

Tekrarlayıcı Herpetik Stroma Keratiti; İmmünolojik Bir Yaklaşım

Güzin İskeleli (*), Yıldız Camcıoğlu (**), Günnur Deniz (***), Nilüfer Akova (****), Bayram Kıran (*****), Osman Ş. Arslan (*)

ÖZET

Amaç: Tekrarlayıcı herpetik stroma keratiti (HSK) olan olgularda lenfosit altgrupları ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerinin aktivitesinin araştırılması.

Yöntem: Çalışma grubu, tekrarlayıcı HSK tanısı konulmuş yaş ortalaması 35.3 ± 6.2 (en az 24-en çok 44 yaş) olan 5'i erkek, 6'sı kadın 11 hastadan, kontrol grubu ise yaş ortalaması 24.3 ± 8.0 (en az 16-en çok 30 yaş) olan 4'ü kadın, 6'sı erkek 10 normal kişiden oluşmaktadır. Hasta grubunun kanında sitomegalovirüs, toksoplazma ve rubella antikoru bakılmış, gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testi olarak prufiye protein derivesi (PPD) çalışılmıştır. Her iki grupta immünoglobulin (Ig) seviyeleri ve alt grupları nefelometri ile ölçülmüştür. Periferik kan örneklerinde lenfosit alt grupları FACSCalibur ile, NK hücre aktivitesi antikandidal indeks (AKİ) metodu ile saptanmıştır. İstatistiksel analiz için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda sitomegalovirüs IgG %100 (+) ve IgM %100 (-), toksoplazma IgG %27.3 (+), rubella IgM %100 (-) olarak saptanmıştır. PPD, tüm hastalarda (+) olarak bulunmuştur. IgG düzeyinin hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmasına karşılık ($p=0.07$) IgA, IgM ve IgG alt grupları gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Hücre yüzey antijenlerinden CD3, CD4, CD19, CD20 ve CD16 molekülü açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşılık, CD8⁺ sitotoksik T lenfositleri yüksek oranda saptanmış ($p=0.003$) ve buna paralel olarak CD4/CD8 oranı hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olarak belirlenmiştir ($p=0.021$). NK hücre aktivitesi ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.011$).

Tartışma: Periferik kan lenfosit alt gruplarında ve fonksiyonlarında izlenen değişiklikler, tekrarlayıcı herpetik stroma keratitine karşı olan doğal immünitede CD8⁺ T hücrelerinin ve NK hücre aktivitesinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayıcı herpetik stroma keratiti, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi

(*) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
(**) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı
(***) Doç. Dr., İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı
(****) Serbest Uzman Doktor
(*****) Dr., İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Prof. Dr. Güzin İskeleli, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 34303 Aksaray - İstanbul e-mail: guzinsikeleli@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 28.02.2003
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 20.08.2003
Kabul Tarihi: 18.02.2004

SUMMARY

Recurrent Stromal Herpetic Keratitis; an Immunological Approach

Purpose: To determine the activities of lymphocyte subgroups and natural killer (NK) cells in recurrent herpetic stromal keratitis (HSK).

Material & Method: The study group consisted of 11 patients, including 5 male and 6 female diagnosed to have HSK with a mean age of 35.3 ± 6.2 years (range 24-44). The control group consisted of 10 healthy subjects including 4 female and 6 male with a mean age of 24.3 ± 8.0 years (range 16-30). Cytomegalovirus, toxoplasma and rubella antibodies were analyzed in the patient group and for delayed hypersensitivity skin test; purified protein derivation (PPD) was performed. Immunoglobulin (Ig) levels and subgroups were evaluated in both groups using nephelometry. In the peripheral blood sample, lymphocyte subgroups were determined using FACSCalibur while NK cell activity was determined using anticandidal index (ACI). Mann Whitney U test was used for statistical analysis.

