



**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA ENDOTOKSİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
ÜVEİTTE FETUİN'İN ANTI-İNFLAMATUAR ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba BAYRAM

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2020

BOLU



**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA ENDOTOKSİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
ÜVEİTTE FETUİN'İN ANTI-İNFLAMATUAR ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba BAYRAM

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih ULAŞ

2020

BOLU

ÖZET

SIÇANLARDA ENDOTOKSİN İLE OLUŞTURULAN AKUT ÜVEİTTE FETUİN'İN ANTI-İNFLAMATUAR ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Fetuin yaklaşık 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir. İnflamasyonda pozitif ya da negatif akut faz reaktanı olarak görev yapmaktadır. Çeşitli lokal ya da sistemik inflamasyon oluşturulmuş hayvan modellerinde fetuinin doz bağımlı terapötik etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda fetuinin sıçanlarda endotoksin ile indüklenmiş akut üveit (EİÜ) modelinde inflamasyona olan etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

24 erişkin erkek Wistar albino sıçanda LPS ile oluşturulan akut EİÜ'de fetuinin makroskopik, histopatolojik, biyokimyasal ve immunohistokimyasal etkileri araştırılmıştır. Klinik ve mikroskopik değerlendirmede fetuinin anlamlı olarak inflamasyonu artırdığı ve en yüksek inflamasyonun LPS+Fetuin grubunda olduğu gösterildi. Histopatolojik değerlendirmede en şiddetli inflamasyonun LPS+Fetuin grubunda olduğu görüldü. Siliyer cismin immunohistokimyasal değerlendirilmesi sonucunda LPS ile oluşturulan üveit grubunda stromal NF- κ B/p65 miktarının anlamlı derecede arttığı ve fetuinin bu artışı bir miktar düşürebildiği ancak kontrol düzeylerine indiremediği kaydedildi. Stromal HIF-1 α ve IL-1 β reaktiviteleri deneysel gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttı ve en yüksek düzeylere LPS+Fetuin grubunda rastlandı. Stromal TNF- α 'nın en yüksek düzeyine ise LPS grubunda rastlanırken LPS+Fetuin grubunda da anlamlı olarak arttı. Biyokimyasal ölçümler de aköz hümlerdeki TNF- α seviyesinin, LPS+Fetuin grubunda anlamlı olarak en yüksek düzeyde olduğunu gösterdi. Fakat serum TNF- α seviyeleri açısından LPS ve LPS+Fetuin grupları arasında bir farka rastlanmadı. Bu da bize literatüre uygun olarak akut EİÜ'de LPS ile artan TNF- α düzeylerinin, fetuin uygulandığında aköz hümlerde ve siliyer cisimde anlamlı olarak değiştiğini; LPS ile artan HIF-1 α ve IL-1 β düzeylerinin de fetuin ile en yüksek düzeylere ulaştığını gösterdi.

Tüm bu analizler sonucunda fetuinin çalışmada uygulanan dozunda, sıçanlarda oluşturulan EIÜ modelinde pro-inflamatuar bir etkiye sahip olduğunu ve en yüksek inflammatuar etkisini LPS ile birlikte gösterdiğini ortaya koyduk.

Anahtar Sözcükler: Endotoksin ile indüklenmiş üveit, Fetuin, IL-1 β , NF- κ B, TNF- α



ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF FETUIN ON THE ENDOTOXIN INDUCED ACUTE UVEITIS ESTABLISHED IN RATS

Fetuin is a 60 KDa serum glycoprotein, acting as a positive or negative acute phase reactant in inflammation. The dose-dependent therapeutic effects of fetuin have been investigated in various animal models of local or systemic inflammation. The aim of this study was to determine the effect of fetuin on inflammation in an endotoxin-induced acute uveitis (EIU) model in rats.

Macroscopic, histopathological, biochemical and immunohistochemical effects of fetuin in LPS-induced acute EIU were investigated in 24 adult male Wistar albino rats. Clinical and microscopic evaluation showed that fetuin-A significantly increased the inflammation, and the highest level of inflammation was observed in LPS + Fetuin group. Histopathological examination revealed the most severe inflammation in LPS + Fetuin group. As a result of immunohistochemical evaluation of the ciliary body, the immunoreactivity of stromal NF- κ B/p65 increased significantly in LPS-induced uveitis group, and it was noted that fetuin could reduce this increase to some levels but could not reduce it to the control levels. Stromal HIF-1 α and IL-1 β reactivities were significantly increased in the experimental groups compared to the control group and the highest levels were found in LPS + Fetuin group. The highest level of stromal TNF- α was found in LPS group and increased significantly in LPS + Fetuin group. Biochemical measurements also showed that TNF- α levels in aqueous humour were significantly higher in LPS + Fetuin group. However, there was no difference in serum TNF- α levels between LPS and LPS + Fetuin groups. This suggests that fetuin administration significantly changed TNF- α levels induced by LPS in aqueous humour and ciliary body of EIU; HIF-1 α and IL-1 β levels increased with LPS also showed the highest levels with fetuin.

As a result of all these analyzes, we found that applied fetuin dose in the current study has a pro-inflammatory effect in the EIU model and showed the highest inflammatory effect with LPS in rats.

Keywords: Endotoxin induced uveitis, Fetuin, IL-1 β , NF- κ B, TNF- α

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde, yorumlanmasında ve sunuma hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Ulaş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile kendimi geliştirmemde katkı sağlayan ve mesleki hayatımda çok büyük emekleri olan kıymetli hocam Prof. Dr. Serdal Çelebi'ye,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim Dr. Öğr. Üyesi Ümit Doğan, Dr. Öğr. Üyesi Abdulgani Kaymaz, Dr. Öğr. Üyesi Adem Soydan'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli arkadaşlarım Dr. Asena Keleş Şahin, Dr. Sümeyra Ağca, Dr. Saygın Şahin, Dr. Enes Uyar, Dr. Güvenç Toprak, Dr. Melek Altıntaş, Dr. Ferište Aras Kalay, Dr. Rukiye Kılıç Üçgül, Dr. Anıl Tamer Özçil, Dr. Yunus Alkan, Dr. Abdullah Bayrak, Dr. Hülya Adıgüzel'e, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı yardımsever hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Maddi ve manevi desteklerini her zaman arkamda hissettiğim annem Lütfiye Yaprak'a, babam Yaşar Yaprak'a, ablam Büşra Yaprak Bayrak'a, kardeşlerim Selman Abdullah Yaprak ve Fatih Yaprak'a, eşim Mustafa Bayram'a,

Hayatıma mutluluk ve anlam katan çocuklarım M. Yahya, Zehra ve Yusuf Bayram'a, tezimde eğemi olan Uzm. Dr. Tuğba Kum ve Meltem Bilgiç'e,

Tezimin plan aşamasından bitişine kadar emek ve deneyimlerini benden esirgememiş olan ablam Elif Yaprak Saraç'a,

Teşekkürü bir borç bilir, saygılarımı sunarım.

Dr. Tuba BAYRAM

BOLU, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Üvea.....	4
2.1.1. İris anatomisi.....	4
2.1.2. Siliyer cisim anatomisi.....	7
2.1.3. Koroid anatomisi.....	9
2.2. Üvea embriyolojisi	11
2.2.1. İris embriyolojisi	11
2.2.2. Siliyer cisim embriyolojisi	12
2.2.3. Koroid embriyolojisi	13
2.3. Temel İmmünoloji.....	13
2.3.1. İmmün sistemi elemanları	14
2.4. Oküler İmmünite	15
2.5. Üveit	18
2.5.1. Tanımı	18
2.5.2. Üveit epidemiyolojisi	18
2.5.3. Üveit belirtileri	20
2.5.4. Üveitlerde öykü.....	20
2.5.5. Üveitte ön segment değerlendirmesi	22

2.5.6.	Üveitte arka segment değerlendirmesi	25
2.5.7.	Üveitlerde görüntüleme.....	28
2.5.8.	Üveitlerde laboratuvar testleri.....	31
2.5.9.	Üveit sınıflandırması	33
2.5.10.	Üveit komplikasyonları	37
2.5.11.	Üveit tedavisi.....	41
2.5.12.	Üveitlerin hayvan modelleri	53
2.5.13.	Nükleer faktör kappa b ve üveit	54
2.5.14.	Tümör nekroz faktör alfa ve üveit	54
2.5.15.	Hipoksiyle indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) ve üveit	55
2.5.16.	İnterlökinler ve üveit	55
2.1.	Fetuin.....	57
2.1.1.	Gen yapısı ve ekspresyonu.....	57
2.1.2.	Protein yapısı.....	57
2.1.3.	Biyolojik rolü	57
2.1.4.	Fizyopatolojik etkileri	58
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1.	Klinik Değerlendirme	59
3.2.	Histopatolojik Değerlendirme	61
3.3.	İmmunohistokimyasal Değerlendirme	62
3.4.	Biyokimyasal Değerlendirme.....	63
3.5.	İstatistiksel Değerlendirme.....	63
4.	BULGULAR.....	64
4.1.	Klinik Değerlendirme	64
4.2.	Mikroskopik İnfiltrasyon Değerlendirmesi	65
4.3.	Biyokimyasal Değerlendirme.....	66

4.4. Histopatolojik Değerlendirme	67
4.5. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	71
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84
EKLER.....	89
ÖZGEÇMİŞ	90



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Ön kamara hücrelerinin değerlendirilmesi	23
Tablo 2.2. Ön kamara flare düzeyinin değerlendirilmesi.....	24
Tablo 2.3. Üveit sınıflandırması (SUN kriterleri).....	35
Tablo 4.1. LPS ile indüklenen üveit modelinde klinik değerlendirmeye göre inflamasyon sonuçları	64
Tablo 4.2. LPS ile indüklenen üveit modelinde aköz hümlerinin infiltre hücre sayısı oranları	66
Tablo 4.3. LPS ile indüklenen üveit modelinde aköz hümler (AH) ve serumların TNF- α düzeyleri.....	67
Tablo 4.4. LPS ile indüklenen üveit modelinde histopatolojik inflamasyon skorları	68
Tablo 4.5. LPS ile indüklenen üveit modelinde siliyer cisimlerin epitelyal NF- κ B/p65, TNF- α , HIF-1 α ve IL-1 β reaktivitelerinin skorları	72
Tablo 4.6. LPS ile indüklenen üveit modelinde siliyer cisimlerin stromal NF- κ B/p65, TNF- α , HIF-1 α ve IL-1 β reaktivitelerinin skorları	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Üvea anatomisi (22).....	4
Şekil 2.2. İris ön yüzü şematik gösterimi (24)	5
Şekil 2.3. İris stroması şematik gösterimi (24)	6
Şekil 2.4. Siliyer cismin kaslarının şematik gösterimi (24)	8
Şekil 2.5. Koroidin şematik gösterimi (25).....	10
Şekil 3.1. Aköz hümrdeki infiltrate hücrelerin sayıldığı Makler sayma kamarası ve sayım alanı	60
Şekil 4.1. LPS ile indüklenen üveit modelinde klinik değerlendirmeye tabi tutulan sıçan gözlerinin makroskopik görüntüleri. Özellikle LPS+Fetuin grubunda inflamasyon ve vaskulogenez artışı dikkat çekmektedir.....	65
Şekil 4.2. LPS ile indüklenen üveit modeli sıçanların gözlerinden elde edilen siliyer cisimlerin (SC) gruplara göre Hematoksilen+Eozin boyanmış kesitleri (100x, 200x).	69
Şekil 4.3. LPS+fetuin grubu sıçan gözünden elde edilen siliyer cismin (SC) Hematoksilen+Eozin boyanmış kesitleri (A: 100x, B: 200x). Hipertrofik siliyer cismin etrafında yoğun staz ve vaskülarizasyon (Vk) artışı dikkat çekicidir.....	70
Şekil 4.4. LPS ile indüklenen üveit modelinde epitelyal immunoreaktivitelerin gruplara göre karşılaştırılması.....	73
Şekil 4.5. LPS ile indüklenen üveit modelinde epitelyal immunoreaktivitelerin gruplara göre karşılaştırılması.....	73

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-FU: 5-florourasil

AC: Akciğer

ACAID: Ön kamara ilişkili immün sapma

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

AEC: 3-Amino-9-ethylcarbazole

AH: Aköz hüner

AHSG: Alfa 2-Heremans-Schmid glikoproteini

ANA: Anti Nüklear Antikor

ANCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor

Anti-CCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide

APMPPE: Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati

AS: Ankilozan spondilit

BSP59: Bone sialoprotein 59 KDa

BT: Bilgisayalı tomografi

BUN: Blood urea nitrogen

CMV: Sitomegalovirüs

DIÜ: Deneyisel immün üveit

DOÜ: Deneyisel otoimmün üveoretinit

EDTA: Etilendiamintetraasetik asit

EİÜ: Endotoksin ile indüklenmiş üveit

ELISA: Enzim bağımlı immunosorbent testi

ERM: Epiretinal membran

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FFA: Fundus Floresein Anjiografi

FTA-ABS: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption

G: Gauge

GİB: Göz içi basıncı

GİS: Gastrointestinal sistem

H+E: Hematoksilen+Eozin

HIF-1 α : Hipoksiyle indüklenen faktör 1 alfa

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Lökosit Antijen

HMGB1: Yüksek Hareketli Grup Protein B1

HSV: Herpes Simplex Virus

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1

IFN: İnterferon

IFN- γ : İnterferon gamma

IL: İnterlökin

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IL-1RA: IL-1 reseptör antagonisti

IM: İntramüsküler

IV: İntravenöz

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

İOL: İntraoküler lens

İRBP: İnterfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein

İSYA: İndosiyanin Yeşil Anjiografi

JİA: Juvenil idiyopatik artrit

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

KMÖ: Kistoid maküler ödem

KNV: Koroidal neovaskülarizasyon

KP: Keratik presipitat

LPS: Lipopolisakkarit

MCP-1: Monosit kemoatraktan proteini-1

MEWDS: Multipl evanescent white dot syndrome

MHA-TP: Mikro Hemaglutinasyon Assay-Treponema Pallidum

MHC-1 ve 2: Major doku antijeni sınıf 1 ve 2

MMC: Mitomisin-C

MR: Manyetik rezonans

MS: Multipl skleroz

MU: Milyon ünite

NF-κB: Nükleer faktör-kappa B

NK: Doğal öldürücü

NO: Nitrik oksit

NVD: Diskte neovaskülarizasyon

NVE: Retinada neovaskülarizasyon

OKT-A: Optik Koherens Tomografi-Anjiografi

PAS: Periferik anterior sineşi

PBS: Phosphatebuffered saline

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PPD: Purified Protein Derivative of Tuberculin

PP63: Phosphoprotein 63 kDa

RD: Retina dekolmanı

RPE: Retina pigment epiteli

RPR: Rapid Plasma Reagin

SC: Siliyer cisim

SSS: Santral sinir sistemi

SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature

TGF- β : Transforme edici büyüme faktör beta

TLR: Toll-like reseptör

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

USG: Ultrasonografi

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VKH: Vogt-Koyanagi-Harada

VKİ: Vücut kitle indeksi

VZV: Varicella Zoster Virus

1. GİRİŞ

Fetuin yaklaşık serum albuminine benzer biçimde pre-dominant olarak karaciğerden kaynaklanan 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir (1). Karaciğer dışı fetuin, koroid pleksusta, böbreklerde ve diğer bütün büyük organlarda fetal gelişim süresince sentezlenir. Fetuin serum elektroforezinin α -2 bandında görülür ve serumdaki konsantrasyonu 0,4 ile 1,0 g/L seviyelerinde değişir (1,2).

Çalışmalarda fetuin, kalsiyum ve fosfat içeren aşırı doymuş solüsyonda spontan hidroksiapatit oluşumunun ve kalsifikasyonun güçlü bir inhibitörü olduğu ortaya konulmuştur. Yanı sıra hücrelerde transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β) ile antagonist etki göstererek biyolojik aktivitede de rol oynamaktadır. İnsanlarda fetuin sekresyonunu etkileyen faktörler arasında şiddetli siroz, karaciğer hasarı, akut viral hepatit ve kanser gibi durumlar bildirilmiştir (3-5). Hepatit hariç bu hastalıklara sahip bireylerde fetuin plazma düzeyleri azalmıştır. Fetuinin yüksek düzeyleri obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diabetes mellitus, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, iskemi ve miyokardiyal infarktüs ile ilişkili bulunmuştur (1,6-9). Yaralanmalarda ve enfeksiyonlarda fetuinin, negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak görev almasıyla bifazik bir protein olduğu söylenebilir (10). Fetuin, ölümcül sistemik inflamatuvar hastalıkların hayvan modellerinde daha büyük bir terapötik potansiyele sahiptir ve 20-100 mg/kg dozda fetuin uygulamasının ölümcül endotoksemiye karşı doza bağlı bir koruma sağladığı gösterilmiştir (11).

İnflamasyon ve yaralanmaların akut fazında pro-inflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), ve interlökin 6 (IL-6) düzeylerinin arttığı görülürken; dolaşımdaki fetuin düzeyinin azaldığı görülmüştür (12). Dahası yüksek konsantrasyonlardaki fetuin anti-inflamatuvar olarak hareket etmekte ve makrofaj kültürlerinde bakteriyel endotoksini ile uyarılmış pro-inflamatuvar sitokinlerin [TNF- α , IL-1 ve nitrik oksit (NO)] üretimini inhibe etmektedir (13).

Otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, toksin maruziyeti ve henüz bilinmeyen birçok diğer etkene bağlı olarak gelişen üveit, tam körlüğe yol açabilen inflamatuvar bir göz hastalığıdır (14). İntraoküler yapıların inflamatuvar hastalığı olan üveit, ciddi

oküler komplikasyonlara ve görme kaybına neden olabilir (14). Çeşitli kimyasal mediatörler [TNF- α , interlökin 1 beta (IL-1 β), nükleer faktör kappa B (NF- κ B)] üveitte anahtar rol oynar (15). Nonenfeksiyöz üveitlerin tedavisinde kullanılmakta olan immüsupresan ajanlar, bağışıklık sistemini genel olarak baskılamakta veya saptırmaktadırlar (15). Bu tedavi yöntemlerinin sebep oldukları ciddi yan etkiler ile tedaviye dirençli olgular, hekimleri yeni tedavi arayışlarına itmektedir (15). Üveite karşı geliştirilen ortak bir farmakolojik stratejinin intraoküler inflamasyonun regülasyonu ve supresyonunu içermesi olasıdır. Fetuin sahip olduğu iddia edilen anti-inflamatuar etkiyle, oküler bir inflamasyon olan üveit tedavisi için yeni bir yaklaşım olabilir.

Endotoksin ile indüklenmiş üveit (EİÜ), bir endotoksin olan gram negatif bakteri hücre duvarı komponenti lipopolisakkaridin (LPS) enjeksiyonu ile akut oküler inflamasyonun geliştiği bir hayvan modelidir (14, 16). Ön kamaradaki hücre infiltrasyonu ve protein kaçağı, LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Nötrofil aracılı pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β ve IL-6, LPS ile indüklenen üveit patogeneğinde rol almaktadır (17). LPS tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerin aktive olması bir takım indüklenabilir gen ekspresyonları aracılı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu tarafından kontrol edilir (18). NF- κ B, bu reaksiyonlarda kilit rol oynadığı düşünülen, sık rastlanan bir transkripsiyon faktörüdür (19). Primer transkripsiyon faktörü olarak NF- κ B, ekstraselüler stimülasyona cevap olarak, DNA üzerinden sitoplazmik/nükleer sinyal yolağı ile inflamatuvar ve immün cevap ile ilgili olan TNF- α 'nın ekspresyonunu düzenler (20). Bir heterodimerik transkripsiyon faktörü olan Hipoksiyle İndüklenen Faktör 1 Alfa'nın (HIF-1 α) da NF- κ B yolağıyla ilişkili olduğu ve bu yolağın hücrelerin oksijen homeostazını düzenlediği bilinmektedir. Hipoksi ile NF- κ B'nin indüklenmesi için HIF-1 α 'nın varlığı gerekmektedir. NF- κ B'nin aktivasyonu TNF- α 'nın üretimine yol açarak özellikle HIF-1 α 'nın aracılığıyla ilk inflamatuvar cevapların oluşmasında yol alır (21).

