

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinikai (igazgató: Berta András egyetemi tanár)¹ és az Immunológiai Intézet (igazgató: Rajnavölgyi Éva egyetemi tanár)² közleménye

Autokeratoplasztika kapcsán végzett citokinmeghatározások

FODOR MARIANN,¹ KOLOZSVÁRI BENCE,¹ RAJNAVÖLGYI ÉVA,²
GOGOLÁK PÉTER,² PETROVSKI GORAN,¹ BERTA ANDRÁS¹

Célkitűzés: Különböző citokinek könnybe történő szekréciójának összehasonlítása perforáló kontralaterális autokeratoplasztika (AKP) és allokeratoplasztika után.

Betegek és módszerek: AKP után könnymintát gyűjtöttünk két betegről. Műtét után 1 évvel az autograft az „A” beteg esetében tiszta, a „B” beteg esetében parciálisan dekompenzált volt. Kontrollként 10 beteg komplikációmentes allograftja szolgált. A könnymintákban áramlási citométerrel mértük meg az IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, TNF- α , INF- γ , IP-10 és RANTES koncentrációját. A kontrollok citokinadataira empirikus trendvonalat illesztettünk.

Eredmények: Az „A” betegnél az IL-1 β , IL-10, IL-13, IL-17 és INF- γ koncentrációja a trendvonal alatt, a „B” betegnél a fölött volt. Az IL-6, IL-8 és RANTES koncentrációja az „A” betegnél többnyire a trendvonal alatt, a „B” betegnél többnyire a fölött volt. Az IP-10 koncentrációja az „A” betegnél a trendvonal fölött, a „B” betegnél az alatt volt.

Következtetések: A citokin koncentrációk komplikációmentes AKP esetében jelentősen különböznek az allokeratoplasztikán átesett kontrollokétól. Komplikált AKP esetében azonban az allokeratoplasztikához hasonló citokinváltozásokat tapasztaltunk, ami bizonyítja, hogy az allogenetikus reakció nem az egyetlen faktor, mely a citokinszekréciót befolyásolja.

Kulcsszavak: citokin, könny, autokeratoplasztika, autotranszplantáció

Fodor M, Kolozsvári B, Rajnavölgyi É, Gogolák P, Petrovski G, Berta A: Cytokine determinations in tears following contralateral autokeratoplasty

Purpose: To compare the kinetics of cytokine secretion in tears of patients following contralateral autokeratoplasty (AKP) with that in patients who have undergone allokeratoplasty.

Methods: Tear samples were collected from 2 patients following AKP. After a follow-up period of 1 year, one autograft was clear (patient A), while the other was partially decompensated (patient B). The control group consisted of 10 eyes after allokeratoplasty with clear grafts. The concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, TNF- α , γ -INF, IP-10 and RANTES were measured by CBA. Empirical trend lines were fitted to the cytokine concentrations of the controls.

Results: The concentrations of IL-1 β , IL-10, IL-13, IL-17 and γ -INF in patient A were below the trend line, whereas those in patient B were above it. In patient A, the concentrations of IL-6, IL-8 and RANTES tended to be below the trend line, while in patient B above it. The concentration of IP-10 was continuously above the empirical trend in patient A, and always below it in patient B.

Conclusion: The cytokine concentrations after contralateral uncomplicated AKP differed markedly from those after allokeratoplasty. Similar changes in cytokine levels in human tears have been observed after complicated AKP and in homografts, suggesting that the allogeneic response may not be the only factor influencing the kinetics of cytokine release after homografting.

Keywords: autokeratoplasty, cytokine, tears, penetrating keratoplasty, autotransplantation

A szaruhártya-átültetés a leggyakrabban és legrégebb óta végzett solid organtranszplantáció.¹⁵ Az átültetett szaruhártya dekompenzációja azonban gyakori, és a nem túl jó hosszú távú túlélésért elsősorban az allograft rejekciója a felelős. A veseátültetések 5 éves túlélése 90%, ezzel szemben a szaruhártya-átültetéseké 60%.¹⁵ A szaruhártya-átültetés műtétechnikai fejlődése töretlen, azonban a grafttúlélés növelése az immunbiológiai tudás gyarapításában rejlik.¹⁵

A kontralaterális autokeratoplasztika (AKP) igen ritkán végzett műtéti beavatkozás, melynek feltétele, hogy a szaruhártya-átültetésre váró beteg donor szeme látásképességgel nem rendelkezik, de a corneája ép. A műtét

jellegénél fogva (saját szövet) kizárja az immunreakció lehetőségét.⁵ Az AKP-ról beszámoló közlések ritkaságszámba menő esetriportok.^{13,14,16} A nemzetközi szakirodalomban elérhető egyik legkorábbi közlés *Alberth*-től származik 1957-ből.¹ Az AKP segítségével tanulmányozható a műtéti trauma okozta, rejekciós folyamatok kivételével zajló immunológiai történések.