Results: In herpetic group the findings revealed were cytomegalovirus IgG 100% (+), and IgM 100% (-), toxoplasma IgG 27.3% (+), rubella IgM 100% (-). PPD was found (+) in all patients. The IgG level was higher in the patient group than the control group ($p=0.07$) while IgA, IgM and IgG subgroups did not show any statistically significant difference between the groups. Although there was no statistically significant difference between the patient and control groups with regard to cell surface antigens CD3, CD4, CD19, CD20 and CD16 molecules; CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes was found statistically higher ($p=0.003$) and therefore the CD4/CD8 ratio was found statistically lower in the patient group when compared to that of the control group ($p=0.021$). NK cell activity was significantly lower in the patient group ($p=0.011$).

Conclusion: The variations observed in the peripheral blood lymphocyte subgroups and functions show that CD8⁺ T cells and NK cell activity are key factors in the natural immunity against recurrent herpetic stromal keratitis.

Key Words: Recurrent herpetic stromal keratitis, natural killer (NK) cell activity.

GİRİŞ

Herpetik stroma keratiti (HSK) bir dizi immünopatojenik işlemler sonucu gelişen, körlüğe neden olabilen bir hastalıktır. Doğal immüniteye özgü hücrel ve moleküler efektörler [doğal öldürücü hücreler (natural killerler; NK), makrofajlar, polimorf nüveli lökositler (PMN), interferon (IFN) ve kompleman] herpes simpleks virüsüne (HSV) karşı cevapta önemli rol oynamaktadır (1). Zayıf hücre NK cevabı ve/veya hiç NK hücre aktivitesi olmayışı ile viral enfeksiyona ve virüs ile ilişkili hastalıklara aşırı duyarlılık arasında çarpıcı bir ilişki olduğu bilinmektedir (2). Bu çalışmada fare herpetik stroma keratitinde tanımlanan multipl immünopatojenik mekanizmaların saptanması amacı ile tekrarlayıcı herpetik stroma keratiti olan olgularda lenfosit alt grupları ve NK hücreleri aktivitesi araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ

Hasta ve Kontrol Grupları

Tekrarlayıcı HSK olan 11 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması 35.3 ± 6.2

(en az 24 - en çok 44 yaş) olup, hastaların 6'sı kadın, 5'i erkektir. Hastaların HSK ile takip süresi ortalaması 7 ± 4.4 yıl (en az 2 -en çok 12) ve bu süre içinde tekrarlama sıklığı ortalaması 5.1 ± 3.5 (en az 2 - en çok 7) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu 4'ü kadın, 6'sı erkek olmak üzere toplam 10 sağlıklı kişi olup yaş ortalaması 24.3 ± 8.0 (en az 16 -en çok 39 yaş) dir.

Viral Seroloji

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hasta grubunun kan örneklerinde sitomegalovirüs, toksoplazma ve rubella antikorları çalışılmıştır.

Deri Testi

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testi olarak purifiye protein derivesi (PPD), Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uygulanmıştır.

İmmünoglobulin Ölçümü

İmmünoglobulin (Ig) düzeyleri ve IgG alt grupları Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji Laboratuvarı'nda nefelometri ile ölçülmüştür.

Hücre Yüzeyi Antijenlerinin Saptanması

Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı'nda, periferik kan örneklerinde lenfosit alt grupları saptanmıştır. Bunun için; 100µl heparinize periferik venöz kan, 30 dakika, oda sıcaklığında uygun dilüsyondaki fare monoklonal antikor (mAbs) paneli ile işaretlenmiştir. Çalışmada kullanılan mAbs kaynak ve özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Eritrositlerin parçalanmasını sağlayan eritici solüsyon ["Lysing solution" (FACS^{KM} - Becton Dickinson, USA)] eklendikten sonra 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilen hücreler fosfat tamponu (PBS, pH:7.0) ile iki kez yıkanmış ve FACS-Calibur (Becton Dickinson, USA) cihazında değerlendirilmiştir (3).

