

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

DENEYSEL ÜVEİT MODELİNDE TOFACİTİNİB VE
FİLGOTİNİB'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat ERDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BALBABA

ELAZIĞ
2020

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mehmet Yalnız

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Fatma Ülkü ÇELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BALBABA _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

İTHAF



Aileme...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardım eden kıymetli hocam, aynı zamanda Tez Danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Balbaba'ya, Anabilim Dalı Başkanı olan ve engin tecrübelerinden faydalandığım sayın Prof. Dr. Ülkü Çeliker'e, değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Orhan Aydemir'e, Dr. Öğretim Üyesi Onur Çatak'a, Dr. Öğretim Üyesi Hakan Yıldırım'a,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personellerine teşekkür ederim.

Sevgili Annem ve Babama, biricik Süreyya ve Melek Ablalarıma, sınırsız desteği olan Veysel abime ve canım kardeşlerim Tuba ve Esra'ya,

Desteği ve sevgisiyle sürekli yanımda olan eşim Elif'e ve mutluluk kaynağım Muhammed Sami ve Cüneyd'e,

Sonsuz sevgiler.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, ratlarda endotoksin ile indüklenmiş üveit (EİÜ) modelinde Tofacitinib ve Filgotinib'in koruyucu etkinliğini araştırmaktır.

Çalışmada toplam dört grup ve her grupta 8 denek olmak üzere 32 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tedavi grubu olarak belirlenen Grup III ve IV'e Tofacitinib ve Filgotinib on gün boyunca oral olarak verildi. Onuncu günde II, III ve IV gruplarda Lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu ile EİÜ oluşturuldu. LPS enjeksiyonunu takiben üveit oluşumunun en yoğun olduğu düşünülen 24. saatte bütün gruplarda klinik aktivite skoru değerlendirildi. Daha sonra bütün hayvanlar sakrifiye edilerek sağ gözler histopatolojik inceleme, sol gözler ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemiyle doku homojenatında tümör nekrosis faktör- alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerini tespit için kullanıldı.

Klinik aktivite skoru sham grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti ve tedavi gruplarında anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$). Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, sham grubundaki deneklerin siliyer cisminde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem ve hiperemi belirgindi ($p<0.05$). Bu patolojik bulgular sham grubuna göre tedavi gruplarında anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$). Tedavi grupları kendi arasında, sırasıyla, karşılaştırıldığında zaman bulgular benzer bulundu ($p=0.284$ ve $p=0.929$).

Grup I, II, III ve IV'de TNF- α ELISA düzeyleri sırasıyla; $50,20\pm3,24$, $59,87\pm2,98$, $53,04\pm3,70$, $54,34\pm4,62$ ve IL-6 ELISA düzeyleri sırasıyla; $30,88\pm1,79$, $36,77\pm1,21$, $33,28\pm3,48$, $33,66\pm1,86$ olarak ölçüldü. Tedavi gruplarında TNF- α ve IL-6 ELISA düzeyleri sham grubuna göre önemli ölçüde azaldı ($p<0.05$). Tedavi grupları, sırasıyla, kendi arasında karşılaştırıldığında sonuçlar benzerdi ($p=0.879$, $p=0.985$).

Sonuç olarak tofacitinib ve filgotinib infeksiyöz olmayan üveit gelişimi ve uzun dönemde reaktivasyonları önlemede alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak optimal doz ve yan etki profillerinin ileride yapılacak çalışmalarda daha kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tofacitinib, Filgotinib, Üveit, Tümör Nekrosis Faktör-alfa, İnterlökin-6

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the protective efficacy of Tofacitinib and Filgotinib in Endotoxin induced uveitis (EIU) model in rats.

In the study, 32 Wistar Albino rats were used, with a total of four groups and 8 subjects in each group. Tofacitinib and Filgotinib were given orally to Groups III and IV as the treatment group for ten days. On the tenth day, EIU was created by injection of lipopolysaccharide (LPS) in groups II, III and IV. Following the LPS injection, the clinical activity score was evaluated in all groups at the 24th hour, when uveitis formation is considered to be prominent. Then, all animals were sacrificed and the right eyes were used for histopathological examination, and the left eyes were used to detect tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels in tissue homogenate by ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) method.

The clinical score was higher in the sham group than in all other groups. These findings were reduced in treatment groups compared with the sham group ($p < 0.05$). The ciliary body of the sham group displayed massive inflammatory cell infiltration, edema, and hyperemia compared with the control group ($p < 0.05$). These pathological findings were significantly reduced in treatment groups compared with the sham group ($p < 0.05$). When the treatment groups were compared among themselves, the findings were similar, respectively. ($p = 0.879$, $p = 0.985$)

TNF- α ELISA levels in Groups I, II, III and IV; $50,20 \pm 3,24$, $59,87 \pm 2,98$, $53,04 \pm 3,70$, $54,34 \pm 4,62$ and IL-6 ELISA levels, respectively measured as $30,88 \pm 1,79$, $36,77 \pm 1,21$, $33,28 \pm 3,48$, $33,66 \pm 1,86$. TNF- α and IL-6 ELISA levels decreased significantly in treatment groups compared to sham group ($p < 0.05$). When the treatment groups were compared among themselves, the results were similar, respectively ($p = 0.879$, $p = 0.985$).

As a result, tofacitinib and filgotinib may be an alternative treatment option in the prevention of non-infectious uveitis development and long-term reactivations. However, optimal dose and side effect profiles should be evaluated more comprehensively in future studies.

Keywords: Tofacitinib, Filgotinib, Uveitis, Tumor Necrosis Factor - alpha, Interleukin-6

İÇİNDEKİLER

KAPAK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
RESİM LİSTESİ	xii
KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Üvea Anatomisi	2
1.1.2. İris	2
1.1.3. Siliyer Cisim	2
1.1.4. Koroid	3
1.2. Oküler İmmünoloji	3
1.2.1. Üveal Sistemin İmmünolojik Rolü	4
1.3. Üveit	6
1.3.1. Üveitin Tanımı	6
1.3.2. Üveit Epidemiyolojisi	6
1.3.3. Üveitlerin Sınıflandırılması	7
1.3.3.1. Ön Üveitler	7
1.3.3.2. Orta Üveitler	9
1.3.3.3. Arka Üveitler	10
1.3.4. Üveitlerde Tedavi	11
1.3.4.1. Kortikosteroidler	12
1.3.4.2. İmmün Sistem Üzerine Etkili İlaçlar	13

1.3.4.2.1. Jak-STAT İnhibitörleri	18
1.3.4.2.1.1. Filgotinib	19
1.3.4.2.1.2. Tofacitinib	23
1.3.5. Üveitte Sitokinler	25
1.3.5.1. İnterlökin 6	26
1.3.5.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)	28
1.4. Deneysel Üveit Modelleri	29
1.4.1. Endotoksinle İndüklenen Üveit (EİÜ)	29
1.4.2. Deneysel Otoimmün Üveit (DOÜ)	30
1.4.3. Melaninle İndüklenen Deneysel Üveit (MİDÜ)	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Gruplar	31
2.2. Anestezi Tekniği	32
2.3. Cerrahi Teknik	32
2.4. Üveitin Klinik Değerlendirilmesi	32
2.5. İmmünolojik Değerlendirme	33
2.6. İstatistiksel Analizler	34
3.BULGULAR	35
3.1. Klinik Değerlendirme	35
3.2. Histopatolojik Skarlama	38
3.4. TNF- α Düzeyleri	41
3.5. IL-6 Düzeyleri	41
4.TARTIŞMA	43
5.KAYNAKLAR	53
6.ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Üveit Sınıflandırılması	7
Tablo 2. Ön Kamara Hücrelerinin Derecelendirilmesi	9
Tablo 3. Ön Kamara Bulanıklığının Derecelendirilmesi	9
Tablo 4. Üveit Tedavisinde Kullanılan Kortikosteroidler ve Uygulama Yöntemleri	13



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ön Segmentin Histopatolojik Görüntüsü	3
Şekil 2. Filgotinibin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 3. Tofacitinibin Kimyasal Yapısı	23
Şekil 4. İnterlökin 6'nın kimyasal yapısı	27
Şekil 5. Lipopolisakkarit	29
Şekil 6. Bütün Gruplardaki Örneklerin Klinik Aktivite Skoru	35
Şekil 7. Bütün Gruplardaki Örneklerin Histopatolojik Skoru	38
Şekil 8. Sağlıklı Kontrol Grubunda Normal Görünümlü Ön Segmentin Histopatolojik Görüntüsü	39
Şekil 9. Sham Grubunun Histopatolojik Görüntüsü	39
Şekil 10. Tofacitinib Grubunun Histopatolojik Görüntüsü	40
Şekil 11. Filgotinib Grubunun Histopatolojik Görüntüsü	40
Şekil 12. Bütün Gruplardaki Örneklerin Doku TNF- α Düzeyleri	41
Şekil 13. Bütün Gruplardaki Örneklerin Doku IL-6 düzeyleri	42

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü 36
- Resim 2.** Sham Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü (Ön kamarada yoğun hücre, flare, myozis, iriste damarlanma ve konjonktival hiperemi mevcut) 36
- Resim 3.** Tofacitinib Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü (Ön kamarada azalmış bulanıklık, hücre ve iris damarları izlenmekte) 37
- Resim 4.** Filgotinib Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü (Ön kamarada azalmış bulanıklık, hücre ve iris damarları izlenmekte) 37

KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
ACAID	: Anterior Chamber Assosiciated Immun Deviation
AIA	: Adjuvan Kaynaklı Artrit
ALT	: Alanin Transaminaz
AS	: Ankilozan Spondilit
AST	: Aspartat Transaminaz
AZA	: Azatiyoprin
CAPS	: Kriyopurin İlişkili Periyodik Sendrom
CRP	: C-Reaktif Protein
CH	: Crohn Hastalığı
DAS	: Hastalık Aktivite İndeksi
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DOÜ	: Deneysel Otoimmün Üveit
EİÜ	: Endotoksinle İndüklenmiş Üveit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FD	: Farmakodinamik
FK	: Farmokokinetik
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
GİB	: Göz İçi Basıncı
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IC50	: Maksimum İnhibisyon Konsantrasyonu
IL	: İnterlökin
IG	: İmmünglobulin
JİA	: Jüveil İdyopatik Artrit
KAB	: Kan Aköz Bariyeri
KGB	: Kan Göz Bariyeri
MİDÜ	: Melaninle İndülenen Deneysel Üveit
MMF	: Mikofenolat Mofetil

MTX	: Metotreksat
NO	: Nitrik Oksit
PG	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PLA2	: Fosfolipaz 2
PsA	: Psöriatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RNA	: Ribonükleik Asit
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SC	: Subkutan
SITE	: Göz Hastalıklarında Sistemik İmmüsupresif Kohort Çalışması
SOCS	: Sitokin Sinyalinin Baskılanması
soJIA	: Sistemik Başlangıçlı JIA
SUN	: Standardization of Uveitis Nomenclature
TH	: T Helper
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNFR1	: TNF Reseptör 1
TNFR2	: TNF Reseptör 2
TRADD	: TNFR1 ile İlişkili Death Domain Proteini
TYK2	: Tirozin Kinaz 2
ÜK	: Ülseratif Kolit

1.GİRİŞ

Üveit üveayı oluşturan iris, silyer cisim ve koroidal dokunun inflamasyonudur. Üveit ve bununla ilişkili komplikasyonlar, gelişmiş ülkelerde önlenabilir körlüğün yaklaşık % 10-15'ini oluşturmaktadır (1). Kortikosteroidler üveit tedavisinin temelini oluşturur, ancak oküler ve sistemik yan etkiler üveit tedavisinde uzun süreli kullanımlarını kısıtlar (2). Üveit tedavisinde kortikosteroid olmayan onaylanmış immünomodülatör ilaçlar, hastalığın uzun süreli kontrolünü sağlayabilir (3).

Deneyisel üveit modelleri; hem hastalığın patofizyolojisi hem de alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde faydalanılmaktadır. Endotoksinle İndüklenmiş Üveit (EIÜ), deney hayvanlarına intraoküler, kuyruk damarı, ayak tabanı ve deri altı Lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu yapılmasından 24 saat sonra görülen göze lokalize akut bir inflamasyondur. (4).

TNF- α , metabolik ve immünolojik yanıtlarda önemli bir aracıdır ve inflamasyonda kritik rol oynamaktadır. Üveit geliştiği durumlarda, yüksek seviyelerde TNF- α , kan retinal bariyerini bozarak vasküler geçirgenliği artırır ve ödeme yol açar. TNF- α 'nın, hücrelerdeki Janus Kinaz/Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri (Jak-STAT) yolağı üzerine etkisi gösterilmiştir (5,6).

IL-6 üveit patogenezinde rol oynar. Ratlara rekombinant insan IL-6'nın intravitreal enjeksiyonu akut üveite neden olmuştur (7-9). IL-6 sinyal yolağı JAK2 ile birlikte JAK1'i içerir ve insan hücrelerinde Tirozin Kinaz 2 (TYK2) de katkıda bulunur ve STAT ailesinin aktivasyonuna yol açarlar (10).

Jak-STAT yolu, sitokin, büyüme faktörü ve hormonun hücre içi sinyallerine aracı olduğundan bu yolağı inhibe eden ajanların non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (11,12). Tofacitinib ve Filgotinib Jak-STAT yolağını inhibe ederek etki gösteren iki yeni ajandır. Tofacitinib JAK1 ve JAK3 yolağı üzerinden etki gösterirken, Filgotinib JAK1'i içeren yolağı inhibe etmektedir (13,14).

Üveit, yaş aralığı olarak toplumda aktif olarak çalışan, üretken kesimi etkileyen bir toplum sağlığı problemidir. Bu hastalığa karşı koruyucu tedaviler

kişilere sağlıklı bir yaşam ve sosyal çevreden uzak kalmayarak iş hayatının devamına fayda sağlar.

Bu çalışmanın amacı, ratlara oral yoldan on gün boyunca tofacitinib ve filgotinib verildikten sonra EIÜ modeli oluşturup, ELISA yöntemiyle TNF- α ve IL-6 düzeylerini doku homojenatında değerlendirmek, klinik ve histopatolojik olarak tedavi gruplarının üveit oluşumu üzerine koruyucu etkisini araştırmaktır.

1.1.Genel Bilgiler

1.1.1 Üvea Anatomisi

İris, siliyer cisim ve koroid üveal anatomiyi oluşturur (Şekil 1).

1.1.2 İris

Kornea ile lens arasında olup, üveal dokunun en önünde yerleşmiştir. Yaklaşık 21 mm çapında, pigmentli, ince ve kontraktıl bir diyaframa benzerdir. İris yüzeyinin normalde kriptalar ve birbirine bağlı trabeküler bir yapısı mevcuttur. İris kolareti, stromayı pupiller ve siliyer olmak üzere ikiye ayırır. Pupiller bölgede dilatatör ve sfinkter kası mevcuttur. Sfinkter kas, pupiller kenara komşu, 1 mm genişlikte bir düz kas demetidir. Parasempatik sistem tarafından innerve edilmektedir. Aydınlik, konverjans ve uyku bu kası uyaran fizyolojik koşullardır. Dilatatör kas miyoepitelial hücrelerden oluşur. İnervasyonu servikal sempatik gangliondan gelen miyelinsiz sempatik liflerle sağlanır. Karanlık ve sempatik aktivasyon, bu kasın fizyolojik uyaranlarının başlıcalarıdır.

İris, pupillanın ışıktaki daralma ve karanlıkta genişleme özelliği nedeniyle, göze giren ışık miktarını ayarlama yeteneğine sahiptir. Pupilla çapı uyaranlara bağlı olarak 1-8 mm arasında değişebilmektedir. Pupilla, retinaya düşen ışık miktarını düzenleyerek görsel uyuma katkıda bulunmaktadır (15).

1.1.3 Siliyer Cisim

Siliyer cisim, önde pars plikata, arkada pars plana olmak üzere iki parçadan oluşur. Pars plikata 2 mm genişlikte olup yetmiş kadar siliyer çıkıntıdan oluşur. Siliyer çıkıntılar ortadan damarsal siliyer stroma ve bunu çevreleyen iki sıra dizilmiş siliyer epitelden oluşur. Siliyer epitelin dış tarafı pigmentsiz, iç tarafı pigmentli yapıya sahiptir. Aköz humor, dış pigmentsiz epitelin hücreler arası duvarında kan aköz bariyerine bağlı olarak oluşur. Pars plana, pars plikatadan sonra gözün içine doğru uzanan 4 mm genişliğinde düz parçasıdır. İç katı, kübik

epitel hücreleri, dış katı ise pigmentsiz epitel hücrelerinden oluşur. Pigmentsiz epitel hücreleri asit mukopolisakkarit salgılayarak, vitreus ana maddesini oluşturmaktadır. Siliyer cisim, aynı zamanda skleraya paralel uzanan ve sklera mahmuzuna tutunan longitudinal, ışınal seyreden radial ve pupillaya paralel seyreden sirküler demetlerden oluşan siliyer kasları içermektedir (16).



Şekil 1. Ön Segmentin Histopatolojik Görüntüsü

1.1.4 Koroid

Koroid, nöroretina ile skleral kılıf arasında bulunur ve önde ora serrata ile bitmektedir. Kalınlığı ora serratada 0.10 ile 0.22 mm arasında değişmektedir. Koroid, vücudun en fazla kan dolaşımına sahip dokusu olup retina dış katlarının oksijenasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar (16).

1.2. Oküler İmmünoloji

Kornea ve nörosensöryel retina gibi dokular yıkıcı bir inflamasyondan sonra kendilerini yenileme özelliğine sahip değildir. Bu nedenle, görme aksına ve görme için gerekli hücrelere zarar vermeyecek şiddette bir immün cevap gereklidir.

Gözün “immünolojik imtiyazı”, hassas oküler dokuya zarar verebilecek bağışıklık savunma mekanizmalarını azaltır ve / veya önler. İmmünolojik imtiyaz dokuyu işgal eden organizmaya karşı yeterli immün koruma sağlamaya çalışırken, aynı zamanda bu cevabın konak dokuya hasar vermesini engelleyerek dokuyu korumaktadır (17). Siliyer cisimdeki nonpigmente epitelyum hücreleri arasındaki zonula occludens ve iris damar endoteli kan aköz bariyerini (KAB) oluşturur. Gözün dış tabakası immünojenik etkisi olan konjonktiva ile iç kısmı ise ön kamara ve retina istenmeyen molekülleri engelleyen vasküler yapıya sahip kan göz bariyeri (KGB) ile sarılmıştır. İnflamasyona bağlı olarak KGB ve KAB hasarlanınca lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar mediyatör salınımı gerçekleşir. Bu salınım daha fazla hücre kemotaksisi ve inflamasyonun şiddetlenmesine yol açar.

Ön kamara ile ilgili immün sapma ACAID (anterior chamber associated immun deviation) terimi ilk defa 1980’li yıllarda kullanılmıştır. ACAID; bir memeli gözünün ön segmentinde bir antijene karşı gelişen, antijen spesifik periferal immünomodülatör mekanizmadır. İris ve siliyer cisimde bol miktarda antijen sunucu hücreler olan makrofaj ve dendritik hücreler vardır ve ACAID cevabından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Ön kamaraya özgü olan bu sistem, görme aksı hasarının engellenmesi için adapte olmuş fizyolojik bir durumdur. Bu adaptasyon sonucu immün yanıt gelişirken bile görme korunur (17).

1.2.1. Üveal Sistemin İmmünolojik Rolü

Üvea pek çok immünolojik ajan tarafından hedef alınır. Elastik ve kollajen materyal koroidal damarların yapısının büyük çoğunluğunu oluşturur. Bruch membranı koryokapillaris retina pigment epitelinden (RPE) ayıran ince bir zardır. Bruch membranı da kollajen ve elastikten zengin olduğundan bu dokuları etkileyen hastalıklardan etkilenebilmektedir (18).

Üveal dokuya komşu olan vitreus, kandan anatomik olarak izoledir. Ancak içerisindeki yüklü proteinleri bağlayabilme özelliğine sahiptir. Bu proteinler lökositlerin bağlanması için antijen görevi üstlenmektedir. Vitreus, Tip II kollajenden zengin olduğu için özellikle bu kollajene karşı bağışıklık yanıtının baskın olduğu hastalıklarda bir otoantijen görevi görebilir. İris ve siliyer cisimde

plazma hücresi, eozinofil ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) bulunmamaktadır ancak bol miktarda makrofaj ve dendritik hücreler vardır. Bunlar göze antijenik bir uyarı geldiğinde gözü trabeküler ağ yoluyla terk ederek ACAID cevabını oluştururlar (19). Arka üveada normal şartlarda eozinofil ve nötrofil bulunmaz ancak iyi gelişmiş bir lenfatik drenaj olmamasına rağmen hem retina hem de koroid, antijen sunan hücreler açısından zengin bir yapıya sahiptir. Arka üveada hastalık durumunda tüm inflamatuvar hücreler olaya katılmaktadır. Üveit oluşması durumunda antijenin verilme şekli, dozu, kimyasal yapısı, adjuvan kullanımı ve reaksiyonun olduğu canlının türü histopatolojik cevabı etkileyen faktörlerdir.

