

**SUBKONJONKTİVAL QUERCUS POLENİ UYGULAMASI
İLE DENEYSEL ANTERİOR NON GRANÜLOMATÖZ
UVEİT VE ALLERJİK KONJONKTİVİT GELİŞTİRİLMESİ :**

Avni Murat Avunduk*

Mustafa Cihat Avunduk**

Murat İrkeç***

Orhan Bulay****

Bu çalışmanın bir kısmı 1,7 Eylül 1991 tarihinde yapılan XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresinde sunulmuştur.

Akut anterior üveit oftalmolojik hastalarda sık olarak tesbit edilen, gözün uveal dokusunun inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda % 0.015 gibi bir sıklıkta görülmekte ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki körlüklerin % 15 inin nedenini oluşturmaktadır. Ankilozan spondilit, Reither sendromu, HLA-B 27 (+) artropatiler, viral hastalıklar, Yersinia ve Klebsiella enfeksiyonları, Ülseratif Kolitis, Crohn hastalığı, sifiliz gibi sistemik hastalıkların bu hastalıklarla güçlü ilişkileri bilinmesine rağmen, vakaların % 60 - 70 kadarında etiyolojik faktör aydınlatılamamaktadır (1,23). Ancak anterior üveit vakalarının polenler gibi çevresel allerjenlerin en sık görüldüğü ilkbahar ve yaz aylarında artış göstermesi dikkat çekicidir (6, 18).

Allerjik konjonktivit ise insanlarda değişik görünümle ortaya çıkan ve oldukça yaygın olarak görülen, rahatsız edici bir hastalıktır. Allerjik konjonktivitler saman nezlesi, vernal konjonktivit, atopik konjonktivit, kontakt lens kullanımına bağlı konjonktivit, ilaçlara bağlı veya bazı enfeksiyöz ajanlara sekonder allerjik konjonktivitler şeklinde gelişebileceği gibi etyolojisi bilinmeyen bir durum olarak da karşımıza çıkabilir. Saman nezlesi gibi hızlı gelişen konjonktival allerji-

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A.B. Yard. Doç. Dr.

** Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Uzmanı

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Profesörü

Geliş Tarihi : Ocak 26, 1994

Kabul Tarihi : Mart 30, 1995

lerde IgE yolu ile oluşturulan Tip I hipersensitivite reaksiyonlarının rolü iyi bilinmesine karşın, bazı allerjik konjonktivit vakalarında hastaların polenlere karşı cilt reaksiyonu göstermektedirler; ve serumlarında polen spesifik antikor taşımadıkları da bir gerçektir. Bu vakaların büyük bir kısmında polenlere karşı deri sensitivitesi ve serumda polen spesifik IgE antikorları bulunmamasına rağmen göz yaşlarında polen spesifik IgG miktarının arttığı gözlenmiştir (2). Göze uzun süreli lokal ovoalbümin uygulanması ile bu reaksiyonların deneysel olarak oluşturulması başarılmıştır (15). Bu bilgilerin ışığında; polenlere karşı gösterilebilecek Tip I hipersensitiviteden daha farklı birtakım lokal immünolojik reaksiyonların hastalığın etyolojisinde önemli olabileceği görüşü destek görmektedir.

Bu çalışmada anterior non-granülomatöz üveit ve bir grup allerjik konjonktivitinin etyolojisinde polenlerin rolünü göstermek amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Deneyde kan-aköz humor bariyerinin özellikleri nedeniyle rat, tavşan gibi deney hayvanları ekarte edilerek, bu özellikler bakımından en uygun hayvan olan köpek kullanıldı (4). Deney Hayvanları yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarına alınan deney hayvanları anti-paraziter tedaviye tabi tutulup, kuduz aşılı yapıldıktan sonra 6 hafta süresince gözlem altına alındı. Bu süre sonucunda eksternal göz muayeneleri yapılarak, konjonktival hiperemi, silier enjeksiyon, pürülan veya müköpürülan sekresyon bulunduran ve diğer sistemlere ait hastalıkları olan hayvanlar deneyden çıkarıldı. Yukarıdaki şartları taşıyan 20 sağlıklı hayvan deneye kabul edildi.

