

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

**DENEYSEL ÜVEİT MODELİNDE GHRELİN TEDAVİSİ VE  
VİTREUS SİTOKİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fatih Cem GÜL**

**TEZ DANIŞMANI  
Yard. Doç. Dr. Burak TURGUT**

**ELAZIĞ  
2012**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Yard. Doç. Dr Burak TURGUT

**Danışman**

### Uzmanlık Tezi değerlendirme 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 Yard. Doç Dr. Burak TURGUT'a 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 aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

Bu çalışmada, deneysel üveit modelinde ghrelin tedavisinin sitokinler üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Üveit tedavisinde etkin oldukları bilinen takrolimus ve infliksimab ghrelin ile etkinlik açısından karşılaştırılmıştır.

Denekler, 300 gram ağırlığında 30 adet rattan oluşmuştur. Ratlar, her bir grupta altı denek olacak şekilde beş eşit gruba ayrılmıştır. Birinci grup dışındaki bütün ratlara intraperitoneal 1 mg/ml konkanavalin a uygulanarak deneysel üveit oluşturulmuştur. Üveit oluşumu, 14. gün her gruptan ikişer rat globunun histopatolojik olarak incelenmesi ile tespit edilmiştir. İkinci gruptaki ratlara üveit oluşumu sonrası tedavi verilmemiştir. Üçüncü gruptaki ratlara üveit oluşumu sonrası intraperitoneal infliksimab 0, 1, 3, 5 ve 7. günlerde 100 mikrolitre olarak uygulanmıştır. Dördüncü gruba üveit oluşumu sonrası intraperitoneal takrolimus, yedi gün boyunca 1 mg/kg/gün olarak verilmiş, 5. gruba üveit oluşumu sonrası 7 gün boyunca intraperitoneal 10 ng/kg/gün dozunda ghrelin tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın 21. günü her grupta enükle edilen gözlerden alınan vitreus örnekleri immünolojik olarak değerlendirilmiştir.

Üveit oluşumunu tespit etmek için yapılan histopatolojik değerlendirmede immünizasyon uygulanan gruptardaki ratların retina ve siliyer cisimlerinde harabiyet gözlenmiştir. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi enflamasyonda rol oynayan sitokinlerin değerlendirilmesinde üveit oluşturulan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükselme tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Ayrıca takrolimus ve infliksimab uygulanan grupta tedavi sonucunda anlamlı olarak bu üç sitokin düzeylerinde azalma saptanırken ( $p<0.05$ ), ghrelin tedavisi verilen grupta sitokin düzeyleri azalmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi üveit patogenezinde önemli rol oynayan sitokinleri etkisiz hale getirebilecek ya da düzeylerini azaltacak takrolimus ve infliksimabın tedavide etkin olduğu ancak ghrelin tedavisinin istenilen etkiyi ortaya çıkarmadığı saptanmıştır. Ghrelin tedavisinin üveitteki etkin dozunun saptanabilmesi için farklı dozlar ve farklı uygulama şekilleri ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Üveit, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, takrolimus, infliksimab, ghrelin.

## ABSTRACT

### GHRELIN TREATMENT AND VITREOUS CYTOKIN LEVELS IN EXPERIMENTAL UVEITIS

In this study, the effects of the ghrelin treatment on cytokines were investigated in a model of experimental uveitis. The effects of tacrolimus and infliximab which known to be effective in the treatment of uveitis were compared with that of ghrelin in this study.

Thirty rats weighted 300 g were used. The rats were randomised into five groups each included six animals. 1 mg/ml concanavalin A was injected intraperitoneally to all rats except group one. The induction of uveitis was proven by histopathological examination of two rat globes from each group on the 14th day. After the induction of uveitis, 100 microliter infliximab on the first, third, fifth and the seventh days, 1 mg/kg/day tacrolimus for 7 days and 10 ng/kg/day ghrelin for 7 days were administered to the rats in groups 3, 4 and 5 respectively. All of the drugs were applied by intraperitoneal route. On the twenty first day of study, the eyes were enucleated, the vitreous samples were taken and examined immunologically in all groups.

Uveitis in the histopathological evaluation of immunization in order to determine the formation of the retina and ciliary bodies, the destruction was observed in groups of rats. When the cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 which took place in the ocular inflammation were investigated, all of them were found significantly higher in the groups in which uveitis was induced compared to group two ( $p < 0.05$ ). In addition, it was found that tacrolimus and infliximab significantly reduced levels of these three cytokines were found ( $p < 0.05$ ), ghrelin treatment decreased cytokine levels in the group but not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, tacrolimus and infliximab which could neutralize or decrease the levels of cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 that have a critical part in the pathogenesis of uveitis were found to be effective in treatment, but ghrelin failed to produce the desired effect. Further studies using different doses and different ways of administration are needed to determine the effective dose of ghrelin in uveitis.

**Key words:** Uveitis, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, tacrolimus, infliximab, ghrelin.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1. Üvea 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 immünoloji	4
1.1.2.1.1 Nötrofiller	4
1.1.2.1.2. Bazofil ve Mast Hücreleri	5
1.1.2.1.1.4. Lenfositler	5
1.2. Üveit	10
1.2.1. Üveitin tanımı	10
1.2.2. Üveit epidemiyolojisi	10
1.2.3. Üveitlerin sınıflandırılması	11
1.2.3.1. Ön üveitler	12
1.2.3.3. Arka üveitler	14
1.2.3.4. Üveitin Klinik Seyri	15
1.2.3.7. Üveitlerde tedavi	17
1.2.3.7.1. Kortikosteroidler	18
1.2.3.7.2. İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar	18
1.2.3.7.3. Üveitlerde cerrahi tedavi	20

1.2.3.9. Üveitte sitokinler	24
1.2.4. İnterlökin-1	25
1.2.5. İnterlökin-6	26
1.2.6. Tümör nekrozis faktör - $\alpha$	26
1.2.7. İnfliksimab	27
1.2.8. Takrolimus (FK- 506)	27
1.2.9. Ghrelin	28
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
2.1. Gruplar	31
2.2. Anestezi Tekniği	31
2.3. Cerrahi Teknik	31
2.4. İmmünolojik Değerlendirme	32
2.5. İstatistiksel Analizler	32
<b>3. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>59</b>

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Üveitlerin sınıflandırılması	11
<b>Tablo 2.</b> Ön kamara hücrelerinin üveit standartizasyon grubuna göre derecelendirilmesi	13
<b>Tablo 3.</b> Ön kamara bulanıklığının üveit standartizasyon grubuna göre derecelendirilmesi	13
<b>Tablo 4.</b> Ghrelinin başlıca etkileri	29

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Ghrelinin antienflamatuvar etki mekanizması	30
<b>Şekil 2.</b> Retina ve siliyer cisimde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrozis, ayrıca siliyer epitelde proliferasyon	33
<b>Şekil 3.</b> Tüm gruplara ait tümör nekrozis faktör- $\alpha$ düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri	34
<b>Şekil 4.</b> Tüm gruplara ait interlökin-1 düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri	35
<b>Şekil 5.</b> Tüm gruplara ait interlökin-6 düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri	36

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACAID</b>	: Ön kamarayla ilgili immün sapma
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AIDS</b>	: Erişkin immün yetmezlik sendromu
<b>ANA</b>	: Anti nükleer antikor
<b>APC</b>	: Antijen sunan hücre
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CMV</b>	: Sitomegalo virüs
<b>DOÜ</b>	: Deneysel otoimmün üveit
<b>EAU</b>	: Deneysel otoimmün üveit
<b>EIU</b>	: Endotoksinle indüklenen üveit
<b>EMIU</b>	: Melaninle indüklenen deneysel üveit
<b>FKBP</b>	: FK bağlayıcı protein
<b>FÜDAM</b>	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
<b>G</b>	: Gauge
<b>GHS-R</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
<b>GİB</b>	: Göz içi basıncı
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>HIV</b>	: İnsan immünyetmezlik virüsü
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>ICAM</b>	: İntrasellüler adezyon molekülü
<b>IFN <math>-\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IRBP</b>	: İnterfotoresptöre bağlanan protein
<b>kDA</b>	: Kilo Dalton
<b>kg</b>	: kilogram
<b>LFA</b>	: Lökosit adezyon molekülü
<b>LIU</b>	: Lensin indüklediği üveit
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>LTB</b>	: Lökotrien
<b>mg</b>	: Miligram

<b>MHC</b>	: Major doku antijeni
<b>MIF</b>	: Makrofaj migratuar inhibitör faktör
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>MSH</b>	: Melanin stimüle edici hormon
<b>NF-AT</b>	: Aktive edilmiş T hücre nükleer faktörü
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PMNL</b>	: Polimorf nüveli lokosit
<b>PPD</b>	: Tüberkülin deri testi
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritomatozus
<b>SUN</b>	: Üveit standardizasyon grubu
<b>TGF</b>	: Tümör growth faktör
<b>Th</b>	: T helper
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>TSP</b>	: Trombospondin
<b>VIP</b>	: Vazoaktif intestinal peptid

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Giriş ve Amaç

Üvea gözün pigmentli ve damarlı olan orta tabakasıdır. Anatomik olarak iris, siliyer cisim ve koroidden oluşmaktadır. Üvea dokusunun enflamasyonuna üveit denilmektedir. Enflamasyonun göz dokularında meydana getirdiği bir dizi değişimler görmeyi etkileyerek, görme düzeyinin kalıcı olarak azalmasına neden olabilir (1).

Korneada endotel hücre kaybı, ödem, skar, band keratopati ve damarlanma; iriste ön, arka sineşilere, nekroz ve atrofi; lenste arka subkapsüler katarakt; siliyer cisimde siklitik membran ve siliyer epitel proliferasyonu; vitreusta arka vitre dekolmanı ve vitreus membranları; koroidde atrofi; retinada perivaskülit, kistoid maküla ödemi, epiretinal membran, koryoretinal skar, retina dekolmanı, retina pigment epitel atrofisi ve optik diskte atrofi komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca sekonder açık açılı ya da açılı kapanması glokomu veya hipotoni üveit hastalarında ortaya çıkabilecek diğer sorunlar arasında yer almaktadır (1).

Çevresel ve genetik faktörlerin yanında, gözdeki çeşitli otoantijenlerin, gözün kendine özgü immün yapı değişikliklerinin ve bağışıklık sistemi kökenli hücrelerden salınan çeşitli sitokinlerin hastalığın patogenezinde ve aktivitesinde rolü olduğu gösterilmiştir (2, 3). Sitokinlerin üveit patogenezinde ve oküler enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (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 oluşturduğu 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 deneysel üveit oluşturulmasında tercih edilen bir ajandır (6-8). Yapılan çalışmalarda, üveitlerin de aralarında bulunduğu bir takım akut ve kronik oküler hastalıklarda, interlökin-1 (IL-1), interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi enflamatuar sitokinler, ön kamara ve vitreusta tespit edilmiştir (9, 10). IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  proenflamatuar sitokinlerdir. Etkilerini hem

lokal olarak hem de sistemik olarak gösterirler ve intraoküler enflamasyonda primer regülatör olarak görev alırlar. Bu sitokinlerin başlıca etkileri kapiller geçirgenliğinde artış, nötrofili, kemotaksis, kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, adezyon moleküllerinin sentezi, ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu, nöropeptit salınımı, hücre aktivasyonu ve çoğalmasdır (11).

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

İnfliksimab anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur. %25 fındık faresi, %75 insan antikorundan üretilmiştir. TNF- $\alpha$  molekülüne bağlanarak IL-1, IL-6 ve adezyon moleküllerinin üretimini azaltır. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve üveit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır (12).

Takrolimus (FK 506) *Streptomyces tsukubaensis* adlı fungusdan antibiyotik olarak üretilmiştir. İmmünofilin ve kalsinörin aracılıklı immün cevabı inhibe eder. Takrolimus klinik olarak romatoid artrit, sistemik lupus eritramatozus, organ transplantasyonları ve üveit gibi otoimmün kökenli hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (13).

Ghrelin, Kojima ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, başlıca mide gibi entero-endokrin hücreler olmak üzere diğer birçok doku ve inflamatuvar hücrelerden sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur (14-16). Büyüme hormonu salınımını, iştahı ve lipogenezi indükleme özellikleri vardır (17, 18). Diğer taraftan, anti-inflamatuvar özellikleri de kanıtlanmıştır. Dixit ve arkadaşları (14) ghrelin'in IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca deneysel pankreatit, kolit, akut akciğer hasarı ve artrit modellerinde ghrelin uygulanmasının inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (19-23).

Bu çalışmada konkonavalin a ile oluşturulmuş deneysel üveit modelinde intraperitoneal olarak uygulanan ghrelin tedavisinin vitreus IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerine etkisinin araştırılarak intraperitoneal takrolimus ve intraperitoneal infliksimab tedavisi ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

## **1.2. Genel Bilgiler**

### **1.2.1. Üvea anatomisi**

#### **1.2.1.1. İris**

İris, üveal dokunun en önde yerleşen kısmını oluşturmaktadır. Kornea ile lens arasında yer alan, humör aköz içinde asılı durumda bulunan, iris kökü ile siliyer cisme bağlı olan yaklaşık 21 mm çapında ince, kontraktıl ve pigmentli bir diyaframdır (24, 25). İris yüzeyi normalde kriptalar 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 kası içermektedir. Sfinkter pupilla pupiller kenara komşu, 1 mm genişlikte bir düz kas demetidir, derin stromada serbest olarak bulunur ve parasempatik innervasyon alır. Aydınlık, konverjans ve uyku bu kası uyaran fizyolojik koşulların başlıcalarıdır. Dilatatör pupilla kası ise nöroepitel kökenli miyoepitelial hücrelerden oluşur. İnnervasyonu servikal sempatik gangliyondan gelen myelinsiz sempatik liflerle sağlanır. Karanlık ve sempatik aktivite bu kası uyaran fizyolojik koşulların başlıcalarıdır. İris, pupillanın ışıkta daralma ve karanlıkta genişleme özelliği nedeniyle, göze giren ışık miktarını ayarlama ve sferik aberasyonları azaltma yeteneğine sahiptir. Pupilla çapı, 1-8 mm arasında değişebilmektedir. Pupilla, retinaya düşen ışık miktarını 16 kat değiştirerek görsel adaptasyona katkıda bulunmaktadır (25).

#### **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. Önde pars plikata ve arkada pars planadan oluşur. Pars plikata 2 mm genişlikte ve ışınal dizilmiş yetmiş kadar siliyer çıkıntıdan oluşur. Siliyer çıkıntılar orta kattaki damarsal siliyer stroma ve bunu çevreleyen iki sıra halinde dizilmiş siliyer epitelyum ile kaplıdır. Siliyer epitel içte pigmentli, dışta pigmentsiz epitelden oluşmaktadır. Dış pigmentsiz epitel katının hücreler arası duvarında kan aköz bariyerine bağlı olarak humör aköz oluşur.

Pars plana pars plikata ile ora serrata arasında uzanan 4 mm genişliğinde bir zondur. İç katı, kübik epitel hücreleri, dış katı ise pigmentsiz epitel hücrelerinden oluşur. Pigmentsiz epitel hücreleri asit mukopolisakkarit salgılayarak vitreusun 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, ışınal seyreden radial demetler ve pupillaya paralel seyreden sirküler demetlerden oluşmuştur. Siliyer kaslar akomodasyonda görev alır, lensin kırıcılık indeksi üzerinde yaptığı değişikliklerle optik sistemde önemli bir rol oynar (26).

### **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 oksijenizasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar (26, 27).