Bu çalışmada fetuinin sıçanlarda EİÜ modelinde inflamasyona olan etkisini ortaya çıkarmayı amaçladık ve sıçanlarda LPS ile oluşturduğumuz akut EİÜ'de fetuinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal etkilerini

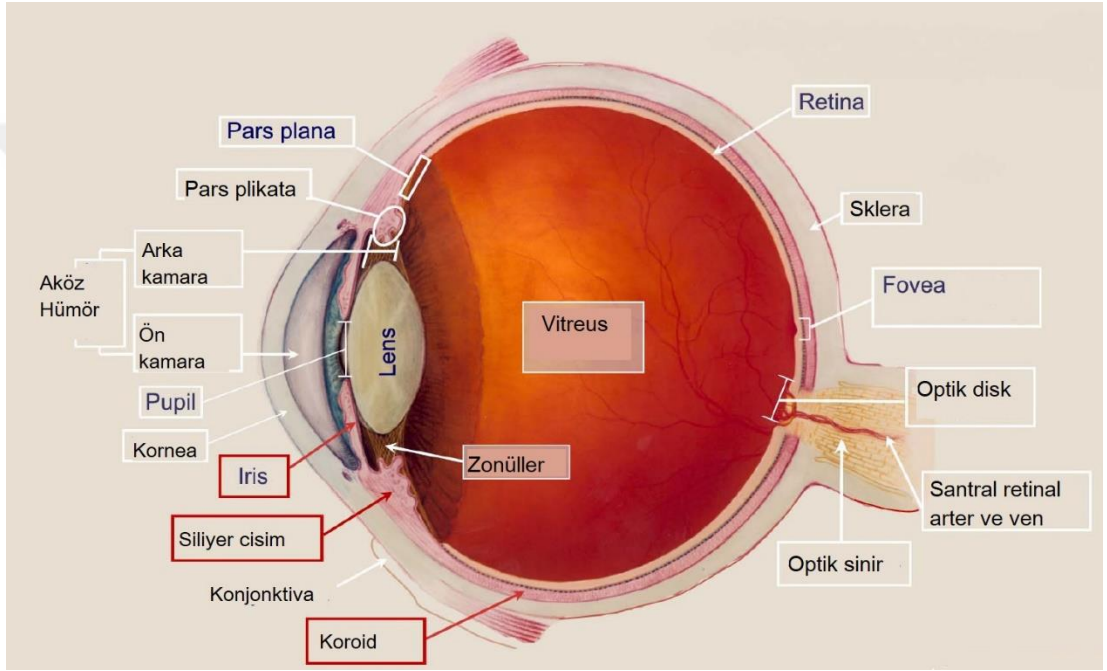
araştırdık. Sıçanlarda intraperitoneal endotoksin verilerek oluşturulan deneysel akut anterior üveitte fetuinin inflamatuvar özelliğini gösteren bir çalışmanın henüz yapılmamış olması ile çalışmamız özgünlüğünü korumaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üvea

Üvea kornea, sklera ve limbustan oluşan tunika fibroza ve retinanın oluşturduğu tunika nevroza arasında kalan, önde iris, ortada siliyer cisim ve arkada koroidin birbirleriyle devamından oluşan vasküler tabakadır (Şekil 2.1) (22).



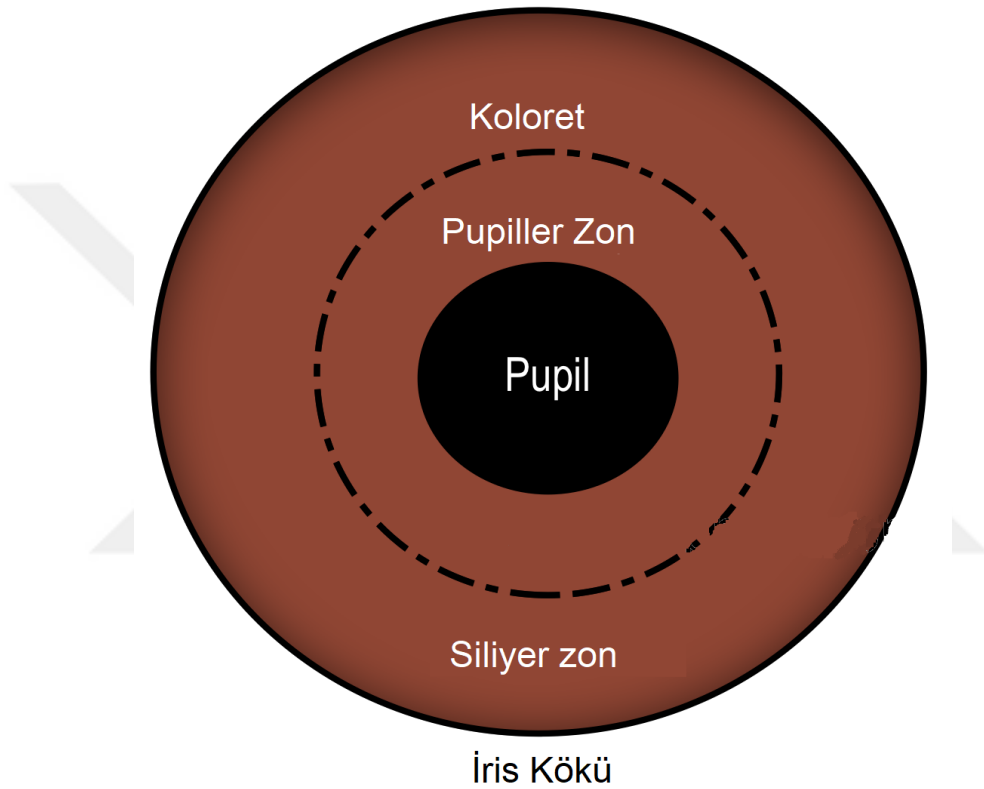
Şekil 2.1. Üvea anatomisi (22)

2.1.1. İris anatomisi

İris, lens ve siliyer cismin önünde, koronal planda asılı duran, ön ve arka kamarayı birbirinden ayıran, ince, pigmentli ve kasılabilir özellikte bir yapıdır. İriste yer alan santral pupilla açıklığı göze giren ışığın miktarını kontrol eder ve ön ve arka kamara arasında ilişki sağlar. Pupilla çapı 1-8 mm arasında değişir (23).

İrisin ön yüzü koloret adı verilen kalınlaşmış bölge tarafından santral pupiller zon ve periferik siliyer zon olarak iki bölgeye ayrılır (Şekil 2.2). İris kriptleri her iki

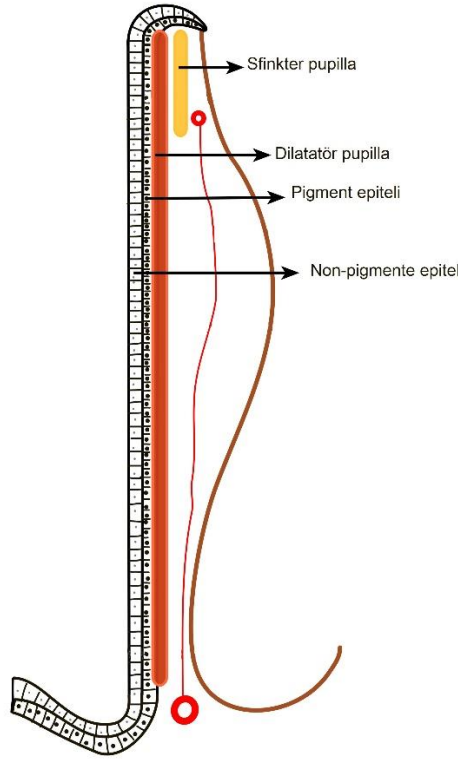
zonda da bulunmaktadır. Ayrıca ön yüzde pupil kontrakte olduğunda belirginleşen ışınsal uzanan çizgiler ve dilate olduğunda fark edilen kasılma halkaları yer almaktadır. Periferik irisin siliyer cisim ile bağlantılı olduğu kısım iris kökü olarak adlandırılır ve irisin en ince olduğu yerdir. Bu nedenle travmalarda iris bu bölgeden ayrılabilir (23).



Şekil 2.2. İris ön yüzü şematik gösterimi (24)

İris stroması melanositler, kollajen fibriller ve hyaluronik asit içeren matriksten oluşur. Ön yüzde yer alan kriptler ve stromanın gevşek yapısı sayesinde aköz stromada serbestçe dolandır. İris rengi stromanın pigmentasyon miktarı ile ilişkilidir. Mavi iris rengi hafif stromal pigmentasyon ile karakterize iken kahverengi iriste stromal pigmentasyon yoğundur.

Pupil kenarı yakınında stromada serbest olarak bulunan sfinkter pupilla kası, yaklaşık 1 mm genişliktedir ve düz kas liflerinden oluşmaktadır. Işık şiddetinin yüksek olduğu durumlarda, konverjans sırasında ve uyku esnasında sfinkter pupillanın hareketi sonucu pupillada miyozis meydana gelir. İnnervasyonu parasempatik sistem tarafından gerçekleştirilir. Stromanın altında ön iris epitelinden gelişen ve ışınal uzanan dilatör pupilla kası yer almaktadır. Dilatör pupilla santralde sfinkter pupilla kasına kadar uzanmaktadır (23). Düşük ışık şiddetinde ve korku ve heyecan durumlarında dilatör pupillanın hareketi sonucu midriyazis meydana gelir. İnnervasyonu sempatik sistem tarafından sağlanır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. İris stroması şematik gösterimi (24)

İris arka yüzü ön yüzün aksine daha düz bir yapıdadır. Oldukça yoğun pigmentlidir ve siliyer cismin nonpigmente epiteli ile devamlılık gösterir. Arka

pigment epiteli pupil kenarında iris üzerine doğru hafifçe uzanır ve yarıklı lamba biyomikroskopisinde görülen pigmente pupil kenarına sebep olur (23).

İrisin kanlanması oftalmik arterden köken alan ön ve uzun arka siliyer damarlar tarafından sağlanır. Bu damarlar önce siliyer cisimde majör arteriyel halkayı oluşturur ve sonra iris kökünden pupiller bölgeye doğru ışınal olarak uzanırlar. Bu arterler daha sonra koloret seviyesinde tamamlanmamış minör arteriyel halkayı oluştururlar. Fenestra bulunmaması ve endotel hücreleri arası sıkı bağlantıların varlığı nedeniyle iris kapillerlerinin geçirgenliği oldukça düşüktür. İris damarları kan-göz bariyerinin önemli bir bileşenidir (23).

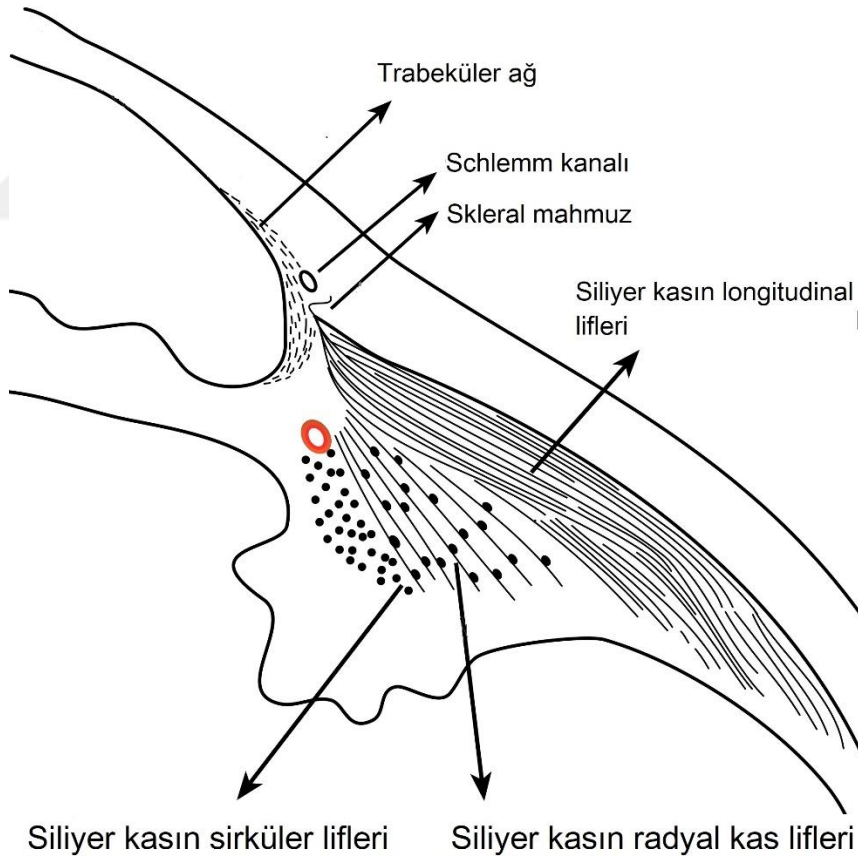
İris nazosiliyer sinirin dalları olan uzun ve kısa siliyer sinirlerin oluşturduğu zengin bir sinir ağına sahiptir (23).

2.1.2. Siliyer cisim anatomisi

Önde iris ve arkada koroid ile bağlantılı olan, tabanı önde üçgen şeklinde bir yapıdır. Skleral mahmuzdan ora serrataya kadar uzanır ve yaklaşık 5-6 mm genişliktedir. Aköz hümörü (AH) salgılamak ve akomodasyon yapmakla görevlidir. İki bölümden oluşmaktadır: Pars plikata ve Pars plana (23).

Pars plikata önde yer alan 2 mm'lik kısımdır ve yaklaşık 70 adet siliyer çıkıntı bulunmaktadır. Lensin pozisyonunu sağlayan zonüller siliyer çıkıntılara tutunmaktadır. Siliyer cisim epitel, stroma ve siliyer kastan oluşur. Siliyer cismi döşeyen epitel hücreleri çift sıradır. İçte yer alan nonpigmente epitelin bazal yüzü arka kamarayla ilişki halindedir. Nonpigmente ve pigmente epitel apikal yüzleri birbirine dönüktür ve kenetlenmiştir. Pigmente epitel bazal laminası daha kalın ve homojen bir yapıya sahiptir ve stromaya dönüktür. Pigmente epitel tüm siliyer cisim boyunca küboidal hücrelerden oluşurken nonpigmente epitel pars planada küboidal, pars plikatada kolumnar epitel karakterindedir. Ayrıca nonpigmente epitel çok sayıda bazal katlantılara ve mitokondriye, büyük nükleusa, endoplazmik retikuluma ve golgi kompleksine sahiptir. AH nonpigmente epitel tarafından arka kamaraya aktif olarak salınır. Nonpigmente epitelin lateral sıkı bağlantıları kan aköz bariyerini oluşturmaktadır (23).

Siliyer cisim stroması melanositler, fibroblastlar ve immün hücreler içerir. Siliyer cisim yapısında yer alan düz kas özelliğine sahip siliyer kas: sirküler, radyal ve longitudinal liflerin kombinasyonundan oluşmaktadır (Şekil 2.4). En dışta yer alan longitudinal lifler skleral mahmuza ve dolaylı olarak korneaskleral trabeküle yapışmaktadır. Bu lifler trabeküler boşlukları genişletir ve aköz dışı akımını artırır. Ortada yer alan ışınsal veya oblik lifler iç korneaskleral trabekül ile devam etmektedir. Sirküler kaslar en içte yer alır ve kasıldığında zonüller gevşer, lens kapsülüne uygulanan germe kuvveti azalır, lensin ön kurvatürü artar ve akomodasyon gerçekleşir. İnnervasyonu 3. sinirin parasempatik lifleri ile sağlanır (23).



Şekil 2.4. Siliyer cismin kaslarının şematik gösterimi (24)

Siliyer cismin arteriyel desteği ön siliyer arterlerden ve uzun arka siliyer arterlerden sağlanmaktadır. Venöz drenajın büyük kısmı vorteks sistemi ile bir kısmı da intraskleral venöz pleksus ve episkleral venler vasıtasıyla gerçekleşmektedir (23).

Siliyer cisim sempatik ve parasempatik innervasyonun yanı sıra nazosiliyer sinirden gelen zengin bir sensoriyel sinir ağına sahiptir ve bu nedenle siliyer cisim inflamasyonları oldukça ağrılıdır (23).

Siliyer cismin arka kısmını oluşturan ve yaklaşık 4mm genişliğinde olan pars plana göreceli olarak avasküler, düz ve pigmente bir yapıya sahiptir. Siliyer çıkıntılarının bittiği yerden ora serrataya kadar uzanır ve buradan nonpigmente siliyer epitel ve nöral retina ile devam eder. Lens ve retinayı travmadan korumak amacıyla vitreusa yönelik cerrahi girişimler limbusun 3-4 mm gerisinden -pars planadan- yapılmaktadır (23).

2.1.3. Koroid anatomisi

Sklera ile retina arasında yer alan ve üveal sistemin arka kısmını oluşturan ince, pigmente, vasküler, gevşek bağ dokusudur. Ana görevi retinanın dış tabakalarını beslemektir. Bunun yanı sıra termoregülasyon ve istenmeyen ışığın absorbe edilmesi gibi görevleri vardır. Ayrıca koroid kan akımı siliyer çıkıntılarda perfüzyon hızını etkileyerek göz içi basınç regülasyonuna katkıda bulunur (23).

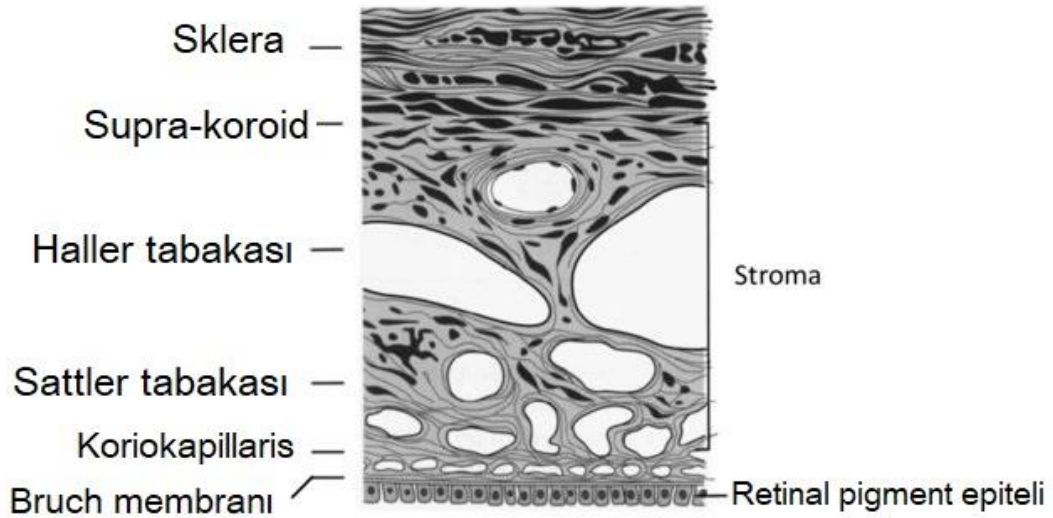
Koroidin iç yüzeyi düzdür ve Bruch membranı ile ilişkilidir. Bruch membranı beş tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa: retina pigment epiteli bazal membranı, iç kollajen tabaka, orta elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapiller endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Bruch membranında yaşa bağlı değışiklikler sonucu meydana gelen hücresel atıklardan oluşan birikintilere drusen adı verilir. Koroidin dış yüzeyini oluşturan suprakoroid lamina düzensiz yapıdadır (23).

Aköz hümörün %20'si koroid ile sklera arasında bulunan suprakoroidal boşluktan drene olur. Geri kalan %80'i episkleral venöz sistem tarafından atılır (23).