Subkonjonktival olarak uygulanması planlanan Quercus poleni Fenilpropionoeter ile muamele edildikten sonra (22), santrifüjlenerek kurutuldu. Böylelikle polen % 0.9 luk NaCl ile homojen dağılım sağlanabilecek hale gelirken, aynı zamanda da allerjik özelliklerinin de kaybolmayacağı güvence altına alındı (7). Bütün işlemler sırasında sterilizasyon kurallarına riayet edildi.

Quercus polenin % 0.9 luk NaCl içerisindeki 5 mikrog./10 cc lik solüsyonları 15 er günlük aralıklarla 2.5 ay süresince subkonjonktival olarak sol gözlere enjekte edilirken, sağ gözlere de subkonjonktival % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu yapıldı.

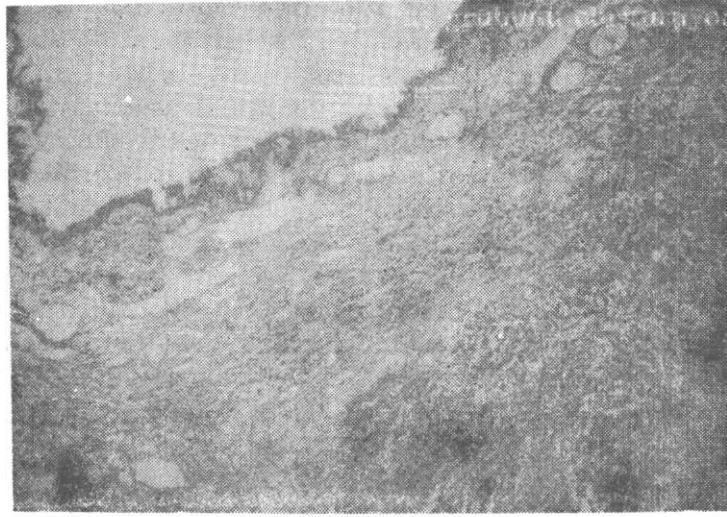
Bu sürenin sonunda deney hayvanlarının her iki gözü enükle edildi. Enükleasyon işlemi 360° konjonktiva diseksiyonunu takiben rektus kaslarının ve optik sinirin kesilmesi şeklinde gerçekleşti. Aynı işlem esnasında konjonktiva örnekleri de alındı. Enükleasyondan sonra bulbus okulilerin içerisine % 10 luk formaldehit enjekte edildi ve pencere açılarak % 10 luk formaldehit içerisinde 24 saat tesbite bırakıldı. Daha sonra bir saat akar suda yıkanarak etil alkol içerisinde 2 saat bekletildi. Bunun sonucunda tesbit olan bulbus okuliler mikrotom jileti ile tüm tabakalar görülebilecek şekilde kesildi. Konjonktiva doku örnekleri 24 saatlik formaldehid tesbitinden sonra diğer aşamalara sokulmadı. Tüm doku örnekleri ototeknikon ile takibe alındı ve bunun sonucunda parafin bloklar hazırlanarak mikrotom ile 6 mikronluk kesitler alındı. Preparatlar Hematoksilen eozin ile boyandı. Uveal bölgede bol miktarda pigment içeren vakalarda boyamadan önce kesitlere potasyumpermanganat ile melanin soldurması işlemi uygulandı (17,20). Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

BULGULAR

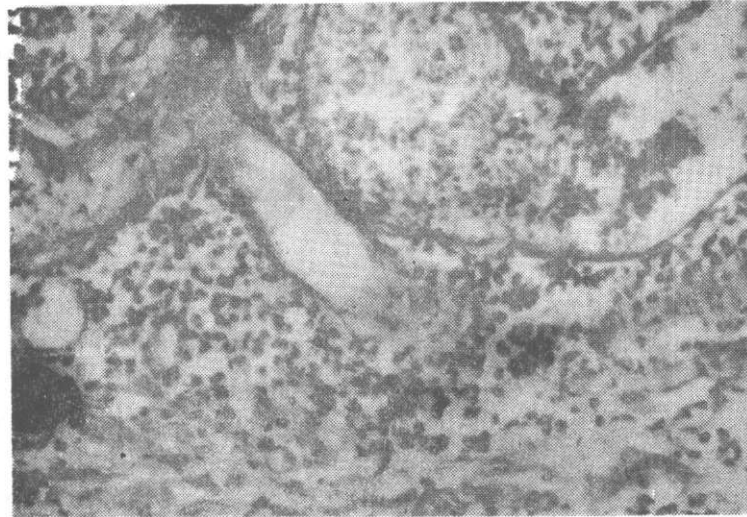
Polen enjeksiyonu uygulanan gözlere yapılan dıştan muayene sonucunda, konjonktival hiperemi, silier enjeksiyon ve alt forniksde follüküler hipertrofinin varlığı tesbit edildi. Polen enjeksiyonu yapılan gözlerde müköpürülen bir sekresyonun varlığı ayrıca dikkat çekiciydi.