A citokinek, mint az immunválasz mediátorai, alapvető szerepet töltenek be a cornealis allo- és autoimmunizálásban. Annak ellenére, hogy az első sikeres humán szaruhártya-átültetés már több mint egy évszázaddal ezelőtt megtörtént, még mindig kevés az információ a normális gyógyulási folyamatokban és a rejekcióban részt vevő ci-

tokinekről.³ Mivel más szövetek és szervek primer graft-diszfunkciójával kapcsolatosan igazolták a citokinek és egyéb mediátorok patofiziológiai szerepét, így a megelőzésben és a terápiában is egyre nagyobb az érdeklődés az anti-citokin és anti-kemokin terápiával kapcsolatban.⁸ A citokinek posztoperatív szerepét vizsgálva meglehetősen ritka a szingenikus cornealis állatmodell,^{9,21,22} humán autokeratoplasztikával kapcsolatos kutatásról pedig ismereteink szerint nincs közlés. A Debreceni Szemklinikán két esetben elvégzett AKP-t követően éltünk a lehetőséggel, hogy könnyből citokineket határozzunk meg.

Célul tűztük ki, hogy kontralaterális autokeratoplasztika után az alábbi mediátorok kinetikáját meghatározzuk:

- proinflammatorikus citokinek: IL-1 β , IL-17, IL-18, TNF- α ;
- anti-inflammatorikus és pleiotrop citokinek: IL-6, IL-10, IL-13 and INF- γ ;
- kemokinek: IL-8, RANTES and IP-10.

Hipotézisünk szerint cornealis auto- és allokeratoplasztika esetén a különböző mediátorok szintje eltér. Célunk volt továbbá megvizsgálni AKP után, nem rejekció miatt kialakult graftdiszfunkció esetén a citokinek szintjeiben bekövetkező változásokat.

Betegek és módszerek

Prospektív módon, kontralaterális autokeratoplasztikán átesett két betegünk alsó könnymeniscusából műtét előtt, majd azt követően egy éven át, meghatározott rendszerességgel, stimulálás nélkül könnymintát gyűjtöttünk. Mindkét komplikációmentes műtétet egyazon operatőr végezte (prof. B. A.) retrobulbáris anesztéziában 2010 januárjában. Az autokeratoplasztikához az „A” beteg chorioidea-melanoma miatt enukleált bulbusa szolgáltatta a donor corneát, melynek indikációja gyulladási és éreződési nélküli centrális corneahomály volt. A donor cornea endothelsejtszáma 2650 sejt/mm² volt. Egy évvel később a transzplantátum tiszta, a beteg tumormentes. A látásélességet amblyopia korlátozza (legjobb korrigált látásélesség: 0,3). A „B” beteg esetében a donor cornea endothelsejtszámát korábbi műtét csökkentette (1800 sejt/mm²). A vak szem nem tökéletes corneája került beültetésre a beteg másik szemébe, melynek transzplantált corneája korábbi immunológiai rejekció miatt szürkült el. Az autológ transzplantáció alapos klinikai megfontolásból (rekeratoplasztika, érezett recipiensbe való beültetés) és a felvilágosított beteg kifejezett és dokumentált kérésére történt. Egy évvel később a transzplantátum részleges dekompenzációja terápiás kontaktlencse illesztése mellett mérséklődött, azonban szekunder glaucoma és egyéb komplikáció nem lépett fel. A betegek adatait és az AKP indikációit az 1. táblázat tartalmazza. AKP után a betegek lokális anti-

1. táblázat. Kontralaterális autokeratoplasztikán átesett betegek adatai

	„A” beteg	„B” beteg
Kor (év)/nem	66 / férfi	57 / férfi
A recipiens szem műtét előtti legjobban korrigált látásélessége	Szem előtt olvas ujjat	0,02
A donor szem műtét előtti legjobban korrigált látásélessége	Excentrikusan 0,06	Fényérzés nélküli
A recipiens szem műtéti indikációja	Leucoma corneae és amblyopia	Transzplantátum rejekciója (első átültetés indikációja corneaperforáció volt)
A donor szem látáscsökkenésének oka	Intraocularis melanoma	Retinaleválás
A donor cornea műtét előtti endothelsejtszáma (sejt/mm ²)	2650	1800
1 évvel a műtét után a recipiens szem korrigált látásélessége	0,3	0,1
A recipiens szem látásélességét csökkentő ok	Amblyopia	Corneaoedema
Egyéves követési idő után az átültetett autograft állapota	Tiszta	Cornea részleges dekompenzációja terápiás kontaktlencse viselése mellett

