



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ANAKİNRAİNİN SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK
OLUŞTURULAN OKÜLER İSKEMİK SENDROM ÜZERİNE
ETKİSİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI**

Shavkatbek KARIMOV

**GÖZ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Kemal BAYRAKÇEKEN

ERZİNCAN

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANAKİNİN SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK
OLUŞTURULAN OKÜLER İSKEMİK SENDROM ÜZERİNE
ETKİSİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Shavkatbek KARIMOV

GÖZ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Kemal BAYRAKÇEKEN

ERZİNCAN
2025

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Anakinranın Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Oküler İskemik Sendrom Üzerine Etkisinin Moleküler Mekanizması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir / hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 27/05/2025 tarihinde, 2025/02-05 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Shavkatbek KARIMOV

Tarih:

İmza:

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel yaklaşımı, sabırlı yönlendirmeleri ve akademik desteğiyle her zaman ılık tutan, eğitim sürecindeki her aşamada bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, karşılaştığım güçlüklerde çözüm odaklı yaklaşımıyla yol gösteren tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kemal BAYRAKÇEKEN'e,

Bölümümüzdeki akademik vizyonu ile bizlere ilham veren, tecrübesiyle tüm araştırma ortamını şekillendiren, mesleki eğitimimde büyük katkıları olan, her zaman bilgi ve tecrübelerine başvurabileceğimi bildiğim ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yücel KARAKURT'a,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle koşulsuz paylaşan, değerli önerileri ve süreç boyunca gösterdiği akademik hassasiyetle çalışmamda önemli katkılar sunan değerli meslek büyüğüm Doç. Dr. Adem UĞURLU'ya,

Ayrıca, akademik bilgi birikimiyle bana her zaman yol gösteren ve çalışmamla ilgili yapıcı fikirleriyle gelişimime katkıda bulunan değerli Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ÇİÇEK'e,

Klinik bilgi ve deneyimleriyle her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Sayın Uzm. Dr. Yılmaz ÖZGÜREL'e, Sayın Uzm. Dr. Nurcan GÜRSOY'a, Sayın Uzm. Dr. Özge Ekin GEÇER ŞERİFOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca aynı yolda yürüdüğüm, zorlu ve yoğun geçen asistanlık sürecini dayanılır ve değerli kılan, bilgi paylaşımları, dayanışmaları ve destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili aileme, desteğini hep yanımda hissettiğim, her türlü konuda destekleyen, hayat arkadaşım, sevgili eşim Zulaika ASKARBEEK KYZY'na,

Sonsuz saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Oküler İskemik Sendrom	5
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	5
2.1.2. Etiyoloji.....	5
2.1.4 Patogenez	6
2.1.5 Klinik.....	7
2.1.5.1 Ön Segment Bulguları	8
2.1.5.2 Arka Segment Bulguları	8
2.1.5.3 Orbital İskemiye Ait Bulgular	9
2.1.6 Tanısal Testler	9
2.1.7 Ayırıcı Tanı	12
2.1.8 Sistemik Hastalıklar ve OİS	14
2.1.9 Tedavi.....	14
2.2. Anakinra (Kineret)	16
2.3 Tocilizumab	17
3.MATERYAL VE METOT	20
3.1. Deney Hayvanları	20
3.2. Kimyasallar	20
3.3. Deneysel Tasarım	20
3.3.1. Deneysel Gruplar.....	20
3.4. Deney Prosedürü.....	21

3.5. Biyokimyasal Analizler	21
3.5.1. Numunelerin Hazırlanması	21
3.5.2. Göz dokusunda MDA, tGSH, SOD ve CAT ölçümü.....	22
3.5.3. Göz Dokusunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ölçümü.....	22
3.6. Histopatolojik İnceleme	22
3.7. İstatistiksel Analizler	23
4.BULGULAR	24
4.1. Biyokimyasal Bulgular	24
4.1.1. Göz dokusunda MDA analiz sonuçları	24
4.1.2. Göz dokusunda tGSH analiz sonuçları.....	24
4.1.3. Göz dokusunda SOD aktivite analiz sonuçları.....	25
4.1.4. Göz dokusunda CAT aktivite analiz sonuçları.....	25
4.1.5. Göz dokusunda TNF- α analiz sonuçları.....	26
4.1.6. Göz dokusunda IL-1 β analiz sonuçları	26
4.1.7. Göz dokusunda IL-6 analiz sonuçları.....	26
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	27
5.TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇLAR.....	35
7.KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR DİZİNİ

ACU	: Anakinra +ortak karotis artere cross-klampaj ve deklampaj işlemi
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayar Tomorafi
CAT	: Katalaz
CUG	: Ortak karotis artere bilateral cross-klampaj ve deklampaj işlemi
ERG	: Elektoretinogarfi
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GCL	: Ganliyon Hücre Tabakası
GİB	: Göz İçi Basıncı
ICG	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-1Ra	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IL-6	: İnterlökin-6
İKA	: İnternal Karotid Arter
İNL	: İç Nükleer Tabaka
İP	: İntraperitoneal
IPL	: İç Pleksiform Tabaka
İ/R	: İskemi Reperfüzyon
kDa	: Kilodalton
MDA	: Malondialdehit

MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NVD	: Optik Disk Neovaskularizasyonu
NVE	: Retinada Neovaskularizasyon
NVİ	: İriste neovaskularizasyon/ rubeozis iridis
OA	: Oftalmik Arter
OİS	: Oküler iskemik sendrom
PRL	: Fotoreseptör Tabaka
PRP	: Panretinal Fotokoagülasyon
RAPD	: Rölatif Afferent Pupiller Defekt
ROS	: Serbest Oksijen Radikalleri
SG	: Sham Operasyonu Uygulanan Grup
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SRAO	: Santral Retinal Arter Oklüzyonu
SRVT	: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
TCU	: Tocilizumab + ortak karotis artere cross-kalmpaj ve deklampaj işlemi
tGSH	: Total Glutatyon
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Oküler iskemik sendromda Floresein Anjiyografi	11
Şekil 2: Anakinranın molekül yapısı.....	16
Şekil 3: Anakinra ve tocilizumab uygulamasının sıçan optik sinir dokusundaki MDA ve tGSH düzeyleri üzerindeki etkisi.....	24
Şekil 4: Anakinra ve tocilizumab uygulamasının sıçan optik sinir dokusundaki SOD ve CAT düzeyleri üzerindeki etkisi.....	26
Şekil 5: Anakinra ve tocilizumab uygulamasının sıçan optik sinir dokusundaki TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri üzerindeki etkisi.....	27
Şekil 6: Deney gruplarının histopatolojik görüntüleri	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Oküler İskemik Sendromun ayırıcı tanısı.....	13
Tablo 2: Anakinra ve tocilizumabın sıçanlarda karotis arter iskemi-reperfüzyon modelinde oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri üzerindeki etkileri.	25
Tablo 3: Deney gruplarından elde edilen histopatolojik değerlendirme verilerinin analiz sonuçları.	28



ANAKINRANIN SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN OKÜLER İSKEMİK SENDROM ÜZERİNE ETKİSİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

ÖZET

Amaç: Anakinranın sıçanlarda çift taraflı ortak karotis artere uygulanan klampaj ve deklampaj işlemine bağlı olası retina hasarına etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmak ve tocilizumabla karşılaştırılarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 24 adet albino Wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları şam operasyonu uygulanan (SG), sağ ve sol ortak karotis cross-klampaj ve deklampaj işlemi uygulanan (CUG), anakinra+ortak karotis cross-klampaj ve deklampaj işlemi (ACU), tocilizumab+ortak karotis cross-klampaj ve deklampaj işlemi (TCU) uygulanan olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bu süre sonunda hayvanlar yüksek doz anestezi ile öldürüldü ve çıkarılan göz dokularında malondialdehit (MDA), total glutatyon (tGSH), interlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri ölçüldü. Retina doku ayrıca, histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Biyokimyasal deney sonuçlarımız, sıçanların çift taraflı ortak karotis arterine uygulanan klampaj ve deklampaj işleminin göz dokusunda oksidan ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa, antioksidan düzeylerinde ise azalışa yol açtığını göstermiştir. Ayrıca I/R işleminin OİS'ye neden olduğu histopatolojik olarak da anlaşılmıştır. Anakinra, göz dokusunda I/R işlemi ile ilişkili oksidan ve proinflamatuvar sitokin artışını, antioksidan azalışını ve morfolojik değişiklikleri anlamlı olarak önlemiştir. OİS' ye bağlı doku hasarının önlenmesinde etkili ve umut vadeden bir terapötik seçenek olabileceğini açıkça ortaya koymaktadır. Araştırmanın özgün değeri, anakinranın OİS üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk deneysel çalışma olmasıdır.

Sonuç: Anakinranın deneysel oküler iskemik sendrom modelinde oksidatif stres, inflamasyon ve histopatolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir ve OİS'ye bağlı doku hasarının önlenmesinde etkili olduğuna dair histopatolojik bulgular elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oküler İskemik Sendrom, iskemi-reperfüzyon hasarı, anakinra, hayvan deneyi, oksidatif stres.

MOLECULAR MECHANISM OF THE EFFECT OF ANAKINRA ON EXPERIMENTALLY INDUCED OCULAR ISCHEMIC SYNDROME IN RATS

ABSTRACT

Aim: To investigate the biochemical and histopathological effects of anakinra on possible retinal damage induced by bilateral clamping and unclamping of the common carotid arteries in rats, and to evaluate these effects in comparison with Tocilizumab.

Materials and Methods: In this study, 24 male albino Wistar rats were used. The animals were divided into four groups: the sham-operated group (SG), the group subjected to bilateral common carotid cross-clamping and unclamping (CUG), the anakinra + common carotid cross-clamping and unclamping group (ACU), and the tocilizumab + common carotid cross-clamping and unclamping group (TCU). At the end of the experimental period, the rats were euthanized under high-dose anesthesia, and malondialdehyde (MDA), total glutathione (tGSH), interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels were measured in the extracted ocular tissues. Additionally, retinal tissues were examined histopathologically.

Results: Our biochemical findings demonstrated that bilateral clamping and unclamping of the common carotid arteries in rats led to an increase in oxidant and pro-inflammatory cytokine levels in ocular tissue, accompanied by a decrease in antioxidant levels. Histopathological analyses also confirmed that the I/R procedure induced ocular ischemic syndrome (OIS). Anakinra significantly prevented the I/R-related increase in oxidants and pro-inflammatory cytokines, the reduction in antioxidants, as well as the associated morphological alterations in the ocular tissue. These results clearly indicate that anakinra may be an effective and promising therapeutic option for preventing OIS-related tissue damage. The originality of this study lies in being the first experimental research evaluating the effects of anakinra on OIS.

Conclusion: It has been demonstrated that anakinra reduces oxidative stress, inflammation, and histopathological damage in the experimental ocular ischemic syndrome model, and histopathological findings indicate that it is effective in preventing OIS-related tissue injury.

Key Words: Ocular ischemic syndrome, ischemia-reperfusion injury, anakinra, animal experiment, oxidative stress.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Oküler iskemik sendrom (OİS), karotis arterin stenozuna bağılı olarak gelişen göz fonksiyonu bozukluğudur (1). OİS, özelliklede sol ve sağ internal karotis arter arasında kollateral dolaşımın yetersiz olduğu durumlarda daha sık görülmektedir (2). İskemik ataklarla başlayan hastalık retinopati, neovaskülarizasyon ve görme kaybına neden olabilmektedir (1, 3). Retina gözde oksijene en çok ihtiyaç duyan dokulardan biridir. Bu nedenle, çeşitli oküler vasküler bozukluklar kolayca retinal iskemiyeye yol açabilmektedir (4). Bilindiğı gibi, iske mi, organ veya dokuya yetersiz kan temini sonucu gelişen bir durumdur (5). İskeminin organ ve dokularda doğurabileceğı hasarı önlemek için dokuya yapılan ilk müdahale dokunun yeniden kanlanmasını (reperfüzyon) sağlamaktır. Ancak iske mi sonrası reperfüzyon (I/R) organ ve dokularda daha şiddetli hasarlara neden olmaktadır. Doku I/R hasarında birden fazla mekanizma rol oynasa da, asıl suçlanan mekanizmanın, serbest oksijen radikal türevlerinin (ROS) üretimindeki artış sorumlu tutulmaktadır (6). Reperfüzyon öncesi iske mi döneminde hücrelerin yüksek enerjili fosfatlar üretememesi, adenosin trifosfat (ATP) havuzunun tükenmesine neden olur (7). ATP seviyelerinde azalma olayı, organ ve dokuları ROS'lara karşı savunmasız hale getirir (8). Bu olay, retina hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) yükselmesi, ROS oluşumu ve proinflatuar sitokin artışıyla devam eder ve oksido-inflatuar hasarı tetikler (9). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada da OİS patogene zinde hem oksidan ve hem de proinflatuar sitokin artışının rolü rapor edilmiştir (10). Bilindiğı gibi, ATP karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O), azot (N) ve fosfat (P) içeren, organik bir bileşiktir (11). Literatürde ATP'nin ROS süpürücü ve temizleyici antioksidanların sentezinde iştirak ettiğı bilinmektedir (12, 13).

Çalışmamızda deneysel OİS tedavisinde etkisini araştıracamız anakinra, rekombinant insan interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) için kullanılan farmasötik bir ajandır (14). IL-1Ra, anti-inflatuar ajan olarak rol oynayabileceğı insan vücudunda normal bir bileşendir ve romatoid artritli hastalarda proinflatuar etkileri bloke ettiğı gösterilen ilk biyolojik ajandır (14, 15). Anakinranın hayvanlarda lipid peroksidasyon toksik ürünü olan malondialdehit (MDA), interlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeylerinin yükselmesini, antioksidanların ise azalmasını önleyerek bağırsak

dokusunu oksidatif ve inflamatuvar hasardan koruduğu göstermiştir (16). Veriler, proinflamatuvar IL-1 β 'nin şok kaynaklı ATP tükenmesinde rol oynadığını ve anakinranın hayati organlarda ATP tükenmesini önleyerek hemorajik şokta sağ kalımı iyileştirebileceği göstermektedir (17). Pankreas adacık hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu ATP azalışını anakinra önlerken, proinflamatuvar IL-6 antagonisti tocilizumab önleyememiştir (18). Literatürlerde anakinranın OİS tedavisinde etkisini araştıran bilgilere rastlanmadı. Bilindiği gibi iskemik retinal hasarı, sıklıkla şiddetli görme kaybına yol açan OİS'in patofizyolojik temelidir (3). Çalışmamızın amacı, anakinranın sıçanlarda çift taraflı ortak karotis artere uygulanan klampaj ve deklampaj işlemine bağılı olası retina hasarına etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmak ve tocilizumabla karşılaştırılarak değerlendirmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Oküler İskemik Sendrom

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Oküler iskemik sendrom, karotis arter sistemindeki ciddi darlık veya tıkanıklık nedeniyle göz dokularına gelen kan akımının azalmasıyla gelişen ve anterior ile posterior segmentte çeşitli iskemik bulgularla kendini gösteren, kronik bir oküler hipoperfüzyon sendromudur. İlk vaka olarak 1963 yılında Hedges tarafından sol internal karotis arterin (IKA) tam tıkanıklığı olan bir olgunun klinik bulguları (fundus görüntüsünde retinal venöz yapılarda dilatasyon, periferik kıymık hemorajiler) bildirilmiştir. Hedges bu klinik tabloyu karotis arter yetmezliğinden dolayı retinal hipoksiye bağlı olduğunu düşünmüştür (19). Kearns ve Hollenhorst, IKA’de tek taraflı darlık veya tıkanıklık bulunan hastaların yaklaşık %5’inde benzer fundus bulgularına rastlamış ve bu tabloyu ilk olarak “Venöz Staz Retinopatisi” olarak tanımlamışlardır (20). Sonradan Knox, brakiosefalik vasküler sistemde tıkalı hastalığı bulunan beş olguda ön segment inflamatuvar bulgular saptamış ve bu klinik tabloyu “İskemik Oküler İnflamasyon” olarak tanımlamıştır (21). Günümüzde ise ön segment ve arka segment bulguları birlikte değerlendirilerek oküler iskemik sendrom olarak adlandırılmaktadır.

