

## Seboreik Blefaritte İmmünolojik Tablo

### Systemic Immunological Changes in Seborrhic Blepharitis

Dr. Fatma YÜLEK,<sup>a</sup>  
Dr. Nurullah ÇAĞIL,<sup>a</sup>  
Dr. Hasan Basri ÇAKMAK,<sup>a</sup>  
Dr. Emine KALKAN AKÇAY,<sup>a</sup>  
Dr. Şaban ŞİMŞEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>l. Göz Hastalıkları Kliniği,  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Fatma YÜLEK  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
I. Göz Hastalıkları Kliniği, ANKARA  
fatmayulek@yahoo.com.tr

**ÖZET** Çalışmamızda Seboreik blefaritli olgularda sistemik immünolojik enflamatuvar değişikliklerin araştırılması planlandı. Seboreik blefariti olan 27 hasta ile blefarit şikayet ve bulguları olmayan 24 kontrol vakasının Schirmer testi değerleri, flöresein kırılma zamanı (FKZ), serum kantitatif C reaktif protein (CRP), Ig M ve Ig E düzeyleri değerlendirildi. Göz yaşı testlerinden Schirmer değerleri; blefarit grubunda ortalama 15.75±5.20 mm, kontrol grubunda 18.15±3.02 mm olarak ölçülmüştür. FKZ ise blefarit grubunda 5.02±1.69 saniye; kontrol grubunda 9.90±2.25 saniye olarak saptanmış olup iki grup arasında göz yaşı testleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (Schirmer için p: 0.006, FKZ için p: 0.000). CRP düzeyleri; blefarit grubunda ortalama 4.73±2.36 mg/L ve kontrol grubunda 3.13±1.32 mg/L'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.005). Ig M düzeyleri, blefarit grubunda 1.31±0.62 g/L, kontrol grubunda 95±0.27 g/L olup, aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p: 0.01). Ig E düzeyleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Seboreik blefarit hastalarında sistemik enflamasyona bağlı olarak immünolojik tabloda değişiklikler görülebilir. Bu konuda daha fazla immünolojik göstergenin incelenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Blefarit, CRP, Ig M, Ig E, enflamasyon

**ABSTRACT** The aim of the study is to evaluate the systemic immunological changes in seborrhic blepharitis. Twenty seven patients with seborrhic blepharitis and 24 patients without blepharitis were evaluated in terms of Schirmer and fluorescein break-up time (FBUT) scores, serum levels of CRP, Ig M and Ig E. The tear function tests of the groups were significantly different. Schirmer scores of the blepharitis group and of the control group were 15.75±5.20 mm and 18.15±3.02 mm respectively (p value: 0.006). FBUT score of the blepharitis group was 5.02±1.69 seconds and that of the control group was 9.90±2.25 seconds (p: 0.000). Serum levels of CRP was 4.73±2.36 mg/L in the blepharitis group and it was 3.13±1.32 mg/L in the control group. This was a statistically significant difference (p: 0.005). Ig M levels were higher in blepharitis group (1.31±0.62 g/L) than in the control group (0.95±0.27 g/L) This was statistically significant too (p:0.01). Serum levels of Ig E were not significantly different between the two groups. Seborrhic blepharitis may be associated with subclinical systemic immunologic problems. Detailed immunological tests may be helpful in the evaluation of this pathology.

**Key Words:** Blepharitis, CRP, Ig M, Ig E, inflammation

Turkish Medical Journal 2008, 2:1-4

**G**enellikle kapak kenarı enflamasyonu, kirpik diplerinde kabuklanma ve beraberinde kornea ve konjonktiva tutulumu ile seyreden seboreik blefarit, en sık karşılaşılan göz hastalıklarından biridir.<sup>1</sup> Oftalmolojide sık karşılaşılan problemlerden birisi olmasına rağmen seboreik blefaritin patogenezi ve tedavisinde birçok bilinmeyen bulunmaktadır. Patogenezi enflamatuvar reaksiyonların anahtar bir rol oynadığı genel olarak kabul edilen bir gerçektir.<sup>2-6</sup> Blefaritte, özellikle hücrel immünite yoluyla, kronik oküler enflamasyon indüklenmekte, oküler enflamasyon ise blefarit ve göz kuruluğunu arttırarak durumun kısır bir döngüye girmeye

sine neden olmaktadır.<sup>2</sup> İmmunolojik enflamatuar reaksiyon, hem sistemik, hem de lokal etkileşimli olabilmektedir. Bugüne kadar blefaritin etiyopatogenezi konusunda yapılan çalışmalarda, genellikle enflamasyonun lokal etkileri üzerinde durulmuş,<sup>2-4</sup> sistemik enflamasyonun bulguları yeterince dikkate alınmamıştır.

