

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL ÜVEİT MODELİNDE İNTRAVİTREAL
ETANERSEPT, SİKLOSPORİN A VE TRİAMSİNOLON
ASETONİDİN SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Jülide KURT**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tamer DEMİR**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Tamer DEMİR

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER, Doç. Dr. Tamer DEMİR, Doç. Dr.Orhan AYDEMİR, Yard. Doç. Dr. Burak TURGUT başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç Dr. Tamer DEMİR'e ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen canım annem, babam, kardeşlerim Cemile, Sacide ve Ahmet Selçuk'a teşekkür ederim.

ÖZET

Üveit kronikleşen, görme kaybı ve oküler rahatsızlık yapan uzun dönem medikal tedavi gerektiren bir hastalıktır. Sitokinler, enflamatuvar olaylarda hücreler arası iletişimi sağlayan polipeptitlerdir. Üveit patogenezini aydınlatmak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda, sitokinlerin rolü olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, deneysel üveit modelinde, intravitreal verilen etanersept, siklosporinA ve triamsinolon asetonidin sitokinler üzerine etkisi amaçlandı. Bu amaçla Th17 ve IL-23'ün tanı ve tedavideki yeri araştırıldı.

Kobaylar, beş gruba randomize (her grupta n=7) edildi. İlk gruptaki kobaylara herhangi bir uygulama yapılmazken, diğer dört gruptaki kobayların sol gözlerine, intravitreal olarak 1 mg/ml Konkonavalin A bir kez verildi. Konkonavalin A uygulamasına ek olarak, iki hafta sonra, II. Gruptaki (sham grubu) kobaylara serum fizyolojik (tek doz 0.1 ml), III. gruptakilere etanersept (tek doz intravitreal 2 mg/0.1 ml), IV. gruptakilere siklosporin A (haftalık intravitreal 100 µ/0.1 ml ve V. gruptakilere triamsinolon asetonid (tek doz intravitreal 4mg/0.1 ml) verildi. Altıncı hafta sonunda gözler enükle edildi. Retina ve koroidde immünohistokimyasal olarak Th17 yoğunluğu ve yaygınlığı, vitreusta ise IL-23 düzeyi ELISA ile değerlendirildi.

Th17 yoğunluğu ve yaygınlığı üveit grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmıştı ($p<0.001$). İlaç gruplarıyla karşılaştırıldığında, sham grubunda boyanma daha fazlaydı ($p<0.01$). İlaç grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). IL-23 düzeyi, sham grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksekti ($p<0.001$). Sham grubu ile ilaç grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). IL-23 düzeyi açısından ilaç grupları arasında bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Th17 ve IL-23 oküler enflamasyonda artış gösterir. Etanersept, siklosporin A ve triamsinolon asetonid Th17 yoğunluğu ve yaygınlığını azaltırken, IL-23 düzeyini etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Th17, IL-23, Etanersept, Siklosporin A, Triamsinolon asetonid.

ABSTRACT

THE EFFECT OF INTRAVITREAL ETANERCEPT, CYCLOSPORIN A, TRIAMSIKOLON ASETONID ON CYTOKINES IN EXPERIMENTAL UVEITIS

Uveitis is often a chronic disease with debilitating consequences, such as progressive vision loss and ocular discomfort and requires long-term medical therapy. Cytokines play an important role in the initiation of uveitic inflammation. In this study, The role of intravitreal etanercept, cyclosporin A and triamisinolon asetonid were aimed to assess on cytokines in experimental uveitis. All the same, Th17 and IL-23 were investigated on diagnosis and treatment.

Five groups which were contained seven guinea pig were formed. Animals in four groups were immunised left eye with 1mg/ml concanavalin A. Eyes in group 1(control) were not immunised and not given any treatment. After two weeks administration of concanavalin A, eyes in group 2 (sham) were received single dose 0.1ml saline intravitreally. In group 3 were installed single dose intravitreal 2 mg/0.1 ml etanercept. In group 4 were received intravitreal 100 µg/0.1 ml cyclosporin A weekly. In group 5 were administered single dose 4 mg/0.1 ml triamisinolon asetonid intravitreally. After six month, all animal eyes were excised. Th17 immunostaining intensity and extent of retina and choroidea was assessed mild, modarate, severe and, IL-23 was evaluated by ELISA.

Th17 immunostaining increased sham group than control and treatments groups ($p < 0.001$), treatment groups were similar each other ($p > 0.05$). IL-23 level was higher in sham than control group ($p < 0.001$) and same with treatment group ($p > 0.05$) by ELISA analyse IL-23 level was similar between treatment groups ($p > 0.05$).

Th17 and IL-23 caused and increased ocular inflammation. Administration of etanercept, cyclosporin A and triamisinolon asetonid decreased Th17 immunostaining intensity extent but not effect IL-23 level.

Key words: Th17, IL-23, Etanercept, Cyclosporin A, Triamisinolon asetonid

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ	1
1.1.Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1 Uvea Anatomisi	3
1.2.1.1 İris	3
1.2.1.2 Siliyer cisim	3
1.2.1.3 Koroid	4
1.2.2. Oküler İmmünoloji	4
1.2.3. Üveit	7
1.2.3.1 Üveitin tanımı	7
1.2.3.2 Üveit epidemiyolojisi	7
1.2.3.3 Üveitlerin Sınıflandırılması	7
1.2.3.3.1 Ön Üveitler	8
1.2.3.3.2 Orta Üveitler	10
1.2.3.3.3 Arka Üveitler	10
1.2.3.4 Üveitlerde tedavi	11
1.2.3.4.1.Kortikosteroidler	11
1.2.3.4.2 İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar	12
1.2.3.4.3 Üveitlerde cerrahi tedavi	13
1.2.3.5 Üveitte sitokinler	14
1.2.4 Th17	15
1.2.5 İnterlökin-23 (IL-23)	17
1.2.6 Etanersept	17
1.2.7 Siklosporin A	18

1.2.8 Triamsinolon Asetonid	18
2.GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1 Gruplar	20
2.2 Anestezi Tekniği	20
2.3 Cerrahi Teknik	20
2.4 İmmünohistokimyasal Boyama	21
2.5 İmmünolojik değerlendirme	21
2.6 İstatiksel analizler	21
3. BULGULAR	22
3.1 Retina ve Koroidin Hemotoksilen-Eozinle Boyanması	22
3.1.1 Ödem	22
3.1.2 Konjesyon	22
3.1.3 Mononükleer hücre infiltrasyonu	22
3.1.4 Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu	23
3.2 Th17'nin immünohistokimyasal boyanması ve IL-23 düzeyleri	23
3.2.1 Th17 boyanma yoğunluğu	24
3.2.2 Th17 boyanma yaygınlığı	24
3.2.3 ELISA ile ölçülen IL-23 düzeyi	25
4. TARTIŞMA	27
5. KAYNAKLAR	33
6. ÖZGEÇMİŞ	47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Üveitlerin sınıflandırılması	8
Tablo 2: Hemotoksilen eozinle değerlendirilen ödem, konjesyon, MNH infiltrasyonu ve PNL infiltrasyonu	22
Tablo 3: Doku Th17 yoğunluk ve yaygınlığı ve vitreal IL-23 düzeyleri	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: T hücre polarizasyonu	16
Şekil 2: Sham grubunda hemotoksilen eozin ile lenfosit infiltrasyonu (A) ve konjesyon (B).	23
Şekil 3: Gruplardaki Th17 boya yoğunluğunun düzeyleri	24
Şekil 4: Gruplardaki Th17 boya yaygınlığının düzeyleri	25
Şekil 5: Gruplardaki IL-23 düzeyleri	25
Şekil 6: Üveit (A), etanersept (B), siklosporin A (C) ve triamsinolon asetonid (D) gruplarında Th17'nin yoğunluk ve yaygınlığı	26

KISALTMALAR

ACAID	: Ön kamara ile ilgili immün sapma
AİDS	: Erişkin immün yetmezlik sendromu
DNA	: Deoksirübonükleik asit
DOÜ	: Deneysel otoimmün üveit
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi
G	: Gauge
GİB	: Göz içi basıncı
GM-CSF	: Granülosit monosit-coloni stimulated factor
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IFN-γ	: İnterferon gamma
Ig	: İmmüogloblin
IL	: İnterlökin
İVTA	: İntravitreal triamsinolon
MHC	: Major histocompactible
MIF	: Makrofaj migratuar inhibitör faktör
MNH	: Mononükleer hücre
MSH	: Melanosit stimulated hormon
NK	: Doğal öldürücü(natural killer)
PG	: Prostaglandin
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
RA	: Romatoid artrit
TGF	:Tumor growth factor
Th	: T helper
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TSP	: Trombospondin
VIP	: Vasoaktif intestinal peptid

1. GİRİŞ

1.1.Giriş ve Amaç

Üvea gözün pigmentli ve damarsal olan orta tabakasıdır. Anatomik olarak iris, siliyer cisim ve koroidden oluşmaktadır. Üvea dokusunun enflamasyonuna üveit denilmektedir. Enflamasyon göz dokularında değişimlere yol açmaktadır. Bu değişimler görmeyi etkileyerek, görme düzeyinin kalıcı olarak azalmasına neden olabilir; 1) Korneada; endotel hücre kaybı, kornea ödemi, skar oluşumu, band keratopati ve damarlanmaya 2) Ön kamara ve iriste; yeni damar oluşumu, ön ve arka yapışıklıklar, iris nekrozu ve atrofisine 3) Lens ve korpus siliyarede; katarakt, siklitik membran, siliyer epitel proliferasyonuna 4) Vitreus ve koroidde; arka vitre dekolmanı, vitreus membranları ve koroid atrofisine 5) Retina ve optik sinirde; perivaskülit, maküla ödemi, koryoretinal skar, retina dekolmanı, retina pigment epitel atrofisi ve optik atrofi. Ayrıca, sekonder açık açılı, ya da açılı kapanması glokomu, üveit hastalarında ortaya çıkabilecek sorunlar arasında yer almaktadır. Katarakt daha sık olarak arka subkapsüler tipte gözlenmektedir. Retina dekolmanı, hipotoni, retinada ise intraretinal ödem, seröz retina dekolmanı, retina kıvrımlanmaları ve epiretinal membranlar gelişebilmektedir (1).

Çevresel ve genetik faktörlerin yanında, gözdeki çeşitli otoantijenlerin, gözün kendine özgü immün yapısındaki değişikliklerin ve bağışıklık sistemi kökenli hücrelerden salınan çeşitli sitokinlerin hastalık patogenezinde ve aktivitesinde rolü olduğu gösterilmiştir (2, 3). Sitokinlerin, üveit patogenezinde, oküler enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4). Klinik çalışmalarda, aktif üveitli hastaların aköz ve serumlarında, farklı sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde, sitokin enjeksiyonu ile insandaki üveit kliniğine benzer bir tablo oluştuğu görülmüştür (5-7).

Deneysel üveit oluşturmak için, retinal-S antijeni, interfotoreseptör bağlayan protein, rodopsin, rekoverin ve konkonavalin A gibi antijenik proteinler kullanılmaktadır. Konkonavalin A lektin grubundan nonspesifik enflamatuar bir ajandır. T hücreleri ve bazı B hücreleri üzerine mitojendir. Uzun süren enflamatuar cevap oluşturması nedeniyle, tercih edilen bir ajandır (6, 8).

Yapılan çalışmalarda, üveitlerin de aralarında bulunduğu bir takım akut ve kronik oküler hastalıklarda, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 ve TNF- α (tumor necrosis factor-

alfa) gibi enflamatuar sitokinler, ön kamara ve vitreusta tespit edilmiştir (9, 10).

IL-17, glikolize hemodimerik bir proteindir. Aktive olmuş hafıza T hücrelerinden üretilir. IL-1 ve TNF- α gibi etki gösterir. Otoimmün üveit patogeneğinde rolü olduğu bildirilmiştir (11). IL-23, dendritik hücre ve Th1 hücre diferansiyasyonunu ve IFN- γ üretimini etkileyerek, lenfosit proliferasyonunu ve hücrel immüniteyi artırır. IL-23'ün Vogt Koyanagi Harada Hastalığında CD4(+) T hücrelerinden IL-17 üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (12).

Göz içi enflamatuar hastalıklar, görme kaybı riski oldukça yüksek olan hastalıklardır. Bu nedenle, uygulanacak tedaviler de önemlidir. Enfeksiyöz etkenlerle ortaya çıkan üveitlerde, etkene yönelik tedaviler genellikle başarılı sonuçlar vermektedir. Fakat, tam olarak nedeni bilinmeyen ve çoğunlukla otoimmün bir hastalık olarak karşımıza çıkan üveitlerde, temelde enflamasyonun baskılanmasına ve eğer varsa nökslerin azaltılmasına yönelik bir tedavi uygulanması gerekmektedir. Üveit tedavisinde başlıca kullanılan ilaçlar; kortikosteroidler, siklosporin A, azatioprin, siklofosfamid, metotreksat, mikofenolat mofetil, son yıllarda kullanımına başlanan infliksimab, adalimumab ve etanerseptir.

Etanersept rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş, insan tümör nekrotize edici faktör reseptör blokörüdür. TNF'nin yarışmalı inhibitörü olarak reseptörlerine bağlanmasını engeller. Üveitik kistoid maküler ödem tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (13). Ankilozan spondilit, romatoid artrit (RA) ve psöriatik artrit gibi immünolojik hastalıklarda kullanılmaktadır.

Siklosporin A, IL-2 ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Bazı lenfokinlerin salınımını da inhibe eder ve enflamatuar aktivitenin azalmasını sağlar (14). Nefrotik sendrom, romatoid artrit, psöriasis, atopik dermatit gibi otoimmün hastalıklarda ve organ transplantasyonlarında kullanılmaktadır. Hayvanlarda, deneysel olarak otoimmün üveit gelişimini önlediği gösterildikten sonra, insanlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Ağır enflamatuar ataklı tekrarlayıcı üveitlerde kullanılmaktadır (15, 16).

Triamsinolon asetonid göz içi neovasküler, ödematöz, enflamatuar ve proliferatif hastalıkların tedavisinde, gittikçe artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. T hücre ve makrofaj aktivitesini, bazı sitokin, prostaglandin ve lökotrienlerin yapımını ve salınımını inhibe eder. Üveitte sistemik, topikal, subtenon

veya intravitreal olarak kullanılır. Dirençli Behçet üveitlerinde, serpijinöz korioretinopate, sempatik oftalmide kullanılmıştır (17).