### **1.2.2. Oküler immünoloji**

#### **1.1.2.1. Bağışıklık sisteminin elamenları**

##### **1.1.2.1.1 Nötrofiller**

Polimorf nüveli lokosit (PMNL) de denilen bu hücreler kanda en fazla bulunan granüositlerdir (28). Belirgin granülleri ve lizozomları vardır. Etkili fagositoz kapasiteleri ile dokuları yabancı maddelerden temizler. Bağışıklık sisteminin etkisiyle ve diğer mekanizmalarla hasar gören bölgeye çekilirler. Deneysel modellerde konjonktiva, sklera, kornea ve vitreusun bakteriyel enfeksiyonlarında dokuları infiltre ederler. Ayrıca herpes simpleks keratitinde ve retinitinde enfekte dokularda bolca bulunurlar. Ayrıca lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan inflamasyonun ve oküler dokuların çeşitli bölgelerine sitokin enjeksiyonu yapıldıktan sonra da ortaya çıkan inflamasyonun temel hücresidir (28).

#### **1.1.2.1.2. Bazofil ve Mast Hücreleri**

Bazofiller dokulardaki mast hücrelerinin kandan gelen karşılıklarıdır. Mast hücreleri doku ve mukoza kaynaklı olarak iki tipdir. Bağı dokusundakiler histamin ve heparin içerirler ve uyarıldıklarında beraber prostoglandin D2 (PGD2) sentezlerler. Mukozal mast hücreleri ise T hücrelerinden salgılanan sitokinler aracılığıyla aktive olduktan sonra senteze başladığından az oranda histamin içerirler. Uyarıyla genelde lökotrien salgırlar. Normal insan konjonktivasında mast hücreleri substansia propriada bulunurken epitelde bulunmazlar. Ancak atopik ve alerjik olaylarda örneğin vernal konjonktivitte substansia propriadaki mast hücresi sayısı arttığı gibi epitelde de bol miktarda bulunmaktadır. Detaylı histolojik incelemeler koroid ve ön üveada belirgin miktarda bağı dokusu tipinde mast hücrelerinin olduğunu ortaya koymuşken korneada hiç bulunamamıştır (28).

#### **1.1.2.1.3. Monosit ve makrofajlar**

Monositler dokudaki makrofajların kan dolaşımındaki eşdeğerleridir. Hemen hemen tüm dokularda dokuda kalıcı ve kan kaynaklı olmak üzere iki tip makrofaj topluluğu vardır. Kalıcı olan makrofajlar embriyolojik yaşamda yerleştiklerinden dokuya özgü özellikler ve belirgin hücre işaretleyicileri taşımaktadır. Karaciğerdeki makrofajlara Kuppfer hücresi, akciğerdekilere alveolar makrofajlar, beyin ve retinadakilere ise mikroglia adları verilmektedir. Kan kaynaklı monositler ise gelişmiş olan dokulara sonradan gelen hücreleri ifade etmektedir. Monosit ve makrofajların hücre artıkları ve diğer artıkların ortadan kaldırılması, T lenfositlere antijen sunulması, enflamatuar efektör hücre fonksiyonu gibi görevleri vardır (28).

Dokularda bekleyen monositler çeşitli sinyaller ile antijen sunan hücre (APC) haline gelmekte, ek bazı sinyaller ile de efektör hücre halini almaktadır. Bakteriyel toksinler, antikor ya da kompleman ile kaplı antijenlerin fagosite edilmesi, IL-1 yada interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi inflamasyonda salınan medyatörleri aktive etmektedir. Makrofajlar çok önemli efektör hücreler olduğundan hemen bütün akut oküler enflamasyonlarda bulunabilmektedir (29).

#### **1.1.2.1.4. Lenfositler**

Küçük çaplı, büyük yoğun nükleuslu ve kemik iliğindeki kök hücreden kaynak alan hücrelerdir. Yüzeylerindeki markerlere göre farklı tiplere ayrılmaktadır. B, T ve Non B Non T lenfositler (28).

**Gecikmiş hipersensitivitede rol alan T lenfositleri;** CD4 marker taşırlar. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  salgırlarlar. Dokularda yer aldıktan sonra antijenle karşılaşınca APC olarak davranır, aktive olduktan sonra, nötrofil, bazofil ve monosit gibi etken hücrelerin toplanmasını sağlarlar (28).

**Sitotoksik T lenfositleri;** CD8 taşırlar tümör hücrelerini ve virüslerle enfekte hücreleri sitotoksik sitokinler ve hücre duvarında por oluşturan özel moleküllerle öldürürler (28).

**Non B Non T hücreler;** doğal öldürücü hücreler denilen bu hücreler lenfokinleri aktive eder ve hücreleri aracısız olarak öldürür.

#### **1.1.2.2. Üveal aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Üvea, dört tip aşırı duyarlılık reaksiyon tipini de gerçekteşirebilir. Oluşan cevabın histopatolojik tipi antijenin kimyasal yapısı, dozu ve verilme şekli gibi pek çok faktöre bağlıdır. Üveal aşırı duyarlılık reaksiyonları şu şekilde gelişebilir:

##### **1.1.2.2.1. Tip I Anafilaktoid Reaksiyon**

Üveada bol miktarda mast hücresi bulunmasına rağmen anafilaktoid reaksiyona nadiren rastlanır. Bu tip reaksiyon ön kamara ve siliyer cisimde saniyeler ve dakikalar içinde başlayan nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Deneysel olarak domuz vitreusuna *Ascaris Suum* larvası enjeksiyonu ile oküler anafilaksi oluşturulmuştur (30).

##### **1.1.2.2.2. Tip II Sitotoksik Reaksiyon**

Antikorum bağlandığı organ veya hücrelerde etkili olan ve hücre zarı antijenlerine yönelik antikorum kompleman sistemini etkinleştirdiği ve sınırlı selektif hasarlandırıcılı bu hipersensitivite reaksiyonundan IgG ve IgM sorumludur. Antikor, antijene Fab bölgesi yolu ile bağlanır ve Fc bölgesi yolu ile komplemana bir köprü görevi yapar ve sonuç olarak kompleman aracılı bir lizis görülür (31).

Deneysel olarak ön kamara ile ilgili immün sapma (ACAID) veya üveit yaratmak amacıyla çeşitli intraoküler enflamasyon modelleri yaratılmıştır. Laboratuvar hayvanlarının üveal doku veya üveal ya da retinal antijen ile immünizasyonu, bakteriyel LPS'nin enjeksiyonu veya sempatik ofalmi için deneysel hayvan modeli yaratmak amacıyla uzun yıllardır uygulanmaktadır (30).

### **1.1.2.2.3. Tip III İmmün Kompleks Reaksiyonu**

Üveal enflamasyonların oluşumunda en önemli faktörlerden biri Arthus reaksiyonudur. Antijen-antikor kompleksleri Behçet hastalığının tıkayıcı vaskülit, toksoplazma retinokoroiditinde görülen periarteriyel eksudalar ve gözü etkileyen çeşitli romatoid durumlarda yer alırlar. Tipik Arthus reaksiyonu, 24 saat içinde zirveye ulaşan ve sonra aniden yatışan akut fibrinöz hemorajik üveit ile karakterizedir (30).

### **1.1.2.2.4. Tip IV Hücresel İmmün Reaksiyon**

Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu, sarkoidoz ve sempatik oftalmi gibi pek çok üveit tipinde gecikmiş aşırı duyarlılık cevapları rol oynamaktadır. Ek olarak toksoplazmozis, tuberküloz, lepra ve herpes simpleks enfeksiyonları gibi bazı enfeksiyöz üveitlerde de hücresel immünite önemlidir. Mikroskopik olarak üvea mononükleer hücrelerin ve daha az sayıdaki nötrofillerin yoğun işgali altındadır. Ayrıca kornea, sklera ve retina da tutulmuş olabilir (30).

### **1.1.2.3. İntraoküler enflamasyon mekanizmaları**

İntraoküler enflamasyonlar travma, enfeksiyon gibi eksojen nedenlerle veya büyük çoğunluğunu otoimmün mekanizmaların oluşturduğu endojen yolla gelişebilir. Otoimmün mekanizmalarla oluşan üveitlerin patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır. Gözün dış yüzü koruyucu ve immünolojik bir bariyer olan konjonktiva ile sarılırken iç kısmı ise ön kamara ve retina makromoleküllerin girmesini önleyen kan- aköz bariyerine sahip vasküler yapıyla donatılmıştır. Kan-aköz bariyeri nonpigmente epitel hücreleri arasındaki zonula okludens ve iris damarlarındaki endotel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (31).

Enflamasyon gözde kan-aköz ve kan-retina bariyerinin kırılmasına neden olarak geçirgenlik artışına yol açar. Bu durum, enflamatuar hücrelerin ve makromoleküllerin ön kamaraya geçişine neden olmaktadır. Enflamatuar hücrelerce salınan sitokin ve kemokinler daha fazla hücrenin bölgeye gelmesine ve enflamasyonun şiddetlenmesine yol açar. Kan aköz bariyerinin kırılması intraoküler enflamatuar olaylarda en önde gelen etkilerden biridir. Örneğin endotoksin enjeksiyonunu takiben 1-6 saat içinde kan aköz bariyerinin bozulduğu ve humör aköz protein konsantrasyonunda artış olduğu izlenmiştir. Bu olay birkaç gün göz içine hücre akışına neden olmaktadır (31).

Deneysel üveitlerin immunohistolojik incelemelerinde enflamasyonun erken döneminde baskın hücre tipini T hücrelerin oluşturduğu, bununla birlikte makrofaj

ve lökosit gibi diğer enflamatuar hücrelerin de göç ettiği izlenmiştir. Enflamatuar hücrelerden, bu hücreler arasındaki iletişimden sorumlu polipeptidler olan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) salınmaktadır (32). Sitokinlerin etkisi ile kan aköz engeli hızla bozulmakta ve göz içine lökosit göçü ve protein sızıntısı hızla artmaktadır. Bölgeye göç eden lenfositler ve lökositler vasküler endotele interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) aracılığı ile yapışmaktadır (31).

Göz içi enflamatuar hastalıklarda immün yanıt ya antijene özgül ya da özgül olmayan yanıt şeklindedir (33). 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 olarak bildirmiştir. 1948 yılında sir Peter Medawar bu durumu “immünolojik imtiyaz kavramı” olarak adlandırmıştır. Ön kamara ile ilgili immün sapma terimi ise ilk defa 1980'li yıllarda Niederkorn, Streilein ve Shaddock tarafından kullanılmıştır (34, 35).

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, iris pigment epiteli ve retina gibi dokularda immünolojik imtiyaz mekanizması, gözün ve immün sistemin, anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde özelleşmesi ile ortaya çıkmaktadır (36). Bir yandan dokuyu işgal eden mikroorganizmaya karşı yeterli immün koruma sağlanmaya çalışılırken, öte yandan, bu cevabın konak dokuya hasar vermemesine çalışılmaktadır (37).

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 ön kamara sıvısı immünsupresif sitokinler, nöropeptidler ve kompleman inhibitörleri gibi immün

sistemi etkileyecek olan pek çok biyolojik faktörler içerir (33). Göz içinde yerleşmiş, gelişmiş bir lenfatik sistem yoktur. Bu yüzden ön kamaradaki antijenik maddelerin temizlenmesi trabeküler ağdaki endotelyal hücreler ve makrofajlar tarafından endositoz yoluyla olmakta ve buradan venöz dolaşıma geçerek bağışık yanıtın oluşma süreci tamamlanmaktadır. Siliyer cisimdeki porlu yapıya sahip kapiller ağ, büyüklüklerine göre kimi parçacıkların geçişine izin verirken, pigmente ve nonpigmente epitelyum 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 (37). Normal şartlarda iris, siliyer cisim ve gözün diğer yapılarında lenfositler ve granüositler bulunmaktadır (38).

Vitreusun immün yapısı ön üveaya çok büyük benzerlikler göstermektedir. 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 (37).

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 majör doku antijeni (MHC) moleküllerini içermesi T hücreleri ile etkileşime girebildiklerini düşündürmektedir (33).

Oküler immün imtiyazın sağlanmasında etkili mekanizmalar; immünolojik yadsıma, göz kaynaklı antijenlere karşı periferik tolerans ve intraoküler immünsupresif mikroçevredir (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 mikrogliya ve Müller hücrelerinde de MHC sınıf II molekülleri bulunmamaktadır (38).

**Çevresel tolerans:** Trabeküler ağdan sistemik dolaşıma katılan ve dalağa ulaşan antijen taşıyan hücreler, burada 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 (38).

**Lokal intraoküler immünsüpresif 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 baskımlayacak hem çözümler hem hücre zarına bağlı immünomodulatör moleküller bulunur. Bu immünsüpresif mikroçevrenin oluşturulmasında özellikle aköz hümörde çözümler halde bulunan TGF- $\beta$ 2,  $\alpha$ -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 ekspresyon ettiği CD86 da çok önemlidir. Sonuçta oküler mikroçevre, efektör T hücre fonksiyonunu baskımlayarak ve işgalci T hücrelerini T regülatuar hücrelere dönüştürerek, ayrıca nötrofil, makrofaj ve naturel killer hücrelerini inhibe ederek hücreli immüniteyi baskımlamaktadır (34-36).

## **1.2. Üveit**

### **1.2.1. 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 (33).

### **1.2.2. Üveit epidemiyolojisi**

Üveit insidansı yaklaşık 17/100000, prevalansı ise 38/100000 olarak bildirilmektedir (39). Üveitlerin ancak yarısında etyoloji saptanabilmektedir.

Etyolojisi saptanamayanların % 25'inde olası hastalıktan şüphelenilmekte, geriye kalan % 25'inde ise enflamasyon kaynağı ortaya çıkarılamamakta ve idiopatik olarak kalmaktadır (40). Bu oran araştırmaların yapıldığı kliniklere göre farklılıklar göstermektedir.

Ön üveitler, sık karşılaşılmakla beraber, tedaviye iyi yanıt verir. Yapılan çalışmalarda, tüm üveit hastalarının içinde ön üveit oranı %92 iken, bir başka çalışmada ön üveit oranı %38 olarak izlenmiştir (41, 42). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ön üveit oranı %52,5 olarak tespit edilmiştir (43).

Orta üveitler, sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri tutar. Tüm üveitlerin % 4-16'sını oluşturur (44). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %6,7 olarak verilmiştir (43). Hastalık % 85 oranında çift taraflı görülmekte ve % 28 oranında sistemik hastalıkla birliktelik göstermektedir (42).

Arka üveitler, tüm üveitlerin % 14'ünü, panüveitler ise % 9'unu oluşturmaktadır (45). Ülkemizde bu oranlar sırasıyla %12,7 ve %28,1 olarak bulunmuştur (43). Amerika'da yapılan üveit paternleri ile ilgili çalışmada, arka üveit oranı %18 olarak bulunmuştur (42).

### 1.2.3. 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 (33). Üveitlerin değişik sınıflandırma şekilleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Üveitlerin sınıflandırılması

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

### 1.2.3.1. Ön üveitler

Ön üveitlerde, iris ve siliyer cismin ön kısmı tutulur. Kırmızı göz nedenlerinden biri olarak gözün acil müdahale edilmesi gereken hastalıklarından birisidir. Başlıca semptomları kızarıklık, sulanma, fotofobi, görme azalması ve ağrıdır (27).

**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 cisimi istirahate sevk ettiklerinden ağrıyı da azaltırlar. Ayrıca, uyum ve pupilla hareketleri de ağrıya yol açtıklarından dilatasyon, ağrıyı azaltıcı etkiye sahiptir (27).

**Fotofobi ve lakrimasyon:** Işık pupilla hareketine yol açtığından, siliyer cismin kasılmasına yol açarak ağrıyı başlatabilir. Lakrimasyon ise trigeminal irritasyon sonucudur (27).

**Görme azalması:** Orta seviyelerde görme azalması olabilir. Nedeni, ortamdaki iltihabi hücre ve reaksiyonlara bağlı bulanıklıktır. Makula ödemi görme azalmasının önemli bir nedenidir (27).