2.1.2. Etiyoloji

Hastalığın başlıca nedenlerinden biri aterosklerozdur. Arter duvarını etkileyen bazı hastalıklar da OİS’e yatkınlık yaratabilir. Bunlar karotis arter anevrizması, Takayasu arteriti, dev hücreli arteriti, aortik ark sendromları, aort diseksiyonu, fibrovasküler displazi, Behçet hastalığı, Moyamoya hastalığı, hiperhomosisteinemi, hiperviskozite sendromları ve karotis arterlerinin stenozuna yol açabilen travma veya inflamasyondur (22-26). Ayrıca, olgular eşlik eden sistemik hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir; bu bağlamda hipertansiyon ve diyabet en sık eşlik eden patolojiler arasında yer almakta olup, bu hastalıklar açısından tarama

yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda genel popölasyona kıyasla miyokard enfarktüsü ve felç riski daha yüksektir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Oküler İskemik Sendrom genellikle ileri yaş grubundaki bireyleri etkileyen bir vasküler patolojidir. Yapılan klinik çalışmalar, OİS'in en sık 65 yaş ve üzeri hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir (27). Bu durum, yaşla birlikte artan aterosklerotik değişikliklerin, karotis arterlerde darlık ve tıkanıklık gelişimini kolaylaştırması ile ilişkilidir. Gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, nadir görülen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Sturrock ve Mueller'in bildirdiği verilere göre, OİS'nin yıllık insidansı yaklaşık olarak her bir milyon kişide 7,5 vaka şeklinde tahmin edilmektedir (28). Bu düşük sıklık, hastalığın tanısının zor konulması ve sıklıkla başka oküler ya da sistemik hastalıklarla karışabilmesi ile ilişkili olabilir. Erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenir (22). Irk ayırımı göstermez. Genellikle tek taraflıdır, ancak olguların yaklaşık %22'si bilateral tutulum ile karşımıza çıkmaktadır (29, 30).

2.1.4 Patogenezi

Oküler İskemik Sendrom tanısı konulan hastaların yaklaşık %90'ında karotis arter sisteminde belirgin darlık saptanmaktadır (22). Karotis arteriyel yapıda meydana gelen bu ileri düzey (%90 ve üzeri) darlıklar, santral retinal arterin perfüzyon basıncında yaklaşık %50 oranında azalmaya neden olmakta ve bu durum oküler dokularda hipoperfüzyon gelişimini tetiklemektedir (20). Bununla birlikte, sadece hemodinamik bozuklukların varlığı OİS gelişimi için yeterli olmamaktadır. Klinik veriler, yalnızca hemodinamik yetmezliği olan olguların yaklaşık %5'inde OİS geliştiğini göstermektedir. Bu bulgu, kollateral dolaşımın OİS patogeneziindeki kritik rolünü ortaya koymaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda, internal ve eksternal karotis arterler arasında yeterli kollateral damar ağına sahip bireylerde, %90'a ulaşan darlıkların dahi OİS'e neden olmadığı, buna karşın kollateral sistemin yetersiz olduğu hastalarda %50 düzeyindeki bir darlığın bile OİS gelişimine yol açabildiği rapor edilmiştir (23).

OİS gelişen hastalarda, retrobulber damarlarda kan akımının azaldığı ve oftalmik arterde (OA) kan akımının tersine döndüğü gösterilmiştir (31-33). Olgularda OA, "çalma fenomeni" olarak tanımlanan mekanizma ile kan akımını göze yönlendirmek yerine, daha

düşük dirençli intrakraniyal dolaşıma yönlendirmektedir. Bu durum, retrobulber kan akımında daha ileri düzeyde azalmaya, dolayısıyla oküler dokularda hipoperfüzyon ve ardından iskemik hasarın derinleşmesine neden olmaktadır (32, 34).

Karotis arterdeki darlık hipoperfüzyona neden olmakta ve kan akımındaki azalma, özellikle retina, koroid ve iris gibi oksijen ihtiyacı fazla olan dokularda kronik hipoksiye yol açar. Bu da metabolik stres, hücre hasarı ve görme kaybı ile sonuçlanabilir. Karotis arter darlığının derecesi, karotis arter darlığının süresi, kollateral dolaşımın varlığı, anastomatik varyasyonların varlığı, bilateralite ve eşlik eden sistemik vasküler hastalıkların olup olmaması OİS patogenezinde önemlidir (27).

2.1.5 Klinik

OİS'un en belirgin ve en sık rastlanan klinik bulgusu görme kaybıdır. Olguların %91'inde azalmış görme keskinliği mevcuttur (22). Bu hastaların önemli bir kısmında görme azalması haftalar ile aylar arasında değişen bir süreçte yavaş ilerleyerek ortaya çıkar. Bununla birlikte olguların yaklaşık %5–10'unda, amarozis fugaks olarak bilinen, kısa süreli ve kendiliğinden düzelen tek taraflı görme kayıpları izlenir. Amarozis fugaks gelişiminde arteriyel emboliler, vazospastik ataklar ve koroidal dolaşımda perfüzyon azalması başlıca etkenler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, tek gözde geçici görme kaybı yaşayan hastalarda, OİS olasılığı mutlaka ayırıcı tanı kapsamında değerlendirilmelidir. Ayrıca, altta yatan nedene yönelik etiyojik inceleme yapılması, hastalığın erken tanı ve tedavisi açısından kritik öneme sahiptir. Görme keskinliği geniş bir spektrumda değişkenlik gösterebilir. %35-40 olguda 0.5-1.0; %35-40 olguda ise 0.05 ve altında görme keskinliği saptanmıştır (22, 35). OİS'li hastalarda görme alanı bozuklukları farklı paternlerde ortaya çıkabilmektedir. Hastalığa yakalananların yaklaşık %23'ünde görme alanı normal sınırlarda iken, %27'sinde santral skotom, %23'ünde nazal defekt, %5'inde santroçekal defekt ve yine %5 kadarında temporal ya da santral bölgede adacık tarzında kayıplar saptanmıştır (23).

Olguların yaklaşık %40'ında etkilenen gözde veya periorbital bölgede değişken derecede ağrı olabilmektedir (22). Bu ağrı çoğunlukla neovasküler glokoma bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte, göz içi basıncı normal olan olgularda ise göz küresinin ve/veya dura materin hipoksisine bağlı gelişebilmektedir (36). İskemik ağrı genellikle künt karakterde tarif edilmekte, saatler ya da günler içerisinde yavaş ilerleyerek ortaya çıkmakta ve hastanın yatar pozisyonda dinlenmesiyle hafiflemektedir.

2.1.5.1 Ön Segment Bulguları

Ön segment bulguları OİS'nin tek belirtisi olabilir (36). Dış karotis arterden gelen kollaterale bağlı oluşan konjonktival ve episkleral injeksiyon (37-39), kronik iskemiye bağlı bülloz keratopatiye yol açabilen desme kırışıklıkları ile birlikte kornea ödemi yapabilir (28, 40). İris atrofi (41) ve rubeozis iridis (NVI) de ön segment iskemisinin belirtileridir (42, 43). Pupil sfinkterinin iskemisine bağlı fix veya middilate pupil, retinal iskemiye bağlı da rölatif afferent pupiller defekt (RAPD) görülebilir (44). Ön segment bulguları arasında NVİ sık rastlanmakta ve kötü prognozün göstergesidir (35). Neovaskülarizasyon pupil kenarında belirgin olabilir veya iridokorneal açıda baskılı olarak periferik ön sineşi ve açı kapanmasına yol açabilir (45), göz içi basıncını (GİB) yükseltebilir ve neovasküler glokoma yol açar. Bazen oküler iske mi sonucu gelişen yetersiz siliyer cisim perfüzyonu ile aköz humor yapımının azalması GİB'in artmamasına, tam tersi hipotoniye neden olmaktadır (30, 46). Neovaskülarizasyon yoğun olan hastalarda hifema ve üveal ektropion görülebilir.

Oküler iskemik sendromlu hastaların yaklaşık %20'sinde hafif düzeyde iritis, ön kamarada flare ve hücre görülebilir (30, 37, 47). Flare ön kamara reaksiyonundan daha belirgindir ve genellikle NVİ ile ilişkilidir (44). Keratik presipitatlar nadir bulgudur. Hastalığın ileri evresinde lens opasiteleri ve katarakt gelişebilir (48).

2.1.5.2 Arka Segment Bulguları

Karotis arter tıkanıklığına bağlı gelişen arka segment bulguları, ön segment bulgularına kıyasla daha sık olarak izlenmektedir (42). OİS tanısı konulan olgularda fundus muayenesinde saptanan bulgular, yalnızca tanıda değil aynı zamanda ayırıcı tanıda da değerli bilgiler sunmaktadır. Retina arterleri daralmıştır, venlerde düzensiz dilatasyon ve tespihlenme görülürken kıvrımlanmada (tortuosite) artış görülmez (22, 40). Venöz damarlarda kıvrımlanmanın olmaması, tortuositenin tipik bulgusu olduğu santral retinal ven tıkanıklığından (SRVT) ayırıcı tanıda önemlidir. Nadiren arteriovenöz kominikasyonlar olabilir.

Arka segment bulguları arasında en sık gözlenen %80 oran ile mid-periferal yerleşim gösteren dot ve blot hemorajilerdir (38, 44, 49). Kanamalar genellikle sınırlı sayıdadır ve birleşme eğilimi göstermez. Retinanın alt tabakalarında seyreden, sinir lifi tabakasına ait mum alevi tarzında hemorajiler OİS olgularında sık değildir (22). Hemorajilerin

iskemi sonucu mikrovasküler endotel hasarı nedeniyle sızıntı göstermesi sonucu olduğu bilinmektedir ve iskemik okülopatinin en tipik bulgularıdır. Mikroanevrizmalar arka kutupta olabilirler ama daha çok perifer retinada izlenmesi diyabetik retinopatiden ayırıcı tanıda önemlidir. Makülada ödem ve maküler telenjiyektazik değişiklikler mevcuttur (50).

Hastaların %2-18'inde anterior iskemik nöropati görülebilir (51). Neovasküler glokomu olan gözlerde optik disk çukurlaşması meydana gelir (52). Bazen retrobulber kan akımının uzun süreli azalmasına bağlı normal basınçlı glokom gelişebilir (53).

Retina ve koroidin iskemisine bağlı optik diskte (NVD) ve/veya retinada (NVE) yeni damar oluşumu meydana gelebilir (30, 54). NVD retinanın başka yerdeki neovaskülarizasyonuna göre daha sık oranda bildirilmiştir (31). Neovasküler yapılardan vitreus kanamaları ve fibrovasküler proliferasyona bağlı vitreous traksiyonu oluşabilir. Kiraz kırmızısı görünümlü maküla, olguların %12'sinde santral retinal arter (SRA) tıkanıklığına ikincil olarak veya artmış göz içi basıncı ve azalmış SRA perfüzyon basıncına bağlı hipoperfüzyon sonucu olarak izlenebilir.

2.1.5.3 Orbital İskemiye Ait Bulgular

Hastalar, hafif veya ciddi oküler ve orbital ağrıdan şikâyet edebilir. Orbital bölgede ağrı, olguların yaklaşık %40'ında mevcuttur ve oküler anjina olarak adlandırılır. Ağrı, intraoküler inflamasyon ve hipotoni ile birlikte ön ve arka segment iskemisi, oftalmopleji, ptozis ve korneal hipoesteziden oluşan orbital enfarktüs sendromuna neden olabilir. Hastaların %10-15'inde amorozis fugax hikayesi mevcuttur. Parlak ışığa maruz kalındığında görmenin tekrar düzelmesi için geçen sürenin uzaması, hastaların bir kısmı tarafından bildirilen bir şikâyettir. Makula iskemisinin bir belirtisi olan bu şikâyet, çift taraflı stenoz bulunan olgularda vertebrobasiller hastalıklara bağlı olarak gelişen oksipital lob iskemisinden ayırt edilmelidir.

2.1.6 Tanısal Testler

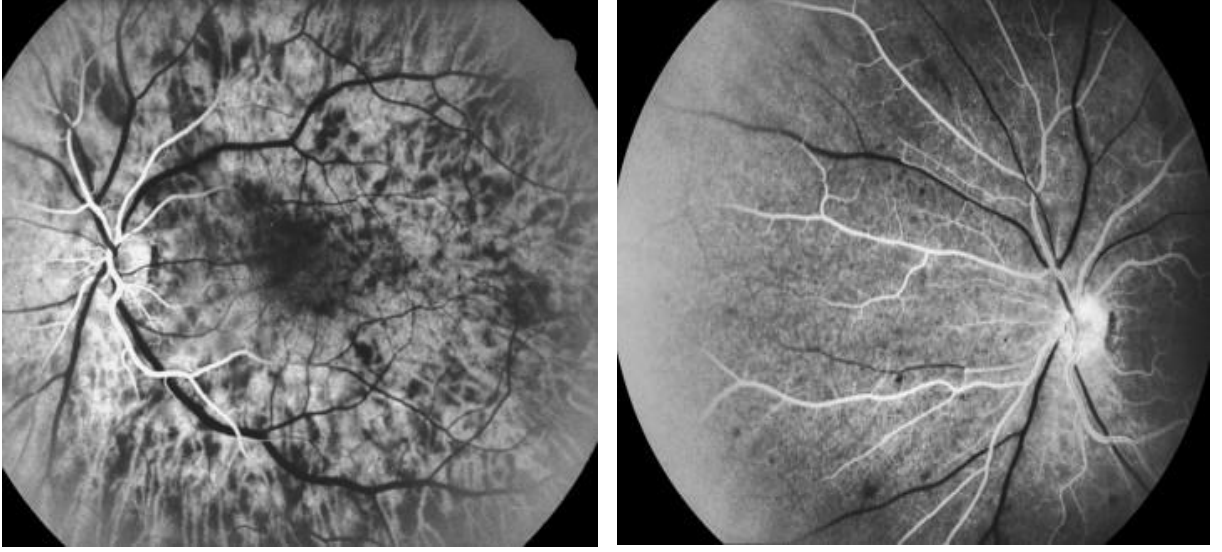
Oküler iskemik sendromda, hastanın oftalmolojik muayenesine ek olarak tanısal testler, hem tanıda hem de ayırıcı tanıda önemlidir. Oftalmolojik testler ve karotis artere yönelik testler olarak ayırmak mümkündür.