Anti-Kandidal İndeks (AKİ)

NK hücre aktivitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), İmmünoloji Anabilim Dalı'nda anti-kandidal indeks (AKİ) metodu ile saptanmıştır. NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini saptamak için kolorimetrik yöntem kullanılmıştır (4). Periferik kan mononükleer hücreler (PKMH) fikal izolasyon medyumuna ile (Gibco, Life Technologies, UK) izole edildikten sonra, monositler 37°C ve %5CO₂ atmosfer basıncında bir saat otolog serum ile inkübasyon sonucu uzaklaştırılmıştır. Maya hücreleri (Candida stelloidia) kristal viyole ile boyanıp Lugoll ile stabilize edilmiş ve hedef T^h hücreleri olarak ve monositleri uzaklaştırılmış PKMH'ler efektör 'E' hücreleri olarak kullanılmıştır. Maya hücreleri, efektör hücreleri ile mikropalak içinde 1:1 oranında, 37°C ve %5CO₂ atmosfer basıncında 2 saat inkübe edilmiş ve optik dancite (OD), mikropalak okuyucusunda 550 nm'de ölçülmüştür.

AKİ %'si; (Test OD - Spontan OD / Maksimum OD - Spontan OD) x 100 formülü kullanılarak tespit edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Kontrol grubu ve hasta grubu değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Sitomegalovirüs, Toksoplazma ve Rubella Antikorları

Hastalar sitomegalovirüs, toksoplazma ve rubella enfeksiyonları açısından serolojik olarak değerlendirildiğinde; sitomegalovirüs IgG

%100 (+) ve IgM %100 (-), toksoplazma IgG %27.3 (+), rubella IgM %100 (-) olarak saptanmıştır.

Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testi olarak uygulanan PPD, hastaların tümünde pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 2).

İmmüoglobulin Seviyeleri

Hasta grubunda sadece total IgG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmış (p=0.07), IgG alt grupları, IgA ve IgM seviyeleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Hücre Yüzey Antijenleri

Total T hücre belirteci olan CD3, yardımcı T (Th) lenfositlerinin belirteci olan CD4, B hücre belirteci olan CD19, CD20 ve NK hücre yüzey belirteci olan CD16 molekülü açısından hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamasına karşılık, CD8⁺ sitotoksik T lenfositleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p=0.003). Buna paralel olarak CD4/CD8 oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (p=0.021) (Tablo 4).

NK Hücre Aktivitesi

AKİ metodu kullanılarak saptanan NK hücre aktivitesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.011) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Herpetik stroma keratiti non-nekrotizan (sık) ve nekrotizan (nadir) olarak gruplandırılmakta ve non-nekrotizan keratit, endotel yetersizliğine bağlı olarak bula-

Tablo 1. Monoklonal Antikorların (mAb) kaynak ve özellikleri

| mAb | Kaynak | Özellikler |
|----------|--------|--|
| CD3/CD19 | Ancell | CD3, T hücreleri; CD19, B hücreleri |
| CD4/CD8 | Dako | CD4, yardımcı T hücreleri (Th); CD8, sitotoksik T hücreleri ve NK hücre alt grupları |
| CD16 | Dako | Fcγ RIII; NK hücreleri, makrofajlar, nötrofiller |
| CD20 | Dako | Bütün B hücreleri |

Tablo 2. Hastaların gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testi sonuçları

| Hasta | PPD |
|-------|-------|
| 1 | 10 mm |
| 2 | 15 mm |
| 3 | 13 mm |
| 4 | 18 mm |
| 5 | 30 mm |
| 6 | 30 mm |
| 7 | 20 mm |
| 8 | 22 mm |
| 9 | 15 mm |
| 10 | 13 mm |
| 11 | 10 mm |

nıklık yapan stroma ödemi nedeniyle diskiform keratit olarak da adlandırılmaktadır (1). Konak faktörlerinden kalıtsal özelliklerin, sistemik immünolojik hastalıkların (atopi), diğer immün yetersizliklerin ve aşırı duyarlılık durumlarının, herpetik antijene karşı oluşan reaksiyonun doğası ve şiddeti üzerinde rol oynadıkları uzun zamandır düşünülmektedir (5). Son çalışmalar farklı immünopatojenik mekanizmaların tek başına veya bir arada sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir (1). Hem hümmoral ve hem de hüccresel cevaplar, HSV enfeksiyonuna karşı yanıtta, hastalığın yayılmasında ve lokal dokuda patolojik sekeli sınırlamada sorumludur (6). HSV-1 enfeksiyonu sonucu