2. táblázat. Allokeratoplasztikán átesett kontrollok adatai

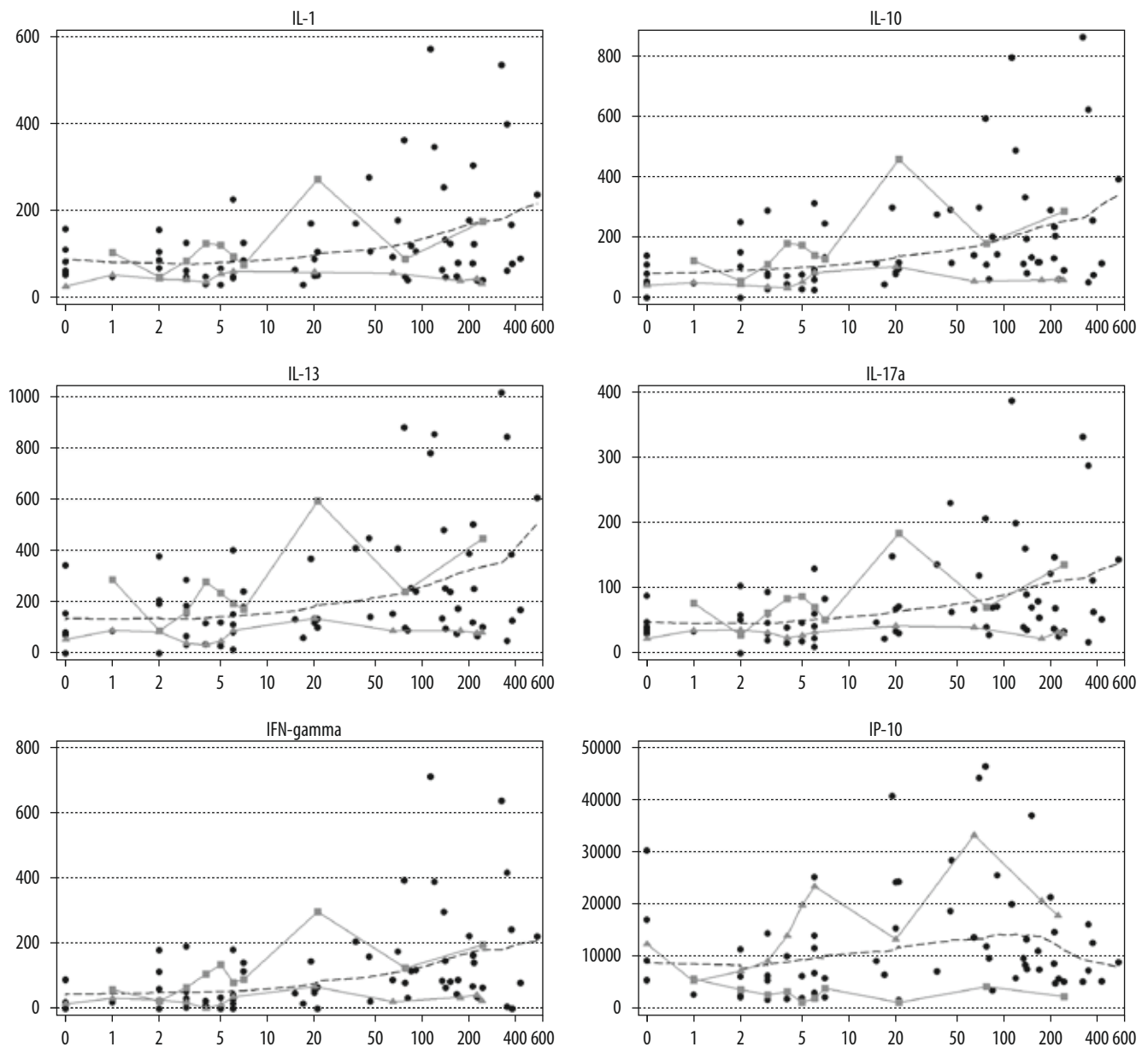
	Nem	Kor (év)	Műtéti indikáció
1	Nő	34	Dystrophia corneae maculosa (Groenouw II.)
2	Nő	32	Keratoconus
3	Nő	46	Nagy astigmia miatti rekeratoplasztika
4	Férfi	50	Leucoma vascularisata corneae
5	Férfi	21	Keratoconus
6	Nő	79	Dystrophia corneae endoepitheliale (Fuchs)
7	Férfi	64	Dystrophia corneae maculosa (Groenouw II.)
8	Nő	57	Keratopathia bullosa
9	Férfi	34	Keratoconus
10	Férfi	57	Autograft donor

biotikum- és szteroidkezelésben részesültek 3 hétig, majd ezt követően fokozatosan csökkenő dózisban kaptak szteroidcseppet. A szteroid korai elhagyása csökkentette a másodlagos szemnyomás-emelkedés és a sebgyógyulás gátlásának kockázatát.