Fundus florescein anjiyografi (FFA): FA'da anjiyografi işleminin ilk fazlarından itibaren sırasıyla koroidal dolum süresinde uzama ve yamalı dolum, arteriovenöz dolum zamanında

uzama (Şekil 1), arter ve ven duvar boyanması, maküler kaçak ödemi, mikroanevrizmalar ve nadiren mid-periferik yerleşimli kapiller non-perfüzyon alanları izlenebilir. Normalde, boyanın ilk görülmesinden sonra 5 saniye içinde koroid dolumu tamamlanırken; OİS'li hastalarda yamalı dolumlar izlenir ve tam dolum 1 dakika veya daha uzun sürede olabilir. %95 hastada uzamış retina arter-ven geçiş zamanı görülmesi oldukça spesifik (22). Ek olarak, 10-11 saniyede tamamen dolan temporal ana retina venlerinin dolum zamanının uzaması (33), bazı olgularda tamamen dolamadıkları dahi gözlenmiştir. Retinal dolaşım da uzama, SRAO veya SRVT'da da görülebildiği için, koroidal dolumun uzaması kadar spesifik değildir. Etkilenen gözlerin %85'inde retina damarlarının boyanması yaygın anjiyografik bulgudur. Hem arter hem de venlerin etkilenmesine rağmen arter duvarları daha çok boyanır. Kronik iskemi nedeniyle iç kan-retina bariyerinin yırtılmasıyla birlikte endotel hücre hasarı, damar duvarlarının boyanmasından sorumlu olabilir. Diskten boya kaçağı izlenmekle birlikte, şişme görülmez. Çoğunlukla midperiferik retinada kapiller nonperfüzyon alanları izlenebilir (22). Histopatolojik incelemede, retinal kapillerlerde perisit ve endotel hücre kaybı olduğu saptanmıştır. OİS'li hastalarda, mikroanevrizmalardan ve endotel hasarına uğramış küçük damarlardan gelişen sonucu makula ödemi geliştiği, FFA ile gösterilebilir (55).

İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (ICG): Koroidal vasküler anormalliklerin daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (56). Kol-koroid zamanı (10sn), boyanın enjeksiyonundan koroidal arterlerde ilk kez görünmesine kadar geçen süre ve intrakoroidal dolaşım (5sn), boyanın koroidal arterlerde ilk kez görünmesinden koroidal venlerde boyanın tamamen dolmasına kadar geçen süre uzar. Hastaların ICG görüntülenmesinde koroidin arteryel dolum fazında optik disk ve makula arasındaki koyu hipofloresan alan olarak izlenir.

Elektroretinogramfi: OİS olgularında tanıya katkı sağlayan yardımcı testlerden biridir. Bilindiği üzere, ERG'de b dalgası Müller ve-veya Bipolar hücrelerin (iç retinal tabaka), a dalgası ise fotoreseptör hücre aktivitesini yansıtır (57). Dolayısıyla, bir santral retinal arter tıkanıklığı olgusunda iç retinal tabakalarda iskemi gelişeceğinden b dalgası amplitüdü azalırken; OİS olgularında retinal ve koroidal dolaşım bozukluğu birlikte olduğundan hem a ve b dalga amplitüdüleri azalır. FFA bulgusu bulunmayan asemptomatik karotis arter darlığı olgularında, ERG'de b dalgası amplitüdünde azalma gösterilmiştir. (58).



Şekil 1: Oküler iskemik sendromda Floresein Anjiyografi

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP): Yapılan VEP incelemelerinde latansta artış ve amplitüdde azalma saptanmıştır. Normal başlangıç düzeylere dönüş sağlıklı insanlarda 68-78 saniye arasında değişir (59). Fotostres sonrası iyileşme süresi karotis tıkanıklığı olan hastalarda uzar ve endarterektomi ve ekstrakraniyal-intrakraniyal arter by-pass cerrahisini takiben sürenin kısalması beklenir (60). Cerrahi onarımlardan sonra düzelme süresi kıaldığının saptanmış olması sebebi ile klinik bulgu vermeyen OİS olgularında VEP tanısıl bir test olarak düşünülebilir (61). Her ne kadar oftalmodinamometri ve oküler pletismografi günümüzde rutin olarak sık kullanılmasa da OİS olgularının tanısında yardımcı yöntemler arasında yer almaktadır.

Karotis arter doppler ultrasonografi: İnvaziv olmaması nedeniyle karotis arterin değerlendirilmesinde tercih edilen ilk tanısal yöntemlerden biridir. İlk kez Lieb ve ark. tarafından Renkli Doppler görüntüleme (RDG) internal karotis arter tıkanıklığı olan bir hastada oftalmik ve temporal kısa arka siliyer arterlerin kan akım hızlarının azaldığının gözlenmesinden sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (62, 63). OİS’li hastalarda, oftalmik arter, santral retinal arter ve temporal kısa arka siliyer arterlerin pik sistolik ve end-diastolik hızlarının belirgin olarak azaldığı, RDG ile gösterilmiştir. Hemodinamik olarak bir stenozun distalinde akım hızı azalmasına bağlı olarak kan basıncında ve doppler sinyalinde azalma izlenir.

Retrobülber damarların RDG'si aynı zamanda OA'daki akış yönünün incelenmesine de yardımcı olur. İpsilateral İKA stenozu veya tıkanıklığında görülen ters OA paternini belirlemek için spesifik bir tanı yöntemidir (64). Bazı araştırmacılar, OA'daki akımın tersine dönmesinin oküler dolaşımdan düşük basınçlı intrakraniyal devreye doğru bir çalma fenomeni oluşturduğunu; bunun retrobulber kan akımında daha belirgin azalmaya yol açtığını ve OİS gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (65, 66).

Anjiyografi: BT anjiyografi karotis arter darlığını saptamada %85 sensitivite ve %93 spesifiteye; karotis arter tıkanıklığını saptamada ise %97 sensitivite ve %99 spesifite oranına sahiptir (67). MR anjiyografi, düşük radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast maddeye bağlı alerjik reaksiyon riskinin daha az olması nedeniyle BT anjiyografiye kıyasla üstünlük göstermektedir. Bununla birlikte, ekonomik açıdan daha yüksek maliyetlidir. OİS olgularında MR anjiyografi karotis arter darlığını saptamada %95 sensitivite ve %90 spesifiteye; karotis arter tıkanıklığını saptamada ise %98 sensitivite ve %100 spesifiteye sahiptir. BT ve MR anjiyografinin konvansiyonel anjiyografiye göre avantajı, karotis plak karakterizasyonunun daha iyi yapılmasına ve hassas plakların tanımlanmasına olanak sağlaması (68) ve tedavi planlanan hastaların beyin parankimi hakkında eş zamanlı bilgi vermeleridir (69).

Karotis Arteriyografisi: Konvansiyonel dijital anjiyografi, uzun süredir serebrovasküler sistemin görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve çok merkezli çalışmalarda karotis stenozunu değerlendirmek ve cerrahi için hastaları seçmek amacıyla kullanılan tekniktir (70). Ancak "Asemptomatik Karotis Aterosklerozis Çalışması"na göre, işlem sonrası inme riski %1,2 saptanmış olması nedeniyle tanı aşamasında ilk tercih değildir (71).

Karotis stenozu şüphesi olan hastalarda ilk basamak tetkik olarak Doppler görüntüleme tercih edilmelidir. Cerrahi açıdan anlamlı stenoz tespit edilirse veya şüpheli vakalarda, MRA veya BT ile ileri görüntüleme gereklidir. Her iki testin sonuçları uyumluysa, karotis arteriyografisi yapılmayabilir. Sonuçlar çelişkili veya kesin değilse karotis arteriyografisi kesin tanı için kullanılır.

2.1.7 Ayırıcı Tanı

OİS'in ayırıcı tanısında;

- Kronik oftalmik arter tıkanması
- Takayasu hastalığı

- Aortik ark sendromu
- Temporal arterit
- Santral retinal ven oklüzyonu
- Diyabetik retinopati
- Asimetrik hipertansif retinopati
- İskemik optik nöropati düşünülebilir

Fundus bulgularının benzerliği nedeniyle, OİS sıklıkla diyabetik retinopati (DRP) ve SRVT ile karıştırılabilir. Hafif seyirli SRVT’de hatalı tanı konma olasılığı daha da artar. Santral ven tıkanıklığında da venler dilatedir; ancak OİS’ten farklı olarak tortuosite gösterirler. Ayrıca retina kanamaları OİS’e göre çok daha yaygın ve konfluandır (Tablo 1). Anjiyografinin geç fazlarında venöz tıkanıklıkta venler boyanır; ancak arterler OİS’e kıyasla boyanma göstermez.

Tablo 1: Oküler İskemik Sendromun ayırıcı tanısı

Klinik Özellikler	OİS	SRVO	DRP
Retinal Venler	Dilate, tortosite yok	Dilate, tortosite mevcut	Dilate ve boncuklanma mevcut
Hemorajiler	Midperiferde dot ve blot	Her kadranda mum alevi şeklinde	Arka kutupta lokalize
Mikroanevrizmalar	Midperiferde olabilir	Nadirdir	Arka kutupta lokalize
Diğer mikrovasküler değişiklikler	Makular telenjektazi	Opto-silier şantlar	IRMA
Sert eksuda	İzlenmez	Çok nadir	Sıktır
Optik disk	Normal	Ödemli	Nadiren ödemli
SRA basıncı	Azalmıştır	Azalmıştır	Normaldir
Arteriovenöz transit zamanı	Uzanmıştır	Uzanmıştır	Normaldir
Retinal damarların boyanması	Arter > Ven	Ven > Arter	Nadirdir
Makula ödemi	Nadirdir	Sıktır	Sıktır
Koroidal boyanma	Yamalı tipik	Normal	Normal

DRP’nin oküler iskemik sendromla birlikte olabileceği özellikle asimetrik diyabetik retinopati gözlenen olgularda unutulmamalıdır. Arka kutupta sert eksudaların görülmesi,

OİS'ten ziyade diyabetik retinopati düşündürmelidir. Menteş ve arkadaşlarının serisinde nonproliferatif diyabetik retinopati bulguları saptanan olguların hiçbirinde asimetri saptanmamıştır.

OİS'nin ayırıcı tanısında hiperviskozite sendromları da yer alır (72). Kan hiperviskozitesinin neden olduğu fundus belirtileri arasında optik disk ödemi, retinal mikroanevrizmalar, atılmış pamuk lekeleri, venlerde genişleme ve retinal venöz tıkanıklıklar bulunur (73). Ayrıca 50 yaş üstü hastalarda yeni başlayan tüm üveitlerin ayırıcı tanısında oküler iskemik sendrom da düşünülmelidir (38).

2.1.8 Sistemik Hastalıklar ve OİS

Karotis arterin aterosklerotik tıkanıklığının OİS'nin başlıca nedeni olması sebebiyle, ateroskleroz patogeneziyle ilişkili hastalıklar OİS olgularında sıkça karşımıza çıkmaktadır. OİS'li hastaların %48'inde koroner arter hastalığı, %27'sinde serebrovasküler olay, %19'unda periferik damar hastalığı, %73'ünde hipertansiyon, %56'sında diyabet mevcuttur (74). OİS tanısı alan hastalarda yıllık inme gelişme riski %4,5, yıllık mortalite oranı ise %40 olarak bildirilmiştir.

2.1.9 Tedavi

OİS olgularının tedavisinde en etkili yaklaşım, altta yatan patolojinin ortadan kaldırılması (genellikle karotis arter stenozu) ve eşlik eden oküler komplikasyonların yönetilmesidir. Dolayısıyla, OİS olgularında tedavi planı farklı branşlardan uzmanların (oftalmolog, kardiyolog, vasküler cerrah, nörolog ve beyin cerrahı) katılımıyla multidisipliner bir çerçevede oluşturulmalıdır.

Oküler tedavi, ön segment inflamasyonunun kontrolü, retina iskemisi yönetimi, artmış göz içi basıncı, makula ödemi ve neovasküler glokomun kontrolüne yöneliktir (75). Ön segment inflamasyonu, topikal steroidler ve sikloplejik ajanlar ile kontrol altına alınabilirken; göz içi basınç artışı, prostaglandin analogları ve pilokarpin gibi antikolinergikler dışında kalan topikal ve oral antiglokomatöz ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Prostaglandinler, oküler inflamasyonu arttırdıkları için mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Neovasküler glokom gelişen olgularda ise trabekülektomi, seton cerrahisi veya özellikle diod lazer siklofotokoagülasyon tercih edilebilecek cerrahi seçenekler arasındadır (76). Antimetabolitli

trabekülektomi genellikle tercih edilen cerrahi yaklaşımdır, ancak yüksek bir başarısızlık oranıyla ilişkilidir. Başarısız trabekülektomi vakalarında veya aktif ön segment neovaskülarizasyonu olduğunda, aköz şant implantları alternatif bir seçenektir.

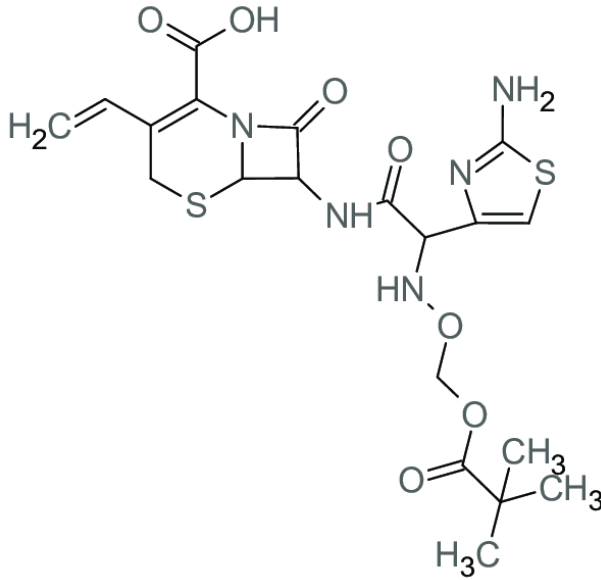
Neovaskülarizasyon saptanan hastalarda panretinal fotokoagülasyon (PRP) uygulaması da tedavide yarar sağlayabilmektedir (77). Ek olarak, fundus muayenesinin sınırlı olduğu olgularda 360 derece midperiferal transkonjonktival kriyoterapi ve transskleral diyet lazer retinopeksi ek bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir (78). Panretinal fotokoagülasyon iris neovaskülarizasyonlu olguların sadece %36'sında gerileme sağlar (35). Mevcut retina iske mi alanlarına yeterli PRP uygulansa bile, arka segment neovaskülarizasyonu gelişebilir veya prognoz kötüleşebilir (79).