Bu çalışmayla, bu noktaya bir pencere açarak, seboreik blefaritli hastalarda sistemik enflamasyonu destekleyebilecek kantitatif C reaktif protein (CRP) ve serum immünglobulin düzeylerindeki değişiklikleri araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği'ne gözde yanma, batma ve kızarıklık şikayetleri ile başvuran ve seboreik blefarit tanısı alan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir blefarit şikayeti ve bulgusu olmayan yaş ve cinsiyet dağılımı blefarit grubuna uyan 24 birey ile de kontrol grubu oluşturuldu. Blefarit semptomları olarak: gözde yanma, rahatsızlık, yabancı cisim hissi, kaşıntı, zaman zaman dumanlı, bulanık görme ve gözde yorgunluk hissi, ışığa karşı duyarlılık ve aşırı göz kırpma şikayetleri değerlendirildi. Stafilokok ya da demodex gibi bir patojene bağlı blefariti olan, atopi, Sjögren Sendromu ya da akne rozasea gibi belirgin immün cevabın söz konusu olduğu olgular çalışmaya alınmadı. Aktif oküler allerjisi, başka oküler hastalığı, otoimmün hastalığı bulunan, gebeliği olan; hormon ya da dermatolojide akne için kullanılan izotretinoin gibi blefarite neden olabilecek tedaviler alan; son üç ay içerisinde herhangi bir oküler cerrahi geçiren ve kontakt lens kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Olguların tümünde tam oftalmolojik muayene yapıldı.

Anestezisiz Schirmer testinde; Schirmer kağıt şeridi (Sno strips, Chavvin, France) alt forniksın dış 1/3'üne yerleştirilerek, 5 dakika sonra ıslanan kısmı milimetrik olarak ölçüldü. Flörosein kırılma zamanı (FKZ), hastanın gözüne bir damla %10'luk flöresein damlattıktan sonra göz yaşı tabakasında farklı bölgedeki bir noktada ilk kuru noktanın ortaya çıkması için geçen sürenin üç kez ölçülmesi ve bu ölçümlerin aritmetik ortalamalarının alınmasıyla bulundu.

Tüm hastaların kan örnekleri alınarak CRP, Ig M, Ig E düzeyleri türbinodinamik yöntemle (Nefe-

lometre BN2, Dade Behring, Almanya) belirlendi. İstatistiksel olarak Student *t* testi ile iki grup arasında Schirmer ve FKZ sonuçları, CRP, Ig M ve Ig E düzeyleri karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 27 blefarit (15 kadın, 12 erkek, ortalama yaş: 45.26±12.83) ve 24 kontrol (11 kadın, 13 erkek, ortalama yaş: 48.29±8.09) hastası alındı. Gruplar, hastaların yaş (Tablo 1) ve cinsiyet dağılımı açısından homojendi.

İki gruptaki post menopozal bayanların oranı aynıydı (Blefarit grubunda %12, kontrol grubunda %13).

Schirmer ve FKZ sonuçları blefarit grubunda (Schirmer: 15.75±5.20 min: 7, max: 28; FKZ: 5.02±1.69, min: 2, max: 8) kontrol grubuna (Schirmer: 18.15±3.02, min: 10, max: 25; FKZ: 9.90±2.25 min: 6, max:14) göre istatistiksel olarak kısa saptandı (Tablo 1) (Schirmer için p: 0.006, FKZ için p: 0.000).