A kontrollcsoportot 10 beteg 10 komplikációmentes allotranszplantált szeme alkotta. Egy év után valamennyi transzplantátum tiszta volt. A kontrollok adatait a 2. táblázat tartalmazza. A vizsgálatba bevontak nem szedtek olyan gyógyszert, amely befolyásolta volna a könnytermelést, valamint immunológiai eredetű betegségben nem szenvedtek. A Helsinki deklarációt betartva, a betegek beleegyezésével történtek a könnymintavételek. A donor corneákat maximum egy hétig tároltuk Optisol-GS-ben (Bausch&Lomb, USA). Műtét utáni rutin terápiát (szteroid- és kezdetben antibiotikum-szemcsepp) egy évig

alkalmaztunk, két beteg szisztémás kezelést is kapott (iv./po. szteroid) rekeratoplasztika, illetve vaszkularizált recipiens miatt.

Könnygyűjtés előtt réslámpával minden beteget megvizsgáltunk, alacsony fényerő mellett, hogy a reflexes könnyezést elkerüljük. A könnygyűjtés a műtét napján reggel 7.30 és 8.00 között, az első cseppentés előtt, majd ezt követően minden egyes szemészeti kontroll alkalmával történt. Stimulálás nélkül, atraumatikusan steril üvekapillárisba gyűjtöttük a könnymintákat, érzéstelenítő csepp adása nélkül, az alsó könnymeniscusból, ügyelve arra, hogy a szemfelszint és a szemhéjat ne érintsük. A mintavételi idő minden esetben pontosan 2 perc volt, a levett könny mennyiségét feljegyeztük. A levett könnymintákat 15 percen belül, centrifugálás nélkül $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra fagyasztottuk le a felhasználásig. A pipettázási és hígítási hibák elkerülése végett azokat a könnymintá-



1. ábra. IL-1, IL-10, IL-13, IL-17, INF- γ és IP-10 könnyben mért koncentrációja (pg/ml) kontrolloknál (minden mérési eredmény = •; empirikus trend = -----), komplikációmentes autokeratoplasztika („A” beteg tiszta grafftal=▲), és komplikált, dekompenzálódó autokeratoplasztika esetén („B” beteg parciális autografft-diszfunkcióval=■) a műtétek utáni posztoperatív napokban

kat, amelyek 4 μ l alattiak voltak, kizártuk a vizsgálatból. Néhány esetben „száraz szem” miatt nem tudtunk könnymintát gyűjteni. Összesen 98 könnymintát mértünk és értékeltünk.

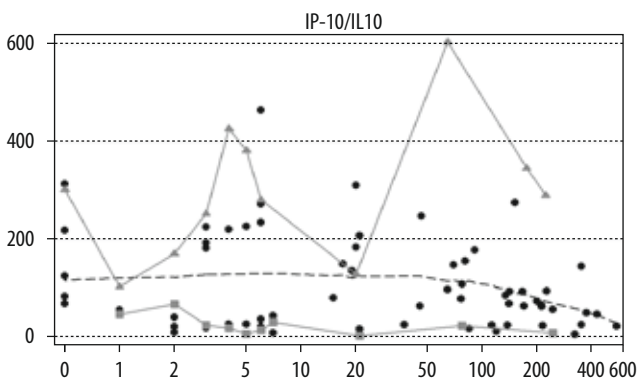
A citokinek (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, TNF- α , INF- γ , IP-10 és RANTES) koncentrációját cytometric bead array (CBA) technika alkalmazásával áramlási citométerrel (FACS Array cytometer, BD Biosciences Immunocytometry Systems, San Jose, CA) végzett mérések alapján határoztuk meg. Combined FlowCytomix™ Simplex Kit-eket használtunk, kombinációban a megfelelő FlowCytomix Basic Kit-tel (eBioscience, Bender MedSystems GmbH, Bécs, Ausztria). Az adatokat FlowCytomix Pro 2.3 software-rel értékeltük ki. A mérési határok: IL-1 β : 4,2 pg/ml; IL-6: 1,2 pg/ml; TNF- α : 3,2 pg/ml; INF- γ : 1,6 pg/ml; IL-10: 1,9 pg/ml; IL-13: 4,5 pg/ml; IL-17A: 2,5 pg/ml; IL-18: 3,34 pg/ml; IP-10: 6,0 pg/ml; IL-8: 0,5 pg/ml; RANTES: 25 pg/ml.