İskemik santral retina arter tıkanıklığı nedeniyle gelişen ikincil neovasküler glokom olgularında ve OİS'e bağlı makula ödemi olan hastalara intravitreal Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü ve kristalin triamcinolone acetonide enjeksiyonları kullanılabilir. Triamcinolone acetonide enjeksiyonları sonucunda rubeozisin belirgin olarak azaldığı ve göz içi basıncının düştüğü görülmüştür. Makula ödeminde ise gerileme ve görme keskinliğinde eş zamanlı iyileşme görülmüştür, ancak hastanın tekrarlanan enjeksiyonlara ihtiyacı olmuştur (80).

Semptomatik ve asemptomatik karotis arter darlıklarında cerrahi tedavinin yeri son derece önemlidir (81). Kontralateral karotis oklüzyonu saptanan hastalarda gerçekleştirilen endarterektomilerde, literatürde perioperatif inme ve mortalite oranlarının %14,3 gibi kabul edilemez düzeylerde rapor edilmesi, bu olgularda uygulanacak cerrahi teknikler ile intraoperatif beyin korunma yöntemlerinin seçimini tartışmaya açmaktadır (82). Karotis endarterektomi ve karotis arter baypas cerrahisi, internal karotis arter stenozuna bağlı gelişen oküler neovaskülarizasyonun tedavisinde etkili yöntemler olarak değerlendirilmektedir ve karotis endarektominin hastalığın progresyonunu önlediği ve görme artışı sağladığını bildiren araştırmalar mevcuttur (83). Yapılan birçok çalışmada, endarterektominin santral retinal arter ve oftalmik arter kan akımını arttırdığı, buna karşın santral retinal ven akımı üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmadığı ortaya konmuştur (84). Endarterektomiden en iyi fayda gören rubeozis gelişmemiş hastalarken, rubeozis gelişenlerde ise ölçülü sayıda gerileme bildirilmiştir. Endarterektomi sonrasında, daha önce azalmış olan siliyer cisim kan akımının ve aköz hümör üretiminin yeniden artmasıyla göz içi basınç artışlarının gelişebileceği bazı çalışmalarda rapor edilmiştir.

Karotis artere yönelik diğer tedaviler arasında karotis arter stent implantasyonu ve ekstrakraniyal-intrakraniyal arteriyel by-pass yöntemleri gerekli olgularda uygulanmaktadır.

2.2. Anakinra (Kineret)



Şekil 2: Anakinranın molekül yapısı

Anakinra, 153 amino asit kalıntısından oluşan rekombinant bir insan interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonistidir (IL-1Ra). Doğal insan IL-1Ra'sından farklı olarak, anakinra amino terminalinde ek bir metiyonin kalıntısı içerir (Şekil 2). Bu ilaç IL-1 reseptörüne hücre içi bir tepkiye neden olmadan bağlanarak IL-1 alfa ve beta ile yarışır ve aktivitesini inhibe eder (85). 17 ve 18 kilodalton (kDa) olmak üzere iki adet formu vardır. 17 kDa formu monosit makrofaj ve nötrofillerden salınır. 18 kDa formu ise keratinosit, monosit, fibroblast ve epitelium hücrelerinin sitoplazmalarında bulunur. İL -1R'lerinin her iki formu da aynı gen üzerinde kopyalanır. Sitokin sistemi kendi kendini düzenleyen bir sisteme sahiptir. Aktive olmuş sitokinlerin etkisini zayıflatmak amaçlı reseptörlere bağlanıp etkiyi zayıflatan protein yapıları üretilir. İnterlökin-1 reseptörü antagonisti, sitokin ya da hormon benzeri molekül yapısında doğal spesifik reseptör antagonisti olarak tanımlanmıştır (86, 87).

Son yıllarda çalışmalar devam etmesine rağmen İL -1Ra'lerin etkisi tam anlamıyla gösterilememiştir. İL -1Ra'lerin sadece İL- 1 etkilerini antagonize etmediği ve bunun yanında birçok etkisi olduğu düşünülmektedir. Doku üzerinde yapılan çalışmalarda birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir. Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarla İL-1Ra mRNA ve

proteinlerini dokular üzerindeki dağılımı incelenmiş ve çalışmanın sonuçları, IL-1Ra mRNA'nın fare bağırsak, akciğer, lenf düğümleri, dalak, karaciğer ve cilt dokularında bulunduğunu göstermiştir (88).

Anakinra, insan interlekin-1 reseptör antagonisti rekombinant formudur. Etki mekanizması temel olarak proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1'in biyolojik etkilerini bloke etmeye dayanır. IL-1R'ye bağlanarak IL-1 α ve IL-1 β 'nin bu reseptöre bağlanmasını kompetitif olarak engeller. Bu bağlanma engellenince, IR-1'in inflamatuvar sinyal yolu aktive edilemez. Böylece sitokin salınımı azalır, enflamasyon baskılanır, ateş ve ağrı azalımı gibi birçok etki ortaya koyar.

İlk başta romatoid artrit tanısı alan yetişkin hastaların tedavisi için onaylandı ve çoğu romatolojik hastalıkların tedavisinde yer almaktadır. Anakinranın etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bunların içinde; IL-1Ra'nın sepsis sendromu olan hastalarda (89), romatizmal hastalığı olup osteoartrit nedenli cerrahi yapılan hastalarda (90, 91), juvenil kronik artrit tanısı alan erişkinlerde IL-6 ile kıyaslandığında yüksek düzeyde olduğu gösterildi(92). Bu doğrultuda IL-1 ve IL-6 enjeksiyonu yapılan hastaların serumlarında doğal IL-1 reseptör antagonisti seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmiştir (93, 94). Bu bulgu, inflamatuvar sitokin stimülasyonunun, organizmanın IL-1 yanıtını dengelemeye yönelik endojen yanıtlarını tetikleyebildiğini göstermektedir.

Geçtiğimiz on yılda anakinranın iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki potansiyel etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Fare ve sıçanlarda yürütülen deneysel miyokardiyal İ/R modellerinde, kısa süreli anakinra uygulamasının miyokardiyal dokuda anlamlı koruyucu etkiler sağladığı gösterilmiştir (95, 96). Ayrıca, sıçanlarda oluşturulan serebral iskemi modelinde, uzun dönemde serebral fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (95). Benzer şekilde, ratlarda oluşturulan deneysel over iskemi-reperfüzyon hasarında da anakinranın koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.

2.3 Tocilizumab

Tocilizumab, interlökin-6 (IL-6) reseptörünü hedef alan insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. IL-6, çok sayıda hücre tipi tarafından sentezlenen, immün yanıtın düzenlenmesi, hematopoez, inflamasyon ve akut faz yanıtında merkezi role sahip pleiotropik bir sitokindir (97). Patolojik koşullarda, özellikle kronik inflamatuvar hastalıklarda IL-6 düzeylerinin artışı, otoimmün süreçlerin ilerlemesinde ve doku hasarının devamında önemli

rol oynamaktadır. Bu nedenle, IL-6 yolunun farmakolojik olarak baskılanması, birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde hedefe yönelik yeni bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır.

Tocilizumab, yaklaşık 150 kDa moleküler ağırlığa sahip, immünoglobulin G1 (IgG1) alt sınıfında insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Molekül, iki ağır (448 aminoasit) ve iki hafif (214 aminoasit) polipeptid zincirinden oluşmakta olup, bu zincirler disülfid bağları ile birbirine bağlanarak kararlı bir üç boyutlu yapı oluşturur (98). Hem membrana bağlı IL-6 reseptörüne (mIL-6R) hem de çözünür formdaki IL-6 reseptörüne (sIL-6R) yüksek afiniteyle bağlanır. Bu bağlanma, IL-6'nın gp130 adlı yardımcı reseptörle kompleks oluşturmasını engelleyerek IL-6 aracılı sinyal iletimini inhibe eder (99). Böylece IL-6'ya bağımlı hücresel aktivasyon, inflamatuvar mediyatör salınımı ve immün hücre proliferasyonu baskılanmış olur.

Normal fizyolojik koşullarda IL-6 reseptörü, IL-6 molekülünü bağlayarak sinyal iletimi için gerekli olan gp130 adlı hücre yüzey proteini ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda gp130 dimerizasyonu gerçekleşir ve JAK/STAT, MAPK ve PI3K/Akt gibi sinyal yolları aktive olur (100). Bu yollar, akut faz proteinlerinin sentezini, lenfosit aktivasyonunu ve inflamatuvar gen ekspresyonunu düzenler.

Tocilizumab, IL-6'nın hem membran reseptörüne hem de çözünür formuna bağlanmasını engelleyerek gp130 aracılı sinyal iletimini durdurur. Böylece IL-6'nın neden olduğu akut faz reaktanlarının (CRP, SAA, fibrinojen) sentezi azalır, T ve B lenfosit aktivasyonu baskılanır ve endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonu düşer.

2010 yılında romatoid artrit tedavisinde onay almıştır. Romatoid artrit patogeneğinde IL-6, sinovyal hücrelerde proliferasyon ve anjiyogeneizde önemli rol oynar. Tocilizumab, TNF- α inhibitörlerine yanıtız hastalarda etkili bir seçenek olup, DAS28 skorlarında anlamlı düşüş ve radyografik progresyonda yavaşlama sağlar (101). Çocukluk çağının kronik inflamatuvar hastalıklarından biri olan Juvenil İdiopatik Artritte (JIA) IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Tocilizumab, sistemik JIA olgularında ateş, eklem ağrısı ve serum akut faz yanıtı üzerinde belirgin düzelme sağlamaktadır (102). Dev hücreli arteritte IL-6 düzeylerinin artışı, vasküler inflamasyonun sürdürölmesinde önemli rol oynar. Tocilizumab tedavisi, steroid dozunun azaltılmasını ve relaps oranlarının düşmesini sağlar (103).

Tocilizumab genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır; ancak enfeksiyon riski, karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperlipidemi ve hematolojik anormallikler göröllebilir. Tocilizumab tedavisi sırasında latent tüberküloz ve viral hepatit enfeksiyonları açısından

dikkatli olunmalı ve tedavi öncesi tarama yapılmalıdır. IL-6 inhibisyonu, akut faz reaktanlarının baskılanmasına neden olabileceği için enfeksiyon belirtilerinin klinik olarak maskelenmesi riski mevcuttur. Bu nedenle hastaların yakın klinik takibi önem taşır.



3.MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 275-287 gram arasında değişen 24 adet albino Wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Bu hayvanların tamamı Binali Yıldırım Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Deney hayvanlarının ortama adapte olabilmeleri için, gruplar halinde bir hafta boyunca normal oda sıcaklığında (22 °C), 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda uygun şartlarda barındırıldı ve beslendi. Protokol ve prosedürler yerel Hayvan Deneyleri Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (Tarih: 27.02.2025 toplantı no:2025/02-05).

3.2. Kimyasallar

Deneyde kullanılan, ketamin-Pfizer ilaçları Ltd.Sti (Türkiye), anakinra (kineret) Sobi-İsveç'ten, Tocilizumab (80 mg/4 ml infüzyonluk konsantre çözelti) Roche Müstahzarları A.Ş., Uniq İstanbul'dan (Türkiye) temin edildi.

3.3. Deneysel Tasarım

4R ilkelerine (Azaltma, İyileştirme, Değiştirme ve Sorumluluk) uygun olarak [Kiani, A.K.; Pheby, D.; Henahan, G.; Brown, R.; Sieving, P.; Sykora, P.; Marks, R.; Falsini, B.; Capodicasa, N.; Miertus, S.; ve diğerleri. Hayvan deneyleri ile ilgili etik hususlar. J. Prev. Med. Hyg. 2022, 63, E255–E266.], örnekleme büyüklüğü gerekli minimum hayvan sayısını sağlayacak şekilde belirlendi. Kambur duruş, hareket kabiliyetinde azalma veya kafes arkadaşlarından kaynaklanan yaralanmalar gibi belirtiler gösteren hayvanlar, çalışmadan ve analizden çıkarılmak üzere değerlendirildi. Ancak hiçbir hayvan hariç tutulmadı. Rastgeleleştirme, rastgele sayı tablosu kullanılarak gerçekleştirildi ve olası karıştırıcı faktörleri azaltmak için hem kafeslere hem de hayvanlara sayısal etiketleme uygulandı.

3.3.1. Deneysel Gruplar

Deney hayvanları; şam operasyonu uygulanan (SG), sağ ve sol ortak karotiste çift taraflı cross-kalmpaj ve deklampaj işlemi uygulanan (CUG), anakinra+ortak karotis cross-klampaj ve deklampaj işlemi (ACU) ve tocilizumab+ortak karotis cross-klampaj ve deklampaj işlemi (TCU) uygulanan olmak üzere dört gruba ayrıldı.

3.4. Deney Prosedürü

Sıçanlar üzerindeki cerrahi işlemler, steril şartlar altında, 60 mg/kg ketamin intraperitoneal (İP) verilerek (104) ve uygun aralıklarla sevofluran koklatılarak anestezisi sağlandı. Ketamin enjeksiyonundan sonra sıçanlar, cerrahi girişimin yapılacağı uygun dönemin ortaya çıkması için bekletildi. Hayvanların sırtüstü pozisyonda hareketsiz kaldığı dönem, cerrahi girişim için uygun bir anestezi zamanı olarak kabul edilmektedir (105). Cerrahi işlemler steril şartlar altında, uygun laboratuvar ortamında gerçekleştirildi. ACU (n=6) grubuna anestezi uygulanmadan bir saat önce anakinra 50 mg/kg, TCU (n=6) grubuna tocilizumab 8 mg/kg dozlarda İP yoldan enjekte edildi. SG ve CUG gruplarına ise çözücü olarak distile su, İP yoldan uygulandı. Anakinra, tocilizumab ve distile su uygulandıktan bir saat sonra ketamin anestezi etkisi altında tüm gruptaki ratlar sırtüstü pozisyonda operasyon masasına sabitlendi ve boyun orta hattı tıraş edildi. Tıraş edilen bölge dezenfekte edildi ve orta hat insizyonu yapıldı. Yüzeysel mikrodiseksiyon ardından derin mikrodiseksiyon yapılarak sağ ve sol ortak karotis artere doğru ilerlendi. Trakea görüldükten sonra paratrakeal kaslar disseke edilerek ortak karotis artere ulaşıldı ve ortak karotis arter klemplendi. 10 dakika boyunca klempler kapalı tutularak iskemi oluşturuldu. SG grubundaki ratlara ise sadece cilt ve cilt altı insizyonu yapıldı. Sonrasında klempler çıkarıldı, açılan kesiler sütüre edildi ve hayvanlar 6 günlük reperfüzyon dönemine bırakıldı. Bu süre sonunda hayvanlar yüksek doz anestezi ile öldürüldü ve çıkarılan göz dokularında MDA, tGSH, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Retina dokusu ayrıca histopatolojik olarak incelendi. Tüm biyokimyasal ve histopatolojik deney sonuçları gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.5. Biyokimyasal Analizler

3.5.1. Numunelerin Hazırlanması

Doku örnekleri fizyolojik tuzlu su ile yıkandıktan sonra dokular sıvı azotta öğütülerek toz haline getirildi. Süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri, GSH, TBARS ve protein

seviyelerini belirlemek için doku örnekleri homojenize edildi. Süpernatantlar MDA, GSH, SOD ve katalaz (CAT) protein analizleri için kullanıldı.