**Hiperemi:** Hiperemi, siliyer enjeksiyon adını alır. Özelliği genişlemiş damarların limbustan ışınal olarak ayrılmasıdır. Bu damarlar ön siliyer arterlerin rekürren dallarından oluştuğu için, bu tip hiperemiye derin hiperemi de denir ve vazokonstrüktör damlalara cevap vermemesiyle yüzeysel hiperemiden ayrılır. Dilatasyon histamin ve serotonin gibi maddelerin açığa çıkmasının sonucudur (27).

**Pupiller değişiklikler ve iris:** Miyozis tipiktir ve prostaglandinler nedeniyle oluşur. Ayrıca iris stromasında ortaya çıkabilecek ödem iris yapısını silikleştirebilir. İris atrofisi kendisini sektöryel 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 (27).

**Keratik presipitatlar:** Ön kamaradaki mevcut enflamatuvar hücrelerin; iris pigmentleri ve fibrin gibi maddelerin kornea endoteli üzerine çökmesidir. Burada hümör 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 (27).

**Ön kamara:** Humör aközde normalde düşük seviyede protein vardır (10mg/100ml). Üveal damarların geçirgenliğinin bozulması sonucu damar dışına çıkan protein, humör aköze bulanık bir görünüm verir (Tyndall fenomeni). Bu durum kan aköz bariyerinin bozulduğu kronik üveitler için tipiktir ve topikal steroidlere cevap vermez. Bu nedenle, bulanıklık akut bir iltihap bulgusu olarak düşünülmemelidir. Üveitlerde humör aköze proteinlerle beraber hücreler de geçer. Hücre sayısı, iltihabi aktivitenin şiddetini göstermesi bakımından önem taşır. Ön kamara bulanıklığı ve hücresi 0-4 pozitif (+) arasında değerlendirilir (27, 33). Standardization of uveitis nomenclature (SUN) çalışma grubunun verilerine göre ön kamara hücre ve flare derecelendirilmesi Tablo 2’de ve 3’de verilmiştir (46).

**Tablo 2.** Ön kamara hücrelerinin SUN grubuna göre derecelendirilmesi

Derece*	Alandaki hücre sayısı**
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

\*Hipopiyonun varlığı yokluğu ayrıca belirtilmelidir.

\*\*Slit-lamp ile 45-600 açıyla 1x1 mm’lik alan

**Tablo 3.** Ön kamara bulanıklığının SUN grubuna göre derecelendirilmesi

Derece	Tanım
0	Hiç yok
1+	Hafif
2+	Orta (iris ve lens detayları seçiliyor)
3+	Belirgin (İris ve lens detayları bulanık)
4+	Yoğun (fibrinöz veya plastik aköz)

**Lens:** Katarakt üveitte oldukça siktir. Enflamasyonun kendisi veya steroid tedavisi neden olabilir. Arka subkapsüler kesafet olarak başlar ve ilerler (27).

**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 dönüşürler (27).

**Göz içi basıncı (GİB):** Ön üveitlerin başlangıcında GİB düşük ölçülebilir. Bunun nedeni siliyer cismin enflamasyonu nedeniyle hümör aközün sekresyonunun azalmasıdır. Trabeküler ağ etrafındaki enflamasyon veya açının hücre ve debrislerle blokajı GİB'ını yükseltebilir. Diğer GİB artışı nedenleri ise; ön yapışıklıklar, pupilla bloğu, arka yapışıklıklar, plazmoid aköz ve tedavide kullanılan steroidlerdir (33).

### **1.2.3.2. Orta üveitler**

Orta üveit, ön planda retina ve koroidin en uç perifer noktaları ile siliyer cismin arka kısmının tutulmasıyla karakterizedir. Bu tip üveitler 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 cisimlerdir (floaters). Az sıklıkta, ağrı ve fotofobiden yakınabilirler. Hastalar kistoid makula ödeminin yol açtığı görme keskinliğinde azalma ile de başvurabilir. Ön segment genellikle sakindir. Ön kamarada hücre olsa bile 2 (+)'den fazla değildir. Arka sineşiler görülse bile iris genellikle olaya katılmaz. Enflamasyonun ağırlığına göre vitreusda bulanıklık, hücre ve fibrin birikintileri gözlenir. Bazı olgularda enflamatuar 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 (33).

Orta üveitler çoğu hastada yalnız göze izole olarak ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise, sarkoidoz, multiple sklerozis, Lyme hastalığı, Whipple hastalığı, sifiliz, tüberküloz, bağ dokusu hastalıkları ve gençlerde astım ve diğer atopik hastalıklarla birliktelik gösterebilir (33).

### **1.2.3.3. Arka üveitler**

Arka üveitler, vitreus tabanının arka sınırının gerisinde yerleşmiş enflamasyonlarla karakterizedir. Semptomları arasında sinek uçuşması ve görme

azalması yer almaktadır. Foveayı ve papillomaküler demet tutulduğunda görme kaybı oluşacaktır. Arka üveitlerde vitreal, koroidal, retinokoroidal ve koryoretinal enflamasyon bulguları ortaya çıkar. Vitreus değişiklikleri arasında hücreler, flare, opasiteler ve sıklıkla arka vitreus dekolmanı yer alır. Bazı vakalarda arka hyaloid yüz enflamatuar presipitatlarla kaplanmış olabilir (33).

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 (33).

Retinit ise retinaya beyaz ve bulanık bir görünüm verir. Enflamatuar odağın dış hatları belirsiz olduğu için sağlıklı ve tutulum gösteren retina arasındaki kesin demarkasyon hattının tesbiti zor olabilir (33).

Vaskülit retinadaki kan damarlarının enflamasyonudur. Retina venleri çok daha sık tutulurken, bazen arteriyoller de etkilenebilir. Aktif periflebit, kan sütununu çevreleyen, beyaz renkli, tüylü bir görüntüyle karakterizedir. Tutulum damar duvarının dışında düzensiz uzantılarla seyreden yama tarzında bir görünümde (33).

#### **1.2.3.4. Üveitin Klinik Seyri (46)**

**Akut:** Ani başlangıç ve sınırlı seyir

**Rekürren:** Tedavinin kesilmesinin ardından üç aydan daha uzun sürede tekrarlayan epizodlar

**Kronik:** Tedavinin bırakılmasını takiben üç aydan daha kısa sürede nüks eden persistan enflamasyon

**Remisyon:** Üç aydan daha uzun süredir tedavinin kesilmiş olmasına rağmen nüksün olmaması

#### **1.2.3.5. Üvetli Hastaya Yaklaşım**

Üvetli hastaların araştırmaları özenli ve planlı bir yaklaşım gerektirir. Öncelikle hangi tanının daha olası olduğunu düşünmek ve laboratuvar araştırmalarını buna göre yönlendirmek gerekir. Standart testler istemek tanıyı geciktirir, gereksiz tedaviye neden olabilir ve pahalıdır (47).

Muayene başlangıcında ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Yalnız göz değil tüm sistemler, organlar değerlendirilmelidir. Hastanın yaşadığı yer, sosyal durumu, seyahatleri, işi, ev dışı eylemleri, hayvanlarla temas ve diyet

alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Böylece eşlik eden artrit, gastrointestinal hastalıklar, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, santral sinir sistemi rahatsızlıkları, kollajen doku hastalıkları, tümörler ve deri hastalıkları hakkında bilgi edinilebilir (47).

Geçmiş göz öyküsü, kullandığı ilaçlar, cerrahi girişim veya travma öyküsü de öğrenilmelidir. Ayrıca göz sorunun başlangıcı, görme kusuru, lateralite, tekrarlama, süregenlik, ağrı varlığı ve süresi sorgulanmalıdır. Görme ve kırma kusurunun ölçümü ve göz dışı muayene yapılmalı; göz hareketleri ve pupilla tepkileri izlenmeli, biyomikroskopik muayene yapılmalı ve geniş pupilden fundus muayene edilmelidir. Katarakt ve iris transillüminasyon kusuru ve yağlı keratik presipitatlar granülomatöz üveiti gösterebilir, böylece ayırıcı tanı aralığı daralır. Arka yapışıklık varlığı geçirilmiş atak ve kronik hastalık kanıtıdır. Fundus muayenesinde bölgesel bir lezyon veya tüm üvea dokusunu tutan yaygın olay saptanabilir. Bu tür veriler hekimin laboratuvar test istemlerini yönlendirmelidir. Fundus floresan anjiyografisi, indosiyanin yeşil anjiyografisi, optik koherans tomografi, ultrasonografi ve ultrason biyomikroskopisi arka segment tutulumlarında tanıya yardımcı tetkiklerdir (47).

Ön, orta ve arka segmentin enflamasyonunun anatomik ayrımı üveit hastalarının sınıflandırılmasında çok önemlidir. Tekrarlayan, şiddetli, görmeyi tehdit eden veya gözde yıkım oluşturabilecek üveitlerde laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Sistemik hastalık varlığı, iki taraflı tutulum, granülomatöz seyir ve orta veya arka üveit varlığı laboratuvar araştırması gerektirirken, birçok akut iridosiklit olgusu ve travmatik iritis araştırma gerektirmez. Fuchs'un heterokromik iridosikliti, toksoplazmozis, Behçet hastalığı, Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu, Posner-Schlossman sendromu gibi durumlarda klinik tablo patognomoniktir (47).

#### **1.2.3.6. Üveitli hastalarında laboratuvar testleri (47)**

- 1) Sarkoidoz testleri: Anjiotensin konverting enzim, galyum tarama, lizozim.
- 2) Tüberküloz testleri: Tüberkülin deri testi (PPD), quantiferon testleri.
- 3) Behçet hastalığında: Paterji testi.
- 4) Sifiliz testleri: Nontreponemal testler (RPR, VDRL), Spesifik testler (FTA-ABS, MHA-TP, HATTS).
- 5) Toksoplazma Gondii serolojik testleri: Sabin Feldman, hemaglutinasyon testi, indirekt floresan antikor testi, ELİSA testi.

- 6) Antinükleer antikor testi: Sistemik lupus eritromatozus (SLE), poliarteritis nodoza, dermatomyozit.
- 7) Antifosfolipid antikor: SLE hastalığı
- 8) Serum antinötrofilik sitoplazmik antikor testi (ANCA): Wegener granülomatozu ve nekrotizan vaskülitlerde.
- 9) HIV ve AIDS testleri: ELİSA HIV antikor titresini, CD4 (+) T lenfosit sayısı, Western blot, yardımcı T hücre/ baskılayıcı T hücre oranı.
- 10) Sitomegalovirüs (CMV) testleri: CMV kompleman fiksasyon testi, CD4 (+) hücre sayısı.
- 11) Beyin omurilik sıvısı analizi: Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sarkoidoz, Behçet hastalığı, sifiliz, multiple skleroz ve AIDS'e bağlı santral sinir sistemi tutulumu düşünülen hastalar.
- 12) İnsan Lökosit antijenleri (HLA): HLA -B27 ile akut iridosiklit, HLA-B51 ile Behçet hastalığı, HLA-DR4 ile Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, HLA-A29 ile Birdshot korioretinitisi, HLA-DR52 ve DR8 ile sarkoidoz ilişkilidir.

Tedaviye cevap vermeyen ve atipik göz içi enflamasyon olgularında enfeksiyöz ve malign bir sebebin araştırılması için tanısal cerrahi yöntemlere başvurmak gerekir. Ayrıca enfeksiyöz ve malign etyolojiden şüphelenildiğinde, tanı histolojik veya mikrobiyolojik olarak doğrulanmadan tedaviye başlanılmamalıdır. Ön kamara parasentezi, vitreus tap, vitreus biyopsisi, tanısal vitrektomi, koryoretinal biyopsi tanısal cerrahi prosedürlerdir (47).

#### **1.2.3.7. 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 ilaçlara başlanılmadan önce hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. İnfeksiyöz üveitlerin tedavisinde öncelikle etkene yönelik ilaçlar kullanılırken, enfeksiyöz olmayanlarda kortikosteroidler ve immun sistem üzerine etkili ilaçlar önerilmektedir. Tedavi uygulamaları lokal ve sistemik olarak iki farklı yolla yapılmaktadır. Lokal olarak midriyazis ve siklopleji oluşturan damlaların ve subkonjunktival enjeksiyonların 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 (48).

#### **1.2.3.7.1. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler; üveit tedavisinde özellikle antienflamatuar etkilerinden yararlanmak üzere topikal ve sistemik olarak verilebilir (49). Kortikosteroidlerin bağışıklık sistemi üzerine etkileri özellikle, nötrofiller ve lenfositler üzerinedir. Geçikmiş aşırı duyarlılık yanıtında, lenfokin üretiminde ve erken aşırı duyarlılık yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca steroidler dolaşımdaki monositler, eozinofiller ve bazofillerin miktarlarını azaltarak etkisini göstermektedir. Kortikosteroidlerin göz dokuları üzerine spesifik etkileri, hücresel ve fibrinöz eksudasyonu azaltarak, kapiller geçirgenliğini düzeltmek ve kollajen ve fibroblast oluşumunu engellemektir. Kortikosteroidler epitel ve endotel yenilenmesini geciktirerek enflamasyon sonrası yeni damar oluşumunu da azaltmaktadır (50, 51). Steroidlerin, ay dede yüzü, kilo alımı, akne oluşumu, enfeksiyon, hipertansiyon, sıvı tutulumu, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ülser, osteoporoz, glokom ve katarakt, viral enfeksiyonlarda alevlenme gibi önemli yan etkileri vardır (52). Topikal steroidler esas olarak göz yüzey hastalıkları ve ön üveitlerde kullanılırlar. Perioküler steroid enjeksiyonu genellikle ön kamarada daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak, hızlı etki elde etmek ve arka segmente etkilerinden yararlanmak için yapılır. Subkonjonktival, subtenon veya retrobulber olarak uygulanabilir. Nonenfeksiyöz kökenli üveitlerin tedavisinde oral steroidlerin kullanımı önemli yer tutmaktadır. Tipik olarak yüksek doz bir ay kadar verilir sonra doz azaltılır (53). Deksametazon ve triamsinolon asetonid gibi steroidler intraoküler neovasküler, ödematöz ve enflamatuar hastalıklarda intravitreal olarak kullanılabilir. Kronik dirençli üveitlerde yararlı olabilmektedir (53, 54).

#### **1.2.3.7.2. İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar**

İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar mevcut klinik tablonun düzelmesi yönünde kısa sürede sonuç vermemektedir. Bu grup ilaçların tedavi edici etkilerini görmek için uzun süre kullanılmalıdır. Kortikosteroidlere cevap alınmadığında genel eğilim immünsüpresif kullanmaktır. İmmünoterapötikler üveit tedavisinde

çoğunlukla belirli sürelerde düşük doz steroidlerle kombine olarak kullanılmaktadır (48).

Siklofosamid, bir nitrojen-mustard alkilleyici ilaçtır. T lenfositler için sitotoksik olan bu ilaç aktive T lenfositlerin sayısını düşürmekte ve T helper hücrelerinin işlevlerini baskılamaktadır. Ayrıca B lenfositlerin de sayısını azaltarak humoral yanıt sistemini de baskılamaktadır (55, 56). Wegener granülomatozu, poliarteritis nodosa ve nekrotizan oküler hastalıklarda öncelikle tercih edilmektedir (57, 58). Behçet hastalığı ve ağır posterior tutulumlu üveitlerde önceleri sık kullanılırken, son yıllarda diğer tedavilerden yanıt alınamadığında önerilmektedir. Kemik iliği toksisitesi nedeniyle son zamanlarda üveitlerde nadiren kullanılmaktadır (59).

Azatiopurin, periferik T ve B lenfositlerin sayısını, IL-2 ve IgM sentezini azaltır (60). Posterior tutulumlu idiyopatik üveitlerde, şiddetli ve sık aktivasyonlarla seyreden Behçet hastalarında tercih edilmektedir. İlacın kemik iliği süpresyonu ve hepatotoksisite gibi yan etkileri mevcuttur (61, 62).