Üveal aşırı duyarlılık reaksiyonları dört şekilde gelişebilir:

Tip I (Anafilaktoid) Reaksiyon: Nadir rastlanır. Ön kamarada ve siliyer cisim etrafında saniyeler ve dakikalar içinde çok sayıda nötrofil bulunması ile karakterize olup, arka üvea reaksiyona fazla katılmaz. Immünglobulin (Ig) E antikor cevabı ile ilişkilidir.

Tip II (Sitotoksik) Reaksiyon: Hücre zarı antijenlerine karşı oluşan antikorun kompleman sistemini uyararak dokuda yıkıma neden olduğu duyarlılık tipidir. Bakteriyel lipopolisakkaritin intravitreal enjeksiyonu ile yaratılan lokal endotoksin nedenli üveite bağlı ACAID indüklenmesi çalışmalarda yıllardır başarıyla uygulanmaktadır.

Tip III (İmmün Kompleks) Reaksiyonu: Antijen antikor kompleksine bağlı oluşur. Toksoplazma koryoretinitinde görülen periarteryel eksudalar, Behçet hastalığının tıkaçıcı vaskülit ve gözü etkileyen çoğu romatizmal hastalık durumunda antijen-antikor kompleksleri bulunur. Arthus reaksiyonu ile ilişkili olan reaksiyon tipidir.

Tip IV (Hücresel) Reaksiyon: Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Sarkoidoz, sempatik oftalmi ve Vogt-Kayanagi-Harada sendromu örnek verilebilir. Üveal ve retinal antijenlere karşı hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görev yapan ana hücreler T lenfositler olup, üveitli hastaların aköz örneklerinde monosit kemotaksisi de belirgindir. Bu tip reaksiyonda mikroskopik olarak üvea çok sayıda mononükleer hücre ve az sayıda nötrofil içerir.

Deneyisel üveitlerin immunohistolojik incelemelerinde T hücrelerinin inflamasyonun erken döneminde baskın olduğu ancak diğer inflamasyonun bileşenlerinin de bölgeye göç ettiği gösterilmiştir. İnflamasyon olan bölgede CD

4+ T hücrelerinin yanı sıra bol miktarda proinflamatuvar sitokinler, interferon- γ , IL-2, TNF- α ve IL-6 bulunmaktadır. Bu deneysel modellerde antijen göz içinde yer alan antijen sunan hücrelere T lenfositler aracılığıyla sunulmakta ve salınan sitokinlerle bölgeye lenfosit göçü artmaktadır (9).

1.3 Üveit

1.3.1 Üveitin Tanımı

Üvea sözcüğü Yunan dilinde üzüm anlamına gelen Uvea'dan gelmekte ve esas olarak iris, siliyer cisim ve koroid dokularını tanımlamakta, “it” veya “itis” ekleri ile de bu dokuların inflamasyonu anlatılmaktadır. Üveit, üvea dokusunun inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır (20).

Üveitin etiyolojik tanısının temeli klinik muayenedir. Bir üveit vakasının iyi değerlendirilmesi, belirli etiyolojilere göre hızlı bir şekilde tanı konulmasına yardımcı olabilir. Üveitin anatomik sınıflandırılması, progresyon şekli, unilateral veya bilateral olması uygun tanı ve tedavi için gereklidir. İlave olarak, üveitin granülomatöz olup olmadığını tanımlamak gerekir, bu da her zaman kolay olmasa bile olası etiyolojilerin sayısının filtrelenmesini sağlar.

1.3.2 Üveit Epidemiyolojisi

Üveit, prevalansı 38/100000, insidansı ise yaklaşık 17/100000 olarak bildirilmektedir (21). Ön üveitler, tüm üveit hastalarının içinde en sık rastlanılan üveit tipidir (22). Orta üveitler, tüm üveitlerin % 4-16'sını oluşturur, sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri tutar (23).

Yalçındağ ve arkadaşlarının yaptıkları BUST çalışmasında; ülkemizde anatomik olarak ön üveit (%44,3) en sık görülürken, bunu panüveit (%26,7) ve arka üveit (%19,9) izlemektedir. İntermediyer üveit ise %9,1 ile en az görülmektedir. Bununla birlikte, pediatrik hastalarda intermediyer üveit, ön üveiti (%39,8) takiben en sık görülen ikinci (%27,2) anatomik formdur. Üveitin anatomik sınıflandırması her iki cinste eşit oranda izlenmiştir.

Yine aynı çalışmada enfeksiyöz olmayan üveitler %76,1, enfeksiyöz üveitler ise % 15,6 oranında tespit edilmiştir. Enfeksiyöz olmayan olgular arasında Behçet hastalığı (%33) önde gelen tanı iken, bunu sırasıyla idiyopatik olgular (% 25,6), Fuchs üveiti (%8,2) ve ankilozan spondilit (%7,7) (AS) izlemektedir. Behçet hastalığı olan hastalar arasında erkek baskınlığı (%67,9)

mevcuttur. Erkek hastalarda önde gelen tanı Behçet hastalığı (%33) iken, kadın hastalarda idiyopatik üveit (%22,9) olarak bulunmuştur.

Enfeksiyöz etiyolojiler arasında en yaygın olanı toksoplazma retinokoroiditi (%45) ve varsayılan herpetik ön üveittir (%38,5). Oküler tüberküloz, 761 enfeksiyöz olgunun sadece 33'ünü (%4,3) oluşturmaya rağmen en sık üçüncü tanıdır. Yaşlı hastaların üçte birine idiyopatik üveit, %16,4'üne herpetik ön üveit, %9,7'sine Behçet hastalığı tanısı konmuştur (24).

1.3.3 Üveitlerin Sınıflandırılması

Üveit hastalığının birbirleriyle iç-içe geçmiş klinik bulgularla seyretmesi, açık ve kolay anlaşılabilir ve tüm ihtiyaçlara yanıt verebilen bir sınıflama yapılmasını zorlaştırmaktadır (20). Tablo 1'de üveitlerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. Üveit Sınıflandırılması

Yaş	Anatomik	Klinik Seyir	İnflamatuvar Yanıt	Etyolojik
Çocukluk çağı	Ön	Hiperakut	Granulomatöz	İdyopatik
Genç erişkin	Orta	Akut	Nongranulomatoz	Enfeksiyöz kökenli
Erişkin	Arka	Kronik		Non enfeksiyöz kökenli
Yaşlılık çağı	Panüveit	Tekrarlayan		

1.3.3.1 Ön Üveitler

Ön üveitlerde, iris ve siliyer cismin ön kısmı tutulur. Gözde kızarıklık, sulanma, ışığa karşı hassasiyet, görmede azalma ve ağrı semptomları izlenir. Kırmızı göz, göz acillerinin başlıcasını oluşturur (25). İris ve siliyer cisim inflamasyondan etkilenen bölgeler olup, inflamasyon ön kamaraya sınırlı ise iritis, lens arkası alana yayılmış ise iridosiklit olarak tanımlanır.

Ön üveit %44,3 ile ülkemizde en sık olarak görülen üveit formunu oluşturmaktadır. Çoğunlukla tek atak şeklinde görülür ve uygun tedavi ile atak baskılanır, ancak bazen rekürren veya kronik forma dönüşebilir (24). Fotofobi, sulanma, kızarıklık, görme azalması ve ağrı başlıca görülen semptomlardır. Ağrı, inflamasyona bağlı gelişen siliyer cismin spazmıyla ilgilidir. Ağrı şiddeti siklit

komponenti ile koreledir. Siklit ne kadar artarsa ağrı o düzeyde şiddetlenir. Ağrı trigeminal sinirin innerve ettiği bölge boyunca yayılır. Akomodasyon ve pupilla hareketleri ağrıya sebep olduğundan dilatasyon, ağrıyı azaltır (25)

Ön kamaradaki iltihabi hücre ve proteine bağlı gelişen bulanıklıklar görme kaybında artışa yol açar. Ayrıca bazen gelişebilen maküler ödem de görme azalmasına neden olabilir. Konjonktivada gelişen ve limbus boyunca 360 derece seyreden hiperemi silyer enjeksiyon olarak adlandırılır. Limbus boyunca hiperemiye neden olan bu damarlar anterior silyer arterin dallarından köken alır ve bu tip hiperemi vazokonstrüktörlere cevap vermez. Damarlardaki dilatasyon, histamin ve serotonin salınımına sekonder gelişir. Akut atak esnasında salınan prostaglandinler myozise neden olur. İris stroması da inflamasyona bağlı ödemlenip silikleşebilir. Herpetik üveitte iris yapısında sektöryel atrofi görülebilir ve bu bölgelerde pigment azalması izlenebilir (25).

Granülomatoz hastalıklarda pupil kenarı veya iris üzerinde nodüller (Koeppe, Busacca) görülebilir ve bunlar granülomatöz hastalık belirtisi olarak kabul edilir. Keratik presipitatlar aköz hümörde dolaşan iris pigmentleri, oluşan inflamatuvar hücreler ve fibrin gibi maddelerin kornea endoteli üzerine oturmasıyla oluşur. Granülomatöz iridosiklitlerde beyaz-gri renkte, daha iri yapıda olabildiklerinden koyun yağına benzetilmektedir (mutton fat). Keratik presipitatlar, genellikle inflamasyon gerilediğinde kaybolurlar ancak bazen endotelde iz bırakabilirler. Ön üveitlerde silyer cismin inflamasyonuna bağlı aköz hümör oluşumu azalabileceğinden başlangıçta göz içi basınç (GİB) düşebilir ancak trabeküler ağın debris ve hücrelerle geçişinin engellenmesiyle GİB yüksekliği izlenebilir.

Ön üveitlerde gelişen inflamasyon veya kullanılan ilaç tedavisine bağlı en çok arka subkapsüler olmak üzere katarakt sık izlenmektedir (25). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada üveite bağlı gelişen katarakt oranı %16,2 olarak bulunmuş ve bunun başka çalışmalarla da uyumlu olduğu belirtilmiştir (24). Ön kamaradaki inflamatuvar hücreler (tyndall fenomeni) ve ortama sızan protein sonucu oluşan flare, iltihabi aktivitenin şiddetini göstermesi açısından sınıflandırılmıştır. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) çalışma grubunun verilerine göre ön kamara hücre ve bulanıklık derecelendirilmesi Tablo 2 ve 3'te verilmiştir (26).

Silier cisim ve koroid inflamasyonu ile hücreler vitreusa taşabilir. Ön üveitlerde hücre yoğunluğu lens arkasında iken, arka üveitlerde arka vitreus ve alt kadrana doğru oluşur. Akut inflamasyonlarda, vitreus içinde hücreler tek tük görülebilir (25).

Tablo 2. Ön Kamara Hücrelerinin Derecelendirilmesi

Derece*	Alandaki hücre sayısı**
0	<1
0.5	1-5
1	6-15
2	16-25
3	26-50
4	>50
*Hipopiyonun varlığı yokluğu ayrıca belirtilmelidir.	
**Slit-lamp ile 45-600 açıyla 1x1 mm'lik alan	

Tablo 3. Ön Kamara Bulanıklığının Derecelendirilmesi

Derece	Tanım
0	Yok
1+	Hafif
2+	Orta (iris ve lens detayları seçiliyor)
3+	Belirgin (iris ve lens detayları bulanık)
4+	Şiddetli (fibrinöz veya plazmoid aköz)

1.3.3.2 Orta Üveitler

İntermediyer üveit; üveit hastalarının %8 ile %22'sini oluşturur. Herediter bir hastalık olmayıp her iki cinste eşit oranda görülmektedir. Çoğunlukla çocukluk ve genç erişkinlik döneminde daha sık olarak görülmektedir. İnflamasyonun vitreusda belirgin olduğu üveitlerdir. Retinanın periferi ile siliyer cismin arka kısmının tutulmasıyla karakterizedir. Ön segment, retina ve optik disk de tutulabilir. Hastalar görme bulanıklığı ve görüş alanında hareketli yuvarlak görüntülerden (floaters) yakınır. Bazen inflamatuvar birikintiler altta vitreus

tabanı, periferik retina ve pars plana bölgesinde bir araya gelerek pars plana eksudası (snowbanks) görünümüne neden olabilir. Kar topu opasiteler (snowball) ise en fazla alt periferde yer alırlar (27). Ön segment iltihabına ait klinik bulgular hafif veya hiç yoktur. Pupil dilatasyonu ile ayrıntılı olarak periferik retina taranmaz ise tanı atlanabilir. Vitreus hücreleri orta üveitin en karakteristik özelliğidir. Ağır vakalarda vitreus bulanıklığı nedeni ile retina iyi değerlendirilemeyebilir. Hastaların %10-32'sinde vaskülit bulguları bildirilmiştir. Hastalık yaşı ilerledikçe bilateralite yükselir fakat diğer gözün tutulması için seneler geçmesi gerekebilir. Görme keskinliği vitritis veya maküla ödemeine bağlı azalabilir. Vitreus kanaması ani görme kaybına sebep olabilir. Bazen uzun süreli tutulumla bağlı band keratopati görülebilir. Ön kamara reaksiyonu 2 (+)'i geçmez. Periferik anterior sineşi veya posterior sineşi izlenebilir (27).

Tanı klinik bulgularla konur. Tanı için laboratuvar testlerine genellikle ihtiyaç yoktur. Lyme hastalığı, tüberküloz, sifiliz, kedi tırmığı hastalığı, multiple skleroz ve sarkoidoz gibi granülomatoz hastalıkları dışlamak için etiyoloji araştırılmalıdır. Yetişkinlerde etiyolojide herhangi bir neden bulunamazsa idiopatik intermediyer üveit, çocuklarda ise pars plana eksudası ve kar topu opasitesi mevcutsa ve etiyolojide herhangi bir neden bulunamazsa pars planit olarak adlandırılır. Fundus florescein anjiyografi vasküler tutulumu ve maküla ödemi teyit etmek için kullanılmaktadır. Bir çalışmada 26 hastanın 52 gözü incelenmiş ve %77,7'sinde kapiller kaçak, %69'unda optik disk hiperfloresansı, %50'sinde kistoid maküla ödemi, %42,7'sinde venöz boyanma belirlenmiştir (28).

Tedavide tutulumun tek taraflı olduğu olgularda ilk seçenek perioküler kortikosteroidlerdir. Perioküler kortikosteroid enjeksiyonuna rağmen klinik tabloda düzelme olmazsa, bilateral tutulum mevcutsa ve görmenin ciddi düzeyde etkilendiği durumlarda oral kortikosteroidler kullanılmalıdır. Oral kortikosteroidler genellikle 1 mg/kg/gün dozunda başlanır. İki hafta sonra klinik tablodaki iyileşmeye paralel olarak doz azaltılarak tedavi 4-6 hafta sürdürülür. Metotreksat (MTX) ve azatiyoprin (AZA) gibi antimetabolitler de intermediyer üveit tedavisinde kullanılan ilaçlardır (27).

1.3.3.3 Arka Üveitler

Gözün retina ve koroid katmanında belirgin olmak üzere arka segmentle sınırlı kalan üveitlerdir. Ön üveitlerde beklenen kırmızı göz, ağrı gibi semptom ve bulgular arka üveitlerde beklenmez. Ülkemizde tüm üveitlerin %19,9'unu arka üveitler oluşturmakta ve bu gruptaki olguların en sık nedeni olarak Behçet hastalığı yer almaktadır. Avrupa'da ise daha çok idiyopatik üveitler ve enfeksiyonlar gibi etkenler ilk sıralarda gözlenmektedir (24).

Posterior üveit, görme kaybı ile en çok ilişkili üveit türüdür ve genellikle ağrısızdır. Posterior üveitin enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenleri olabilir. Enfeksiyöz nedenler arasında bakteriyel, fungal, parazitik ve viral enfeksiyonlar bulunur. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında immünolojik problemler, allerjiler, maligniteler ve bilinmeyen nedenler yer alır. Posterior üveitin ilişkili olduğu bazı durumlar Behçet sendromu, Lyme hastalığı, sarkoidoz ve psöriasis hastalığıdır. Posterior üveit izole bir durum olarak veya vücut sistemlerini etkileyen diğer hastalıkların (sistemik) bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Bu durum erkek ve kadınları eşit oranda etkiler. Hemen hemen her yaşta görülebilir, ancak en sık 20 ile 50 yaşları arasında ortaya çıkar.

Tanıda ilk adım, immünolojik ve/veya enfeksiyöz koşulların rolünü belirlemektir. Herpes virüsü, toksoplazmoz, toksokariyazis ve spiroketler gibi bulaşıcı ajanlar için serolojik testler yararlıdır. Akciğer grafileri sarkoidoz veya tüberkülozu saptayabilir. Sistemik veya merkezi sinir sistemi tutulumu varsa veya büyük hücreli lenfomadan şüpheleniliyorsa, beyin görüntüleme çalışmaları ve lomber ponksiyon kullanılabilir (20).

1.3.4 Üveitlerde Tedavi

Üveit hastalarında tedavi verilmeden mevcut klinik durum detaylı olarak değerlendirilmeli ve tanı konulmasına yönelik gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Hastaya, verilecek ilaçların aylar hatta yıllar boyunca kullanılması gerekebileceği, oluşabilecek yan etki ve toksisiteye yönelik bilgiler ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır. Enfeksiyöz olmayan üveitlerde steroidler ve immün sistem üzerine etkili ilaçlar kullanılırken, enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde öncelikle etkene yönelik ilaçlar başlanmaktadır. Tedavi uygulamaları lokal ve sistemik olarak iki farklı yolla yapılabilir (29).

1.3.4.1.Kortikosteroidler

Oküler inflamasyonu tedavi etmek için kortikosteroidlerin kullanımı, hipofiz kaynaklı adrenokortikotropik hormonun sistemik uygulanmasının üveitli hastalarda önemli bir iyileşmeye neden olduğu durumlarda başlamıştır.

Oküler inflamatuvar yanıtlara sitokinler, nöropeptitler ve lipit türevi maddeler gibi çeşitli faktörler aracılık eder. Bunlardan araşidonik asit (AA) metabolitleri en çok dikkat çekenlerden birisidir. AA, hücre zarlarının fosfolipid çift tabakasında bulunur ve mekanik veya kimyasal uyarılara yanıt olarak fosfolipaz A2'nin (PLA2) enzimatik etkisi ile salınır. Sitozolde mevcut olduğunda, AA siklooksijenaz ve lipooksijenaz olmak üzere iki ana yolla metabolize edilir. Her iki yol da konjonktiva, kornea ve üvea hücrelerinde gösterilmiştir. Bu yolların başlıca ürünleri arasında prostaglandinler (PG), tromboksanlar (siklooksijenaz yolu tarafından üretilen), hidroksi-eikosatetraenoik asitler ve lökotrienler (üretilen lipooksijenaz yolu ile) bulunur. Hem hidroksi-eikosatetraenoik asitler hem de lökotrienler, inflamatuvar hücreler için kemoatraktif moleküller olarak işlev görürken, lökotrienlerin vasküler geçirgenlik üzerinde ek bir doğrudan etkisi vardır.

Kortikosteroidler, kolesterolden türetilen lipofilik 21-karbon proteinleridir. Hem endojen hem de eksojen uygulanan kortikosteroidler intrasitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlanır. Bağlandıktan sonra kortikosteroidler, bir şaperon proteini serbest bırakmak ve DNA bağlama bölgesini ortaya çıkarmak için reseptörün üçüncül konformasyonunu değiştirir. Daha sonra kortikosteroid-reseptör kompleksi çekirdeğe taşınır ve burada glukokortikoid tepki elemanları adı verilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. Bu motiflerle etkileşim, hücre gen ekspresyonunu ve nihayetinde protein sentezini değiştirir (30).

Kortikosteroidlerin yan etkileri, kilo alımı, cushingoid görünüm, enfeksiyona yatkınlık, sıvı tutulumu, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, mide ülseri, kemik erimesi, glokom ve katarakt olarak sayılabilir (31).

Kortikosteroidler üveitlerin tedavisinde ilk sırada yer almakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 4). Hastanın durumuna göre lokal (topikal, peribulber, intravitreal) ve sistemik olarak uygulanabilir. Tedavide başarısızlık

çoğunlukla yeterli dozda verilmemesi, uygun süre devam edilmemesi, ani ve hızla kesilmesi sonucu oluşmaktadır (32). Topikal steroidler çoğunlukla kornea ve ön kamaraya geçiş miktarları ile uyumlu olarak ön üveitlerde kullanılırlar (33).

Tablo 4. Üveit Tedavisinde Kullanılan Kortikosteroidler ve Uygulama Yöntemleri (32).