3.5.2. Göz dokusunda MDA, tGSH, SOD ve CAT ölçümü

Doku SOD, GSH ve MDA tayinleri, rat ELISA analiz kitleri talimatlarına göre yapılmıştır (sırasıyla ürün no. 706002, 703002 ve 10009055, *Cayman Chemical Company*). CAT tayini, Goth tarafından önerilen yöntemle yapıldı (106).

3.5.3. Göz Dokusunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ölçümü

Öncelikle numunelerin ağırlıkları ölçüldü. Ardından tüm dokular sıvı nitrojenle hızla dondurularak homojenize edildi. Daha sonra numuneler 2-8 °C'de tutuldu. Numunelere 1/10 (a/h) PBS (pH 7,4) eklendikten sonra 10 saniye boyunca vorteks ile karıştırıldı ve 10.000 x g'de 20 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatant dikkatlice alındı. TNF- α (ng/L), IL-1 β (pg/L) ve IL-6 (ng/L) düzeyleri, Eastbiopharm Co. Ltd. (Çin) ticari ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Tüm göz doku örnekleri, ışık mikroskobu değerlendirmesi için önce 72 saat boyunca %10' luk formaldehit solüsyonunda bekletildi. Bu sürenin sonunda doku örnekleri doku kasetlerine alındı ve 24 saat boyunca akan su altında tutuldu. Daha sonra örnekler, dokulardaki suyu uzaklaştırmak için geleneksel alkol (%70, %80, %90 ve %100) ile işleme tabi tutulduktan sonra ksilolden geçirildi ve parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklarından 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve hematoxilen-eozin ile boyama yapıldı. Doku kesitleri mikroskopik olarak incelendi. Ayrıca morfolojik yapının fotoğrafları çekildi ve Olympus DP2-SAL yazılım programı (Olympus® Inc. Tokyo, Japonya) kullanılarak 400X büyütmede değerlendirildi. Olympus DP2-SAL yazılım programının ölçüm araçları kullanılarak iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, dış nükleer tabaka, toplam retina kalınlığı ölçümleri ve ganglion hücre tabakası hücre sayıları hesaplandı. Retina dokusundaki histopatolojik değişiklikler, retinal destrüksiyon, ödem, vasküler konjesyon ve polimorfonükleer hücre varlığı kriterleri olarak tanımlandı. Her örnek, her kriter için şu şekilde puanlandı: 0, hasar yok; 1, hafif hasar; 2, orta hasar; 3, ciddi hasar. Tüm çalışma gruplarının

histopatolojik değerlendirmeleri, üç bağımsız ve kör gözlemci patolog tarafından gerçekleştirildi.

3.7. İstatistiksel Analizler

Biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerin istatistiksel analizleri, *IBM SPSS Statistics for Windows* (Sürüm 27.0; *IBM Corp., Armonk, NY, ABD, 2020*) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Grafiksel görselleştirmeler, *GraphPad Prism* (Sürüm 8.0.1; *GraphPad Software, San Diego, CA, ABD, 2018*) programı ile oluşturuldu. Biyokimyasal sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak sunuldu. Verilerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile incelendi, varyans homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA testi ile gerçekleştirildi ve ikili karşılaştırmalar için Tukey’in dürüstçe anlamlı fark (HSD) testi kullanıldı. Histopatolojik bulgular, medyan değerler ve bunlara karşılık gelen minimum ve maksimum aralıklar şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki histopatolojik skor farkları, nonparametrik Kruskal–Wallis testi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmeli Dunn testi uygulandı ve düzeltilmiş p-değerleri raporlandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

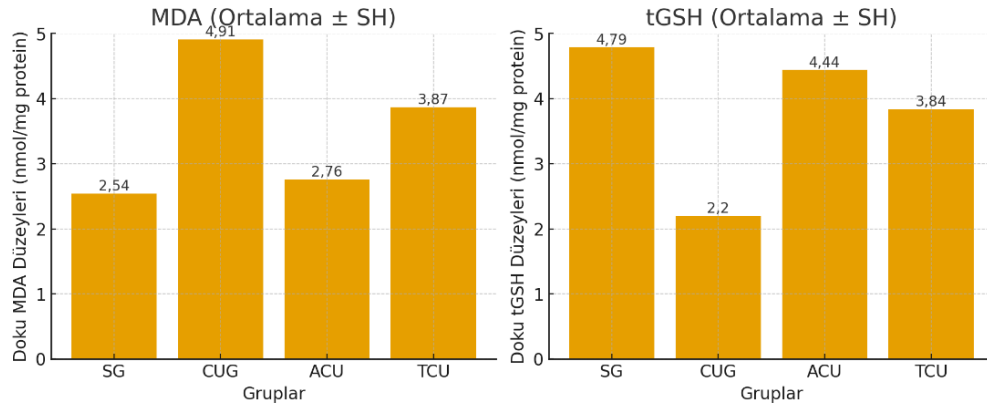
4.1. Biyokimyasal Bulgular

4.1.1. Göz dokusunda MDA analiz sonuçları

Sağ ve sol ortak karotis artere klampaj ve deklampaj işlemi uygulanan CUG grubundaki ortalama MDA düzeyi ($4,91 \pm 0,08$), diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). ACU grubunda ölçülen MDA düzeyleri ($2,76 \pm 0,06$), SG grubuna ($2,54 \pm 0,07$) yakın olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$). Anakinra, göz dokusunda karotis arter klampaj ve deklampaj işlemine bağlı MDA yükselişini tocilizumaba göre daha anlamlı şekilde önlemiştir ($p < 0,01$) (Şekil 3 ve Tablo 2).

4.1.2. Göz dokusunda tGSH analiz sonuçları

Şekil 3 ve Tablo 2’de görüldüğü üzere, CUG grubundaki ortalama tGSH düzeyi ($2,20 \pm 0,08$), SG ($4,79 \pm 0,08$) ve ACU ($4,44 \pm 0,07$) gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Anakinra, tGSH seviyelerindeki azalmayı tocilizumaba kıyasla istatistiksel olarak daha belirgin şekilde sınırlamış ($p < 0,01$) ve ölçülen değerler kontrol gruplarına oldukça yakın bulunmuştur.



Şekil 3: Anakinra ve tocilizumab uygulamasının sıçan optik sinir dokusundaki MDA ve tGSH düzeyleri üzerindeki etkisi.

Tablo 2: Anakinra ve tocilizumabın sıçanlarda karotis arter iskemi-reperfüzyon modelinde oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri üzerindeki etkileri.

Gruplar	Biyokimyasal Değişkenler						
	MDA* (nmol/mg protein)	tGSH* (nmol/mg protein)	SOD* (U/mg protein)	CAT* (U/mg protein)	TNF- α * (pg/mg protein)	IL-1 β * (pg/mg protein)	IL-6* (pg/mg protein)
SG	2.54 $\pm$ 0.04	4.79 $\pm$ 0.04	5.55 $\pm$ 0.04	5.86 $\pm$ 0.04	2.36 $\pm$ 0.05	1.87 $\pm$ 0.04	2.92 $\pm$ 0.05
CUG	4.91 $\pm$ 0.05	2.20 $\pm$ 0.05	2.64 $\pm$ 0.05	3.22 $\pm$ 0.06	4.24 $\pm$ 0.06	3.65 $\pm$ 0.07	4.44 $\pm$ 0.06
ACUG	2.77 $\pm$ 0.03	4.44 $\pm$ 0.03	5.28 $\pm$ 0.03	5.31 $\pm$ 0.05	3.16 $\pm$ 0.04	2.35 $\pm$ 0.05	3.39 $\pm$ 0.04
TCUG	3.87 $\pm$ 0.06	3.44 $\pm$ 0.07	3.56 $\pm$ 0.07	4.35 $\pm$ 0.06	3.19 $\pm$ 0.04	2.51 $\pm$ 0.05	3.19 $\pm$ 0.05
Grup Karşılaştırmaları	p-değerleri						
SG vs. CUG	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

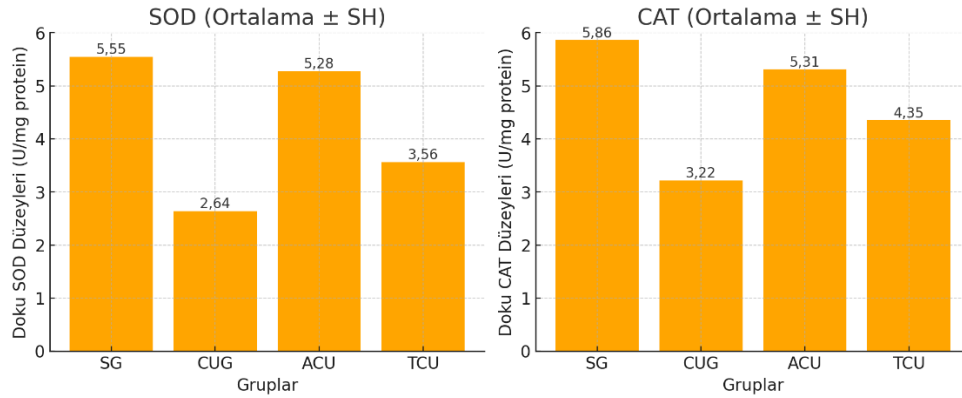
4.1.3. Göz dokusunda SOD aktivite analiz sonuçları

Şekil 4 ve Tablo 2’de görüldüğü üzere, CUG grubundaki ortalama SOD düzeyi ($2,64 \pm 0,05$), SG ($5,55 \pm 0,04$) ve ACU ($5,28 \pm 0,03$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Anakinra uygulaması, karotis arter klampaj ve deklampaj işlemine bağlı SOD düzeylerindeki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı biçimde sınırlamış ($p < 0,001$) ve bu değerlerin kontrol grubuna oldukça yakın olduğu gözlenmiştir. TCU grubundaki SOD düzeyi ($3,56 \pm 0,07$), CUG grubuna göre anlamlı biçimde yüksek ($p < 0,01$), ancak SG ve ACU gruplarına göre daha düşük seviyelerdedir ($p < 0,05$).

4.1.4. Göz dokusunda CAT aktivite analiz sonuçları

CAT düzeyleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). CUG grubundaki ortalama CAT düzeyi ($3,22 \pm 0,07$), SG ($5,86 \pm 0,04$) ve ACU ($5,31 \pm 0,05$) gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). CAT aktivitesindeki azalma, anakinra uygulaması sonucu önemli ölçüde önlenmiştir ($p < 0,001$) ve bu değerler kontrol grubuna oldukça benzer bulunmuştur. TCU grubundaki

CAT düzeyi (4.35 ± 0.06), CUG grubuna göre anlamlı biçimde yüksek ($p < 0,01$), ancak SG ve ACU gruplarına göre daha düşük düzeydedir ($p < 0,05$) (Şekil 4 ve Tablo 2).



Şekil 4: Anakinra ve tocilizumab uygulamasının sıçan optik sinir dokusundaki SOD ve CAT düzeyleri üzerindeki etkisi.

4.1.5. Göz dokusunda TNF- α analiz sonuçları

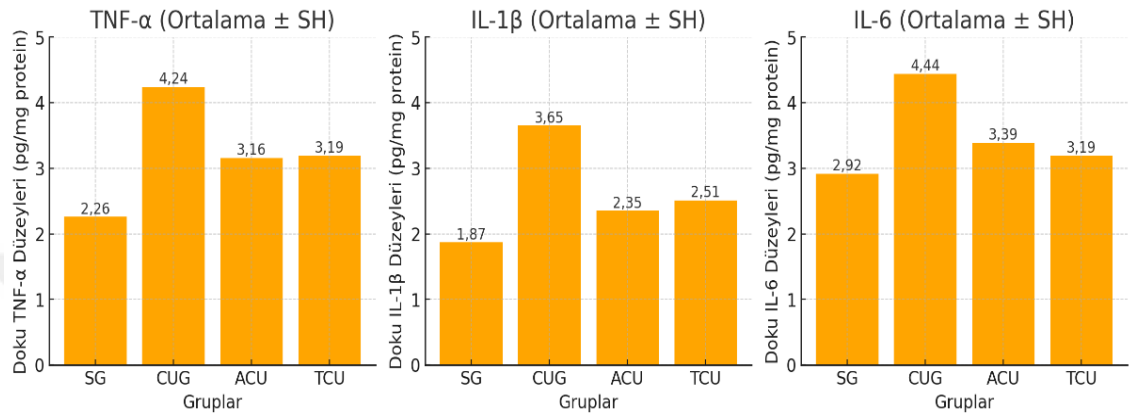
Şekil 5 ve Tablo 2’de gösterildiği gibi, CUG grubundaki ortalama TNF- α düzeyi ($4,24 \pm 0,06$), SG ($2,36 \pm 0,05$) ve ACU ($3,16 \pm 0,04$) gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). TNF- α düzeylerindeki artış, anakinra uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe edilmiş ($p < 0,001$) ve bu değerlerin kontrol grubuna oldukça yakın olduğu belirlenmiştir. TCU grubundaki TNF- α düzeyi ($3,19 \pm 0,04$), CUG grubuna göre anlamlı şekilde düşük ($p < 0,01$) olup, ACU uygulamasının TNF- α artışını daha fazla önlediği görülmüştür.

4.1.6. Göz dokusunda IL-1 β analiz sonuçları

CUG grubundaki ortalama IL-1 β düzeyi ($3,65 \pm 0,07$), SG ($1,87 \pm 0,04$) ve ACU ($2,35 \pm 0,05$) gruplarına kıyasla anlamlı derecede yükselmiştir ($p < 0,001$). IL-1 β yükselmesi, anakinra uygulaması ile etkin düzeyde baskılamış ($p < 0,001$) ve bu değerlerin kontrol grubuna yakın düzeylerde olduğu belirlenmiştir. TCU grubundaki IL-1 β düzeyi ($2,51 \pm 0,05$), CUG grubuna göre anlamlı biçimde düşük bulunmuş ($p < 0,01$) ve IL-1 β artışının kısmen inhibe edildiği görülmüştür ($p < 0,05$) (Şekil 5 ve Tablo 2).

4.1.7. Göz dokusunda IL-6 analiz sonuçları

Şekil 5 ve Tablo 2’ de görüldüğü üzere, CUG grubundaki ortalama IL-6 düzeyi ($4,44 \pm 0,06$), SG ($2,92 \pm 0,05$) ve ACU ($3,39 \pm 0,04$) gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). IL-6 artışı, anakinra uygulamasına bağlı olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0,001$). TCU grubundaki IL-6 düzeyi ($3,19 \pm 0,05$), CUG grubuna kıyasla anlamlı biçimde düşük bulunmuş ($p < 0,01$); SG grubuna göre bir miktar yüksek, ancak ACU grubuna göre daha düşük seviyededir ($p < 0,05$).



Şekil 5: Anakinra ve tocilizumab uygulamasının sıçan optik sinir dokusundaki TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri üzerindeki etkisi.

4.2. Histopatolojik Bulgular

Hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde SG’ye ait retina doku örnekleri incelendiğinde; ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL) ve fotoreseptör tabaka (PRL) olmak üzere tüm retina katmanlarının normal görünüme sahip olduğu belirlendi. İç ve dış nükleer katmanlardaki hücre çekirdekleri bazofilik görünüm sergiledi. Ayrıca GCL ve IPL tabakalarında kan kılcal damarları nadir olarak gözlemlendi (Şekil 6A).