Metotreksat B ve T hücreleri üzerine belirgin inhibe edici etkileri nedeni ile şiddetli endojen üveitlerde kullanılmakta ve özellikle juvenil idiyopatik artrite eşlik eden üveitlerde tercih edilmektedir (57, 58). En önemli yan etkileri hepatotoksisite, sitopeni, interstisyel pnömoni, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (63).

Mikofenolate mofetil, pürin sentezini engelleyerek, B ve T lenfositlerin çoğalmalarını inhibe etmektedir. Üveitlerde kontrollü çalışmaları yoktur. Behçet hastalığı ve görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde denenebilir (57).

Takrolimus (FK-506) görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde ve Behçet hastalığında kullanılmaktadır. Nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve hiperglisemi başlıca yan etkileridir (57, 58).

İnfliksımab TNF- $\alpha$  bloke eden monoklonal bir antikordur. Romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Behçet hastalığına eşlik eden üveitlerin tedavisinde etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar mevcuttur (64).

Sirolimus, daklizumab, interferon- $\alpha$ , intravenöz immünglobulinler deneysel olarak kullanılmakta ve kontrollü çalışmalar yapılmaktadır.

### **1.2.3.7.3. 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 uygulanmaktadır. Pars planitte krioterapi tedaviye yardımcı olmaktadır. Periferik 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 diskte ve retinada atrofidir (65, 66). 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 bu komplikasyonlar için gerekebilmektedir (67, 68).

### **1.2.3.8. Deneysel üveit modelleri**

İntraoküler enflamasyonun multipl mekanizmaları içermesi nedeniyle hastalığın değişik formlarının patogenezinin ve tedavi yaklaşımlarının anlaşılması için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. İnsan üveitlerine paralel hayvan modelleri yakın geçmişte oluşturulmuştur. Bu modeller deneysel otoimmün üveitlerdeki (DÖÜ) gibi otoimmün geçişli hastalıklara veya toksoplazma modelindeki gibi enfeksiyöz hastalıklara benzemektedir. Bu hayvan modelleri üveit patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni terapötik ajanların geliştirilmesine ve test edilmesine imkan sağlamıştır.

#### **1.2.3.8.1. Endotoksinle indüklenen üveit (EIU)**

Deney hayvanına sublethal dozda lipopolisakkarid verilmesiyle genelde 24 saat sonra pik yapan ve göze lokalize enflamatuar cevapla karakterize akut fakat geçici bir olaydır. İlk olarak Lewis ratlarında gösterilmesine rağmen bugün birçok hayvana uygulanabilmektedir. EIU bir akut ön üveit modelidir ve bu hastalığın hem patofizyolojisinin hem de potansiyel tedavisinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu modellerden biri olan EIU özellikle selüler adezyon molekülü upregülasyonu, sitokin sekresyonu ve hücre ekstrasvazasyonu gibi oküler immünitinin nonspesifik mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olmuştur. EIU gözdeki endotoksinler gibi nonspesifik toksik ve inflamatuvar ürünlerin etkilerini

çalışmak için faydalı bir modeldir. Köpekler, kediler ve tavşanlarda intravenöz endotoksin enjeksiyonunun okuler enflamasyonu indüklediğinin anlaşılması üzerine EIU ilk kez 1943'te tanımlanmıştır. Daha sonra bu yöntemle intraokuler enflamasyonun indüklenmesi başarılı bir şekilde Lewis ve Columbiasherman ratlarında ve yakın zamanda C3H/Hen farelerinde uygulanmıştır (69).

Endotoksinin intraoküler, intravenöz, intraperitoneal, subkutan veya ayak tabanı gibi değişik yollardan uygulanması mümkündür. Ayak tabanından yapılan uygulama farelerde ve ratlarda en popüler yoldur. Ayak tabanı yoluyla endotoksin uygulamasından 24 saat sonra hayvanlarda miyozis, iris hiperemisi, kan-aköz bariyerinin kırılmasına bağlı humör aköze protein sızıntısı, ön üveada, ön kamarada ve vitreusta hücre infiltrasyonu ile karakterize okuler hastalık ortaya çıkmaktadır (70).

Endotoksinle indüklenen üveitte, farelerde optik sinir başına PMNL, monositler ve T lenfositler infiltrat olur. Bu infiltrasyonun aktive olmuş hücrelerden salgılanan sitokinler aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir. Lipopolisakkarit gibi endotoksinler sitokinleri, oksijen metabolitlerini, prostoglandin E-2 (PGE-2), lökotrien B-4 (LTB-4)'ü indükler. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 endotoksinler tarafından uyarılır (70).

Endotoksin enjeksiyonundan sonra humör aközde tespit edilen ilk sitokinler IL-6 ve TNF'dir. TNF'nin EIU'da enflamatuar etkilerinden daha fazla etkisi olabilir. Çünkü bu modelde bu sitokine yönelik nötralizan antikorlar hastalığın gelişimini alevlendirirler (70).

Endotoksinle indüklenen üveitte CAM'lar artmıştır ve daha önce gösterildiği gibi ICAM-1 ve LFA-1 (lökosit adezyon molekülü)'e karşı monoklonal antikorlar hastalığı inhibe edebilir. Ayrıca kortikosteroidler ve antiinflamatuvar ajanlar enflamasyonu azaltabilir. Bu bilgide bu modeli non-spesifik intraokuler enflamasyona terapötik yaklaşımları çalışmak için uygun kılmaktadır (70).

#### **1.2.3.8.2. Melaninle indüklenen deneysel üveit (EMIU)**

Son yıllarda geliştirilen bu model özellikle gözün ön segmentini etkileyerek insanlardaki ön üveiti taklit eder. Pertussis toksini ile emülsifiye edilmiş ve üveitojenik melanin proteinleri ile immünize edilmiş şekilde Lewis ratlarında oluşturulabilir. İmmünizasyondan iki hafta sonra ratlarda ön üveit gelişir. EMIU'da insan ön üveitlerindeki gibi hiperemi, miyozis, flare ve humör aközde hücreler

izlenir. Histopatolojik olarak ön ve arka kamarada eksuda ve enflamatuvar hücreler izlenir. İris ve siliyer cisimde mononükleer ve PMNL hücre infiltrasyonu izlenir. EMIU'nun T hücre bağımlı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hastalığın serumla transferi mümkün olmasa da CD4+ T hücreleri ile transferi mümkündür. Ayrıca T hücre supresörü bir ilaç olan siklosporin ile hastalık inhibe edilmektedir. İnsanlardaki idiyopatik ön üveitlerin otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir ve EMIU bu hastalığın mekanizmasının anlaşılmasında yararlı bir model gibi görünmektedir (71).

#### **1.2.3.8.3. Lensin indüklediği üveitler (LIU)**

Klinik olarak lense bağlı üveitler, lens kapsülünün hasarlanmasını takiben büyük miktarda lens proteininin immün sistemle karşılaşp reaksiyon oluşturmasıyla başlar. Bu reaksiyon örneğın travmatik intraokuler yaralanmaları takiben de ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan enflamatuvar reaksiyonun lens proteinine otoimmün cevap olarak meydana geldiğı düşünülmektedir. Hayvanlarda lens proteiniyle immünizasyon sonrası lens kapsülü yapay olarak parçalanarak bu model çalışılmıştır. Klinik olarak deneysel LIU ön kamarada enflamasyon ve flare ile karakterizedir (72).

Hayvanlardaki LIU antijen-antikor kompleksi ve komplemanı içeren bir tip III reaksiyonu tarafından indüklenmektedir. Sensitize hayvanlardan elde edilen serumların transferi yoluyla hastalık saf hayvanlara aktarılmaktadır. Allojenik ve ksenojenik lens kristalleri ile immünize edilen tavşanlarda allojenik lens antijenlerine karşı hücreyel immünite indüklemiş ve siklosporin LIU'yu inhibe etmemiştir. Bu araştırmalar tip III hipersensitivite reaksiyonu olduğunu desteklemektedir (72).

Son yıllarda hücre-bağımlı yeni LIU modelleri de tarif edilmektedir. immünizasyon sonrası alıcılarda ön ve arka segmentte, lens çevresinde belirgin proteinöz eksuda ve hücre infiltrasyonu izlenmiştir (72).

#### **1.2.3.8.4. Deneysel otoimmün üveit (EAU)**

Otoimmün göz hastalıkları için EAU önemli bir modeldir. İnsan arka üveitlerine benzerlik göstermekte ve klinik olarak arka segmentin muayenesine izin vermesinden ötürü yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine imkan sağlamaktadır. EAU; duyarlı fareler, ratlar, tavşanlar ve primatlar gibi birçok hayvanda antijenlerin subkutan yada intravitral enjeksiyonları ile indüklenilmektedir (73).

Retinal S-Antijeni, interfotoreseptöre bağlanan protein (IRBP), rodopsin, rekoverin, fosfodusin, konkanavalin a üveitojenik antijenlerdir. Kullanılan hayvana

bağlı olarak immünizasyondan 10-21 gün sonra aktive olan enflamatuar hücreler deney hayvanlarının gözlerindeki retinal proteinlere saldırırlar (73).

Konkanavalin a lektin grubu nonspesifik enflamatuar bir ajandır. Konkanavalin a intravitreal enjeksiyondan sonra büyük oranda T hücre aracılı az miktarda da B hücre aracılı üveitogenik reaksiyonları tetikler. Üveit intravitreal enjeksiyondan sonra 10 ila 14 gün içinde gelişir, alevlenmeler ve yatışmalar şeklinde 2 ay kadar uzun bir sürece yayılır. Oluşan üveit panüveit şeklindedir. Ön kamarada hücre, katarakt, posterior sineşi, vitreusda hücre ve perivasküler kılıflanma gibi bulgular ortaya çıkar (74).

Deneysel otoimmün üveit T hücre bağımlı bir hastalıktır ve bu hastalıkta T hücre ailesinin subtipleri rat retinalarında gösterilmiştir. Hastalık sensitize lenf nodu hücreleri, CD4+ T hücreleri ve MHC Class II bağımlı T hücrelerinin transferiyle indüklenebilir. Buna karşın retinal S-Antijeni spesifik antikörlerin transferiyle indüklenmesi mümkün değildir (75).

Klinik olarak, hayvanlarda iris damarlarında genişleme ve sineşi gelişimi izlenir. Ratlarda enflamatuar hücrelerin ön kamaraya infiltrasyonu opasitelere neden olur. Ağır vakalarda hifema bile görülebilir. Farelerde ön segment tutulumu daha hafiftir fakat fundus muayenesinde perivasküler infiltratlar, disk ödemi ve retinal hemorajilerle birlikte vaskülitik bulgular izlenir (73).

Histopatolojik olarak fotoreseptör tabakanın infiltrasyonu, retinal katlantılar, granülom formasyonu, perivaskülit, retina dekolmanı ve ağır vakalarda retinal hücrelerin destrüksiyonu izlenir. Akut fazda T lenfositler ve PMNL'ler baskın hücrelerdir fakat infiltre olan makrofajlar bulunabilir. İnsan üveitlerinden spesifik olarak hangi antijenlerin sorumlu olduğu bilinmemektedir. İn vitro çalışmalarda üveitli hastalardan alınan lenfositler retinal S-Antijeni ve IRBP'ye karşı lenfoproliferatif cevap oluşturmaktadır. Bu antijenlerin immünodominant üveitogenik peptidleri hayvanda 0.1 µg gibi küçük dozlarda bile hastalık oluşturabilmektedir (73).

Hastalık gelişiminde genetik yatkınlıkta önemli rol oynamaktadır fakat başka faktörlerin de hastalığa yatkınlığa ve hastalığın prognozuna katkıları vardır. Yüksek ve düşük yatkınlığa sahip ratlar ortak MHC gen ürünlerine sahip olabilirler. Bu bize hastalığın gelişiminde başka faktörlerinde olduğunu gösterir. Ayrıca farelerde non-MHC genlerin hastalığın şiddetinden sorumlu tutulduğu varsayılmaktadır (73).

### 1.2.3.9. Üveitte sitokinler

Sitokinler immün ve enflamatuar olaylara katılan hücreler arasındaki etkileşimi düzenleyen, parakrin veya otokrin etkileri olan, çoğu 20-30 kDa mol ağırlığında bir grup peptid veya glikoproteinlerdir (76).

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 (77).

İmmün cevap oluşumunun ilk basamağında, antijeni yardımcı lenfositte sunan hücre tarafından IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi iki önemli sitokin salgılanır. Bu sitokinler, Th lenfositin aktivasyonunda kostimülatör olarak iş görürler. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  enflamasyonda lokal ve sistemik olarak rol oynar ve bu nedenle proenflamatuar sitokinler olarak bilinirler. Proenflamatuar sitokinlerin belli başlı etkileri, kapiller geçirgenliğin artırılması, nötrofili, kemotaksis, kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, adezyon moleküllerinin sentezlenmesi, ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu, nöropeptit salınımı, hücre aktivasyonu ve çoğalmasdır (77).

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- $\gamma$  ve IL-2 düzeylerinin arttığı ve görme kaybı ağır olan olgularda, IFN- $\gamma$  düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aktif üveitlilerde yüksek IFN- $\gamma$  ve düşük IL-4 ile karakterize, Th1'e yönelik bir kayma

olduğu tespit edilmiştir (78). Hamzaoui ve ark. (79) IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  düzeyinin ise aktif Behçet'lilerde inaktiflere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Etyolojisi bilinmeyen uveit, pars planit, sarkoidoz, jüvenil romatoid artrit, Behçet hastalığı, Fuchs heterokromik iridosikliti, akut retinal nekroz, toksoplazmozis ve AIDS'de IL-6 düzeylerinin ön kamara ve vitreusta yüksek olduğu bulunmuştur (80). Akut n uveitlerde de ön kamara sıvısında bol miktarda IL-8'in olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan alışmalarda, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  'nın uveit hastalarının ön kamara sıvısı ve vitreusunda arttığı gösterilmiştir (10, 81).

#### 1.2.4. IL-1

Timosit yanıtını arttıran ve poliklonal aktivatör olarak başlıca aktivite mononükleer fagositlerden türeyen bir polipeptiddir. Çok az oranda yapısal olarak bulunur ve genellikle bir uyarı sonucu salgılanırlar. Lenfokinler, TNF- $\alpha$ , bakteriyel lipopolisakkaritler ve mikroorganizmalar gibi birçok uyarı IL-1 yapımını arttırmaktadır. IL-1'in salınımını kortikosteroidler ve TGF- $\beta$  engellerken, lökotrienler ise arttırmaktadır (76, 82).

IL-1 hücreler üzerinde genelde uyarıcı etki yapmaktadır. Aynı genler tarafından kodlanan IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  olmak üzere iki ayrı formu vardır. Bu iki formun biyolojik etkinlikleri ve reseptör afiniteleri aynıdır ve hücrede birlikte salınsalar da hücreler arasında salgılanma oranları farklıdır. Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL-1  $\beta$  'ya aittir (76, 82).

IL-1 ve TNF- $\alpha$  düşük dozlarda lokal enflamasyonun mediatörleri iken, yüksek dozlarda salgılandıklarında dolaşıma geçerek endokrin etkiler oluştururlar ve akut faz yanıtının en önemli uyarıcılarıdır. Damar endotel hücrelerinde, E-selektin ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin artmasına yol açarak nötrofil ve eozinofillerin endotele yapışmasını sağlamaktadır. IL-1 tek başına doku hasarı oluşturmakta ancak LPS uyarısı ile salgılandığında TNF- $\alpha$  ile oluşturulan doku hasarını arttırmaktadır. IL-1 immünglobulin üretimi, karaciğer hücrelerinde akut faz cevabı, fagosit aktivasyonu, enflamasyon, ateş ve hemotopoezde önemli rol almaktadır (83, 84).