Kortikosteroid Türü	Uygulanma Yöntemi
Prednizolon asetat (%1), deksametazon alkol (%0,1)	Antienflamatuar etkili, topikal kullanılır
Prednizolon (1 -.25 mg/kg/gün)	Antienflamatuar etkili, oral kullanılır
Metilprednizolon (1, 1.5 mg/kg/gün)	Antienflamatuar etkili oral, intravenöz, pulse (1 gr/gün)
Deksametazon sodyum fosfat (1, 1.5 mg/kg/gün)	Oral, intravenöz, subkonjonktival uygulanır
Triamsinolon asetonid (40 mg)	Perioküler, intravitreal (0,2 mg)

İntraoküler neovasküler, ödematöz ve inflamatuvar hastalıklarda ve kronik dirençli üveitlerde deksametazon ve triamsinolon asetonid gibi intravitreal steroidler iyi bir tedavi seçeneğidir (34). İntravital steroid uygulanmasının katarakt ve glokom gibi yan etkilerinin daha sık geliştiği bildirilmiştir (35). Yüksek oral steroid tedavisine rağmen yanıt alınamaması veya katarakt gelişimi, glokom, osteoproz, hipertansiyon ve diğer yan etkiler gelişen hastalarda immünsupresif tedavi uygulanabilir.

1.3.4.2 İmmün Sistem Üzerine Etkili İlaçlar

Bu tür ilaçlar mevcut klinik tablonun düzelmesi yönünde uzun sürede sonuç vermektedir. Yüksek oral steroid tedavisine yanıt alınamaması veya yan etkileri nedeniyle uygulanmaktadır. Çoğunlukla belirli sürelerde düşük doz steroidlerle kombine kullanılıp daha sonra steroid tedavisi kesilerek mevcut tedaviye devam edilmektedir (29).

Antimetabolitler:

Azatiyoprin (AZA); imidazolil türevidir ve pürin sentez yolunu bloke ederek etkisini göstermektedir. T ve B lenfositlerin sayısını, IL-2 ve IgM sentezini azaltır (36). AZA, günde kg başına 1 ila 3 mg'lık dozda oral olarak uygulanır. En

etkili doz günlük 2kg/mg'dır. AZA'nın en önemli yan etkisi, düşük dozaj aralığında kullanıldığında geri dönüşümlü kemik iliği supresyonu ve hepatotoksisitedir. En yaygın yan etkiler, hastaların %25'inde görülen gastrointestinal rahatsızlık, bulantı ve daha az yaygın kusma şeklinde kendini gösteren gastrointestinal intoleranstır ve tedavinin kesilmesine neden olabilir (3). Posterior idiyopatik üveitlerde ve Behçet hastalarında tercih edilmektedir (37). AZA kullanırken, her 4 ila 6 haftada bir tam kan sayımı ve trombosit sayımı yapılmalıdır. Ayrıca karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)] 12 haftada bir yapılmalıdır (3).

Metotreksat (MTX); enfeksiyöz olmayan üveitlerde oral, parenteral ve göz içi enjeksiyon olarak kullanılmaktadır. Dihidrofolat redüktazı inhibe eden bir folat antagonistidir. Bu enzim nükleik asit sentezinde kritik öneme sahiptir ve bu nedenle MTX hızlı hücre büyümesini ve çoğalmasını engeller. MTX haftada bir kez 7,5 ila 25 mg arasında değişen bölünmemiş tek bir dozda uygulanır. En yaygın doz haftada bir kez 15 mg'dır. En sık oral yoldan verilmesine rağmen, bazı durumlarda kas içi veya deri altı enjeksiyonuyla yan etkileri en aza indirilebilir. MTX tedavisinin etkisinin tam olarak ortaya çıkması altı ila sekiz hafta sürer (38). MTX tedavisinin başlangıcında, tam kan sayımı, biyokimya profili, hepatit markerları bakılmalı ve tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri her bir - iki ayda bir değerlendirilmelidir. MTX'in en ciddi yan etkileri hepatotoksite, sitopeni ve interstisyel pnömonidir. En sık görülen yan etki gastrointestinal sistem üzerinedir ve hastaların %5 ile %25'inde bulantı, stomatit ve anoreksi görülür (3).

Mikofenolat mofetil (MMF); B ve T lenfositlerin çoğalmalarını pürin sentezini engelleyerek inhibe etmektedir (39). İnosin-50-monofosfat dehidrojenaz inhibitörü olan mikofenolik asidin bir ön ilacıdır. MMF genellikle günde iki kez 1 g oral dozda kullanılır. Gastrointestinal problemler en sık yan etkileridir. Hastalar ilk ay haftalık olarak, daha sonraki iki ay iki haftada bir tam kan sayımları ile takip edilmelidir (3,40).

T-hücre (Kalsinörin) İnhibitörleri:

Siklosporin A; esas etkisi T lenfositler üzerinedir. IL-2 ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkisini göstermektedir (41). Görmeyi tehdit eden, uzun süreli kortikosteroidleri tolere edemeyen enfeksiyöz olmayan üveitler,

retinayı da kapsayan tekrarlayıcı ataklarla seyreden Behçet üveiti ve Vogt - Koyanagi - Harada hastalığında kullanılmaktadır (41). Oküler hastalık için, siklosporin genellikle günde kg başına 2 ila 5 mg'lık bir dozda verilir (3). En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Hipertansiyon, hepatotoksisite, myalji, gingival hiperplazi de görülebilen diğer yan etkileridir (36).

Takrolimus; Görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde ve Behçet hastalığında kullanılır. Nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve hiperglisemi başlıca yan etkileridir (39).

Alkilleyici Ajanlar:

Siklofosfamid ve Klorambucil; Bu ilaçlar artık potansiyel toksisiteleri ve biyolojik ajanlarla hedefe yönelik tedavinin mevcut olması nedeniyle üveit hastalarında nadiren kullanılmaktadır. Her ikisi de alkilleyici ajanlardır ve DNA replikasyonuna müdahale ederek ve DNA'ya zarar vererek işlev görürler, bu da hücre döngüsünün durması ve hücre sel apoptoz ile hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin fonksiyonu üzerinde bir immünoşüpresan etkiye neden olur. Oral olarak, siklofosfamid günde kg başına 1 ila 3 mg olarak verilir. Birçok klinisyen tedaviye günde kg başına 2 mg'la başlar ve doza ve toksisiteye bağlı olarak dozu ayarlar. Günlük dozaj tipik olarak toksisite için 25 ile 50 mg azaltılır (3). Wegener granülomatozisi, poliarteritis nodosa gibi hastalıklarda öncelikle tercih edilmektedir (39). Siklofosfamid ve Klorambucil ile görülen en yaygın yan etki doza bağımlı, geri dönüşümlü ve yaşlı bireylerde daha yaygın olarak görülen kemik iliği supresyonudur (42). Nadiren, geri dönüşümsüz kemik iliği aplazisi oluşabilir. Özellikle herpes zoster gibi fırsatçı viral enfeksiyonlara yol açabilir (3).

Anti-TNF Etkili İlaçlar :

İnfliksimumab; TNF- α 'yı bloke eden monoklonal bir antikordur. Üveitin yaygın görüldüğü birçok sistemik hastalıkta ve idiyopatik üveit formları olan hastalarda kullanılmaktadır. Juvenil idiyopatik artrit (JIA), spondiloartrit, Crohn hastalığı (CH), sarkoidoz ve Behçet hastalığında kullanılmıştır. Sekiz üçüncü basamak üveit merkezinden prospektif veriler 50 hastada analiz edilmiş, 1. yılda, üveoretinit %69 oranında tam iyileşmiş, %23 oranında bir miktar iyileşmiş, %8 oranında değişmemiş ve hiçbirinde kötüleşmemiştir (43). Adalimumab üveit

tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı almadan önce JİA hastalarında, üveit tedavisinde sıklıkla infliksimab kullanılmıştır. Çocuklarda inatçı üveiti kontrol etmek için agresif tedavinin önemine odaklanan ilginç bir retrospektif çalışmada, kronik üveitli 17 çocuğa yüksek doz infliksimab (10-20 mg / kg / doz) uygulanmış, 17 hastanın tümü hızlı bir düzelme gösterirken, ikinci infüzyondan sonra 13 hastada hiçbir inflamasyon gözlenmeden dramatik ve hızlı bir tepki görülmüştür (44). En sık bildirilen yan etkiler deri döküntüsü ve yorgunluktur (45).

Adalimumab; birçok otoimmün hastalığın tedavisi için onaylanmış TNF'ye karşı insan monoklonal bir antikor olup, aynı zamanda inatçı üveit tedavisinde de kullanılmış ve yakın zamanda enfeksiyöz olmayan orta, posterior ve panüveit tedavisi için onaylanmıştır (45). VISUAL I ve VISUAL II, üveit tedavisinde adalimumabın onaylanmasında rol oynayan çalışmalardır. VISUAL I çalışmasında enfeksiyöz olmayan ve en az 2 haftalık oral prednizon tedavisi alan (aktif intermediyer, arka veya panüveitli) 233 yetişkin hasta; ilk hafta 80 mg, ardından iki haftada bir 40 mg subkutan (sc) adalimumab uygulanan ve plasebo olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların oral prednizon dozu 15. haftaya kadar tedrici olarak azaltılmıştır. Adalimumab kullanımı tedavi başarısızlık riskini %44 azaltmıştır. VISUAL II'de, inaktif hastalığı sürdürmek için 10-35 mg / gün prednizona bağımlı inaktif hastalığı olan 258 hasta değerlendirilmiş ve benzer şekilde tedavi edilmiştir. Plasebo grubu için tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre 5-6 ay iken, adalimumab grubunda 80. haftaya kadar tedavi başarısızlığı izlenmediğinden ortalama başarısızlık süresi belirlenememiştir (46).

Golimumab; TNF'ye karşı insan monoklonal bir antikor olup, bir dizi otoimmün hastalığın tedavisi için onaylanmıştır. Subkutan ve intravenöz bir preparat olarak üveit tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer biyolojik ajanlara başarısız yanıt veren JİA ve HLA B-27 ile ilişkili üveitli bir grup hastada (13 JİA'li, 4 HLA-B27'li hasta) %70.5 olumlu yanıt elde edilmiştir (47).

Etanersept; Romatoid artrit (RA) tedavisi için onay verilen ilk TNF inhibitörüdür. IgG1 Fc ve TNF reseptörü 2 içeren bir füzyon proteindir. Etanerseptin ilk olarak dirençli üveit tedavisinde potansiyel bir rol oynadığı

düşünülmesine rağmen, daha sonraki çalışmalar yeterli fayda göstermediğini belirtmiştir (48). TNF- α ve TNF- β 'nın hücre yüzeyindeki TNF reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. En sık yan etkisi enjeksiyon yerinde oluşan reaksiyondur (49).

Certolizumab; Rekombinant insan monoklonal antikordur. FDA tarafından CH, RA, AS ve psöriatik artrit (PsA) tedavisi için onaylanmıştır. Yayınlanan bir olgu serisinde certolizumabın, kronik ve enfeksiyöz olmayan üveitli hastalarda etkili olabileceği bildirilmiştir (50).

İnterlökin İnhibitörleri

Anakinra: IL-1 reseptörünü bloke eder. 4-6 saat gibi bir yarı ömrü vardır. Erişkinlerde 100 mg/gün subkutan, çocuklarda 1-2 mg/kg/gün uygulanır. Maksimum günlük doz 200 mg'dır. RA ve Kriyopirin-ilişkili periyodik sendrom (CAPS) tanıları için FDA onayı almıştır (51).

Kanakinumab: IL-1 β 'yı selektif olarak bloke eder. Yarılanma ömrü 21-28 gündür. Yetişkinlerde 150 mg/8 haftada bir sc ve çocuklarda 40 kg'a kadar 2-3 mg/kg/8 hafta, 40 kg üzerinde ise erişkin dozu uygulanır. İlaç dozu uygulanacağı hastalığa göre revize edilebilmektedir. CAPS ve sistemik başlangıçlı juvenil artrit (SoJIA) için FDA onayı almıştır (51).

Rilonasept: IgG1'inin Fc kısmına birleştirilmiş insan IL-1 reseptör blokörüdür. Haftada bir uygulanır. 8,6 gün yarı ömüre sahiptir. Yetişkinlerde 320 mg yükleme dozunun ardından 160 mg/hafta ve 12 yaş ve üzerindeki çocuklar için maksimum 320 mg olacak şekilde yükleme dozu olarak 4,4 mg/kg ve idamede 2,2 mg/kg/hafta, maksimum 160 mg olarak kullanılır. CAPS ve SoJIA için FDA onayı vardır (51).

Tocilizumab: IL-6 reseptörüne bağlanan ve IL-6 aracılı iletimi inhibe eden bir insan monoklonal antikordur. İntravenöz tocilizumab 8 mg/kg olarak (480 mg'dan az olmamak kaydıyla), MTX ile kombinasyon halinde daha önce Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARDs) veya TNF antagonist tedavisi intoleransı olan yetişkin hastalarda orta ile şiddetli aktif RA tedavisi için onaylanmıştır (52).

Sarilumab: IL-6 reseptörüne bağlanan ve IL-6 aracılı iletimi inhibe eden bir insan monoklonal antikordur. RA gibi otoimmün hastalıklarda, sürekli

yükselen IL-6 seviyeleri kronik inflamasyona ve hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir (53).

1.3.4.2.1 Jak-STAT İnhibitörleri

Janus kinaz adı, Roma mitolojik tanrısına benzetilmiştir ve Jakların tandem kinaz ve psödokinaz alanlarından oluşan ‘iki yüzü’ olduğunu ifade eder. Jak-STAT yolu, sitokin reseptörlerinin önemli sinyal yollarından biridir. Bir ligandın aynı kökenli reseptörüne bağlanmasının ardından reseptör ile ilişkili Jaklar aktive edilir. Jak-STAT inhibitörleri Jakinibler olarak da adlandırılmaktadır.

Jaklar yapısal olarak birçok sitokin reseptörü ile ilişkilidir. Jaklar ve sitokin reseptörleri arasındaki fiziksel ilişki ilk olarak Jak2'nin eritropoietin ve büyüme hormonu reseptörleri etkileşimi ile gösterilmiştir (54). JAK ailesinin JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 olmak üzere dört üyesi vardır. JAK'lerin belirli bir sitokin reseptörü ile eşleştirilmesi, spesifik reseptör zincirleri ile ilişkilerine göre belirlenir (55). JAK'lar, yaklaşık 120±140 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip nispeten büyük kinazlardır. Jaklarda yedi korunmuş JH bölgesi (JH1- JH7) tanımlanmıştır. Aralarında iki kinaz benzeri alan vardır. JH1 alanı fonksiyonel bir katalitik alan iken, JH2 alanı bir psödokinaz alanıdır. JH2 alanı STAT'lar için potansiyel bir yerleştirme alanı gibi görünmektedir (56). Jak/ STAT sinyalleri, mycobakterium tüberkülozis gibi patojenlere ve virüslere verilen cevaplara aracılık etmek de dahil olmak üzere konak savunması için gereklidir. Ayrıca, JAK sinyal yolları, lenfosit proliferasyonu, eritropoez ve trombosit üretimi dahil hücrel homeostaza aracılık etmede rol oynar. JAK3, JAK ailesinin diğer üyelerinden daha kısıtlı bir hücrel ekspresyona (hematopoietik ve epitel hücreleri) sahiptir. JAK3 fonksiyonunu iptal eden mutasyonlar ciddi kombine immün yetmezlik hastalığına neden olur, bu nedenle JAK3'ün tamamen inhibisyonundan uzak durulur. Benzer şekilde, JAK2 yoluyla eritropoietin sinyallerinin tamamen bloke edilmesi ve fonksiyonunun engellenmesinin zararlı etkileri olacaktır.

Memeli hücrelerinde yedi STAT proteini tanımlanmıştır (57). STAT'lar kromozomlar üzerinde kümeler halinde lokalizedir: kromozom 1 üzerinde STAT1 ve STAT4, kromozom 10 üzerinde STAT2 ve STAT6, ve kromozom 11

üzerindeki STAT3, STAT5a ve STAT5b bulunur. Tüm STAT'ların belirli fonksiyonel alanı mevcuttur. Bunlar arasında, SH2 alanı STAT'lar ve reseptörler arasında önemli bir rol oynar. STAT'ların SH2 alanlarındaki farklılıklar, çeşitli sitokin reseptörlerine bağlanma için seçiciliği belirler (58). Bir ligandın reseptörüne bağlanması, ilişkili SH'leri aktive ederek, reseptörlerin tirozin fosforilasyonuna yol açar ve STAT SH2 domaini yoluyla STAT'lar için kenetlenme yerleri oluşturur. Bu durum reseptörlerin tirozin fosforilasyonuna yol açan ilişkili Jakları aktive eder. Daha sonra, STAT'lar, aktif Jaklar tarafından fosforile edilir. Jak-STAT yolu aracılığıyla sinyal veren interferonlar ve sitokinler için ligand bağlanması, sitokin reseptör zincirlerinin homo veya hetero dimerizasyonunu indükler (59). Bir ligandın reseptörüne bağlanmasını takiben, reseptör ile ilişkili Jaklar ve STAT'lar art arda aktive edilir, bu da hücre yüzeyinden çekirdeğe hızlı bir sinyal gönderilmesine yol açar (57).

Genel olarak, JAK inhibitörlerinin güvenlik profilleri, enfeksiyon riski, özellikle viral enfeksiyonlar ve laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler ile şu anda kullanımda olan biyolojik ajanlarınkine benzer. Jakiniblerin enfeksiyon riski açısından bDMARD'lara göre potansiyel bir avantajı, JAK inhibitörlerinin nispeten kısa yarılanma ömrüdür; bir enfeksiyon durumunda, ilaç durdurulabilir ve immünomodülatör etki geçicidir (60).

Ruxolitinib: Novartis ile birlikte geliştirilen Ruxolitinib RA'nın 2. evre çalışmalarında değerlendirilmiştir. Ayrıca, Jakafi ticari ismi altında miyelofibrozis tedavisi için onaylanmıştır. JAK 1 ve 2 ye seçicidir. (61) Myelofibrozis tedavisinde FDA onayı almıştır (62).

Baricitinib: RA için faz 3 klinik araştırmalar aşamasındadır ve günde bir kez verilerek tedavi edici gözükmektedir. JAK 1 ve 2 ye seçicidir (55).

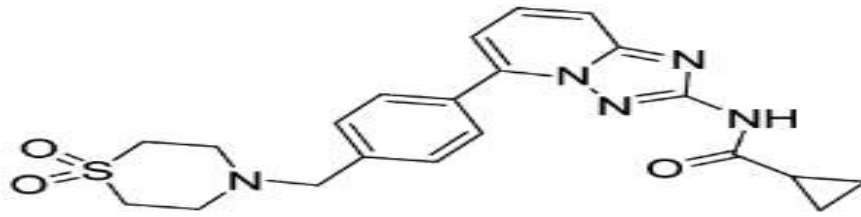
Decernotinib: İn vitro kinaz analizlerine dayanan diğer JAK'lara (JAK1, JAK2, TYK2) kıyasla JAK3'e karşı kabaca beş kat seçiciliğe sahip yeni bir JAK inhibitörüdür. RA için Faz IIa hem de IIb çalışmaları, decernotinibin etkili olduğu iddiasını desteklemektedir (62).

1.3.4.2.1.1 Filgotinib

Filgotinib selektif JAK 1 inhibitörü olup, Galapagos firması tarafından bir in vitro biyokimyasal deneyde JAK1'in kinaz alanına karşı geliştirilmiştir. İlk

bileşimde yapılan birkaç değişimle oluşturulan filgotinibin JAK 1 selektivitesi JAK-2 ye göre 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Kollajen ile indüklenen artrit modelinde yapılan klinik öncesi araştırmalar, etanersept ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahip olduğunu doğrulamıştır (14).

Filgotinib aktif bir metabolit oluşturmak için metabolize edilir ve buna karboksilesterazlar ve siklopropil karboksilik asit grubunun kaybı aracılık eder. Oluşan bu metabolit, filgotinibden yaklaşık 10 kat daha az güçlü olmasına rağmen ana bileşik ile benzer bir JAK1 seçiciliği sergiler (Şekil 2).



