

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika (igazgató: prof. dr. Berta András egyetemi tanár),¹ az Immunológiai Intézet (igazgató: Rajnavölgyi Éva egyetemi tanár)² és a Klinikai Kutató Központ (igazgató: Muszbek László akadémikus)³ közleménye

Interleukin-6 meghatározása humán könnyből a szem elülső szegmentumát érintő állapotokban

FODOR MARIANN,¹ FACSKÓ ANDREA,¹ RAJNAVÖLGYI ÉVA,² HÁRSFALVI JOLÁN,³ BERTA ANDRÁS¹

Célkitűzés: Az interleukin-6 (IL-6) szintjének meghatározása humán könnyből a szem elülső szegmentumát érintő szembetegségek és posztoperatív állapotok eseteiben kontrollokkal összehasonlítva.

Betegek és módszerek: 60 betegről és 52 egészséges kontrolltól stimulálás nélkül 2 percig könnyet gyűjtöttünk. A betegeket 4 csoportba (akut bakteriális conjunctivitis, cornealis idegentest, cataracta vagy perforáló keratoplastica műtét utáni állapot) osztottuk. A levett könnyminták IL-6-koncentrációját ultraszenzitív ELISA teszttel mértük meg. IL-6 release-nek neveztük az időegység alatt gyűjtött könnyminták IL-6-mennyiségét.

Eredmények: Az összes betegcsoportnál szignifikánsan magasabb IL-6 release-t kaptuk a kontrollokéhoz viszonyítva ($p \leq 0,003$). A különböző betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Következtetések: Az IL-6 release az általunk vizsgált állapotokban jelentősen megemelkedett, ezért ez a proinflammatorikus citokin érzékeny indikátora lehet a különböző irritatív elülső szegmentum betegségeknek.

Kulcsszavak: interleukin-6 (IL-6), könny, keratoplastica

Detection of Interleukin-6 in human tears in various anterior segment eye conditions

Objective: To determine the levels of interleukin-6 (IL-6) in human tears collected from the eyes of patients with different anterior segment eye conditions and of normal individuals.

Methods: Non-stimulated tears of 60 patients and of 52 healthy controls were collected. Patients were divided into 4 groups (acute bacterial conjunctivitis, corneal foreign body, postoperative period following penetrating keratoplasty or cataract operation). IL-6 concentration was measured with the aid of human ultrasensitive ELISA kit. The total IL-6 amount collected in two minutes was calculated and called IL-6 release.

Results: A significant increase in IL-6 release was observed in all patient groups as compared with the normal controls ($p \leq 0.003$). No significant differences in IL-6 release was observed when the various patient groups were compared with each other.

Conclusion: The release of IL-6 into the tears is enhanced in various anterior segment eye conditions, and this pro-inflammatory cytokine seemed to be a sensitive indicator of different types of irritative eye diseases.

Key words: interleukin-6 (IL-6), tears, penetrating keratoplasty

A könny minőségi és mennyiségi változása a szem elülső szegmentumának betegségeiben fontos paraméter, melynek ismerete a betegség folyamataiban speciálisan jellemző adatokat szolgáltat. A humán könny gyűjtése non-invazív, fájdalomtalan és ismételt, a részletes laboratóriumi vizsgálatok segítségével klinikailag hasznos információkhoz juthatunk.

A különböző gyulladásos citokinek fontos szerepet játszanak a szemfelszín gyulladásos és immunológiai reakcióinak szabályozásában. A szemfelszín által is expresszált citokinek a szem különböző szöveteiben és nedveiben számos betegség esetében már vizsgálták,^{2,4-6,9-11,14,16,17,20} azonban a gyulladásos és posztoperatív reakciókban játszott pontos szerepük még tisztázásra vár. Az interleukin-6 (IL-6) pluripotens citokin, a gyulladások mediálásán kívül szerepet játszik a gyulladásos folyamatok csökkentésében és bizonyos esetekben a szem immun-privilégiumának helyreállításában is.^{4,13} Számos szemészeti betegség esetében a citokinek vizsgálata a későbbiekben terápiás beavatkozási

konzekvenciákkal bírhat, ezért ezen paraméterek könnyben való vizsgálata fontos célnak tekintendő a klinikumban.