Bu çalışmada, deneysel üveit modelinde, Th17 ve IL-23 üveit patogenezindeki olası rolleri araştırılarak, etanersept, siklosporin A ve triamsinolon asetonidin Th17 ve IL-23 üzerine olası etkileri araştırıldı.

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1 Üvea anatomisi

1.2.1.1 İris

Üveal dokunun en önde yerleşen kısmını oluşturmaktadır. Kornea ile lens arasında yer alan, hümör aköz içinde asılı durumda bulunan, yaklaşık 21 mm çapında ince, kontraktıl ve pigmentli bir diyaframdır (18, 19). İris yüzeyi normalde kriptalar ve birbirine bağlı trabeküller ile girintili ve çıkıntılı bir yüzey yapısına sahiptir.

İrisin küçük arter çemberini içeren iris kolareti, stromayı pupiller ve siliyer olmak üzere iki bölgeye ayırır. Pupiller bölge, sfinkter ve dilatatör kasını içermektedir. Sfinkter pupilla; pupiller kenara komşu, 1 mm genişlikte bir düz kas demetidir. Derin stromada serbest olarak bulunur. Parasempatik innervasyon alır. Aydınlik, konverjans ve uyku bu kası uyaran fizyolojik koşulların başlıcalarıdır. Dilatatör pupilla kası nöroepitel kökenli, miyoepitelial hücrelerden oluşur. İnnervasyon, servikal sempatik gangliyon dan gelen miyelinsiz sempatik liflerle sağlanır. Karanlık ve sempatik aktivasyon, bu kası uyaran fizyolojik koşulların başlıcalarıdır.

İris, pupillanın ışııkta daralma ve karanlıkta genişleme özelliği nedeniyle, göze giren ışık miktarını ayarlama yeteneğine sahiptir. Pupilla çapı, 1-8 mm arasında değişebilmektedir. Pupilla, retinaya düşen ışık miktarını 16 kat değiştirerek görsel adaptasyona katkıda bulunmaktadır (19).

1.2.1.2 Siliyer cisim

Siliyer cisim, koroidin öne doğru üçgen şeklindeki uzantısıdır. Bu üçgenin yüzleri, sklera, vitreus, lens ve arka kamara ile komşudur. İki parçadan oluşur; önde pars plikata, arkada pars plana. Pars plikata 2 mm genişlikte ve ışınsal dizilmiş yetmiş kadar silyer çıkıntılıdır. Siliyer çıkıntılar ortadan damarsal siliyer stroma ve bunu çevreleyen iki sıra dizilmiş silyer epitelden oluşur. Siliyer epitel içte

pigmentli ve dışta pigmentsizdir ve ters dönmüş eldiven parmağı gibi oluşumlardır. Dış pigmentsiz epitel katının hücreler arası duvarda kan aköz bariyerine bağlı olarak hümeör aköz oluşur. Pars plana; pars plikatadan sonra gözüün içine doğru uzanan 4 mm genişliğinde düz parçasıdır. İç katı, kübik epitel hücreleri, dış katı ise, pigmentsiz epitel hücrelerinden oluşur. Pigmentsiz epitel hücreleri asit mukopolisakkarit salgılayarak, vitreus ana maddesini sağlar. Siliyer cisim, elastik lif damar ve melanositlerden zengin yumuşak bağ dokusudur ve siliyer kasları içermektedir. Siliyer kaslar; skleraya paralel uzanan ve sklera mahmuzuna tutunan longitudinal demetler, ışınsal seyreden radial demetler ve pupillaya paralel seyreden sirküler demetlerden oluşmuştur (20).

1.2.1.3 Koroid

Koroid, üveanın en geniş arka parçasıdır. Nöroretina ile skleral kılıf arasındadır. Önde koroidal stroma ile siliyer stromanın birleştiği sınır olan ora serrata ile biter. Kalınlığı ora serratada 0.10 mm iken optik sinire yaklaştıkça 0.22 mm'ye ulaşır. Koroid, vücudun en fazla kan dolaşımına sahip dokusudur. Göze gelen toplam kanın % 85'i koroidi beslemektedir. Koroid, gözde en fazla metabolik aktiviteye sahip olan retina dış katlarının oksijenasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar (20, 21).

1.2.2. Oküler immünoloji

Göz içi enflamatuar hastalıklarda ya antijene özgül ya da özgül olmayan yanıt şeklindedir (22).

Van Dooremaal, 1870'li yıllarda, genetik olarak vücut ile bağdaşmayan tümör hücrelerinin ön kamaraya transplantı sonucu büyümeye devam ettiklerini, fakat aynı durumun subkutan veya vücudun diğer bölgelerine implantasyonunda izlenmediğini ilk bildirmiştir. 1948 yılında sir Peter Medawar bu durumu "immünolojik imtiyaz kavramı" olarak adlandırmıştır. Ön kamara ile ilgili immün sapma (ACAID) terimi ise ilk defa 1980'li yıllarda Niederkorn, Streilein ve Shaddock tarafından kullanılmıştır (23, 24).

İmmün cevabı yeterli bir konakta, immünojenik bir dokunun, immüniteyi uyarmadığı anatomik bölgelere, immünolojik olarak imtiyazlı bölgeler denir. Bu mekanizma, konağın yaşamı için gerekli olan bazı özelleşmiş organlarda görülür ve göz de bunlardan biridir. İntraoküler enflamasyon, iyi bir görme ile bağdaşmaz.

Ayrıca, kornea ve nörosensöryel retina gibi dokular yıkıcı bir enflamasyondan sonra kendilerini yenileyemezler. Bu nedenle, görme aksına ve görme için gerekli hücrelere zarar vermeyecek şiddette bir immün cevap oluşmalıdır. Özellikle, ön kamara, vitreus kavitesi ve subretinal boşluk gibi bölgelerde ve kornea, lens, pigment epiteli ve retina gibi dokularda immünolojik imtiyaz mekanizması, gözün ve immün sistemin, anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde özelleşmesi ile ortaya çıkmaktadır (25). Aslında, immünolojik imtiyaz iki ucu keskin bıçak gibidir. Bir tarafta dokuyu işgal eden organizmaya karşı yeterli immün koruma sağlanmaya çalışırken, öteki taraftan, bu cevabın konak dokuya hasar vermemesine çalışmaktadır (26).

Ön kamara kapalı bir sistem ve sıvı dolu olması nedeni ile göz içinde yer alan immün sistem hücreleri arasında haberleşmeyi kolaylaştırıcı bir yapıya sahiptir. Aslında protein içeriği seruma göre daha düşük olmasına rağmen immünsupresif sitokinler, nöropeptidler, kompleman inhibitörleri gibi immün sistemi etkileyecek olan pek çok biyolojik etkenler içerir (22). Göz içinde yerleşmiş, gelişmiş bir lenfatik sistem yoktur. Bu yüzden ön kamaradaki antijenik maddelerin temizlenmesi trabeküler ağdaki endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından endositoz yoluyla olmakta ve buradan venöz dolaşıma geçerek, bağışık yanıtın oluşma süreci tamamlanmaktadır. Siliyer cisimdeki aralıklı yapıya sahip kapiller ağ, büyüklüklerine göre kimi parçacıkların geçişine izin verirken pigmente ve nonpigmente epitel arasındaki hücreler arası sıkı bağlantılar ön kamaraya makromolekül geçişine daha zorlu bir engel oluşturmaktadır. Siliyer cisimde ise, iki epitel tabakası arasında bol miktarda bulunan Langerhans hücrelerine benzer dendritik hücreler, göz içinde antijen sunan hücre görevini görmekte ve bağışık yanıtın oluşmasına yol açmaktadır (26). Normal şartlarda iris, siliyer cisim ve gözün diğer yapılarında lenfositler ve granülositler bulunmaz (27).

Vitreusun immün yapısı, ön üveaya çok büyük benzerlikler göstermekte, ek olarak, vitreusun elektrostatik yüklü jel yapısı, antijenler ve lökositler için uygun bir yapışma noktası olarak işlev görebilir. Ayrıca, tip II kollajenden zengin olduğu için, özellikle bu kollajene karşı bağışık yanıtın baskın olduğu hastalıklarda otoantijen görevi görebilir (26).

Arka üveanın immünolojik özellikleri ise ön üveada olduğu kadar iyi

bilinmemektedir. Burada da iyi gelişmiş bir lenfatik drenaj olmamasına rağmen, hem retina hem de koroid, antijen sunan hücreler açısından zengin bir yapıya sahiptir. Retinanın tüm katları arasında dağılmış olan mikroglia hücreleri, uyarılar karşısında hem fiziksel özelliklerini değiştirme, hem de migrasyon yapabilme yetenekleri ile, iyi bir antijen sunan hücre yeteneğine kavuşabilmektedirler. Koroid ve koriokapillaris makrofajlar ve dendritik hücrelerden zengindir. Retina pigment epitelinin, sınıf II MHC moleküllerini içermesi, T hücreleri ile etkileşime girebildiklerini düşündürmektedir (22).

Oküler immün imtiyazın sağlanmasında üç tane mekanizma etkilidir: immünolojik yadsıma mekanizması, göz kaynaklı antijenlere karşı periferik tolerans ve intraoküler immüsupresif mikroçevre (27).

İmmünolojik yadsıma: İntraoküler lenfatik drenajın yokluğu ve normal korneal stromada bulunan dendritik hücrelerin ve makrofajların sınıf II MHC eksprese etme ve T hücrelerini uyarma kabiliyetlerinin bulunmaması gibi faktörlere bağlı olarak, gözden kaynaklanan antijenlerin immünojenitesi düşüktür. Ayrıca, iriste retinal mikroglia ve Müller hücrelerinde de MHC sınıf II molekülleri eksprese edilmez (27).

Çevresel tolerans; Trabeküler ağdan sistemik dolaşıma katılan ve dalağa ulaşan antijen taşıyan hücreler, burada, ön kamara ile ilgili immün sapma (ACAID) denilen mekanizmaya özgü özel bir hücre grubu olan T regülatör hücrelerin aktivasyonuna neden olurlar. CD4(+) T regülatör hücreler sekonder lenfoid organlarda, T hücrelerinin Th1 efektör hücrelerine farklılaşmasını ve aktivasyonunu baskımlarken, CD8(+) T regülatör hücreler göz dahil perifer organlarda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu gibi Th1 aracılı immüniteyi baskımlarlar (27).

Lokal intraoküler immüsupresif mikroçevre; Pasif olarak endotel hücrelerinde ve oküler pigment epitel katında olan sıkı kan-doku bariyerlerinin yanı sıra aktif olarak gözde doğal ve adaptif immün yanıt hücreleri ile mediatörlerini baskılayacak hem çözünür hem hücre zarına bağlı immünomodulatör moleküller bulunur. Özellikle aköz hümörde çözünür halde bulunan TGF- β 2, α -MSH (melanin stimulating hormon), VIP (vazoaktif intestinal peptid), trombospondin (TSP), makrofaj migratuar inhibitör faktör (MIF) ve IL-1 ile oküler parenkimal hücrelerin yüzey reseptörlerinden CD95 (Fas), membran assosiyel inhibitör kompleksi (CD55,

CD59, CD46) ve iris pigment epitel hücrelerinin eksprese ettiği CD86 önemlidir. Sonuçta oküler mikroçevre, efektör T hücre fonksiyonunu baskılayarak ve işgalci T hücrelerini T regülatuar hücrelere dönüştürerek, ayrıca nötrofil, makrofaj ve NK hücrelerini inhibe ederek hücrel immünüteyi baskılar (23-25).

1.2.3. Üveit

1.2.3.1 Üveitin tanımı

Üveit, üvea dokusunun enflamatuar hastalığı olarak tanımlanır. Üvea sözcüğü Yunanca'da üzüm anlamına gelen uva'dan gelmekte ve esas olarak iris, siliyer cisim ve koroid dokularını tanımlamakta, "it" veya "itis" ekleri ile de bu dokuların enflamasyonu anlatılmaktadır (22).

1.2.3.2 Üveit epidemiyolojisi

Üveit insidansı yaklaşık 17/100000, prevalansı ise 38/100000 olarak bildirilmektedir (28). Üveitlerin ancak yarısında etyoloji saptanabilmektedir. Etiyolojisi saptanamayanların % 25'inde olası tanı konabilmekte, geriye kalan % 25'inde ise enflamasyon kaynağı ortaya çıkarılamamakta ve idiyomatik olarak kalmaktadır (29).

Ön üveitler, sık karşılaşılmakla beraber, tedaviye iyi yanıt verir. Turku Üniversitesi'nin yaptığı çalışmada, tüm üveit hastalarının içinde ön üveit oranı %92 iken, bir başka çalışmada ön üveit oranı %38 olarak izlenmiştir (30, 31).

Orta üveitler, sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri tutar. Tüm üveitlerin % 4-16'sını oluşturur (32). % 85 oranında çift taraflı ve % 28 oranında sistemik hastalıkla birlikte görülmektedir (31).

Arka üveitler, tüm üveitlerin % 14'ünü, panüveitler ise % 9'unu oluşturmaktadır (33). Amerika'da yapılan üveit paternleri ile ilgili çalışmada, arka üveit oranı %18 olarak bulunmuştur (31).

1.2.3.3 Üveitlerin sınıflandırılması

Üveitin sınıflandırılması tanı, takip ve tedavi açısından büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Fakat hastalığın çok değişik klinik bulgular göstermesi ve çoğu zaman birbirleriyle iç-içe geçmiş klinik bulgularla seyretmesi, açık ve kolay anlaşılabilir ve tüm ihtiyaçlara yanıt verebilen bir sınıflama yapılabilmesini güçleştirmektedir (22). Üveitlerin değişik sınıflandırma şekilleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Üveitlerin sınıflandırılması.