Şekil 2. Filgotinibin Kimyasal Yapısı

Filgotinibin farmakokinetik (FK) profili, sağlıklı gönüllülerde yapılan iki erken faz çalışmasında değerlendirilmiştir. İlk çalışmada, filgotinib, 10 mg'dan 200 mg'a kadar birçok günlük doza kadar tekli dozlar halinde uygulanmış, ikinci çalışmada ise 10 gün boyunca günlük 300 ve 450 mg dozları değerlendirilmiştir. Filgotinib verilmesinden sonra, aktif metabolit konsantrasyonlarının 3-5 saat içinde zirve yaptığı, günde iki kez verildiğinde 4 kat artışla yaklaşık 23 saatlik bir belirgin eliminasyon yarılanma ömrü ile yavaşça azaldığı izlenmiştir. Metabolitin en yüksek düzeye ulaşması ve plazma seviyelerindeki düşüş, filgotinibe nazaran çok daha uzun gözükmemekte bu da metabolit eliminasyonunun hız sınırlayıcı adım olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemler, filgotinibin, hem günde iki kez hem de günde bir kez verilmesi ile klinik etkinlik gösterme potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Aktif metabolitin yüksek maruziyeti, düşük potansiyeline rağmen, JAK1'in inhibisyonu için tam kan maksimum inhibisyon konsantrasyonu (IC50) değerlerinin üzerinde klinik maruziyetle sonuçlanır, böylece filgotinibin genel farmakodinamik (FD) etkilerine katkıda bulunur ve bu da nispeten uzun bir süre JAK1 inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, bir haftalık tedaviden sonra, metabolitin plazma seviyeleri, plazma ve dokularda

daha fazla artış veya birikme olmayacak şekilde sabit durumdadır. Filgotinib üzerindeki mevcut güvenlik verileri bir haftadan daha uzun süre maruz kalmayı kapsamakta ve bu nedenle metabolit birikimi dikkate alınmaktadır (63).

IL-6 ile indüklenen STAT1 fosforilasyonunda sadece bir JAK1 güdümlü sinyal olayı için önemli bir azalma gösterilmiştir (14). Filgotinib ve aktif metaboliti için toplam FD aktivitesi, tam transkripsiyonda, IL-6 ile indüklenen sinyal transdüserinin ve transkripsiyon 1'in fosforilasyonu (STAT-1), JAK1 aktivitesi için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiş, 200 mg dozun RA'lı hastalarda faz IIB programında test edilecek en yüksek doz olarak belirlenmiştir (64). Sağlıklı gönüllü çalışmalarında, 450 mg / güne kadar filgotinib doz rejimlerinin iyi tolere edildiği ancak, JAK2 sinyalleme üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir (65).

RA hastalarında filgotinibin etkinliği ve güvenliği için klinik kanıt, başlangıçta 2012 yılında bildirilen 4 haftalık bir faz IIA çalışmasında araştırılmıştır, burada MTX'e yetersiz yanıt veren 36 hasta 4 hafta boyunca günde iki kez 100 mg filgotinib, günde bir kez 200 mg veya plasebo almıştır. Her iki filgotinib dozu için plaseboya kıyasla önemli iyileşmeler gözlenmiştir (66). Daha sonra, ikinci bir çift kör Faz IIA çalışması, MTX'e yetersiz yanıt veren ve bDMARD'lara naif olan toplam 91 hastada günde bir kez 30, 75, 150 ve 300 mg dozlarda filgotinib, plaseboyla karşılaştırılmıştır. Filgotinibin daha düşük dozlarda, 75 ila 300 mg günlük dozlara kıyasla minimal klinik etkinliği olduğu, CRP ve DAS28 (Hastalık Aktivite İndeksi) 'deki gelişmeler açısından benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (67).

Faz IIB çalışmaları 2013'te başlamıştır. İlk çalışma (DARWIN1), Metotreksata yetersiz yanıtı olan orta ila şiddetli aktif RA'lı hastalarda MTX tedavisine ek olarak farklı doz ve filgotinib rejimlerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir (68). MTX şemsiyesi altında 594 hastayı içeren bu 24 haftalık çalışmada, hastalar plasebo veya toplam günde bir kez (QD) veya günde iki kez (BD) olmak üzere günlük 50 mg, 100 mg veya 200 mg filgotinib verilmiştir. 12. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında doza bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir. Tedaviye yanıt 24. haftaya kadar devam etmiştir. İkinci çalışma (DARWIN 2) MTX tedavisine yanıt vermeyen 287 aktif RA'lı hastada

MTX tedavisi bırakıldıktan en az 4 hafta sonra sonra plaseboya karşı monoterapi olarak 50, 100 veya 200 mg filgotinibin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir. Benzer şekilde, 12. haftada, hastalık remisyonu veya tedaviye yanıt tüm filgotinib doz gruplarında plaseboya göre anlamlı bulunmuştur (69).

Her iki DARWIN çalışmasında, klinik sonuç olmaksızın ortalama nötrofil sayısındaki azalmalar ve kreatinin seviyesindeki hafif yükselme dahil olmak üzere laboratuvar parametrelerinde doza bağlı değişiklikler gözlenmiştir. Trombosit sayısında başlangıçta düşüşler gözlenmesine rağmen, 4. haftadan sonra trombosit sayısı stabil kalmıştır. Ayrıca, lenfosit veya doğal öldürücü hücre sayısında azalma izlenmemiştir.

RA için filgotinibin terapötik potansiyeli, RA için iyi kabul gören bir hayvan modeli olan sıçan kollajen ile indüklenen artrit modelinde değerlendirilmiş, başlangıçta 3, 10 ve 30 mg / kg'lık dozlarda oral gavaj yoluyla günde bir kez dozlanmıştır. 3 mg / kg'da yüksek etkinlik elde edildiğinden, daha düşük dozlarla iki takip çalışması gerçekleştirilmiş ve dozlamanın beşinci gününden itibaren klinik skorda istatistiksel olarak anlamlı bir etki gözlenmiştir (14). Test edilen tüm doz seviyeleri için dozlamadan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen maksimum plazma seviyeleri ile filgotinib için hızlı bir emilim gözlenmiştir. Filgotinibin yarılanma ömrü yaklaşık 4–5 saattir ve doz seviyesine bağlıdır. Tüm farmakodinamik durumlarda doza bağlı bir etki elde edilmiştir. 1, 3 ve 10 mg / kg filgotinib dozları, klinik olarak etanercept ile benzer etkinlik göstermiştir. (14).

IL-6 ile indüklenen STAT1 fosforilasyonunda sadece bir JAK1 güdümlü sinyal olayı için önemli bir azalma gösterilmiştir. (14) Filgotinib ve aktif metaboliti için toplam farmakodinamik aktivitesi, IL-6 ile indüklenen STAT-1, JAK1 aktivitesi için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiş, dolayısıyla IL- 6'nın üveit hastalarının aköz hümründe arttığı bilindiğinden bu yolak üzerine yapılacak inhibisyonun üveit oluşumu üzerine etki göstereceği düşünülmektedir.

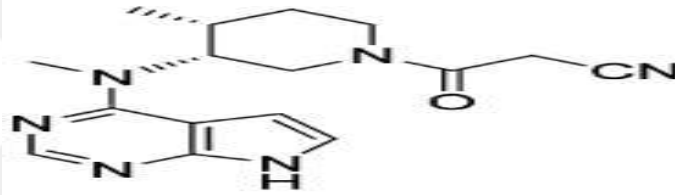
Filgotinib MTX ile birlikte uygulandığında bile karaciğer enzimleri üzerinde sadece minimal etkiler gözlenmiştir. Diğer JAK inhibitörleri, bDMARD'lar ve IL-6 yolu inhibitörlerinde olduğu gibi, tüm filgotinib gruplarında hem HDL hem de LDL kolesterolünde doza bağlı artış görülmüş,

ancak LDL:HDL oranı azalmıştır. Tüberküloz veya fırsatçı enfeksiyon, lenfoma veya kanser vakası bildirilmemiştir.

1.3.4.2.1.2. Tofacitinib

İnflamatuvar endikasyonların tedavisi için gelişime giren ilk bileşik, son zamanlarda orta ila şiddetli RA tedavisi için ilk düzenleyici onayını alan tofacitinib idi. Tofacitinib; psöriazis, PsA (faz 3), AS, ülseratif kolit (ÜK) ve CH dahil çoğu inflamatuvar hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır (55).

Tofacitinib'in keşfiyle sonuçlanan Pfizer'deki tıbbi kimya programı, yüksek bir verim taraması ile başlamış, bu da bir pirolo [2,3-d] pirimidin farmakoforik alt birimine sahip 9 tarafından temsil edilen bir dizi inhibitörün tanımlanması ile sonuçlanmıştır (Şekil 3).



yılında çalışmalara hız kazandırmış ve Kasım 2012 tarihinde FDA tarafından Xeljanz ticari markası altında onaylanmıştır.

Nisan 2013 itibariyle faz çalışmaları, RA için tüm tedavi gruplarında yaklaşık 5700 hastayı içermekte olup, günde iki kez 5 ve 10 mg dozda tofacitinib verilmiştir. Tofacitinibin, RA'nın fiziksel fonksiyonlarını ve yaşam kalitesi de dahil olmak üzere hasta tarafından bildirilen şikayet ve semptomları azalttığı gösterilmiştir. İlacın yan etkileri arasında azalmış nötrofil ve lenfosit sayıları, karaciğer enzim yükselmeleri ve lipit yükselmeleri dahil olmak üzere tüberküloz ve herpes zoster gibi ciddi ve diğer önemli enfeksiyonlar mevcuttur (70).

Psöriazisi olan hastalarda 12 hafta günde bir defa 15 mg tofacitinib verilerek plasebo ile karşılaştırılmış ve plaseboya kıyasla düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma tofacitinibin orta ile şiddetli kronik plak psöriazisi olan hastalar için yeni bir sınıfta ilk tedavi seçeneği olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (71).

ÜK olan hastalarda tofacitinib ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalara sekiz hafta boyunca günde iki kez 10 mg dozlarında verilmiş ve plasebo grubunda %10, tofacitinib grubunda ise %61 iyileşme meydana gelmiştir. Bu veriler, tofacitinib alan orta ila ciddi derecede aktif ÜK'li hastaların plasebo alanlara göre klinik bir yanıtı veya remisyona sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu sonucunu desteklemektedir (72). Bir başka çalışmada CH tedavisi için günde iki kez 15 mg tofacitinib, plasebo tedavisi ile karşılaştırılmış ve tofacitinib alan grupta C-reaktif protein (CRP) ve fekal kalprotektinin başlangıç değerinde azalma izlenmiştir (55).

Kuru göz hastalığı olan hastalarda sekiz haftalık bir tedavi döneminden sonra topikal oftalmik tofacitinibin immünomodülatör etkisini değerlendirmek için orta ile şiddetli kuru göz hastası toplam 82 hastaya topikal damla sekiz hafta boyunca damlatılmış ve inflamasyondaki azalma, HLA-DR' nin konjonktival hücre yüzey seviyesi, sitokinlerin ve inflamasyon belirteçlerinin seviyesindeki değişikliklerle değerlendirilmiştir. Tofacitinib %0.005 oranda günde bir defa damla damlatılan hastalarda kontrol grubuna göre HLA-DR'nin konjonktival hücre yüzeyi ekspresyonunda bir azalma gözlenmiştir. Konjonktival hücre yüzeyi HLA-DR ekspresyonunun gerilemesiyle birlikte, gözyaşında proinflamatuvar sitokin ve

inflamasyon belirteç seviyelerindeki azalma; topikal oftalmik tofacitinib kullanımının kuru göz hastalarında immünomodülatör görevi görebileceğini göstermiştir (73).

Tofacitinibin oküler inflamasyon üzerinde etkisini değerlendiren 2 vakalık bir olgu raporunda, bilateral anterior üveiti ve HLA B27'si pozitif olan bir hastanın daha önce uygulanan tedavilerden fayda görmediği, MTX tedavisini almaya devam ederken uzun salımlı 11 mg tofacitinib oral verildiği ve bulguların gerilediği, sklerit tanısı olan bir hastanın ise uzun salımlı 11 mg tofacitinib ve MTX eklendikten sonra 1 hafta içinde düzeldiği belirtilmiştir (74).

Ayrıca Jakinibler için şimdiye kadar mevcut olan güvenlik verilerinin çoğu tofacitinib üzerinedir. Tofacitinib kullanımı ile en sık görülen yan etkiler arasında enfeksiyonlar, kolesterol, transaminaz ve kreatinin yükselmeleri ve nötropeni yer almaktadır. JAK inhibisyonu ile gözlenen en önemli enfeksiyöz olaylardan biri, özellikle tofacitinib (RA hastaları için beklenenden 1.5-2 kat daha yüksek) kullanımı ile varicella zoster virüsünün (herpes zoster) reaktivasyonudur ve bazı Asya popülasyonlarında daha da yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (75).

1.3.5 Üveitte Sitokinler

Sitokinler hücreler arasındaki iletişimi sağlayan, parakrin veya otokrin etkileriyle immün ve inflamatuvar olaylara katılan peptid veya glikoproteinlerdir (76). Sitokinlerin genel olarak lenfoid ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamak, immün cevabı regüle etmek, inflamasyon hücrelerini aktive etmek, reaksiyon bölgesine toplayarak orada tutmak, ateş ve akut faz cevabını oluşturmak gibi etkileri mevcuttur (77).

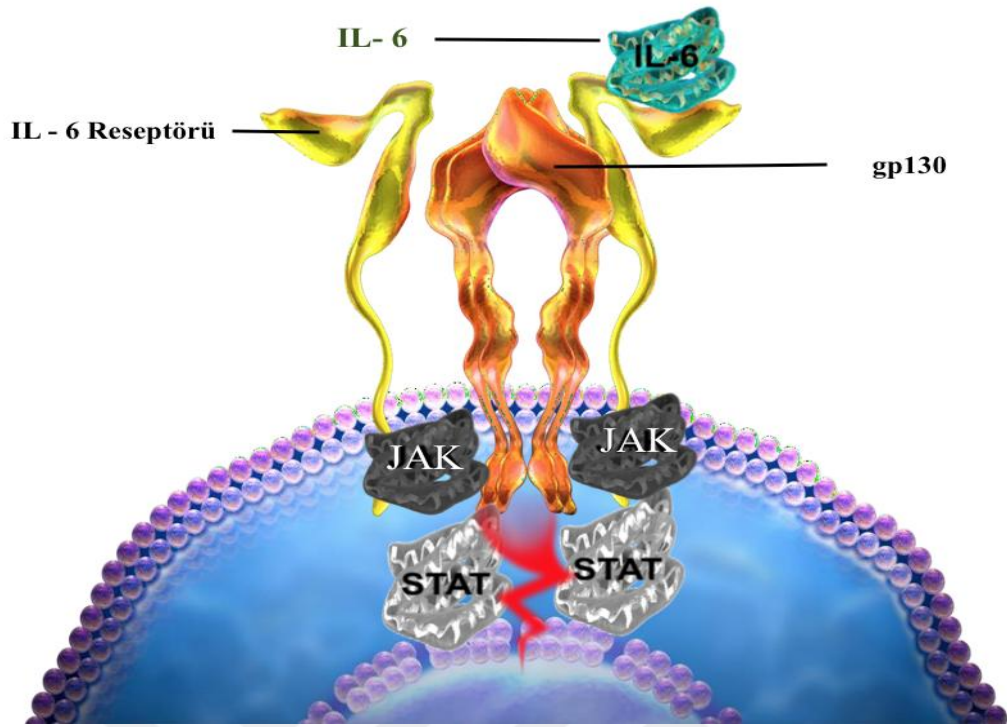
İmmün cevap oluşumunun ilk basamağında, antijeni Th (T helper) lenfositine sunan IL-1 ve TNF- α gibi iki önemli sitokin salgılanır. Bu sitokinler, Th lenfositinin aktivasyonunda birlikte çalışırlar. IL-1, IL-6 ve TNF- α proinflamatuvar sitokinler olarak bilinirler. Proinflamatuvar sitokinler; kemotaksis, ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu, kapiller geçirgenliğin artması, nöropeptit salınımı, hücre aktivasyonu ve çoğalması, kompleman aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin sentezlenmesi gibi çeşitli görevleri vardır (77).

Gözde; retina pigment epitel, Müller hücresi, kornea epitel, stroma hücreleri, lens epitel hücresi ve siliyer cisim epitel hücreleri tarafından sitokinler

üretilmekte ve oküler inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda aktif üveitli hastaların aköz ve serumlarında farklı sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Sitokinlerin, deneysel hayvan modellerine verilmesi ile insandaki üveit kliniğine benzer inflamasyon oluşturduğu gözlenmiştir (78). Yapılan bazı çalışmalarda, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın, üveit hastalarının ön kamara sıvısı ve vitreusunda arttığı gösterilmiştir (79). IL-1 β , IL-1 α ile birlikte pleiotropik sitokin IL-1'i oluşturur ve hücreler üzerinde benzer etkilere sahiptir. İntravitreal olarak enjekte edilen IL-1 α 'nın, IL-1 kavramı ile uyumlu olarak, bir inflamatuvar mediatör kaskadını başlatan intraoküler inflamasyonu indüklediği gösterilmiştir. IL-1 β da aynı zamanda bir pro-inflamatuvar sitokindir ve ağırlıklı olarak sadece aktif makrofajlardan değil, B hücreleri ve vasküler endotelial hücrelerden de üretilir. IL-1 blokerlerinin deneysel üveiti inhibe ettiği gösterilmiştir (80). IL-8, lipopolisakkarit ile uyarılan monositlerin salgılanmasından sonra nötrofilleri aktive eder. IL-8, lökosit göçü için güçlü sinyal üreten bir kemokindir, deneysel ön üveitte aköz humorda seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (80).

1.3.5.1. İnterlökin 6

184 amino asitten oluşan glikozile bir proteindir. IL-6, kendi reseptörüyle etkileşime girdikten sonra oluşan IL-6/IL-6R kompleksleri, gp130 moleküllerine bağlanır. IL-6/IL-6R/gp130 kompleksi JAKları aktive eder. JAK'lar, STAT'ları fosforile eder ve sinyali çekirdeğe iletirler (Şekil 4).



Şekil 4. İnterlökin 6'nın Kimyasal Yapısı

IL-6 , damar endotel hücreleri, mononükleer fagositler, fibroblastlar, epitel hücreleri ve aktive T hücreleri tarafından sentez edilen glikoprotein yapısında bir sitokindir. T hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmaları, natural killer hücre aktivitesinin artırılması etkileri arasındadır. Makrofaj farklılaşmasının uyarılmasında da rol alır ve aynı zamanda pirojenik etkisi vardır. Akut faz cevabı oluşturulmasında rol oynar. α ve β olmak üzere iki ayrı reseptörü üzerinden etki gösterir (81). IL-6'nın biyolojik etkilerinden bazıları; trombosit agregasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, hepatositlerde yapılan fibrinojen ve CRP yapımını artırıcı etki olarak sayılabilir (82). IL-6, enfeksiyon-iltihaplanma sırasında kuvvetle upregüle olan ve çeşitli sistemik otoimmün hastalıklarla ilişkili olan önemli bir sitokindir. Glokom, santral retinal ven tıkanıklığı, kuru göz hastalığı, kimyasal yaralanmalar, kornea enfeksiyonları, alerjik göz hastalıkları ve oküler inflamatuvar hastalıklar gibi birçok oküler hastalıkta yüksek IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir (83,84). Murray ve ark. Fuchs heterokromik iridosikliti ve toksoplazma üveiti dahil olmak üzere 24 üveit hastasında yüksek IL-6 aköz hüümör düzeylerini göstermişlerdir (85).

IL-6, pro- ve anti-enflamatuar özelliklere sahiptir. IL-6 sinyal yolağı JAK2 ile birlikte JAK1'i içerir ve insan hücrelerinde TYK2 de katkıda bulunur ve STAT ailesinin aktivasyonuna yol açarlar. Sitokin Sinyalinin Baskılanması 3 (SOCS3), IL-6 sinyalleme sinin birincil inhibitörü iken, tüm IL-6 tipi sitokinler STAT3'ü ve küçük ölçüde STAT1'i güçlü bir şekilde aktive eder (10).

1.3.5.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

Hücre regülasyonu ve farklılaşması, apoptoz, doğal bağışıklık üzerine etki gösteren polipeptid bir sitokindir (86). 1950 yılında Lloyd Old, Mycobacterium bovis ile fareleri aşıl原因arak bu bakteri tarafından üretilip konak hücreye verilen lipopolisakkaritlerin konak hücredeki tümörde hemorajik nekroza yol açtığını saptamış ve E.A.Carswell ve Old herhangi bir endotoksine maruz kalan hayvanların makrofajlarında tümör nekroz aktivitesi oluştuğunu göstererek TNF'in ilk tarifini yapmışlardır (87).

Enfeksiyonlara karşı direnci sağlayan en önemli mediyatördür. TNF- α nötrofil ve platelet aktivasyonu, makrofaj ile doğal öldürücü hücrelerin öldürme yeteneklerini arttırması ve immün sistemi uyarması ile enfeksiyonlara karşı direnç sağlamaktadır. TNF- α , birçok otoimmün hastalıkta da patolojik rol oynamaktadır. Ayrıca interferon ile birlikte malign hücrelere karşı sitotoksiktir. Bazı çalışmalarda, TNF- α 'nın fizyolojik uyku düzeni üzerine de etkisi olduğu ve TNF- α düzeyi yükseldiğinde uykuyu arttırırken, azaldığı durumlarda ise spontan uykuda azalma olduğu görülmüştür. Normal embriyonik gelişimde ise TNF- α , apoptoza yardımcı olmaktadır (88).