A könnyminták citokinkoncentrációját és az IL-10-hez viszonyított arányát az auto- és allokeratoplasztikán átesett betegeket összehasonlítva szóródási diagramon ábrázoltuk. A kontrollok követési adatainak empirikus trendjét helyi súlyozású regressziós simításos elemzéssel határoztuk meg (magyarázó változóként a napban mért követési időt véve). Az így kapott görbéket és a két beteg vonaldiagramként megjelenített követési adatait ráhelyeztük a megfelelő szóródási diagramokra.

Eredmények

Egy évvel a perforáló szaruártya-átültetések után az egyik autograft kivételével valamennyi transzplantátum tiszta volt. Az irreverzibilis parciális autograft-dekompenzáció oka valószínűleg a preoperatív alacsonyabb cornealis endothelsejtszám volt, de biztosan nem rejekciós immunológiai folyamat következménye, mivel ezt a homológ autograft ténye kizárja. Az általunk vizsgált valamennyi citokin minden beteg esetében az egész követési idő alatt detektálható volt.

A korai posztoperatív szakban egyik citokin tekintetében sem volt különbség sem az allogenetikus és az autogenetikusan grafftátültetett betegeket összehasonlítva, sem



2. ábra. Az IP-10/IL-10 koncentráció aránya kontrolloknál (minden mérési eredmény = •; empirikus trend = -----), komplikációmentes autokeratoplasztika („A” beteg tiszta transzplantátummal = ▲), és komplikált autokeratoplasztika („B” beteg parciális autograft-diszfunkcióval = ■) a posztoperatív napokban kifejezve

pedig a későbbiekben dekompenzálódó és a komplikációmentes autokeratoplasztikán átesett betegek könnymintáit összehasonlítva.

Az IL-1, IL-10, IL-13, IL-17 és INF- γ hasonló mintázatot mutatott a követési idő alatt. Ezen citokinek koncentrvenségek kisebb koncentrációban voltak kimutathatók a komplikációmentes autokeratoplasztika esetében, végig a kontrollok empirikus vonala alatti szinteket mértünk (1. ábra). Ezen citokinek szintje a parciálisan dekompenzálódó transzplantátum esetében csaknem végig a kontrollok empirikus vonala felett volt kimutatható. Az autograft-diszfunkció esetén tehát megváltozik a könnyben mérhető citokinek koncentrációja. A késői posztoperatív szakban ezen citokinek nemcsak az allograft adott választ módosítják, és lehet szerepük a kilöködési reakcióban is, hanem részt vesznek a cornea nem immunológiai eredetű funkcióvesztésében, a cornealis dekompenzáció patomechanizmusában.

A legfeltűnőbb különbséget a két autokeratoplasztikán átesett beteg citokinkoncentrációja között az IP-10 esetén mértük (1. ábra). Komplikációmentes autokeratoplasztikánál kifejezetten magas IP-10-koncentrációt detektáltunk, nemcsak a korai posztoperatív szakban, hanem az egész követési időt tekintve is. Ezen tiszta autografttal rendelkező beteg könnyben mért IP-10-koncentrációja folyamatosan a kontrollok empirikus vonala felett helyezkedett el, míg a parciálisan dekompenzálódott autokeratoplasztika esetén mértük a legkisebb koncentrációkat a teljes követési idő során.

Az IL-6, IL-8 és RANTES koncentrációja a komplikációmentes autokeratoplasztika esetén kicsit kisebb, a dekompenzálódott autokeratoplasztika esetén kicsit nagyobb koncentrációkat mutatott a kontrollok empirikus vonalához képest. Az IL-18 és TNF- α koncentrációja egyetlen időpontban sem különbözött az auto- és az allokeratoplasztikán átesett betegek eseteiben, továbbá a komplikált és komplikációmentes autokeratoplasztikán átesett két beteg között sem találtunk különbséget. Ez azt jelezheti, hogy a részleges transzplantátumdekompenzáció esetén nem változik meg érdemben ezen citokinek szekréciója, bár időnként egy-egy koncentrációkiugrás azért észlelhető.