Etyolojik	Klinik seyir	Enflamatuvar yanıt	Yaş grubu	Anatomik
İdyopatik (göze özgül)	Hiperakut	Granüloamatöz	Çocukluk çağı	Ön
Enfeksiyöz kökenli	Akut	Non granüloamatöz	Genç erişkin	Orta
Non-enfeksiyöz kökenli	Kronik		Erişkin	Arka
	Tekrarlayan		Yaşlılık çağı	Panüveit

1.2.3.3.1 Ön üveitler

Ön üveitlerde, iris ve siliyer cismin ön kısmı tutulur. Kırmızı göz grubunun bir üyesi olarak gözün acil müdahale edilmesi gereken hastalıklarından birisidir. Başlıca semptomları kızarıklık, sulanma, fotofobi, görme azalması ve ağrıdır (21).

Ağrı; Genellikle siliyer cismin spazmıyla ilgilidir ve spazmın şiddetiyle artar. İridosiklitte siklit komponenti ne kadar ağır basarsa ağrı da o kadar şiddetli olur. Ağrı trigeminal sinirin yayıldığı bölgeye ve periorbital alana yayılır. Sikloplejikler siliyer cismi istirahate sevk ettiklerinden ağrıyı da azaltırlar. Ayrıca, uyum ve pupilla hareketleri de ağrıya yol açtıklarından dilatasyon, ağrıyı azaltıcı etkiye sahiptir (21).

Fotofobi ve Lakrimasyon; Işık pupilla hareketine yol açtığından, siliyer cismin kasılmasına yol açarak, ağrıyı başlatabilir. Lakrimasyon ise trigeminal irritasyon sonucudur (21).

Görme Azalması; Orta seviyelerde görme azalması olabilir. Nedeni, ortamdaki iltihabi hücre ve reaksiyonlara bağlı bulanıklıktır. Makula ödemi görme azalmasının önemli bir nedenidir (21).

Hiperemi; Hiperemi, siliyer enjeksiyon adını alır. Özelliği genişlemiş damarların limbustan ışımsal olarak ayrılmasıdır. Bunlar ön siliyer arterlerin rekürren dallarından oluştuğu için, derin hiperemi de denir ve vazokonstrüktör damlalara cevap vermemesiyle yüzeysel hiperemiden ayrılır. Dilatasyon histamin, serotonin gibi maddelerin açığa çıkmasının sonucudur (21).

Pupiller Değişiklikler ve İris; Miyozis tipiktir ve bundan prostaglandinler sorumludur. Ayrıca iris stromasında ortaya çıkabilecek ödem iris yapısını silikleştirebilir. İris atrofisi kendisini sektöryal olarak herpetik üveitte gösterir. Atrofik bölgelerde depigmentasyon görülür ve denervasyon olduğu için miyozis düzgün olmayabilir. Yaygın depigmentasyon heterokromik iridosiklit için tipiktir. İris üzerindeki veya pupilla kenarındaki nodüller genellikle granümatöz hastalık belirtisi olarak kabul edilir (21).

Keratik Presipitatlar; Ön kamarada mevcut iltihabi hücreler, iris pigmentleri, fibrin gibi maddelerin kornea endoteline oturmasıdır. Burada hümeör aköz akışkanlığı azalmıştır. Granümatöz iridosiklitlerde beyaz-gri renkte, daha iri yapıda ve daha az sayıda olabilirler. Keratik presipitatlar, genellikle remisyon dönemlerinde soluklaşır ve kaybolurlar, bazıları iz bırakabilir (21).

Ön Kamara; Hümeör aközde, düşük seviyede protein vardır (10mg/100ml). Üveal damarların geçirgenliğinin bozulması sonucu damar dışına çıkan protein, hümeör aköze bulanık bir görünüm verir (Tyndall fenomeni). Kan aköz bariyerinin kalıcı olarak bozulduğu kronik üveitlerde, topikal steroidlere cevapsızdır. Bu nedenle, bulanıklık akut bir iltihap bulgusu olarak düşünülmemelidir. Üveitlerde hümeör aköze proteinlerle beraber hücreler de geçer. Hücre sayısı, iltihabi aktivitenin şiddetini göstermesi bakımından önem taşır. Ön kamara bulanıklığı ve hücreleri 0-4 pozitif (+) arasında değerlendirilir (21, 22).

Lens; Katarakt, üveitte oldukça sıktır. Enflamasyonun kendisi veya steroid tedavisi neden olabilir. Arka subkapsüler kesafet olarak başlar ve ilerler (21).

Vitreus; Siliyer cisim ve koroid enflamasyonu hücrelerin vitreusa geçmelerine yol açar. Genel olarak, vitreustaki hücre yoğunluğu en fazla iltihabi odak etrafındadır. Ön üveitlerde hücre yoğunluğu lens arkasında toplanmışken, arka üveitlerde arka vitreus ve alt kadrana toplanır. Akut enflamasyonlarda, genellikle vitreus içinde hücreler tek tek görülebilirken, kronik iltihaplarda kümelere ve kartopu görünümüne dönüşür (21).

Göz içi basıncı (GİB); Ön üveitlerin başlangıcında, GİB düşük ölçülebilir. Bunun nedeni, siliyer cismin enflamasyonu nedeniyle hümeör aközün sekresyonunun azalmasıdır. Trabeküler ağ etrafındaki enflamasyon veya açının hücre ve debrilerle blokajı GİB'ımı yükseltebilir. Diğer nedenler ise, ön yapışıklıklar ve pupilla

bloğudur. Önemli başka bir neden steroidlerdir (22).

1.2.3.3.2 Orta üveitler

Ön planda retina ve koroidin en uç perifer noktaları ile siliyer cismin arka kısmının tutulmasıyla karakterizedir. Enflamasyonun vitreusda belirgin olduğu kronik üveitlerdir. Bununla birlikte, ön segment, retina ve optik disk tutulabilir. Hastaların tipik yakınması, görme bulanıklığı ve görüş alanında hareketli yuvarlak görüntülerdir (floaters). Az sıklıkta, ağrı ve fotofobiden yakınabilirler. Bazen, kistoid makula ödeminin yol açtığı, görme keskinliğinde azalma ile hastalar başvurabilir. Ön segment genellikle sakindir. Ön kamarada hücre olsa bile 2 (+)'den fazla değildir. Posterior sineşiler görülse bile, iris genellikle olaya katılmaz. Enflamasyonun ağırlığına göre; vitreusda bulanıklık, hücre ve fibrin birikintileri gözlenir. Bazı olgularda enflamatuvar birikintiler altta vitreus tabanı, periferik retina ve pars plana bölgesinde bir araya gelerek kar bankları (snow banks) görünümüne neden olur. Periferik venüllerde periflebitik değişiklikler ve pars plana üzerinde gevşek fibrovasküler membranlar izlenebilir (22).

Orta üveitler, çoğu hastada yalnız göz hastalığı olarak çıkar. Bazı hastalarda ise sistemik hastalıklarla birlikte olabilir; Sarkoidoz, Multiple sklerozis, Lyme hastalığı, Whipple hastalığı, sifiliz, tüberküloz, bağ dokusu hastalıkları ve gençlerde astım ve atopik hastalıklar (22).

1.2.3.3.3 Arka üveitler

Vitreus tabanının arka sınırı gerisinde yerleşmiş enflamasyonlarla karakterizedir. Semptomları arasında sinek uçuşması ve görme azalması yer almaktadır. Foveayı ve papillomaküler demeti tutulduğunda görme kaybı oluşacaktır. Hastalığın belirtileri:

Vitreus; Vitreus değişiklikleri arasında hücreler, flare, opasiteler ve sıklıkla arka vitreus dekolmanı yer alır. Bazı vakalarda arka hyaloid yüz, enflamatuvar presipitatlarla kaplanmış olabilir (22).

Koroid; Koroidit, belirli sınırlara sahip, sarı veya grimsi renkte yama tarzında lezyonlar ile karakterizedir. İnaktif lezyonlar, pigmentli sınırlarla seyreden belirgin, beyaz koryoretinal atrofi sahaları olarak görülürler. Retinadaki kan damarları lezyonların üzerinden herhangi bir değişikliğe uğramaksızın geçerler (22).

Retina; Retinit retinaya beyaz ve bulanık bir görünüm verir. Enflamatuvar

odağın dış hatları belirsiz olduğu için sağlıklı ve tutulum gösteren retina arasındaki kesin demarkasyon hattını tesbiti zor olabilir (22).

Damarlar; Vaskülit retinadaki kan damarlarının enflamasyonudur. Retina venleri çok daha sık tutulurken, bazen arteriyoller de etkilenebilir. Aktif periflebit, kan sütununu çevreleyen, beyaz renkli, tüylü bir görüntüye sahip, bulanık bir lekeyle karakterizedir. Tutulum damar duvarının dışında düzensiz uzantılarla seyreden yama tarzında bir görünümde dir (22).

1.2.3.4 Üveitlerde tedavi

Tedavi önerileri öncesi mevcut klinik görünüm detaylı olarak değerlendirilmeli ve tanı konulmasına yönelik tetkik ve konsültasyonlar istenmelidir. Önerilecek ilaçların uzun süreli kullanılacak olması, ekonomik boyutu, oluşabilecek birçok yan etki ve toksisiteye yönelik bilgiler başlanma öncesi hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. İnfeksiyöz üveitlerin tedavisinde öncelikle etkene yönelik ilaçlar kullanılırken, infeksiyöz olmayanlarda kortikosteroidler ve immün sistem üzerine etkili ilaçlar önerilmektedir. Tedavi uygulamaları lokal ve sistemik olarak iki farklı yolla yapılmaktadır. Lokal olarak midriazis ve siklopleji oluşturan ilaçların yanı sıra kortikosteroidler topikal, subkonjonktival, perioküler, retrobulber ve intravitreal olarak uygulanmaktadır. Sistemik olarak infeksiyöz etkenlere yönelik ilaçlar, kortikosteroidler, immün sistem üzerine etkili ilaçlar oral ve/veya parenteral olarak uygulanmaktadır (34).

1.2.3.4.1.Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; üveit tedavisinde özellikle antiinflamatuvar etkilerinden yararlanmak üzere topikal ve sistemik olarak verilebilir (35). Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin bağışıklık sistemi üzerine etkileri özellikle, nötrofiller ve lenfositler üzerinedir. Geçikmiş aşırı duyarlılık yanıtında, lenfokin üretiminde, erken aşırı duyarlılık yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca dolaşımdaki monositler, eozinofiller ve bazofillerin miktarlarını azaltarak etkisini göstermektedir. Kortikosteroidlerin göz dokuları üzerine spesifik etkileri, hücresel ve fibrinöz eksudasyonu azaltarak, kapiller geçirgenliğini düzeltmektedir. Kollajen ve fibroblast oluşumunu da engellemektedir. Epitel ve endotel yenilenmesini geçiktirirler. Enflamasyon sonrası yeni damar oluşumunu azaltırlar (36, 37).

Steroidlerin yan etkileri, ay dede yüzü, kilo alımı, akne oluşumu, enfeksiyon, hipertansiyon, sıvı tutulumu, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ülser, osteoporoz, glokom ve kataraktır (38).

Topikal steroidler esas olarak göz yüzey hastalıkları, kornea ve ön kamaraya geçiş miktarları ile uyumlu olarak ön üveitlerde kullanılırlar. Fakat afak ve psödo fak hastalarda kimi zaman arka segment hastalıklarındaki etkileri ile tercih edilebilmektedir. Topikal steroid tedavisinde doz ayarlaması yapılırken karşılaşılan enflamasyonun şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır. Enflamasyonu hızla baskılamak amacıyla gerekli olan yüksek dozdan başlayıp daha sonra dozu kademeli olarak uzun sürede azaltmak gerekir (39, 40).

Perioküler steroid enjeksiyonu genellikle ön kamarada daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak, hızlı etki elde etmek ve arka segmente etkilerinden yararlanmak için yapılır. Subkonjonktival, subtenon, retrobulber olarak yapılabilir. Subkonjonktival steroid enjeksiyonu topikal tedaviye yardımcı olmak amacıyla yapılır. Fakat yapılan çalışmalarda, topikal tedaviye belirgin üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (41). Subtenon enjeksiyon subkonjonktivalden daha etkindir. Ancak bununda ön segment ve lense daha yüksek ilaç konsantrasyonu olacağından glokom ve katarakt gibi yan etkileri olmaktadır (40).

Nonenfeksiyöz kökenli üveitlerin tedavisinde, oral steroidlerin kullanımı önemli yer tutmaktadır. Tipik olarak yüksek oral doz bir ay kadar verilir sonra doz azaltılır (42).

İntravitreal steroidler deksametazon ve triamsinolon asetonid gibi intraoküler neovasküler, ödematöz ve enflamatuar hastalıklarda bir başka tedavi seçeneğidir. Kronik dirençli üveitlerde uygulanmaktadır (42, 43). Triamsinolon asetonidin, fibroblastik aktiviteyi önlemede deksametazon daha güvenli olduğu ve retina toksisitesi riskinin daha az olduğu saptanmıştır. Steroidlerin katarakt ve glokom gibi yan etkilerinin, intravitreal uygulandıklarında daha sık geliştiği bildirilmiştir (44).

1.2.3.4.2 İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar

İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar mevcut klinik tablonun düzelmesi yönünde kısa sürede sonuç vermemektedir. Tedavi edici etkilerini görmek için uzun süre kullanılmalıdır. Kortikosteroidlere cevap alınmadığında genel eğilim immünsüpresif kullanmaktır. Çoğunlukla belirli sürelerde düşük doz steroidlerle

kombine kullanılmaktadır (34).

Siklofosfamid, bir nitrojen-mustard alkilleyici ilaçtır. T lenfositler için sitotoksiktir. Aktive T lenfositlerin sayısını düşürmekte ve T helper hücrelerinin işlevlerini baskılamaktadır. B lenfositlerinde sayısını azaltarak, hücrel ve humoral yanıt sistemini baskılamaktadır (45, 46). Wegener, poliarteritis nodosa ve nekrotizan oküler hastalıklarda öncelikle tercih edilmektedir (47, 48). Behçet hastalığı ve ağır posterior tutulumlu üveitlerde önceleri sık kullanılırken, son yıllarda, diğer tedavilerden yanıt alınmadığında önerilmektedir. Kemik iliği toksisitesi nedeniyle son zamanlarda üveitlerde nadir kullanılmaktadır (49).

Azatioprin, periferel T ve B lenfositlerin sayısını, IL-2 ve IgM sentezini azaltır (50). Posterior tutulumlu idyopatik üveitlerde, şiddetli ve sık aktivasyonlarla seyreden Behçet hastalarında, tercih edilmektedir. Kemik iliği baskılanması ve hepatotoksosite gibi yan etkileri mevcuttur (51, 52).