Mikroskopik olarak incelemeye alınan bulbus okuli materyallerin belirgin bir patoloji saptanılmazken, konjonktival materyallerde sertleşme, hiperemi ve kalınlaşma % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu yapılan sağ göz konjonktivalarına göre belirgindi.

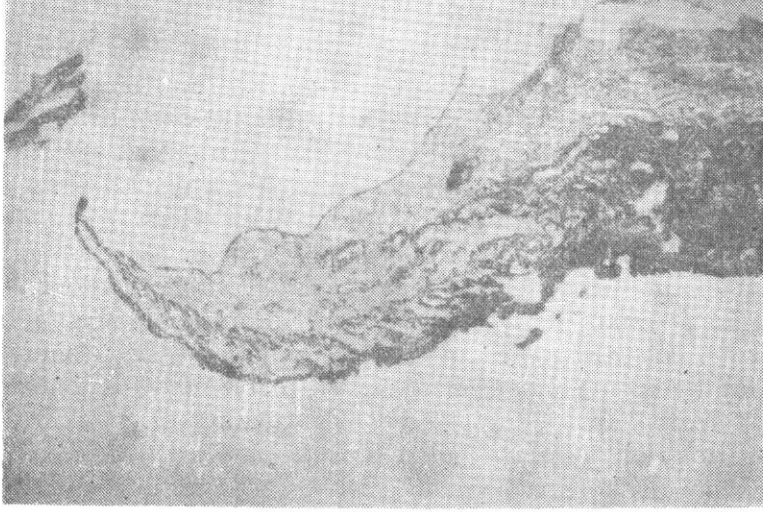
Polen enjeksiyonu yapılan gözlerde histopatolojik inceleme sonucunda, konjonktivalarda belirgin lenfoid follükül oluşturacak şekilde lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin hücresel infiltrasyon ve kapiller proliferasyon izlenmiştir (Şekil I,II). Hücresel infiltrasyon episkleral aralıkta ve skleral perforan damarlar çevresinde yoğunlaşmaktadır. İris ve silier cisimde belirgin ödem ve vazodilatasyon tesbit edilirken, silier cisimde de lenfoplazmositoid hücre infiltrasyonunun varlığı gözlemlendi (Şekil III, IV).



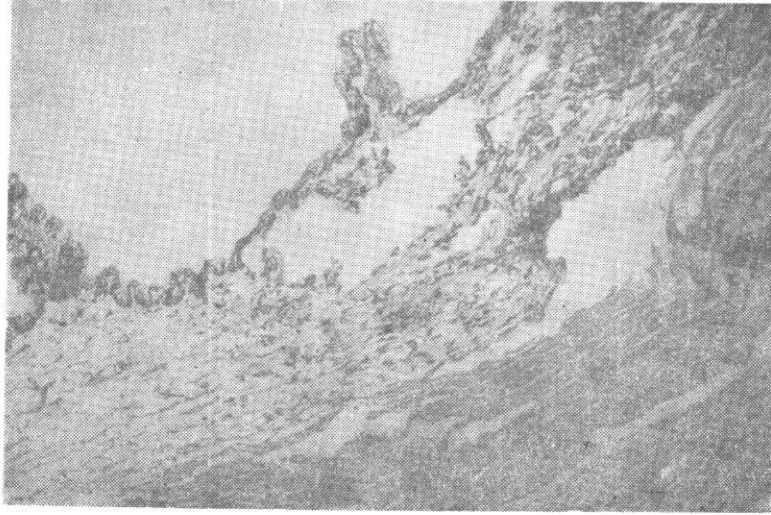
Şekil I : Sol konjonktivalarda alınan doku örneklerinin incelenilmesinde; hemen konjonktiva örtücü epitelinin altından başlayacak şekilde derinlere doğru diffüz yayılım gösteren lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin infiltrasyon görülmekte (HE : 40).