enfeksiyon bölgesinde gelişen immün yanıt, virüsün yok edilmesinde veya aynı virüsle enfeksiyonun tekrarına karşı korunmada etkili rol oynamaktadır. HSV-1 enfeksiyonu ve HSV'ne özgü efektör sistemde, gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri reaksiyonlarından sorumlu T hücreleri (CD4⁺), sitotoksik T lenfositleri (CD8⁺) ve IgG antikorlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Sitotoksik T lenfositlerinin enfeksiyon bölgesinden virüsün yayılmasını önlemede etkili olmalarına karşılık, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynayan hücreler ise enfeksiyonun sonlandırılmasında ilk sırada görev alırlar. Virüsü nötralize edebilme ve HSV-1 ile tekrarlayıcı enfeksiyonlardan korunmada, başta IgG antikorları olmak üzere NK hücreleri, makrofajlar, polimorf nüveli lökositler, IFN ve kompleman sistemi de HSV'ne karşı cevapta etkili rol oynarlar (1).

B lenfositleri hem mukoza düzeyinde indüksiyonda ve hem de efektör mekanizmalarda etkilidir. Bu nedenle, epitelin sitolizis ile hasarını önlemede etkili rolleri vardır. Salgısal IgA en iyi tanımlanmış efektör komponenttir (7). Çalışmamızda total IgG seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmasına karşılık, IgG alt grupları, IgA ve IgM seviyelerinin normal seviyede bulunması, tekrarlayıcı HSK'li hasta grubunda genel olarak hümmoral açıdan defekt olmadığını göstermekle beraber, total IgG seviyesindeki anlamlı yükseklik, organizmanın tekrarlayan enfeksiyona yanıtı olarak değerlendirilebilir. Hasta grubundaki IgG yüksekliği, virüs nötralizasyonunda etkili rol oynadıklarının da göstergesidir (Tablo 3).

Anti-asialo-GM1 antikorları ile NK-hücreleri uzaklaştırılmış C57BL/6 farelerine HSV-1'in göze inokülasyonunun, kontrol C57BL/6 fareleri ile karşılaştırıldığında, yaşam süresini etkilediği gösterilmiştir (yaşama ola-

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının immünooglobulin seviyelerinin medyan ve ortalama \pm standart sapma (SD) değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları

| | Hasta (n:11) | Kontrol (n:10) | Z;p | |
|------|-----------------------------|----------------------------|-----------|---------|
| IgG | 1220 (1280.18 \pm 293.60) | 980 (1045.75 \pm 198.32) | 1.80;0.07 | Anlamlı |
| IgG1 | 789 (793.09 \pm 252.53) | 645 (652.90 \pm 156.56) | 1.54;0.12 | AD |
| IgG2 | 357 (342.27 \pm 99.41) | 328 (304.0 \pm 104.68) | 0.88;0.32 | AD |
| IgG3 | 81 (77.45 \pm 21.88) | 60 (63.90 \pm 25.52) | 1.21;0.22 | AD |
| IgG4 | 31 (31.54 \pm 14.44) | 19 (36.36 \pm 26.17) | 0.29;0.76 | AD |
| IgA | 190 (211.27 \pm 85.76) | 172 (199.63 \pm 68.86) | 0.62;0.53 | AD |
| IgM | 108 (119.63 \pm 45.03) | 146 (143.27 \pm 56.53) | 0.85;0.39 | AD |