A szaruhártya-átültetések (PKP) súlyos szövödménynek, a kilökődési reakciónak a patogenezise régóta intenzíven kutatott terület.¹⁵ A posztoperatív szakban azonban a különböző citokinek jelentősége, mennyiségi és patológiai változása jelenleg még nem tisztázott. Feltételezhető, hogy a különböző citokinek szintje nemcsak PKP után kialakult reakció miatt változhat. A varratok okozta irritáció és a posztoperatív gyulladás is módosítja a citokinszinteket, mindkét lehetőség előfordulhat komplikációmentes PKP után is.⁷

Célunk a patológias humán könnysekreáció három típusának vizsgálata:

1) a posztoperatív állapotnál (cataracta és PKP műtéten átesett szemek),

2) cornealis idegentest okozta reflexes könnyezésnél,

3) bakteriális conjunctivitis okozta hiperszekréciónál.

Mivel a könny szekréciós sebessége jelentősen befolyásolja a könnymintákban mérhető fehérjék szintjét,^{3,18} így az

IL-6-koncentráció mellett meghatároztuk a két perc alatt gyűjtött könnyben lévő citokinmennyiséget, melyet a későbbiekben IL-6 release-nek nevezünk. Célunk, hogy a fent részletezett irritatív szembetegségek és posztoperatív állapotok esetén az IL-6 release-t összehasonlítsuk egymással, valamint kontrollcsoporttal.

Betegek és módszerek

A betegeket, akiket négy csoportba osztottunk, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemklinika ambulanciája és fekvőbeteg-osztályai biztosították.

Az első csoportba akut bakteriális conjunctivitis diagnózissal (akut bakteriális conjunctivitis – ABC) 11 beteg (átlagéletkor: 46,9 év [SD 18,3]) tartozott. Kötőhártya-váladék tenyésztése nélkül, az egyértelmű klinikai tünetek alapján történt a diagnózis felállítása. Könnymintavétel előtt a betegek nem használtak szemcseppet.

A második csoportba (cataractaműtét után – CAT) 12 beteg (átlagéletkor: 67,3 év [SD 11,4]) tartozott, akikől egy nappal a komplikációmentes cataractaműtét után, szemcsepp alkalmazása előtt történt a mintavétel. Hét beteg phacoemulsification, öt beteg extracapsularis cataracta-extraction esett át, PCL-implantációval.

A harmadik csoportba (cornealis idegentest – CIT) 7 beteg (átlagéletkor: 44,3 év [SD 7,8]) tartozott, akiknél a 12 órán belül a corneába került fém idegentest kifejezett könnyezést váltott ki, gyulladásos reakció jelenléte nélkül. Könnymintavétel előtt a betegek nem kaptak terápiát.

A negyedik csoportba (perforáló keratoplastica – PKP) 30 perforáló keratoplasticán átesett beteg (átlagéletkor: 54,7 év [SD 19,4]) tartozott, egy héttel a komplikációmentes műtét után. A műtéti indikációk között keratoconus (9 szem), pseudophakiás bullosus keratopathia (10 szem), cornealis erezettség (6 szem), transzplantátumrejekció (4 szem) és egy esetben keratouveitis szerepeltek. A donor corneákat maximum egy héttel tároltuk Optisol-GS-ben (Bausch&Lomb, USA). Műtét után a betegek naponta öt alkalommal kaptak kortikoszteroid- (prednisonol acetát) és antibiotikum- (neomycin-) tartalmú szemcseppet. Három esetben subconjunctivalis szteroidinjekcióra, öt beteg esetében intravénás vagy orális kortikoszteroidterápiára volt szükség. A könnymintákat kora reggel vettük, még az első szemcsepp becseppentése előtt.

A betegeken kívül 52 egészséges kontroll (átlagéletkor: 54,8 év [SD 21,9]) könnymintáinak vizsgálatát is elvégeztük.

A vizsgálatba bevontak nem szedtek olyan gyógyszert, amely befolyásolta volna a könnytermelést, valamint immunológiai eredetű betegségben sem szenvedtek. A Helsinki Deklarációt betartva, a betegek beleegyezésével történtek a könnymintavételek.

Stimulálás nélkül steril üvegekapiillárisba gyűjtöttük a könnymintákat az alsó könnymeniscusból, ügyelve arra, hogy a szemfelszínt és a szemhéjat ne érintsük. A mintavételi idő minden esetben pontosan 2 perc volt, a levett könny mennyiségét feljegyeztük. A könnymintákat felhasználásig, 1–90 nap közötti időtartamra, –80 °C-ra fagyasztottuk le.