TNF- α , hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Klatrin ile kaplı çukurcuklar yardımıyla hızlıca ligand/reseptör kompleksinin etkisi başlar ve ikincil lizozomların parçalanması ile sonuçlanır. TNF- α ile ilişkili hücre ölümü ve sitotoksisite, 75kDa tümör nekroz faktör alfa reseptörü (TNFR)-2'den ziyade, 55kDa TNFR-1'e bağlanmasıyla gerçekleşir. Çalışmalar TNF- α 'nın akut inflamasyonda ve anti tümöral bağışıklıkta en önemli sitokin olduğunu göstermektedir (88). TNF- α kaynaklı protein fosforilasyonundan sorumlu tirozin kinazlar tanımlanmamasına rağmen, tirozin kinaz JAK'ın TNFR1 ile ilişkisi gözlenmiştir (5). Yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın STAT1 eksikliği olan hücrelerde daha az apoptozu tetiklediğini göstermiştir (89). STAT1'in TNFR1-

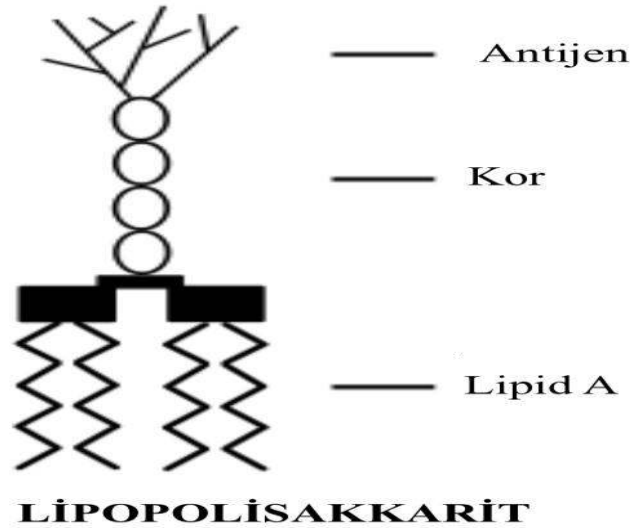
ilişkili death domain proteini (TNFR1-TRADD) sinyal kompleksinin bir bileşeni olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (90).

1.4. Deneysel Üveit Modelleri

İntraoküler inflamasyona sebep olan farklı mekanizmalardan dolayı patogeneze ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiş, bu durum üveit patogenezinin anlaşılmasına ve yeni terapötik ajan denenmesine olanak sağlamıştır.

1.4.1. Endotoksinle İndüklenen Üveit (EİÜ)

Lipopolisakkarid (LPS); endotoksinle eş anlamlı olup dış zarın devamlılığını sağlar. O antijeni, kor ve lipid A'dan oluşur. (Şekil 5). LPS maruziyetinde TNF - α gibi birçok sitokin ortaya çıkmaktadır.



Şekil 5. Lipopolisakkarit

EİÜ, deney hayvanına subletal dozda LPS verilmesi sonrası 24. saatte pik yapan ve 48. saatten sonra azalan inflamatuvar ve lokalize bir olaydır. LPS, deney hayvanlarına intraoküler, intravenöz, intraperitoneal, subkutan veya ayak tabanı içine verilebilir. İlk kez 1943 yılında Ayo tarafından belirtilmiştir (91). LPS kompleman sistemini aktive etmesinin yanında, B lenfosit ve makrofaj aktivasyonuna neden olur ve sitokin salınımını sağlar. LPS uygulandıktan sonraki 24 saat içinde iris kan damarlarının genişlemesi, iris kan bariyer destrüksiyonu, plazma proteinlerinin damar dışına sızması, ön kamarada iltihabi hücre

infiltrasyonu, ve aköz hümorede artmış sitokin, kemokin, prostoglandin, lökotrien ve oksijen radikalleri ile karakterizedir (92).

EİÜ'nün temel mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla birlikte inflamasyonun makrofajlar ve nötrofil gibi aktive olmuş hücrelerden salınan mediyatörler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Nötrofillerden salınan lökotrien B4 ve TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler önemli rol almaktadır (93).

1.4.2. Deneysel Otoimmün Üveit (DOÜ)

DOÜ modeli belirlenen antijenin subkutan uygulanmasından 10-14 gün sonra CD4+ T hücre aracılı inflamatuvar yanıtla karakterizedir. Retinal S-antijeni, interfotoreseptöre bağlanan protein, rodopsin, rekoverin, fosfodusun, konkanavalin A kullanılan antijenlerdir. Daha çok duyarlı olan Lewis ratlar kullanılmakta olup immünizasyondan 10-60 gün sonra aktive olan ve bir yıla kadar devam edebilen inflamatuvar hücreler deney hayvanının retinasındaki proteinlere saldırarak üveit oluşturur. T hücrelerine bağlı Th1 hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler immün yanıt oluşumundan sorumludur (94).

1.4.3. Melaninle İndüklenen Deneysel Üveit (MİDÜ)

Pigmentli öküz gözünden pertussis toksini ile immünize edilmiş emülsifiye melanin proteinlerinin ratlara subkutan enjeksiyonundan 10-14 gün sonra başlayan ön üveit modelidir. Melanositlerin bulunduğu üvea hedef dokudur. CD4+ T hücre aracılı olup, IL-2, IFN- γ , IL-12, TNF- α ve NO (Nitrik Oksit) gibi proinflamatuvar ajanlar salınarak inflamasyon oluştururlar (94).

MİDÜ, idiyopatik ön üveitlerin etyolojisinin anlaşılmasında önemli bir değere sahiptir. Bu modelde hiperemi, miyozis, ön kamarada flare ve aköz hümorda inflamatuvar hücreler insandaki ön üveitin benzeridir. MİDÜ'nün T hücre aracılı mekanizma ile oluştuğu, dolayısıyla siklosporinin bu hastalık üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (94).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 2019 tarih ve 197 sayılı kararıyla etik yönden uygun bulunarak, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları, Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ortalama ağırlığı 275 - 350 gr olan 8- 10 haftalık 32 adet Wistar-albino cinsi erkek rat kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan denekler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (FÜDAM), 22-25°C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutularak özel olarak yaptırılan kafeslerde beslenmiştir. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verilmiştir. Tüm gruba aynı standart sıçan yemi verilerek add-libitum su, yiyecek alımları sağlanmış ve hayvanların günlük olarak altları temizlenerek bakımları yapılmıştır. Hayvanların her iki gözü kullanılarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

2.1 Gruplar

Bu çalışmada ağırlıkları 225 - 300 gr arasında değişen 8-10 haftalık 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar 8'erli 4 gruba ayrılmış ve gruplar aşağı belirtildiği şekilde oluşturulmuştur.

Grup I (Kontrol): Herhangi bir müdahalede bulunulmayan, sağlıklı kontrol olarak ayrılan grup.

Grup II (Sham): Oral herhangi bir sıvı verilmeden 300 µg/kg intraperitoneal (ip) LPS (Salmonella typhimurium, Sigma Chemical Co.) uygulanıp deneysel üveit oluşturulan grup.

Grup III (Tofacitinib): 10 gün oral 10 mg/kg/gün tofacitinib verildi, 10 gün sonunda 300µg/kg ip LPS uygulanıp deneysel üveit oluşturulan grup.

Grup IV (Filgotinib): 10 gün oral 3 mg/kg/gün filgotinib verildi, 10 gün sonunda 300 µg/kg ip LPS uygulanıp deneysel üveit oluşturulan grup.

İlaç verilme işlemi sabah saat 9.00 - 10.00 aralığında uygulanmıştır.

Enjeksiyon sonrası 24. saatte tüm gruplarda sağ gözler biyomikroskop altında detaylı olarak değerlendirilerek klinik olarak üveit skorlaması yapılmış ve ön segment fotoğrafları çekilmiştir. Klinik skorlama sonrası tüm deneklerin her

iki gözüne enükleasyon uygulanarak sağ gözleri TNF- α ve IL-6 düzeylerinin ELISA yöntemiyle ölçülmesi, sol gözleri ise histopatolojik değerlendirme için kullanılmıştır.

2.2. Anestezi Tekniği

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

2.3. Cerrahi Teknik

Filgotinib ve tofacitinib 10 gün boyunca oral gavaj yoluyla verildikten sonra ip LPS uygulanmıştır. Deneysel üveit modeli oluşturmak için analjezi uygulanan ratlara 26 G (Gauge) enjektör iğnesi ile ip 300 μ g/kg LPS (Salmonella typhimurium, Sigma Chemical Co.) uygulanmıştır (95). İlaçlar daha önce yapılan çalışmalarda etkin ve güvenli bulunan dozlarda tofacitinib için 10mg/kg (96), filgotinib için 3mg/kg olarak belirlenmiştir (14). Her iki ilaç oral olarak gavaj yardımı ile 10 gün süre ile uygulanmıştır.

Enjeksiyon sonrası 24 saatte ratlara ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) ip uygulanarak genel anestezi altında sol gözleri enükle edilmiş, daha önce klinik olarak değerlendirilen gözlere histopatolojik inceleme yapılmıştır. Deney gruplarının sağ gözleri ise homojenize edildikten sonra elde edilen süpernatantlardaki TNF- α (REF: DZE201110765) ve IL-6 (REF: DZE201110136) düzeyleri, ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

2.4. Üveitin Klinik Değerlendirilmesi

Klinik skorlama Behar-Cohen ve arkadaşlarının daha önce belirttiği gibi değerlendirilmiştir. (97)

Grade 0 : İltihap yok,

Grade 1 : İris ve konjonktiva damarlarının ayrı ayrı vazodilatasyonu,

Grade 2 : Ön kamarada flare ile iris ve konjonktival damarların vazodilatasyonu,

Grade 3 : Ön kamarada yoğun flare ve yoğun iris hiperemisi,

Grade 4 : Pupiller alanda fibrinöz eksüda ve posterior segmentin görülmesini engelleyen miyozis varlığında grade 3 ile aynı klinik bulgular.

LPS enjeksiyonunu takiben 24. saatte klinik değerlendirme yapılmıştır. Bütün gözler, maskelenmiş gözlemci tarafından, damarsal, pupiller ve eksüdatif

belirtiler açısından biyomikroskopik olarak muayene edilmiştir. Göz içi inflamasyonun yoğunluğu, klinik skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir (97).

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme için alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solusyonunda tespit edildikten sonra optik sinire dik bir biçimde dorso-ventral pozisyonda trimlenmiştir. Sonrasında rutin ışık mikroskopik takip prosedürüne uygun olarak sırasıyla %70, %80, %96 ve %100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi uygulanmıştır. Dokular şeffaflaştırılmak üzere iki kez xylolden geçirildikten sonra 1:1 oranda karıştırılmış parafin (56- 58°C) + xylol karışımında bekletilmiştir. Daha sonra iki ayrı sert parafinde (56- 58°C) 1,5 saat bekletilerek parafin bloklara gömülmüştür. Parafin blok haline getirilen doku örneklerinden mikrotom aracılığıyla 4 µm kalınlığında alınan kesitler, pozitif şarjlı lamalar (Thermo Scientific) üzerine yapıştırılmıştır. 58°C'deki etüvde deparafinize edilen kesitler xylolde şeffaflaştırılmış ve kurutulduktan sonra sırayla %100, %96, %90 ve %70'lik alkollerden geçirilmiştir. Daha sonra distile sudan geçirilen kesitler hematoksisilen-eozin (H-E) ile boyanarak araştırma mikroskopunda incelenmiştir. Histopatolojik inceleme için iris, siliyer cisim ve kornea endoteli dahil olmak üzere ön kamara dokuları tarif edildiği gibi iltihaplanma şiddeti açısından skorlanmıştır (98).

Grade 0 : Normal doku,

Grade 1 : Dilate iris damarları ve incelmış iris stroması,

Grade 2 : İnflamatuar hücrelerin irisin ve / veya siliyer cismin stromalarına sızması,

Grade 3 : İris stroma ve siliyer cisim içine inflammatuar hücrelerin yoğun infiltrasyonu,

Grade 4 : İris stroma ve siliyer cisimde inflammatuar hücrelerin yoğun infiltrasyonu ve kornea endoteli üzerinde inflammatuar hücre birikintileri.

2.5 İmmünolojik Değerlendirme

Göz doku örnekleri 0,01M'lık Fosfat tampon (w:v; 1:3) çözeltisi içerisinde, 16000 rpm'de 4 dakika uygun şartlarda homojenize edildi. Homojenat 5000 xg'de 10 dk. (+4°C'de) santrifüje edilerek süpernatantları ayrıldı ve hemen çalışıldı. Süpernatantlardaki protein düzeyleri Lowry metodu ile tayin edildi. Bu

yöntemin prensibi, alkali ortamda proteinlerin Folin-Fenol ayırıcı ile mavi bir renk oluşturmaya dayanmaktadır (99).

Süpernatantların TNF- α ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar mg/ protein olarak hesaplandı.

Süpernatant TNF- α Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Süpernatant TNF- α düzeyleri, rat TNF- α ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, Referans no; DZE201110765) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar ng/L olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 8-1000 ng/L ve sensitivitesi 5,127 ng/L idi. Intra-Assay'i CV<9%; Inter Assay'i CV<11 idi.

Süpernatant IL-6 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Süpernatant IL-6 düzeyleri, rat IL-6 ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, Referans no; DZE201110136) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 2-600 pg/mL ve sensitivitesi 1,822 pg/mL idi. Intra-Assay'i CV<9%; Inter Assay'i CV<11 idi.

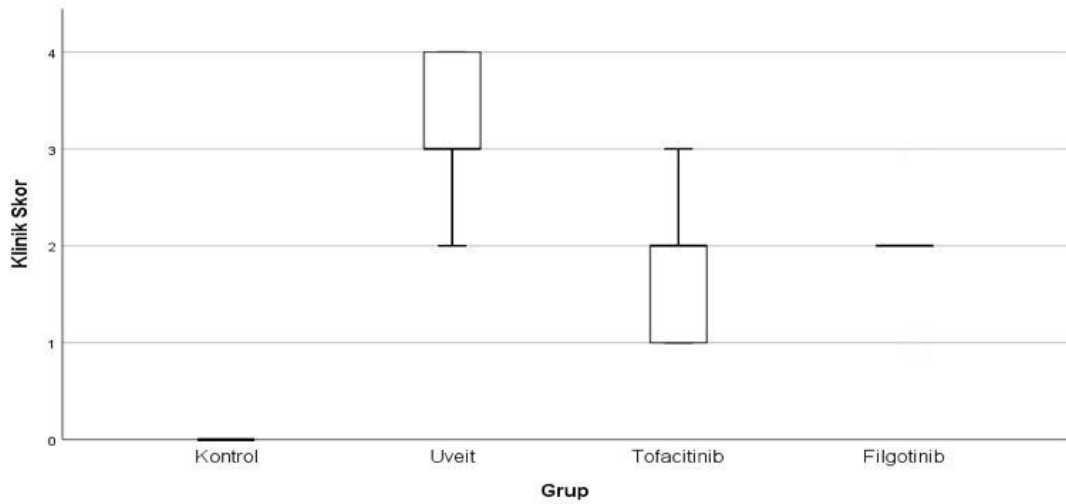
2.6 İstatistiksel Analizler

Verileri analiz etmek için SPSS istatistiksel yazılım paketi, sürüm 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin istatistiksel analizleri tek yönlü varyans testi, Kruskal-Wallis testi ve post hoc analizleri kullanılarak yapıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

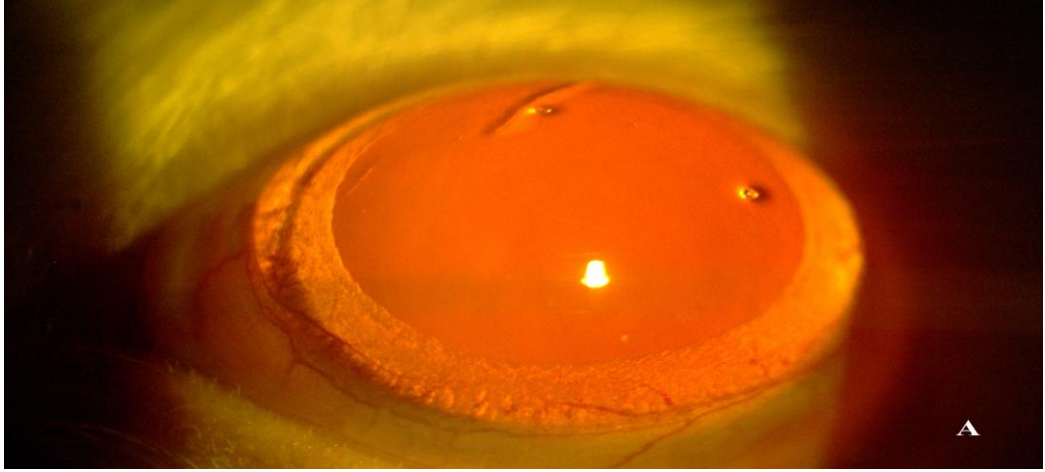
3.BULGULAR

3.1.Klinik Değerlendirme

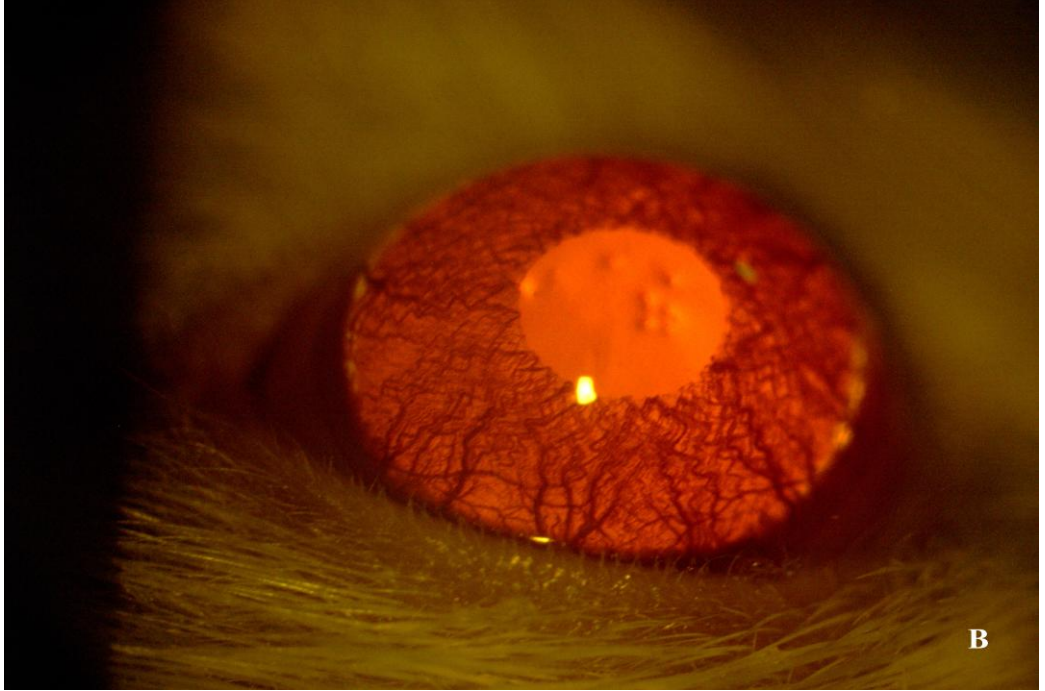
Grup I, II, III ve IV ‘de ortalama klinik aktivite skoru sırasıyla 0.00, 3.25 ± 0.707 , 1.89 ± 0.782 , 1.89 ± 0.601 idi (Şekil 6, Resim 1, 2, 3, 4). Kontrol grubu ile Sham grubu ile karşılaştırıldığında klinik aktivite skorunun Sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavi grupları ile sham grubu karşılaştırıldığında klinik aktivite skorunun tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. ($p < 0.05$). Tedavi grupları kendi arasında karşılaştırıldığı zaman klinik aktivite skoru benzer bulundu ($p = 0.284$).