AD: anlamlı değil

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu T, B ve NK hücre oranlarının medyan ve ortalama \pm standart sapma (SD) değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları

| | Hasta (n:11) | Kontrol (n:10) | Z;p | |
|---------|-------------------------|--------------------------|------------|---------|
| CD3 | 73 (71.45 \pm 10.47) | 71.35 (68.64 \pm 7.89) | 0.77;0.43 | AD |
| CD4 | 45.5 (46 \pm 9.64) | 42.95 (43.35 \pm 5.53) | 0.60;0.54 | AD |
| CD8 | 32.5 (31.20 \pm 7.34) | 23.35 (23.23 \pm 2.20) | 2.99;0.003 | Anlamlı |
| CD4:CD8 | 1.44 (1.54 \pm 0.50) | 1.83 (1.83 \pm 0.17) | 2.30;0.021 | Anlamlı |
| CD19 | 10.0 (10.57 \pm 3.20) | 11.85 (11.16 \pm 2.99) | 0.74;0.45 | AD |
| CD20 | 10.0 (11.09 \pm 3.01) | 9.50 (10.40 \pm 2.0) | 0.46;0.644 | AD |
| CD16 | 15 (16.88 \pm 5.75) | 18.35 (18.33 \pm 4.30) | 0.81;0.41 | AD |

AD: anlamlı değil

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun AKİ değerleri oranlarının, medyan ve ortalama \pm standart sapma (SD) değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları

| | Hasta (n:11) | Kontrol (n:10) | Z;p |
|-----|--------------------------|--------------------------|------------|
| AKİ | 40.30 (38.89 \pm 9.25) | 49.50 (49.20 \pm 2.47) | 2.54;0.011 |

AKİ: Antikandidal kolorimetrik indeks

sılığı: NK hücreleri yok edilmiş farelerde %12, kontrol grubu farelerde %100 oranında). Aynı çalışmada, CD8+ T hücreleri yok edilmiş farelerde yaşama olasılığı %80, CD4+ T hücreleri yok edilmiş farelerde %100 ve makrofajları yok edilmiş farelerde %85 oranında saptanmış, ek olarak NK hücreleri yok edilmiş farelerde diğer gruplarda görülmeyen HSV-1 ile oluşmuş kornea skarı tespit edilmiştir (8). Tamesis ve arkadaşları herpes stroma keratitinin gelişiminde NK hücrelerinin rolünü inceledikleri çalışmada, NK hücresi eksik C57BL/6J-bej fareler ile NK hücresi olan C57BL/6J- siyah fareleri karşılaştırmışlar ve bej farelerin siyah fareler kadar HSK'ne dirençli olduklarını göstermişlerdir (9). Aynı araştırmada farklı farelerde (BALB/c Igh-1 disparate congenic) NK hücre yokluğunun etkileri incelendiğinde, C.AL-20 (Igh-1d) farelerin nekrotizan HSK'ne karşı genellikle duyarlı oldukları ve bu farelerde *in vivo* NK hücre-eksikliğinin, HSK'nin sıklığını ve şiddetini anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. NK hücreleri uzaklaştırılmış C.AL-20 farelerde oluşan kornea infiltratları incelendiğinde ise T hücreleri ve makrofajların yoğun olarak saptanmasına karşılık NK hücreleri görülmemiştir. Bu bilgiler HSK fare modelinde NK hücrelerinin önemini desteklemektedir (9).

Metcalf'ın 1979 yılında başlayan çalışmaları, HSK patogeneğinde T hücrelerinin rolü üzerine odaklanmasına karşılık günümüzde T hücre alt gruplarının primer patojenik önemi hakkında bir fikir birliği oluşmamıştır (10). Bununla birlikte, IFN γ salgılayan CD4+ yardımcı T hücre alt grubunun HSK patogeneğinde rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1). Bizim çalışmamızda *in vivo* T hücre fonksiyonunu değerlendirmek için uygulanan gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri reaksiyonu ve rutin BCG aşısı tüm hasta grubunda T hücre fonksiyonlarının normal olduğunu göstermektedir.