### 1.2.5. IL-6

IL-6, çeşitli hücrelerde birçok biyolojik aktivitesi olan bir sitokindir. IL-6 geni insanda 7. kromozomun üzerinde yer almaktadır. IL-1 ve TNF'nin etkisiyle mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri ve aktive T hücreleri tarafından sentez edilen glikoprotein yapısında bir sitokindir. Fibrinojen, hemopeksin,  $\alpha$ -1 kimotripsin,  $\alpha$ -2 makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olmaktadır. T hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmaları, sitotoksik T lenfositlerin farklılaşması ve natural killer hücre aktivitesinin arttırılması gibi etkileri vardır. IL-6 ayrıca makrofaj farklılaşmasının uyarılmasında rol alır ve pirojenik etkiside vardır, karaciğer hücrelerinde akut faz cevabı oluşturur. Hematopoeze katkıda bulunurlar, a ve B olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır (76, 82, 84).

Klinik çalışmalarda etyolojisi bilinmeyen üveitlerde, pars planitte, sarkoidozda, juvenil romatoid artritte, Behçet hastalığında, Fuchs heterokromik iridosiklitinde, akut retinal nekrozda, toksoplazmoziste ve AIDS'de IL-6'nın vitreus düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (80).

### 1.2.6. TNF- $\alpha$

Kaşektin olarak bilinen TNF, enflamasyonda yer alan temel sitokinlerden birisidir. TNF'nin aynı reseptöre bağlanan TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  olmak üzere iki ayrı formu vardır. Aralarında ki en önemli fark kaynaklandıkları hücrelerdir. TNF- $\alpha$  esas olarak monosit/makrofaj ve Kupffer hücrelerinden, TNF- $\beta$  ise aktive T lenfositlerde yapılmaktadır. TNF geni 6. kromozomun kısa kolunda bulunur. TNF'ler sadece LPS ile değil tümör promoterleri, virüsler ve mitojenler gibi diğer uyarımlarla da uyarılabilir.

IL-1 ve TNF- $\alpha$  sıklıkla simültane olarak sentezlenip salgılanırlar. TNF'nin doğal bağışıklık ve akut iltihap yanıtının oluşumunda önemli rolü bulunmaktadır. TNF- $\alpha$  'nın direkt antiviral etki, immünomodülatör aktivite, virüsle enfekte hücrelere sitotoksik etki ile apopitoz ve multipl biyolojik fonksiyonlarla birlikte enflamasyon ve hücrel immün cevapta önemli role sahip olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Sağlıklı bireylerde plazma TNF düzeyleri 0-35 pg/ml arasında değişmektedir (76, 82).

TNF- $\alpha$  'nın diğer biyolojik etkinlikleri ise şu şekilde sıralanabilir (76, 82):

- a) Ateş
- b) Hepatosit aktivasyonu
- c) Nötrofil adezyonunun artması
- d) Anjiogenez
- e) Fibroblast ve mezenşimal hücre proliferasyonu
- f) Nöronların çoğalması ve fonksiyonlarının regülasyonu
- g) T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonunun indüksiyonu
- h) Akut faz reaktanlarının sentezini uyarmak

### **1.2.7. İnfliksımab**

İnfliksımab, TNF- $\alpha$ 'nın hem çözünebilen, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ama lenfotoksin a'ya bağlanmayan bir insan mürin monoklonal antikorudur. Çok sayıda in vitro incelemede, infliksımabın TNF- $\alpha$ 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (85).

İnfliksımab son zamanlarda özellikle tedaviye refrakter üveitlerde, Behçet hastalığıyla ilişkili panüveitlerde, romatoid artrit ve Crohn hastalarında kullanılmaktadır (80). Üveit hastalarındaki klinik etkilerini, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın blokajına bağlı olarak enflamatuvar mediatörlerin serum düzeylerini azaltma, lenfosit göçünü engelleme ve vasküler endotelyal büyüme faktör düzeylerini düşürme gibi çeşitli yollarla gösterdiği düşünülmektedir (86).

İnfliksımab 1 ile 20 mg/kg doz aralığında, doza bağımlı farmakokinetik etki gösterir. 3 ya da 10 mg/kg infliksımab sekiz haftalık aralıklarla ile uygulandığında hiçbir sistemik birikim gözlenmemiştir. Hesaplanan yarı ömrü 8 ile 9,5 gündür. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve infüzyona bağlı ateş, titreme ve kaşıntıdır. Daha az sıklıkla bildirilen yan etkileri karın ağrısı, farenjit, ateş, kusma, öksürük ve halsizliktir. Lupus benzeri sendroma nadir de olsa yol açmaktadır. Sepsisi olan hastalarda kullanılması kontrendikedir (86).

### **1.2.8. Takrolimus (FK- 506)**

Takrolimus 1985 yılında *Streptomyces tsukubaensis* fungusundan orjinal olarak izole edilmiş etkili bir immünsüpresandır ve ilk olarak solid organ transplantasyonunda alıcılarda rejeksiyonu önlemek için klinik denemelerle kullanılmıştır. Günümüzde ise böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonunda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, son yıllarda ülseratif kolit, atopik dermatit, üveit ve egzama tedavisinde kullanılmaktadır (87, 88).

Takrolimus'un immünsüpresif etkisini nasıl gösterdiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, kalsinörin inhibisyonu yaparak, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu ve başta IL-2 olmak üzere IL-4, IL-5 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Sitokin inhibisyonu, immünsüpresyonda önemli bir hedefdir. Takrolimus sitokinlerin transkripsiyonunu engelleyerek immünsüpresyonu gerçekleştirir (89). Takrolimus hücre zarından içeri girdikten sonra hücre içi reseptörü olan FK-bağlayıcı proteinlere (FKBP12) bağlanır (90, 91). FKBP12, T lenfositlerde yaygın olarak bulunan sitozolik bir proteindir. Bu kompleks kalsiyum ve kalmodüline bağımlı fosfataz olan kalsinörin transkripsiyon faktörü ile etkileşimine fiziksel olarak engel olur ve defosforilasyonu önler (89). Bunun sonucunda in vivo olarak NF-AT (Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü) ye bağımlı gen transkripsiyonu ve bağışıklık baskılanır. IL-2 transkripsiyonunu inhibe etmesine ek olarak takrolimus nitrik oksit sentetaz aktivasyonu, hücre degranülasyonu ve apoptoz gibi diğer kalsiyum bağımlı olayları da inhibe etmektedir. Takrolimus ayrıca mast hücrelerinde hem degranülasyonu hem de IL-3 ve IL-5 gibi sitokinlerin transkripsiyonel aktivasyonunu bloke etmektedir. Sonuç olarak IL-3, IL-4, IL-5, interferon (IF)- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörler (GM-CSF) gibi diğer sitokinlerin üretimi de azalmış olur (90-92). Yapılan in vivo ve in vitro araştırmalarda takrolimusun immünsüpresif gücünün siklosporine göre 10-100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (93).

### **1.2.9. Ghrelin**

İlk olarak 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedilen ghrelin temel olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreas, merkezi sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (14, 15).

Ghrelin, orta zincirli bir yağ asidi olan n-octanoic asit tarafından 3. sıradaki rezidünün, serin aminoasidine modifiye edildiği, 28 aminoasitli bir peptiddir. Serin asilasyonu ghrelinin biyolojik aktivitesi, reseptöre bağlanması ve reseptör aktivasyonu için gereklidir (14). N-terminaldeki 7 aminoasit dizisi ve 3. rezidünün açıl modifikasyonu biyolojik aktivitesi için önemlidir (94). İnsan ghrelin geni 3p25-26 kromozomu üzerinde lokalizedir ve 4 ekson ve 3 introndan meydana gelir. Ghrelinin genomik yapısının analizi, matür peptidin ekson 1 ve 2'de şifre edildiğini göstermiştir. İnsan ghrelin prekürsörleri 117 aminoasit içerir (95).

Ghrelinin; büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin (PRL) salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği bilinmektedir. Ghrelinin başlıca etkileri Tablo 4' de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Ghrelinin başlıca etkileri

---

GH salınımını artırır
ACTH ve kortizol salınımını artırır
PRL salınımını artırır
İştahı artırır
Karbonhidrat metabolizmasını artırır
Gastrik motiliteyi artırır
Uykuyu artırır
Kalpde inotropik etkiyi artırır
Vazodilatasyonu artırır
Hücre proliferasyonunu artırır
Isı regülasyonu sağlar
Kemikte kalsitropik etki gösterir
İmmün sistem modülatörüdür

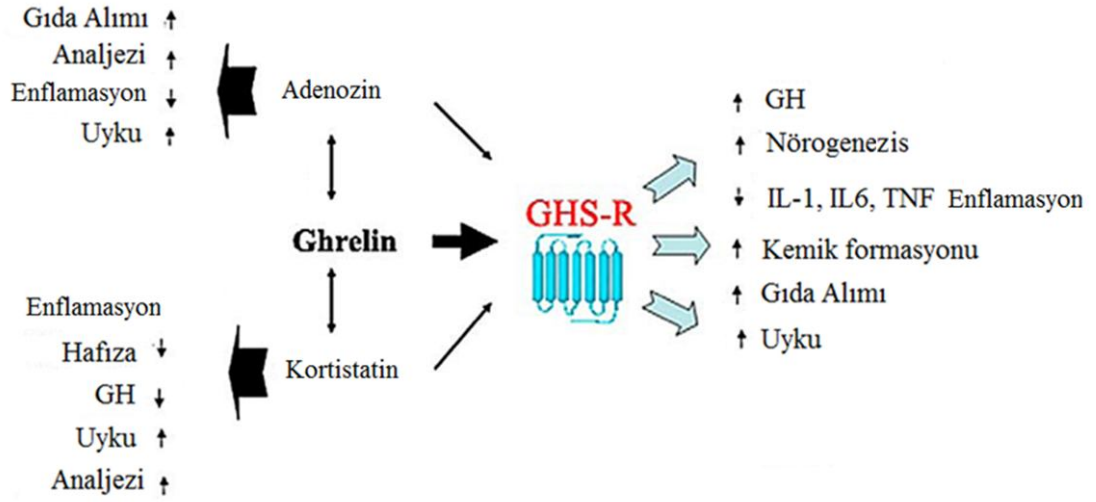
---

Gastrik ghrelinin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenebilir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsar (96). Ghrelinin yarı ömrü 60 dakikadan kısadır çünkü plazma esterazı tarafından kolayca yıkılır ve des-oktanil-ghrelinine dönüşür ki bu molekül inaktiftir (97). Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L' dir. Fakat %80' i biyolojik aktiviteden yoksun olan deamide ghrelindir (96).

Ghrelinin antieflamatuar etkisini GHS-R reseptörü ve adenozin üzerinden IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerini azaltarak ortaya çıkardığı gösterilmiştir (19). Ghrelinin potent inhibitör etkisini GHS-R reseptörü üzerinden mRNA ve protein ekspresyonunu azaltarak göstermektedir (19). Ghrelinin doz bağımlı olarak anti-CD3 aktive mürin T hücrelerini ve nonspesifik olarak Th1 ve Th2 hücrelerinin sitokin yapımını inhibe etmektedir (98). Ghrelinin antieflamatuar etkileri Şekil 1' de gösterilmiştir (99).

Ghrelinin lipopolisakkarit ile oluşturulmuş endotoksemi modelinde ratların yaşam süresinin uzaması lehine önemli etkiler göstermiştir (100). Ortaya çıkardığı

antiinflatuar aktivite dolaşımdaki ve dokudaki IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin düşüşü ile sağlanmıştır (19).



Şekil 1. Ghrelinin antiinflatuar etki mekanizması

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları, Patoloji, Biyokimya Anabilim Dalları ve Romatoloji Bilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirildi. Çalışmada ortalama ağırlığı 350 gr olan 30 adet rat kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Hayvanların bir gözü kullanılarak çalışma gerçekleştirildi.

### 2.1. Gruplar

Ratlar, her bir grupta altı denek olacak şekilde, beş gruba randomize edildi. Kontrol grubu (1. grup) hariç diğer dört gruptaki ratların tek gözüne intravitreal 1mg/ml konkonavalin a (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO and ICN Biochemicals, Cleveland, Ohio) verildi. Kontrol grubunda üveit oluşturulmadı ve tedavi verilmedi. Şam grubunda (2. grup) üveit oluşturuldu ancak tedavi verilmedi. Hepşen ve ark.'nın (101) belirttiği üzere üveit benzeri enflamasyon geliştiğinde (iki hafta sonra) ilaç uygulamalarına başlandı. İkinci gruptaki ratlara 2. haftadan itibaren 2 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal serum fizyolojik, üçüncü gruptaki ratlara 14, 15, 17, 19, 21. günlerde intraperitoneal 0,5 mg/100 mikrolitre infliksimab, dördüncü gruptaki ratlara 14. günden itibaren yedi gün süreyle intraperitoneal 1 mg/kg/gün dozunda takrolimus, beşinci gruptaki ratlarda 14. günden itibaren yedi gün süreyle intraperitoneal 10 ng/kg/gün dozunda ghrelin uygulandı. Yirmibirinci gün 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 saptandı ve üveit geliştiğinin klinik onayından sonra 2, 3, 4 ve 5. gruplara ikinci haftanın sonunda intraperitoneal enjeksiyon yapıldı. Yirmibirinci günde deneklerin gözleri enükle edildi. Vitreus örnekleri 27 G iğne ile aspire edilip,

IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin tespiti için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Ayrıca %10'luk tamponlanmış formol solüsyonunda tespit edilmiş gözler 5 mikron kalınlığındaki doku kesitlerinde Hematoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında değerlendirilmek için patoloji laboratuvarına gönderildi.

#### **2.4. İmmünolojik Değerlendirme**

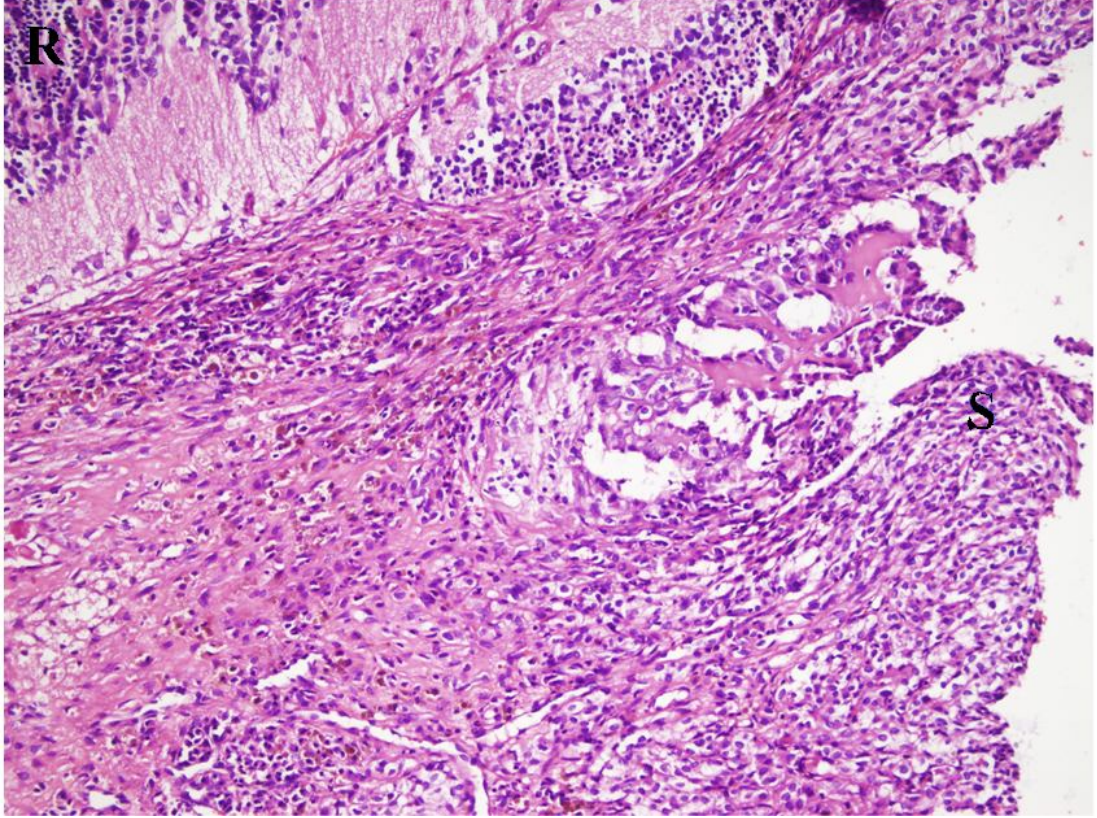
Ratların vitreus örneklerindeki sitokin düzeylerinin belirlenmesinde rat IL-1, TNF- $\alpha$  (Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012, USA ), IL-6 (RayBiotech, Inc. RayBio, Inc., Norcross, GA, USA) ELİSA kitleri kullanıldı. Ölçümler optik absorbans değeri 450 nm olan ELİSA otomatik okuyucusu ile (model ELX 800: Bio Tek Instruments, Inc. USA) ile yapıldı.