Koroidin farklı büyüklükte damarlardan oluşan üç tabakası vardır (Şekil 2.5):

- 1- Koryokapillaris tabakası
- 2- Sattler tabakası
- 3- Haller tabakası (23)

En içte yer alan koryokapillaris retinanın dış tabakalarının beslenmesinden sorumludur. Koryokapillarisin altında yer alan vasküler tabaka, orta büyüklükte damarların bulunduğu iç tabaka (Sattler tabakası) ve büyük damarların bulunduğu dış tabaka (Haller tabakası) olmak üzere iki katman halindedir (Şekil 2.5). Koryokapillaris damar duvarları çok incedir ve retinal yüzde çok sayıda fenestrasyon bulunmaktadır. Ancak orta ve büyük koroid damarları fenestralı değildir. Floresein gibi küçük moleküller koryokapillaristen difüze olmasına rağmen orta ve büyük damarlardan geçemez. Koryokapillaris hekzagonal yamalar ya da lobüller şeklindedir ve her bir lobül bir santral prekapiller arteriolden beslenir. Bu lobüler patern koroid iskemisinde gözlenen soluk hekzagonal yama görünümünden (mozaik patern) sorumludur (23).



Şekil 2.5. Koroidin şematik gösterimi (25)

Koroid stromasında çok sayıda melanositin yanı sıra, daha az oranda makrofaj, lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunmaktadır. Hücreler arası boşluklarda kollajen lifler ve sinirler yer alır. Koroidin pigmentasyonu kişiler arasında değişkenlik gösterir ve fundusun kırmızı-turuncu reflexini belirler. Koroid pigmentasyonu lazer enerjisinin absorpsiyonunu etkileyeceğinden, fotokoagülasyon dozunu belirlerken koroid pigmentasyonunun derecesi göz önünde bulundurulmalıdır (23).

Koroid kanlanması kısa ve uzun arka siliyer arterlerden ve perforan ön siliyer arterlerden sağlanmaktadır. Venöz drenajı vorteks venleri aracılığıyla. Koroid kan akımı oldukça yüksektir ve bunun sonucunda koroidal venlerin oksijen saturasyonu arterlerden sadece %2-3 daha azdır (23).

Koroid uzun ve kısa siliyer sinirler tarafından innerve edilir. Bu sinirler skleraya optik sinir kılıfından girer ve uzun ve kısa arka siliyer arterlerle birlikte seyreder. Nazosiliyer sinirin dalları olan uzun siliyer sinirler koroidden geçer ve kornea iris ve siliyer cismin duysal liflerini taşır. Ayrıca dilatör pupillaya giden sempatik lifler de bu sinirlerle taşınır. Kısa siliyer sinirler siliyer gangliyonundan gelir ve duysal, sempatik ve parasempatik lifler taşır (23).

2.2. Üvea embriyolojisi

Göz ve orbital dokular ektoderm, mezoderm ve nöral krest hücrelerinden köken almaktadır. Göz gelişiminin en erken evreleri nöral ektoderm kökenli optik veziküllerin oluşumu ve veziküllerin lens plakodlarının oluşumunu tetiklemesiyle başlar (26).

2.2.1. İris embriyolojisi

İris gelişimi 14. hafta civarında siliyer cismin ön kısmında nöroepitelyal hücrelerin ilerlemesiyle başlar. Optik vezikül nöroektodermi, korneanın oluşumuna katılacak olan mezenkim ile lens ön yüzü arasında santrale doğru büyür. Lens ön yüzünde ilerleyen nöroepitelyal hücreler pupiller membranın damarları ile birleşir ve pupiller membranı oluşturan vasküler mezenkimi ikiye ayırır. Vasküler mezenkimin önde kalan kısmı iridopupiller membranı arkada kalan kısmı iris stromasını oluşturur (26).

İrisin düz kasları olan sfinkter pupilla ve dilatör pupilla direkt olarak nöroektodermden farklılaşır. Önce sfinkter pupillanın gelişimi başlar. Gestasyonun 13-14. haftasında iris pigment epitel hücreleri tabakalara ayrılır, melanini kaybeder ve sitoplazma içi mikrofilamanlar geliştirerek düz kas hücre özellikleri kazanır. Pupilla kenarında yer alan bu dairesel kas lifleri arasındaki hücreler arası bağlantılar 7. ayda oluşur ve 8. ayda epitelden tamamen ayrılarak stromada serbestleşir. Dilatör pupilla kası 6. ay civarında irisin ön epitelden gelişir ve gelişimini doğuma kadar sürdürür. Dilatör pupilla kası hiçbir zaman epitelden bağımsız hale gelmez (26).

Gelişim süresince arka iris epiteli amelanotiktir. Arkada nonpigmente siliyer epitelle ve nöral retina ile devam eder. İntrastoplazmik melanin 4. ayda artmaya başlar ve 7-8. ayda oldukça pigmentedir. Ön epitel pigmentini kaybeder. İrisin sempatik ve parasempatik innervasyonu gelişimin geç evrelerinde sağlanır (26).

İris pek çok yenidoğanda mavi veya gri renklidir. Doğum sonrası 6-10 ay boyunca iris pigmentasyonu devam eder. Eğer melanin pigmenti irisin arka yüzünde yer alan pigment epiteli ile sınırlı ise ışığın stromal kollajenden interferansı ve yansıması sonucu iris mavi görünür. Eğer melanin iris stroması boyunca yayılırsa bu durumda iris kahverengi görünecektir (26).

2.2.2. Siliyer cisim embriyolojisi

Siliyer cisim ve iris gelişimi mezenkim ve nöroektoderm arasında bir etkileşim gerektirir. Siliyer cismin gelişimi nöroektodermin dış pigmente tabakasının optik vezikül kenarında mezenkime doğru girinti oluşturmasıyla başlar. Başlangıçta siliyer cismin içte yer alan pigmentsiz epiteli düzdür. Vasküler filizlenmeler epiteli ileri doğru iterek siliyer çıkıntılarının öncülerini oluşturur. Bu yapılar çift kat epitel ile örtülüdür. Başlangıçta dalgalanmalar şeklinde olan bu katlantılar 14-22. haftalar arasında gelişiminin büyük kısmını tamamlar (26).

Siliyer epitel AH'yi 20. haftada üretmeye başlar. Gelişimin erken evrelerinde primitif nöral retina siliyer katlantıların bittiği yere kadar uzanmaktadır. Zamanla, ileride pars planayı oluşturacak olan düz bir alan bu iki bölgeyi birbirinden ayırır (26).

Siliyer kas ve siliyer cisimde yer alan bağ dokusu mezenkim kökenlidir. Siliyer kas yaklaşık 15. hafta civarında siliyer çıkıntılarının arkasında farklılaşmaya başlar. Longitudinal yerleşimli bu düz kaslar trabeküler taslakta sonlanmaktadır. Sirküler ve radyal kaslar fetal yaşamın geç dönemlerinde oluşmaya başlar ve gelişimini doğum sonrası birinci yılda tamamlar (26).

2.2.3. Koroid embriyolojisi

Gelişimin erken evrelerinde, optik vezikülü çevreleyen mezenkim retina pigment epitelinin indükleyici etkisiyle içte yer alan vasküler koroid ve dışta yer alan fibröz sklera olmak üzere iki ayrı tabakaya farklılaşır. Retina pigment epitelinin hemen dışında ileride koryokapillarisini oluşturacak olan vasküler bir tabaka uzanır. Gelişimin erken evrelerinde bile bu damarlarda fenestrasyonlar bulunmaktadır. Bu damar tabakası 2. ay civarında arka siliyer arterlerin öncülleri ile bağlantılar kurar. Dördüncü ayda bu tabakanın dışında ince duvarlı venöz kanallar ve kısa ve uzun arka siliyer arter dallarını içeren ikinci bir vasküler tabaka oluşur. Koryokapillaris ve büyük damarların (Haller tabakası) arasında orta büyüklükte damarlardan oluşan vasküler tabaka (Sattler tabakası) meydana gelir. Koroid damarları başlangıçta gevşek kollajen stromaya gömülüdür. Gelişimin sonlarına doğru koroidin dış kısmında elastik lifler oluşur (lamina suprakoroidale). Pigment taşıyan melanositler 7-8. ay civarında görülmeye başlar (26).

2.3. Temel İmmünoloji

Enfeksiyonlara (konağa yabancı yapılara) karşı direnci sağlayan hücrelerin, dokuların ve moleküllerin oluşturduğu bütüne immün sistem ve bu hücrelerin ve moleküllerin oluşturdukları koordineli reaksiyonlara immün yanıt denir. Mikroorganizmaların polisakkarit ve protein gibi komponentlerine ve yabancı olarak tanınan küçük kimyasallara karşı oluşan bir reaksiyon olan immün yanıtın temel fonksiyonları, patojenlere karşı savunmadır. Bazı durumlarda, doku hasarı ve hastalığa neden olabilir (27).

İmmün sistem doğal ve kazanılmış (edinsel) olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal immünite, önceden programlanmış olup, uyarana karşı immün cevabın oluşması için öncesinde bir temas veya “eğitim” gerektirmeyen immünitedir. Doğal immünite,

çeşitli mediyatör ve sitokinlerin salınımına yol açarak doğal efektör hücrelerin (özellikle makrofaj ve nötrofillerin) toplanmasına ve daha sofistike bir immün cevabın oluşması için adaptif immün sistemin uyarılmasına neden olur. Doğal immün cevaplar spesifik değildir. Örnek olarak endoftalmide bakteri kökenli toksinler ve konak hücre debrisleri nötrofil ve monositlerin olay yerinde toplanmasını uyararak inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasına ve bakterinin fagositozuna yol açar. Stafilokok mikroorganizmasına karşı oluşan immün yanıt diğer tüm bakteriler için hemen hemen aynıdır (27).

Kazanılmış immün cevap, belirli bir antijene karşı gelişen yüksek düzeyde spesifik bir immün cevaptır. Hücresel ve humoral olmak üzere iki savunma mekanizmasından oluşmaktadır. Hücresel bileşeni T ve B lenfositler oluştururken; humoral bileşen bu hücrelerin ürettiği antikorlardır. Kazanılmış immün cevabın aferent fazı, antijenin tanınması ve immün sisteme sunulmasını içerir. İşleme fazında antijenik uyarana karşı spesifik immün cevap oluşur. Kazanılmış immün cevap, immün hücrelerin (özellikle T ve B lenfositlerin) aktivasyonunu ve antijene karşı bir hafızanın oluşmasını sağlar. CD4+ yardımcı T hücreleri (Th) kazanılmış immün cevabın temel hücreleridir. Efektör faz, birbiri ile yakın ilişki içerisinde olan iki koldan oluşur. Bunlardan biri plazma hücreleri tarafından antikor üretimi olan humoral immün yanıt iken diğeri T hücreleri tarafından koordine edilen hücresel immün yanıttır (27).

2.3.1. İmmün sistemi elemanları

İmmün sistemi elemanları arasında nötrofiller, bazofiller, mast hücreleri, monosit ve makrofajlar, lenfositler doğal öldürücü hücreler yer alır (27).

Polimorfonükleer lökosit de denilen nötrofiller, etkili fagositoz kapasiteleri ile dokuları temizler. Literatürde deneysel hayvan modellerinde konjonktiva, sklera, kornea, vitreusun bakteriyel enfeksiyonlarında dokulara infiltre oldukları bilinmektedir. Ayrıca LPS tarafından uyarılan inflamasyonda ve oküler dokuların çeşitli bölgelerine sitokin enjeksiyonu yapıldıktan sonra da ortaya çıkan inflamasyonda nötrofiller, görev alan temel hücredir (28).

Bazofiller dokulardaki mast hücrelerinin kandaki karşılığıdır. Normal insan konjonktivasında mast hücreleri substansia propriada bulunurken epitelde bulunmazlar. Ancak atopik ve alerjik olaylarda örneğin vernal konjonktivitte substansia propriadaki mast hücresi sayısı arttığı gibi epitelde de bol miktarda bulunmaktadır (27,28).

Monositler dokudaki makrofajların dolaşımdaki karşılığıdır. Başlıca görevleri hücre artıklarını yok etmek, T lenfositlere antijen sunmak, inflamasyonda efektör hücre rolü oynamaktır. Dokulara geçerek makrofaj halini alan hücreler çeşitli sinyaller ile “Antijen Sunucu Hücreleri” oluşturmakta, bazı sinyaller eklendiğinde ise efektör hücre halini almaktadır. IL-1 ya da IFN- γ (interferon-gamma) gibi inflamasyonda salınan mediyatörler tarafından aktive edilen makrofajlar, bakteriyel toksinleri, antikorları veya kompleman ile kaplı antijenleri fagosit ederler (28).

Lenfositler küçük çaplı, büyük yoğun nükleuslu, kemik iliğindeki kök hücreden kökenlenen hücrelerdir. B lenfosit, T lenfosit ve non-T, non-B lenfosit olmak üzere üç gruba ayrılırlar (27). B ve T lenfositler antijen-spesifik immün yanıtta görev alırlar. B hücreleri plazmositlere dönüşebilmektedir ve antikor üretiminden sorumludur. Dolayısıyla humoral immünite B hücrelerine bağlı iken hücrel immünite T hücrelerine bağlıdır. Morfolojik açıdan T ve B lenfositleri ayırt etmek mümkün değildir. Lenfositler farklı özelliklerdeki antijenlerin tanınması için yüzeylerinde reseptörler bulundurur (28).

NK hücreleri non-T, non-B lenfositlerin alt grubu olup hedefleri genellikle mantar, parazit, bakteri özellikle de virüslerle enfekte hücreler ile tümör ve transplante doku hücreleridir. Özgül olmayan vücut savunmasında çok önemlidirler. Hedef hücreyi apoptozis ile yok ederler (27).

2.4. Oküler İmmünite

Gözün kendine has bir immün yapısı vardır. Bunun sebebi gözün, fonksiyonlarını ve yapısını korumak için bulundurduğu göz içi inflamasyonu kontrol eden çeşitli mekanizmalardır (29). Hem oküler yüzey vasıtasıyla dış çevre ile doğrudan teması olduğu için, hem de iç bölümleri kan kaynaklı patojenlerin maruziyetine açık olduğu için sürekli olarak inflamatuvar ajanlara maruz kalır.

Bununla birlikte göz, bunların birçoğunu anatomik veya fonksiyonel bütünlüğünde değişim olmaksızın savuşturma kabiliyetine sahiptir (30). Gözde bu özel immün yapıyı oluşturan faktörler kan-doku bariyeri, lenfatik drenajın olmaması, dolaşım sistemine göz içi sıvısının drenajı, parankimal hücrelerde major doku antijeni sınıf 1 ve 2 (MHC-1 ve 2) moleküllerinin az miktarda ekspresyonudur. Gözdeki immün yanıtı kontrol eden diğer yapılar kompleman inhibisyonu, klonal delesyon, klonal anergi, immün deviasyon ve T hücre baskılanmasıdır (31).

Lenfatik globun vasküler yapısının mimarisini oluşturan üvea, birçok immünolojik reaksiyona açıktır. Üvea bileşenlerinden biri olan koroid, özellikle damarları çevresinde ve interkapiller ve subkapiller bölgelerde fazla miktarda elastik ve kollajen madde içerir. Koroidin interstisyel dokusunda mast hücreleri, plazma hücreleri, lenfositler ve fagositler bulunur. Ayrıca stromasında çok sayıda melanosit ve fibroblast da damarlara eşlik eder. Koriokapillaris retina pigment epitelinden ayıran Bruch zarının yapısı, besin maddelerini geçirecek ve artık maddeleri uzaklaştıracak özelliktedir. Koroid yapısı dolayısıyla elastik ve kollajen dokuları etkileyen hastalıkların da hedefi olmaktadır. Dış koroid daha büyük damarlara sahiptir, ek olarak arterioller, sinir pleksusları, ganglion hücreler, küçük arter ve venüller, melanositler, mast hücreleri ve makrofajlar içerir (32).

Üveal dokuya yakın olan vitreus, kandan anatomik izolasyonu ve elektrostatik olarak yüklü proteinleri bağlayabilme özelliğine bağlı olarak bir antijen deposu görevi görür. Ayrıca lökositlerin bağlanması için substrat olarak davranmaktadır. Vitreusta, eklem dokusundakine benzer şekilde tip II kollajen bulunmaktadır (30).

İris ve siliyer cisim aralarında makrofajlar ve dentritik hücrelerin bulunduğu antijen sunucu hücrelerden çok miktarda içermektedir. Bu hücreler antijenik uyarı ile gözü trabeküler ağdan terk ederek ön kamarayla ilişkili immün deviasyonu oluştururlar. Normal şartlarda ön üveada eozinofil, B lenfosit, polimorfonükleer lökosit bulunmamakta ve nadiren T lenfosit ve mast hücreleri de görülmektedir (30).

İris-siliyer cisim-kornea endotelleri arasında iletişimde, özellikle AH'deki sitokinlerin ve immün hücrelerin dolaşımı etkindir. AH kandakinin %1'i kadar

protein bulundurmasına rağmen ön kamarada çeşitli immünsupresif sitokinler, nöropeptidler ve kompleman inhibitörleri bulundurmaktadır (30).

Gözün dış yüzü immünolojik koruyucu bir bariyer olan konjonktiva ile sarılırken; iç yüzü, ön kamara ve retina makromoleküllerin girmesini önleyen kan-aköz bariyerine sahip vasküler yapıya sahiptir. Bu bariyer; siliyer cismin nonpigmente epitel hücreleri arasındaki zonula okludensler ve fenestrasız, sıkı bağlantılar içeren iris damar endotel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (33). İnflamasyon, kan-aköz ve kan-retina bariyerinin aşılmasına yol açarak geçirgenliği artırır ve inflamatuvar hücrelerin ve makromoleküllerin ön kamaraya geçişine neden olur. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokin ve kemokinler çok sayıda hücrenin inflamasyon bölgesine göçüne neden olup inflamasyonu şiddetlendirir. Kan-aköz bariyerinin aşılması intraoküler inflamatuvar olaylarda görülen ilk etkilerden biridir. Bu nedenle deneysel çalışmalarda LPS enjeksiyonunu takiben 1-6 saat içinde bu bariyer bozulmuş ve AH protein konsantrasyonu artmış ve göz içine hücre akışı gerçekleşmiştir (33).

Ön kamarada meydana gelen bir inflamatuvar yanıt, vücudun diğer bölgelerindeki gibi meydana gelseydi inflamatuvar etken hızlı ve şiddetli bir immün cevap ile etkili biçimde gözden uzaklaştırılacaktı. Fakat bu sırada göz dokularında ve fonksiyonunda şiddetli hasarlara neden olabilecekti. Bunu önlemek için gözde, sadece ön kamaraya özgü bir yol gelişmiştir ve bu normal immün yanıtın atlatılarak daha sessiz fakat etkin olmasını sağlamaktadır. Gözün immün ayrıcalığı en iyi incelenmiş mekanizmasına ön kamara ile ilişkili immün sapma (ACAID) denir. Ön kamaradaki bir antijen, immün sisteme lenfatik yol yerine Schlemm kanalı yoluyla sunulmaktadır. Dolayısıyla humoral immünitinin baskın olup hücrel immünitinin zayıf kaldığı bir immün yanıt oluşmaktadır. Sonuç olarak kompleman fikse edici antikor sentezleyen B hücrelerinin ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna aracılık eden T hücrelerinin inhibe edildiği; kompleman fikse etmeyen antikor sentezleyen B hücrelerinin ve sitotoksik T hücrelerinin desteklendiği ve ek olarak dalak kaynaklı T düzenleyici lenfositler ile karakterize bir immünite sistemi meydana gelir. Böylece seçici immün yanıt oluşurken görme fonksiyonu korunabilir (31).

Deneysel üveitlerin immunohistolojik incelemelerinde inflamasyonun erken döneminde baskın hücre tipini T hücrelerin oluşturduğu, bununla birlikte makrofaj ve lökosit gibi diğer inflamatuvar hücrelerin de göç ettiği izlenmiştir. İnflamatuvar hücrelerden, bu hücreler arasındaki iletişimden sorumlu polipeptidler olan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β , IFN- γ) salınmaktadır (33). Sitokinlerin etkisi ile kan aköz engeli hızla bozulmakta ve göz içine lökosit göçü ve protein sızıntısı hızla artmaktadır. Bölgeye göç eden lenfositler ve lökositler vasküler endotele intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) aracılığı ile yapışmaktadır (33).