CRP düzeyleri, blefarit grubunda (4.73±2.36 mg/L, min: 2.98, max: 10.40) kontrol grubuna (3.13±1.32 mg/L, min: 0.83, max: 7.44) göre yüksek saptandı (p: 0.005). Ig M düzeyleri, blefarit grubunda 1.31±0.62 g/L (min: 0.19, max: 2.43), kontrol grubunda 0.95±0.27 g/L (min: 0.55, max: 1.58) olup, aradaki fark anlamlıydı (p:0.01). Ig E düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu (Blefarit grubunda 71.71±68 min: 0.55, max: 320; kontrol grubunda 59.43±55.5, min: 17.92, max: 277.50) (p:0.60) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Günümüzde oküler enflamasyonun, kuru göz<sup>2</sup> ve blefaritte<sup>3-5</sup> önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir. Özellikle blefarit, kronik bir enflamasyon olması nedeniyle gerek göz yaşı bileşenleri üzerinde ve gerekse de enflamasyon ürünleri üzerinde etkide bulunarak kuru göz tablosunun oluşumuna ve kronik bir süreç olarak devamına katkıda bulunmaktadır.<sup>3-5</sup> Blefaritin erken tanısı ve tedaviye yönelik sağaltım önlemlerinin etkin bir şekilde uygulanması, kuru göz tedavisinde vazgeçilemez bir aşama olarak kabul edilmektedir.

Seboreik blefaritte de -birincil öncelikle görülmemekle beraber- önemli bir faktör, meibomian bez

**TABLO 1:** Olguların yaş ve göz yaşı fonksiyonları.

|               | Seboreik Blefarit |         |         | Kontrol    |         |         | p değeri |
|---------------|-------------------|---------|---------|------------|---------|---------|----------|
|               | Ort±SD            | Minimum | Maximum | Ort±SD     | Minimum | Maximum |          |
| Yaş           | 45.26±12.83       | 19      | 67      | 48.29±8.09 | 25      | 68      | 0.32     |
| Schirmer (mm) | 15.75±5.20        | 7       | 28      | 18.15±3.02 | 10      | 25      | 0.006*   |
| FKZ (sn)      | 5.02±1.69         | 2       | 8       | 9.90±2.25  | 6       | 14      | 0.000*   |

**TABLO 2:** Olguların CRP, IgM ve Ig E düzeyleri.

|              | Seboreik Blefarit |         |         | Kontrol    |         |         | p değeri |
|--------------|-------------------|---------|---------|------------|---------|---------|----------|
|              | Ort±SD            | Minimum | Maximum | Ort±SD     | Minimum | Maximum |          |
| CRP ( mg/L ) | 4.73±2.36         | 2.98    | 10.40   | 3.13±1.32  | 0.83    | 7.44    | 0.005    |
| Ig M         | 1.31±0.62         | 0.19    | 2.43    | 0.95±0.27  | 0.55    | 1.58    | 0.01     |
| Ig E         | 71.71±68          | 0.55    | 320     | 59.43±55.5 | 17.92   | 277.50  | 0.60     |

disfonksiyonudur. Meibomian bezlerin tıkanması, meibum birikimi, inflamasyon ve bakteriyel kolonizasyonu arttırır.<sup>3-5</sup> Bakteriyel lipazlar, nonpolar wax ve sterol esterleri trigliserit ve yağ asitlerine (polar lipidler) çevirerek, normal meibum yapısını değiştirirler.<sup>6</sup> Polar lipidler, gözyaşı aköz tabakasında kolayca difüzyonla müsin tabakaya geçerek, bu tabakanın hidrofobik hale gelmesine neden olurlar.<sup>7</sup> Normal yapısı bozulmuş olan meibumun erime noktası, oküler yüzey sıcaklığının üstüne çıkar,<sup>4</sup> meibum donar ve bezleri tıkayarak enflamasyonu arttırır. Patoloji bu şekilde kısır bir döngüye girer.