A parciálisan dekompenzálódott autograft esetében a proinflammatorikus citokinek koncentrációja kissé megemelkedett, úgymint az IL-1 β és IL-17; az IL-10, IL-13 és INF- γ , valamint az antiinflammatorikus citokinek szintje is kissé magasabb volt, mint az allograft-kontrolloké.

A komplikációmentes autograft esetében a könnyben mért valamennyi citokin koncentrációja kifejezetten kisebb volt, az IP-10 kivételével. Ennek megfelelően a könny IP-10/IL-10 aránya kifejezetten alacsony volt a tiszta autograft esetében (2. ábra).

Megbeszélés

A szaruártya-átültetések hosszú távú sikerét veszélyezteti a cornea endothelijének dekompenzációja és az immunológiai rejekció.¹⁶ Ezek következménye a transzplantátum elszürkülése és a látásélesség drasztikus csökkenése.

Mindezek miatt a szemészeti immunológiai kutatásokban prioritás a grafterteltség komplex mechanizmusának vizsgálata.^{2,6,7} A cornealis autotranszplantáció az allograftrejekció lehetőségét eleve kizárja.^{1,13,14,16} A donor szövetrel való kontaktusa révén a könny egyedülálló lehetőségét biztosít az auto- és allogeikus válasz vizsgálatához.

Vizsgálatunk az első, mely immunmoduláló mediátorokat vizsgál könnyből perforáló, kontralaterális autokeratoplasztikát követően, a grafterteltséget is tanulmányozva. Meglepően az IP-10 koncentrációja a komplikációmentes autografnál volt kiemelkedően magas, míg az autograft elégtelensége esetén végig kis koncentrációkat mértünk. Az IL-6, IL-8, RANTES, IL-18 és TNF- α esetében viszont nem észleltünk különbséget az auto- és allotranszplantációk között.

A komplikációmentes AKP esetén mért alacsony INF- γ és IL-13 összhangban van azzal a megfigyeléssel, miszerint mindkét citokin szükséges az immunrendszer aktivációjához és a rejekció immunológiai folyamatának elindításához.^{2,4,8,9,20,21} Mindkét citokinnek azonban ezenkívül más szerepe is lehet, hiszen a dekompenzált autograft esetében nagyobb koncentrációt mértünk. Jelenleg nem ismert, hogy ez oka vagy következménye a grafterteltségnek. A csökkent endothelsejtszám stromaödemát okoz, melyhez a műtét okozta extra sejtszámvesztés is hozzáadódik. Vajon ezek a citokinek az átültetett cornea tisztán maradását segítik, vagy csak a sejtvesztéget mutatják, ez jelenleg is kutatás tárgya.

Sem az IL-18, sem a TNF- α tekintetében nem találtunk különbséget az auto- és allograftok között, illetve a kompenzált és dekompenzált autograftok között. Az alacsony esetszám miatt azonban ez nem zárja ki a szerepüket a nem immunológiai grafterteltségben vagy az antigénfelismerésben. Az IL-6, IL-1, IL-10 és IL-17 a legnagyobb koncentrációban a dekompenzált autografnál volt mérhető, majd az allograftoknál, végül a legkisebben a komplikációmentes AKP-nál. Szerepüket cornealis rejekciónál már kimutatták, közülük az IL-1, IL-6 és a TNF- α a normális sebgyógyulásban is részt vesz.^{2,4,12} A nagy IL-6-koncentráció a dekompenzáldó autograft esetében nem meglepő, hiszen számos elülsőszegmentum-betegségben is nagy koncentrációban van jelen ez a pleiotrop citokin. Az IL-6 és IL-10 fokozott cornealis expresszióját mutatták ki állati allotranszplantációk esetében, de autograftok esetében csak rövid ideig tartó expresszió volt kimutatható.²¹ Allograftok esetében általunk mért magas IL-10-koncentráció a grafterteltség gátlásában is közrejátszhat.^{10,12}

A kemokinek a szemfelszíni homeosztázisban, a cornealis immunprivilegiumban és az allogenetikus válaszban is szerepet kapnak.^{7,22} Az általunk vizsgált mindhárom kemokin (IP-10, IL-8 és RANTES) szerepe igazolt allograftrejekcióban, valamint az IL-8 szerepét a cornealis endothel-diszfunkcióban (keratopathia bullosa) is kimutatták.^{3,4,9,22} A RANTES szerepét a transzplantátum rejekciójában azonban humán csarnokvízből végzett vizsgálatok nem igazolták.³ Kutatásunk során a komplikációmentes AKP esetén detektáltuk a legalacsonyabb RANTES-koncentrációt. Az IP-10 a Th1 citokinek szek-