2.5. Üveit

Üveit dünya çapında görme engelliliği ve körlüğün en önemli nedenlerinden biridir ve gelişmiş ülkelerde körlüğün %15'e kadar varan kısmından sorumludur (28).

2.5.1. Tanımı

Göz küresinin damar ve pigmentten zengin orta tabakası olan üveanın inflamasyonuna üveit denir. Fakat bu terim, yakın komşulukları nedeniyle inflamasyona katılan pupilla, vitreus, retina gibi göz içi yapıların da etkilenmesi veya bu yapılarda oluşmuş inflamasyona üvea dokusunun da eşlik etmesi sebebiyle, genel olarak, intraoküler inflamasyon anlamında kullanılır. Bu tanım klinikte nonsüpüratif intraoküler inflamasyonlar için de kullanılmaktadır. Cerrahi girişim veya penetran göz yaralanmaları sonucu piyojenik mikroorganizmaların göz içine inokülasyonu ile meydana gelen süpüratif üvea iltihaplarına endoftalmi denilmektedir (28).

2.5.2. Üveit epidemiyolojisi

Kompleks intraoküler inflamatuvar bir hastalık olan üveitler, çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Coğrafi, çevresel faktörler, ırk, sosyoekonomik nedenler, tanı kriterleri ve referans paternlerine bağlı olarak epidemiyoloji değişik toplumlarda farklılık göstermektedir. Yıllar içinde tanı yöntemlerinin gelişmesi, yeni üveit antitelerinin tanımlanmasına bağlı olarak da üveit epidemiyolojisi değişmektedir. Değişik coğrafi bölgeler ve topluluklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, klinik uygulama ve araştırmalar için önemlidir (34).

Üveit insidansı 14-52,4 / 100 000 olup, dünyadaki prevalansı %0,73'tür. Dünyadaki körlüklerin %10'u üveite bağlı olarak gelişmektedir. %50 olguda başlangıç yaşı, aktif çalışma dönemi olan 30-40 yaştır (34).

Daha önceki epidemiyolojik çalışmalarla karşılaştırıldığında değişik serilerde yıllar içinde üveit dağılımı açısından farklılıklar gözlenmiştir. Japonya'da Behçet azalmakta ve sarkoidozis, Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı, tüberküloz, spondiloartropati artmakta olup (34), Hindistan'da tüberküloz ve serpiginöz koryoretinopatinin arttığı görülmüştür (35).

Türkiye'de yapılmış epidemiyolojik çalışma sonuçlarına bakıldığında en sık görülen antite Behçet hastalığı olarak bulunmuştur (36). Suudi Arabistan, İsrail, Çin, İran ve Japon serilerinde de Behçet hastalığı ilk sırada gelmektedir. Toksoplazmozis arka üveit sıralamasında Behçet hastalığından sonra en sık görülen ikinci (%27), enfeksiyöz üveitlerde ise birinci sırada yer almaktadır (34).

Ülkemizde yapılmış en geniş serili çalışma 2. ve 3. basamak referans hastanelerinde 2008-2011 arasında yapılmış olan 4863 hastanın değerlendirildiği prospektif çalışmadır. Bu seride en sık ön üveit, sonra panüveit ve arka üveit, en az ise intermediyer üveit saptanmıştır. Bu bulgu daha önce Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir (36).

Non-enfeksiyöz üveitlerde Behçet hastalığı %33 oranında, idiyopatik %25,6 oranında, Fuchs %8,2 oranında ve ankilozan spondilit (AS) %7,7 oranında görülmüştür. Enfeksiyöz üveitlerde en sık tokzoplazmozis (%45) ve olası herpetik ön üveit (%38,5), daha sonra olası tüberküloz (%4,3) saptanmıştır. Toksoplazma görülme sıklığı İtalya, Almanya ve İngiltere'deki sıklık ile benzer olup, Kolombiya, Brezilya, İran, Irak ve Fransa'dan düşük olarak saptanmıştır (34-36).

Cins dağılımına bakıldığında erkeklerde ilk sırada Behçet (%33), kadınlarda ise idiyopatik üveit (% 22,9) görülmüştür. Yaş dağılımına bakıldığında ise çocuklarda sırasıyla pars planit (%20,1), idiyopatik üveit (%18,8), juvenil idiyopatik artrit (%12,4) ve Behçet (%9,3), yaşlılarda ise en sık idiyopatik üveit, daha sonra herpetik ön üveit ve Behçet hastalığı saptanmıştır (34-36).

2.5.3. Üveit belirtileri

Akut başlangıçlı anterior iridosiklitte ağrı, sulanma, fotofobi, kızarıklık, görme bulanıklığı meydana gelirken; kronik iridosiklitte herhangi bir belirti olmayabilir. Bununla birlikte kalsifik bant keratopati, katarakt, kistoid maküler ödem (KMÖ) sonucu görme bulanıklığı gelişebilir (28).

İntermediyer üveitte sinek uçuşmaları, görme bulanıklığı meydana gelir. Sinek uçuşmaları vitreustaki kartoplarının oluşturduğu gölgelenmeler sonucu oluşurken; görme bulanıklığı KMÖ, görme aksı üzerindeki vitre opasitelerine bağlı gelişmektedir (28).

Posterior üveitte ağrısız görme keskinliğinde azalma, sinek uçuşmaları, ışık çakmaları, metamorfopsi, skotom, gece görme zorluğu gelişir. Görmeyi azaltan etkenler: retinit, koroidit; KMÖ, epiretinal membran (ERM), retinal iskemi, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gibi inflamasyon komplikasyonları; hipotoni; lens pozisyonundaki değişikliğe bağlı gelişen miyopik / hipermetropik değişim; inflamatuvar hücre, fibrin, ön kamara proteinine bağlı gelişen görme aksı üzerindeki opasiteler; keratik presipitatlar (KP); sekonder katarakt; vitreus debris; maküler ödem; retinal atrofidir (28).

2.5.4. Üveitlerde öykü

Üveitlerde klinik muayeneye geçmeden alınacak ayrıntılı bir öykü olası nedenlerin aydınlatılmasında son derece faydalı olacaktır. Farklı başlıklar altında öykü alınabilir (28).

1. Gözdeki yakınmalarla ilgili sorgulama

- a) Var olan yakınmalar nasıl başladı?
 - Ani
 - Yavaş yavaş
- b) Ne zaman başladı?
- c) Nasıl seyrediyor?
 - İyiye gidiyor
 - Kötüye gidiyor

- Başlangıçla aynı
- d) Yakınmalar tek gözde mi, ikisinde de var mı?
- e) Tedavi almış mı?
- f) Önceden benzer hastalık geçirmiş mi? Geçirdiyse ne tedavi almış? Tedaviye nasıl yanıt alınmış?
- g) Geçirilmiş göz ameliyatı ya da travması var mı?

2. Hastanın kişisel özellikleri

- a) Yaş, cinsiyet, ırk
- b) Yemek alışkanlıkları
- c) Cinsel yaşamla ilgili özel durumlar var mı?
- d) Uyuşturucu bağımlılığı
- e) Doğum yeri ve uzun süre yaşadığı yer
- f) Geçirdiği ya da var olan belli başlı hastalıklar
- g) Evde hayvan besleme
- h) Mesleki temaslar
- i) Sosyo-ekonomik durum
- j) Kullandığı ilaçlar? Kemoterapi alıyor mu?

3. Aile öyküsü

- a) Ailede görülen belli başlı hastalıklar neler?
- b) Bulaşıcı hastalık var mı?

4. Sistemik hastalıklarının sorgulanması

- a) Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik var mı?
- b) Eklem ağrısı, sırt ağrısı, sabah sertliği gibi romatolojik yakınmalar var mı?
- c) Ağızda aftlar, ishal, dışkıda kan gibi yakınmaları var mı?
- d) Vücudunda sivilceler, kızarıklık, ağrılı şişlikler, lekeler, saç ve tüylerde dökülme, vitiligo, böcek ısırığı, genital bölgede ülserler, döküntüler gibi cilt problemleri var mı?

- e) Kulak çınlaması, baş ağrısı, ense sertliği, duyu değişiklikleri, psikoz, kol bacaklarda güçsüzlük ya da felç gibi nörolojik yakınmaları var mı? Uthoff fenomeni var mı?
- f) Nefes darlığı, öksürük, balgam gibi yakınmaları var mı?
- g) İdrar yanması, idrar yollarında akıntı var mı?

Klinik muayene sonrası tanısal testlerin istenmesi gerekecektir (28).

2.5.5. Üveitte ön segment değerlendirmesi

2.5.5.1. Konjonktiva

Akut ön üveitte görülen hiperemi, tipik olarak perilimbal bölgeye lokalizedir ve siliyer enjeksiyon olarak adlandırılır. Konjonktivitten farklı olarak forniks ve kapak konjonktivasi tutulumu olmaz (37,38).

2.5.5.2. Kornea

Üveitin en yaygın kornea bulgusu, kornea endotelinde biriken inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu KP'lerdir. KP'ler, biyomikroskopun yarıklı lamba ışığıyla veya retroillüminasyonla görülebilir. Aktif inflamasyon olmayan bir gözde KP'lerin varlığı, daha önce geçirilmiş inflamasyonun göstergesidir. Bu gözlerde KP'lere, ön kamarada hücre ve flare eşlik etmez (37,38).

Keratik presipitatların yerleşimi, şekli ve boyutu ayırıcı tanıda yardımcıdır. KP'ler genellikle korneanın alt yarısına lokalize iken Fuchs üveiti gibi bazı hastalıklarda tüm korneada yaygın olarak bulunurlar. KP'ler toz zerresi kadar küçük olabileceği gibi, 1 mm boyutlarına kadar varabilirler. Küçük boy presipitatlar genellikle “nongranümatöz” olarak adlandırılırken, daha büyük ve yağlı görünümde olanları “koyun yağı” veya “granümatöz” KP olarak adlandırılır. Genel olarak daha büyük granümatöz presipitatlar, kronik inflamasyondaki makrofaj ve dev hücrelerin; daha küçük nongranümatöz presipitatlar ise akut inflamasyondaki nötrofil ve lenfositlerin birikimiyle meydana gelir. Granümatöz KP yapan inflamasyonlar; sarkoidoz, sempatik oftalmi, multiple skleroz (MS), lense bağlı üveit, göz içi yabancı cisim, VKH sendromu, sifiliz ve tüberküloz gibi enfeksiyöz

etkenlerdir. Aktif inflamasyon geçtikten sonra KP'ler tamamen kaybolabilir veya daha küçük ve pigmente bir görünüm alabilir (37,38).

2.5.5.3.Ön kamara

İnflame olmuş iris ve siliyer cisimden yayılan inflamatuvar mediatörler, ön kamarada hücre ve protein artışına (flare) yol açabilir. Ön üveit ataklarında ön kamarada çoğunlukla lenfositler ve nötrofiller bulunur. Ön kamara hücreleri, en iyi biyomikroskop ışığı oblik tutularak ve büyük büyütme ile görülür. İnflamasyon azaldıkça ön kamaradaki hücre sayısı da azalmaya başlar. Ön kamaradaki inflamatuvar hücrelerle diğer hücrelerin ayrımını yapabilmek önemlidir. Eritrositler, pigmentli iris hücreleri veya malign hücreler bunlarla karışabilir. Bu ayırım özellikle lenfomalarda zordur ve ayırıcı tanı için mutlaka parasentez yapılmalıdır. Ön kamaradaki protein miktarında artış, kan göz bariyerindeki yıkımın bir sonucudur ve flare olarak adlandırılır. Ön kamara sıvısındaki flare düzeyi, biyomikroskop muayenesinde derecelendirilebilir veya lazer flare fotometre ile de objektif olarak ölçülebilir (Tablo 2.1, Tablo 2.2). SUN kriterlerine göre, üveitteki inflamasyon derecesi ön kamaradaki hücre ve flare yoğunluğu esas alınarak yapılmıştır (38-40).

Tablo 2.1. Ön kamara hücrelerinin değerlendirilmesi

Derece	1x1mm alandaki hücre sayısı
0	1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Tablo 2.2. Ön kamara flare düzeyinin değerlendirilmesi

Derece	Tanım
0	Yok
1+	Hafif
2+	Orta (iris ve lens detayları belirgin)
3+	Belirgin (iris ve lens detayları bulanık)
4+	Yoğun (fibrin veya plazmoid aköz)

Hipopyon, ön kamarada yer çekimi etkisi ile alt kısımda toplanan lökosit birikimidir. Behçet üveiti, HLA B27 ilişkili üveit ve endoftalmilerde ortaya çıkabilir. Hipopyonlu hastalarda her zaman endoftalmi ve olası bir enfeksiyöz etiyoloji olasılığı düşünülmelidir. Göz içi cerrahi sonrasında hastalarda, endoftalmi nedeniyle gerçek hipopyon olabileceği gibi steril hipopyon da oluşabilir. Cerrahi sonrası kalan lens bakiyeleri de göz içi inflamasyon ve hipopyona neden olabilir. Tümör hücrelerinin birikimi veya vitreus hemorajisi sonrası oluşan debris, psödohipopyona neden olabilir. Üveitli gözlerde nadiren hifema da oluşabilir (37,38).

2.5.5.4. İris

İnflamasyon sonrası yayılan mediatörler, fibrin birikimine, pıhtılaşma ve fibroblast proliferasyonuna yol açar. Bunun sonucu üveitli hastalarda periferik ön sineşi veya arka sineşi gelişebilir. Bu yapışıklıklar, pupiller blok glokomuna ve aköz dışı akımın kısıtlanmasına sebep olabilir. Genel olarak sineşi varlığı, inflamasyonun kronik veya rekürren olduğunu gösterir. Fakat ağır inflamasyonlu olgularda birkaç gün içinde de oluşabilir. Fuchs üveit sendromu ve Posner Schlossman sendromunda sineşi meydana gelmemesi karakteristiktir (37,38).

Uzun süreli, rekürren inflamasyon olan gözlerde pupil alanında fibrovasküler bir membran oluşabilir (37,38).

İris nodülleri iris dokusunda veya yüzeyinde inflamatuvar hücrelerin birikimi ile oluşur. Koeppe nodülleri pupil kenarında, Busacca nodülleri iris yüzeyinde,

açıdaysa Berlin nodülleri yer alırlar. İris nodülleri genellikle granüloamatöz hastalıklarda görülür (37,38).

Bazı üveit türlerinde iriste atrofi gelişebilir. İris atrofisi, Fuchs üveitinde olduğu gibi diffüz veya herpetik ön üveitlerde olduğu gibi yama veya sektöryel atrofi olabilir (37,38).

2.5.5.5. Ön kamara açısı

Glokom, üveitli hastalarda sık gelişebilen bir komplikasyon olduğu için ön kamara açısı muayenesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Ayrıca tek taraflı üveiti olan hastalarda ön kamara açısı, gizli bir göz içi yabancı cisim veya siliyer cisim tümörü açısından dikkatlice değerlendirilmelidir (37,38).

2.5.5.6. Lens

Katarakt hem altta yatan inflamasyon hem de steroid kullanımı nedeniyle üveit hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Erken dönemde genellikle arka subkapsüler opasiteler görülürken; ileri olgularda genellikle nükleer, kortikal ve kapsüler opasiteler bir araya gelerek komplike katarakt oluşur. Kataraktı yoğun olgularda, vitreus, retina ve optik sinirin muayenede değerlendirilmesi zorlaştığı için, görme azlığının ne kadarının katarakt, ne kadarının optik sinir veya retina kaynaklı olduğunu ayırt edebilmek güç olmaktadır (37-40).

2.5.6. Üveitte arka segment değerlendirmesi

2.5.6.1. Vitreus

Üveitli bir olguda arka segmentin değerlendirilmesi vitreustan başlar. Vitreusta inflamasyon, artmış hücre ve protein ile karakterizedir. İnflamatuar hücreler vitreusa siliyer cisim, retina ve koroidden gelirler, ancak nadiren bazı enfeksiyonlarda inflamasyon odağı primer olarak vitreusta olabilir. Vitreustaki hücre ve bulanıklığı değerlendirmek ve derecelendirmek ön segmente göre daha zordur. Vitreus daha büyüktür ve inflamasyon vitreusun belli bir bölgesinde lokalize olabilir. Ağır inflamasyonda ön vitredeki hücre ve bulanıklık (haze) orta ve arka vitreusun

değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Pupillanın büyümemesi, korneal opasiteler ve katarakt da derecelendirmeyi zorlaştırabilir (41,42).

Vitreustaki hücreleri derecelendirmek için Kimura tarafından önerilen yöntemde Hruby lensi ile retroillüminasyon kullanılır: Vitreustaki hücreler siyah noktalar olarak görülürler, ancak bazı gözlerde vitreal debris aktif inflamatuvar hücrelerden ayırmak zordur. Debris genellikle pigmentedir ve kümeler halindedir. Whitcup ve ark. da Kimura sistemine benzer bir yöntem önermektedirler. Hücrelerin en çok bulunduğu yeri (lens arkası, ön ya da arka vitreus, retinal lezyon komşuluğunda) ayırt etmek de önemlidir. Vitreustaki hücre yerleşimi hem etiyolojiyle hem de inflamasyonun şiddetiyle ilişkilidir. Örneğin pars planitte genellikle ön vitreusta hücre görülürken inflamasyon şiddeti arttığında arka vitreusta da hücre görülebilmektedir. Özellikle pars planit ve sarkoidozda sık görülmekle birlikte başka hastalıklarda olabilen vitreus hücre kümelenmeleri ise “snowball” yani kartopu manzarası olarak bilinmektedir, bu kümeler inferiorda retinaya yakın yerleşimli olup en iyi indirekt oftalmoskop ile görülürler. Vitreus bulanıklığının (haze) vitreus hücresinden daha iyi aktif inflamasyon belirteci olduğu düşünülmektedir. Bulanıklık hem protein kaçığının hem de hücresel infiltrasyonun optik etkisini birleştirir (41,42). Dilate bir gözde indirekt oftalmoskop ve 20 D lens ile optik disk ve arka kutbun görünürlüğüne göre SUN tarafından derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Farklı bulanıklık seviyelerini gösteren standart fotoğraflarla karşılaştırarak hastanın vitreusundaki bulanıklık seviyesi belirlenebilir. Bu muayenedeki öznelliği azaltmak amacıyla fundus kamerası ile alınan görüntülerin değerlendirmesine dayalı yeni bir derecelendirme sistemi çok merkezli üveit çalışmalarında kullanıma girmiştir. İntermediyer ve arka üveitlerde rastlanabilen vitreus içinde bantlar, membranlar ve vitreoretinal traksiyon alanları da indirekt oftalmoskop ya da biyomikroskopide 90 D lens ya da kontakt lens yardımıyla görülebilir (41,42).

2.5.6.2. Pars plana

Periferik retina ve pars plananın snowbanking için değerlendirilmesinde Goldmann’ın üç aynalı kontakt lensi ya da indirekt oftalmoskop kullanılabilir.

Genellikle skleral depresyon gereklidir. Pars planada eksudasyon, fibrogial bantlar ve neovaskularizasyon başlıca patolojik olaylardır (41,42).

2.5.6.3. Retina ve koroid

İnflamatuvar hastalıklarda retina muayenesi için indirekt oftalmoskop, Hruby lensi, +90 D lens, +78 D lens, aynalı kontakt lens ya da bunların kombinasyonları kullanılabilir. Eşlik eden vitreus inflamasyonu nedeniyle her bir yöntemin avantajı ve dezavantajı vardır. İndirekt oftalmoskop retinal ve koroidal lezyonların yayılımının değerlendirilmesinde önemlidir, vitreus inflamasyonundan en az etkilenir, ancak lezyonun derinliğini belirlemede ya da makula ödemi değerlendirilmede yeterli değildir. Eğer ortamda bulanıklık yoksa +90 D ya da +78 D lens ile vasküler değişiklikler, makula ödemi, retinal lezyonlar, vitreoretinal traksiyon midperifere kadar değerlendirilebilir. Periferik koryoretinal lezyonların değerlendirilmesinde aynalı kontakt lens kullanımı uygundur. Retinit, sınırları belli olmayan sarı-beyaz lezyon olarak görünür, beraberinde hemoraji ve eksudasyon olabilir. Tek ya da çok odaklı olabilir. Retinal vasküler değişiklikler intermediyer ya da arka üveitlerde sık görülür. Kılıflanma olarak tanımlanan damarlar etrafındaki inflamatuvar infiltrasyon arka kutupta kolaylıkla görülebilir ancak periferde dikkat edilmezse gözden kaçabilir (41,42).