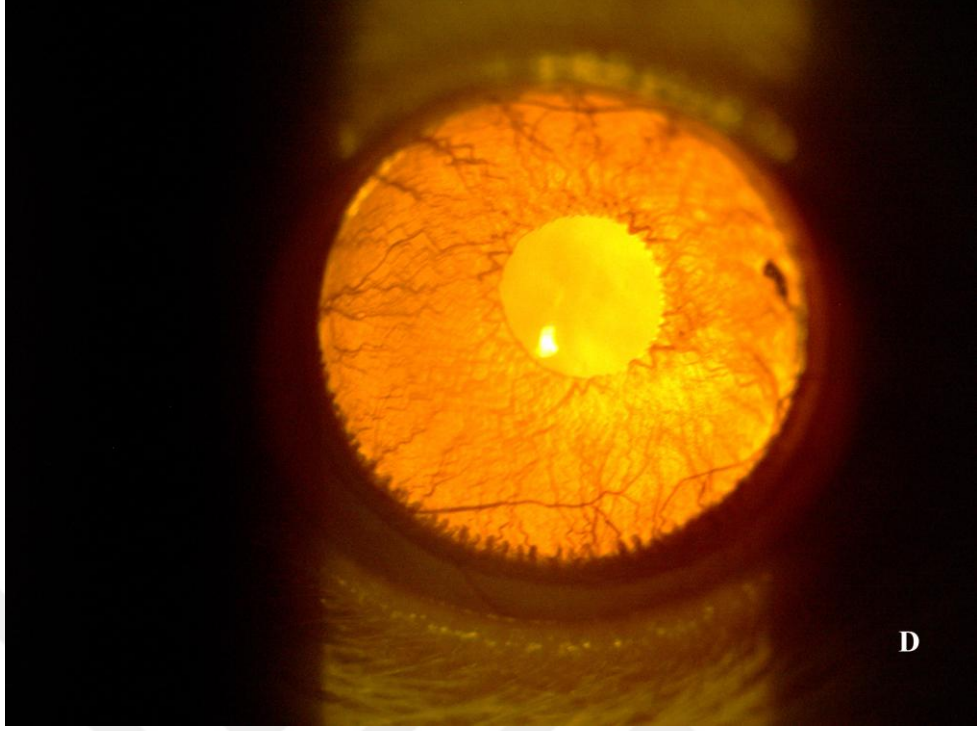
Şekil 6. Bütün Gruplardaki Örneklerin Klinik Aktivite Skoru



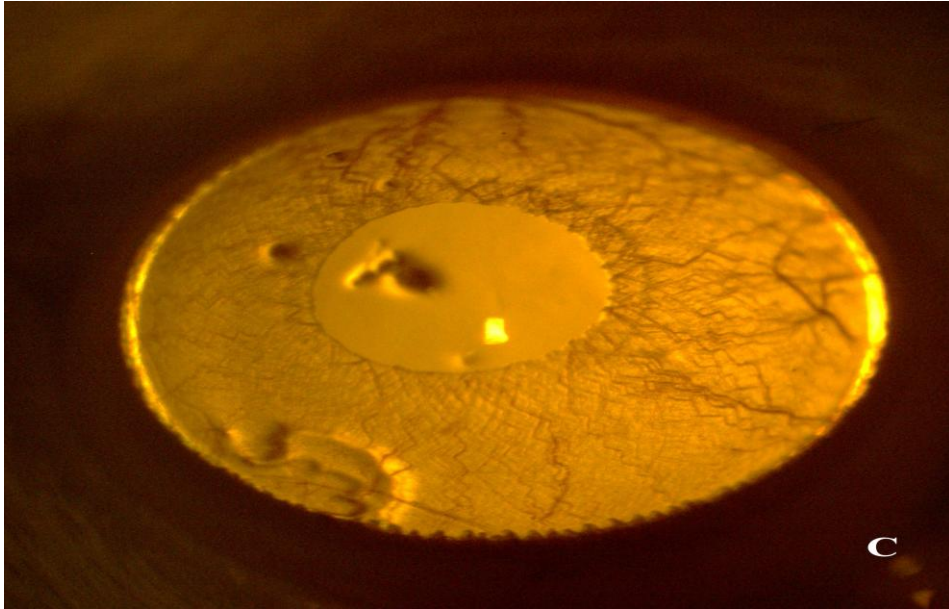
Resim 1. Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü



Resim 2. Sham Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü (Ön kamarada yoğun hücre, flare, myozis, iriste damarlanma ve konjonktival hiperemi mevcut)



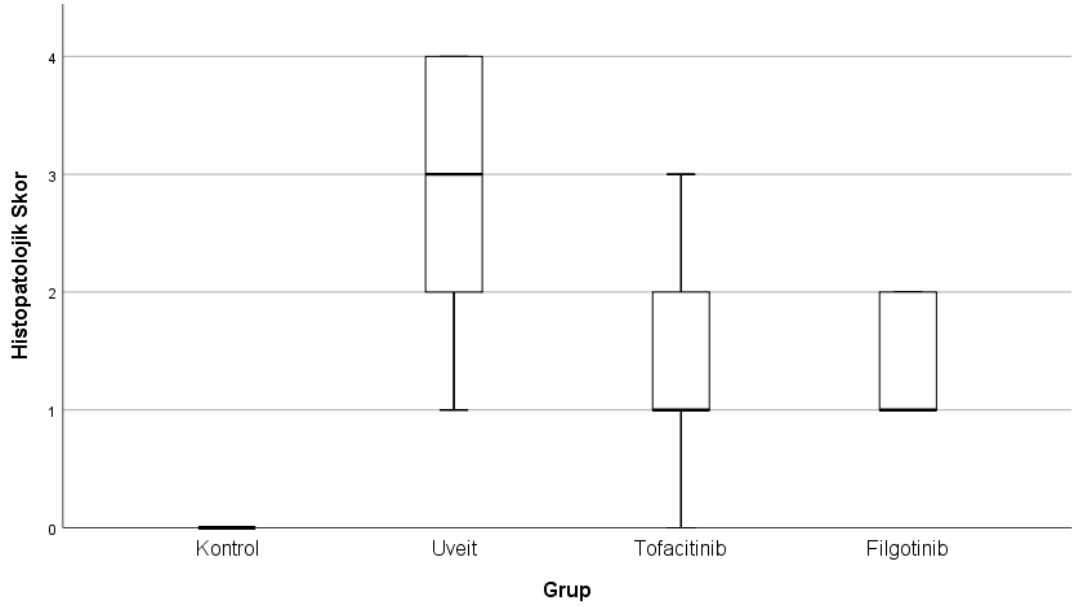
Resim 3. Tofacitinib Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü (Ön kamarada azalmış bulanıklık, hücre ve iris damarları izlenmekte)



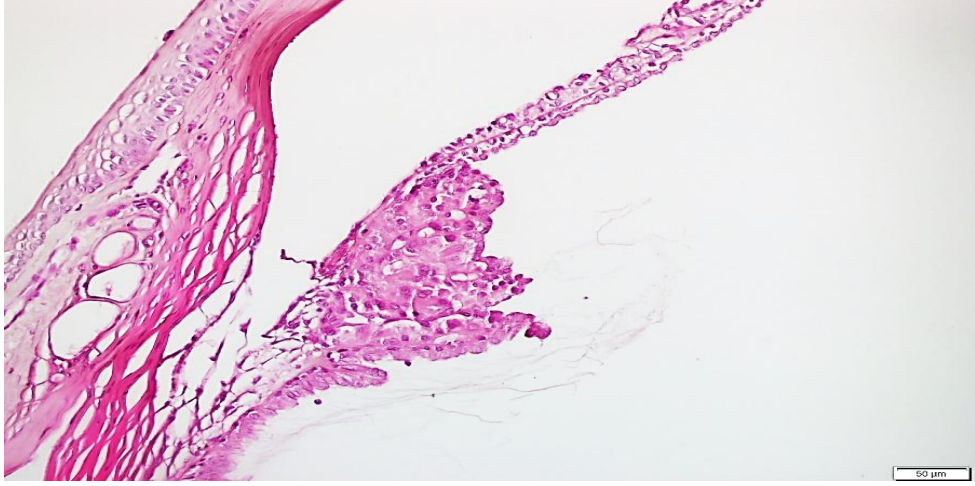
Resim 4. Filgotinib Grubunun Klinik Olarak Ön Segment Görüntüsü (Ön kamarada azalmış bulanıklık, hücre ve iris damarları izlenmekte)

3.2. Histopatolojik Skorlama

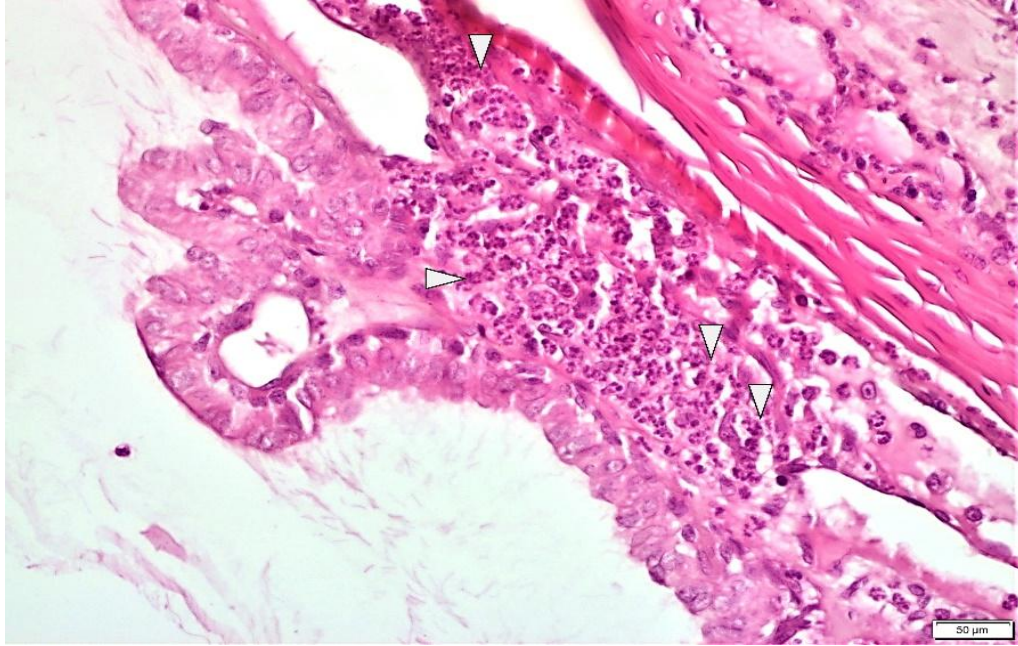
Grup I, II, III ve IV’de ortalama histopatolojik skor sırasıyla 0.00, $2,88 \pm 1,126$, $1,22 \pm 0,972$, $1,44 \pm 0,527$ idi (Şekil 7, 8, 9, 10 ve 11). Kontrol grubu ile Sham grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorun Sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavi grupları ile Sham grubu karşılaştırıldığında histopatolojik skorun tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ($p < 0.05$). Tedavi grupları kendi arasında karşılaştırıldığı zaman histopatolojik skorlar benzer bulundu ($p = 0.929$).



Şekil 7. Bütün Gruplardaki Örneklerin Histopatolojik Skoru

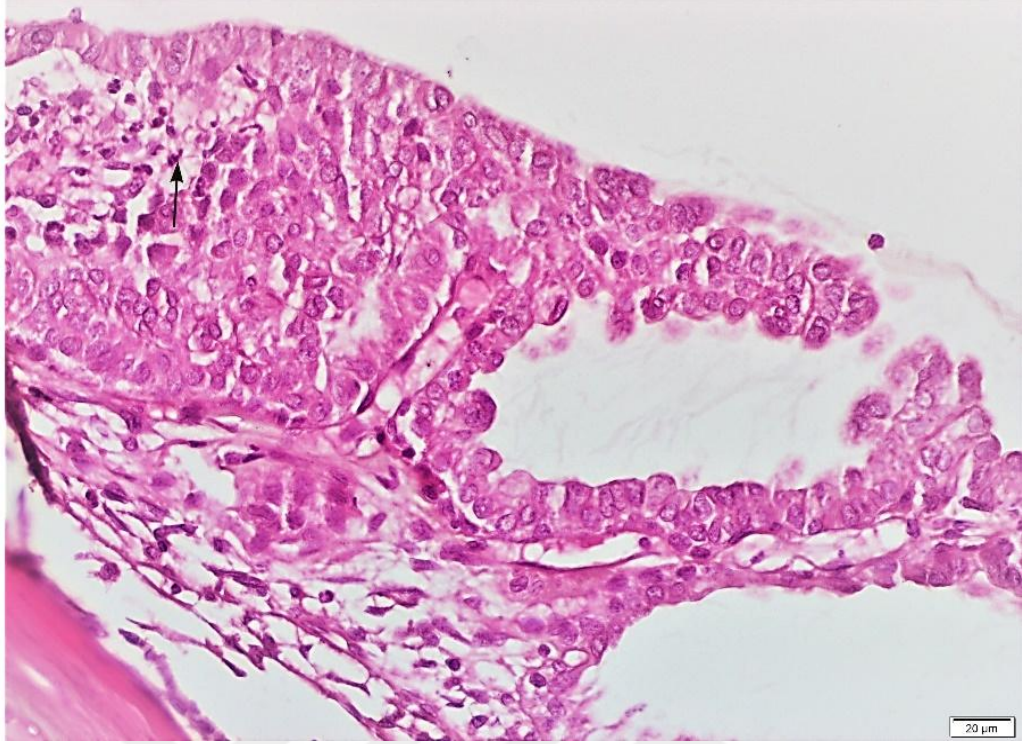


Şekil 8. Sağlıklı Kontrol Grubunda Normal Görünümlü Ön Segmentin Histopatolojik Görüntüsü

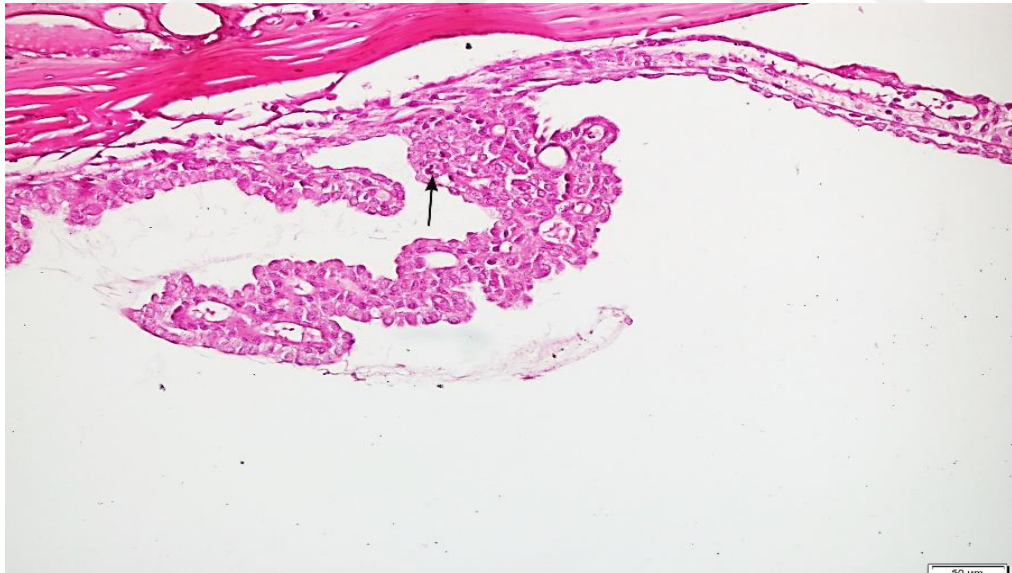


Şekil 9. Sham Grubunun Histopatolojik Görüntüsü

(Silyer Cisimde çok sayıda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu mevcut)



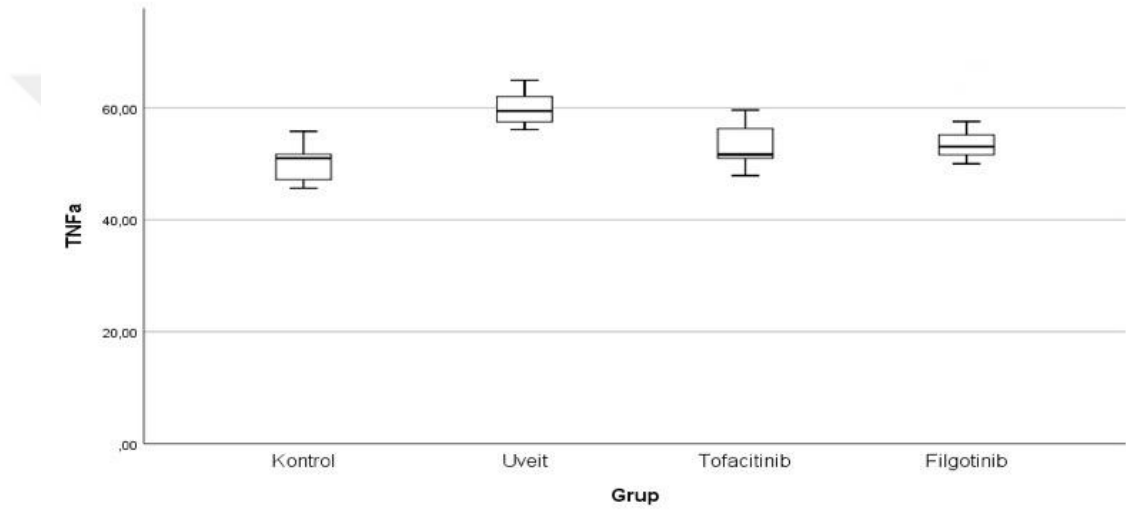
Şekil 10. Tofacitinib Grubunun Histopatolojik Görüntüsü
(Silyer Cisimde az sayıda polimorfonüklear lökosit infiltrasyonları)



Şekil 11. Filgotinib Grubunun Histopatolojik Görüntüsü
(Silyer Cisimde tek tük polimorfonüklear lökosit infiltrasyonları)

3.4. TNF- α Düzeyleri

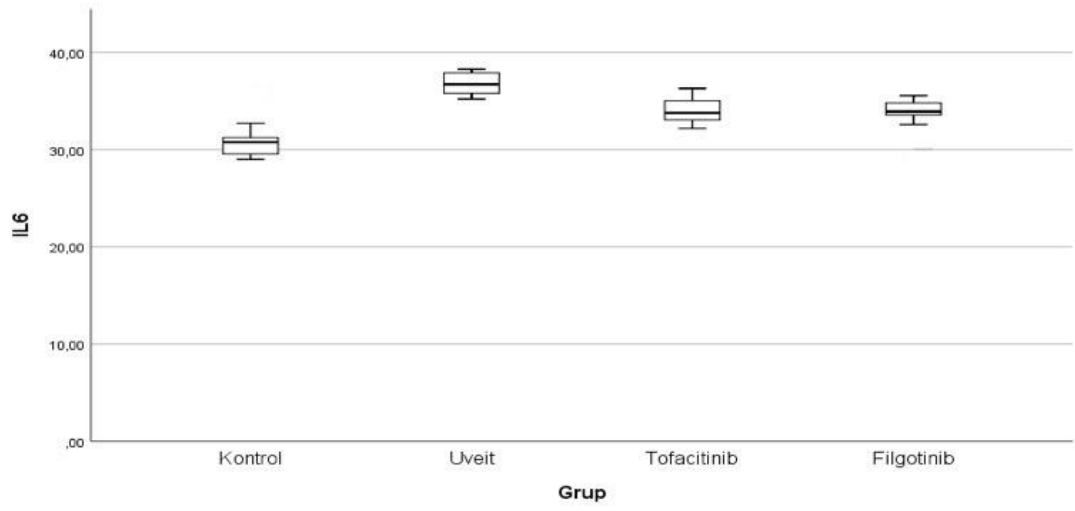
Grup I, II, III ve IV’ de ortalama TNF- α düzeyleri sırasıyla $50,204 \pm 3,245$, $59,871 \pm 2,984$, $53,045 \pm 3,700$, $54,344 \pm 4,624$ idi (Şekil 12). Kontrol grubu ile Sham grubu ile karşılaştırıldığında TNF- α düzeylerinin Sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavi grupları ile Sham grubu karşılaştırıldığında TNF- α düzeyleri tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. ($p < 0.05$). Tedavi grupları kendi arasında karşılaştırıldığı zaman TNF- α düzeyleri benzer bulundu ($p = 0.879$).



Şekil 12. Bütün Gruplardaki Örneklerin Doku TNF- α Düzeyleri

3.5. IL-6 Düzeyleri

Grup I, II, III ve IV ‘de ortalama IL-6 düzeyleri sırasıyla $30,887 \pm 1,793$, $36,778 \pm 1,210$, $33,284 \pm 3,487$, $33,662 \pm 1,865$ idi (Şekil 13). Kontrol grubu ile Sham grubu ile karşılaştırıldığında IL-6 düzeylerinin Sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavi grupları ile Sham grubu karşılaştırıldığında IL-6 düzeylerinin tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. ($p < 0.05$). Tedavi grupları kendi arasında karşılaştırıldığı zaman IL-6 düzeyleri benzer olarak bulundu ($p = 0.985$).



Şekil 13. Bütün Gruplardaki Örneklerin Doku IL-6 Düzeyleri

4.TARTIŞMA

Üveit, göz içi dokuları tahrip eden ve ciddi görme kaybına yol açan bir grup inflamatuvar hastalığı tanımlayan genel bir terimdir (24). Deneysel üveit modelinin immünohistolojik incelemesi, erken dönemde baskın hücre tipinin T hücreleri olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda T hücrelerine ek olarak, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerde inflamatuvar bölgede bol miktarda tespit edilmiştir (79).