récióját növeli, a Th2 citokinekét csökkenti, így érthető a rejekcióban játszott szerepe. Meglepő módon azonban a komplikációmentes AKP esetében mértük a vizsgálat során a legnagyobb IP-10-koncentrációt, ami látszólag ellentmond az IP-10 eddig ismert funkcióinak. Magyarázatként szolgálhat, hogy az IP-10 szerepét az autoimmunitás folyamataiban is bizonyították,¹⁹ emellett pedig angiogenezisgátló hatása is van.¹⁷ A citokinek paradox hatása színesíti a helyzetet, indokolttá téve az IP-10 auto- és alloimmunitásban betöltött szerepének további vizsgálatát. Kutatások igazolták az IP-10 szerepét a szervtranszplantációkat követő korai elégtelenség során.^{8,22} A magas szervtranszplantáció előtti szérumszint az akut rejekció és a krónikus vasculopathia kialakulását jelezheti előre.¹⁸ A könny IP-10-koncentrációja sokkal nagyobb, mint a szérumszintje szervtranszplantációk után, ami igazolja a lokális termelődését és még izgalmasabbá teszi a szerepét. Habár egy eset kapcsán bizonyítani nem tudjuk, vizsgálatunkból mégis következtethetünk a cornealis graft IP-10 által történő tisztán maradására. Vizsgálatunk eredményeit csak részben lehet összehasonlítani a humán vaszkularizált szervtranszplantációkkal, és különösen óvatosan az állatmodellel.

Vizsgálatunk limitációs faktorai a következők:

1. A csupán két autotranszplantált beteg miatt csak leíró statisztika készülhetett. Ilyen csekély számú beteg adataiból becsült különbségek a mértékükhöz képest óhatatlanul nagy varianciájúak, így nehezen igazolhatók az általános statisztikai szignifikancia-kritériumok mellett. Mindezek miatt a negatív eredmények óvatos értékelést kívánnak.
2. A betegek és kontrollok műtégi indikációja és kezelése a legnagyobb igyekezetünk ellenére is különbözött.
3. A humán közlések hiánya miatt eredményeinket sok esetben csak állatkísérletek eredményeivel tudtuk összehasonlítani, melyek azonban nem ültethetők át minden esetben. Azonban ismerve ezeket a limitációkat, az eredményeink rávilágítanak arra a tényre, hogy az alloimmunitás folyamatában számos citokin vesz részt, és az endothel-diszfunkció miatti autograft-elégtelenség igen komplex folyamat.

Megfigyeléseink összhangban vannak Liu és mtsai megállapításaival, miszerint cornealis allograftok esetében jelentősen megváltozik a citokinek összetétele és mennyisége a syngraftokhoz képest.¹¹ Az azonban, hogy az IP-10 alacsony szintje mennyiben felelős a cornea dekompenzációjáért, irodalmi közlések hiányában még további bizonyításra vár. A csökkent preoperatív endothelsejtszámú autograft következményei ugyanis számosak lehetnek. A műtét miatt tovább sérült endothelsejtek különböző citokinek szekretálnak, melyek újabb sejteket vonnak be a folyamatba, a könnyfilm komplex immunológiai szerepét színezve. Nemcsak a Th2, hanem a Th1 és Th17 citokinek is szerepet játszanak az autograft nem immunológiai dekompenzációjában.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy kutatásunk az első vizsgálat, mely multiplex citokinek határoz meg könnyből humán cornealis autotranszplantáció után. Primer autograft-elégtelenség okozta parciális dekompenzá-

ció vizsgálatunkban a könnyben emelkedett IL-1, IL-10-, IL-13-, IL-17-, INF- γ -, IL-6-, IL-8- és RANTES-szinttel járt együtt. Hasonló citokinváltozásokat tapasztaltunk rejekciómentes allokeratoplasztikánál, ami arra utal, hogy az allogetikus reakció nem az egyetlen faktor, mely a citokinszokrációt befolyásolja. Ezen citokinek a graftelégtelenséget, a szövétkárosodást, a posztoperatív gyógyulást és a varratok okozta hatásokat is jelezhetik. Komplikációmentes autokeratoplasztika esetében a citokinkoncentrációk ugyanakkor jelentősen különböznek az allokeratoplasztikán átcsatolt kontrollokétól. Az IP-10 szintje egyértelműen és kifejezetten különbözött a komplikált és nem-komplikált autograftok között, ami rávilágít az IP-10 jelentőségére autotranszplantáció esetén és a graftdekompenzáció folyamatában. A kis esetszám miatt további vizsgálatok szükségesek eredményeink megerősítéséhez, az auto- és allostroktív graftdekompenzáció pontos megismeréséhez és a citokinek prognosztikus jelentőségének meghatározásához.