Koroidal inflamasyon da tek ya da çok odaklı olabilir. Derin yerleşimli lezyonlar grimsi sarı görünümündedir. Genellikle beraberinde vitreal inflamasyon görülmez [intakt retina pigment epitel (RPE) hücreleri inflamatuvar hücre göçünü engeller]. İnflame koroid kalınlaşabilir ve infiltrat ve granülomlar görülebilir. Koroid nodülleri 50-500 mikron çaplı olabilir. Etrafı hiperpigmente atrofik koryoretinal lezyonlar eski, inaktif inflamasyon bulgusudur. RPE hasarı geçirgenlikte artışa neden olarak eksudatif retina dekolmanına (RD) yol açabilir (41,42).

2.5.6.4. Optik disk

Optik diskte inflamasyon üveitin diğer bulgularıyla beraber görülebildiği gibi izole olarak da saptanabilir. Papillit ya da disk ödem, hiperemi, neovaskularizasyon, granülom ve infiltrasyon inflamasyonun başlıca bulgularıdır. İnflamasyon sonucu optik atrofi ortaya çıkabilir (41,42).

2.5.6.5.Makula

Kronik inflamasyon makulada KMÖ, lameller delik, tam kat delik, RPE kümelenmesi, atrofi, neovasküler membran ve seröz makula dekolmanı gibi patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (41,42).

2.5.7. Üveitlerde görüntüleme

2.5.7.1. Fundus fotoğrafı

Retinal ve koroidal bulguların kaydedilmesi için kullanılır. Başvuru anında ve izlem sırasında alınan görüntüler tedavinin değerlendirilmesinde önemlidir (43).

2.5.7.2. Fundus otofloresansı

RPE değişikliklerinin değerlendirilmesinde kullanılır. RPE pek çok arka segment inflamasyonunda etkilenir. Fundus otofloresans görüntüleme ile serpijinöz koroidopati, akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati (APMPPE), multipl geçici beyaz nokta sendromu multipl evanescent white dot syndrome (MEWDS)], akut zonal okkült dış retinopati, VKH sendromu gibi durumlarda hastalık aktivitesini değerlendirmek mümkündür (43).

2.5.7.3. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Üveitlerde arka segmentin değerlendirilmesinde klinik muayeneyi tamamlayan en önemli yöntemlerden biridir. Klinik muayenedeki bulguları konfirme etmenin yanı sıra arka segmentte inflamasyonun derecelendirilmesinde önemlidir. İlk muayenede yapılacak FFA hastalığın ve tedavinin monitorizasyonunda gereklidir. İnvaziv bir yöntem olması dezavantajıdır. Günümüzde bazı kliniklerde Optik Koherens Tomografi-Anjiografi (OKT-A) olsa da OKT-A ile sızıntı gösterilememektedir, bu nedenle üveit değerlendirilmesinde FFA temeldir. Aktif-inaktif üveit ayrımında da yardımcıdır (43).

Üveitli olgularda FFA'da hiperfloresans üç farklı durumda görülebilir:

- Boşluklarda göllenmeye ya da dokularda boyanmaya yol açan sızıntı
- Retina pigment epitel atrofisine bağlı pencere defekti

- Anormal yeni damarlar: Diskte neovaskülarizasyon (NVD), retinada neovaskülarizasyon (NVE) ve KNV (43)

Hipofloresans ise blokaja ya da vasküler dolma defektine (nonperfüzyon, gecikmiş perfüzyon) bağlı olabilir (43).

Üveite bağlı spesifik FFA bulguları arasında optik diskte inflamasyona bağlı hiperfloresans, makula ödemi, retinal vasküler boyanma ya da sızıntı, kapiller kaçak, retinal nonperfüzyon, disk ya da periferde neovaskülarizasyon, subretinal neovasküler membran, subretinal göllenme, boyanma sayılabilir ve bütün bu bulgular derecelendirilebilir (43).

FFA’da kistoid makula ödemi değerlendirilmesinde Miyake ve Yannuzzi farklı derecelendirme kriterleri önermişlerdir (43).

Konvansiyonel FFA da görüntülenebilen alan 45-50 derece ile sınırlıdır. Perifer görüntüleri montaj yöntemiyle birleştirilebilir. Ancak bu görüntülerin zamansal olarak birbirlerinden farklı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ultra geniş açılı görüntüleme sistemleri ile bu sorunun üstesinden gelinmiştir. Bu sistemler ile perifer retinayı daha yüksek rezolüsyonda incelemek ve anjiografinin her fazında tüm retinayı görüntülemek mümkün olmaktadır. Periferdeki aktif vasküler sızıntının geniş açılı sistemlerle görüntülenebilmesi tedavi planının belirlenmesine de yardımcıdır (43).

2.5.7.4. İndosiyanin Yeşili Anjiografi (İSYA)

Son 20 yıldır kullanımda olan diğer bir anjiografi yöntemi indosiyanin yeşili anjiografi olup boyanın proteine bağlanma özellikleri sayesinde koroidin görüntülenmesini sağlamaktadır. İSYA, klinik muayene, FFA ve OKT’de belirgin olmayan koroid tutulumunu gösterebilir. Koroid tutulumunun ekarte edilemediği tüm olgularda İSYA çekilmesi uygun olur ancak ülkemizde boyanın pahalı olması nedeniyle günlük pratikte yeterince kullanımda değildir. Anjiografiyi değerlendirirken antekübital venden verilen boyanın hem koroidal hem de retinal dolaşıma girdiği bu nedenle görüntülerin süperimpoze olduğu akılda tutulmalıdır (43).

İndosiyanin yeşili anjiografi ile hipofloresans görülmesi koryokapillarısten nonperfüzyon (Örn: APMPPE, MEWDS ya da multifokal koroidit) ya da inflamatuvar yer kaplayıcı lezyonlar nedeniyle koroid dokusunun boyayla dolmasının engellenmesine bağlı olabilir. Bu lezyonlar orta fazda da hipofloresans izlenir, eğer hipofloresans geç fazda da devam ediyorsa inflamatuvar lezyon koroidal stromayı tüm kalınlığı boyunca etkiliyor demektir. Bu, alttan skleranın görünmesine neden olan tam kat koryoretinal atrofi ile karıştırılmamalıdır. Geç anjiografik fazda izofloresan olan lezyonlar inflamasyonun koroidi kısmi kalınlıkta etkilediğini gösterir (örn: VKH, birdshot koryoretinopati, sarkoidoz, oküler tüberküloz). Bu nedenle İSYA'nın değerlendirilmesinde 40. dakikaya kadar süren geç fazın incelenmesi önemlidir. İSYA ile hiperfloresans, büyük koroidal damarlardan sızıntı anlamına gelir. Koroid stromasında fokal inflamasyon varsa hiperfloresan zeminde koyu renk noktalar görülebilir. Koroidal inflamasyon varlığında İSYA değerlendirilmesi tanı açısından önem arz eder. Hastalığın seyri ve tedavi monitorizasyonunda, subklinik inflamasyonun değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir yardımcıdır. Dual FFA/İSYA skorumlama sistemi retinal ve koroidal inflamasyon derecelerinin saptanarak birbirinden ayrımını mümkün kılmaktadır. Kantitatif veri sağlamasına rağmen çok merkezli klinik çalışmalarda henüz kullanılmamaktadır (43).

2.5.7.5. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT retinal hastalıkların tanısı ve izleminde yeri doldurulamaz bir yöntem haline gelmiştir. Retinanın non-invaziv histolojik kesitlerini yapabilmesi pek çok hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. 1990'lerde kullanıma girdiğinden bu yana retina morfolojisinin, vitreoretinal ara yüzeyin ve retinal dokularda sıvı varlığının değerlendirilmesinde vazgeçilmez yöntem olmuştur. Kantitatif ve kalitatif veri eldesi, non-invaziv ve hızlı oluşu başlıca avantajlarıdır. FFA'da saptanamayan KMÖ ve subretinal sıvıyı OKT ile göstermek mümkündür. Markomichelakis ve ark. üveitik makula ödeminin OKT'de 3 şekilde görüldüğünü bildirmişlerdir: 1. Makulada sünger benzeri diffüz kalınlaşma (%54,8), 2. İntraretinal kistik boşluklar (%25), 3. seröz RD (%5,9) OKT'de foveada ERM ve iç segment/dış segment bileşkesi hasarının kötü görsel sonuçla ilişkisi de bildirilmiştir (44). OKT retinal kalınlaşmanın yanı sıra incelmeyi de gösterir. Tedavinin etkisinin kantitatif

değerlendirilmesini mümkün kılar. Subretinal neovasküler membranların tanı ve tedavisinde de OKT önemlidir (43-45).

Spektral domain OKT'nin üveitte bir kullanım alanı da koroidin değerlendirilmesidir. Koroid kalınlığının ve morfolojisinin EDI-OKT yöntemiyle incelenebilmesi özellikle VKH aktivasyonunun değerlendirilmesinde önemlidir. Swept source OKT ile vitreus, retina ve koroidin aynı anda görüntülenebilmesi mümkündür (43-45).

Son yıllarda OKT ile vitreus inflamasyonunun objektif değerlendirilmesi konusunda araştırmalar da yapılmaktadır (43-45).

2.5.7.6. Ultrasonografi (USG)

Ortam opasiteleri nedeniyle arka segmentin değerlendirilemediği durumlarda faydalıdır. Vitritisin yoğunluğu, arka vitreus dekolmanı olup olmadığı USG ile değerlendirilebilir. Arka sklerit tanısı ve ayırıcı tanısında Tenon boşluğundaki sklera ödeminin değerlendirilmesinde yardımcıdır (43).

2.5.8. Üveitlerde laboratuvar testleri

Tanısal testler şunlardır: Tam kan, HLA (Human Lökosit Antijen), ACE (anjiotensin converting enzim), lizozim, Sifiliz ab, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin), FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption), MHA-TP (Mikrohemaglutinasyon assay-treponema pallidum), HIV (Human Immunodeficiency Virus) serolojisi, tokso titreleri, lyme titresi / western blot, Quantiferon Gold, PPD (Purified Protein Derivative of Tuberculin), AC (akciğer) grafisi, toraks BT (bilgisayarlı tomografi), sakroiliyak eklem grafileri, kranial MR (manyetik rezonans), doku örnekleme, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor) testi, RF (romatoid faktör), anti-CCP (anti-Cyclic Citrullinated Peptide), BUN (blood urea nitrogen), Kreatinin, idrar analizi, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), ANA (anti nüklear antikor) (28).

Ön üveitlerde (bilateral kronik granüloamatöz) istenecek tetkikler:

- FTA-ABS / VDRL / Sifiliz serolojisi
- AC grafisi
- ACE / Lizozim
- Quantiferon® –TB Gold (selektif)
- TINU (Tübülointersitisyel Nefrit ve Üveit) sendromu araştırması için BUN, kreatinin, beta-2 mikroglobin
- CMV (sitomegalovirüs)

Orta üveitlerde (Multipl skleroz, Sarkoidoz, Lyme, Sifiliz, Tüberküloz, Pars planit) istenecek tetkikler:

- FTA-ABS / VDRL / Sifiliz serolojisi
- AC grafisi
- ACE / Lizozim
- Lyme titresi
- Kranial MR
- PPD / Quantiferon® –TB Gold (selektif)

Arka ve Panüveitlerde istenecek tetkikler:

- FTA-ABS / VDRL / Sifiliz serolojisi
- AC grafisi
- ACE / Lizozim
- PPD / Quantiferon® –TB Gold (selektif)
- Tokso titreleri
- Toksokara titreleri
- Bartonella (hikaye)
- Diğer inflamasyonlar
- İdrar tetkiki (vaskülit var ise) (28)

İmmunomodülatör terapi görenlerden hemogram, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT); dev hücreli arterit için ESH; sarkoidoz için ACE, lizozim, AC grafisi, toraks BT: tüberkülozda quantiferon gold, PPD, AC grafisi; juvenil idiyopatik artrit

(JİA) için ANA; seronegatif spondiloartropati için HLA-B27, sakroiliyak eklem grafisi; birdshot retinokoroidopati için HLA-A29, Behçet Hastalığı'nda sınırlı değerlerde olan HLA-B51; sifiliz için nontreponemal testlerden VDRL / RPR, treponemal testlerden FTA-ABS / MHA-TP; HIV için seroloji; MS için beyin orbita BT / MR; HSV (Herpes Simplex Virus), VZV (Varicella Zoster Virus), CMV için seroloji, PCR; toksoplazmozis için PCR, tokso titreleri; nekrotizan retinit ve SSS (santral sinir sistemi) lenfoması için endoretinal, subreinal, koroidal biyopsi istenmesi endikedir (28).

2.5.9. Üveit sınıflandırması

Üveit sınıflaması özellikle tanı ve tedavi seçimi açısından yararlıdır, araştırmalarda yol gösterici olmaktadır. Günümüzde üveit sınıflaması konusunda kabul edilmiş olan Üveit Terminolojisi Standardizasyonu (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN)) tarafından önerilmiş olan sınıflamadır (Tablo 2.3). Burada bazı kriterler önemlidir (38-40):

2.5.9.1. Anatomik yerleşim

Yapısal komplikasyonlara göre değil inflamasyonun primer odağına göre yapılır.

Ön üveit: Primer olarak ön kamarada hücre vardır, lens arkasında da bir miktar hücre olabilir (iridosiklit), ama inflamasyon vitreye doğru yayılım göstermez.

İntermediyer üveit: Primer olarak vitrede tutulum vardır, hafif ön kamara reaksiyonu olabilir, ama önde periferik anterior sineşi (PAS) gibi yapısal komplikasyon yoktur. Eğer önde de yapısal komplikasyon varsa ön+intermediyer olarak sınıflandırılmalıdır.

Arka üveit: Koryoretinal inflamasyon vardır, bazen birlikte vitreal inflamasyon görülür. Primer tutulum odağına göre retinit, koroidit, veya retinal vaskülit olarak; tutulum şekline göre multifokal, ve fokal olarak sınıflandırılır.

Panüveit: İnflamasyon ön kamara, vitreus, ve retina/koroidi etkilemektedir, hiçbirinin tutulumu baskın değildir (38-40).

2.5.9.2. Hastalık başlangıcı, seyri, süresi

- Başlangıç: Ani / Sinsi
- Süre: Sınırlı: ≤ 3 ay / Persistan: >3 ay
- Seyir
 - Akut: Ani başlangıç, sınırlı süre
 - Rekürren: Akut hastalıktan sonra tedavi kesildiğinde ataksız periyotları ve aktif inflamasyon episodları olan üveitlerdir. Ataklar arası ≥ 3 aydır. Bu durumda sadece atak sırasında tedavi gereklidir.
 - Kronik: Sinsi başlangıçlı ama persistan süreli inflamasyon vardır. Ataklar arası <3 aydır. Tedavi kesildiğinde atak gelişmektedir. Bu durumda kronik immüsupresif tedavi gereklidir (38-40).

Tablo 2.3. Üveit sınıflandırması (SUN kriterleri)

Üveit tipi	Primer inflamasyon bölgesi	Alt grup
Anatomik yerleşime göre sınıflama		
Ön üveit	Ön kamara	İritis
		İridosiklitis
		Ön siklitis
İntermediyer üveit	Vitreus	Pars planit
		Arka siklit
		Hyalit
Arka Üveit	Retina-Koroid	Retinit
		Koryoretinit
		Koroidit
		Retinokoroidit
		Nöroretinit
Panüveit	Ön kamara, vitreus, retina, koroid	
Başlangıç, hastalık süresi, hastalık seyrine göre sınıflama		
Başlangıç	Ani	
	Sinsi	
Süre	Sınırlı	≤3 ay süreli
	Persistan	>3 ay süreli
Hastalık seyri	Akut	Ani başlangıç, sınırlı süre
	Kronik	Tekrarlayan ataklar arasında ≥3 ay tedavisiz inaktif periyotlar
	Rekürren	Tedavi kesildikten sonra <3 ay sürede nükseden persistan üveit

2.5.9.3. Tutulum şekli

- Lateralite
 - Unilateral: Alternasyon gösteren unilateral: Her atakta tek gözde tutulum vardır, ataklar epizodik ve tekrarlayıcıdır.

- Bilateral: Asenkronize bilateral: İki gözde aynı anda atak başlangıcı yok, ama ikinci gözde tutulum olduğunda diğer gözde de atak devam etmekte ve tipik olarak kronik seyir gözlenmektedir (38-40).

2.5.9.4. Derecelendirme ve devam eden üveitik aktivite

İnaktif: Ön kamarada Grade 0 hücreler

Kötüleşen aktivite: İnflamasyonun (ön kamara hücreleri, vitre bulanıklığı vb.) seviyesinde 2 derece artma veya grade 3'den grade 4'e yükselme

İyileşen aktivite: İnflamasyonun (ön kamara hücreleri, vitre bulanıklığı vb.) seviyesinde 2 derece azalma veya grade 0'a inme

Remisyon: Göz hastalığı için verilen tüm tedavilerin kesilmesinden sonra ≥ 3 ay inaktif hastalık (38-40)

2.5.9.5. Etyoloji: Enfeksiyöz, non-enfeksiyöz, idiyopatik

Enfeksiyöz üveit: Bakteriyel, viral, fungal, parazitik ve diğer enfeksiyonların yol açtığı üveittir. Örnek olarak; tüberküloz, sifiliz, lepra, bruselloz, viral enfeksiyonlar (HSV, VZV, CMV), toksoplazma, toksokara, kedi tırmığı hastalığı, hematojen yolla göze ulaşan mantar enfeksiyonları söylenebilir.

Non-enfeksiyöz üveit: Bir sistemik hastalıkla ilişkili veya sistemik hastalık olmadan gelişebilirler. Behçet hastalığı, sarkoidoz, seronegatif spondiloartropatiler (HLA-B27 sendromları), juvenil idiyopatik artrit, MS, VKH hastalığı ve sistemik vaskülitlerin seyrinde üveit gelişebilir.

İdiyopatik: Herhangi bir sistemik hastalık ilişkisi olmadan gelişen özgün üveit antiteleri ve özgün bir patern göstermeyen üveitlerdir (38-40).

Sınıflandırmalarda inflamasyon tipi (granülomatöz - nongranülomatöz) de tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır (38-40).

SUN kriterleri kabul edilmiş olsa da genellikle klinik bulgular ve anamneze göre tanı konmaktadır. Günümüzde bazı konularda üveit uzmanları arasında tam bir fikir birliği sağlanamamaktadır. Sınıflandırma kriterlerini değerlendirmek için

yapılan güncel bir çalışmada ancak %1 olguda üveit uzmanları arasında fikir birliğine varılmıştır (38-40).

Sonuç olarak üveit epidemiyolojisi bölgeler arasında ve yıllar içinde değişiklik göstermektedir. Üveit uzmanlarının bölgelerindeki epidemiyolojiyi bilmeleri, sınıflandırma kriterlerini kullanarak üveit hastalarına yaklaşımda bulunmaları, bu hastaların tanı, takip ve tedavileri açısından çok kolaylık sağlayacaktır (38-40).

2.5.10. Üveit komplikasyonları

2.5.10.1. Kalsifik bant keratopati

Özellikle çocukluk döneminde başlamış kronik üveitli hastalarda olan korneada subepitelyal kalsiyum tuzlarının birikimi ile karakterize kesifliktir. Kalsiyum birikintileri kapak aralığında bulunur. Tedavisinde epitelyal debridman sonrası %0,035 sodyum etilendiamintetraasetik asit (EDTA) kullanılır (46).