Şekil II : Konjonktiva doku örneklerinde kapiller proliferasyon ile dilate damarlar çevresindeki lenfositler ve plazma hücreleri ayrıntılı bir şekilde görülmekte (HE : X 200).



Şekil III : Silier cismin ödem ve kapiller proliferasyon sonucu şişkin bir hal aldığı görülmekte (HE : X 200).



Şekil IV : Korpus siliarede yaygın ödemle birlikte yer yer izlenen tek tük lenfosit ve plazma hücresi dikkati çekmekte (HE : X 100).

TARTIŞMA

Subkonjonktival saha kanlanma itibarı ile silier cisimle direkt olarak bağlantılıdır. Silier cisim de uveal dokunun bir parçasıdır. Bindiği gibi gözün ön segmentine kan akımı iki uzun arka silier arter ve yedi adet ön silier arterin oluşturduğu irisin büyük arteriel halkası tarafından sağlanmaktadır (19). İrisin büyük arteriel halkası silier cisimde yerleşimlidir (8). Konjonktival damarlar da anterior silier arterlerin dallarıdır. Dolayısıyla subkonjonktival saha ile silier cisim kan akımı açısından birbirleri ile bağlantılıdır. Subkonjonktival sahaya uygulanan polenler kolaylıkla retrograt akımla silier cisime ulaşabileceklerdir. Polenlerin subkonjonktival sahadan silier cisme ulaşabilmelerinin diğer bir yolu da bu iki sahayı birbirine direkt olarak bağlayan perforan skleral venüllerdir (8,19). Ancak tabii şartlarda topikal yolla intraoküler dokulara polen ulaşımı oldukça güçtür ve direncin büyük kısmı da kornea epitel hücreleri tarafından gösterilmektedir. Her insanın hayatı boyunca kornea epitel defektlerine maruz kaldığı düşünülürse, allerjenin uveal dokuya transkorneal yolla ulaşması ihtimal dahilindedir (21). Biz bu çalışmada enjekte edilen polenlerin uveal dokuya kolayca ulaşabilmesi için subkonjonktival enjeksiyonu tercih ettik.

Anterior non granümatöz üveitlerde histopatolojik bulgu olarak ön uveal dokuda ödem, vazodilatasyon ve erken evrede de polimorf çekirdekli lökositlerin varlığı bildirilmektedir. Olay daha da ilerleyince polimorfonükleer hücrelerin yerini lenfoplazmositer hücrelerin alacağı bildirilmektedir (6). Biz de bu çalışmamız sonucunda polen enjeksiyonu yapılan sol gözlerde iris ve korpus siliarede belirgin olmak üzere ödem, vazodilatasyon, lenfoplazmositer infiltrasyon saptadık (Resim : III, IV). Sol gözlerde anterior non granümatöz üveiti destekler bulgular saptanırken, % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu uygulanan sağ gözlerde hiçbir patoloji tesbit edilmedi.

Subkonjonktival yolla polen uygulanması ile meydana gelen anterior non granümatöz üveitin immun patogenezi oldukça karmaşık ve günümüz bilgileriyle açıklaması ise çok daha güçtür. Uveal doku göz içerisinde bulunan antijen ve allerjenlere karşı lokal olarak antikor üretme yeteneğine sahip bir organdır (23). Bu özelliği ile lenfoid bir organ olarak da adlandırılabilir. Antijen ve allerjenlere karşı meydana gelen bu ilk oküler enflamasyon esnasında üretilen spesifik lenfositler uveal doku içerisinde kalmakta ve adeta birer hafıza hücresi olarak davranabilmektedir (5). Dolayısıyla aynı antijen veya allerjen-

lerle bir daha karşılaştıklarında artmış bir immün cevap meydana gelmektedir.

Göz, vücudun diğer sistemlerinden bağımsız olarak, kendi başına bir allergene hipersensitivite reaksiyonu gösterebilme yeteneğine sahip bir organdır ve bu reaksiyonu gösterebilmesi için vücudun genel immün sisteminin reaksiyona katılmasına ihtiyaç yoktur. Nitekim bizim çalışmamızda da % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu yapılan sağ gözlerde herhangi bir histopatolojik değişiklik ve üveit veya konjonktivite ait bir klinik bulgu gözlenilmemiştir. Bu bulgu da göstermektedir ki, sistemik hipersensitivite reaksiyonlarından çok, göz içinde yer alan lokal birtakım immunolojik reaksiyonlar üveit etyolojisinde daha önemli bir yer tutmaktadır.