HSV enfeksiyonuna karşı doğal immünitede rol oynadığı düşünülen NK hücre aktivitesi (11), sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubumuzda daha düşük olarak saptanmıştır. Sonuçlarımızın aksine Brandt ve Salkowski, fare akut HSV-1 oküler enfeksiyon modelini kullanarak BALB/c farelerinde 4 ayrı HSV-1 türü ile oluşturulan kornea enfeksiyonunu takiben, dalak NK aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (11). Onlar, NK hücre aktivitesinin virus tipinin virulansı ile kısmen ilişkili olduğunu, ancak NK sitotoksitesite artışı gözlenmesine rağmen, farelerde şiddetli oküler hastalık geliştiğini veya ensefalitten hayvanların kaybedildiğini belirtmişlerdir (11). NK hücreleri yok edilmiş ağır kombine immün yetmezlikli (Severe Combine Immun Deficient, SCID) farelerde, HSK sıklık ve şiddetinin klinik ve histopatolojik olarak azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (12). Çalışmamızda, CD8+ sitotoksik T hücrelerinde saptanan anlamlı ölçüdeki artış, CD3-CD16+ CD8+ NK hücre alt grubu ile bağlantılı olabileceğini düşündürmekle birlikte, NK hücre aktivitesinde saptanan düşüşle paralellik göstermemektedir. Sitotoksik T hücrelerindeki artış, CD4/CD8 oranını da paralel olarak etkilemekte ve CD4/CD8 oranında anlamlı düşü-

şe neden olmaktadır (Tablo 4). Düşük NK hücre aktivitesi bulguları, HSV enfeksiyonlarına karşı duyarlılığın artışı ile ilişki olduğunu ve göz dokularının HSV-1 ile primer enfeksiyonunun, atipik sistemik immün yanıtın yol açtığı klinik bir tablo olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, periferik kan lenfosit alt gruplarında ve fonksiyonlarında izlenen değişiklikler, tekrarlayıcı herpetik stroma keratitine karşı oluşan doğal immunitede, CD8+ T hücrelerinin ve NK hücre aktivitesinin önemli rol oynadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Streilein JW, Dana MR and Ksander BR: Immunity causing blindness: five different paths to herpes stromal keratitis. *Review Immunology Today*. 1997; 18: 443-449.
2. Biron CA: Activation and function of natural killer cell responses during viral infections. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9: 24-34.
3. Babcock GF, Dawes SM: Immunophenotyping using fixed cells. In: Darzynkiewicz Z, Robinson JP, Crissman HA eds. *Methods in cell biology, flow cytometry*, 2 nd edition. San Diego, California, Academic press inc 1994; 81-102.
4. Gülay Z, İmir T: Kolorimetrik bir yöntemle doğal hücrel sitotoksitenin ölçülmesi. *Mikrobiyol Bült*. 1995; 29: 73-84.
5. Pavan-Langston D: *Clinical Disease, Herpetic Infections*. In *The Cornea*, Smolin G, Thoft RA eds. Boston. Little, Brown and Company. 1994; 191.
6. Holland EJ, Mozayeni RM, Schwartz GS: Herpes Simplex Keratitis. In *Cornea, Cornea and External Disease: Clinical Diagnosis and Management*. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. eds. St Louis. Mosby-Years Book Inc. 1997; 1194.
7. Brandtzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN, Jahnsen FL, Johansen FE, Nilsen EM and Yamanaka T: Regional specialization in the mucosal immune system: What happens in the micro compartments? *Review Immunology Today*. 1999; 20: 141-151.
8. Ghiasi H, Cai S, Perng GC, Nesburn AB, Wechster SL: The role of natural killer cells in protection of mice against death and corneal scarring following ocular HSV-1 infection. *Antiviral Res*. 2000; 45: 33-45.
9. Tamesis RR, Messmer EM, Rice BA, Dutt JE, Foster CS: The role of natural killer cells in the development of herpes simplex virus type-1 induced stromal keratitis in mice. *Eye*. 1994; 8: 298-306.
10. Metcalf JF, Hamilton DS and Reichert RW: Herpetic keratitis in athymic (nude) mice. *Infect Immun*. 1979; 26: 1164-1171.
11. Brandt CR, Salkowski CA: Activation of NK cells in mice following corneal infection with herpes simplex virus type-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33: 113-120.
12. Bouley DM, Kanangat S, Rouse BT: The role of the innate immune system in the reconstituted SCID mouse model of herpetic stromal keratitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996; 80: 23-30.