2.5.10.2. Katarakt

Üveitlerin sık karşılaşılan ön segment komplikasyonlarından biri de kataraktır. Katarakt gelişiminde, inflamasyonun kendisi ve/veya tedavi için kullanılan kortikosteroidler rol oynar (47).

Fuchs heterokromik iridosiklit olguların %15-75'inde, JİA üveit olgularının %18-51'inde, Behçet hastalarının %17-36'sında, VKH sendromlu olguların yaklaşık %40'ında katarakt geliştiği bildirilmiştir (47).

Kronik ön üveitlerde daha çok nükleer katarakt gelişirken, HLA-B27 pozitif üveitlerde ve bazı viral üveitlerde posterior subkapsüler katarakt daha sık görülür. Posterior üveitlerde ise katarakt gelişimi daha seyrek (47).

Steroid kullanımının standart bir protokolü olmamasına rağmen genellikle en az 3 ay immünosupresif ve kortikosteroidlerle kontrol altında olan hastalarda preoperatif 3-4 gün önce topikal ve sistemik kortikosteroidler başlanır. Sistemik kortikosteroidler, özellikle ciddi ve kontrolü güç ataklara neden olan Behçet hastalığı, VKH gibi panüveitler ve tek gözlü hastalarda tercih edilir. Oral profilaktik

kortikosteroid, tipik olarak 0,5 ila 1 mg/kg/gün dozda prednizolon, cerrahiden 3-4 gün önce başlanır. Postoperatif ilk haftadan sonra her hafta 5-10 mg azaltılarak 20 mg/gün doza kadar inilir. Steroidin daha uzun bir sürede kesilmesi planlanan olgularda bu dozdan itibaren her 1-2 haftada bir 2,5-5 mg olarak azaltılmaya devam edilir. Son yıllarda intravitreal triamsinolon ve deksametazon implant kullanımı ile preoperatif veya intraoperatif intravitreal steroid enjeksiyonu, oral steroid kullanımının yerini almaya başlamıştır. Preoperatif deksametazon implantasyonunun postoperatif maküler ödem profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir (47).

Katarakt cerrahisinde, topikal anestezi, yapışıklıklar veya gevşek iris nedeni ile iris manipülasyonlarına bağlı ağrı hissini ortadan kaldıramayabileceğinden, peribulber anestezi veya genç hastalarda genel anestezi gereklidir. İrisin atrofik olması gevşek iris sendromuna ve iris prolapsusuna eğilimi artıracağından kesiler daha uzun yapılmalıdır (47).

Küçük pupilla parasentezden hemen sonra ortaya çıkabilen önemli bir problemdir. İlk olarak intrakamaral adrenalin enjeksiyonu yeterli pupil dilatasyonu sağlayabilir. Dispersif veya viskoadaptif oftalmik viskoelastikler kapsüloreksis aşamasında yeterli pupil dilatasyonu sağlayabilir. Periferik ön yapışıklık olan olgularda viskoelastik enjeksiyonu ile ön yapışıklıklar açılabilir. Arka yapışıklık ile birlikte pupiller membran varlığında öncelikle pupiller fibrotik membran forseps yardımıyla soyulabilir. Yapışıklıklar çözüldükten sonra çeşitli pupil dilatasyon yöntemlerinden biri kullanılarak yeterli pupil dilatasyonu sağlanır. Pupil dilatasyonu için pupil germe metotları, iris kancaları veya Malyugin ring kullanılabilir. Matür kataraktlarda kapsül boyası olarak tripan mavisi kullanılabilir. Postoperatif arka yapışıklık ve kapsüler fimozişi önlemek için kapsüloreksis lens optik sınırlarını yaklaşık 0,5 mm kapatacak boyutlarda yapılır. Fako ucu mümkün olduğunca pupil alanında kalan teknikler kullanılarak iris temasından kaçınılır (47).

Hidrofobik ve hidrofilik lenslerle kapsüler ya da üveal biyokompatibilite açısından benzer sonuçlar elde edilmiş olup, genel görüş hidrofobik intraoküler lens (İOL) kullanımı yönündedir. Diğer yandan intrakapsüler veya sulkusa lens implante edilemeyen olgularda ön kamara lens kullanılmamalıdır. Başka bir seansta skleral fiksasyonlu İOL tercih edilir (47).

Bazı olgularda tedaviye cevap vermeyen kronik ön kamara reaksiyonu, perilentiküler membran veya siklitik membran oluşumu gibi nedenlerle İOL'ün çıkartılması gerekebilir (47).

2.5.10.3. Glokom

Üveitik glokom, akut inflamasyonlarda göz içi basıncın (GİB) doğal olarak düşme eğilimine karşı gelişen paradoks bir olaydır. Bu önemli komplikasyonda bir veya birden fazla mekanizma rol oynayabilmektedir (48):

1. Sekonder açık açılı glokom sebepleri;
 - Trabeküler doku tıkanıklığı
 - Schlemm kanalı ve episkleral venöz dışı akım tıkanıklığı
 - Steroide bağlı GİB artışı
 - Hipersekresyon
 - Kalıcı trabeküler doku hasarı
 - Trabeküler doku sonrası dışı akım yolları hasarı
2. Önceden var olan açık açılı glokom
3. Sekonder açı kapanması glokomu sebepleri;
 - Seklüzyon pupilla ve pupiller blok
 - Periferik ön sineşi (goniosineşi)
 - Siliyer cismin öne doğru dönmesi
4. Primer açı kapanması glokomuna önceden var olan eğilim
5. Kombine mekanizmalı glokom

Ön üveitlerden herpetik üveit, JİA, Fuchs heterokromik iridosiklitis, glokomatösiklitik kriz (Posner Schlossman sendromu); arka üveitlerden VKH, sempatik oftalmi, toksoplazmozis, sarkoidoz, ARN'de glokom görülür (48).

2.5.10.4. Hipotoni

Oküler hipotoni göz içi basıncının <6 mm Hg altında olmasıdır. Üveit olgularında sık görülmesine de ciddi sonuçları olabilen bir komplikasyondur. Üveite bağlı hipotoninin birçok nedeni olabilir. Akut hipotoni nedenleri arasında artmış üveoskleral dışı akımı, suprasiliyer veya suprakoroidal efüzyon ve siliyer cisim fonksiyonunda azalma sayılabilir. Göz içi inflamasyonu baskılandığında göz içi basıncı normal değerlere yükselir. Kronik hipotoninin neden olduğu görme azalması ve yapısal hasar, fonksiyonel ve anatomik kayıplara neden olmaktadır. Kronik inflamasyon süreci anterior siklitik membranların gelişimine neden olabilir. Söz konusu membranlar siliyer cisim üzerinde traksiyon oluşturarak siliyer cisim dekolmanı, siliyer epitel hasarı ve takibinde aköz üretiminde azalmaya ve artmış dışı akıma neden olmaktadır (49).

2.5.10.5. Kistoid Makula Ödemi

Kistoid makula ödemi kronik üveit olgularında %21-52 arası oranlarda, oldukça sık görülmektedir ve önemli düzeyde görme kaybına neden olmaktadır. İnflamatuvar mediatörlerin yol açtığı kronik intraoküler inflamasyon sonucu oluşmaktadır ve insidansı altta yatan klinik tabloya göre değişmektedir. Üveitik KMÖ tedavisinde genelde perioküler, intravitreal ve/veya sistemik kortikosteroid ve immünosupresif ajanlar kullanılmaktadır. Düzenli lokal/sistemik kortikosteroid ve IMT'ye rağmen önemli sayıda olguda, makula ödemi uzun vadede devam etmektedir. Patofizyolojisinde kronik göz içi inflamasyonu neticesinde vasküler sızıntı, ekstraselüler ve intraselüler sıvı birikimi ve mekanik faktörler sorumludur (50).

Arka segmentte en sık görülen ve görme prognozunu en fazla etkileyen komplikasyon kistoid makula ödemidir. Diğer arka segment bulguları *vitreus opaklaşması, regmatojen RD, ERM, KNV, makula deliğidir* (50-51).

2.5.11. Üveit tedavisi

Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz üveitlerde kullanılan midriyatikler

- Atropin (%1-%0,5), Siklopentolat (%1), Tropikamid (%0,5-%1), Fenilefrin (%10): Kısa ve uzun etkili midriyazis sağlar, topikal uygulanır.
- Adrenalin (0,25-0,50 mg): 1/2 veya 1/4 oranında sulandırılarak steroidlerle beraber subkonjonktival uygulanır (hastane şartlarında). Kısa etkili midriyazis sağlar (28).

Enfeksiyöz etkenler üzerinde etkili ilaçlar

Prensip olarak enfeksiyon ve göğüs hastalıkları klinikleriyle koordineli olarak uygulamalar yapılır.

Antibakteriyel özelliği olan ilaçlar:

- Tüberküloz; İzoniazid, Rifampin, Pirazinamid, Etambutol
- Sifiliz; Penisilin G
- Lyme; Doksisiklin, Seftriakson, penisilin G (28)

Antiviral özelliği olan ilaçlar

- Asiklovir; İntravenöz (IV) 1-2 hafta 500 mg/m²x3/gün(3-4 gr 5x1/gün). Oral 1-5x800 mg/gün
- Valasiklovir; 1 grx3 veya 2 grx3/gün oral
- Famsiklovir; 500 mgx3 /gün oral
- Gansiklovir; IV 5 mg/kg 14-21 gün, oral valgansiklovir 900 mg 2x1 veya 1x1
- Foskarnet; IV 60 mg/kg 3x1, 90 mg/kg 2x1, 120 mg/kg 1x1, intravitreal (28)

Antiparazitik özelliği olan ilaçlar

Oküler toksoplazmozis için;

- Primetamin 100 mg 1.gün / 25 mg/gün idame (1-2 ay)

- Sülfadiazin 2-4 gr 2 gün / 500mg-1 gr/gün idame (1-2 ay)
- Folinik asit 5-20 mg/gün
- Klindamisin 3x150-300 mg/gün (30-40 gün)
- Spiramisin 4x500-750 mg/gün (21 gün): Gebelikte verilir.
- Trimetoprim+sülfametoksazol 2x160-2x800mg/gün
- Atovaquone 4x750 mg/gün (4-6 hafta)
- Prednizolon 0,5-1-1,5 mg/kg/gün (28)

Antifungal özelliği olan ilaçlar

Laboratuvar analizleri sonuçları eşliğinde tedavi tercihleri yapılır. Tercih edilen ilaçlar; Amfoterisin B, Flusitozin, Mikonazol, İmidazol, Ketokonazol, Flukonazol (28).

Kortikosteroidler

- Topikal ve perioküler kullanım; Prednizolon, Deksaametazon, triamsinolon
- Sistemik kullanım; Prednizolon (0,5 -1,5 mg/kg/gün)
- İntravitreal implant; Deksaametazon 0,7 mg, (60-90 gün) (52)

İmmün sistem üzerine etkili konvansiyonel ilaçlar

Alkilleyici etki gösterenler

- Klorambusil (0,1-0,2 mg/kg/gün); oral
- Siklofosfamid (2,5 mg/kg/gün) oral, 1gr pulse / ay (53)

Antimetabolit etki gösterenler

- Azatioprin (2,5 mg/kg/gün); oral
- Metotreksat (7,5-20 mg/hafta); oral, intramüsküler (IM)
- Mikofenolat mofetil (2x1000 mg/gün); oral
- Mikofenolik asit (2x720 mg/gün); oral (53)

T hücre sinyali inhibitörleri

- Siklosporin (5-7,5 mg/kg/gün); oral

- Takrolimus (0,1-0,15 mg/kg/gün); oral
- Sirolimus; yaygın kullanıma ait veriler az sayıda (53)

TNF- α bloke eden ilaçlar

- İnfliximab 5 mg/kg
- Adalimumab 40 mg/2 hafta
- Sertolizumab pegol 200 mg/ 2 hafta
- Golimumab 200 mg giriş, 2. hafta 100 mg sonra 50 mg/aylık
- Etanercept 50 mg/hafta (54)

İnterlökin blokajı yapanlar

- Kanakinumab; IL-1 beta antagonisti
- Tocilizumab; Anti-IL-6 antagonisti
- Gevokizumab; Anti-IL 1 beta antagonisti (54)

B hücre aktivitelerinde blokaj yapanlar

- Rituximab (54)

2.5.11.1. Kortikosteroid tedavisi

Kortikosteroidler nonenfeksiyöz üveitlerde ve/veya akut inflamatuvar cevabı baskılamada ilk tercih edilen ajandır. İlacın potent ve hızlı etkisi hastalığın akut alevli döneminde kullanım için tercih sebebidir. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolağı baskılayarak ve inflamasyon gelişiminde çok önemli role sahip olan IL-1, TNF- α , IL-2 ve IL-6 gibi birçok sitokinin yapımını engelleyerek güçlü ve hızlı anti-inflamatuvar ve immünsupresif etki gösterirler. Uygulama yolları: a) Topikal b) Perioküler (subkonjontival ya da anterior subtenon, posterior subtenon ya da transseptal uygulama) c) İntravitreal d) Sistemik (52)

a) Topikal uygulama

Ön üveitlerin tedavisinde inflamatuvar cevabı baskılamada ilk tercih edilen ajandır. En sık kullanılan topikal ajan prednizolon asetat (%1)'tır. Diğer ajanlar; deksametazon alkol (%0,1), prednizolon sodyum fosfat (%0,5-%1), florometalon

asetat (%0,1), florometalon alkol (%0,1), loteprednol etobonat (%0,5), rimeksolon (%1)'dur. Yoğun inflamasyon olan gözlerde hasta uyanık kaldığı sürece 1-2 saatte bir olacak şekilde sık uygulanabilir. İnflamasyonda gerileme görülmesiyle birlikte uygulama sıklığı yavaş yavaş azaltılarak kademeli olarak bırakılmayı gerektirmektedir. Ortalama ilaç azaltma süresi 2-3 ay arasında değişmektedir. Hızlıca ve aniden ilacın kullanımının sonlandırılması rebound etki ile yeniden alevlenmelere neden olabilecektir. Loteprednol etabonat ya da Rimeksolon yumuşak etkili kortikosteroid damla grubunda yer almaktadır ve daha az oküler yan etkilere neden olmaktadır ancak klinik pratikte üveit tedavi etkinliği bakımından zayıf kalmaktadırlar. Kronik ya da inflamasyonun sık tekrarladığı olgularda kortikosteroidler çok dikkatli azaltılmalıdır. Steroid bağımlılığına engel olmak için tedaviye öncelikle güçlü bir ajan ve gerekirse de daha sonrasında daha zayıf ajanlarla devam edilmelidir. Tedavi azaltma şemasında gün aşırı uygulamalar gerekli olabilmektedir (52).

Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımında en sık görülen komplikasyonlar, GİB artışı ve katarakt gelişimidir. En az 4 aylık kullanım sonrasında katarakt geliştiği bildirilmektedir. GİB artışı ise kortikosteroidin kesilmesiyle 2-4 hafta içinde düzelmektedir (52).

Gözün arka segmentine geçişi sınırlı olduğu için, intermediyer üveit, arka üveit ve panüveitli olgularda arka segmentte yeterli ve hızlı ilaç düzeyi ve uzamış etki süresi elde etmek için lokal tedavi yaklaşımı kapsamında; perioküler ve intravitreal, sistemik uygulamalar kullanılmaktadır (52).

b) Perioküler uygulamalar

Subkonjontival uygulama: Ön segment inflamasyonlarında topikal tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır. İlacın skleral penetrasyon ya da korneadan emilmesi ile intraoküler etki sağlanmaktadır. Konjunktiva-kornea bariyerlerinin aşılması ile iyi bir ön kamara biyomekaniyeti sağlanır ve %10 oranında göz içine ulaşım olmaktadır. Konjontival kan lenfatik damarlar yolu ile ilacın sistemik dolaşıma geçmesi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Genellikle deksametazon kullanılmaktadır. Özellikle hipopiyon / membranın sık eşlik ettiği Behçet ve HLA-

B27 ilişkili üveitlerde topikal kortikosteroid tedavisi ile birlikte subkonjonktival uygulama ile hızlı bir cevap alınabilmektedir (52).

Subtenon ya da transseptal uygulama: İlacın, skleral penetrasyon yolu ile geçişi sağlanır ve gözün arka segmentinde etkin ilaç düzeyi görülmektedir. Özellikle tek taraflı olgularda ve sistemik ilaç yan etkilerinden korunmak için alternatif oluşturmaktadır. Subtenon uygulamalar genellikle üst temporal bölgeden posterior subtenon enjeksiyon olarak yapılmaktadır. Topikal anestetik damla sonrasında hasta aşağı-nazale baktırılır ve üst temporal bölgeden 25-27 g iğne ile subtenon mesafeye enjeksiyon yapılır. İnferior yaklaşımda ise; inferior forniks aracılığı ile subtenon enjeksiyon ya da periorbital dokunun alt dış kısmından orbita tabanına transseptal enjeksiyon uygulanır. Bu uygulamalarda en sık kullanılan ajan triamsinolon asetoniddir ve 40mg/ml dozunda uygulanmaktadır ve etki süresi 3 ay civarında olup tekrarlayan enjeksiyonlar uygulanabilir. Metilprednizolon, betametazon ve deksametazon uygulanan diğer ilaçlar arasında yer almaktadır. Katarakt ve glokom gelişimi % 30 oranında bildirilmektedir (52).

Ancak perioküler yolla kortikosteroid kullanımının kontrendike olduğu durumlar: enfeksiyöz kaynaklı üveitlerde (oküler toksoplazmozis, ARN) ve skleranın zayıflaması ve perforasyonuna sebep olabilmesi nedeniyle nekrotizan skleritli olgularda kaçınılmalıdır (52).

c) İntravitreal uygulamalar

İntravitreal uygulamalar peribulber uygulamalara göre, arka segmentte daha hızlı ve yüksek bir ilaç seviyesi elde edilmesini sağlamaktadır (52).

İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonları:

Triamsinolon Asetonid: 0,1 ml'de 2-4 mg dozunda kullanılmaktadır. Suda az çözünür olması nedeniyle etki süresi uzundur ve bu süre 3-6 ay arasında değişmektedir. İntermediyer üveit ve nonenfeksiyöz arka üveitler ve birlikte gelişen KMÖ tedavisinde tercih edilmektedir. Çok sayıda enjeksiyon artmış enfeksiyöz endoftalmi, steril endoftalmiler, fakik hastalarda katarakt ve artmış GIB ve viral retinit gelişim riskini artırmaktadır. Özellikle enfeksiyöz olgularda intravitreal

uygulamalar kontrendike olup, ağır retinit tabloları ile görmeyi tehdit eden komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir (52).

İntravitreal kortikosteroid implantlar:

Uzun dönemde yavaş ve sabit dozda ilaç salınımı ile inflamasyonun sürekli kontrolü sağlanır. Üveit tedavisinde fluosinolon asetonid ve triamsinolon asetonid içeren/biyo çözünür olmayan ve deksametazon içeren/biyo çözünür kortikosteroid implantlar vardır. Etkinlikleri değerlendirildiğinde deksametazonun, triamsinolona göre 5 kez, fluosinolona göre 20 kez daha potent olduğu bildirilmektedir ancak iki ajana göre de yarı ömrü daha kısadır (52).

İntravitreal deksametazon implant: 2010 yılında enfeksiyöz olmayan arka üveitlerin tedavisinde FDA onayı almıştır. Poliglaktik asit-koglikolik asit matriksinde 0,7 mg deksametazon içerir ve polimer çözöldükçe deksametazon yavaş yavaş salınır. 6 ay boyunca deksametazon salınmaktadır ancak bu salınım ilk 6 hafta yüksek seviyelerdedir. En sonunda CO₂ ve H₂O'ya dönüşerek gözden kaybolmaktadır. Spesifik 22 g enjektör sistemi ile pars plana bölgesine uygulanmaktadır. Diğer implant uygulamalarına göre daha az oranda katarakt ve göz içi basıncı yüksekliği görülebilmektedir. Yan etkilerin daha az görülmesi deksametazonun suda çözünür olması ve daha az oranda lens/trabekulumda birikmesi ile ilgilidir (52).

d) Sistemik uygulama

İki şekildedir: IV pulse ya da oral

- Pulse IV metilprednizolon: Genellikle 10-15 mg/kg dozunda akut şiddetli atakları kontrol etmek için kullanılır
- Oral: Genellikle 1-1,5 mg/kg olarak başlanır. İnflamasyon kontrol altına alındıktan sonra bu yüksek doz tedricen azaltılmaya başlanmalıdır (52).