A könnymintákból fagyasztva tárolás után meghatároztuk az összfehérje (TP-) (bicinchoninic acid protein-assay kit, Rockford, IL, USA), majd az interleukin-6 koncentrációját (ultraszenzitív ELISA; érzékenysége: <0,1 pg/ml, BioSource International, Inc. Nivells, Belgium) a gyártó használati utasítása szerint.

A különböző betegcsoportok eredményeit egymással, valamint a normál kontrollokkal hasonlítottuk össze. Az IL-6 release-t a citokin-koncentrációból (pg/μl) és a két perc alatt gyűjtött könny mennyiségéből (μl), a TP release-t az összfehérje-koncentrációból (μg/μl) és a két perc alatt gyűjtött könny mennyiségéből (μl) számoltuk ki. Lineáris regressziót alkalmaztunk az adatok elemzésénél. A statisztikai elemzésnél STATA Version 8.2-t használtunk. A szignifikancia kritériuma α=0,05 volt. A változókat a normalitás javítása céljából mindig a legjobb hatást elérő módszerrel transzformáltuk. A kort, az összfehérjét, az IL-6 release-t, valamint ezek arányait log-transzformáltuk. A könnytérfogatot és az IL-6-koncentrációt négyzetgyök-transzformáltuk. A koncentrációt korra és a levett könny mennyiségére, a release értékeket korra korrigáltuk.

Eredmények

A két perc alatt gyűjtött könnyminták mennyisége 2,2 μl (egy kontroll) és 121,7 μl (ABC csoportba tartozó beteg) között változott, a különbség 55-szörös. A két perc alatt gyűjtött könny mennyiségét, a könny TP-koncentrációját és a release-t, az IL-6-koncentrációt, valamint a release-t a különböző betegcsoportokban, valamint a kontrolloknál az 1. táblázat tartalmazza.

Egészséges kontrolloknál az IL-6-koncentráció 110 pg/ml (SD 142) volt. Szignifikánsan magasabb volt az átlagos IL-6-koncentráció az ABC csoportban és a PKP csoportban (p<0,001 és p=0,040).

1. táblázat. Két perc alatt gyűjtött könny mennyiség, összfehérje- (TP-) és interleukin-6- (IL-6-) koncentráció és release (átlag és [SD]) ***** **mi a csillag?** *****

	Könnytérfogot (μl)	TP-koncentráció (μg/μl)	p [~]	TP release (μg)	p ^{~~}	IL-6-koncentráció (pg/ml)	p [#]	IL-6 release (pg)	p ^{##}
ABC	48,7 (36,9)	8,9 (4,2)	0,021*	481 (600)	<0,001*	366 (296)	<0,001*	20,00 (21,0)	<0,001*
CAT	23,9 (10,3)	4,1 (2,9)	0,176	104 (94)	0,001*	189 (184)	0,105	5,00 (5,2)	0,003*
CIT	55,1 (24,6)	2,4 (1,5)	0,045*	109 (61)	0,002*	109 (72)	0,184	6,30 (4,6)	<0,001*
PKP	57,6 (35,0)	5,1 (4,2)	0,789	253 (248)	<0,001*	170 (235)	0,040*	6,60 (6,7)	<0,001*
Kontroll	6,2 (3,1)	8,3 (5,9)		42 (24)		110 (142)		0,57 (0,73)	

ABC: akut bakteriális conjunctivitis; CAT: cataractaműtét után; CIT: cornealis idegentest; PKP: perforáló keratoplastica

~ p-érték: TP-koncentráció a betegcsoportokban a kontrollokhoz képest, korra és könnytérfogatra korrigálva;

~~ p-érték: TP release a betegcsoportokban a kontrollokhoz képest, korra korrigálva;

p-érték: IL-6-koncentráció a betegcsoportokban a kontrollokhoz képest, korra és könnytérfogatra korrigálva;

p-érték: IL-6 release a betegcsoportokban a kontrollokhoz képest, korra korrigálva

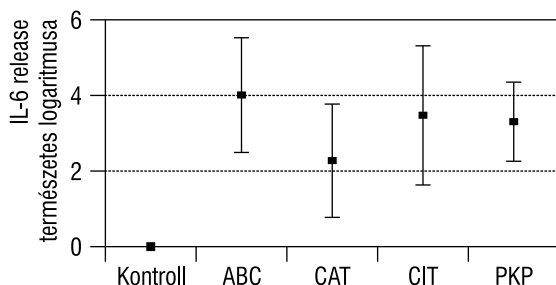
Az IL-6 release az összes betegcsoportnál szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloknál, amit az 1. ábra mutat be (CAT csoport: $p=0,003$; többi csoport: $p<0,001$). A vizsgált három betegcsoport között azonban nem volt szignifikáns különbség.