Sağ ve sol karotis artere klampaj ve deklampaj işlemi uygulanan CUG grubu retina doku örneklerinde; GCL tabakasında ödem, kan kılcal damarlarında konjesyon ve dilatasyon bulguları dikkat çekiciydi. Tabakada yer alan kapillerler çevresinde polimorfonükleer hücreler gözlemlendi. Örneklerin genelinde hücrelerin azalmış olması ile gangliyon hücrelerinin düzensiz dağılımı belirgindi. İç ve dış nükleer tabakalardaki hücre çekirdeklerinin düzensiz topluluklar oluşturduğu ve beraberinde hücrelerde ayrışmaların olduğu gözlemlendi. Dış pleksiform tabakanın belirgin şekilde incelendiği ve tabakada yapısal bozulma ile ayrışmaların görüldüğü

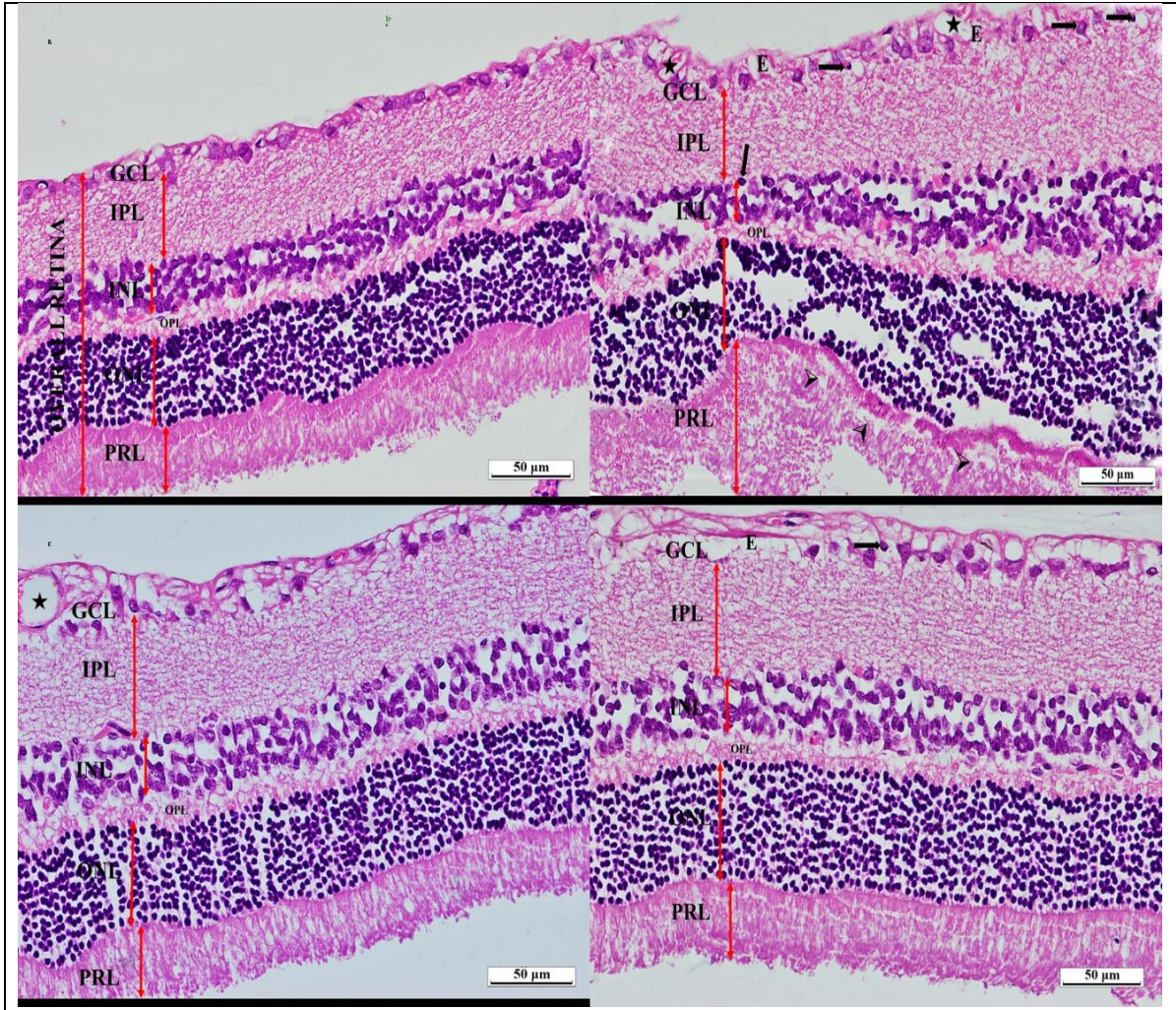
tespit edildi. Grubun fotoreseptör tabakasında köpüksü görünüm ve çoklu vakuolizasyon alanları izlendi (Şekil 6B).

Anakinra ile tedavi edilen ACU grubunda retina dokusu morfolojisindeki değişiklikler hafif düzeyde değerlendirilmiştir. GCL tabakasında kapillerlerde yer yer dilatasyonlar mevcuttu. PML hücre ve ödem bulgularına rastlanmadı. Retinal katmanlar, CUG grubu ile karşılaştırıldığında daha düzenli ve organizeydi. Fotoreseptör tabakadaki köpüksü görünüm ve vakuolize alanlar oldukça azalmıştı (Şekil 6C).

Şekil 6D’de görüldüğü gibi, tocilizumabla tedavi edilen TCU grubun retina dokusu değerlendirildiğinde, GCL tabakasındaki ödem bulgusunun devam ettiği, polimorfonükleer hücrelerin orta şiddette varlığı izlendi. Gangliyon hücrelerinde düzensiz dağılım; iç ve dış nükleer tabakalarda çekirdek morfolojisinde değişiklikler ve dış pleksiform tabakada yapısal bozulma orta derecede izlenmiştir.

Tablo 3: Deney gruplarından elde edilen histopatolojik değerlendirme verilerinin analiz sonuçları.

Parametre	SG (median, min– max)	CUG (median, min– max)	ACU (median, min– max)	TCU (median, min– max)	KW (χ^2)	df	p	Dunn– Bonferroni anamlı fark
Polimorfonükleer hücre infiltrasyonu	0 (0–0)	3 (2–3)	2 (1–2)	2 (1–2)	11.75	3	0.008*	SG–CUG*, SG–ACU*, SG–TCU*
Dilate ve konjesyone damarlar	0 (0–0)	3 (2–3)	1 (1–2)	1 (1–2)	12.25	3	0.006*	SG–CUG*, SG–ACU*, SG–TCU*
Vakuolizasyon	0 (0–0)	2 (2–3)	1 (1–2)	1 (1–2)	10.85	3	0.009*	SG–CUG*, SG–ACU*, SG–TCU*
Ödem	0 (0–0)	3 (2–3)	2 (1–2)	2 (1–2)	13.05	3	0.005*	SG–CUG*, SG–ACU*, SG–TCU*
Veriler median (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal–Wallis testi ile yapılmıştır. Post-hoc çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi (Bonferroni düzeltmeli) uygulanmıştır. n = 6 her grup için. *p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. KW: Kruskal–Wallis test; df: serbestlik derecesi								



(A) SG grupta retina dokusunda hematoksilen-eozin boyaması; GCL: ganglion hücre tabakası, IPL: iç pleksiform tabaka, INL: iç nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, ONL: dış nükleer tabaka, PRL: fotoreseptör tabakası, x400.) (B) CUG grubu retina dokusunda hematoksilen-eozin boyaması; GCL: ganglion hücre tabakası, IPL: iç pleksiform tabaka, INL: iç nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, ONL: dış nükleer tabaka, PRL: fotoreseptör tabakası, → : polimorfonükleer hücre, ★: dilate ve konjesyone kan kılcal damarı, ok başı: vakuolizasyon alanları, E: ödem, x400.) (C) ACU grubu retina dokusunda hematoksilen-eozin boyaması; GCL: ganglion hücre tabakası, IPL: iç pleksiform tabaka, INL: iç nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, ONL: dış nükleer tabaka, PRL: fotoreseptör tabakası, E: ödem, → : polimorfonükleer hücre, x400.) (D) TCU grubu retina dokusunda hematoksilen-eozin boyaması; GCL: ganglion hücre tabakası, IPL: iç pleksiform tabaka, INL: iç nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, ONL: dış nükleer tabaka, PRL: fotoreseptör tabakası, E: ödem, → : polimorfonükleer hücre, x400.)

Şekil 6: Deney gruplarının histopatolojik görüntüleri

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, geçici bilateral ortak karotis arter klampajı ile oluşturulan deneysel OİS modelinde, anakinranın göz dokusundaki oksidatif ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisi araştırılmış ve tocilizumab ile karşılaştırılmıştır. Çalışmalar biyokimyasal ve histopatolojik analizler ile değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, iskemik koşullar altında göz dokusunda belirgin bir oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt oluştuğunu ortaya koymuştur. OİS modeli oluşturulan grupta MDA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenirken, endojen antioksidan savunma sisteminin başlıca bileşenleri olan tGSH, SOD ve CAT aktivitelerinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu durum, iskemi-reperfüzyon hasarının temel mekanizmalarından biri olan serbest radikal üretimindeki artış ve buna paralel olarak antioksidan savunma kapasitesinin tükenmesiyle uyumludur. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin de anlamlı biçimde yükselmesi, OİS patofizyolojisinde inflamatuvar yanıtın temel bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürde de gösterildiği üzere, iskemik doku hasarında inflamatuvar mediyatörlerin hem hücrel hasarı artırıcı hem de antioksidan savunma sistemlerini baskılayıcı etkilerini desteklemektedir. Anakinra uygulaması ile biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin anlamlı ölçüde baskılandığı görülmüştür. IL-1 reseptörlerini bloke eden anakinranın, IL-1 β aracılı inflamatuvar sinyal yollarını inhibe ederek sitokin üretimini azalttığı ve oksidatif stres hafiflettiği düşünülmektedir. Çalışmamızda, anakinranın hem inflamatuvar belirteçleri hem oksidatif stres parametrelerini hem de histopatolojik değişimleri olumlu yönde düzenlediği saptanmıştır. Bu bulgular, OİS’de IL-1 yollarının önemini ve bu yolların hedeflenmesinin tedavideki potansiyel değerini ortaya koymaktadır. Dikkat çekici bir diğer bulgu, IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumaba kıyasla anakinranın daha belirgin bir protektif etki göstermesidir. Bu sonuç, IL-1’in inflamatuvar kaskadın erken fazında yer alması ve bu sitokinin blokajının, aşağı akıştaki diğer proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini daha etkin biçimde inhibe etmesiyle açıklanabilir.

OİS, karotis arterdeki stenoz veya tıkanıklığa bağlı olarak gözün perfüzyonunun azalması sonucu gelişen bir klinik tablodur (1, 2). Retina dokusu, yüksek oksijen gereksinimi nedeniyle iskemiye en duyarlı yapılardan biridir (3, 4). Retina iskemisi sonrasında gelişen reperfüzyon fazı, oksijenin yeniden dokulara iletilmesiyle birlikte aşırı ROS oluşumuna neden olur. Bu süreç, lipid peroksidasyonu (LPO), protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi moleküler düzeyde hasar mekanizmalarını tetikler (5). Literatürden elde edilen veriler, OİS

modelinde gözlenen MDA artışı ve antioksidan enzim aktivitelerindeki azalma ile bu patofizyolojik süreci doğrulamaktadır (6). İskemik göz hasarlarında, oksidatif stres ve inflamasyonun temel faktörler olduğu da çalışmalarda belirtilmektedir (107). Bu hasarın giderilmesi amacıyla tedavide antioksidan özellikler taşıyan bazı maddelerden faydalanılmaktadır (108). Li ve arkadaşları (2012), iskemi/reperfüzyon modelinde MDA düzeyindeki yükselmenin ve SOD enzim aktivitesindeki azalmanın antioksidan bir ajan ile baskılandığını göstermiştir (109). Çalışmamızda, anakinra uygulaması sonrası MDA düzeylerindeki artışın önlenmesi ROS üretiminin baskılandığını, GSH, SOD ve CAT aktivitelerindeki azalışın inhibe edilmesi ise anakinranın endojen antioksidan savunma sistemini desteklediğini göstermektedir. Bu sonuçlar, daha önce metotreksatla indüklenen intestinal mukozit modelinde anakinranın MDA artışını ve antioksidan düzeylerdeki azalmayı önlediğini bildiren Ozcicek ve arkadaşlarının (2020) çalışmaları ile uyumludur (16). İskemi-reperfüzyon hasarının erken evresinde antioksidan savunma sistemleri (GSH, SOD ve CAT) aşırı ROS yükü nedeniyle tükenmektedir (5). Çalışmamızda göz dokusundaki MDA düzeyinin artması, LPO arttığını ve oksidatif hasarın yoğun olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, literatürdeki verilerle de uyumludur. Oksidatif hasarın artışıyla birlikte GSH, SOD ve CAT düzeylerinde meydana gelen azalmanın anakinra tedavisiyle inhibe edildiği daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (110). Anakinranın bu etkisini, SOD ekspresyonunu arttırarak, bir SOD mimetiği gibi davranması yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (111). Gupta ve arkadaşları (2021), azalmış GSH, CAT ve SOD düzeyleri ile artmış LPO'nun anakinra uygulaması sonrası anlamlı biçimde düzeldiğini bildirmiştir (112). Bu veriler, anakinra için gözlemlediğimiz koruyucu etkilerini destekler niteliktedir ve IL-1 reseptör blokajının oksidatif hasarın hafifletilmesindeki merkezi önemini düşündürmektedir. Ayrıca GSH, SOD ve CAT aktivitelerindeki azalmanın inhibe edilmesi de antioksidan savunmanın yeniden aktive edildiğini göstermektedir. GSH, hücrel redoks dengesinin korunmasında merkezi bir rol oynar ve peroksitlerin detoksifikasyonunda kullanılır (113). SOD, süperoksit radikalini hidrojen peroksit'e dönüştürür (114). CAT ise oluşan hidrojen peroksiti, su ve oksijene dönüştürerek oksidatif stresi hafifletir (115).