Irodalom

- Alberth B.: A case of autokeratoplasty; replacement of donor defect by lyophilized human cornea. *Ophthalmologica* 1957; 133: 61-64.
- Chen H., Wang W., Xie H., Xu X., Wu J., Jiang Z., Zhang M., Zhou L., Zheng S.: A pathogenic role of IL-17 at the early stage of corneal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2009; 21: 155-161.
- Flynn T.H., Mitchison N.A., Ono S.J., Larkin D.F.: Aqueous humor alloreactive cell phenotypes, cytokines and chemokines in corneal allograft rejection. *Am J Transplant* 2008; 8: 1537-1543.
- Funding M., Hansen T.K., Gjedsted J., Ehlers N.: Simultaneous quantification of 17 immune mediators in aqueous humour from patients with corneal rejection. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 759-765.
- Gundersen T., Calnan A.F.: Corneal autografts, ipsilateral and contralateral. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 164-168.
- Hatvani I., Bordán L., Balázs Cs., Lövey A.: Chemotactic response of polymorphonuclear leukocytes to corneal tissue extracts. *Acta Med Acad Scientiarum Hungaricae* 1980; 37: 247-251.
- Hatvani I., Alberth B.: Local lymphokine production in ocular inflammatory diseases. *Canad J Ophthalmol* 1979; 14: 173-5.
- Hoffman S.A., Wang L., Shah C.V., Ahya V.N., Pochettino A., Olthoff K., Shaked A., Wille K., Lama V.N., Milstone A., Ware L.B., Orens J., Weinacker A., Demissie E., Bellamy S., Kawut S.M., Hancock W.W., Christie J.D.; Lung Transplant Outcomes Group: Plasma cytokines and chemokines in primary graft dysfunction post-lung transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 389-396.
- King W.J., Comer R.M., Hudde T., Larkin D.F., George A.J.: Cytokine and chemokine expression kinetics after corneal transplantation. *Transplantation* 2000; 70: 1225-1233.
- Klebe S., Sykes P.J., Coster D.J., Krishnan R., Williams K.A.: Prolongation of sheep corneal allograft survival by ex vivo transfer of the gene encoding interleukin-10. *Transplantation* 2001; 71: 1214-1220.
- Liu Y., Dana M.R., Tewari V., Taylor A.W.: Immune response to intragraft antigen in draining lymph nodes after corneal transplantation is mediated by interleukin-12. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21: 813-819.
- Maier P., Heizmann U., Böhringer D., Kern Y., Reinhard T.: Distinct cytokine pattern in aqueous humor during immune reactions following penetrating keratoplasty. *Mol Vis* 2010; 16: 53-60.
- Mehta H., Hungerford J.L., Gartry D.S., Herbert H.M., Mruthunjaya P.: Transpositional Autokeratoplasty in a Patient with Unilateral Choroidal Melanoma and Contralateral Exposure Keratopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 9: 1-3. [Epub ahead of print]
- Oplinger N.L., Zaidman G.W., Buxton D.F.: A comparison of corneal autografts with homografts. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29: 305-308.
- Pleyer U., Schlickeiser S.: The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 488-497.
- Price F.W. Jr, Hanna S.I.: Bilateral penetrating autokeratoplasty. *J Refract Surg* 1995; 11: 494-496.
- Romagnani P., Lasagni L., Annunziato F., Serio M., Romagnani S.: CXCL chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis. *Trends Immunol* 2004; 25: 201-209.
- Rotondi M., Rosati A., Buonamano A., Lasagni L., Lazzeri E., Pradella F., Fossombroni V., Cirami C., Liotta F., La Villa G., Serio M., Bertoni E., Salvadori M., Romagnani P.: High pretransplant serum levels of CXCL10/IP-10 are related to increased risk of renal allograft failure. *Am J Transplant* 2004; 4: 1466-1474.
- Rotondi M., Chiovato L., Romagnani S., Serio M., Romagnani P.: Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev* 2007; 28: 492-520.
- Sano Y., Osawa H., Sotozono C., Kinoshita S.: Cytokine expression during orthotopic corneal allograft rejection in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1953-1957.
- Torres P.F., De Vos A.F., van der Gaag R., Martins B., Kijlstra A.: Cytokine mRNA expression during experimental corneal allograft rejection. *Exp Eye Res* 1996; 63: 453-461.
- Yamagami S., Miyazaki D., Ono S.J., Dana M.R.: Differential chemokine gene expression in corneal transplant rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2892-1897.

Levelezési cím: Dr. Fodor Mariann
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 E-mail: mfodor@dote.hu