Kortikosteroid tedavisinin komplikasyonları

- Sodyum tutulumu ve Potasyum kaybı
- Sıvı tutulumu

- Hipokalemik asidoz
- Hiperosmolar koma
- Kaslarda zayıflık
- Steroid miyopatisi
- Osteoporoz
- Femur başı aseptik nekrozu
- Tendon yırtıkları
- Bulantı
- İştah artışı, kilo alınması
- Peptik ülser
- Barsak perforasyonları
- Pankreatit
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Çarpma vurmalarında kolayca morluk oluşması
- Terlemede artış
- Tromboembolik olaylarda artış
- Vücutta döküntüler
- Konvülziyonlar
- Baş ağrısı
- Huzursuzluk
- Depresyon
- Psikoz
- Adet düzensizliği
- Hırşutizm
- Çocukluk döneminde gelişme geriliği
- Hipofiz-Adrenokortikal bez aksının baskılanması
- Cushingoid değişiklikler
- Diabetes Mellitus
- Katarakt
- Glokom
- Santral seröz koryoretinopati (52)

Sonuç olarak; kortikosteroidlerin komplikasyonlarının çok sayıda ve ciddi olduğunu göz önüne alınmalıdır. Her kullanımda kar-zarar hesabını iyi yapmak gerekir. Sistemik kortikosteroid tedavisi akut atak tedavisi için düşünülmelidir. İdame tedavisinde diğer alternatiflerden sonra düşünülmelidir (52).

2.5.11.2. İmmünsupresif kemoterapi

Başlamadan önce enfeksiyon olmadığından, hematolojik açıdan ve karaciğer ve böbrek fonksiyonları başta olmak üzere başka bir kontrendikasyon olmadığından emin olmak gerekir. İlaçların uzun süre kullanılması gerektiği, ciddi yan etkiler oluşabileceği ve bu nedenle yakın takipte olmaları gerektiği hastalara çok iyi anlatılmalı ve bilgilendirilme onam formları mutlaka alınmalıdır (53).

Endikasyonları;

- Görmeyi tehdit eden üveit olması
- Tedavi sonucunda hastanın kazanımı olacağının bilinmesi
- Düşük doz kısa süreli kortikosteroid tedavilerine yetersiz yanıt (53)

a) Antimetabolitler

- Azatioprin (50 mg tb)
- Metotreksat (2,5 mg tb, 15-20 mg enjektabl)
- Mikofenolat mofetil (500 mg tb) (53)

Azatioprin

Pürin nükleozid analogudur, DNA replikasyonunu ve RNA transkripsiyonunu etkiler. Behçet hastalığında üveit tedavisinde ve göz tutulumunun engellenmesindeki etkisi gösterilmiştir. Pars planit, VKH, sempatik oftalmi ve nekrotizan skleritlerde de etkili olduğu rapor edilmiştir. Yetişkin dozu oral olarak günde 2 mg/kg'dir. Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri vardır. Genellikle 50 mg/gün dozunda başlanıp 1 hafta yan etkiler açısından izlenmelidir. Sonra 2,5 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir (53).

Metotreksat

Folik asit analogudur ve dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA replikasyonunu durdurur. JIA ilişkili ön üveitlerde, panüveitlerde, sarkoidozda, ve skleritlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Oral, subkutan, IM ve IV kullanılabilir. Haftada 10-15 mg olarak başlanıp tedricen artırılarak 15-25 mg haftalık idame dozuna ulaşılmaktadır. Beraberinde günde 1 mg folat verilmesi yan etkileri azaltmak için gereklidir. Üveiti tam kontrol edecek etkisi 6 ay kullanıldıktan sonra oluşur. Potansiyel komplikasyonları; gastrointestinal bozukluklar, hepatotoksisite, teratojenitedir. Bu nedenle tam kan sayımları ve KCFT düzenli takip edilmelidir. Özellikle çocukluk çağı üveitlerinde iyi tolere edilebilen ve nispeten güvenli bir seçenektir. Haftada tek doz kullanılan tek konvansiyonel tedavi seçeneğidir (53).

Mikofenolat mofetil

İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür ve DNA replikasyonunu durdurur. Oral emilimi çok iyidir genellikle yetişkinlerde 2 kez 1-1,5 gr olarak kullanılır. Üveitlerin etkin olarak kontrol altına alınmaları ortalama 4 ay içinde sağlanır. Çocukluk çağı üveitlerinde de metotreksata güvenli bir alternatif olarak düşünülebilir. GİS yan etkileri vardır (53).

b) Alkilleyici ajanlar

- Siklofosfamid
- Klorambusil (53)

DNA ve RNA içindeki aktif metabolitler olan pürinlerin alkilleyicisidirler, DNA replikasyonunu ve RNA yapımını engelleyerek hücre ölümüne neden olurlar. Günümüzde üveitlerde ilk tercih ilaçlar olarak kullanılmazlar. Antimetabolitlere yanıtızlık durumunda kullanılırlar (53).

En ciddi yan etkileri malignansi riskini artırmalarıdır. Kısırlık yapma riskleri de daha fazladır. Bu ilaçlar da doğal olarak teratojeniktirler (53).

Siklofosfamid

Özellikle Wegener granümatözü, relapsing polikondritler gibi sistemik vaskülitlerde görülen nekrotizan skleritlerde ilk seçenek olarak hala kullanılmaktadırlar. İntermediyer üveit, VKH sendromu, sempatik oftalmi ve Behçet hastalığı tedavilerinde de etkinliği gösterilmiştir. Oral doz 2 mg/kg/gün alındığında iyi emirler. Myelosupresyon ve hemorajik sistit yönünden yakın takip gerekir (53).

Klorambusil

Oral olarak günlük 0,1-0,2 mg/kg dozda kullanılır. Sekonder lösemiler nedeniyle geri planda kalmış bir ilaçtır. Yan etkilerin özellikle oluşmasında ilacın kullanım süresi ve total doz önemlidir. Bu nedenle kısa süreli ve yüksek doz tedavi protokolleri uygulanmaya başlamıştır. Bu tedaviler ile Behçet hastalığı, sempatik oftalmi ve diğer ağır üveit olgularında % 66-75 uzun süreli ilaçsız remisyonlar rapor edilmiştir (53).

c) T Hücre düzenleyicileri (T Hücre Sinyal İnhibitörleri)

- Siklosporin
- Takrolimus
- Sirolimus (53)

Siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibitörleridir. IL-2 gen transkripsiyonu ve CD4+ lenfositlerin ekspresyonunu baskırlar. Sirolimus ise antifungal olup, T-hücre sinyalinin nonkalsinörin inhibitörüdür ve B lenfositlerden antikor üretimini bloke eder. Etki mekanizması farklı olduğundan siklosporin ve takrolimusla kombine olarak da kullanılabilir. Bu grupta yer alan ilaçlar antimetabolitler ve alkilleyicilerle kıyaslandığında, inflamasyonları daha seçici olarak baskırlar. Sitotoksik değildir (53).

Siklosporin

İki ayrı oral formu vardır. Mikro emülsiyon şeklindeki Neoral, kapsül şeklinde Sandimmun. Neoralın biyoyararlanımı daha iyidir. Başlangıç dozu Neoral için 2 mg/kg/gün, Sandimmun için 2,5 mg/kg/gün'dür (53).

En yaygın yan etkiler hipertansiyon ve nefrotoksisitedir. Parestezi, gastrointestinal yakınmalar, kılınma ve dış eti hipertrofileri de görülebilir. Kan basıncı, serum kreatinini ve tam kan sayımı takipleri düzenli olarak yapılmalıdır (53).

Takrolimus

Erişkin dozu oral yoldan 0,10-0,15 mg/kg/gün'dür. Düşük dozda kullanılabilmesi ve potent bir ilaç olması nedeniyle nefrotoksik etkisi, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi siklosporinden daha az görülür. Dış eti hipertrofisi ve kılınmaya yol açmaz. Prospektif takip serisinde kronik arka ve intermediyer üveitlerdeki tedavi edici etkisi siklosporine eşdeğer bulunmuştur. Çok daha rahat tolere edilebilen bir ilaçtır (53).

2.5.11.3. Biyolojik ajanlar

a) Anti-TNF tedaviler

Rekombinant antikorlar ve antikordan türetilmiş proteinlerdir. İnfliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, sertolizumab TNF- α inhibitörleridir. İnfliximab IV uygulanırken, diğerleri subkutan uygulanır (54).

Enfeksiyon (tüberküloz reaktivitesi), malignite, demiyelinizan hastalık veya diğer nöropatiler, konjestif kalp yetmezliği, hipersensitivite ve otoimmünite (lupus benzeri sendrom) anti-TNF- α tedavisi kullanımı esnasında karşılaşılabilecek yan etkilerdir (54).

Nonenfeksiyöz üveit tedavisinde anti-TNF- α kullanımı sadece inflamasyon kontrolü değil aynı zamanda kullanılmakta olan immünosupresif ilaçların azaltılmasını da sağlar (54).

İnfliximab

Kimerik IgG1 antikorudur. İnsan IgG1 Fc bölümü ile fare Fab bölümünden oluşur. Behçet panüveiti, arka üveit, retinal vaskülit, JİA, ankilozan spondilit, psöriasisle bağlı üveitler, sarkoidoz, VKH, birdshot retinokoroidopati, dirençli üveitik KMÖ, pars planit, multifokal koroidit, HLA-B27 ilişkili ön üveit ve idiyopatik üveitlerde inflamasyonu kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır (54).

İnfliximab, Behçet hastalığında, üveit başta olmak üzere, SSS, GİS, mukokutanöz, vasküler tutulum ve artrit için en sık kullanılan anti-TNF ajandır. Organ tutulumlarında diğer ajanlara göre daha hızlı ve etkilidir ancak hastane koşullarında uygulanma gerekliliği ve infüzyon reaksiyonlarının sık görülmesi ilacın kullanımını sınırlayabilmektedir (54).

Adalimumab

TNF- α spesifik rekombinant insan IgG1 monoklonal antikorudur. Üveit hastalarında haftalık uygulama gerekebilir. HLA-B27 ilişkili üveitler, JIA ilişkili üveitler, pars planit, idiyopatik arka üveit, Behçet ilişkili üveit, ankilozan spondilit hastalarında adalimumab tedavisi ile üveit ataklarında yaklaşık %50 azalma bildirilmiştir. Adalimumab üveit tedavisi için FDA onaylı ilk ve tek biyolojik ajandır. Adalimumab uygulama kolaylığı olarak etanercepte, etki mekanizması olarak infliximaba benzeyen bir anti- TNF ajandır. İnfliximab ve adalimumab, Behçet hastalığının göz tutulumunun tedavisinde kortikosteroid koruyucu ajan olarak birinci sırada önerilmektedir (54).

b) İnterferonlar

Viral enfeksiyon esnasında üretilen doğal antivirallerdir; viral replikasyonu engeller, hücre proliferasyonunu azaltır ve immüniteyi değiştirirler. Hem doğal hem adaptif immüniteyi etkilerler. Böylece viral enfeksiyonlara karşı savunmada, tümör gelişiminde ve toleransın indüklenmesinde rol aldığı gibi sarkoidoz gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde de şüphelidirler. İnterferonlar (IFN) otoimmünitede destekleyici ve süpresör olarak çift yönlü etki göstermektedir. MS gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. IFN'lerin immünsupresiften çok immünmodülatör etkili oldukları düşünülmektedir. Oküler Behçet hastalarının IFN ile başarılı şekilde tedavi edildiğini bildirilen çalışmalar bulunmaktadır (54).

Klinik kullanımda mevcut interferon preparatları şu şekildedir: Üç farklı IFN- β [Avonex® (β 1a), Rebif® (β 1a), Betaseron® (β 1b)] ve iki farklı IFN- α [Intron A® (IFN- α 2b), Roferon® (IFN- α 2a)] şeklindedir (54).

İnterferonların sık görülen yan etkileri, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, gribe benzer semptomlar (ateş, baş ağrısı, miyalji, eklem ağrısı, terleme ve yorgunluk), lökopeni, karaciğer enzim yükselmeleri ve alopesidir. Grip benzeri semptomlar birlikte uygulanan parasetamol ile hafifletilebilir (54).

2.5.12. Üveitlerin hayvan modelleri

Üveit mekanizmasına ait birçok bilgi, deneysel hayvan modellerinden elde edilmiştir. Bu modeller aynı zamanda çeşitli ajanların tedavi etkinliğini ve güvenliğini gözlemlemek için iyi bir platform oluşturmaktadır. Deneysel otoimmün üveoretinit (DOÜ) en yaygın kullanılan, iyi çalışılmış hayvan modelidir. Orijinal modelde, retina ekstresi, Freund adjuvanı ile birlikte tavşan veya sıçanlara intradermal olarak uygulanır ve yaklaşık 1-2 hafta sonra panüveit tablosu gelişir. Bu model retina S antijeni kullanılarak modifiye edilmiştir ve interfotoreseptör retinoid bağlayıcı proteinden (İRBP) elde edilen peptitlerin kullanılması ile fareler üzerinde de uygulanmaya başlanmıştır. Bu modeller vitritis, vaskülit, papillit ve intraretinal ve koroidal infiltratlar ile karakterize göz içi inflamasyonuna yol açmaktadır (55).

Endotoksin olarak da bilinen bakteriyel LPS, gram negatif bakteri hücre duvarının ayrılmaz bir parçasıdır. 3 komponentten oluşur: lipid A, O polisakkarit, çekirdek oligosakkariti. Lipid A, LPS'nin inflamatuvar etkilerinin çoğundan sorumludur. LPS için primer reseptörler, makrofajlar, nötrofiller, dentritik hücreler, B ve T hücreler üzerinde bulunan toll-like reseptörleridir (TLR). Özellikle TLR4 ve TLR2 görev alır. LPS, doğal bağışıklık sistemi aracılığıyla işlev görür ve antijen spesifik etki görülmez. IL-1, IL-6, TNF- α genlerinin up-regülasyonuna yol açan monosit-nötrofil aktivasyonunu, degranülasyonunu, alternatif yol ile kompleman aktivasyonunu sağlar. Vasküler endotele direk etkileri de mevcuttur. EIÜ, deneysel immün üveit (DİÜ) olarak da isimlendirilir. Fare ve sıçanlarda, LPS'nin enjekte edilmesinden 16-48 saat sonra gelişen, geçici ön üveit modelidir. Üveit bilateralidir. 1-6 saat içinde kan-aköz bariyeri tahrip olmakta ve 24. Saatte inflamatuvar hücre infiltrasyonu en üst seviyeye çıkmaktadır. 48. saatte inflamasyon azalmaya başlar. 24. saatte nötrofillerin yoğun iken 5. günde monositlerin yoğunudur. Endotoksinden 24 saat sonra hayvanlarda, iris hiperemisi, miyozis, kan aköz bariyerinin bozulmasına bağlı HA'ya protein sızıntısı, ön üveada, ön kamarada ve vitreusta

hücre infiltrasyonu ile karakterize oküler hastalık ortaya çıkar. LPS, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin, oksijen metabolitlerinin ve araziidonik asit metabolitlerinin (prostaglandin E₂, lökotrien B₄) sentez ve salıverilmesine neden olur (56).

2.5.13. Nükleer faktör kappa b ve üveit

Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), iltihaplanmanın uyarılmasında önemli bir role sahiptir. Üveitte artmış bir NF- κ B aktivasyonu vardır. Dolayısıyla NF- κ B'nin inhibisyonu ile inflamasyon iyileşir. IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , monosit kemoatraktan proteini-1 (MCP-1), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) dahil olmak üzere NF- κ B ile düzenlenmiş inflamatuvar mediatörler, üveitli hayvanlarda artış gösterir. Bu mediatörler NF- κ B'yi hedef alan tedavi ile modüle edilebilirler (57).

2.5.14. Tümör nekroz faktör alfa ve üveit

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) başlangıçta monomerik bir transmembran proteini olarak sentezlenir. TNF- α hücre ölümü, aktivasyonu veya çoğalması sinyalleri gibi hedef hücre tipine bağlı olarak eksprese edilen spesifik membran reseptörleri (TNF reseptörleri I ve II) ile etkileşime girer. Gözde, TNF reseptörleri I ve II, irisin pigment epitel hücreleri, siliyer cisim ve retina tarafından eksprese edilir. TNF- α , ACAID olarak adlandırılan göz içi immün yanıtında ve yerleşik oküler hücrelerin fizyolojik apoptozisinin otoregülasyonunda esas rol alır. İnflamasyonun mediatörü olarak anahtar rol oynamasına ek olarak, TNF- α , bağışıklık sisteminde çok önemli homeostatik fonksiyonlar uygulayan (enfeksiyonlara karşı konakçı savunma, esasen bağışıklık yanıtı için gerekli olan lenf düğümlerinde lenfoid doku oluşumu, apoptoz indüksiyonu veya programlanmış hücre ölümü) güçlü, pleiotropik, çok işlevli bir sitokindir (58).

Deneyisel üveit modellerinde, indüksiyon (afferent) fazında, TNF- α 'nın ekspresyonu ve üretimi artar. TNF- α 'nın bu modellerdeki artmış ekspresyonu, sadece tipik inflamatuvar infiltratlarda değil, aynı zamanda RPE, Müller hücreleri gibi bazı retina hücrelerinde de meydana gelir. Deneyisel üveit modellerinde TNF- α , makrofajlar, aktiveleştirilmiş T hücreleri ve bazı göz içi yerleşik hücreleri tarafından üretilmektedir. Ayrıca bu göz içi TNF- α üretimi, deneyisel üveit modellerinin seyrini kesin olarak etkileyebilir. TNF- α , kemokinlerin üretilip, lökositlerin vasküler

endotele yapışmasını indükleyerek hastalığın başlangıç evrelerinde lökositlerin göze alınmasını; dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve antijenleri T hücrelerine sunmasını, makrofajların aktivasyonunu; infiltre T hücrelerinin efektör fonksiyonunun aktivasyonunu; yerleşik oküler hücrelerin ve infiltrasyon hücrelerinin apoptozisini artırarak deneysel üveit model patogeneğinde kritik bir rol üstlenmektedir. Dolayısıyla deneysel üveit modelindeki TNF- α blokajı, hastalığın afferent fazında uygulanırsa hastalığın insidansını ve ciddiyetini azaltır (58).

2.5.15. Hipoksiyle indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) ve üveit

Bir heterodimerik transkripsiyon faktörü olan HIF-1 α , doku oksijen homeostazının bir aracıdır. HIF-1 α birikiminin ve transkripsiyon aktivasyonunun hem hipoksik hem de normoksik inflamatuvar koşullar altında tetiklenebildiği iyi bilinmektedir. Çeşitli bakteriler ve bunların ürünleri, özellikle LPS, çeşitli hücre tiplerinde HIF-1 α ekspresyonunu upregüle eder (59).

NF- κ B'nin hipoksi ile uyarılması, HIF-1 α 'nın varlığını gerektirir. İnflamatuvar sinyal kaskadlarının aktivasyonu, NF- κ B aktivasyonu ile HIF-1 α mRNA üretimini uyandırabilir. Normoksik koşullar altında LPS'nin TLR4'e bağlanmasıyla tetiklenen makrofaj aktivasyonu, HIF-1 α mRNA'nın transkripsiyonunu ve HIF-1 α proteininin birikmesini tetikleyebilir. T lenfositler aktifleştiklerinde HIF-1 α mRNA üretiminde artış görülür. TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler, HIF-1 α hidroksilasyonundaki değişikliklerden bağımsız bir mekanizmada HIF-1 α translasyonunu ve stabilitesini artırabilir. Dolayısıyla HIF-1 α , akut inflamasyona dahil olup üveit patogeneğinde rol oynayabilir (59).