Bilindiği üzere, OİS gibi iskemi-reperfüzyon temelli patolojilerde inflamatuvar süreç, oksidatif stres kadar kritik öneme sahiptir. İskemi sonrası reperfüzyon fazında endotel hücrelerinden ve mikrogliyalardan salınan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, vasküler geçirgenliği arttırarak inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açar (116). Bu süreç retina hücrelerinde ödem, nöronal dejenerasyon ve apoptozu hızlandırır. Çalışmamızda CUG grubunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin anlamlı artışı, OİS'nin güçlü bir inflamatuvar

temele sahip olduğunu göstermektedir. Anakinra uygulaması ile bu sitokinlerdeki artışın önlenmesi, IL-1 reseptör blokajının inflamatuvar yanıtı etkin biçimde engellediğini göstermektedir (14). Literatürde anakinranın TNF- α , IL-1 α ve IL-6 ekspresyonunu baskılayarak, iskemi-reperfüzyon kaynaklı oksidatif stres belirteçleri üzerinde düzeltici etkisi olduğu belirlenmiştir (117). Hirik ve arkadaşları (2018), anakinranın testiküler iskemi/reperfüzyon modelinde oksidatif hasarı hafifletmede yararlı olabileceğini, IL-1 β artışının önlenmesi ve antioksidan savunmanın artışı ile göstermiştir (118). İnflamasyon sonucu artan IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin anakinra ile anlamlı şekilde baskılandığı da literatürde belirtilmiştir (119). Hastürk ve arkadaşları (2015), omurilik yaralanmasından sonra doku ve serum IL-1 β seviyelerinde artış olduğunu ve anakinra uygulanmasıyla anlamlı şekilde inhibe edildiğini rapor etmiştir (110). IL-1 β , NF- κ B ve p38 MAPK yollarını aktive ederek IL-6 ve TNF- α üretimini tetikler. Dolayısıyla IL-1 β 'nin inhibisyonu, inflamatuvar kaskadın erken evresinde geniş spektrumlu bir inhibisyon yapar (120). IL-1 β reseptör antagonisti anakinranın antioksidan sistem üzerindeki koruyucu etkilerinin de mitokondriyal disfonksiyonun önlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. IL-1 β 'nin mitokondriyal solunum zincirini bozduğu, kompleks I ve III üzerinden ROS üretimini arttırdığı bildirilmiştir (121). Anakinra ile blokaj, bu süreci durdurarak mitokondriyal stabiliteyi korur ve oksidatif stresin ilerlemesini engeller (111). Pellicane ve arkadaşlarının (1993) çalışmalarında, hemorajik şok modelinde anakinranın dokulardaki ATP düzeylerini koruyarak oksidatif yıkımı azalttığını göstermiştir (17). Hernandez ve arkadaşları (2015), inflamasyonda IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeylerindeki yükselmenin, anakinra uygulaması ile önlendiğini rapor etmiştir (122). Anakinra, IL-1 β 'nin proinflamatuvar sitokin TNF- α üretimini uyarmasını engelleyerek TNF- α düzeylerindeki artışı da baskılamaktadır (123).

Etkinliğini anakinra ile kıyasladığımız IL-6 antagonisti tocilizumab da inflamatuvar ve oksidatif stres parametrelerinde iyileşme sağlamıştır. Bulgularımız, Bicer ve arkadaşlarının (2023) tocilizumabın MDA, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 artışı ile tGSH, SOD ve CAT düzeylerindeki azalmayı önlediğini belirttikleri çalışmalarıyla uyumludur (124). Terzi ve arkadaşları da (2022), tocilizumab ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun ve SOD, GSH gibi antioksidan parametrelerdeki azalmanın baskılandığını rapor etmiştir (125). Ancak elde ettiğimiz veriler, anakinranın etkilerinin tocilizumaba kıyasla belirgin biçimde daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur. Bunun temel nedeni, IL-1 β 'nin inflamatuvar yanıtın erken fazında, IL-6'nın ise daha geç fazında rol oynamasından kaynaklanmış olabilir (126). Dolayısıyla IL-1 β reseptör blokajı yapan anakinra, erken basamak düzeyde bir müdahale sağlar ve inflamatuvar zincirin daha geniş bir

kısmını etkiler. Tocilizumabın yalnızca IL-6 aracılı yolağı inhibe etmesi, inflamasyonun tamamını baskılamakta yetersiz kalabilmektedir. Bu durum, iki ajan arasında gözlemlediğimiz MDA, tGSH, SOD, CAT ve sitokin düzeylerindeki farklılıklarda açıkça görülmektedir. Sonuçlar, Sahraoui ve arkadaşlarının (2014) insan adacık hücrelerinde IL-1 β aracılı inflamatuvar yanıtın etkin biçimde anakinra ile önlenemediğini, IL-6 antagonisti tocilizumabın ise etkisiz kaldığını bildiren makaleleriyle uyumludur (18). Kılıç ve arkadaşları (2025) da, anakinranın IL-1 β ve TNF- α düzeylerindeki artışı daha belirgin biçimde önlediğini, tocilizumabın daha çok IL-6 aracılı yanıtı ve dolayısıyla geç faz inflamasyonu baskılamada etkili olduğunu ortaya koymuştur (127). Kim ve arkadaşları (2024) da, sitokin fırtınası sendromu geçiren hastalarda tocilizumab sonrası anakinra tedavisinin, devam ya da tekrar eden olgularda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiştir (128). Küçükşahin ve arkadaşları (2022), inflamasyon tedavisinde anakinra uygulanmasının, tocilizumab uygulamasına kıyasla anlamlı şekilde daha iyi sağkalım ve daha belirgin klinik iyileşme sağladığını rapor etmiştir (129).

Tüm biyokimyasal deney sonuçlarımız histopatolojik bulgularla uyum sağladığını göstermiştir. Histopatolojik sonuçlarımız, OİS modelinde retina dokusunda belirgin yapısal hasar oluştuğunu göstermektedir. CUG grubunda GCL ve IPL’de ödem, kapiller konjesyon ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür. Nükleer tabakalarda düzensiz hücre dağılımı ve dış pleksiform tabakanın incilmesi gibi ciddi morfolojik farklar gözlenmiştir. Fotoreseptör tabakada köpüksü alanlar ve vakuolizasyon dikkat çekmiştir. ACU grubunda bu farklılıkların anakinra ile anlamlı ölçüde hafiflediği ortaya konmuştur. Anakinra retinal katmanların daha düzenli ve organize olmasını sağlamıştır. Fotoreseptör tabakadaki köpüksü görünüm ve vakuolizasyon azalmıştır. Tocilizumab (TCU grubu) uygulamasında ise inflamatuvar hücre varlığı ve ödem orta düzeyde devam ettiği izlenmiştir. Katmanlardaki morfolojik bozulma anakinra grubuna göre daha az iyileşme göstermiştir. Anakinra ve tocilizumab grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak anakinra grubunda ödem ve hücre infiltrasyonu skorlarının hafifçe daha düşük olması, IL-1 β yolunun erken inflamatuvar süreçlerdeki rolü ile açıklanabilir. Tocilizumab ise IL-6 aracılı geç inflamatuvar yanıtı baskılayarak protektif etkinlik göstermiştir. Anakinra, erken faz inflamasyonu baskılamada daha üstün görünürken, tocilizumab da benzer etkinliği ile alternatif bir terapötik seçenek olarak değerlendirilebilir. Anakinranın doğrudan OİS üzerinde histopatolojik etkisini tartışan veriler olmasa da göz hasarlarındaki koruyuculuğu üzerine literatür bilgileri mevcuttur. Deneysel otoimmün üveit modelinde anakinra uygulamasının göz dokusunda histopatolojik inflamasyon düzeylerini hafiflettiği Lim ve arkadaşlarının (2005)

alışmalarında gösterilmiştir (130). Evans ve arkadaşları (2020), glial aktivasyon ve mikroglia aracılı kronik inflamasyonun anakinranın IL-1 β reseptörü üzerinden bu süreci baskılaması sayesinde iyileştiğini rapor etmiştir (131). Anakinranın doku koruyucu etkilerinin organ genelinde olduğuna dair farklı yayınlar da mevcuttur. Kardiyomiyosit apoptozunun anakinra ile anlamlı şekilde azaldığını, Abbate ve arkadaşları (2008) literatürde göstermiştir (132). Hirik ve arkadaşları (2018), I/R kaynaklı testis doku hasarının, anakinra grubunda kontrol grubuna göre daha sınırlı olduğunu belirtmiştir (118).



6.SONUÇLAR

Sıçanların çift taraflı ortak karotis arterine uygulanan klampaj ve deklampaj işlemi göz dokusunda oksidan proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa, antioksidan düzeylerinde ise azalışa yol açmıştır. Literatürlerden edinilen bilgiler, çift taraflı ortak karotis arterine uyguladığımız klampaj ve deklampaj işleminin OİS'ye neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada anakinranın deneysel OİS modelinde oksidatif ve inflamatuvar süreçleri güçlü şekilde baskıladığı, tocilizumaba göre daha etkili bir koruma sağladığı ve IL-1 β 'nin OİS patogenezinde merkezi rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu veriler ışığında, IL-1 β 'nin inflamatuvar yanıtın erken fazında temel bir düzenleyici olduğu, buna karşın tocilizumabın IL-6 aracılığıyla daha geç fazda etkili olduğu söylenebilir.

Bu durum, OİS patogenezinde IL-1 β 'nin merkezi rolünü vurgulamakta ve inflamasyona yönelik terapötik yaklaşımlar için yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Anakinranın IL-1 β reseptör antagonizması yoluyla oksidatif stresi azaltması, antioksidan savunma sistemini desteklemesi, inflamatuvar sitokin üretimini hafifletmesi ve histopatolojik değişiklikleri düzenlemesi, OİS'ye bağlı doku hasarının önlenmesinde etkili ve umut vadeden bir terapötik seçenek olabileceğini açıkça ortaya koymaktadır. Araştırmanın özgün değeri, anakinranın OİS üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk deneysel çalışma olmasıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Kronik OİS modellerinde farklı sonuçlar elde edilebilmek adına anakinranın, uzun süreli ve tekrarlayan uygulamalarının değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Sood G, Siddik AB. Ocular ischemic syndrome. 2020.
2. Lee D, Tomita Y, Yang L, Negishi K, Kurihara T. Ocular ischemic syndrome and its related experimental models. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(9):5249.
3. Qin Y, Ji M, Deng T, Luo D, Zi Y, Pan L, et al. Functional and morphologic study of retinal hypoperfusion injury induced by bilateral common carotid artery occlusion in rats. *Scientific Reports*. 2019;9(1):80.
4. Lee D, Kang H, Yoon KY, Chang YY, Song HB. A mouse model of retinal hypoperfusion injury induced by unilateral common carotid artery occlusion. *Experimental eye research*. 2020;201:108275.
5. Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *The Eurasian journal of medicine*. 2013;45(2):126.
6. Telek HH. Effects of selenium and melatonin on ocular ischemic syndrome. *BioMed Research International*. 2019;2019(1):8080564.
7. de Kok MJ, Schaapherder AF, Bloeme-ter Horst JR, Faro MLL, de Vries DK, Ploeg RJ, et al. Clinical ischemia-reperfusion injury: Driven by reductive rather than oxidative stress? A narrative review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2025;149539.
8. Bulut S, Süleyman H. Relationship between Oxidative Stress and Cellular Adenosine Triphosphate Levels. *Recent Trends in Pharmacology*. 2024;2(2):79–82.
9. D'onofrio PM, Koeberle PD. What can we learn about stroke from retinal ischemia models? *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34(1):91–103.
10. Cicek I, Somuncu AM, Altuner D, Suleyman B, Mammadov R, Bulut S, et al. Lacidipine, thiamine pyrophosphate and their combination on the ocular ischemic syndrome induced by bilateral common carotid artery ligation. *International journal of ophthalmology*. 2024;17(5):815.
11. CK M. Van Holde KE. Ahern KG. *Biochemistry Third edition*, Longman SanFrancisco. 2000:525–56.
12. Saquet A, Streif J, Bangerth F. Changes in ATP, ADP and pyridine nucleotide levels related to the incidence of physiological disorders in ‘Conference’ pears and ‘Jonagold’ apples during controlled atmosphere storage. *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology*. 2000;75(2):243–9.
13. Yi C, Jiang Y, Shi J, Qu H, Xue S, Duan X, et al. ATP-regulation of antioxidant properties and phenolics in litchi fruit during browning and pathogen infection process. *Food Chemistry*. 2010;118(1):42–7.
14. Anakinra. *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
15. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs*. 2002;16(4):303–11.
16. Ozcicek F, Kara AV, Akbas EM, Kurt N, Yazici GN, Cankaya M, et al. Effects of anakinra on the small intestine mucositis induced by methotrexate in rats. *Experimental animals*. 2020;69(2):144–52.
17. Pellicane J, DeMaria E, Abd-Elfattah A, Reines H, Vannice J, Carson K. Interleukin-1 receptor antagonist improves survival and preserves organ adenosine-5'-triphosphate after hemorrhagic shock. *Surgery*. 1993;114(2):278–83; discussion 83.
18. Sahraoui A, Kloster-Jensen K, Ueland T, Korsgren O, Foss A, Scholz H. Anakinra and tocilizumab enhance survival and function of human islets during culture: implications for clinical islet transplantation. *Cell transplantation*. 2014;23(10):1199–211.

19. Hedges Jr TR. Ophthalmoscopic findings in internal carotid artery occlusion. *American journal of ophthalmology*. 1963;55(5):1007–12.
20. Kearns T, Younge B, Piepgras D, editors. Resolution of venous stasis retinopathy after carotid artery bypass surgery. *Mayo Clinic Proceedings*; 1980.
21. Knox DL. Ischemic ocular inflammation. *American journal of ophthalmology*. 1965;60(6):995–1002.
22. Brown GC, Magargal L. The ocular ischemic syndrome: clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *International ophthalmology*. 1988;11(4):239–51.
23. Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*. 1997;104(5):859–64.
24. MENTES J, AFRASHI F, AZARSIZ S, ERAKGÜN T, AKKIN C. Oküler iskemik sendromlu olgularda klinik ve flöresein anjiografik bulgular. *Journal of Retina-Vitreous*. 2004;12(1):37–41.
25. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *American journal of ophthalmology*. 1998;125(4):509–20.
26. Worrall M, Atebara N, Meredith T, Mann ES. Bilateral ocular ischemic syndrome in Takayasu disease. *Retina*. 2001;21(1):75–6.
27. Mendrinos E, Machinis TG, Pournaras CJ. Ocular ischemic syndrome. *Survey of ophthalmology*. 2010;55(1):2–34.
28. Sturrock G, Mueller H. Chronic ocular ischaemia. *British journal of ophthalmology*. 1984;68(10):716–23.
29. Baatz H, Lange S, Buchner H, Scharioth G. Pseudoangiitis in bilateral ocular ischemia. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2007;104(3):243–5.
30. Brown G, Brown M, Magargal L. The ocular ischemic syndrome and neovascularization. *Transactions-Pennsylvania Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. 1986;38(1):302–6.
31. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leão P, Carvalho CA. Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1997;104(12):1994–2002.
32. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leão P, Carvalho CA. Collateral blood supply through the ophthalmic artery: a steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology*. 1998;105(4):689–93.
33. Kerty E, Eide N, Hørven I. Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia: II. Clinical findings. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1995;73(1):72–6.
34. de los Bueis AB, Fernandez-Prieto A, Ruiz-Martin M, Gorospe L, Santesteban GA, Sandomingo AF. Bilateral carotid occlusion in young woman. Clinical and hemodynamic ocular results. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2003;78(4):227–30.
35. Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *International ophthalmology*. 1991;15(1):15–20.
36. López Sánchez E, Francés Muñoz E, Mondéjar García J, España Gregori E, Menezo J. Isquemia del polo anterior y estenosis de carótida. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;421–4.
37. Blake J, Kelly G. Ocular aspects of internal carotid stenosis. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1975;95(1):194–201.
38. Chen CS, Miller NR. Ocular ischemic syndrome: review of clinical presentations, etiology, investigation, and management. *Comprehensive ophthalmology update*. 2007;8(1):17–28.
39. Countee RW, Gnanadev A, Chavis P. Dilated episcleral arteries--a significant physical finding in assessment of patients with cerebrovascular insufficiency. *Stroke*. 1978;9(1):42–5.