Sitokinler hormon benzeri proteinlerdir ve immünolojik ve inflamatuvar yanıtların başlıca araçları olarak düşünülmektedir (8). Çoğu sitokin hücrelerin aktivasyonu, farklılaşması ve çoğalması, kemotaksis, sitotoksikite, antiviral aktivite, hematopoez indüksiyonu, ateş ve akut faz proteinlerinin sentezi dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir (100). İnflamatuvar bölgelerde bulunan artmış sitokin seviyeleri, sitokinlerin belirli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (101). Sitokinlerin ayrıca göz içi iltihaplanmasına da dahil olduğu bilinmektedir (102–104).

IL-6, IL-10, IL-17, IL-22, IL-23 ve TNF- α üveitte fonksiyonel rolleri ve patolojik Th17 hücreleri ile ilişkileri açısından incelenen sitokinlerdir (101). Çalışmamızda da TNF- α ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiştir. TNF- α , metabolik ve immünolojik yanıtlarda önemli bir araçtır ve inflamasyonda kritik rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α esas olarak makrofajlar tarafından üretilir, ancak T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler de bu sitokini salgılayabilir (105). TNF- α 'nın, hücrelerdeki Jak-STAT yolu üzerine etkisi gösterilmiştir (5,6). Yapılan çalışmalar TNF- α 'nın STAT1 eksikliği olan hücrelerde daha az apoptozu tetiklediğini (89) ve STAT1'in TNFR1-TRADD sinyal kompleksinin bir bileşeni olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (90).

Üveit geliştiği durumlarda, yüksek seviyelerde TNF- α , kan retina bariyerini bozarak vasküler geçirgenliği artırır ve ödeme yol açar. TNF- α aynı zamanda IL-6'nın güçlü bir indükleyicisidir. Anormal IL-6 üretiminin, bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. IL-6 ayrıca üveit patogeneğinde rol oynar. Ratlara rekombinant insan IL-6'nın intravitreal enjeksiyonu akut üveite neden olmuştur (7–9). In vitro olarak IL-6; B ve T hücrelerini aktive eder, T hücrelerinin ve makrofajların

farklılaşmasını indükler. Endotoksine dirençli ratlarda, daha önce endotoksin enjeksiyonunun veya yaşlanmanın bir sonucu olarak, intravitreal IL-6 enjeksiyonu hücrelerin aköz hümore sızmasına neden olmamış ancak protein ekstrasvazasyonuna sebep olmuştur (9,106). Bu durum, endotoksine duyarlı ratlarda yukarıda bahsedilen yanıtın, IL-6'nın sinerjik bir etkisi ve eser miktarda endotoksinin neden olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlar IL-6'nın, üveanın endotoksine inflamatuvar yanıtında bir aracı olarak rol oynadığını göstermektedir.

IL-6, pro- ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. IL-6 sinyal yolağı JAK2 ile birlikte JAK1'i içerir ve insan hücrelerinde TYK2 de katkıda bulunur ve STAT ailesinin aktivasyonuna yol açarlar. SOCS3, IL-6 sinyalleşmesinin birincil inhibitörü iken, tüm IL-6 tipi sitokinler STAT3'ü ve küçük ölçüde STAT1'i güçlü bir şekilde aktive eder (10).

Üveit hastalarında TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-17 dahil olmak üzere farklı sitokinlere yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Ayrıca, daha yaygın otoimmün hastalıkların bazıları için onaylanmış biyolojik tedaviler üveitte test edilmiştir (32,45,107). Üveit tedavisinde siklooksijenaz/lipooksijenaz yollarından başlayıp IL reseptör blokerlerine kadar inflamasyonu baskılamak amaçlı kullanılan ilaçlar mevcuttur. Kullanılan bu ilaçların kemik iliği süpresyonu, hematolojik toksisite, karaciğer-böbrek fonksiyon testlerinde bozulma gibi mevcut yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanılmaları ciddi problemlere yol açabilmektedir (32). Üveitin kontrol altına alınması için çoğunlukla yıllar süren tedavi algoritmaları gerektiği düşünüldüğünde uzun soluklu, hastayı koruyan, yan etki profili düşük, ulaşılabilir, kullanımı kolay ve hastalık oluşumunu geciktirici/engelleme ajanlara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu nedenle deneysel üveit modelimizi oluşturmada önce ilaçların koruyucu etkisini değerlendirmek amaçlı ilaç tedavisi uygulanmıştır.

Üveit tedavisinde hücresel ve immün mekanizmalara yönelik kortikosteroid tedavisi uzun yıllardan beri uygulanmaktadır. Kortikosteroidler üveitlerin tedavisinde ilk sırada yer almaktadır (27,39). Atak esnasında tutulan anatomik lokalizasyonuna göre lokal (topikal, peribulber, intravitreal) ve sistemik olarak uygulanabilir (3,32). Topikal kortikosteroidler sadece gözün ön segmentine

iyi nüfuz eder ve ön üveit tedavisinde faydalıdır. Perioküler kortikosteroidler, azalmış görme keskinliği ile ilişkili intermediyer üveit, panüveit veya posterior üveit ile ilişkili maküler ödemin tedavisinde yararlıdır. Perioküler uygulama, tipik olarak sistemik yan etkiler olmaksızın gözün hem anterior hem de posterior segmentlerinde yüksek lokal kortikosteroid konsantrasyonları ile sonuçlanır.

Akut veya aralıklı üveit atağı geçiren hastalarda, kısa süreli oral kortikosteroid verilmesi, inflamasyonun baskılanması için yararlı olabilir. Kortikosteroidler enfeksiyöz olmayan hastalıkların baskılanmasında faydalı sonuçlar vermekle beraber bu klinik yarar, özellikle büyümelerini tamamlamayan çocuklarda kronik kullanıma bağlı yan etkilerle sınırlıdır (3). Kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı cushingoid yüz görünümü, hipertansiyon, kemik erimesi, hiperlipidemi, çocuklarda gelişim geriliğine sebep olmaktadır. Tipik olarak yüksek doz oral kortikosteroidler bir aydan daha uzun süre kullanılmamaktadır. Eğer üveit atağı yüksek doz kortikosteroid tedavisine rağmen baskılanamazsa veya iki ila dört hafta sonra yanıt yoksa immünosüpresif bir ajan başlanması düşünülmelidir (3).

İmmünsüpresif ilaçlardan konvansiyonel tedavide uzun yıllardan beri antimetabolitler, Kalsinörin inhibitörleri ve alkilleyici ajanlar kullanılmaktadır (108). Antimetabolitlerden AZA; bir pürin nükleosid analogu olup, DNA replikasyonu ve RNA transkripsiyonuna müdahale eden inosinik asit sentezinin baskılanmasıyla adenin ve guanin ribonükleotitlerini engeller (109,110). İmmünolojik olarak, periferik T ve B lenfositlerinin sayısını azaltır ve karışık lenfosit reaktivitesini, interlökin-2 sentezini ve IgM üretimini azaltır (111,112). AZA (2.5 mg / kg / gün) ile tedavi edilen kortikosteroid dirençli enfeksiyöz olmayan üveitli 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların görme keskinliği %62.5'te tam başarı, %20.9'da kısmi yanıt ve %16.6'da başarısızlık ile sonuçlanmıştır (110). Diğer antimetabolit MTX; bir folik asit analogu ve dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüştürülmesinden sorumlu enzim olan dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Bu eylem, DNA replikasyonu için gerekli olan timidilat üretimini engeller (113,114). Vaskülit, panüveit, intermediyer üveit, vitritis, sklerit, orbital psödotümör, miyozit ve sarkoidoz ilişkili panüveit gibi çeşitli oküler inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için metotreksat kullanılmış ve

hastaların büyük kısmında görme keskinliği korunmuştur (115). Diğer bir antimetabolit olan MMF, guanozin nükleotid sentezine müdahale eden seçici bir inosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörüdür. Başlıca etkileri T ve B lenfositler üzerinedir. Lenfosit proliferasyonunu önleyip antikor sentezini baskılar. Üveit ve sklerit dahil olmak üzere çeşitli oküler inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır (116). %61'i üveit olan 84 ardışık inflamatuvar göz hastasını değerlendiren retrospektif bir vaka serisinde, MMF tedavisinin başlangıçtaki ortalama prednizon dozunu günde 10 mg'a indirme ve inflamasyonu kontrol etme başarı oranı %82 olarak bulunmuştur (117).

Kalsinörin inhibitörü olan Siklosporinin esas etkisi T lenfositler üzerinedir. IL-2 ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkisini göstermektedir (41). Görmeyi tehdit eden, uzun süreli kortikosteroidleri tolere edemeyen enfeksiyöz olmayan üveitler, Behçet üveiti ve Vogt - Koyanagi - Harada hastalığında kullanılmaktadır (41). Yine T hücre inhibitörü bir diğer ilaç Takrolimus ise T lenfositlerinin aktivasyonunu, siklosporine benzer bir mekanizma ile inhibe eder (118). Görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde ve Behçet hastalığında kullanılır.

Alkilleyici ajanlardan Siklofosamid, aktif metabolitlerinin DNA ve RNA'daki replikasyonuna zarar vererek işlev görürler, bu da hücre döngüsünün durması ve hücrel apoptoz ile hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin fonksiyonu üzerinde bir immünoşüpresan etkiye neden olur (39). Diğer bir alkilleyici ajan olan Klorambusil Behçet hastalığı ve sempatik oftalmi dahil olmak üzere çeşitli görmeyi tehdit edici üveitik sendromlar için etkili olabilmektedir (119). Yan etkileri nedeniyle alkilleyici ilaçlar üveit hastalarında artık kullanılmamaktadır.

Günümüzde yukarıda anlattığımız ajanlar dışında özellikle TNF- α ya yönelik etki gösteren biyolojik ajanlar da üveit hastalarında sık olarak kullanılmaya başlanılmıştır. RA tedavisi için onay verilen Etanercept ilk TNF- α inhibitörüdür. IgG1 Fc ve TNF reseptörü 2 içeren bir füzyon proteindir ve TNF- α nın hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Etanerceptin ilk olarak dirençli üveit tedavisinde potansiyel bir rol oynadığı düşünülmese rağmen daha sonraki çalışmalarda yeterli faydayı göstermediği belirtilmiştir (48). Bu grupta uzun zamandır kullanılan ajanlardan biri olan infliksimab TNF- α 'yı

bloke eden monoklonal bir antikordur. JİA, spondiloartrit, CH, sarkoidoz ve Behçet hastalığında kullanılmış ve fayda gösterdiği tespit edilmiştir (43). İnfliksimab tedavisi uygulanmış 50 üveit hastasının retrospektif olarak incelendiği çok merkezli bir çalışmada, 1. yılda, hastaların %69'unda tam remisyon, %23'ünde kısmi remisyon elde edilmiştir (43). Tedaviye dirençli üveiti olan 17 çocuğun incelendiği bir başka çalışmada yüksek doz infliksimab (10-20 mg / kg / doz) uygulanmış, hastaların tamamında hızlı bir düzelme gözlenirken, ikinci infüzyondan sonra 13 hastada hiçbir inflamasyon gözlenmeden dramatik ve hızlı bir tepki görülmüştür (44). Diğer TNF'ye karşı insan monoklonal antikor olan adalimumab yakın zamanda enfeksiyöz olmayan orta üveit, posterior üveit ve panüveit tedavisi için onay almıştır. Adalimumab kullanımı ile tedavi başarısızlık riski %44 azaltılmıştır (46). Golimumab ise subkutan ve intravenöz bir preparat olarak üveit tedavisinde kullanılmaktadır. Tedaviye başarısız yanıt veren JİA ve HLA B-27 ile ilişkili üveitli bir grup hastada %70.5 olumlu yanıt elde edilmiştir (47). Yeni bir biyolojik ajan olan Certolizumab ise CH, RA, AS ve PsA tedavisi için onaylanmıştır. Yayınlanan bir olgu serisinde certolizumabın, kronik ve enfeksiyöz olmayan üveitli hastalarda etkili olabileceği (50) ayrıca, plasental geçişin az olmasıyla nedeniyle gebe kadınlarda infliksimab ve adalimumabtan daha güvenli olduğu belirtilmiştir (120). Anti TNF tedavisi, özellikle invaziv mantar enfeksiyonları ve tüberküloz gibi yüksek enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Yine SITE (Göz Hastalıklarında Sistemik İmmünsüpresif Tedavi) Kohort Çalışmasında, anti TNF tedavisinin kansere bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan bahsedilmiştir (121).

Üveit tedavisinde IL inhibitörleri de kullanılmaktadır. Bunların başlıcalarından Anakinra IL-1 reseptörünü bloke eder (51). Kanakinumab ise IL-1 β 'yı selektif olarak bloke eder (51). Başka bir IL blokörü olan Rilonasept, IL-1 reseptörünü bloke ederek etkisini gösterir (51). IL-6 reseptörüne bağlanan ve IL-6 aracılı sinyali inhibe eden Tocilizumab, MTX ile kombinasyon halinde daha önce DMARDs veya TNF antagonisti kullanımına intoleransı olan yetişkin hastalarda orta ila şiddetli aktif RA tedavisi için uygulanmaktadır (52). Sarilumab da IL-6 aracılı sinyali inhibe eder ve RA gibi otoimmün hastalıklarda, kronik inflamasyonu engelleyip hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir (53). IL

blokerlerinin başlıca yan etkileri baş ağrısı, vertigo, ateş, kilo alımı, bulantı, artralji, diyare, eozinofili, trombositopeni, hipokalsemi ve proteinüridir (107).

Son yirmi yıl içinde gelişen immünoloji anlayışı, özellikle sitokinleri, reseptörleri ve hücre yüzeyi moleküllerini hedefleyen otoimmün hastalıklara karşı terapilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Üveit tedavi stratejisi, erken ve agresif müdahalenin terapötik hedef olarak görüldüğü bir yaklaşıma dönüşmüştür (45).

EİÜ'le ilişkili patolojik mekanizmaları incelemek ve potansiyel yeni ajanlarının farmakolojik etkinliğini değerlendirmek için etkili bir deneysel modeldir. EİÜ modelinde üveit, ön kamarada oluşan ve vitreusa sızan inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu klinik inflamasyon ile karakterizedir. Ratlar, fareler ve tavşanlar da dahil olmak üzere hayvan modellerinde EİÜ, kısa süreli üveal inflamasyon ile karakterizedir. Bu inflamasyon, LPS gibi bakteriyel ajanlar kullanılarak oluşturulmaktadır (4,98,106). LPS hem in vitro hem de in vivo olarak iyi bilinen bir TNF- α ve IL-6 indükleyicisi olması nedeniyle deneysel üveit modeli olarak sıklıkla kullanılmaktadır (9). Çalışmamızda da 10 gün oral ilaç tedavisini takiben TNF- α ve IL-6 seviyelerini değerlendirmek amacıyla EİÜ modelinden faydalanılmıştır.

Yukarda belirttiğimiz nedenlerden dolayı üveit hastalarında göz içi inflamasyonu azaltmak ve rekürrensleri engellemek için yan etki profili daha az olan ve hasta uyumunun daha iyi olabileceği yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, infeksiyöz olmayan inflamatuvar göz hastalığının tedavisi için başka etkili koruyucu tedaviler gerekmektedir. Yeni immünolojik yaklaşımlar Jak-STAT yolağının da hücrel inflamasyon üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir (58). Bu nedenle deneysel üveit oluşturmada önce koruyucu etkinliği değerlendirmek amaçlı iki yeni ajan olan filgotinib ve tofacitinibi ratlara oral gavaj yöntemiyle uyguladık.

Filgotinib ve tofacitinib etkilerini Jak-STAT yolağı üzerinden gösteren iki yeni ajandır. Filgotinib JAK1 yolağı üzerinden etki ederken, Tofacitinib JAK1 ve JAK3 yolları üzerinden etkisini gösterir (13,14). Üveitin immün mekanizmalarından önemli etkiye sahip olan ve aközde yükseldiği tespit edilen TNF- α ve IL-6 inhibisyonunun immünmodulasyon sağlayacağı bilinmektedir (12,55,80). Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel olarak filgotinib alan

grubun, sham grubuna kıyasla, TNF-a ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Yine klinik aktivite skoru ve histopatolojik skorun da tedavi gruplarında anlamlı derece azaldığı tespit edilmiştir.

Filgotinib, JAK1'i içeren sitokin kaynaklı sinyalleşme basamaklarını etkili bir şekilde bloke eder (14). Ayrıca, IL-6 gibi JAK1'e bağlı sitokinler dahil olmak üzere Th1, Th2 ve Th17 farklılaşması da filgotinib tarafından inhibe edilir (14). Etanercept kullanımına kıyasla TNF- α seviyelerini de azalttığı gösterilmiştir (14). Filgotinib etkinliğini değerlendiren bir çalışmada (DARWIN1), MTX yetersiz yanıtı olan orta ile şiddetli aktif RA'lı hastalarda MTX tedavisine ek olarak filgotinibin farklı doz ve rejimlerinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir (68). MTX şemsiyesi altında 594 hastayı içeren bu 24 haftalık çalışmada, hastalara plasebo veya filgotinib verilmiş, 12. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında doza bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir. Tedaviye yanıt 24. haftaya kadar devam etmiştir. İkinci çalışmada (DARWIN 2) MTX tedavisine yanıt vermeyen 287 aktif RA'lı hastada MTX tedavisi bırakıldıktan en az 4 hafta sonra sonra plaseboya karşı monoterapi olarak 50, 100 veya 200 mg filgotinibin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş, 12. haftada, hastalık remisyonu veya tedaviye yanıt tüm filgotinib doz grupları için plaseboya göre anlamlı bulunmuştur (69). Her iki çalışmada, klinik sonuç olmaksızın ortalama nötrofil sayısındaki azalmalar ve kreatinin seviyesindeki hafif yükselme dahil olmak üzere laboratuvar parametrelerinde doza bağlı değişiklikler gözlenmiştir. Trombosit sayısında başlangıçta düşüşler gözlenmesine rağmen 4. haftadan sonra trombosit sayısı stabil kalmıştır. Ayrıca, lenfosit veya doğal öldürücü hücre sayısında azalma izlenmemiştir.

İlk keşfedilen Jakiniblerden olan tofacitinibin JAK1 ve JAK3 üzerinden etki göstererek immünmodulasyon sağladığı belirtilmiştir (13,55,96). Tofacitinibin birçok otoimmün hastalık üzerine etki gösterdiği ve tedaviden fayda görüldüğü bildirilmiştir (71). Tofacitinib psöriazis, PsA (faz 3), AS, ÜK ve CH dahil çoğu inflamatuvar hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır. (55,71,72). Psöriazisi olan hastalarda 12 hafta boyunca günde bir defa 15 mg tofacitinib verilerek plasebo ile karşılaştırılmış ve plaseboya kıyasla düzelme olduğu bildirilmiştir (71). ÜK için hastalara sekiz hafta boyunca günde iki kez 10 mg veya plasebo

dozlarında verilmiş ve plasebo grubunda %10 ve tofacitinib grubunda %61 iyileşme meydana gelmiştir. (72). Bir başka çalışmada CH tedavisi için günde iki kez 15 mg tofacitinib, plasebo tedavisi ile karşılaştırılmış ve tofacitinib alan grupta CRP ve fekal kalprotektinin başlangıç değerinde azalma izlenmiştir (55).

Kuru göz hastalarında 8 hafta boyunca topikal tofacitinib uygulanan bir çalışmada hastalar, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve HLA-DR'nin konjonktival hücre yüzeyi ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Konjonktival hücre yüzeyi HLA-DR ekspresyonunun gerilemesiyle birlikte, gözyaşında proinflatuar sitokin ve inflamasyon belirteç seviyelerindeki azalma; topikal oftalmik tofacitinib kullanımının kuru göz hastalarında immünomodülatör görevi görebileceğini göstermiştir (73). Tofacitinibin oküler inflamasyon üzerine etkisini değerlendirmek için yapılan 2 vakalık bir olgu raporunda, bilateral anterior üveiti ve HLA B27'si pozitif olan bir hastanın daha önce uygulanan tedavilerden fayda görmediği, MTX tedavisini almaya devam ederken tofacitinibin oral verildiği ve bulguların gerilediği, sklerit tanısı olan bir hastanın ise tofacitinib ve MTX eklendikten sonra 1 hafta içinde düzeldiği belirtilmiştir (74). Deneysel modelimizde tofacitinib alan grupla sham grubu kıyaslandığında; klinik aktivite skoru, histopatolojik skor ve TNF-a ve IL-6 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir.