Göz yüzeyinde de aktif ve kuvvetli bir immün cevap bulunmaktadır. Lokal hücreler ve serumdan kaynaklanan çeşitli peptid ve koruyucu molekül aileleri göz yüzeyinde gösterilmiştir.<sup>7</sup>

Çalışmamızda, seboreik blefaritte immünolojik cevabın sistemik yönünü değerlendirmek için, sistemik enflamasyonda önemli bir gösterge olan serum kantitatif C reaktif protein (CRP)<sup>8</sup> Ig M ve Ig E düzeyleri olgular arasında karşılaştırıldı. Pnömonokok bakterilerinin kapsülüne yapışma yeteneği nedeniyle bu şekilde adlandırılan CRP, bakteriyel fosfolipidlere bağlanarak, fagositlerin bunları bağlamasını sağlar ve kompleman aktivasyonunda rol oynar. Enfeksiyonun akut safhasında serum seviyeleri yükseldiği için, bir akut faz reaktanı olarak kabul edilir.<sup>9</sup> Ig M, bakterilerin polisakkaridden zengin kapsüllerine karşı başlıca geliştirilen antikör olarak kompleman aktivasyonunda ve bakteriyel fagositozda rol alırken, immün cevabın akut safhasında önemli yer

tutar.<sup>10</sup> Ig E ise, parazitlerin eozinofiller yoluyla ortadan kaldırılması ve hipersensitivite reaksiyonlarında rol alan bir antikördür.<sup>10</sup> Serum CRP ve Ig M seviyeleri ile, hastalarda akut bir enflamasyon bulgusu araştırdık. Serum Ig E düzeyi ile ise, ülkemizde sık karşılaşılabilen muhtemel akut bir paraziter enfeksiyona geliştirilen immün cevabın, daha önce gösterildiği gibi,<sup>11</sup> blefaritle ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

Çalışmamızda, CRP düzeyleri blefarit grubunda, istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulundu. Klinik olarak, iki grup arasındaki fark, çok önemli gibi görünmese de, CRP yüksekliğinin bu patolojideki sistemik enflamatuvar cevabı destekleyen bir bulgu olabileceğini düşünebiliriz.

Ig M düzeyleri, blefarit olgularında anlamlı olarak yüksekti. Ancak hiperimmünglobulinemi kabul edilecek düzeyde değildi. Ig E düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu. Çeşitli immün yetmezlik tabloları ve blefarit birlikteliğini bildiren çalışmalar izlenmektedir.<sup>12-14</sup> Örneğin selektif immünglobulin M eksikliği ile birlikte kronik blefaritin önemli bir komplikasyonu olan şalazyon sıklığında artış olabileceği bildirilmiştir.<sup>12</sup> Kronik dermatit ve blefariti olan bir baba oğulda da anormal nötrofil fonksiyonu, serumda artmış Ig G ve Ig E, bakır düzeyleri saptanmıştır.<sup>13</sup> Ülseratif olmayan meibomianitli hastalarda, göz yaşında Ig A ve Ig G düzeylerinde yükselme izlenmediği daha önce bildirilmiştir.<sup>14</sup> Bizim hastalarımızda izlediğimiz Ig M ve Ig E yüksekliği bu patolojideki enfla-

matuar cevabın sistemik özelliklerini yansıtabilir. Ancak daha önce bahsedilen immün yanıtta problemi olan olgularda<sup>12,13</sup> izlendiği şekilde genetik bir immünolojik hastalıktan da kaynaklanabilir. Bunu daha detaylı immünolojik testlerle aydınlatmak mümkün olabilir.

Çalışmamızda, Schirmer ve FKZ değerleri, kontrol grubundaki olgulara oranla blefaritli olgularda daha kısa bulunmuştur. Schirmer I testinde, 5 dakikada 10 mm'nin altı, aköz göz yaşı eksikliği için tanısal olarak bildirilirken, bu değerlerin sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin düşük olduğu, 5mm'in altında bir kaç ölçümün testin spesifitesini arttırdığı belirtilmektedir.<sup>15</sup> Seboreik blefarit hastalarında, Schirmer sonuçlarının çok düşük olması beklenmeyebilir, ancak tam tersine kuru göz neticesinde gelişen kronik enflamasyona bağlı olarak, göz yaşı salınımı da, bu hastalarda normal düzeylerde olmayabilir.<sup>2,3</sup> Tabii 10 mm'nin üzerindeki Schirmer değerlerinin klinik öneminin olmayabileceğini de akılda tutmak gerekir. Bu tip yüksek Schirmer ölçümleri testte kullanılan kağıt şeridin irritasyonundan kaynaklanabilir.