Megvizsgáltuk az IL-6 release és a TP release arányát a különböző betegcsoportokban és összehasonlítottuk a kontrollcsoportnál kapott aránnyal. A IL-6/TP release arány az összes betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloknál (ABC: $p=0,010$, CAT: $p=0,048$, CIT: $p=0,007$, PKP: $p=0,002$) (2. ábra). A IL-6/TP koncentrációarány az ABC csoportnál ($p=0,041$) és a CIT csoportnál ($p=0,029$) szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoport arányához képest.

Megbeszélés

Vizsgálatunk megerősíti, hogy az IL-6 az egészséges emberi könnyben is megtalálható. Vizsgálatunk során magasabb koncentrációt mértünk a kontrolloknál (110 pg/ml vs. 42,1 pg/ml), mint Tishler és mtsai, bár a használt ELISA szenzitivitása azonos volt ($<0,1$ pg/ml).²⁰ Számos szerző korábban nem detektált IL-6-ot normál könnyben, amit a nem megfelelő metodika, alacsony szenzitivitás okozhatott.^{8,16,19}

Nakamura szerint azonban gyulladási jelek nélküli egészséges szemeknél relatíve magas IL-6-szint a szemfelszín homeosztázisának fenntartásában játszhat szerepet.¹² A munkacsoport egészséges kontrolloknál 230 pg/ml IL-6-koncentrációt mért a stimulálás nélkül, és 12 pg/ml koncentrációt a stimulálás mellett gyűjtött könnyben. A stimulálás nélkül gyűjtött könny mennyiségében tízszeres különbség volt (2–20 μ l), amit ezen szerzők nem vettek számításba.¹² A szemfelszíni epithelium által termelt fehérjék esetében a könny szekréciós sebessége nagyban befolyásolja a vizsgálandó mediátorok koncentrációját, mert a könny bizonyos esetekben hígítja, kimossa a fehérjéket, csökkentve a proteinkoncentrációt.^{3,18} Mindezek ismeretében a könnyben lévő anyagok koncentrációját kiértékelni csak a könny szekréciós sebességének ismeretében lehet.³ Vizsgálatunkban a két perc alatt gyűjtött könny mennyisége szignifikánsan több volt a betegcsoportoknál, mint a kontrolloknál. A különböző irritatív szembetegségek és posztoperatív állapotok esetén a betegcsoportokon belül az egyes betegektől gyűjthető könny mennyiségében is igen nagy volt a különbség, mely



1. ábra. A kétperces IL-6 release a betegcsoportokban, a kontrollokéhoz viszonyítva (átlag, CI). ABC: akut bakteriális conjunctivitis; CAT: cataractaműtét után; CIT: cornealis idegentest; PKP: perforáló keratoplastica

az egyéni érzékenységtől, valamint a betegség stádiumától is függ. A betegek értékei megbízhatóan összehasonlíthatók egymással és az egészséges kontrollokéval, ha az IL-6-koncentráció mellett a release értékeket vesszük alapul, mely a különböző könnytérfogati különbségekkel is kalkulál.

Barton két lehetséges okkal magyarázta a könnyben lévő emelkedett citokinkoncentrációt: egyrészt a szemfelszíni epithelialis és gyulladási sejtek általi fokozott szekrécióval, release-zel, másrészt pedig, csökkent könnyelfolyással.¹ Mivel ez a két tényező nem választható szét a könnygyűjtés közben, így a pontos gyűjtési idő nagy jelentőséggel bír, különösen a nem stimulált könnyeknél.