Subkonjonktival olarak polen uygulanan deney hayvanlarının gözlerinde klinik olarak alt forniks konjonktivasında follüküler hipertrofi, konjonktival hiperemi, mukopürülan sekresyon varlığı gözlendi. Konjonktivaların histopatolojik tetkikinde ise belirgin lenfoid follüküller oluşturacak şekilde lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin hücresel infiltrasyon ve kapiller proliferasyonlar izlenmiştir (Resim : I,II). Bu bulgular allerjik kökenli olduğu düşünülen ve kronik seyirli bir grup konjonktivitte görülen bulgularla uyumludur. Kronik allerjik konjonktivit olarak da adlandırılabilir bir grup hastalıkta belirgin bulgu konjonktivada massif lenfoid hiperplazi olarak tariflenmektedir (15). Allerjik konjonktivitler saman nezlesi, veneral konjonktivit, atopik konjonktivit şeklinde tariflenebileceği gibi etyolojisi bilinmeyen bir durum olarak da karşımıza çıkabilir. Atopik konjonktivitler ve zaman nezlesi gibi akut gelişen allerjik konjonktivitlerde temel sitolojik bulgu konjonktival biopsilerde eozinofil lökosit-mast hücreleri hakimiyeti ve göz yaşında serbest eozinofil lökositler ve polen spesifik IgE antikorlarının varlığıdır (12). Dolayısıyla bu reaksiyonlar Tıp I hipersensitivite reaksiyonlarıdır ve atopik bireylerde ortaya çıkmaktadır. Ancak bazı allerjik konjonktivit vakalarında hastaların polenlere karşı cilt reaksiyonu göstermedikleri ve serumlarında polen spesifik antikor taşımadıkları gözlenmektedir (9). Bu tip allerjik vakalar kronik allerjik konjonktivit olarak adlandırılmakta ve klinik ve histopatolojik olarak ana bulgu lenfoid follüküler hiperplazi olmaktadır. Bu vakaların göz yaşlarında polenlere spesifik IgG nin arttığına daha önce değinilmiştir (2). Göz yaşında IgG nin lokal olarak artması ve serumda herhangi bir IgG veya IgE artışı olmaması gözde sistemik immün sistemden bağımsız olarak gelişen ve Tıp I den farklı birtakım,

lokal immunolojik reaksiyonların hastalığın etyolojisinde önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir (2,9,15). Deneysel olarak follüküler hipertrofi ile belirginleşen bu tip allerjik konjonktivitler daha önce ovoalbumin uygulaması ile geliştirilmesine rağmen (15) polenlerle gerçekleştirilen modele literatürde rastlanılmamıştır.

Çalışma, polenlerle gerçekleştirilen anterior non granüloamatöz üveit ve kronik seyirli allerjik konjonktivit oluşturulmasına ait yapılan ilk deneysel çalışmadır. Yazarlar çalışma ile, bu iki hastalık grubunda polenlerin etyolojik yönünün daha iyi aydınlatılacağına inanmaktadır. Histopatolojik incelemeye ek olarak alınacak ön kamara sıvısı örneklerinden, LT-B (4) ve PG-E (2) tayini yapılması, çalışmanın kapsamını, anlamını ve güvenilirliğini yükseltecektir. LT-B (4) polimorf çekirdekli lökositler için önemli bir kemotaktik ajandır (10) ve üveit ile enflamasyon esnasında aköz humörde arttığı bildirilmektedir (3,16). PG-E (2) ise bir enflamatuvar mediatör konumundadır ve iris ile silier cismin enflamatuvar hastalıklarında aköz humördeki konsantrasyonu yükseltmektedir (11). Prostaglandin sentezinin gerçekleştiği ana intraoküler dokular ise iris ve silier cisimdir (13,14). Bu nedenle ileride imkanlar elverdiği taktirde konuyu bu yönü ile de araştırmayı planlamaktayız.

ÖZET

Quercus polenin % 0.9 luk NaCl içerisindeki steril solüsyonları 15 er günlük aralıklarla subkonjonktival olarak 2.5 ay süresince deney köpeklerinin sol gözlerine enjekte edildi. Bu süre sonucunda hayvanın konjonktivaları ve her iki bulbus okuli materyali histopatolojik olarak incelendi. Anterior non granüloamatöz üveit ve kronik allerjik konjonktivit bulguları saptandı.