Metotreksat, B ve T hücreleri üzerine belirgin inhibe edici etkileri nedeni ile şiddetli endojen üveitlerde kullanılmaktadır. Juvenil idyopatik artrit eşlik eden üveitlerde tercih edilmektedir (47, 48). En önemli yan etkileri hepatotoksosite, sitopeni, interstisyel pnömoni, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (53).

Mikofenolate mofetil; pürin sentezini engelleyerek, B ve T lenfositlerin çoğalmalarını inhibe etmektedir. Üveitlerde kontrollü çalışmaları yoktur. Behçet hastalığı, görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde denenebilir (47).

Takrolimus (FK-506), başlagıçta antibiyotik olarak üretildi. Görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde ve Behçet hastalığında kullanılır. Nefrotoksosite, hipertansiyon, nörotoksosite ve hiperglisemi başlıca yan etkileridir (47, 48).

İnfliksımab, TNF- α bloke eden monoklonal bir antikordur. Romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Behçet hastalığına eşlik eden üveitlerin tedavisinde kontrollü çalışmalar mevcuttur (54).

Sirolimus, daklizumab, interferon- α , intravenöz immünglobulinler deneysel olarak kullanılmakta ve kontrollü çalışmalar yapılmaktadır.

1.2.3.4.3 Üveitlerde cerrahi tedavi

Üveit tedavisi genelde tıbbi olmasına rağmen, günümüzde cerrahi tedavi de uygulanmaya başlanmıştır. Cerrahi, yalnızca üveit komplikasyonlarının tedavisi için değil, aynı zamanda hastalığı iyileştirmek için de yapılmaktadır. En sık olarak

posterior üveitler ve pars planitte cerrahi uygulanmaktadır. Pars planitte kryoterapi tedaviye yardımcı olmaktadır. Periferal retinit ve vitritte, mevcut patolojik damarsal elemanı ortadan kaldırmaya yönelik yapılır. Posterior üveitlerde görme keskinliğini düşüren arka segment komplikasyonları; vitre içi yoğun kesiflikler, kronik maküla ödemi, arka kutupta gelişen epiretinal membranlar, optik atrofi ve retina atrofisidir (55, 56). Nadir olarak regmatojen ve/veya traksiyonel retina dekolmanları da özellikle viral retinitler, pars planit veya Behçet hastalığı sonrası görülebilmektedir. Pars plana vitrektomi, lens ekstraksiyonu gibi cerrahiler gerektirmektedir (57, 58).

1.2.3.5 Üveitte sitokinler

İmmün ve enflamatuar olaylara katılan hücreler aralarındaki etkileşimi düzenleyen, parakrin veya otokrin etkileri olan, çoğu 20-30 kDa mol ağırlığında bir grup peptid veya glikoproteinlerdir (59).

Sitokinlerin genel olarak etkileri şunlardır; 1) Lenfoid ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamak, 2) İmmün cevabı arttırmak veya baskılamak suretiyle regüle etmek, 3) Enflamasyona katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon bölgesine toplayarak orada tutmak, 4) Kemik iliğine etki ederek hematopoetik regülasyona katılmak, 5) Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımlarında rol almak, 6) Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak, 7) Antiviral etkinlik (60).

İmmün cevap oluşumunun ilk basamağında, antijeni Th lenfositine sunan IL-1 ve TNF- α gibi iki önemli sitokin salgılanır. Bu sitokinler, Th lenfositin aktivasyonunda kostimülatör olarak iş görürler. IL-1, IL-6 ve TNF- α , enflamasyonda lokal ve sistemik olarak rol oynar ve bu nedenle proenflamatuar sitokinler olarak bilinirler. Proenflamatuar sitokinlerin belli başlı etkileri, kapiller geçirgenliğin artması, nötrofili, kemotaksis, kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, adezyon moleküllerinin sentezlenmesi, ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu, nöropeptit salınımı, hücre aktivasyonu ve çoğalmasdır (60).

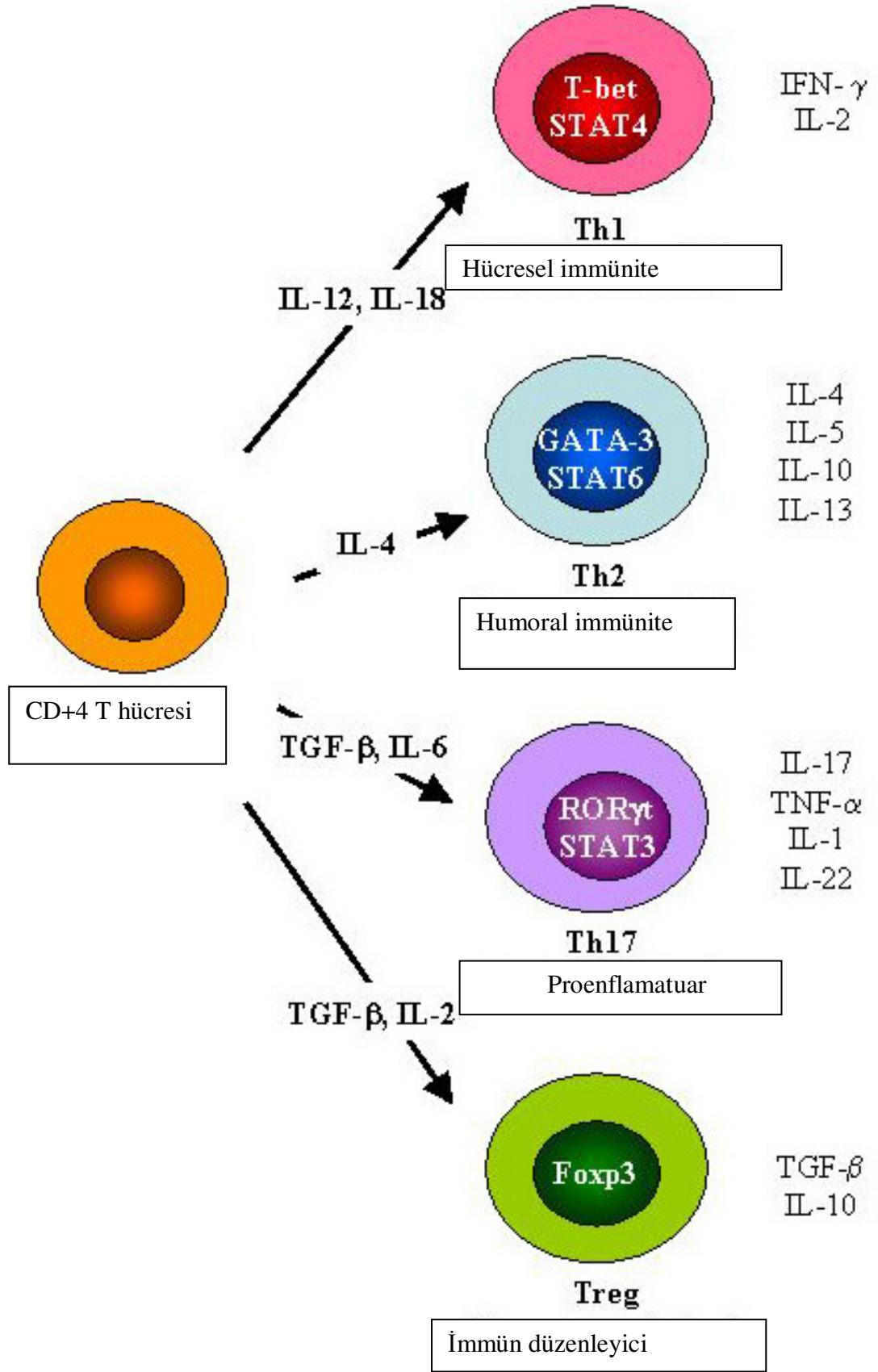
Sitokinler gözde; retina pigment epiteli, Müller hücresi, kornea epiteli ve stroma hücreleri, lens epitel hücresi ve siliyer cisim epitel hücresi tarafından üretilmektedir. Üveit patogeneğinde etkili olduğu düşünülen faktörlerden özellikle, sitokinlerin oküler enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda aktif üveitli hastaların aköz ve serumlarında farklı sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Sitokinlerin, deneysel hayvan modellerine

verilmesi ile insandaki üveit kliniğine benzer üveit oluşturduğu gözlenmiştir (4, 5, 7).

Aktif üveitlilerde serum ve aköz IFN- γ (interferon- γ) ve IL-2 düzeylerinin arttığı ve görme kaybı ağır olan olgularda, IFN- γ düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aktif üveitlilerde yüksek IFN- γ ve düşük IL-4 ile karakterize, Th1'e yönelik bir kayma olduğu tespit edilmiştir (61). Hamzaoui ve ark. IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ düzeylerinin, aktif Behçet hastalığı bulunan olgularda, kontrollere göre arttığını, IL-4, IL-10, IL-12 düzeyleri arasında aktif ve inaktif Behçetli olgularda farklılık bulunmadığını, IL-6 ve IFN- γ düzeyinin ise aktif Behçetlilerde inaktiflere göre arttığını tespit etmişlerdir (62). Etiyolojisi bilinmeyen üveitlerde, pars planitte, sarkoidozda, juvenil romatoid artrit, Behçet hastalığında, Fuchs heterokromik iridosiklitinde, akut retinal nekrozda, toksoplazmoziste ve AIDS'de IL-6 düzeylerinin yüksek olarak bulunmuştur (63). Akut ön üveitlerde de ön kamara sıvısında bol miktarda IL-8'in olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, IL-8'in intraoküler enflamasyon da anahtar rol oynadığı saptanmıştır (64). IL-1, IL-6 ve TNF- α , üveit hastalarının ön kamara sıvısı ve vitreusunda gösterilmiştir (10, 11).

1.2.4 Th17

IL-17, 20-30 kDa ağırlığında glikolize hemodimerlerden oluşmaktadır. IL-17A, B, C, D, E ve F alt tipleri tanımlanmıştır. IL-17 alt tipleri, IL-17R üzerinden TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 üretimini indüklerken, IL-17B ve IL-17C, IL-17R üzerinden etki etmez ve sadece TNF- α ve IL-1 β üretimine neden olur (65, 66). IL-17, T lenfosit ve öncü hücrelerinden üretilir. Bu yeni bir Th hücre tipi olan Th17 olarak adlandırılır. IL-17'nin fibroblastların IL-16 üretimini artırdığı gösterilmiştir (67). Ayrıca, IL-17 deri ve sinovyal fibroblast kültürlerinde IL-6 ve IL-8 üretimine neden olmaktadır. Sinovyal fibroblast kültür ortamına IL-17 ve TNF- α eklendiğinde IL-6 ve GM-CSF sentezinin arttığı belirlenmiştir (68). IL-17'nin, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinde IL-6, IL-8, GM-CSF ve PGE₂ üretimini ve ICAM-1 ekspresyonunu artırır (69). Çalışmalarda, sıklıkla IL-17A, IL-17E (IL-25) ve IL-17F değerlendirilmiştir. Bunlar farklı hücre tipleri için kemoatraktandır (70). IL-17E, Th2 tip hücrelerin sitokin ve kemokinlerinin ekspresyonunu indükler ve allerjik cevapta rol alırlar. IL-17A ve IL-17F nötrofil aktivasyonu ve migrasyonunda etkilidir (71).



Şekil 1: T hücre polarizasyonu

1.2.5 İnterlökin-23 (IL-23)

IL-23, heterodimerik p40 zincirine sahip bir sitokindir. IL-23, IL-12 ailesinden bir üyedir. IL-12 ile p19 zincirini paylaşmasına rağmen farklı fonksiyonlara sahiptirler. IL-23 varlığında, Th aktivasyonu ve IL-17 üreten hücrelerin farklılaşma süreci başlamış olur (72, 73).

IL-23'ün, Th17 hücrelerin farklılaşmasında değil, önceden farklılaşmış Th17 hücrelerin çoğalmasında ve stabilizasyonunda rol aldığı belirlenmiştir (74, 75). IL-23, lenfosit çoğalmasında arttırmakta, IFN- γ üretimini teşvik etmektedir. Th1 farklılaşmasına neden olmaktadır (76). Aktif üveiti olan Behçet hastalarında, IL-23, IL-17 ve IFN- γ seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (77). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi enflamatuar barsak hastalıklarında, barsak mukozasında IL-23 ekspresyonunun arttığı görülmüştür (78). Yine Crohn hastalığı, romatoid artrit, psöriasis ve Graves oftalmopatisinde, IL-23 reseptör gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (79, 80).

1.2.6 Etanersept

Etanersept, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş insan TNF reseptör p75 (TNFR2/p 75) ve insan IgG1-Fc proteinin birleşmesi ile elde edilen bir insan TNF reseptör p75-Fc füzyon proteinidir. 934 amino asit içerir ve 150 kDa ağırlığında bir moleküldür (81).

Etanersept, romatoid artrit için onay verilen ilk TNF inhibitörüdür. TNF- α ve TNF- β 'nın hücre yüzeyindeki TNF reseptörüne bağlanmasını inhibe eder (81). Etanersept haftada iki kez deri altına 25 mg enjekte edilmektedir. Ortalama yarılanma ömrü 68 saattir. Peptid ve amioasitlerine yıkılır, safra ve idrar yolu ile atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur (82, 83).

Romatoid artrit, psöriasis, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve üveitte kullanılmaktadır. Dirençli üveiti olan Behçet hastalarında görme keskinliğinin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar inatçı üveitte infliksimabdan daha az etkili olduğunu ileri sürmektedir (84). Kanser ve enfeksiyon için vücudun savunma sistemini etkileyebilir. En sık yan etkisi enjeksiyon yerinde oluşan reaksiyondur (85).

İntravitreal olarak etanersept uygulaması için yapılan bir tavşan çalışmasında 2.5 mg/0.1 ml'ye kadar retina için toksik olmadığı gösterilmiştir. Diabetik

retinopatide maküler ödem için 2.5 mg/0.1 ml intravitreal etanersept verilen insan çalışmaları da mevcuttur (86, 87). İntravitreal olarak verilmiş olan 100 µ/0.1ml etanerseptin retina ve koroidde en yüksek konsantrasyona enjeksiyondan dört hafta sonra ulaştığı gösterilmiştir. Hatta sekiz hafta sonra bile retina ve koroidde tesbit edilmiştir (88).