40. Dhooge M, De Laey J. The ocular ischemic syndrome. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie*. 1989;231:1–13.
41. Kahn M, Green WR, Knox DL, Miller NR. Ocular features of carotid occlusive disease. *Retina*. 1986;6(4):239–52.
42. Mills RP. Anterior segment ischemia secondary to carotid occlusive disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1989;9(3):200–4.
43. Hoefnagels K. Rubeosis of the iris associated with occlusion of the carotid artery. *Ophthalmologica*. 1964;148(3):196–200.
44. Mapstone R. Signs of ocular ischaemia. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*. 1971;91:231–41.
45. Karacostas D, Terzidou C, Voutas S, Rafou J, Artemis N, Georgiadis N. Isolated ocular ischemic syndrome with no cerebral involvement in common carotid artery occlusion. *European Journal of Ophthalmology*. 2001;11(1):97–101.
46. Furino C, Guerriero S, Boscia F, Micelli Ferrari T, Nicola C, Sborgia L, et al. In vivo evidence of hypotrophic ciliary body in ocular ischemic syndrome by ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2007;38(6):505–7.
47. Cowan Jr C, Butler G. Ischemic oculopathy. *Annals of ophthalmology*. 1983;15(11):1052–7.
48. Steuhl K, Rohrbach J, Diener H. Eye changes in stenoses of the internal carotid artery-histologic and clinical findings. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1986;189(4):302–7.
49. McCrary III JA. Venous stasis retinopathy of stenotic or occlusive carotid origin. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1989;9(3):190–9.
50. Campo RV, Reeser FH. Retinal telangiectasia secondary to bilateral carotid artery occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101(8):1211–3.
51. Brown GC. Anterior Ischemic Optic Neuropathy Occurring in Association with Carotid Artery Obstruction. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1986;6(1):39–42.
52. Coppeto JR, Wand M, Bear L, Sciarra R. Neovascular glaucoma and carotid artery obstructive disease. *American journal of ophthalmology*. 1985;99(5):567–70.
53. Hashimoto M, Ohtsuka K, Ohtsuka H, Nakagawa T. Normal-tension glaucoma with reversed ophthalmic artery flow. *American journal of ophthalmology*. 2000;130(5):670–2.
54. Ros M, Magargal L, Hedges Jr T, Simeone F. Ocular ischemic syndrome: long-term ocular complications. *Annals of ophthalmology*. 1987;19(7):270–2.
55. Brown GC. Macular edema in association with severe carotid artery obstruction. *American journal of ophthalmology*. 1986;102(4):442–8.
56. Utsugi N, Takahashi K, Kishi S. Choroidal vascular occlusion in internal carotid artery obstruction. *Retina*. 2004;24(6):915–9.
57. HENKES HE. Electroretinography in circulatory disturbances of the retina: II. The electroretinogram in cases of occlusion of the central retinal artery or of one of its branches. *AMA Archives of Ophthalmology*. 1954;51(1):42–53.
58. Coleman K, Fitzgerald D, Eustace P, Bouchier-Hayes D. Electroretinography, retinal ischaemia and carotid artery disease. *European Journal of Vascular Surgery*. 1990;4(6):569–73.
59. Parisi V. Electrophysiological evaluation of the macular cone adaptation: VEP after photostress. *Documenta Ophthalmologica*. 2001;102(3):251–62.
60. Franchi A, Groppi E, Taratufolo G, Villani L. Improvement of VEP photostress recovery test in patients with stenosis of the carotid artery and thrombosis of the internal contralateral carotid, after endarterectomy. *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology*. 1990;9(1):25–8.
61. Franchi A, Magni R, Lodigiani L, Cordelia M. VEP pattern after photostress: an index of macular function. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1987;225(4):291–4.

62. Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Medlock RD, Brown GC, Bosley T, et al. Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1991;98(4):548–52.
63. Ho AC, Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Bosley TM, et al. Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1453–62.
64. Reynolds PS, Greenberg JP, Lien LM, Meads DC, Myers LG, Tegeler CH. Ophthalmic artery flow direction on color flow duplex imaging is highly specific for severe carotid stenosis. *Journal of Neuroimaging*. 2002;12(1):5–8.
65. Huckman MS, Haas J. Reversed flow through the ophthalmic artery as a cause of rubeosis iridis. *American journal of ophthalmology*. 1972;74(6):1094–9.
66. Kerty E, Hørven I. Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia: I. Doppler and dynamic tonometry findings. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1995;73(1):66–71.
67. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 2004;35(10):2306–12.
68. De Monti M, Ghilardi G, Caverni L, Ceriani L, Soldi S, Massaro F, et al. Multidetector helical angio CT oblique reconstructions orthogonal to internal carotid artery for preoperative evaluation of stenosis. A perspective study of comparison with US color Doppler, digital subtraction angiography and intraoperative data. *Minerva cardioangiologica*. 2003;51(4):373–86.
69. Lu X, Zhang W, Gui Q, Yu M, Guo Y. Evaluating non-invasive medical imaging for diagnosis of carotid artery stenosis with ischemic cerebrovascular disease. *Chinese medical journal*. 2003;116(01):112–5.
70. Warlow C. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *The Lancet*. 1991;337(8752):1235–43.
71. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993;56(9):967–72.
72. Orellana j, ah f. Clinical pathologic review. Ocular manifestations of multiple myeloma, waldenstroem's macroglobulinemia and benign monoclonal gammopathy. 1981.
73. Carr RE, Henkind P. Retinal findings associated with serum hyperviscosity. *American Journal of Ophthalmology*. 1963;56(1):23–31.
74. Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE, Menduke H. The ocular ischemic syndrome: II. Mortality and systemic morbidity. *International ophthalmology*. 1989;13(3):187–91.
75. Malhotra R, Gregory-Evans K. Management of ocular ischaemic syndrome. *British journal of ophthalmology*. 2000;84(12):1428–31.
76. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JDM, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1767–76.
77. Carter J. Panretinal photocoagulation for progressive ocular neovascularization secondary to occlusion of the common carotid artery. *Annals of ophthalmology*. 1984;16(6):572–6.
78. Gross R, Nordmann J-P, Girkin C. Neovascular glaucoma and ocular ischemic syndrome. *Journal of glaucoma*. 2000;9(5):409–12.
79. Turut P, Malthieu D. Failure of laser photocoagulation in ischemic retinopathy associated with carotid occlusion. *Bulletin des societes d'ophtalmologie de France*. 1986;86(11):1297–9.
80. Klais CM, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetate injection in ocular ischemic syndrome. *Retina*. 2004;24(3):459–61.

81. Rabe K, Sievert H. A review on the results of carotid stenting. *Acta Chirurgica Belgica*. 2004;104(1):47–54.
82. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(5):778–82.
83. Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T, Nishikawa N. Effect of carotid endarterectomy on chronic ocular ischemic syndrome due to internal carotid artery stenosis. *Neurosurgery*. 2001;48(2):328–33.
84. Ishikawa K, Kimura I, Shinoda K, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, et al. In situ confirmation of retinal blood flow improvement after carotid endarterectomy in a patient with ocular ischemic syndrome. *American journal of ophthalmology*. 2002;134(2):295–7.
85. Vannier E, Kaser A, Atkins M, Fantuzzi G, Dinarello C, Mier J, et al. Elevated circulating levels of soluble interleukin-1 receptor type II during interleukin-2 immunotherapy. *European cytokine network*. 1999;10(1):37–42.
86. Lennard AC. Interleukin-1 receptor antagonist. *Critical Reviews™ in Immunology*. 1995;15(1).
87. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. 1996.
88. Shuck ME, Eessalu TE, Tracey DE, Bienkowski MJ. Cloning, heterologous expression and characterization of murine interleukin 1 receptor antagonist protein. *European journal of immunology*. 1991;21(11):2775–80.
89. Pruitt JH, Welborn MB, Edwards PD, Harward T, Seeger JW, Martin TD, et al. Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. 1996.
90. Suzuki H, Takemura H, Kashiwagi H. Interleukin-1 receptor antagonist in patients with active systemic lupus erythematosus: enhanced production by monocytes and correlation with disease activity. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(8):1055–9.
91. Grzelak I, Olszewski WL, Zaleska M, Durlik M, Lagiewska B, Muszynski M, et al. Blood cytokine levels rise even after minor surgical trauma. *Journal of clinical immunology*. 1996;16(3):159–64.
92. De Benedetti F, Pignatti P, Massa M, Sartirana P, Ravelli A, Martini A. Circulating levels of interleukin 1 beta and of interleukin 1 receptor antagonist in systemic juvenile chronic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13(6):779–84.
93. Bargetzi MJ, Lantz M, Smith CG, Torti FM, Olsson I, Eisenberg SP, et al. Interleukin-1 β induces interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans. *Cancer research*. 1993;53(17):4010–3.
94. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. 1994.
95. Toldo S, Schatz AM, Mezzaroma E, Chawla R, Stallard TW, Stallard WC, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2012;26(3):273–6.
96. Grothusen C, Hagemann A, Attmann T, Braesen J, Broch O, Cremer J, et al. Impact of an interleukin-1 receptor antagonist and erythropoietin on experimental myocardial ischemia/reperfusion injury. *The Scientific World Journal*. 2012;2012(1):737585.
97. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014;6(10):a016295.
98. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with

- rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(10):3959–64.
99. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(9):3375–83.
 100. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology*. 2010;22(5):347–52.
 101. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2008;371(9617):987–97.
 102. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2385–95.
 103. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):317–28.
 104. Kiani AK, Pheby D, Henahan G, Brown R, Sieving P, Sykora P, et al. Ethical considerations regarding animal experimentation. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2022;63(2 Suppl 3):E255.
 105. Aksoy M, Ince I, Ahiskalioglu A, Dostbil A, Celik M, Turan MI, et al. The suppression of endogenous adrenalin in the prolongation of ketamine anesthesia. *Medical Hypotheses*. 2014;83(1):103–7.
 106. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica chimica acta*. 1991;196(2-3):143–51.
 107. Rivera JC, Dabouz R, Noueihed B, Omri S, Tahiri H, Chemtob S. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017(1):3940241.
 108. Buonfiglio F, Böhm EW, Pfeiffer N, Gericke A. Oxidative stress: a suitable therapeutic target for optic nerve diseases? *Antioxidants*. 2023;12(7):1465.
 109. Li S-Y, Fu ZJ, Lo AC. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012(1):426769.
 110. Hasturk AE, Yilmaz ER, Turkoglu E, Arikan M, Togral G, Hayirli N, et al. Potential neuroprotective effect of Anakinra in spinal cord injury in an in vivo experimental animal model. *Neurosciences Journal*. 2015;20(2):124–30.
 111. Pariano M, Pieroni S, De Luca A, Iannitti RG, Borghi M, Puccetti M, et al. Anakinra activates superoxide dismutase 2 to mitigate inflammasome activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6531.
 112. GUPTA S, SHARMA B. Protective Effects of Antagonism of Interleukin-1 Receptors in 3-nitropropionic Acid Provoked Huntington Disease-Related Symptoms. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)*. 2021;13(1).
 113. Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free radical research*. 1999;31(4):273–300.
 114. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Oxygen and Living Processes: An Interdisciplinary Approach*. 1981:250–72.
 115. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2004;61(2):192–208.
 116. Zhang M, Liu Q, Meng H, Duan H, Liu X, Wu J, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024;9(1):12.

117. Kandemir M, Yaşar NF, Özkurt M, Özyurt R, BEKTUR NE, Erkasap N. The role of anakinra in the modulation of intestinal cell apoptosis and inflammatory response during ischemia/reperfusion. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(4):2177–84.
118. Hirik E, Suleyman B, Mammadov R, Yapanoglu T, Cimen FK, Cetin N, et al. Effect of anakinra, an interleukin one beta antagonist, on oxidative testicular damage induced in rats with ischemia reperfusion. *Revista internacional de andrologia*. 2018;16(3):87–94.
119. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Patel H, Scarth S, Hoadley M, et al. Reduction of inflammation after administration of interleukin-1 receptor antagonist following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of the Subcutaneous Interleukin-1Ra in SAH (SCIL-SAH) study. *Journal of neurosurgery*. 2017;128(2):515–23.
120. Liu X, Ye F, Xiong H, Hu D-N, Limb GA, Xie T, et al. IL-1 β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Experimental cell research*. 2015;331(1):223–31.
121. Yang D, Elner SG, Bian Z-M, Till GO, Petty HR, Elner VM. Pro-inflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells. *Experimental eye research*. 2007;85(4):462–72.
122. Hernandez ML, Mills K, Almond M, Todoric K, Aleman MM, Zhang H, et al. IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):379–85.
123. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(14):3720–32.
124. Bicer S, Suleyman B, Mammadov R, Yavuzer B, Cicek B, Altuner D, et al. Effect of anakinra, tocilizumab, and the combination thereof on bladder ischemia-reperfusion damage in albino Wistar-type rats. *Investigación Clínica*. 2023;64(3):368–78.
125. Terzi F, Demirci B, Çınar İ, Alhilal M, Erol HS. Effects of tocilizumab and dexamethasone on the downregulation of proinflammatory cytokines and upregulation of antioxidants in the lungs in oleic acid-induced ARDS. *Respiratory Research*. 2022;23(1):249.
126. Starr ME, Saito M, Evers BM, Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation—II: the role of IL-1 β in age-dependent IL-6 upregulation in adipose tissue. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2015;70(12):1508–15.
127. Kılıç G, Engin BE, Halabi A, Tuncer C, Sungur MA, Alpay M, et al. The Comparative Effects of Anakinra and Tocilizumab on Inflammation and Cerebral Vasospasm in an Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model. *Medicina*. 2024;60(12):2025.
128. Kim A, Patel M, Domingo W, Latchford T, Frank M. Treatment With Anakinra After Initially Receiving Tocilizumab for Cytokine Release Syndrome. *Journal of Hematology Oncology Pharmacy*. 2024;14(6).
129. Küçükşahin O, Erden A, Karakaş Ö, Güven SC, Armağan B, Şahiner ES, et al. Comparison of anakinra and tocilizumab in management of severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Turkish journal of medical sciences*. 2022;52(5):1486–94.
130. Lim W-K, Fujimoto C, Ursea R, Mahesh SP, Silver P, Chan C-C, et al. Suppression of immune-mediated ocular inflammation in mice by interleukin 1 receptor antagonist administration. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(7):957–63.
131. Evans LP, Woll AW, Wu S, Todd BP, Hehr N, Hedberg-Buenz A, et al. Modulation of post-traumatic immune response using the IL-1 receptor antagonist anakinra for improved visual outcomes. *Journal of neurotrauma*. 2020;37(12):1463–80.
132. Abbate A, Salloum FN, Vecile E, Das A, Hoke NN, Straino S, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2670–83.