Göz yaşı film tabakasının kırılmasında iki önemli faktör rol alabilir: Bu faktörler; gözyaşı mün tabakasındaki van derWaals kuvvetlerinin etkisiyle bu

tabakanın instabilitesi ya da bozulması ve hidrofilik mün tabakanın lipid kontaminasyonu sonucu hidrofobik hale gelmesidir.<sup>16</sup> FKZ için, 10 sn'nin altı genelde patolojik olarak değerlendirilir.<sup>17</sup> Meibomian bez sekresyonlarının ve yapısının, göz kırpma refleksinin bozulması ya da oküler yüzeyin homojen ıslanmasını bozan patolojiler ile FKZ kısılır.<sup>16,17</sup>

Bu sonuçlar, daha önce bildirilen yayınlarla birlikte değerlendirildiğinde,<sup>9-11</sup> seboreik blefarit hastalarında, sistemik immünolojik bozuklukların da altta yatan önemli bir problem olabileceği düşünülebilir. Bunların büyük bir kısmı, çok ağır seyretmeyerek, sublinik bir immün yetmezlik tablosu sergileyebileceği gibi ağır bir immün yetmezlikde söz konusu olabilir. Nitekim Wiskott-Aldrich sendromunda (egzema ve rekürren enfeksiyonlar ve X'e bağlı kalıtım gösteren bir immün yetmezlik) kapaklarda egzema ve blefarit, sık bildirilen göz bulguları arasındadır.<sup>18</sup>

Seboreik blefaritte, söz konusu olan enflamatuvar cevap<sup>2-5</sup> da, bazı immünolojik değişikliklere neden olabilir. İmmün yetmezliklerin diğer tiplerinde göz bulguları içinde blefaritin ayrıca değerlendirilmesi ve seboreik blefarit hastalarında daha detaylı immünolojik testlerin yapılması bu konuyu aydınlatılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Mothers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JW. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991; 10: 277-85.
2. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004; 78: 409-416.
3. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Survey Ophthalmol*. 1996; 40: 343-67.
4. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 438: 319-326.
5. Zengin N, Tol H, Gündüz K, Okudan S, Balevi S, Endoğru H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 1995; 14: 144-146.
6. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol stimulated *Staphylococcus aureus* growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34: 2291-2296.
7. McDermott AM. Defensins and other antimicrobial peptides at the ocular surface. *Ocul Surf*. 2004;2:229-47.
8. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals Med* 2000;32: 274-278.
9. Abbas AK, Lichtman AH. Effector Mechanisms of Immune Responses. In: Abbas AK, Lichtman AH, editors. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia; Elsevier Saunders 2005; 294.
10. Abbas AK, Lichtman AH. Effector Mechanisms of Immune Responses. In: Abbas AK, Lichtman AH, editors. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia; Elsevier Saunders 2005; 204-205.
11. Schopf L, Luccioli S, Bundoc V, Justice P, Chan CC, Wetzel BJ, Norris HH, Urban JF Jr, Keane-Myers A. Differential modulation of allergic eye disease by chronic and acute ascari infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2772-80.
12. Kıratlı HK, Akar Y. Multiple recurrent hordeola associated with selective IgM deficiency. *J AAPOS*. 2001; 5: 60-1.
13. Wheeland RG, Thurmond RD, Gilmore WA, Blackstock R. Chronic blepharitis and pyoderma of the scalp: an immune deficiency state in a father and son with hypercupremia and decreased intracellular killing. *Pediatr Dermatol* 1983;1:134-42.
14. Seal DV, McGill JI, Jacobs P, Liakos GM, Goulding NJ. Microbial and immunological investigations of chronic non-ulcerative blepharitis and meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 604-11.
15. Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 436-41.
16. Hecht KA, Straus H, Denny M. Normal physiology of the ocular surface. In: Hecht KA, Straus H, Denny M, Taylor F, Garrett M, eds. *External Disease and Cornea*. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, 2001. p.56-7.
17. Mackie IA, Seal DV. Confirmatory tests for the dry eye of Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:220-3.
18. Guss RB, McCulley JP. Abnormal immune responses in the ocular presentation of Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann Ophthalmol* 1982; 14:1058-60.