#### **2.5. İstatistiksel Analizler**

Elde edilen veriler Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi Sürüm 11 (SPSS for Windows) paket programına yüklendi. Veriler ortalama $\pm$ 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

Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda konkonavalin a'nın intravitreal enjeksiyonu sonrası retina ve siliyer cisimde yoğun enflamatuar hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrozis, ayrıca siliyer epitelde proliferasyon tespit edildi. Bu bulgular deneysel üveitin oluşturulduğu yönünde yorumlandı (Şekil 2).



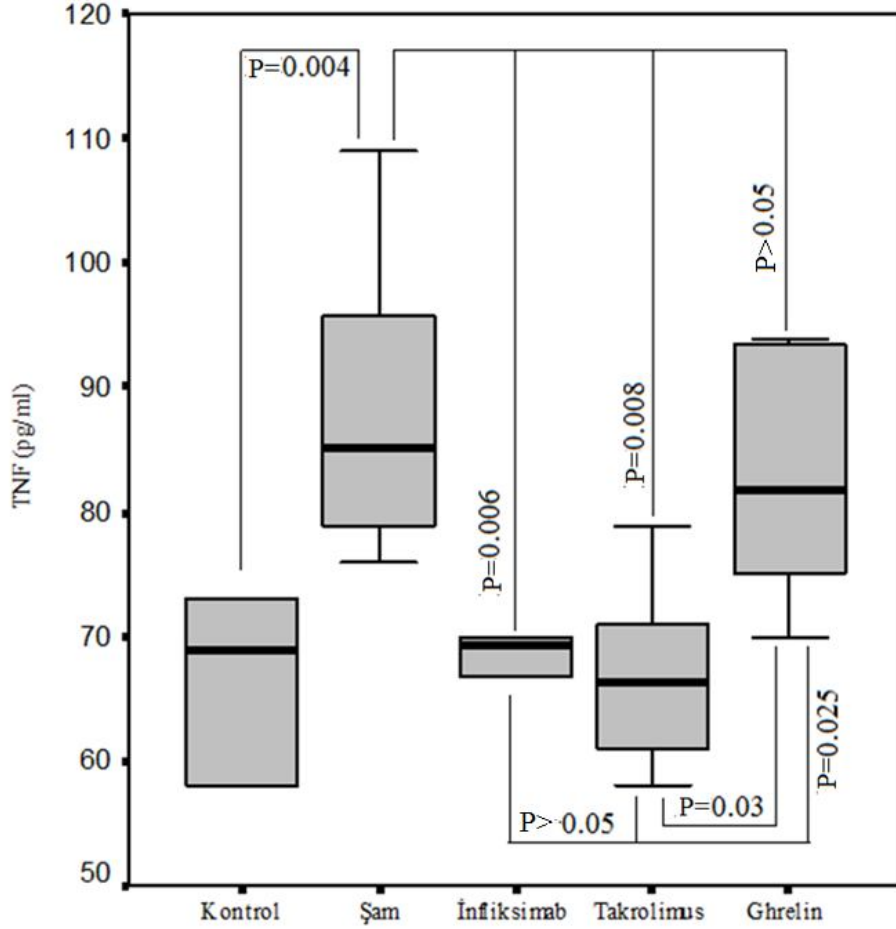
**Şekil 2.** Retina ve siliyer cisimde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrozis, ayrıca siliyer epitelde proliferasyon (R: Retina. S: Siliyer cisim)

Tüm gruplar arasında yapılan değerlendirmede  $TNF-\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Tüm gruplara ait sitokin düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri

Gruplar	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Kontrol	66,64 $\pm$ 6,91	254,07 $\pm$ 37,07	727,23 $\pm$ 55
Şam	88,27 $\pm$ 125	316,56 $\pm$ 25,13	902,07 $\pm$ 23,16
Takrolimus	66,93 $\pm$ 7,6	257,77 $\pm$ 28,43	762,49 $\pm$ 45,36
İnfiliksımab	68,57 $\pm$ 6,4	270,20 $\pm$ 5,27	787,12 $\pm$ 45,40
Ghrelın	82,64 $\pm$ 10,31	305,93 $\pm$ 7,5	859,58 $\pm$ 48,40

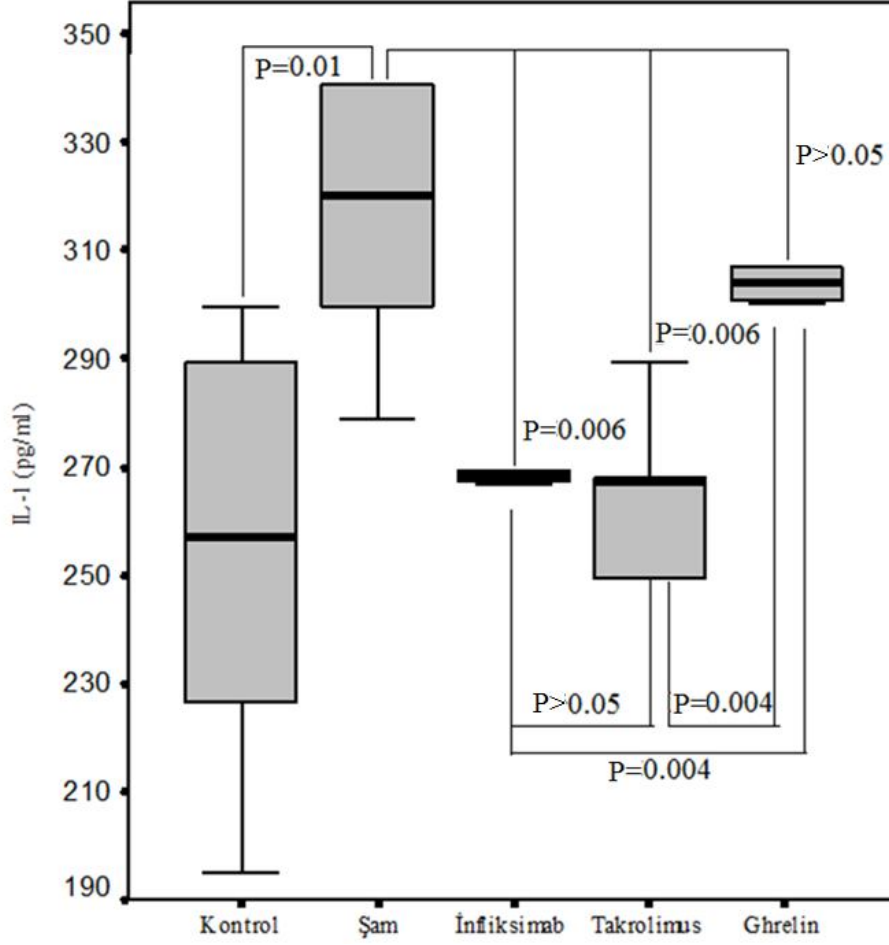
Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada TNF- $\alpha$  düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Tüm gruplara ait TNF- $\alpha$  düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri

Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada TNF- $\alpha$  düzeyleri üveit oluşturulup herhangi bir tedavi verilmeyen grupta (şam) kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Takrolimus ve inflksimab ile tedavi edilen grupta TNF- $\alpha$  düzeyleri şam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p < 0.05$ ). Ghrelin ile tedavi edilen grupta ise TNF- $\alpha$  düzeyleri şam grubuna göre düşük olsada bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Takrolimus ve inflksimabın tedavi olarak verildiği grupların kendi aralarında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

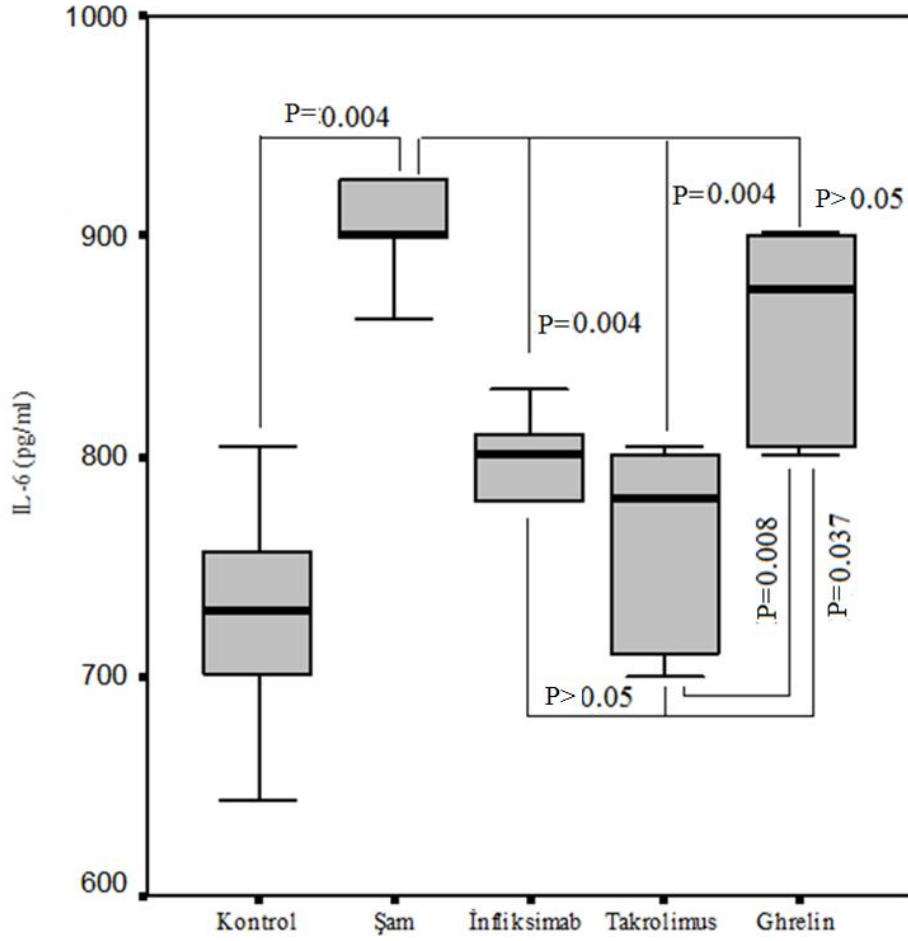
Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada IL-1 düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Tüm gruplara ait IL-1 düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri

Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada IL-1 düzeyleri şam grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ( $p<0.05$ ). Takrolimus ve infliksimab ile tedavi edilen grupta IL-1 düzeyleri şam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p<0.05$ ). Ghrelin ile tedavi edilen grupta ise IL-1 düzeyleri şam grubuna göre düşük olarak bulunsada bu düşüşün istatistiksel olarak anlamı yoktu ( $p>0.05$ ). Takrolimus ve infliksimab tedavisi verilen grupların kendi aralarında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde ise IL-1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada IL-6 düzeylerinin ortalama ölçüm değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Tüm gruplara ait IL-6 düzeylerinin ortalama ölçüm değeri

Tüm gruplar arasında yapılan karşılaştırmada IL-6 düzeyleri şam grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Takrolimus ve infliksimab ile tedavi edilen grupta IL-6 düzeyleri şam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p < 0.05$ ). Ghrelin ile tedavi edilen grupta ise şam grubuna göre IL-6 düzeyleri düşük olarak saptandı ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Takrolimus ve infliksimab tedavisi verilen grupların kendi aralarında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde ise IL-6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Göz içi enflamasyonların kliniği, ilk kez 1972'de Charles Saint Yves tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat ve Galen, göz iltihaplarında gözün kızararak pupillanın düzensizleştiğini belirtmişlerdir. Onsekizinci yüzyıldan itibaren bu konuda pek çok gelişme olmakla birlikte, göz içi enflamasyonların neden ve nasıl olduğu büyük ölçüde aydınlatılamamıştır (102). Etiyoloji ve etyopatogenez konusundaki çalışmalar da bütün hızı ile devam etmektedir.

Bağışıklık sisteminin bir hastalığı olan üveit görme kaybı riski yüksek bir hastalıktır. Etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın tanısının konulup etkin bir şekilde tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle göz içi enflamatuvar olaylarda rol oynayan, göze özgü bağışıklık sisteminin bilinmesi gerekmektedir.

Deneysel otoimmün üveit oluşturulan hayvanlardan izole edilen CD<sup>+</sup> hücreler, sağlıklı hayvanlara verildiğinde üveit tablosu oluşturmaktadır (103). Retinal antijenlere duyarlı bu üveitojenik hücreler, yüksek miktarda IFN- $\gamma$ , çok az miktardada 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 vücudu otoimmün hastalıklardan korumakta ve Th1 yanıtı baskılanan hayvanlarda DOÜ tablosu oluşturulamamaktadır. Th1/Th2 balansı yanında çeşitli proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin de 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 (103, 104).

Deneysel üveit modellerinde, antijen göz içinde yer alan antijen sunan hücreler tarafından diğer enflamatuvar 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 etmektedir. Klinik bulgular, antijenik proteinlerin verilmesinden sonraki 10-14 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır (105).

Bu çalışmada üveit oluşturulmak üzere, kolay elde edilebilirliği nedeniyle konkonavalin a kullanıldı. Konkonavalin a, lektin grubu nonspesifik enflamatuvar bir ajandır. T hücreleri ve bazı B hücreler üzerine mitojendir. Birçok immünolojik

çalışmada intravitreal kullanımının üveit oluşturduğu gösterilmiştir (6, 8). Uzun süren enflamatuar bir cevap oluşturmakta ve bu enflamatuar cevap alevlenme ve yatışmalarla gitmektedir. Klinik olarak ön kamara hücreleri, vitreus hücreleri, posterior sineşi oluşturması ve komplike katarakt gibi özellikler ile karakterizedir; bu özellikleri ile insanlarda görülen üveitlere benzediği gösterilmiştir (74, 101).