1.2.7 Siklosporin A

Siklosporin A, 11 aminoasitten oluşan siklik bir peptittir. Tüm hücreler üzerinde etki göstermesine rağmen, esas etkisi T lenfositler üzerinedir. Etkisini sitokinlerin salınımını, özellikle de IL-2 ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek göstermektedir. Siklosporin enflamatuar aktivitenin azalmasını sağlamaktadır (14).

Siklosporin A, nükleusla etkileşime girerek, mRNA ve dolayısı ile protein sentezini bozar. Nefrotik sendrom, RA, psöriasis, atopik dermatit gibi otoimmün hastalıklar ve organ transplantasyonunda kullanılır. Gözde bilateral, görmeyi tehdit eden, uzun süreli kortikosteroidleri tolere edemeyen infeksiyöz olmayan üveitler, retinayı da kapsayan tekrarlayıcı, enflamatuar ataklı Behçet üveiti ve Vogt-Koyanagi-Harada hastalığında kullanılır (14).

Siklosporin A, göz içi enflamatuar hastalıklarda 2-5 mg/kg/gün oral olarak kullanılmaktadır. Yarılanma ömrü 6 saatten 20 saate kadar değişebilmektedir. Eliminasyonu safra yolu ile olmaktadır (14).

Yan etkiler dozun azaltılması ile ortadan kalkar. En önemlisi nefrotoksisitedir. Diğer yan etkiler ise, hirsütizm, gingival hipertrofi, yorgunluk, hepatotoksisite, tremor, hipertansiyon, kan lipidlerinde yükselme ve hiperpotasemidir. İntravitreal uygulanması bu yan etkileri azaltabilir. Ancak tek doz yapılan siklosporin düzeyleri haftalık enjeksiyon gerektirmektedir. Bu sebepten son yıllarda pars planaya yerleştirilen yavaş salınım preparatları kullanılmaya başlanmıştır (50).

1.2.8 Triamsinolon asetonid

Son yıllarda intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), göz içi neovasküler, ödematöz ve proliferatif hastalıkların tedavisinde gittikçe artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Böylece sistemik yan etkilerinin en aza indirilmesi ve hedef dokuya yüksek konsantrasyonda ulaşması sağlanır (22, 89).

Kronik üveit gibi kronik göz içi enflamasyonlar; kistoid makula ödemi, papil

ödemi ve vitreus opasitelerine yol açabilir ve geçici veya kalıcı görme keskinliğinin düşmesine neden olabilir. Kronik üveit genellikle topikal ve sistemik steroid uygulaması ile tedavi edilir. Bununla birlikte, topikal tedavi göz içi enflamasyonun baskılanmasında ve kistoid makula ödemin azalmasında her zaman etkili olmayabilir (89).

Kortikosteroidler; araşidonik asit yolunu inhibe ederek prostaglandin sentezini engeller, dolayısı ile enflamasyonu baskılar, fibroblast proliferasyonunu ve granülasyon dokusu oluşumunu inhibe eder, aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini azaltarak vasküler yapıyı stabil hale getirir. Triamsinolon asetonid, kortikosteroid süspansiyonu olup özellikle üveite bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde perioküler enjeksiyon olarak uzun zamandır kullanılmaktadır. İntravitreal kullanım yolu ile, triamsinolon direk etki edeceği bölgeye verilerek maksimal bioyararlanım elde edilmektedir. Suda çözünebilir kortikosteroidler intravitreal uygulama sonrası 24 saat içinde gözden elimine olurken, kristallin formu olan triamsinolonun yarılanma zamanı yaklaşık 18 gün sürmekte ve gözden eliminasyon süresi ortalama 2-3 ayı bulmaktadır (89).

İntravitreal 4 mg triamsinolon asetonoid uygulandığında, yaklaşık 3 aya kadar ölçülebilir düzeyde triamsinolon tespit edilmiştir. 20-25 mg triamsinolon uygulandığında, 1,5 yıla kadar aközde ölçülebilir düzeyde triamsinolon tespit edilmiştir (90, 91). İntravitreal yüksek doz triamsinolon asetonoid uygulanan hastalarda, triamsinolonun serum seviyelerine bakılmış ve 4 ile 92 gün izlemde serumda triamsinolon tespit edilememiştir (92). Sistemik yan etkisi çok azdır.

İntravitreal uygulamaya bağlı retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, göz içi basınç artışı, katarakt gelişimi, non-enfeksiyöz ve enfeksiyöz endoftalmi gibi komplikasyonlar bildirilmektedir (93, 94). Klinik ve deneysel gözlemler sonucunda araştırmacılar, ilacın içindeki koruyucu maddelerin göz içi dokulara toksik olabileceğini gözlemlemişlerdir (95).

İVTA'in diğer endikasyonlarda kullanımı ile klinik deneyimler elde edilmiş ve kronik dirençli üveitlerde uygulanmıştır (43). Serpijinöz korioretinopatili ve sempatik oftalmi hastalarında etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (96, 97).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirildi. Çalışmada ortalama ağırlığı 400 gr olan 35 adet albino dişi kobay kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Hayvanların bir gözü kullanılarak çalışma gerçekleştirildi.

2.1 Gruplar

Kobaylar, her bir grupta 7 denek olacak şekilde, beş gruba randomize edildi. Kontrol grubu (1. grup) hariç diğer dört gruptaki kobayların tek gözünde intravitreal 1mg/ml Konkonavalin A (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO and ICN Biochemicals, Cleveland, Ohio) verildi. Hepşen ve ark.'nın belirttiği üzere (98) üveit benzeri enflamasyon geliştiğinde (iki hafta sonra) ilaç uygulamalarına başlandı. 2. gruptaki kobaylara tek doz intravitreal serum fizyolojik, 3. gruptaki kobaylara tek doz intravitreal 2 mg/0.1 ml (86) etanersept (Enbrel, Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, USA), 4. Gruptaki kobaylara her hafta intravitreal 100 µ/0.1 ml (50) siklosporin A (Sandimmun 50 mg/ml ampul Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) ve 5. gruptaki kobaylara tek doz intravitreal 4 mg/0.1 ml (89) triamsinolon asetonid (Kenacort A 40 mg/ml ampul Bristol Myers Squibb Co.,Princeton,NJ,USA) verildi. Enjeksiyonlardan sonra, günde 4 kez topikal tobramisın damlatıldı. İlaç enjeksiyonlarından 4 hafta sonra analjezi ve anestezi verilerek gözler enükle edildi.

2.2 Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramüsküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı.

2.3 Cerrahi Teknik

Anestezi ve analjezi uygulanan deneklerin bir gözüne 30 G (Gauge) iğne ile 1 mg/0.1 ml Konkonavalin A verildi. İkinci haftanın sonunda klinik olarak oftalmoskopide ön kamarada flare, orta derecede hücre, lens arkasında fibrin, orta derecede katarakt mevcuttu. 2, 3, 4 ve 5. gruplara ikinci haftanın sonunda intravitreal enjeksiyon yapıldı. 6. haftada deneklerin gözleri enükle edildi. Vitreus örnekleri 27 G iğne ile aspire edilip, IL-23 ölçümü için immünoloji laboratuvarına, gözler ise,

Th17 hücrelerinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi için patoloji laboratuvarına gönderildi.

2.4 İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama için gloptan retina, koroid ve sklerayı da içine alan yüzük şeklinde, beş mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler deparafinize ve rehidrate edildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için 5 dakika % 3'lük hidrojen peroksitte tutuldu. Distile su ile yıkanan kesitler sitrat buffer solüsyonunda pH 6 (650 miliwatt mikrodalga)'da 5 dakika bekletildi. Tris buffer solüsyon (TBS)'unda 5 dakika tutulduktan sonra primer antikor (IL-17, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) 28°C'de nemli ortamda uygulanarak 30 dakika bekletildi ve TBS ile yıkandı. Biotin ile işaretlenmiş sekonder antikor 15 dakika uygulandı ve tekrar TBS ile yıkandı. Streptavidin peroksidaz konjugatında 10 dakika bekletildikten sonra yine TBS ile yıkandı. AEC kromojende 15 dakika bekletilen kesitler için zemin zıt boyası olarak Mayers hematoksilen kullanıldı. Preparatlar son olarak özel kapatma maddesi ile kapatılarak Olympus marka ışık mikroskobu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskobun fotoğraf ataçmanı ile dokuların ve X400 ve X1000 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi.

Dokulardaki ödem, konjesyon, mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ve immünohistokimyasal olarak IL-17 antikoruna ile Th17 hücre yaygınlık ve yoğunlukları yok, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi ve 0,1,2,3 şeklinde derecelendirildi.

2.5 İmmünolojik Değerlendirme

Kobayların vitreus örneklerinde IL-23 düzeyi ELİSA kit (eBioscience, San Diego, CA) kullanılarak ölçüldü.

2.6 İstatiksel Analizler

Elde edilen veriler Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi Sürüm 11 (SPSS for Windows) paket programına yüklendi. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Çoklu karşılaştırma için Kruskal-Wallis varyans analizi ve gruplar arası ikili karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1 Retina ve Koroidin Hemotoksilen-Eozinle Boyanması

Retina ve koroid örneklerinde, hemotoksilen-eozin ile değerlendirilen ödem, konjesyon, MNH (mononükleer hücre) infiltrasyonu, PNL (polimorfonükleer lökosit) infiltrasyonu Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çalışma gruplarında hemotoksilen-eozinle boyanan ödem, konjesyon, MNH infiltrasyonu ve PNL infiltrasyonu.

	Kontrol	Sham	Etanersept	Siklosporin A	Triamsinolon
Ödem	0.86±0.37**	1.86±0.37	2.00±0.57	1.00±0.00**	1.29±0.48*
Konjesyon	0.43±0.53**	1.86±0.69	1.57±0.53	1.71±0.75	1.43±0.78
MNH İnfiltrasyonu	0.43±0.53**	2.43±0.78	1.00±0.00**	1.14±0.38**	1.43±0.53*
PNL İnfiltrasyonu	0.71±0.48*	1.14±0.37	0.86±0.37	2.29±0.95**	1.00±0.00

PNL; Polimorfonükleer lökosit, MNH; Mononükleer hücre.
Sham grubu ile karşılaştırıldığında *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

3.1.1 Ödem

Kruskal-Wallis varyans analizi ile gruplardaki ödemin farklı olduğu izlendi (p<0.01). Ödemin sham grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğu saptandı (p<0.01). Etanersept ve triamsinolon gruplarında ise, sham grubundan farklı değildi (p>0.05). Ödem, siklosporin A verilen grupta, sham grubu ile karşılaştırıldığında az olarak saptandı (p<0.05).

3.1.2 Konjesyon

Retina ve koroiddeki konjesyon gruplar arasında farklıydı (p<0.01). Konjesyon sham grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmıştı (p<0.01). İlaç grupları, sham grubu ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p>0.05). Konjesyon açısından ilaç grupları birbirinden farklı değildi (p>0.05).

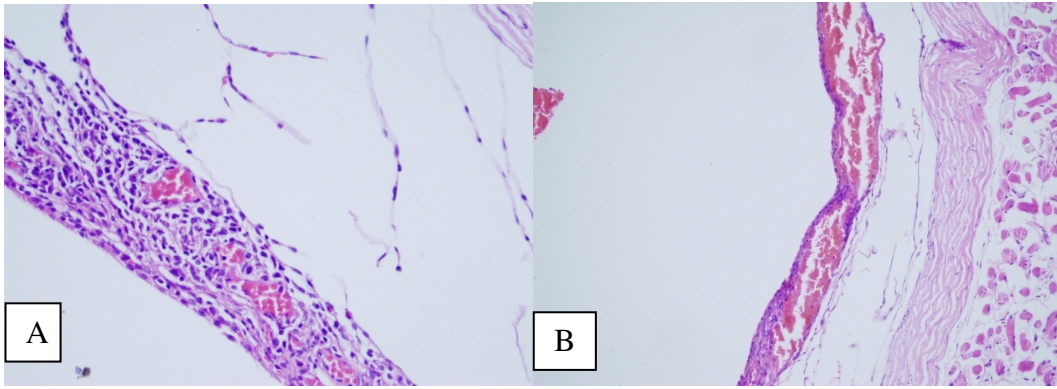
3.1.3 Mononükleer hücre infiltrasyonu

MNH infiltrasyonu, sham grubunda, kontrol grubundan fazlaydı (p<0.01). İlaç grupları ile sham grubu karşılaştırıldığında, MNH infiltrasyonu azalmış olarak

saptandı ($p<0.01$). MNH infiltrasyonu açısından ilaç grupları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

3.1.4 Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sham grubunda PNL infiltrasyonu artmıştı ($p<0.05$). Sham grubuyla karşılaştırıldığında, etanersept ve triamsinolon grubunda anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Siklosporin grubunda PNL infiltrasyonu üveit grubundan daha fazla saptandı ($p<0.05$).



Şekil 2: Sham grubunda hemotoksilen eozin ile lenfosit infiltrasyonu (A) ve konjesyon (B).

3.2 Th17'nin immünohistokimyasal boyanması ve IL-23 düzeyleri

Gruplardaki doku Th-17 yoğunluk ve yaygınlığı ve vitreal IL-23 düzeyleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

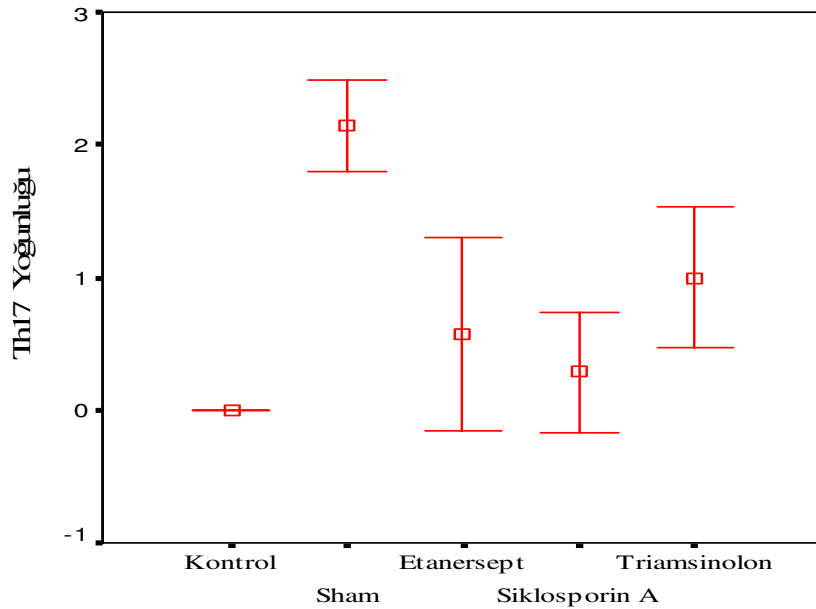
Tablo 3: Doku Th17 yoğunluk ve yaygınlığı ve vitreal IL-23 düzeyleri.