Jakinibler için şimdiye kadar mevcut olan güvenlik verilerinin çoğu tofacitinib üzerinedir. Tofacitinib kullanımı ile en sık görülen yan etkiler arasında enfeksiyonlar, kolesterol, transaminazlar ve kreatinin yükselmeleri ve nötropeni yer almaktadır. JAK inhibisyonu ile gözlenen en önemli enfeksiyöz olaylardan biri, özellikle tofacitinib (RA hastaları için beklenenden 1.5-2 kat daha yüksek) kullanımı ile varicella zoster virüsünün (herpes zoster) reaktivasyonudur ve bazı Asya popülasyonlarında daha da yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (75). Tofacitinibin güvenlik bulguları arasında tüberküloz, lenfoma, gastrointestinal perforasyonlar, lenfopeni, karaciğer enzim yükselmeleri ve lipit yükselmeleri dahil olmak üzere ciddi ve diğer önemli enfeksiyonlar mevcuttur (70).

Bizim çalışmamızda da daha önce literatürde bildirilmemiş olan filgotinib ve sadece 2 olgu raporunda kısmi olarak klinik değerlendirmenin yapıldığı tofacitinibin oküler inflamasyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bu amaçla tofacitinib ve filgotinibin tedavi edici etkisinin değil, koruyucu etkisinin ölçülmesi tasarlanmıştır. Çalışmamızda öncelikle ratlara 10 gün boyunca oral olarak daha önceki çalışmalarda etkin ve güvenli bulunmuş dozlarda tofacitinib ve filgotinib verilmiştir (14,96). Daha sonra tedavi bitiminde LPS ile EİÜ modeli oluşturduğumuz gözlerde klinik değerlendirme skoru, histopatolojik inceleme sonuçları ve ELISA yöntemi ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamız Jak-STAT inhibitörü olan tofacitinib ve özellikle filgotinibin EİÜ oluşumunu engelleyici ve koruyucu etkisini değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda LPS enjeksiyonu sonrası tofacitinib ve filgotinib verdiğimiz tedavi gruplarında sham grubuna göre hem klinik hem de histopatolojik olarak anlamlı derecede oküler inflamasyonun daha az olduğu gözlemlenmiştir. Tedavi verilen grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise klinik ve histopatolojik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine TNF- α ve IL-6 seviyelerini doku homojenatında ELISA yöntemiyle incelediğimizde tedavi gruplarında, sham grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. TNF- α ve IL-6 seviyelerinin tofacitinib grubunda filgotinib grubuna göre daha etkili şekilde azaldığı ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durumun Jakiniblerin hem doz bağımlı olması, hem de tofacitinibin JAK1 ve JAK3 üzerinden etki göstermesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (14,73,96,122). Ancak Filgotinibin yapılan bazı çalışmalarda çok daha yüksek dozlarda kullanıldığı, dolayısıyla bizim etkin doz olarak kabul ettiğimiz dozdan yüksek dozlarda uygulanması ile daha etkili sonuçlar alınabileceği kanaatindeyiz (122). Oküler inflamasyon üzerine etkisi ile ilgili literatürde filgotinib ile ilgili çalışma bulunmamakla birlikte, tofacitinib uygulanan kısıtlı vaka sayısının olduğu 2 olgu raporunda klinik olarak etkili bulunduğu belirtilmiştir (74). Çalışmamızın sonucunda tofacitinib ve filgotinibin Jak-STAT yolları üzerinden IL-6 ve TNF- α modülasyonu sağlayarak üveit gelişimi üzerine etki gösterebileceği, aynı zamanda üveit oluşumuna karşı koruyucu olabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce sklerit ve kuru göz üzerine tofacitinib kullanılarak yapılan çalışmalar da bu görüşümüzü desteklemektedir (73,74).

Jak-STAT yolu, tip I / II sitokin reseptörlerinden 60'tan fazla sitokin, büyüme faktörü ve hormon hücre içi sinyallerine aracı olduğundan, bu yolağı inhibe eden Jakiniblerin otoimmün hastalıklar üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (11,12). Bu çalışma Jakiniblerden tofacitinib ve filgotinibin üveit gelişimi üzerine koruyucu etkisini klinik ve histopatolojik olarak kanıtlasa da, deneysel otoimmün üveit oluşturularak tedavi edici etkilerinin de gösterilmesinin ve doz çalışmalarının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Üveit hastalarında tedavinin ana hedefi; aktif göz içi inflamasyonu olan bir gözde atağı baskılamak, rekürrensleri önlemek ve her hastanın kendisine uygun tedavi hedefleri ile değerlendirilmesi olmalıdır. Tedavi stratejisini belirlemede kullanılan ilaçların atağı engellemesi, inflamasyonu uzun süreli baskılaması ve kullanılan ajanın yan etkilerinin az olması istenmekte ve mükemmel yaklaşan tedavi rejimi arayışı arzu edilmektedir. Bu amaçla tofacitinib ve filgotinib enfeksiyöz olmayan üveit gelişimi ve uzun dönemde reaktivasyonları önlemede alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak optimal doz ve yan etki profillerinin ileride yapılacak çalışmalarda daha kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Tomkins-Netzer O., Talat L., Bar A., Lula A., Taylor S. R., Joshi, L., et al Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2014; 121: 2387–2392.
2. Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology* [Internet]. 2018; 125(2): 193–202.
3. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4): 492–513.
4. Yadav UCS, Ramana K V., Mia IA, Lammert CR, Lukens JR. Endotoxin - Induced Uveitis in Rodents. In: *Modeling Autism-Related Disorders in Mice with Maternal.* 2019: 227–236.
5. Guo, D., J. D. Dunbar, C. H. Yang, L. M. Pfeffer, D. B. Donner. Induction of Jak/STAT signaling by activation of the type 1 TNF receptor. *J. Immunol.* 1998; 160(6): 2742–2750.
6. Ahmad SF, Ansari MA, Zoheir KMA, Bakheet SA, Korashy HM, Nadeem A, et al. Regulation of TNF- α and NF- κ B activation through the JAK/STAT signaling pathway downstream of histamine 4 receptor in a rat model of LPS-induced joint inflammation. *Immunobiology* [Internet]. 2015; 220(7): 889–898.
7. Hoekzema R, Murray P.I, Kijlstra A. Cytokines and intraocular inflammation. *Curr. Eye. Res.* 1990; 9(1): 207-211.

8. Vos AFD, Hoekzema R, Kijlstra A. Cytokines and uveitis, a review. *Curr Eye Res.* 1992; 11(6): 581–597.
9. Hoekzema R, Murray PI, van Haren MA, Helle M KA. Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1991; 32(1): 88-95.
10. Babon J. J., Varghese L. N., Nicola N. A. Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3. *Seminars in Immunology.* 2014; 26(1): 13–19.
11. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs [Internet].* 2019; 28(1): 85–92.
12. Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Silvennoinen O, Nakayamada S, Yamaoka K, et al. Janus kinases to jakinibs: From basic insights to clinical practice. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019; 58: 4–16.
13. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of Innate and Adaptive Immune Responses by Tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011; 186(7): 4234–4243.
14. Van Rompaey L, Galien R, van der Aar EM, Clement-Lacroix P, Nelles L, Smets B, et al. Preclinical Characterization of GLPG0634, a Selective Inhibitor of JAK1, for the Treatment of Inflammatory Diseases. *J Immunol.* 2013; 191(7): 3568–3577.
15. Hutchinson AK, Rodrigues MM, Grossniklaus HE. Iris. Tasman W. *Duane's Ophthalmology CD-ROM ed.* 2002: 1-11.
16. Buggage RR, Torczynski E, Grossniklaus HE. Choroid and suprachoroid. Tasman W. *Duane's Ophthalmology CD-ROM ed.* 2002:13- 22.

17. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 357-370.
18. Whitcup SM. The initiating stimuli for uveitis. *Eye (Lond)*. 1997; 11(2): 167-170.
19. Stein-Streilein J, Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *International reviews of immunology*. 2002;21(2-3):123-152.
20. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitabevi, 2002: 1-481.
21. Smith RLMJ, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993; 17: 71-75.
22. Paivonsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuominen J, Saari KM. Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 505-512.
23. Dugel PU, Smith RE. Intermediate uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993; 6: 29-37.
24. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(1): 17–26.
25. Özçetin H. Klinik Göz Hastalıkları 3. Baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitabevi 2003: 62- 63.
26. Jabs DA, Nussenblatt RB RJ. Standardization of uveitis nomenclature for

- reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-516.
27. Foster CS VA eds. Diagnosis and treatment of uveitis. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002: 844-857.
 28. Arellanes L, Garcia LM, Morales V, Plaza L, Angeles A, Jimenez J. Report of characteristic angiographic findings in a series of pars planitis patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 743.
 29. Tutkun, İ. T, Herbort, C. P, 2010 Yılında Üveit: Tanı, Takip ve Tedavide Yenilikler. *Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi*, 2010; 40(3).
 30. Holmberg BJ, Maggs DJ. The use of corticosteroids to treat ocular inflammation. 2004; 34: 693–705.
 31. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 630-651.
 32. Özyazgan Y. Üveitlerde Medikal Tedavi. 2008: 101–118.
 33. Foster CS, Alter G, De Barge LR, Raizman MB, Crabb JL, Santos CI, et al. Efficacy and safety of Rimexolone 1% ophthalmic suspension vs. 1% Prednisone acetate in the treatment of uveitis. Am J Ophthalmol 1996; 122: 171- 182.
 34. Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. Ophthalmology 2004; 101: 113–120.
 35. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical

coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108: 765-772.

36. Velez G, Whitcup SM. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *B J Ophthalmol* 1999; 83: 1225-1229.
37. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 769-774.
38. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, Wilke WS, Kosmorsky GS MD. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992; 99: 1419–1423.
39. Nussenblatt RB, Whitcup SM. Behçet's disease. Uveitis. Fundamentals and clinical practice 3. Ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 350-371.
40. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Group, Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325.
41. Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW: Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc* 1998; 30: 1573-1579.
42. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M IG. Double-masked trial of cyclosporine versus colchicine and long-term open study of cyclosporine in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093–1096.
43. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M. Ocular Behçet's Disease Research Group of J. Multicenter study of infliximab for refractory

uveoretinitis in Behcet disease. Arch Ophthalmol 2012; 130(5): 592.

44. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006 ;113(5): 860-864 .
45. Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2016; 30(2): 304–315.
46. Landewe R, van der Horst-Brinsma I, Tari S, et al. Quiescence in active and inactive non-infectious, intermediate, posterior, or panuveitis in patients treated with adalimumab: visual I and visual II trials. Ann Rheum Dis 2016; 75(2): 403.
47. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. Ocular immunology and inflammation. 2014; 22(2): 90-95.
48. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005; 53(1): 18.
49. Evereklioglu C. Current concepts in the ethiology and treatment of Behçet's disease. Surv Ophthalmol. 2005; 50: 297-349.
50. Sharon Y, Chu DS. Certolizumab pegol – Tumor necrosis factor inhibitor for refractory uveitis. Am J Ophthalmol Case Reports [Internet]. 2020: 100633.
51. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.

Ann Rheum Dis 2015; 74(9): 1636-1644.

52. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab. Drugs [Internet]. 2009; 69(5): 609–632.
53. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, St John G, van der Heijde D, Wang S, Gomez-Reino JJ, Maldonado-Cocco JA, Stanislav M, Kivitz AJ BG. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. Rheumatology. 2020; 59(2): 292-302.
54. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, Carter-Su C. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. Cell. 1993; 74(2): 237.
55. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem. 2014; 57(12): 5023–5038.
56. Fujitani Y, Hibi M, Fukada T, Takahashi-Tezuka M, Yoshida H, Yamaguchi T, Sugiyama K, Yamanaka Y, Nakajima K, Hirano T. An alternative pathway for STAT activation that is mediated by the direct interaction between JAK and STAT. Oncogene. 1997; 14(7): 751-761.
57. Leonard WJ, O'Shea JJ. Jaks and STATs: biological implications. Annual review of immunology. 1998; 16(1): 293-322.
58. Imada K, Leonard WJ. The jak-STAT pathway. Molecular immunology. 2000; 37(1-2): 1-11.
59. Leonard, W.J. Type I cytokines and interferons and their receptors. In: Paul, W.E. (Ed.), Fundamental Immunology, 4th ed. Lippincott Raven

Publishers, Philadelphia PA, 1999: 741-774.

60. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017; 13(4): 234.
61. Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu HL, et al. US Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clinical Cancer Research*. 2012; 18(12): 3212-3217.
62. Gadina M, Schwartz DM, O'Shea JJ. Decernotinib: a next-generation Jakinib. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016; 68(1): 31.
63. Taylor PC, Abdul Azeez M, Kiriakidis S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(10):1181–7.
64. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssiere B, Van der Aa A, Tasset C, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(8): 859-874.
65. Namour F, Galien R, Gheyle L, Vanhoutte F, Vayssi re B, Van der Aa A, et al. Once daily high dose regimens of GLPG0634 in healthy volunteers are safe and provide continuous inhibition of JAK1 but not JAK2. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10): 1331.
66. Vanhoutte F, Mazur M, Van der Aa A, Wigerinck P, van't Klooster G. Selective JAK1 Inhibition in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Proof of Concept with GLPG0634. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10): 2489.
67. Tasset C, Harrison P, Van der Aa A, Meuleners L, Vanhoutte F, van t Klooster G. The JAK1-selective inhibitor GLPG0634 is safe and rapidly

reduces disease activity in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis; results of a 4-week dose ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2013; 65(10): 2381.

68. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enriquez-Sosa F, Mazur M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 998-1008.
69. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Annals of the rheumatic diseases.* 2017; 76(6): 1009-1019.
70. Fleischmann, R. Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24: 335–341.
71. Papp K. A, Menter A, Strobe B, Langley R. G, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 668–677.
72. Sandborn W. J, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 616–624.
73. Huang JF, Yafawi R, Zhang M, McDowell M, Rittenhouse KD, Sace F, et al. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease.

Ophthalmology [Internet]. 2012; 119(7): 43–50.

74. Paley MA, Karacal H, Rao PK, Margolis TP, Miner JJ. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. American journal of ophthalmology case reports. 2019; 1(13): 53-55.
75. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(10): 2675-2684.
76. Kılıçturgay K. Sitokinler. İmmünoloji 2000. 2. Baskı, Bursa: Güneş-Nobel, 2000: 175-177.
77. Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (editörler). Klinik Romatoloji. 1. Baskı, İstanbul: Deniz matbaası, 1999: 39-46.
78. De Smet MD, Chan CC. Regulation of ocular inflammation-what experimental and human studies have taught us. Prog Retin Eye Res 2001; 20: 761-797.
79. Franks WA, Limb GA, Standford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH, Dumonde DC. Cytokines in human intraocular inflammation. Curr Eye Res 1992; 11: 187-191.
80. Ooi KGJ, Galatowicz G, Calder VL, Lightman SL. Cytokines and chemokines in uveitis - Is there a correlation with clinical phenotype? Clin Med Res. 2006; 4(4): 294–309.
81. Galley HF, Webster NR. The immune- inflammatory cascade. Br J Anaesth 1996; 77: 11-16.
82. Biswas P, Delfanti F, Bernasconi S, Mengozzi M, Cota M, Polentarutti N,

- et al. Interleukin-6 induces monocyte chemotactic protein-1 in peripheral blood mononuclear cells and in the U937 cell line. *Blood* 1998; 91: 258-265.
83. Zahir-Jouzdani, Forouhe, Fatemeh Atyabi, Nazanin Mojtavavi. "Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases." *Pathophysiology* 2017; 24(3): 123-131.
84. Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, & Adán A. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clinical and experimental immunology*. 2014; 176(3): 301–309.
85. Murray PI, Hoekzema R, Van Haren MA, De Hon FD, Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990; 31(5): 917–920.
86. Gözde IŞIK, Demirezen Ş, Beksaç MS. Tümör Nekroz Faktör ve Servikal Kanser Bağlantısı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2008; 1: 55-61.
87. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson, B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 3666- 3670.
88. Kurulay F, Çavdar Z. A global view to inflammatory mediators. *Genel Tıp Dergisi* 2006; 16: 143-152.
89. Kumar, A., M. Commane, T. W. Flickinger, C. M. Horvath, G. R. Stark. Defective TNF-alpha-induced apoptosis in STAT1-null cells due to low constitutive levels of caspases. *Science* 1997; 278: 1630–1632.
90. Wang Y, Wu TR, Cai S, Welte T, Chin YE. Stat1 as a Component of Tumor Necrosis Factor Alpha Receptor 1-TRADD Signaling Complex To

Inhibit NF-kappa B Activation. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(13): 4505–4512.

91. Li Q, Peng B, Whitcup SM, Jang SU, & Chan CC. Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control. *Experimental eye research*, 1995; 61(5): 629-632.
92. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 6th ed. Edinburgh; New York: Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2007; 7: 931.
93. De Vos AF, Hoekzema R KA. Cytokines and uveitis, a review. *Current eye research*. 1992; 11(6): 581-597.
94. Gasparin F, Takahashi BS, Scolari MR, Pedral LS DF. Experimental models of autoimmune inflammatory ocular diseases. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2012; 75(2): 143-147.
95. Caspi RR, Silver PB, Luger D, Tang J, Cortes LM, Pennesi G, et al. Mouse models of experimental autoimmune uveitis. *Ophthalmic research*. 2008; 40(3-4): 169-174.
96. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner J D, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *Journal of inflammation*, 2010; 7(1): 41.
97. Behar-Cohen FF, Savoldelli M, Parel JM, Goureau O, Thillaye-Goldenberg B, Courtois Y, et al. Reduction of corneal edema in endotoxin-induced uveitis after application of L-NAME as nitric oxide synthase inhibitor in rats by iontophoresis. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998; 39(6): 897-904.
98. Tilton RG, Chang K, Corbett JA, Misko TP, Currie MG, Bora NS et al.

Endotoxin-induced uveitis in the rat is attenuated by inhibition of nitric oxide production. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994; 35(8): 3278-3288.

99. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL RR. Protein Measurements with the Folin Fenol Reagent. *J. Biol. Chem* 1951; 193(1): 265-275.
100. Wildner G, Diedrichs-Möhring M. Resolution of uveitis. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2019; 41(6): 727–736.
101. Weinstein JE, Pepple KL. Cytokines in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018; 29(3): 267–274.
102. Chandler JW, Heise ER, Weiser RS. Induction of delayed-type sensitivity-like reactions in the eye by the injection of lymphokines. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1973; 12(6): 400-409.
103. Stoner GL, Brosnan CF, Wisniewski HM, Bloom BR. Studies on Demyelination by Activated Lymphocytes in the Rabbit Eye: I. Effects of a Mononuclear Cell Infiltrate Induced by Products of Activated Lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 1977; 118(6): 2094-2102.
104. Lui, S.H, Prendergast, R. A. and Silverstein AM. The role of lymphokines in immunogenic uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1983; 24: 361-367.
105. Ge Q, Wang S, Zheng Y. Systemic administration of an anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody protects against endotoxin-induced uveitis in rats. *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64(12): 873–877.
106. Hoekzema, R., Verhagen, K., Van Haren, M.A.C. and Kijlstra A. Endotoxin-induced uveitis in the rat: the significance of intraocular interleukin 6. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1992; 3: 532-539.

107. Kaptanoğlu E. IL-1 Blokerleri (Anakinra, Kanakinumab, Rilonasept). Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics. 2016; 9(2): 20-30.
108. Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. Ophthalmology, 2018; 125(2) : 193-202.
109. Elion GB HJ. Azathioprine. In: Handbook of experimental pharmacology 1975; 38: 404–425.
110. Mili-Boussen I, Zitouni M, Ammous I. Azathioprine for glucocorticoid resistant noninfectious uveitis. La Tunisie Med 2015; 93(3): 158-163.
111. RJR. M. Purine antagonists. In: Dixon J, Furst DE, editors. Second line agents in the treatment of rheumatic diseases. New York: Marcell Dekker, 1991.
112. Bacon PA SM. Modes of action of second line agents. Scand J Rheumatol 1987; 64: 17–24.
113. Kremer JM. Methotrexate and emerging therapies Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 543-546.
114. TJ. Z. Textbook of ocular pharmacology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 100–101.
115. Holz FG, Krastel H, Breitbart A et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. Ger J Ophthalmol 1992; 1: 142–144.
116. Larkin G LS. Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. Ophthalmology 1999;106: 370–374.

117. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005; 112(8): 1472-1477.
118. Suzuki N, Kaneko S, Ichino M, Mihara S, Wakisaka S, Sakane T. In vivo mechanisms for the inhibition of T lymphocyte activation by long-term therapy with tacrolimus (FK-506). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997; 40(6): 1157-1167.
119. Tessler HH, Jennings T. High-dose short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behcet's disease. *British journal of ophthalmology*. 1990; 74(6): 353-357.
120. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab pegol, a new anti-TNF- α in the armamentarium against ocular inflammation. *Ocular immunology and inflammation*. 2016; 24(2): 167-172.
121. Kempen JH, Daniel E, Dunn JP, Foster CS, Gangaputra S, Hanish A, et al. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 339: 2480.
122. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O V., Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 1009–1019.

6. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Silvan’da tamamladım. 2006 yılında Nevzat Ayaz Anadolu Lisesi’nden mezun oldum. 2006-2012 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitim aldım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen Fırat Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.