Üveit patogenezinin aydınlatılması amacı ile yapılan çalışmalarda çok çeşitli sitokinlerin olaya katılımının olduğu tesbit edilmiştir. Sitokinler, B ve T lenfositler, makrofajlar, monositler ve diğer bazı hücrelerce sentezlenip ortama salınan, 20-30 kDA ağırlığında glikoprotein yapısında maddelerdir. Her sitokin değişik uyarılara karşı belirli bir hücre tarafından salınmakta ve hedef hücrelerde büyüme, mobilite, farklılaşma veya fonksiyon üzerinde karakteristik etkiler oluşturmaktadır. Bu maddeler sadece immün ve enflamatuar cevabı düzenlemekle kalmayıp yara iyileşmesi, anjiogenez ve daha birçok biyolojik süreçte yer almaktadır (106). Sitokinler  $10^9$  ve  $10^{15}$  molar konsantrasyonlarda biyolojik olarak aktiftir, genellikle salındıkları bölgede etkili olurlar ve serumda bulunmazlar (107). Fizyolojik açıdan sitokinler hücreler arasında mesaj ileten hücelere benzetilebilir. Sitokinlerin bir çoğunun gözdeki enflamasyonlarda rolü olduğu düşünülüyorsa da, bu alandaki oftalmik araştırmaların zorluğu nedeniyle, ancak belirgin rolü olan birkaç mediatör açığa çıkarılabilmektedir. Gözde sitokinler; retina pigment epitel, Müller hücresi, kornea epitel ve stroma hücreleri, lens epitel hücresi ve siliyer cisim epitel hücresi tarafından üretilmektedir (108). Yapılan çalışmalarda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  akut ve kronik üveitlerde ön kamara sıvısı ve vitreusda tespit edilmiştir (10, 109). İmmün cevap oluşumunun ilk basamağında, antijeni yardımcı lenfosit sunan hücre tarafından IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi iki önemli sitokin salgılanır. Bu sitokinler, Th lenfositin aktivasyonunda kostimulatör olarak iş görürler. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  enflamasyonda lokal ve sistemik olarak rol oynar ve bu nedenle proenflamatuar sitokinler olarak bilinirler (77). Çalışmamızda, oküler enflamasyonda oldukça önemli oldukları bilinen IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri incelenmiştir.

IL-1'in etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Özel olarak IL-1 mononükleer fagositler ve damar endoteline etkisiyle kendisinin daha sonraki sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini uyarır. IL-1 aynı zamanda TNF'nin birçok enflamatuar özelliğini de paylaşır. Bu sitokin direkt olarak nötrofil

gibi enflamatuar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur. IL-1'in üveit gelişiminde anahtar bir rolünün olabileceği düşünülmektedir, aktif üveitli hastalarda IL-1 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. (83, 84). Çalışmamızda da IL-1 düzeyi, şam grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. Hoekzema ve ark. (110) yaptıkları çalışmada üveitteki sitokin zincirinin bir kaskaddan ibaret olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Buna göre üveit oluşumu, TNF'nin artmasına neden olmakta, ardından IL-1 ve son olarakta IL-6 devreye girmektedir.

Proenflamatuar bir sitokin olan IL-6 mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Sentezlenmesinde IL-1 ve TNF'nin etkisinin olduğu bilinmektedir (76, 82, 84). Çeşitli çalışmalarda ise IL-6 düzeyi etyolojisi bilinmeyen üveit, pars planit, sarkoidoz, HLA B 27 üveiti, juvenil romatoid artrit, Behçet hastalığı, Fuchs heterokromik iridosikliti, akut retinal nekroz, toksoplazmozis, borelliozis, herpes simpleks üveiti ve AIDS'e bağlı oluşan üveit gibi çeşitli üveitle ilişkili hastalıklarda yüksek olarak bulunmuştur (80). Çalışmamızda IL-6 düzeylerini şam grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit ettik.

Tümör nekrozis faktör, mononükleer fagositlerden sentezlenmektedir. T hücreleri, aktive natural killer hücreleri ve aktive mast hücreleri tarafından salgılanmaktadır. TNF, düşük yoğunlukta lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. TNF- $\alpha$  enflamatuar lökositleri, mikroorganizmaları öldürecek şekilde aktive etmektedir. Bunu IL-1, IL-6 ve kemokinleri üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyararak yapmaktadır. IL-6 ile sinerjistik etki göstermektedir. TNF- $\alpha$  hücrel ve biyokimyasal olaylarla tetiklenen üveitte, enflamasyonun oluşmasında önemli rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$ , özellikle enflamatuar cevapta ve polimorf nükleer lökositlerin göçünde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır. TNF- $\alpha$ , Behçet hastalığına bağlı üveoretinitin patogenezinde de rol oynamaktadır (76, 82). Biz de, TNF- $\alpha$ 'yı üveit oluşturduğumuz grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptadık.

Üveitlerde kesin etkili bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Çoğu zaman da etken saptanamadığı için genellikle enflamasyonu baskılamak üzere nonspesifik ajanlar kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında ise bu amaçla kullanabileceğimiz çok fazla seçenek karşımıza çıkmamaktadır. Bu bağlamda her geçen gün daha etkin ve daha az yan etkiye sahip ilaçlar üzerinde yeni çalışmalar yapılmakta ve çeşitli bulgular elde edilmektedir. Her ne kadar üveit tedavisinde asıl amaç altta yatan hastalığı ortaya çıkarıp buna yönelik özgün tedavi ile tam bir başarıya ulaşmaksa da, çoğu zaman hastanın esas isteği, o anki yakınmalarının hafifletilmesidir. Bu durum hastanın uyumunu doğrudan etkileyeceği için özel bir önem arz etmektedir. Bu yüzden hastanın ağrısının, fotofobisinin ve rahatsızlık hissini ortadan kaldırılması, kimi zaman bütün tedavilerin önüne geçebilir. Üveit tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar kortikosteroidler ve immün sistem üzerine etkili ilaçlardır. Kortikosteroidler, üveit tedavisinde kullanılan ana ilaçlardan birisidir. 1956 yılından beri göz içi enflamatuvar hadiselerde topikal, oral ve enjektabl formları yoğun olarak kullanılmaktadır (49). Uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımda yan etkilerinin, ortaya çıkması, kortikosteroidlerin kullanımını kısıtlamakta ve araştırmacıları yan etkileri düşük ve etkinliği yüksek ilaç arayışına yöneltmektedir. Genellikle hastaların bulguları topikal ve sistemik steroid tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Steroidlerle kontrol altına alınamayan ve yüksek körlük riski taşıyan hastalarda, göz hastalığının çift taraflı ve aktif olduğu durumlarda immün sistem üzerine etkili ilaçlar kullanılabilir.

İnfliksımab özellikle tedaviye refrakter üveitlerde, Behçet hastalığıyla ilişkili panüveitlerde, romatoid artrit ve Crohn hastalarında kullanılan oldukça yeni ve popüler bir ilaçtır. İnfliksımab, TNF- $\alpha$ 'yı inhibe ederek etkisini göstermektedir (111). Bu ilaç, in vitro ortamda pikomolar konsantrasyonlarda TNF- $\alpha$ 'nın hem eriyik halde ki, hem de transmembranöz formlarına bağlanır, ama lenfotoksine (TNF-beta) bağlanmaz. Eriyik haldeki TNF- $\alpha$ 'ya bağlanma biyoaktivite kaybı ile sonuçlanırken, membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'ya bağlanma kompleman veya antikor bağımlı hücre aracılı mekanizmalar yoluyla sitotoksositeye yol açmaktadır. İn vivo ortamda ise etkisini nasıl gösterdiği net bilinmemektedir. İnfliksımab TNF- $\alpha$ 'nın inhibisyonuna sekonder olarak IL-1, IL-6 gibi enflamatuvar mediatörlerin ve vasküler büyüme faktörlerinin serum düzeylerini düşürmektedir. Ayrıca, lenfosit göçünü de azaltmaktadır (112). El

Shabrawi ve ark. (113), standart immünomodülatör tedaviye dirençli üveit hastalarının ön segmentlerindeki rekürren enflamasyonlarda anti TNF- $\alpha$  tedavisi uygulamışlardır. Tedavide infliksimab hastalara 0, 2 ve 6. haftalarda 3 mg/kg dozda üç kür uygulanmıştır. Çalışmaya alınan dokuz hastadan birinde ilk infüzyondan sonra ilaç reaksiyonu geliştiği için daha sonraki infüzyonlar yapılmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda infliksimab tedavisinin özellikle HLA B 27 ile ilişkili üveiti olan hastalarda yüksek derecede etkili olduğu bulunmuştur. Bu tedaviyi alan hastaların 5,5 ay süre ile remisyonda kaldıkları gözlenmiştir. Annie-Joseph ve ark. (114) yaptığı bir başka çalışmada ise refrakter arka üveitlerin tedavisinde infliksimab tedavisi uygulanmış bu çalışmaya üçü Behçet hastası, ikisi idiopatik posterior üveit olan ve diğer immünosüpresif ajanlara cevap vermeyen beş hasta dahil edilmiştir. İnfliksimab 5 mg/kg dozunda ve 0, 2 ve 6. haftalarda uygulanmıştır. İlk remisyondan sonra tekrar üveit atağı geçirenlere tekrar tedavi uygulanmıştır. Bütün hastalarda üveit atağı baskılanırken sadece bir hastada ilaca bağlı yan etkiler gözlenmiştir. Munoz-Fernandez ve ark. (115) çalışmasında ise Behçet hastalığına bağlı panüveitte, infliksimab ile metotreksat birlikte kullanılmış ve bunun sonucunda oküler enflamasyonun dramatik bir biçimde düzeldiği gözlenmiştir. Smith ve ark. (116) romatizmal hastalıkla ilişkili sklerit ve üveiti olan hastalarda, her ikisi de TNF- $\alpha$  inhibitörü olan fakat TNF- $\alpha$  inhibisyonunu farklı mekanizmalarla yapan infliksimab ve etanercepti karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda etanercept ile tedavi edilen 14 hastanın dördünde, infliksimab kullananların ise tamamında enflamasyonun baskılandığını bulmuşlardır. Gil-Santani ve ark. (117) ise IRBP ile üveit oluşturulan ratlara anti TNF- $\alpha$  tedavisi uygulamış ve üveit oluşumunun baskılandığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda, konkanavalin a ile deneysel üveit oluşturduğumuz ratlara immünizasyondan sonra infliksimab tedavisi uyguladık. Tedavi sonucunda TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin şam grubuna göre infliksimab tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını gördük. Çalışmamızda takrolimus ile yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durum infliksimabın oküler enflamasyonu baskılamada etkili olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda kullanıma giren ve özellikle refrakter üveit ve Behçet hastalığına bağlı panüveitlerde yeni bir umut olan infliksimabın en sık görülen yan etkileri başağrısı,

bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve infüzyona bağlı reaksiyonlardır. Daha az sıklıkla bildirilen diğer yan etkiler ise karın ağrısı, ateş, kaşıntı, rinit ve sinüzittir (86).

Takrolimus *Streptomyces tsukubaensis*den 1984 yılında elde edilmiş bir makrolid laktondur. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda immünsüpresif gücünün siklosporin A' dan 10-100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Molekül fonksiyonel bağlanma halkası ve efektör bölge olarak isimlendirilen iki kısımdan oluşmaktadır. Takrolimus bağlanma domaini aracılığıyla FK506 (FKBP) bağlanma proteinine bağlanarak bir kompleks yapar. Bu kompleks daha sonra efektör kısım aracılığı ile kalsinörine bağlanır. Böylece IL-2 gen transkripsiyonu önlenir (118-120). Günümüzde takrolimus genellikle böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonunda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, son yıllarda ülseratif kolit, atopik dermatit, üveit ve egzema tedavisinde de kullanımı bildirilmiştir (87, 88). Takrolimus mast hücrelerinde hem degranülasyonu hem de IL-3 ve IL-5 gibi sitokinlerin transkripsiyonel aktivasyonunu bloke etmektedir. Sonuç olarak IL-3, IL-4, IL-5, IF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörler (GM-CSF) gibi diğer sitokinlerin üretimi azalmış olur (90-92). Ayrıca takrolimus aktive makrofajlardaki nitrik oksit sentetaz aktivitesini ve sentezini inhibe ederek TNF- $\alpha$  ve dolayısıyla IL-1 ve IL-6 düzeylerini azaltır. Böylece enflamasyondaki proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini düşürmüş olur (121). Takrolimus dolaşımında plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Takrolimusun %90'ına yakın kısmında karaciğerde sitokrom p-450 sisteminde metabolize olur. Oral alım sonrası yarılanma ömrü  $38,4 \pm 11,4$  saatir (122).

Yapılan sınırlı sayıda deneysel ve klinik çalışmada takrolimusun üveit üzerine olan etkinliği gösterilmiştir. Kilmartin ve ark. (123) yapmış oldukları çalışmada tedaviye refrakter nonenfeksiyöz posterior üveiti olan 13 hastaya oral olarak 0.10 mg/kg/gün dozunda takrolimus tedavisi uygulamış, dokuz hastada görme artışı sağlarken herhangi ciddi bir yanetki gözlememiştir (123). Mochizuki ve ark. (124) yaptığı çalışmada 51 tedaviye refrakter nönenfeksiyöz panüveit olgusuna takrolimus tedavisini 0,05 mg/kg/gün'den başlayıp 0.20 mg/kg/gün'e kadar klinik cevaba göre artırılarak uygulamış, olguların %83'ünde klinik olarak anlamlı düzelme sağlamıştır. İshioaka ve ark. (125) yapmış oldukları çalışmada ise 16 tedaviye refrakter posterior üveit olgusuna oral takrolimus tedavisi uygulamış ve vakaların hepsinde anlamlı

görme artışı ile beraber klinik semptomlarda iyileşme gözlemiştir. Murphy ve ark. (126) yapmış oldukları bir çalışmada standart steroid tedavisine refrakter hastalardan bir grubuna siklosporin A diğer grubuna ise takrolimus tedavisi uygulamıştır. Takrolimus tedavisi alan grupta TNF- $\alpha$  düzeyleri siklosporin grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken, klinik olarak görme artışının da takrolimus alan grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. Keiko ve ark. (127) yapmış oldukları çalışmada ise IRBP ile immünize edilmiş ratlara intravitreal 2 mg/ml dozunda takrolimus tedavisi uygulanmış ve vitreus TNF-a düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Takrolimusun en önemli dezavantajı ise yanetki profilinin geniş olmasıdır. Başlıca yan etkiler renal fonksiyon kaybı, nörolojik semptomlar, gastrointestinal yan etkiler ve hiperglisemidir (122). Çalışmamızda, konkanavalin a ile deneysel üveit oluşturduğumuz ratlara immünizasyondan sonra takrolimus tedavisi uyguladık. Tedavi sonucunda TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin üveit oluşturup tedavi vermediğimiz gruba göre takrolimus tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını gördük. Çalışmamızda infliksimab ile yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ghrelin 1999 yılında Japon araştırmacı Mayasu Kojima tarafından keşfedilen ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R) bağlanan endojen ligand olarak tanımlanan bir hormondur (14). Ghrelin etkisini protein kinaz c sistemi ve hücre içi Ca konsantrasyonlarının artışı ile oluşturur (128, 129). Dolaşımdaki ghrelinin büyük kısmı mideden salgılanır ayrıca hipotalamustan da ghrelin sekresyonun olduğu gösterilmiştir (14, 130). Tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreas, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de ghrelin sentezlenmektedir (14, 15). Ghrelinin birçok sistem üzerinde etkileri bulunmaktadır. Oreksijenik, adipogeniktir, uykuyu artırır, hücre proliferasyonunu artırır, kan basıncını azaltır, kardiyak indeksi ve hacmi artırır, insülin salınımını inhibe eder, gastrik asit salgısını ve motiliteyi artırır, büyüme hormonu salınımını, ACTH salınımını, prolaktin düzeylerini, kortizol düzeylerini artırır, antiinflamatuvar etkileride mevcuttur (131). Ghrelin GHS-R reseptörü üzerinden direkt etki ile, adenosin aracılığıyla A1A, A2A, A2B, A3A reseptörleri aracılığıyla ve kortisitatin düzeyini artırarak indirekt yol ile antiinflamatuvar etkilerini gösterir (99). Ghrelin PMNL, T hücreleri ve monositlere GHS-R reseptörü üzerinden

etki ederek IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ 'nın mRNA ve protein ekspresyonunu inhibe eder, böylece proinflatuar sitokin düzeylerini düşürür ve major antienflatuar etki bu yol ile oluşur (99).