	Kontrol	Sham	Etanersept	Siklosporin A	Triamsinolon
Th17 yoğunluk	0.00±0.00***	2.14±0.37	0.57±0.78**	0.29±0.48**	1.00±0.57**
Th17 yaygınlık	0.00±0.00**	2.14±0.69	0.43±0.53**	0.29±0.48**	1.14±0.69*
IL-23 (pg/ml)	2.75±0.22**	3.49±0.34	3.83±0.10	3.53±0.17	3.73±0.25

Sham grubu ile karşılaştırıldığında * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

3.2.1 Th17 boyanma yoğunluğu

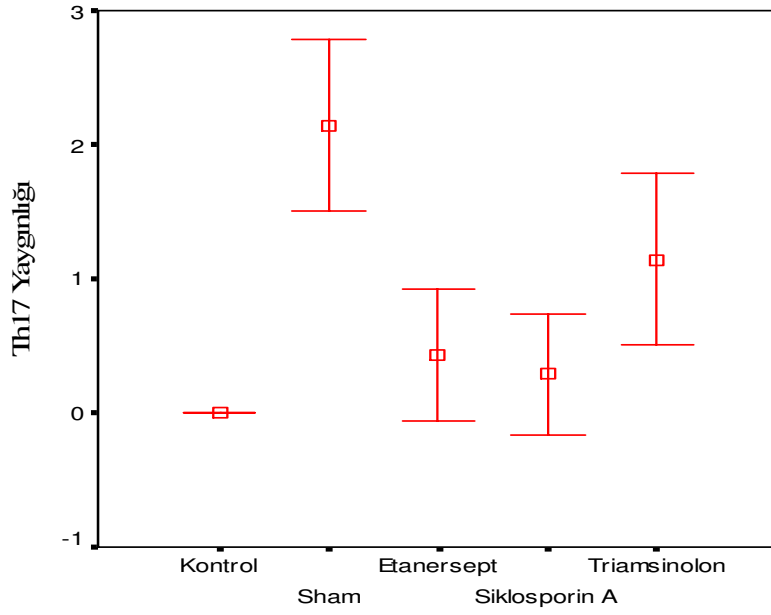
Th17 immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda oldukça fazla saptandı ($p<0.001$). İlaç grupları ile karşılaştırıldığında da sham grubunda Th17 yoğunluğu yüksek izlendi ($p<0.01$). İlaç gruplarının ikili karşılaştırılmalarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Th17 boyanma yoğunluğu, etanersept ve siklosporin gruplarında kontrol grubuna yakın olarak bulunurken ($p>0.05$), triamsinolon grubunda kontrole göre yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Gruplardaki Th17 boya yoğunluğunun düzeyleri şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Gruplardaki Th17 boya yoğunluğunun düzeyleri.

3.2.2 Th17 boyanma yaygınlığı

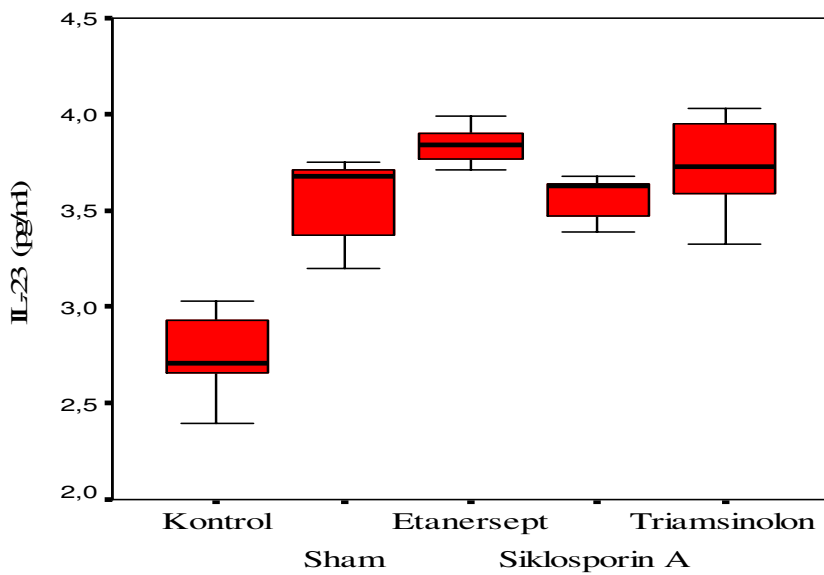
Th17 immünohistokimyasal olarak boyanma yaygınlığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda fazla izlendi ($p<0.01$). İlaç grupları ile karşılaştırıldığında sham grubunda boyanma artmış olarak saptandı ($p<0.05$). İlaç grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Etanersept ve siklosporin A gruplarında kontrol grubuna yakın olarak bulunurken ($p>0.05$), triamsinolon grubu kontrole göre fazla olarak bulundu ($p<0.01$). Gruplardaki Th17 boyanma yaygınlığının düzeyleri şekil 4'te gösterilmiştir.



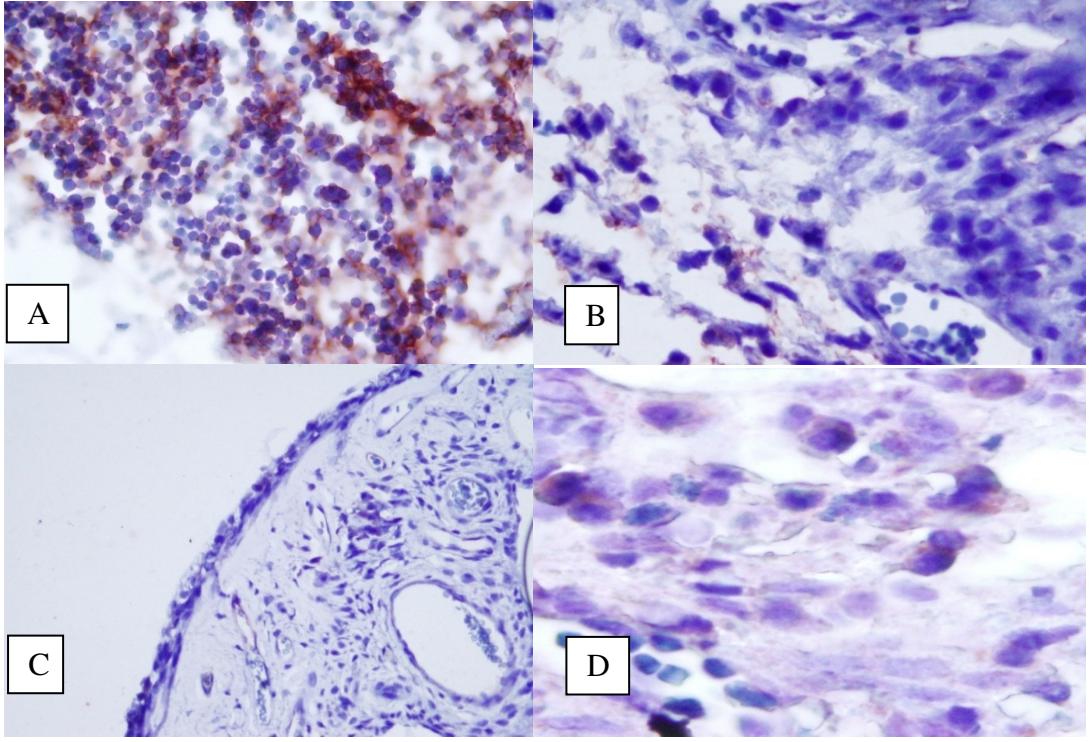
Şekil 4: Gruplardaki Th17 boya yaygınlığının düzeyleri.

3.2.3 ELISA ile ölçülen IL-23 düzeyi

Vitreusta ölçülen IL-23 düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$). İlaç grupları ile karşılaştırıldığında sham grubunda fark saptanmadı ($p > 0.05$). İlaç gruplarının ikili karşılaştırılmalarında da bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Kontrolle karşılaştırıldığında IL-23 düzeyi, ilaç gruplarında daha fazla izlendi ($p < 0.001$).



Şekil 5: Gruplardaki IL-23 düzeyleri.



Şekil 6: Sham (A), etanersept (B), siklosporin A (C) ve triamsinolon asetonid(D) gruplarında Th17'nin yoğunluk ve yaygınlığı.

4. TARTIŞMA

Üveitler üvea dokusunun enflamatuar hastalığıdır ve legal körlüğün %10'undan sorumludur. Üveitler çoğunlukla nonenfeksiyöz, otoimmün zeminden kaynaklandığı düşünülen ve halen tam olarak açıklanamamış nedenlerle oluşmaktadır. Etken belirlenen olgularda spesifik tedaviye ilave olarak oküler enflamasyonu baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır. İnflamatuar cevap oküler dokulara zarar vermektedir. Etkeni belirlenemeyen ve otoimmün kaynaklı üveitlerde atak sırasında antienflamatuar ve immünsüpresif ajanların kullanılması her zaman rekürrensi önleyemediğinden yeni tedaviler için arayışlar devam etmektedir (55).

Deneysel otoimmün üveit (DOÜ) oluşturulan hayvanlardan izole edilen, CD4+ hücreler, sağlıklı hayvanlara verildiğinde üveit tablosu oluşturmaktadır (99). Retinal antijenlere duyarlı bu üveitojenik hücreler, yüksek miktarda IFN- γ , çok az oranda IL-4 üreten Th1 lenfosit yapısındaki hücrelerdir. Bu bulgu, DOÜ tablosunda görev alan üveitojenik T lenfositlerin, Th1 tipi hücreler olduğu görüşünü desteklemektedir. Ek olarak, otoantijenlere karşı oluşturulan Th2 hücre cevabı, bünyeyi otoimmün hastalıklardan korumakta ve Th1 yanıtı baskılanan hayvanlarda DOÜ tablosu oluşturulamamaktadır. Th1/Th2 balansı yanında çeşitli proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerinde devreye girmesi ile oküler otoimmün hastalığa olan duyarlılık, kompleks bir şekilde düzenlenmektedir. Bu nedenle, T hücrelerden salınan sitokin profilinin ortaya çıkarılması, üveit oluşumunda bağışıklık sisteminin rolünün daha iyi anlaşılmasına neden olacaktır (99, 100).

Deneysel üveit modellerinde, antijen göz içinde yer alan antijen sunan hücreler tarafından diğer inflmatuar hücrelere sunulmakta ve buna ek olarak salınan sitokinlerle bölgeye lenfosit göçü hızlanmaktadır. Retina pigment epiteline ve retinal vasküler endotele, ICAM-1 aracılığı ile yapışan lenfositler enflamasyon bölgesine göç eder. Klinik, antijenik proteinlerin verilmesinden sonraki 10-14 gün içerisinde oluşmaktadır (101).

Biz deneysel üveit oluşturmak üzere, kolay elde edilebilirliği nedeniyle Konkonavalin A kullandık. Konkonavalin A, lektin grubu nonspesifik enflamatuar ajandır. T ve bazı B hücreler üzerine mitojendir. Birçok immünolojik çalışmada tavşanlarda intravitreal kullanımının üveit oluşturduğu gösterilmiştir (6, 8). Uzun süren enflamatuar bir cevap mevcuttur. Bu enflamatuar cevabın, alevlenme ve yatışmalarla

giden, klinik seyri; ön kamara hücresi, vitreus hücresi, posterior sineşi oluşturması ve komplike katarakt, gibi özellikler ile insanlarda görülen üveitlere benzediği gösterilmiştir (98, 102).

Sitokinler, enflamatuar olaylarda hücreler arası iletişimi sağlamak üzere, çeşitli hücreler tarafından sentez edilip, ortama salınan, çözünür polipeptitlerdir. Üveit patogenezinin ortaya çıkarılması amacı ile yapılan çalışmalarda, çeşitli sitokinlerin, değişik oranlarda sentezlendiği gösterilmiştir. Üveitler ve diğer bazı akut ve kronik oküler hastalıklarda ön kamara sıvısı ve vitreusta, IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α ve TGF- β sitokinler tespit edilmiştir (103, 104). IL-1'in, üveit gelişiminde anahtar bir rolü vardır. Tavşanlarda, intravitreal IL-1 enjeksiyonu ile göz içine lökosit göçü ve protein sızıntısı olduğu tespit edilmiştir (105). IL-8, PNL için kuvvetli bir uyarıcı olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut ön üveitlerde, ön kamara sıvısında, IL-8'in de içinde olduğu bir takım sitokinlerin bol miktarda bulunduğu bilinmektedir (64).

Sitokinlerle ilgili çalışmaların, üveit patogenezinin aydınlatılmasında ve çeşitli tedavi metodlarının geliştirilmesinde önemi büyüktür. Sitokinler enflamatuar olaylarda, hem hücreler arası iletişimi sağlar, hem de enflamatuar yanıtın alevlenmesine ya da baskılanmasına yol açar. Sitokinlerin izi sürülerek enflamasyonun gidişi takip edilebilir ve hastalığın aktivasyonunu bilinebilir. Ek olarak, sitokinleri veya sitokinleri baskılayacak ilaçlar kullanılarak, enflamasyonda yer alan hücreler arasındaki iletişimi bozulabilir veya etkin hücrelerin verdikleri yanıtları inhibe ederek enflamasyon engellenebilir ve görme kaybı dahil ciddi intraoküler patolojilere neden olan üveit daha iyi tedavi edilebilir.