A könny szekréciós sebességével korábban Malecaze is kalkulált, és emelkedett „IL-6 flux” rátát (29,3–693 pg/min) közölt photorefractív keratectomia után.⁹ Azonban a jelen vizsgálat IL-6 release értékeit számos korábbi cikk eredményeivel nem tudjuk összehasonlítani, mert csak az abszolút fehérjekoncentrációt közlik, sokszor az időegység alatt levett könny mennyiségét és a gyűjtési időt sem említve.^{8,12,20}

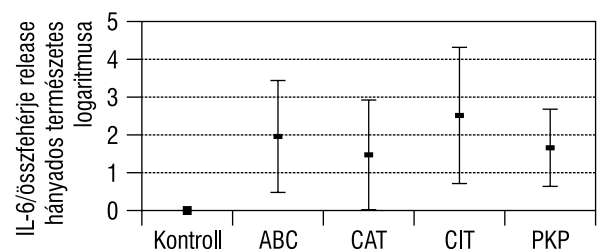
Vizsgálatunk során a patológiás könnysekreáció három típusát vizsgáltuk, mellyel részben a komplikációmentes, érzetlen recipiensnél végzett perforáló keratoplasticát kívántuk modellezni:

1) A keratoplastica utáni posztoperatív állapot mindig együtt jár a kötőhártya ereinek megnövekedett permeabilitásával, és így a plazmaproteinek könnybe történő transudációjával. Ilyen megfontolásból vizsgáltunk betegeket egy nappal a cataracta műtét után.

2) Komplikációmentes perforáló keratoplastica után gyakran észlelhető kifejezett könnyezés a varratok irritáló hatása miatt, így cornealis idegentest miatt könnyező szemeket is bevontunk a vizsgálatba.

3) A keratoplasticát követő időszakban bár ritkán fordul elő gyulladás, azonban az elfedheti a transzplantációs reakció immunológiai jellegzetességeit. Mivel a bakteriális gyulladás a citokinek produkcióját nagyban növeli, ezért az akut bakteriális conjunctivitis pozitív kontrollként is tekinthető. Jelen vizsgálatunk során a perforáló keratoplasticán átesett betegeken kívül ezt a három, a szem elülső szegumentumát érintő állapotot vizsgáltuk meg, demonstrálva az IL-6 release változásait.

A kontrollcsoporthoz képest jelentősen emelkedett IL-6 release volt megfigyelhető valamennyi betegcsoportban, azonban az IL-6 koncentrációja csak akut bakteriális conjunctivitisnél és egy héttel a komplikációmentes keratoplas-



2. ábra. A kétperces IL-6/TP release arány a betegcsoportokban, a kontrollokéhoz viszonyítva. ABC: akut bakteriális conjunctivitis; CAT: cataracta műtét után; CIT: cornealis idegentest; PKP: perforáló keratoplastica

tica után volt szignifikánsan magasabb. A betegcsoportok között szignifikáns különbséget az IL-6 release tekintetében nem találtunk, ez azonban a csoportok relatíve kis létszáma miatti csekély statisztikai erővel is magyarázható.

Az IL-6 a keratocyták kollagénszintézisét, valamint a cornealis, epithelialis gyógyulást is elősegíti,^{8,9,17} így a perforáló keratoplastica után tapasztalt jelentősen megemelkedett IL-6 release a normális gyógyulási folyamatot jelzi. A perforáló keratoplasticát követő immunológiai történések és a kilökődési reakció bár intenzíven kutatott terület, számos kérdés még tisztázásra vár.^{7,15} A citokinek jelentősége, normális és patológiás szintje a posztoperatív időszakban szintén nem pontosan ismert. Az IL-6 az intraocularis és a szemfelszíni gyulladással járó folyamatokban is fontos mediátor.^{5,6,10,11} PKP-t követő endothelialis rejectionnál magas IL-6-szintet mértek csarnokvízben,⁵ ugyanakkor magas a corneában lévő IL-6 szintje gyulladással járó jelek esetén is.²

Vizsgálatunk azt bizonyítja, hogy az IL-6 nemcsak szemfelszíni gyulladásokban, hanem posztoperatív állapotokban, így PKP-t követően is fontos szerepet játszik. A legmagasabb IL-6 release értéket az akut bakteriális conjunctivitis esetén észleltük, amellett, hogy valamennyi betegcsoportban szignifikánsan magasabb értékeket kaptunk a kontrollokéhoz képest. Az IL-6/TP release arány is valamennyi betegcsoportnál szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloknál. Eredményeink jelezhetik, hogy egy nagyobb betegszámú vizsgálat lehetőséget adna a csoportok között is szignifikáns különbséget kimutatni. Az IL-6 a korai posztoperatív időszakban, így PKP után is, előrejelezhetné a különböző gyulladással járó történések bekövetkezését. A különböző betegcsoportokban tapasztalt magas IL-6 release részben a magasabb könnyszekréciónak köszönhető. Vizsgálatainkból arra következtethetünk, hogy a fehérje release sokkal megbízhatóbb indikátor a helyileg képződött fehérjékben történő változások követésére, mint a koncentrációérték, különösen akkor, amikor a könny szekréciós sebessége jelentősen különbözik. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy meghatározzuk a PKP-t követő korai és késői posztoperatív szakban az IL-6 szintjét, és esetleges szerepét a szaruhártya-átültetéseket követő kilökődési reakcióban.