Anahtar kelimeler : Anterior non granüloamatöz üveit, Allerjik konjonktivit, Polen, Etiyoloji.

SUMMARY

Experimental models of Anterior non granulomatous uveitis and allergic conjunctivitis with subconjunctival injection of Quercus Pollen in dogs :

We prepared the sterile solution of Quercus Pollen in 0.9 % NaCl and subconjunctivally injected it with in an interval of 15 days for about 2.5 months. After 2.5 months we examined the animal's con-

jonctiva and bulbus oculi histopathology. Anterior non granulomatous uveitis and chronic allergic conjunctivitis were observed.

Key words : Anterior non granulomatous uveitis allergic conjunctivitis, pollen, aetiology.

KAYNAKLAR

1. Avunduk MC Avunduk AM : Akut anterior non granülatöz üveitlerde etyopatogenez. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 44 : 281-294, 1991.
2. Ballow M et al : Pollen specific IgG antibodies in the tears of patients allergic like conjunctivitis. J. Allergy. Clin. Immunol. 73 (3) : 376-380, 1987.
3. Bhattacharjee P Hammond B Salmon GA : Effect of lipooxygenase products on leucocytes accumulation in the rabbit eye. Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriens Res. 9 : 325-330, 1980.
4. Bitto LZ : Species differences in the responses of the eye to irritation and trauma. A hypothesis of divergence in ocular defense mechanism for eye research. Exp. Eye Res. 39 : 807, 1974.
5. Brihnow JF Hall JM : Studies non intravitreal initiation of the immune response invest. Ophthalmol 9-638, 1970.
6. Cassel GH Burrows A Jeffers JB Fischer DH : Anterior non granulomatous uveitis. A seasonal variation. Ann. Ophthalmol. 16 (11) : 1066-1068, 1984.
7. Durham OC : The pollen. Haverst Econ. Bot. 5 : 211, 1961.
8. Ferner H Staubesand S : Sobotta-Becher Atlas of Human Anatomy. Urban S Schwarzenberg München, 1975, pp. 135.
9. Friedlaender MH : Ocular Allergy. J Allergy Clin Immunol 76 (5) : 645-657, 1985.
10. Geotz EJ Pickett W : Nowel structural determinans of the human neutrophil chemotactic activity of leukotriens. Br. J. Exp. Med. 153 : 482-487, 1987.
11. Kao T Pong MP et al. : PG-E (2) and protein release following Nd. YAG laser application to the anterior capsula of rabbit lens. Ophthalmic Surg. 19 : 5, 329, 1989.
12. Karl O : Otopic conjunctivitis. A cytologic examination. Acta Ophthalmol 68 (4); 381-386, 1989.
13. Kass MA Halmberg NJ : Prostaglandin and Thromboxane synthesis by microsomes of rabbit ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci 8 : 166-171, 1979.

14. Keeting PE Lysz TW Centro M et al : Prostaglandin biosynthesis in the rat lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26 : 1083-1086, 1985.
15. Khalmi M et al. : Massive follicular lymphoid hyperplasia in experimental allergic conjunctivitis. *Arch. Ophthalmol.* 107 : 433-438, 1989.
16. Kulkarni PS et al. : Leukotriene B (4) in rabbit paracentesis and endotoxin uveitis models. *ARVO Abstracts.* 27 : 247, 1986.
17. Luna LG : *Manual of histologic staining methods of the AFIP.* McGraw Hill Book Comp., 1969.
18. Matthews KP : Respiratory atopic disease. *JAMA*, 248 (20) : 2587-2610, 1982.
19. Newell FW : *Ophthalmology. Principles and Concepts.* The Mosby Comp. St. Louis. pp : 20-22, 1986.
20. Rossai J : *Ackerman's Surgical Pathology.* The CV Comp. pp : 1886-1887, 1989.
21. Schlaegel TF : Actiologic diagnosis of uveitis. In *Clinical Ophthalmology.* Edited by Duane TD. Philadelphia Harper and Row Co. Chap. 14, 1982.
22. Wodehouse RP : *Pollen grains.* Hofner Publishing Co. New-York, 1965.
23. Woods AC : Non granulomatous uveitis. Definition, etiology, classification and pathogenesis. In *engogenous inflammation of the uveal tract.* Edited by Woods AC. Baltimore Williams B Wilkins Co. Chap. 4. pp : 135-158, 1961.