T hücre aracılı immün sistem cevabı oldukça heterojen ve çok değişik sitokin üretimine neden olan alt gruplara sahiptir. Th1 hücreleri IFN- γ üretir ve primer görevi intrasellüler mikroorganizmalar ile savaşımdır. Bunun tersine, Th2 tipi immün cevap, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretir ve allerjik reaksiyonlarda rol alır. Birkaç yıldır keşfedilmiş olan yeni bir T hücre tipi de Th17'dir. IL-17 sentezinden sorumludur (106, 107). IL-17'nin, sıçan fibroblast hücrelerinde, IL-16 üretimini artırdığı gösterilmiştir (67). İnsanlarda ise IL-17 deri ve sinovyal fibroblast kültürlerinde, IL-6 ve IL-8 sentezini artırmaktadır. Sinovyal hücre kültürüne, IL-17 ile TNF- α eklenmesinin IL-6 ve GM-CSF üretimini artırdığı belirlenmiştir (68). Başka bir çalışmada da, IL-17'nin fibroblast, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinde, IL-6, IL-8, GM-CSF ve PGE2 üretimini ve ICAM-1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (69). Deneysel otoimmün

üveitte, IL-17'nin arttığı ve retinal hücrelerde TNF- α sentezini arttırdığı belirlenmiş ve ayrıca IL-17 sentezini, IL-27 ve IFN- γ 'nın baskıladığı gösterilmiştir (108,11). Behçet hastalarında, intraoküler enflamasyonla eşzamanlı, kan IL-23, IL-17 ve IFN- γ düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (77). Yine Luger ve ark. (109) deneysel otoimmün üveitte, Th17 hücrelerinin varlığını ve Th1 hücrelerinin enflamasyonda dominant rol oynadığını bildirmiştir. Bu çalışmada da, sham grubunda Th17 hücrelerinin proliferasyonun yaygınlığı ve hücre boyanmasının yoğunluğu artmış olduğu saptandı. Bu sonuç, üveitteki enflamatur süreçte, Th17'nin rol aldığını göstermektedir. *in vivo* çalışmalarda, IFN- γ ve IL-4 blokajı, üveitin geç fazında IL-17 üretimini arttırmaktadır. IL17/Th17'nin üveitin geç fazında rol oynadığı bilinmektedir (110).

IL-23, otoimmün hastalıklarda, organ spesifik enflamasyonun oluşmasında ve devamında, önemli rolü olan sitokinlerden biridir. IL-23 gen bozukluğu oluşturulan farelerde, deneysel olarak indüklen ensefalomyelit, artrit ve enflamatur barsak hastalığının oluşmadığı görülmüştür (111). IL-23, aktive T hücrelerinden IL-17, IL-17F, IL-6 ve TNF- α sentezini artırır (112). IL-23'ün neden olduğu immün cevap, IFN- γ ve Th1 yolundan bağımsızdır. IL-23 gen bozukluğu oluşturulan farelerin santral sinir sisteminde, IL-17'nin varlığı gösterilememiştir. Bu bilgiler de gösteriyor ki; otoantijen spesifik T hücrelerinden IL-17 üretiminde, IL-23 önemli bir role sahiptir (72, 113).

TNF- α , IL6, IFN- γ ve IL-17 gibi sitokinlerin düzeyini artıran IL-23'ün, enflamatur kaskadın orkestra şefliğini yaptığı düşünülmektedir (114). IL-17 birikimi IL-23 yokluğunda azalır. IL-23 bakteri stimülasyonu veya CD40 sinyal uyarımı ile aktive myeloid hücrelerden (makrofaj ve dentritik hücrelerden) sentezlenir (114, 115). Bronşiolitis obliterans sendromunda bronkoalveolar lavaj sıvısında, Th17'nin ekspresyonunun arttığı ve IL-1 β , IL-6, IL-23 ile stimüle olduğu gösterilmiştir (115). Enflamatur barsak hastalıklarında da IL-23'ün Th17 hücrelerinin ekspresyonu ve IL-17 sentezini uyardığı gösterilmiştir (116).

IL-23'ün, Vogt Koyanagi Harada hastalığında, IL-17 üreten CD4+ T hücrelerini stimüle edip, üveit gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmüştür (12). Çalışmamızda, üveit oluşturulan gözlerde, hem Th17 hem de IL-23 düzeyinin artmış olduğu saptandı. Caspi ve ark. (117), üveit oluşumu için IL-23 ve bunun etkilediği

Th17 efektör cevabına gereksinim olduğunu bildirmişlerdir. IL-12/IL-23 inhibitörü ilaç verilen farelerde, IL-23 cevabının gelişmediği ve IL-17 artışının olmadığı görülmüştür (118).

İlk anti-TNF ilaçlarının kullanımı 1992’de başlamış olup, sonuçlar 1993 yılında ortaya çıkmaya başlamıştır. O zamandan beri çift kör plasebo kontrollü çalışmalar devam etmiştir. Anti-TNF ilaçlar, TNF- α ’ya bağlanarak, etkisini azaltır. Etanersept insan IgG1’nin Fc kuyruğuyla dimerlenmiş rekombinant p75 TNF reseptör ligandıdır (TNF-RII) ve hem TNF- α , hem de TNF- β reseptörüne bağlanır. Etanersept birçok enflamatuar hastalıkta kullanılmaktadır. Etanerseptin juvenil romatoid artritte, tedaviye dirençli üveitlerin intraoküler komplikasyonlarını azaltmada emniyetli olduğu gösterilmiştir (119). Th17, IL-17A, TNF- α ve GN-CSF sekresyon ve bunların mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır (72). RA’li hastaların etanersept tedavisi sonrası, Th1/Th2 balansına ve IL-17 düzeylerine bakılmış ve tedavi sonrası Th17 düzeyinde belirgin azalma ve Th1/Th2 oranında düşme olduğu tespit edilmiştir. IL-17’nin azalmasına rağmen IFN- γ ve IL-4 düzeylerinde değişiklik olmamıştır (120). Psöriazis hastalarında etanersept tedavisi ile IL-17 düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (121). Deneysel otoimmün üveit oluşturulan ratlarda, TNF- α antagonistleri üveit şiddetini azaltmıştır (122). Etanersept tedavisinin RA hastalarında, serum IL-23 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (123). Başka bir çalışmada ise, etanersept tedavisinin psöriatik hastalarda Th17 proliferasyonunu baskıladığı belirtilmiş ve bunun olasılıkla IL-23 düzeyinin azalmasıyla ilgili olduğu ileri sürülmüş ancak, IL-23 düzeyine bakılmamıştır (124). Çalışmamızda ise, etanersept Th17 infiltrasyonu azaltmasına karşın, IL-23’ü düzeyini etkilemediği saptandı. Bu sonuçlar, anti-TNF tedavinin IL-23 sentezini baskıladığı görüşüyle çelişmektedir. Bu durum, hastalıklar arasındaki –üveit ile RA veya psöriazis- Th polarizasyonundaki değişikliğe bağlı sitokin kaskadı farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Deneysel otoimmün üveit modelinde, Siklosporin A’nın üveit gelişimini önlediği gösterildikten sonra, insanlarda bilateral ve görmeyi tehdit eden üveitlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Siklosporin A, makrofajlardan IL-1 ve Th hücrelerinden IL-2 sentez ve salımını bloke ederek, immün yanıtın erken fazını etkilemektedir. Nussenblatt ve ark. (15), ciddi göz tutulumu olan ve sitotoksik ve sistemik kortikosteroid tedavisinin başarısız olduğu Behçet hastalarında, siklosporin

A tedavisinin arka kutbu tutan oküler atağın akut fazını geriletmediğini, hatta tamamen önlediğini ve nüksü belirgin azalttığını bildirmişlerdir. Siklosporin A'nın hem sağlıklı kontrol gruplarında hem de RA'li hastalarında Th17 ve IL-17 düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Siklosporin A'nın T hücre aktivasyonu için gereken CD69 ve CD25 moleküllerini azaltarak, Th aktivasyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Siklosporin A pek çok immün hücreyi etkileyebilmekte, bununla birlikte başlıca etkisini T lenfositler üzerinden etki göstermektedir. Çalışmamızda da, siklosporin A verilen grupta Th17 infiltrasyonu üveit grubundan azdı. Siklosporin A, T hücre proliferasyonunu ve sitokin sentezini engelleyerek, Th17'yi baskılamış olabilir. Psöriasisli hastalarda yükselen IL-17 mRNA'nın, siklosporin A tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (125). IL-23 sentezi makrofaj ve dendritik hücrelerden olmaktadır. Siklosporin A'nın dendritik hücre fonksiyonlarını etkilediği belirtilmiştir (126). Bu *in vivo* çalışmada, siklosporin A'nın IL-23 üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Dendritik hücrelerin farklı subtiplerinin (CD11⁺, CD11⁻) farklı dokularda dağılımından kaynaklanıyor olabilir.

Glukokortikoidler, Th ve antijen sunan hücreleri ve IFN- γ , TNF- α ve IL-2 gibi sitokinlerin ekspresyonlarını inhibe eder. Aynı zamanda Th1 sitokinlerini azaltır ve Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-10, IL-13'ü artırarak enflamasyonu baskılar. Üveitte dahil olmak üzere, enflamatuar hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır (127, 128). Glukokortikoidlerin IL-17'nin proenflamatuar etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (129). Molet ve ark. (130) yaptığı bir çalışmada nasol polipli hastalara intranasal flutikason verilmiş ve IL-17'nin azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ise, triamsinolon asetonid teavisi Th17 infiltrasyonunu belirgin olarak azaltmıştır. Siklosporin A'nın mekanizması gibi Th hücreler üzerine proliferasyonu inhibe edici etkisi ile Th17'yi azaltmış olacağını düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada, siklosporin A ve metil prednisolon tedavisinin, RA'li hastalarda, NF-kB reseptör yolağını inhibe ettiği ve bunda IL-15 üzerinden IL-17 düzeyini baskıladığı ileri sürülmüştür (131). Vogt Koyanagi Harada hastalığında ise, siklosporin A ve deksametazon uygulamalarının Th1 ve Th17 hücre proliferasyonunu önlediği ve buna bağlı olarak IL-17 ve IFN- γ sentezinin de azaldığı gösterilmiştir (132, 133). IL-23, IL-12R β 1 reseptörünü üzerinden inflamatuvar sitokin sentezine yol açar. Deksametazon tedavisinin, IL-12R β 1 ekspresyonunu azalttığı

gösterilmiştir (134). *in vitro*, çalışmalarda, ortama deksametazon eklendiğinde, IL-23'ün uyardığı sitokin sentezinin baskılandığı görülmüştür (134). Çalışmamızda, triamsinolon asetonid verilen grupta, IL-23 düzeyi üveit grubundan farklı değildi, hatta artış saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, triamsinolon asetonid tedavisinin IL-23 sentez inhibisyonu ile değil, etkilediği reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak etkili olduğu ile uyumludur. Reseptör ekspresyonunun azalması inflamatuvar etkilerini bloklamakta, ancak IL-23 düzeyini etkilememektedir.

Sonuç olarak, Th17 ve IL-23 üveit patogenezinde rol almaktadır. Etanersept, siklosporin A ve triamsinolon asetonid tedavileri, Th17 proliferasyonunu ve enflamasyonu baskılamakta ve üveiti tedavi etmektedir. Verilen tedaviler ile üveitin iyileşmesine karşın, IL-23 düzeyinin azalmaması, Th17 proliferasyonunu yalnızca IL-23'ün etkilemediğini, üveitteki inflamatuvar kaskatta diğer başka yolların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Üveit, atak ve remisyonlarla seyretmekte ve hastaların bir kısmının görmeleri bütün tedavilere rağmen azalmaktadır. Bu nedenle daha etkin ve daha az yan etkiye sahip yeni ilaçlar konusunda yoğun çalışmalara gereksinim vardır.

5.KAYNAKLAR

1. Schlagel Jr TF: Complications of uveitis and their management. Duanne TD, ed. Clinical ophthalmology, Philadelphia: Harper-Row Pub. 1983; 4:224-35.
2. Al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S . Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. J Clin Immunol 1993;13:58-67.
3. Lacomba S M, Martín MC, Galera GJM, Vidal GMA, Estévez CE, Chamond RR, Omar M. Aqueous humor and serum tumor necrosisfactor-alpha in clinical uveitis. Ophthalmic Res 2001;33:251-255.
4. Liekfeld A, Schweig F, Jaeckel C, Wernecke KD, Hartmann C, Pleyer U. Intraocular antibody production in intraocular inflammation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000 ;238:222-7.
5. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. Surv Ophthalmol 2001; 46: 209-233.
6. Lightman S. Uveitis: what do we know and how does it help? Clin Exp Immunol 2001; 29: 48-51.
7. de Smet MD, Chan CC. Regulation of ocular inflammation-what experimental and human studies have taught us. Prog Retin Eye Res 2001; 20: 761-797.
8. Er H, Uzmez E, Doğan N, Cumhuriçcu T.The Anti-inflammatory Effects of N-Nitro L-Arginine (L-NAME) and Steroid in Concanavalin A Induced Uveitis. J Med Sci. 1999;29:233-236.
9. Murray PI, Hoekzema R, van Haren MA, de Hon FD, Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31:917-920.
10. Franks WA, Limb GA, Standford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH, Dumonde DC. Cytokines in human intraocular inflammation. Curr Eye Res 1992;11:187-191.

11. Peng Y, Han G, Shao H, Wang Y, Kaplan HJ, Sun D. Characterization of IL-17+ interphotoreceptor retinoid-binding protein specific T cells in experimental autoimmune uveitis Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:4153-61.
12. Chi W, Yang P, Li B, Wu C, Jin H, Zhu X et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi Harada disease J Allergy Clin Immunol. 2007 May;119:1218-24.
13. Fukuda K, Kumagai N, Nakamura H, Kubo M, Matsuzaki M, Nishida T. Successful treatment of cystoid macular edema with etanercept in patient with Rheumatoid arthritis associated panuveitis. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2008;112:51-57.
14. Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW: Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. Transplant Proc 1998;30:1573-79.
15. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Mochizuki M, Yancey K. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. Arthritis Rheum 1985;28(6):671-79.
16. Whitcup SM, Salvo EC, Nussenblatt RB. Combined cyclosporin and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease Am J Ophthalmol 1994;118:39-45.
17. Özdemir Y. İntravitreal Triamsinolonun Kullanım Alanları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;4:98-107.
18. Yanoff M, Duker JS Park KL. Anatomy of uvea. 1st ed. Ophthalmology. London: Mosby, 1998; 10: 1-2.
19. Hutchinson AK, Rodrigues MM, Grossniklaus HE. Iris. Tasman W. Duane's Ophthalmology CD-ROM ed. 2002: 1-11.
20. Buggage RR, Torczynski E, Grossniklaus HE. Choroid and suprachoroid. Tasman W. Duane's Ophthalmology CD-ROM ed. 2002:13- 22.