Köszönetnyilvánítás

OTKA támogatta kutatás: TO38348.

Irodalom

1. Barton K., Monroy D.C., Nava A., Pflugfelder S.C.: Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology* 1997; 104: 1868-1874.
2. Becker J., Salla S., Dohmen U., Redbrake C., Reim M.: Explorative study of interleukin levels in the human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 766-771.
3. Berta A.: Collection of tear samples with or without stimulation. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 115-116.
4. Fleisher L.N., McGahan M.C., Ferrell J.B.: Rabbit pigmented ciliary epithelium produces interleukin-6 in response to inflammatory cytokines. *Exp Eye Res* 2000; 70: 271-279.

5. Funding M., Vorum H., Nexø E., Moestrup S.K., Ehlers N., Møller H.J.: Soluble CD163 and interleukin-6 are increased in aqueous humour from patients with endothelial rejection of corneal grafts. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 234-239.
6. Hoekzema R., Murray P.I., van Haren M.A.C., Helle M., Kijlstra A.: Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 88-95.
7. Kerényi Á., Nagy Gy., Veres A., Varga Á., Füst Á., Nagymihály A., Czumbel N., Süveges I., Füst G.: C1r-C1s-C1inhibitor (C1rs-C1inh) complex measurements in tears of patients before and after penetrating keratoplasty. *Curr Eye Res* 2002; 24: 99-104.
8. Leonardi A., Borghesan F., DePaoli M., Plebani M., Secchi A.G.: Procollagens and inflammatory cytokine concentrations in tarsal and limbal vernal keratoconjunctivitis. *Exp Eye Res* 1998; 67: 105-112.
9. Maleceze F., Simorre V., Chollet P., Tack J.L., Muraine M., Le Guellec D., Vita N., Arne J.L., Darbon J.M.: Interleukin-6 in tear fluid after photorefractive keratectomy and its effects on keratocytes in culture. *Cornea* 1997; 16(5): 580-587.
10. Maleceze F., Chollet P., Cavrois E., Vita N., Arné J.L., Ferrara P.: Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1681-1683.
11. Murray P.I., Hoekzema R., van Haren M.A.C., de Hon F.D., Kijlstra A.: Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 917-920.
12. Nakamura Y., Sotozono C., Kinoshita S.: Inflammatory cytokines in normal human tears. *Curr Eye Res* 1998; 17: 673-676.
13. Ohta K., Yamagami S., Taylor A.W., Streilein J.W.: IL-6 antagonizes TGF- β and abolishes immune privilege in eyes with endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2591-2599.
14. Pflugfelder S.C., Jones D., Ji Z., Afonso A., Monroy D.: Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201-211.
15. Pleyer U., Dannowski H., Volk H.-D., Ritter T.: Corneal allograft rejection: current understanding. *Ophthalmologica* 2001; 215: 254-262.
16. Schultz C., Kunert K.S.: Interleukin-6 levels in tears of contact lens wearers. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20: 309-310.
17. Sotozono C., He J., Matsumoto Y., Kita M., Imanishi J., Kinoshita S.: Cytokine expression in the alkali-burned cornea. *Curr Eye Res* 1997; 16: 670-676.
18. Tervo T., Virtanen T., Honkanen N., Härkönen M., Tarkkanen A.: Tear fluid plasmin activity after excimer laser photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3045-3050.
19. Thakur A., Willcox M.D.P., Stapleton F.: The proinflammatory cytokines and arachidonic acid metabolites in human overnight tears: homeostatic mechanisms. *J Clin Immunol* 1998; 18: 61-70.
20. Tishler M., Yaron I., Geyer O., Shirazi I., Naftaliev E.: Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 2327-2329.

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