Ghrelinin göz üzerindeki etkileri henüz net olarak ortaya konmamıştır. Rat gözünde yapılan çalışmalarda ön kamarada ghrelinin mRNA 'sı tespit edilmiştir (132). Rocha- Sousa'nın (132) yapmış olduğu çalışmada insan gözlerinde ön kamarada ghrelin tespit edilmiştir. Ghrelin kan beyin bariyerini rahatlıkla geçer, oküler dokulara geçiş bu yolla olabilmektedir, ayrıca rat gözlerinde yapılan çalışmada ghrelinin mRNA'sının saptanmış olması lokal olarak da gözde üretilebileceğini bize göstermektedir. Katsanos ve ark. (133) yapmış oldukları çalışmada glokom hastalarının ön kamarasında kontrol grubuna göre ghrelin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu da bize ghrelinin gözdeki patolojik süreçlerde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Şehirli ve ark. (134) yapmış oldukları çalışmada termal travma sonrası deri ve uzak organ hasarı olan ratlarda intraperitoneal 10 ng/kg/gün dozunda bir haftalık ghrelin tedavisi uygulanmış, tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-1 düzeylerinin azaldığı böylece enflamasyonun yatıştığı gösterilmiştir. Kasımay ve ark. (135) yapmış olduğu çalışmada pankreatit oluşturulan ratlarda intraperitoneal 10 ng/kg/gün dozunda 1 hafta boyunca uygulanan ghrelin tedavisinin pankreas ve karaciğer üzerine enflamasyondan koruyucu etkisi olduğu, serum IL-1, IL-6 ve TNF-a düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Erşahin ve ark. (136) yapmış oldukları çalışmada da oksidatif beyin hasarı oluşturulan ratlarda ghrelin tedavisinin IL-1, TNF- $\alpha$  ve diğer enflatuar sitokin düzeylerini azalttığı ayrıca nöroprotektif etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri üveit oluşturulup tedavi verilemeyen gruba göre, ghrelin tedavisi alan grupta düşük olarak saptandı, ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda intraperitoneal yoldan uyguladığımız ghrelin tedavisinin göz dokusuna yeterli konsantrasyonda geçmemesinin bu duruma neden olabileceğini düşünüyoruz. Bu durum birkaç nedenden kaynaklanıyor olabilir. Göz barındırdığı kan-retina ve kan-aköz bariyerleri sayesinde çok az miktarda maddenin dokuya geçişine izin vermektedir. Bu nedenle maddelerin oküler geçişi sınırlı kalmakta istenilen düzeye çıkılamayabilmektedir. Ayrıca uyguladığımız dozunda etkin

konsantrasyonda oküler geçiř için yeterli yoęunluęu oluřturmadıęı dūřunūlebilir. Çalıřmamızda ghrelinin tedavisinin deneysel ūveit modelinde istatistiksel anlamlı olmasada sitokin dūzeylerini dūřurdūęunū tespit ettik. Ancak tedavide daha etkin dozların bulunması için daha fazla denek sayısı ile sistemik olarak doz artımı yapılarak planlanacak çalıřmalara ya da lokal olarak gōze uygulanacak tedavi modellerinin denenmesine ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Schlagenel Jr TF. Complications of uveitis and their management. Duanne TD, Clinical Ophthalmology. Harper-Row Pub 1983: 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 SM, 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, Scweigh F, Jaeckel C. Intraocular antibody production in intraocular inflammation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238: 222-227.
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 Experiment Ophthalmol 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, Cumhurcu T. The anti-inflammatory effects of Nitro L-Arginine (L-NAME) and steroid in concanavalin a induced uveitis. J Med Sci 1999; 29: 233-239.
9. Murray PI, Hoekzema R. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 917-920.
10. Franks WA, Limb GA, Stanford MR. Cytokines in human intraocular inflammation. Curr Eye Res 1992; 11: 187-191.

11. Kokuludağ A. Sitokinler. Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 39-46
12. Ebert EC. Infliximab and the TNF- $\alpha$  system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 612-620.
13. Lim LL, Fraunfelder FF, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-3252.
14. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
15. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
16. Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
17. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Frost GS. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5994.
18. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
19. Dixit VD, Pyle RS, Schaffer EM, Collins GD. Ghrelin inhibits leptin-and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
20. Dembinski A, Konturek SJ, Ceranowicz P. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 561-573.
21. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Louvet A. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 130: 1617-1624.

22. Chen J, Liu X, Shu Q, Li S. Ghrelin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through NO pathway. *Med Sci Monit* 2008; 14: 141-146.
23. Granado M, Priego T, Martin AI. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 486-492.
24. Yanoff M, Duker JS, Park KL. Anatomy of uvea. 1st ed. *Ophthalmology*. London: Mosby, 1998; 10: 1-2.
25. Hutchinson AK, Rodrigues MM, Grossniklaus HE. Iris. Tasman W. (Ed). *Duane's Ophthalmology CD-ROM* ed. 2002: 1-11.
26. Buggage RR, Grossniklaus HE. Choroid and suprachoroid, in Tasman W. (Ed). *Duane's Ophthalmology*, 2002: 70-72.
27. Özçetin H. Klinik Göz Hastalıkları 3.Baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitabevi 2003: 62-63.
28. Şerif N. Tavşan Gözünde Deneysel Olarak Endotoksinle Oluşturulan Üveit Modelinde Neopterin Seviyelerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006: 13-15.
29. de Vos AF, Klaren VN, Kiljstra A. Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3873-3883.
30. Mudun B. Üveitlerde etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı* 2008; 1: 13-14.
31. Yalçındağ NF. Üveite giriş. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı* 2008; 1: 23-27.
32. Hoekzema R, Murray PI, Helle M. Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 88-95.

33. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitabevi, 2002: 1-48.
34. Stein-Streilein J, Streliein JW. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol* 2002; 21: 123-152.
35. Streilein JW. Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA Cell Biol* 2002; 21: 453-459.
36. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 879-889.
37. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 357-370.
38. McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol* 1997; 42: 233-246.
39. Smith RL, Baarsma GS, Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993; 17: 71-76.
40. Brezin AP. Semiology and classification of uveitis. *Rev Prat* 1999; 49: 1982-1988.
41. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 505-512.
42. Henderly DE, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 131-136.
43. Kazokoglu H, Onal S, Mirza E, Akova Y. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008; 15: 285-293.
44. Dugel PU. Intermediate uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993; 6: 29-37.

45. McCannel CA, Holland GH, Helm CJ, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 35-46.
46. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-516.
47. Yalçındağ N. Üveitlerde laboratuvar tetkikleri Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı 2008; 1: 34-36.
48. Yalçındağ NF. Üveitlerde Medikal tedavi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı 2008; 1: 44-46.
49. Gordon DM, Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 1956; 41: 593-600.
50. Bierly JR, Nozik RA. Management of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 1992; 3: 527-533.
51. Marcus EI, Do DV, Biswas J. Diagnostic and therapeutic challenges. Granulomatous panuveitis. *Retina* 2008; 28: 1544-1549.
52. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629-650.
53. Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of intraocular edematous and neovascular diseases. *Ophthalmologie* 2004; 101: 113-120.
54. Karacorlu M, Mudun B, Özdemir H, Burumcek E. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 289-291.
55. Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991; 35: 369-385.

56. Rosenbaum, J T. Treatment of severe refractory uveitis with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1994; 21: 123-5.
57. Nussenblatt RB. Behçet's disease. Uveitis. Fundamentals and clinical practice 3. Ed. 2004, Philadelphia: Mosby 2004; 350-371
58. Foster CF. Diagnosis and treatment of uveitis. WB. 2nd ed. 2002: 345-347.
59. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, Tuzun B. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 241-243.
60. Velez G, Whitcup SM. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1225-1229.
61. Yazici H, Pazarlı H, Tüzün Y, Özyazgan Y. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
62. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N, Mat C. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 769-774.
63. Kremer JM. Methotrexate and emerging therapies. *Clin Exp Rheumatol* 1999. 17: 43-46.
64. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Sugita S. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-1368.
65. Nussenblatt RB. Uveitis Fundamentals and clinical practice. 1 st ed. 1989: 345-360
66. Atmaca L. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Retina Vitreus* 2004; 12: 77-86.
67. Dunn JP, Van natta M, Foster G, Martin DF. Complications of ganciclovir implant surgery in patients with cytomegalovirus retinitis: the Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Retina* 2004; 24: 41-50.

68. Savant V, Saaed T, Denniston A, Murray PI. Oral valganciclovir treatment of varicella zoster virus acute retinal necrosis. *Eye* 2004; 18: 544-545.
69. Rosenbaum JT. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature* 1980; 286: 611-613.
70. Forrester JV, Worgul BV, Merriam GR. Endotoxin-induced uveitis in the rat. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980; 213: 221-233.
71. Smith JR, Rosenbaum JT, Williams KA. Experimental melanin-induced uveitis: experimental model of human acute anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2008; 40: 136-40.
72. Grus FH, Augustin AE, Zimmermann C W, Sekundo W. Immunomodulating activity of allopurinol in experimental lens-induced uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997. 235: 118-123.
73. Hirose S, Kuwabara T, Nussenblatt RB, Wiggert B. Uveitis induced in primates by interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1698-1702.
74. 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: 3483-3488.
75. Dhondt JL, Forzy G, Deleroix M, Farriaux JP. Unconjugated Pteridines in amniotic fluid during gestation. *ACTA* 1936; 136: 269-273.
76. Kılıçturgay K. Sitokinler. *İmmünoloji* 2000. 2. Baskı, Bursa: Güneş- Nobel, 2000:175-177.
77. Kokuludağ A. Sitokinler. *Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. (editörler). Klinik Romatoloji. İstanbul: 1. Baskı, Deniz matbaası, 1999: 39-46.*

78. Lacomba MS, Martin CM, Chamond RR, Galera JM. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 768-772.
79. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Hamza F. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205-210.
80. de Boer JH, Van Haren MA, Baarsma GS, de Jong PV. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992; 181-186.
81. Peng Y, Han Y, Shao G, Wang Y. Characterization of IL-17+ interphotoreceptor retinoid-binding protein-specific T cells in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4153-4161.
82. Güner I, Bayındır OD. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1997; 17: 65-74.
83. Rutanen EM. Cytokines in reproduction. *Ann Med* 1993; 25: 343-347.
84. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 11-6.
85. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-356.
86. Prescribing information for Remicade for IV injection Malvern USA. 1999:136-146.
87. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, Moriyama Y, Nagao T. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 181-185.

88. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 960-967.
89. Aydın F, Gentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Takrolimus ve dermatolojide kullanımı. *Türkderm* 2002; 36: 152-156.
90. Mok CC, Tonk KH, To CH, Siu YP. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005; 68: 813-817.
91. Yarosh DB, Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020-1025.
92. Henderson DJ. Comparison of the effects of FK-506, cyclosporin A and rapamycin on IL-2 production. *Immunology* 1991; 73: 316-321.
93. Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19: 119-137
94. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4679-4684.
95. Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, et al. Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology* 2002; 143: 3454-3463.
96. Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 268-272.
97. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-478.

98. Xia Q, Pang W, Pan H, Zheng Y, Kang JS, Zhu SG. Effects of ghrelin on the proliferation and secretion of splenic T lymphocytes in mice. *Regul Pept* 2004; 122: 173-178.
99. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40: 900-910.
100. Chang L, Zhao J, Yang J, Zhang Z, Du J, Tang C. Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 473: 171-176.
101. Hepsen I, TF, Seçkin T, Er H, Gündüz A, Çıralık H. Propolisin antiinflamatuvar etkisinin, tavşanda oluşturulan deneysel üveit modelinde prednisolon ile karşılaştırılması. *Ret-Vit* 1997; 5: 95-101.
102. Smoling G. *Ocular Immunology*. Second edition. Little Brown and Co, London; 1986:1-86.
103. Caspi RR, Sun B, Agarwal RK, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, et al. T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile. *Eye* 1997; 11: 209-212.
104. Rizzo LV, Miller-Rivero NE, Chan CC, Wiggert B, Nussenblatt RB, Caspi RR. Interleukin-2 treatment potentiates induction of oral tolerance in a murine model of autoimmunity. *J Clin Invest* 1994; 94: 1668-1672.
105. 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.
106. Abbas AK, Pober JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology*. 3. Baskı. Pennsylvania: WB. Saunders Company, 1997:1-48.
107. Roitt I, Male D. *Immunology* 6.th ed. International Edition, 1998: 234-240
108. Kijlstra A. The role of cytokines in ocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 885-886.

109. Murray PI, Van Haren HR. MAC: Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990. 31: 917-920.
110. Hoekzema R, Murray PI, Kijlstra A. Cytokines and intraocular inflammation. *Curr Eye Res*, 1990; 9: 207-211.
111. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 35: 295-296.
112. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makaanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alfa blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-356.
113. El-Shabrawi Y, Mangge H, Hermann J. Anti-tumour necrosis factor alpha treatment in chronic recurrent inflammation of the anterior segment of the eye in patients resistant to standard immunomodulatory treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1243-1244.
114. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449-1453.
115. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Martín-Mola E. Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358: 1644-1646.
116. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-257.
117. Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Mastorakos G, Caspi RR. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2211-2218.

118. Bruhn DF, Li J, Silver S, Roberto F, Rosen BP. The arsenical resistance operon of IncN plasmid R46. *FEMS Microbiol Lett* 1996; 139: 149-153.
119. Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, Hashimoto M, Hatanaka H, Kino T, et al. Physicochemical properties of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 1987; 19: 11-16.
120. Inagaki K, Fukuda Y, Sumimoto K, Matsuno K, Ito H, Takahashi M, Dohi K. Effects of FK506 and 15-deoxyspergualin in rat orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 1069-1071.
121. Hamalainen M, Lahti A, Moilanen E. Calcineurin inhibitors, cyclosporin A and tacrolimus inhibit expression of inducible nitric oxide synthase in colon epithelial and macrophage cell lines. *Eur J Pharmacol* 2002. 448: 239-244.
122. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.
123. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin a therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6: 101-109.
124. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, Ito K, Kogure M, Sugino N, et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 763-769.
125. Ishioka M, Ohno S, Nakamura S, Isobe K, Watanabe N, Ishigatsubo Y, Tanaka S. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 723-729.
126. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 634-641.

127. Oh-i K, Keino H, Goto H, Yamakawa N, Murase K, Usui Y, et al. Intravitreal injection of Tacrolimus (FK506) suppresses ongoing experimental autoimmune uveoretinitis in Rats. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 237-242.
128. Korbonits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman AB. The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9: 93-99.
129. Pong SS, Chaung LY, Dean DC, Nargund RP, Patchett AA, Smith RG. Identification of a new G-protein-linked receptor for growth hormone secretagogues. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 57-61.
130. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913.
131. İyidoğan Y. Ghrelin yapı ve fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi dergisi*, 2007; 70: 82-92.
132. Rocha-Sousa A, Saraiva J, Henriques-Coelho T, Falcão-Reis F, Correia-Pinto J, Leite-Moreira AF. Ghrelin as a novel locally produced relaxing peptide of the iris sphincter and dilator muscles. *Exp Eye Res* 2006; 83: 1179-1187.
133. Katsanos A, Dastiridou A, Georgoulas P, Cholevas P, Kotoula M, Tsironi EE. Plasma and aqueous humour levels of ghrelin in open-angle glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39: 324-329.
134. Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008. 29: 1231-1240.
135. Kasımay O, Işeri SO, Barlas A, Bangir D, Yeğen C, Arbak S, Yeğen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatol Res* 2006; 36: 11-19.
136. Erşahin M, Toklu HZ, Erzik C, Cetinel S, Akakin D, Velioglu-Oğünç A, et al. The anti-inflammatory and neuroprotective effects of ghrelin in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1143-1155.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

1983 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2007 yılında Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimine başladım.