21. Özçetin H. Klinik Göz Hastalıkları 3. Baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitabevi 2003:62-63.
22. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitabevi, 2002: 1-481.
23. Streilein JS, Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance and implications for the therapy. *Int Rev Immunol* 2002;21: 123-52.
24. Streilein JW. Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA Cell Biol* 2002;21: 453-9.
25. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 879-89.
26. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 357 -70.
27. McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol* 1997;42: 233-46.
28. Smith RLMJ, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993; 17: 71-75.
29. Brézin AP. Semiology and classification of uveitis. *Rev Prat.* 1999; 149:1982-1988.
30. Paivonsalo-Hietanen T, Vaahtoranta -Lehtonen H, Tuominen J, Saari KM. Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:505-512.
31. Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987 ;103:131-6.
32. Dugel PU, Smith RE. Intermediate uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993;6:29-37.

33. McChannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121:35-46.
34. Özyazgan Y. Üveitlerde Medikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008;1:101-118.
35. Gordon DM. Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am J Ophtalmol* 1956; 41: 593-600.
36. Bierly JR, Nozik RA. Management of uveitis. *Current Opinion Ophtalmol* 1992;3:527-533.
37. Biswas J, Rao NA. Management of intraocular inflamation. *Retina* 1989;139-146.
38. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:630-651.
39. Becker B, Mill SW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:500-7.
40. Foster CS, Alter G, De Barge LR, Raizman MB, Crabb JL, Santos CI, et al. Efficacy and safety of Rimexolone 1% ophthalmic suspension vs. 1% Prednisone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;122:171-182.
41. Leibowitz HM, Kupferman A. Periocular injection of corticosteroids: an experimental evaluation of its role in the treatment of corneal inflammation. *Arch Ophthalmol* 1977;95:311-14.
42. Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Ophthalmology* 2004; 101:113–20.
43. Karacorlu M., Mudun B., Ozdemir H, Karacorlu SA, Burumcek E. Intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 289–291.

44. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.
45. Hemady R, Tauber J, Foster S. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991;35:369-385.
46. Rosenbaum JT. Treatment of severe refractory uveitis with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1994;21:123-125.
47. Nussenblatt RB, Whitcup SM. Behçet's disease. Uveitis. Fundamentals and clinical practice 3. Ed. Philadelphia: Mosby, 2004:350-371.
48. Foster CF, Vitale AT. Diagnosis and treatment of uveitis. W.B. 2nd ed. Philadelphia, Saunders company. 2002:142-741.
49. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün B, İşçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*.1992;76:241-3.
50. Velez G, Whitcup SM. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *B J Ophthalmol* 1999; 83:1225-1229.
51. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990;322:281-5.
52. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-74.
53. Kremer JM. Methotrexate and emerging therapies *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:543-546.
54. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet' disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.

55. Nussenblatt RB, Palestine AG. Uveitis Fundamentals and clinical practice. 1st ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1989: 94-101.
56. Atmaca L, Sönmez PA. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Ret-Vit* 2004;12:77-86.
57. Dunn JP, Van Natta M, Foster G, Kuppermann BD, Martin DF, Zong A, et al: Complications of ganciclovir implant surgery in patients with cytomegalovirus retinitis: the Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Retina* 2004; 24: 41-50.
58. Savant V, Saeed T, Denniston A, Murray PI. Oral valganciclovir treatment of varicella zoster virus acute retinal necrosis. *Eye*. 2004; 18: 544-545.
59. Kılıçturgay K. Sitokinler. *İmmünoloji* 2000. 2. Baskı, Bursa: Güneş- Nobel, 2000;175-2.
60. Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (editörler). *Klinik Romatoloji*. 1. Baskı, İstanbul: Deniz matbaası, 1999:39-46.
61. Lacombe SM, Martin MC, Chamond RR, Galera JM, Omar M, Estevez EC et al. Aqueous and serum interferon γ , interleukin 2, IL-4 and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 768-772.
62. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205-210.
63. De Boer JH, van Haren MAC, de Vries- Knoppert WAEJ, Baarsma GS, deJong PVTM, Postema FJ. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients with proliferative intraocular disorders and deye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992;11:181-186.
64. Verma M, Lloyd A, Rager H, Strieter R, Kunkel S, Taub D, Wakefield D. Chemokines in acute anterior uveitis. *Curr Eye Res*;1997;16:1202-1208.
65. Starnes, T, Robertson M.J, Sledge G, Kelich S, Nakshatri H, Broxmeyer HE, Hromas R. Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in

activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol.*2001; 167:4137.

66. Kawaguchi, M, Onuchic LF, Li XD, Essayan DM, Schroeder J, Xiao HQ, et al. Identification of a novel cytokine, ML-1, and its expression in subjects with asthma. *J Immunol.* 2001;167:4430.
67. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity.* 1995;3: 811-821.
68. Spriggs MK. Interleukin-17 and its receptor. *J Clin Immunol.* 1997;17: 366-369.
69. Broxmeyer HE. Is interleukin-17, an inducible cytokine that stimulates production of other cytokines, merely a redundant player in a sea of other biomolecules. *J Exp Med.* 1996;183: 2411-2415.
70. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004;21:467–476.
71. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15:985–995.
72. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233–240.
73. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and Biology of IL-23 and IL-27: Related but Functionally Distinct Regulators of Inflammation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:221–242.
74. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006;24:179–189.

75. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–238.
76. Lankford CS, Frucht DM. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. *J Leukoc Biol* 2003;73:49-56.
77. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet Patients with Active Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3058-3064.
78. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S, et al. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin- 27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:16–23.
79. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
80. Faragó B, Magyari L, Sáfrány E, Csöngéi V, Járomi L, Horvatovich K, et al. Functional variants of interleukin- 23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:248-50.
81. Lim L.L, Fraunfelder F.W, Rosenbaum J.T. Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? *Arthritis Rheum* 2007;56: 3248-3252.
82. Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:481–486.
83. Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:365–374.
84. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of Etanercept and Infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113:2317–2323.

85. Everekliöglu C. Current concepts in the ethiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol.* 2005;50:297-349.
86. Kivilcim M, Peyman G.A, Kazi AA, Dellacroce J, Ghobrial RN, Monzano R, et al. Intravitreal Toxicity of High-Dose Etanercept. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23: 57-62.
87. Tsilimbaris M.K, Panagiotoglou TD, Charisis SK, Anastasakis A, Krikonis TS, Christodoulakis E. The Use of Intravitreal Etanercept in Diabetic Macular Oedema. *Semin Ophthalmol* 2007;22:75-9.
88. Fauser S, Kalbacher H, Alteheld N, Koizumi K, Krohne TU, Jousen AM. Pharmacokinetics and safety of intravitreally delivered etanercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:582-6.
89. Özkırış A, Erkılıç K, İlhan Ö, Tuzcu E. Psödofakik Kistoid Makular Ödemi Olan Olgularda İntıvıtreal Triamsınolon Asetonid Enjeksiyonu Etkinliđinin Değerlendirilmesi. *Erciyes Medical Journal* 2007;29:290-293.
90. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetone after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
91. Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetone after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137:560-562.
92. Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of triamcinolone acetone after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1142-1143.
93. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetone injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:79-796.
94. Gilles MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, et al.: Safety of an intravitreal injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-340.

95. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E. A simple and rapid method for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:350-351.
96. Pathengay A. Intravitreal triamcinolone in serpiginous choroidopathy. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53: 77-79.
97. Ünal M, Ayata A, Yıldırım Y. İntravitreal triamcinolone asetonide for treatment of sympathetic ophthalmia. *Ret-Vit* 2005; 134:311-314.
98. Hepşen I, Tilgen F, Seçkin T, Er H, Gündüz A, Çıralık H. Propolisin Antiinflamatuvar Etkisinin, Tavşanda Oluşturulan Deneysel Üveit Modelinde Prednisolon İle Karşılaştırılması. *Ret-Vit* 1997;5:95-101.
99. Caspi RR, Sun B, Agarwal RK, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, et al. T cell mechanism in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile. *Eye* 1997;11:209-12.
100. Rizzo LV, Miller-Rivero NE, Chan CC, Wiggert B, Nussenblatt RB, Caspi RR. Interleukin-2 treatment potentiates induction of oral tolerance in murine model of autoimmunity. *J Clin Invest* 1994;94:1668-72.
101. Mesri M, Liversidge J, Forrester JV. ICAM-1/LFA-1 interactions in T lymphocyte activation and adhesion to cells of the blood-retina barrier in the rat. *Immunology* 1994;83:52-57.
102. Gwon A, Mantras C, Gruber L, Cunanan C. Concanavalin A-Induced Posterior Subcapsular Cataract: A New Model of Cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3483-88.
103. Hoekzema R, Murray PI, VanHarren M, Helle M, Kijlstra A. Analysis of interleukin-6 in endotoxin induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:88-95.
104. Hoekzema R, Verhagen C, Van Haren M, Kijlstra A. Endotoxin induced uveitis in the rat. The significance of intraocular interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33: 532–539.

105. Yoshida M, Yoshimura N, Hangai M, Tanihara H, Honda Y. Interleukin-1a, Interleukin-1b, and tumor necrosis factor gene expression in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1107-1113.
106. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787-793.
107. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997;18:263-266.
108. Amadi-Obi A, Yu C, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007;13:711-718.
109. Luger D, Caspi RR. New perspectives on effector mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2008;30:135-143.
110. Yoshimura T, Sonoda K, Miyazaki Y, Iwakura Y, Ishibashi T, Yoshimura A, Yoshida H. Differential roles for IFN-gamma and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 2008;20:209-14.
111. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744-748.
112. Murphy C.A, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2003;198:1951-1957.
113. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13:715-725.
114. Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell mediated intestinal inflammation. *J Exp Med.* 2006;203:2473-83.

115. Vanaudenaerdea BM, De Vleeschauwera SI, Vos R, Meyts I, Bullens DM, Reynders V, et al. The Role of the IL23/IL17 Axis in Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 1911–1920.
116. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsa T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL-23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008;57:1682-1689.
117. Caspi R, Silver P, Cua D. IL-23 and IL-17 in pathogenesis of experimental ocular autoimmunity: requirement for IL-23 may extend beyond its role in sustaining the IL-17 effector response. *J Immunol* 2007; 178: 129-136.
118. Keino H, Watanabe T, Sato Y, Niikura M, Wada Y, Okada AA. Therapeutic effect of the potent IL-12/IL-23 inhibitor STA-5326 on experimental autoimmune uveoretinitis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:1-8.
119. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept Therapy in Children With Treatment-Resistant Uveitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1411–1415.
120. Lu TT, Zhu P, Li XY, Fan CM. Functional status of T helper cells in rheumatoid arthritis and effect of etanercept. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2008;24:495-7.
121. Caproni M, Antiga E, Melan L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum Levels of IL-17 and IL-22 Are Reduced by Etanercept, but not by Acitretin, in Patients with Psoriasis: a Randomized-Controlled Trial. *J Clin Immunol* 2009;29:210-214.
122. Dick AD, McMenamin PG, Korner H, Scallon BJ, Ghayeb J, Forrester JV, Sedgwick JD. Inhibition of tumor necrosis factor activity minimizes target organ damage in experimental autoimmune uveoretinitis despite quantitatively normal activated T cell traffic to the retina. *Eur J Immunol* 1996;26:1018–25.
123. Kageyama Y, Ichikawa T, Nagafusa T, Torikai E, Shimazu M, Nagano A. Etanercept reduces the serum levels of interleukin-23 and macrophage

- inflammatory protein-3 alpha in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;28:137–143.
124. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007;204: 3183-3194.
 125. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis Vulgaris Lesions Contain Discrete Populations of Th1 and Th17 T Cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1207–1211.
 126. Toebak M.J, de Rooij J, Moed H, Stoof TJ, von Blomberg BM, Bruynzeel DP, et al. Differential suppression of dendritic cell cytokine production by anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol* 2008; 158:225–233.
 127. Marchant A, Amraoui Z, Gueydan C, Bruyns C, Le Moine O, Vandenabeele P, et al. Methylprednisolone differentially regulates IL-10 and tumour necrosis factor (TNF) production during murine endotoxaemia. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:91-96.
 128. Ramirez F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D. Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156:2406-2412.
 129. Momčilović M, Miljković Z, Popadić D, Marković M, Savić E, Ramić Z, et al. Methylprednisolone inhibits interleukin-17 and interferon- γ expression by both naive and primed T cells. *BMC Immunol* 2008;47:2172-2182.
 130. Molet SM, Hamid QA, Hamilos DL. IL-11 and IL-17 expression in nasal polyps: relationship to collagen deposition and suppression by intranasal fluticasone propionate. *Laryngoscope* 2003; 113:1803-12.
 131. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, Maslinski W. High Levels of IL-17 in Rheumatoid Arthritis Patients: IL-15 Triggers In Vitro IL-17 Production Via Cyclosporin A-Sensitive Mechanism. *J Immunol* 2000;164: 2832-2838.

132. Liu X, Yang P, Lin X, Ren X, Zhou H, Huang X, et al. Inhibitory effect of Cyclosporin A and corticosteroids on the production of IFN- γ and IL-17 by T cells in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Clin Immunol* 2009;131: 333-342.
133. Yang K, Wen J, Liu X, Kijlstra A, Chen L, Chi W, et al. Inhibitory effect of rapamycin and dexamethasone on production of IL-17 and IFN- γ in Vogt–Koyanagi–Harada patients. *Br J Ophthalmol* 2009;93:249-253.
134. Fahey AJ, Robins RA, Kindle KB, Heery DM, Constantinescu CS. Effects of glucocorticoids on STAT4 activation in human T cells are stimulus-dependent. *J Leukoc Biol* 2006;80:133-144.

6.ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Samsun'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Samsun'da tamamladım. 2002 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz AD'da ihtisas eğitimime başladım.