2.5.16. İnterlökinler ve üveit

İnflamasyonun başlangıcında antijen sunan hücrelerden TNF- α , IL-1 ve IL-6 sitokinleri salınır. Bu sitokinlere pro-inflamatuvar sitokinler de denir. Pro-inflamatuvar sitokinler kapiller geçirgenliği artırır. Adezyon moleküllerinin sentezlenmesini sağlar. Kemotaksis ile hücrelerin inflamasyon bölgesine göç etmesini uyarır. Nötrofil aktivasyonuna neden olur. Araşidonik asit türevlerinin sentezini ve kompleman aktivasyonunu sağlar (60).

IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan bir polipeptittir. TNF- α , bakteriyel endotoksinler, lenfokinler ve mikroorganizmalar tarafından salınımı uyarılır; TGF- β , kortikosteroidler tarafından salınımı inhibe edilir. Düşük dozda lokal inflamasyonu modüle ederken yüksek dozda akut faz reaktanı olarak yüksek ateş ve endokrin etkilere sebep olur. Damar endotelinden E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adezyon moleküllerinin sentezini artırarak inflamatuvar hücrelerin kemotaksisine neden olur (61).

IL-6, mononükleer fagositler, fibroblastlar, damar endotel hücreleri, epitel hücreleri ve aktive T hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. Akut faz yanıtına katkı sağlar. T lenfositlerin farklılaşp, çoğalmasını ve makrofajların farklılaşmasını sağlar (62).

İnflamatuvar sürecin geç aşamalarında, IL-10, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve IL-12, deneysel üveit modelinde down regüle edilir. IL-1, IL-6, IL-8 göz içi enjeksiyonları, deneysel modellerde üveit üretebilir ve böylece üveit tedavisinde sitokin bloke edici ajanların kullanımı için bir gerekçe sunar (55).

Supresör yolakta en belirgin olan Th2 lenfositleri, IL-4 ile upregüle edilir. Deneysel üveit modellerinde IL-4'ün uygulanması ile iltihaplanmada azalma olur. Düşük dozda IL-4 uygulanırsa, inflamasyonda bir artışa yol açan IFN- γ , TNF- α ve nitrik oksidin üretiminde artış olabilir ve bu paradoksal etkiler doza bağımlıdır (55).

Th2 lenfositleri ayrıca T hücresi aktivasyonunu modüle eden ve birçok inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin yanı sıra nitrik oksidin sentezini inhibe eden IL-13'ü salgırlar. Deneysel üveit modellerinde deri altı veya göz içi rekombinant IL-13 enjeksiyonları da bunu doğrular. Bununla birlikte, IL-13 yerel olarak uygulandığında, iris ve siliyer cisimde IFN- γ 'nın paradoksal bir yükseliş vardır (55).

IL-10'un T ve B lenfositlerden salgılanması, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve makrofaj fonksiyonunun sentezini azaltır. IL-10, göz içi inflamasyonun modülasyonu ve gözün immünesinde merkezi rol alır. Üveit hastalarının aköz hümöründe IL-10 seviyeleri azalabilir (55).

2.1. Fetuin

Fetuin, latince kelime olan *fetus* kelimesinden türetilmiştir. Fetuin homologları sürüngenler, kuşlar, keselilerde görülür. Esas olarak karaciğer parankimal hücreleri tarafından sentezlenen, böbrekler, koroid pleksus, plasenta ve dil tarafından da salınabilen bir serum proteinidir (63-65). Fetal gelişim sırasında ise karaciğer dokusu yanı sıra tüm ana organlarda sentezlenebilir (66,67). İlk defa fetal sığır serumundan damıtılmış olan fetuinin insan homoloğu (68), 1961'de Heremans, Schmid ve Burgi tarafından keşfedilmiştir (69). Daha sonra insan homoloğuna Schultze tarafından alfa 2-Heremans-Schmid glikoproteini (AHSF) adı verildi. AHSF ya da fetuin-A insan homoloğu olarak anılsa da; fetuin, bu protein ailesinin genel adıdır. Sıçan homologları 'fetuin', 'pp63' (phosphoprotein 63 kDa) ve 'BSP59' (bone sialoprotein 59 KDa) olarak isimlendirilmiştir (66).

2.1.1. Gen yapısı ve ekspresyonu

AHSF geni, transferrin ve plazma kolinesteraz genlerini içeren bir bağlantı grubundadır. Transferrin geni 3. kromozomda bulunduğu gibi, AHSF ve seruloplazmin genleri de orada yer almaktadır. Fare ile insan somatik hücrelerinden oluşan hibritlerin, Southern blot analizi, AHSF genini 3.kromozomdaki 3q21 bölgesi ile eşleştirmiştir (70).

2.1.2. Protein yapısı

Fetuinler, sialik asit kalıntıları ile sona eren iki N-bağlantılı ve üç O-bağlantılı oligosakkarit karbonhidrat yan zincirlerine sahip glikoproteinlerdir (66,71). Serum elektroforezinin α -2 bandında görülür. 40 aminoasitten oluşan kısa bir bağlantı peptidi ile bağlanan fetuin-A, uzun bir A zinciri ve kısa bir B zincirinden oluşur. A zinciri 282 ve B zinciri 27 aminoasitten meydana gelir (66,71). Her ikisi de tek bir mRNA tarafından kodlanır. 60 kDa ağırlığında, 0,5 ila 1,0 g/L arasında değişen bir serum konsantrasyonuna sahip bir moleküldür (66,72).

2.1.3. Biyolojik rolü

Fetuin, kalsiyum ve fosfat içeren aşırı doymuş solüsyonda spontan hidroksiapatit oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür. Bir opsonin olarak biyojenik

katyonik iyonları (örneğin, Ca^{2+}) ve diğer anti-inflamatuar molekülleri (örneğin, spermin) bağlayabilir (65,73). Kalsifik kemikte yüksek konsantrasyonlarda birikir, patolojik mineralizasyon veya kalsifikasyonun endojen inhibitörüdür (66,71). Albümin gibi bir akut faz reaktanıdır (66,67). TGF- β antagonizması yaparak büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynamaktadır (74).

Fetuin, geniş kapsamlı bir proteaz modülatörüdür. Meprin aktivitesinin endojen bir proteolitik düzenleyicisidir. Meprin metalloproteazların proteolitik aktivitelerini inhibe ederek negatif akut faz reaktanı olarak görev yapar (75).

2.1.4. Fizyopatolojik etkileri

Fetuin çok işlevli bir plazma proteindir. Hücrel protein metabolizması, akut inflammatuar yanıtın zayıflatılması, nötrofil ve trombosit degranülasyonu, lenfosit stimülasyonu, yağ asitlerinin bağlanması gibi çeşitli işlemlerde önemlidir (73).

Normal dolaşım seviyelerine sahip yetişkinlerde (300-600 $\mu\text{g/mL}$) negatif bir akut faz proteini olan fetuin-A yaralanma ve/veya enfeksiyon sırasında önemli ölçüde (% 30-50) azalır. İnflamasyon ve yaralanmaların akut fazında proinflammatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin arttığı görülürken; dolaşımdaki fetuin düzeyinin azaldığı görülmüştür. Dahası yüksek konsantrasyonlardaki fetuin anti-inflamatuar olarak hareket etmekte ve makrofaj kültürlerinde bakteriyel endotoksini ile uyarılmış proinflammatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, ve NO) üretimini inhibe etmektedir (76).

İnsanlarda fetuin sekresyonunu etkileyen faktörler arasında; şiddetli karaciğer hasarı, siroz, akut viral hepatit ve kanser gibi durumlar bildirilmiştir. Hepatit hariç bu hastalıklara sahip bireylerde fetuin plazma düzeyleri azalmıştır. Fetuinin yüksek düzeyleri obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diabetes mellitus, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, iskemi ve miyokardiyal infarktüs ile ilişkili bulunmuştur (66,72,77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyisel sıçan modeli kullanılarak oluşturulan bu akut çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 13.04.2016 tarihli ve 2016/23 nolu onay alındı (Ek-1).

Bu projede, sıçanlarda deneyisel intraoküler akut inflamasyon üzerinde fetuinin klinik, histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal etkilerini araştırmak amacıyla, 200-250 g ağırlığındaki 8-10 haftalık erişkin erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Denekler 22-24 °C sıcaklık ve %45-60 nemli odalarda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta barındırıldı. Herhangi bir yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın beslendi.

Kontrol grubu dahil tüm gruplarda 6'şar hayvan olacak şekilde 4 grup aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

1. Kontrol Grubu: Serum fizyolojik intraperitoneal (ip) olarak uygulanıp, sağlıklı kontrol olarak ayrıldı.
2. LPS Grubu: İkinci gruba sadece 150 µg/kg (ip) LPS (Salmonella typhimurium, Sigma Chemical Co.) uygulanıp endotoksin ile EİÜ oluşturuldu.
3. Fetuin Grubu: LPS uygulaması yapılmaksızın sadece 100 mg/kg (ip) fetuin (Sigma Chemical Co.) uygulandı.
4. LPS + Fetuin Grubu: 150 µg/kg (ip) LPS uygulanıp, hemen ardından 100 mg/kg (ip) fetuin (Sigma Chemical Co.) uygulandı.

3.1. Klinik Değerlendirme

Enjeksiyon sonrası 20-24.saat arasında tüm hayvanların sol gözleri ışık mikroskopuyla klinik değerlendirmeye tabi tutuldu. Endotoksin ile indüklenmiş üveit derecelendirmesi literatüre uygun olarak 0'dan 4'e kadar derecelendirildi (56):

0: İnflamasyon yok

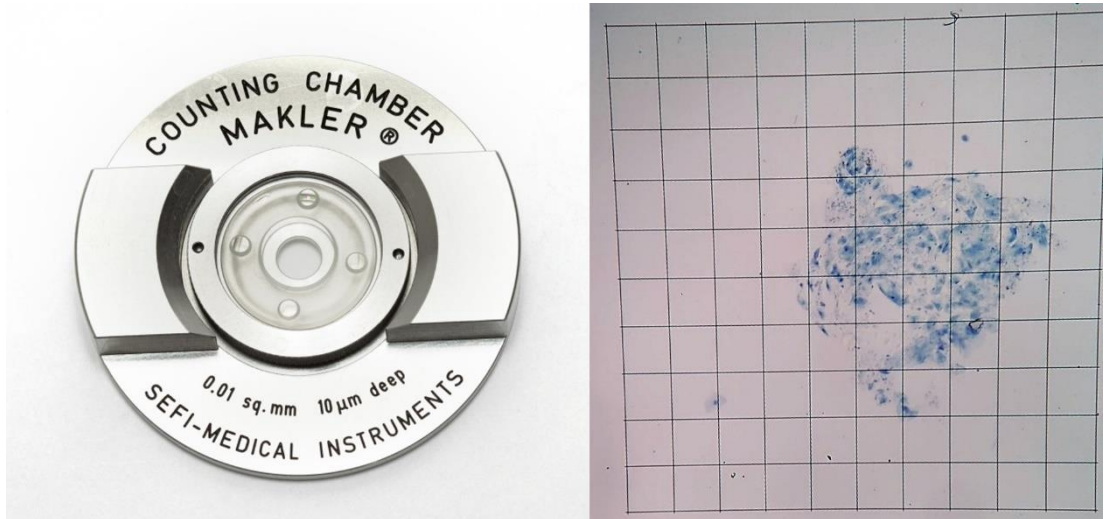
1: İris-konjonktival damarlarda dilatasyon

2: İris-konjonktival damarlarda orta dilatasyon ile ön kamarada flare

3: Yoğun iris hiperemisi ile birlikte ön kamarada flare

4: Yoğun iris hiperemisi ile birlikte ön kamarada flare+fibrinöz eksuda+miyozis

Enjeksiyon sonrası 24. saatte tüm hayvanlara ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) uygulanarak genel anestezi altında sağ gözlerine 30-gauge iğne ile ön kamara parasentezi (20-50 µl/rat) yapıldı. AH aynı oranda tripan mavisi ile dilüe edildi, Makler sayma kamarası (Sefi-Medical Instruments Ltd.) kullanılarak ışık mikroskop (Olympus SZ61) altında aközde canlı infiltrate hücre sayımı gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Daha sonra biyokimyasal değerlendirilme için kalan AH örnekleri -20°C’de saklandı. Ön kamara parasentezini takiben intrakardiyak yüksek doz anestezi yöntemiyle tüm hayvanlardan sağ kalpten kan alındı ve intrakardiyak puncture yöntemi ile hayvanlar sakrifiye edildi. Alınan kanlar 1 saat bekletilip 2500 rpm 20 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar da daha sonra biyokimyasal inceleme için -20°C’de saklandı.



Şekil 3.1. Aköz hümördeki infiltrate hücrelerin sayıldığı Makler sayma kamarası ve sayım alanı

Hayvanların parasentez uygulanmayan sol gözleri, optik sinir çok kısa kalmayacak şekilde enükleasyon yöntemiyle alındı. Alınan gözlerden diseksiye edilen dokular, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeleri yapılabilecek şekilde tespit solüsyonlarına alındı.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Sol gözün siliyer cisim bölgesinden alınan 1 mm³'lük dokular %4'lük tamponlanmış nötral formalin içine alınıp rutin ışık mikroskopik takip için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Histoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Dokular tespit edildikten sonra rutin ışık mikroskopik takip prosedürüne uygun olarak sırasıyla %70, %80, %96 ve %100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi uygulandı. Dokular şeffaflaştırılmak üzere iki kez toluenden geçirildikten sonra 1:1 oranda karıştırılmış parafin (56-58°C) + toluol karışımında bekletildi. Daha sonra iki ayrı sert parafinde (56-58°C) 1,5 saat bekletildi ve parafin bloklara gömüldü. Parafin blok haline getirilen doku örneklerinden mikrotom aracılığıyla 3-5 µm kalınlığında alınan kesitler, pozitif şarjlı lamalar (Thermo Scientific) üzerine yapıştırıldı. 58°C'deki etüvde deparafinize edilen kesitler toluolde şeffaflaştırılarak kurutulduktan sonra sırayla % 100, %96, %90 ve %70'lik alkollerden geçirildi. Daha sonra distile sudan geçirilen kesitlere Hematoksilen+Eozin (H+E) boyası uygulandı. Boyandıktan sonra yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi uygulanan kesitler entellan ile kapatıldı. Elde edilen preparatlarda, Olympus U-TV0.5XC-3 marka dijital kamera ataçmanlı ışık mikroskobu (Olympus U-MDOB3, Tokyo, Japonya) x40, x100 ve x200 büyütmelemlerde altında doku morfolojisinin incelemesi, bir patolog tarafından inflamasyon bölgesinin tespit edilmesi ve üvetin değerlendirilmesi amacıyla histopatolojik inceleme yapıldı ve inflamasyon histopatolojik olarak 0-3 arasında literatüre uygun şekilde derecelendirildi (78).

0: İnflamasyon yok

1: Hafif derecede inflamasyon

2: Orta derecede inflamasyon

3: Ağır derecede inflamasyon

3.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Sol gözün siliyer cisim bölgesinden alınan 1 mm³'lük dokular %4'lük tamponlanmış nötral formalin içine alınıp takip için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Histoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Doku örneklerinde, hücre ve doku antijenlerini göstermek amacı ile işaretlenmiş monoklonal ve poliklonal antikolar kullanılarak Streptavidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi ile immunohistokimyasal boyama uygulandı. Bu işlem için ışık mikroskopik incelemelerde kullanılmak üzere hazırlanan parafin bloklardan, 3-5 µm kalınlığında poli-L-lizin kaplı lamalar üzerine alınan kesitler, 58°C etüvde 1 gece süreyle deparafinize edildikten sonra, azalan dereceli alkollerle rehidrate edildi. Mikrodalgada ısıtma yoluyla antijeni ortaya çıkarma (antigen retrieval) işleminden sonra kesitler endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için %0,3'lük H₂O₂ çözeltisinde bekletildi. Daha sonra parafin kesitlerin tümü hidrofobik bir kalem ile sınırlandı ve her bir doku kesiti, immün boyama için HRP bazlı Histostain Plus IHC Kit (Broad spectrum 858943, Life Technologies) prosedürüne uygun olarak bloklama solüsyonunda bekletildi. Bu işlemden sonra bloklama solüsyonu ortamdan uzaklaştırıldı ve dokular 1 gece boyunca optimal dilüsyonda NF-κB/p65 (Santa Cruz sc-8008) ve TNF-α (Abcam ab6671) ve IL-1β (Santa Cruz, sc-7884) proteinlerine karşı olan primer antikolar kullanılarak +4°C' de nemli ortamda inkübe edildi. Daha sonra 0.01 M PBS (Phosphatebuffered saline) ile yıkayıp 15 dk sekonder antikorda inkübe edildi, ardından PBS ile yıkayıp 15 dk HRP streptavidin-kompleks ile muamele edildi. Dokular renk reaksiyonu için AEC (3-Amino-9-ethylcarbazole) Kromojen Kiti (Thermo Scientific TA-125-SA) ile işaretlendi. PBS ile yıkama sonrası Mayer's hematoksilen ile çekirdek zemin boyaması yapıldı ve rehidrate edilen kesitler aköz kapama solüsyonu ile kapatıldı. Spesifik immün işaretlenmenin varlığı negatif ve pozitif kontrol boyamaları ile karşılaştırmalı olarak mikroskop altında saptandı. Negatif kontrol için seçilen doku örneğinde bütün prosedür aynen uygulandı, ancak primer antikor yerine antikor dilüent kullanıldı. İlgili antijenlerle pozitif immün işaretlenme gösteren hücreler boyanma şiddeti ve boyanan hücre sayısı açısından literatüre göre bir histolog tarafından değerlendirildi. Boyanan hücre

sayısı ile boyanma şiddeti beraber değerlendirilip H-skoruması ile 0-300 arasında skorlandı (21). Böylece bu proteinlerin siliyer cisimdeki epitelyal ve stromal lokalizasyonları belirlenip, proteinlerin ekspresyonlarındaki değışiklikler ve bölgesel farklılıklar semi-kantitatif olarak saptandı.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Anestezi altındaki hayvanlardan alınan AH'ler ve sakrifikasyon için alınan intrakardiyak kandan ayrıştırılan serum örnekleri, biyokimyasal analiz için soğuk zincir ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi. AH'ler son hacim 25 µl olacak şekilde 1:5 oranında dilüe edildi. Hem AH'de hem de serumda TNF-α sitokin seviyeleri enzim bağımlı immunosorbent testi (ELISA) ile belirlendi. ELISA kitin (Rat TNF-α, 201-11-0765 SUNREDBIO) prosedürüne uygun olarak çalışıldı ve Alisei Quality System Seac Radim Company Analyse (Italy/Rome)-ELISA Reader ile 450 nm'de okutuldu.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler dağılımın normalliği ve varyansın homojenliği için uygun testlerle Graph Pad Instat programı kullanılarak değerlendirildi. Varsayım karşılandığında gruplar parametrik varyans analiz testiyle (bağımsız örneklem tek yönlü ANOVA testi ve post hoc Tukey) analiz edildi. Parametrik testlere ait ön koşullar sağlanmadığında veriler, parametrik olmayan testler kullanılarak analiz edildi. Bunun için çoklu karşılaştırma amacıyla Kruskal Wallis testi (Nonparametric ANOVA), post hoc analiz için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Çoklu karşılaştırmalar Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapıldı. Gerektiğinde ikili karşılaştırma için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Tanımsal istatistikler ortalama, medium, minimum, maksimum, standart sapma, standart hata ortalaması olarak belirlendi. % 95'lik güven aralığında çalışıldı ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada LPS ile oluşturulan akut EİÜ indüklenen 24 sıçanda fetuinin klinik, histopatolojik, immohistokimyasal ve biyokimyasal etkileri araştırıldı. Tüm hayvanlar deney sonuna kadar hayatta kaldı. Çalışma şartlarını tamamlamayan ve ex olan hiçbir hayvana rastlanmadı. Hiçbir hayvanda komplikasyon ortaya çıkmadı.

4.1. Klinik Değerlendirme

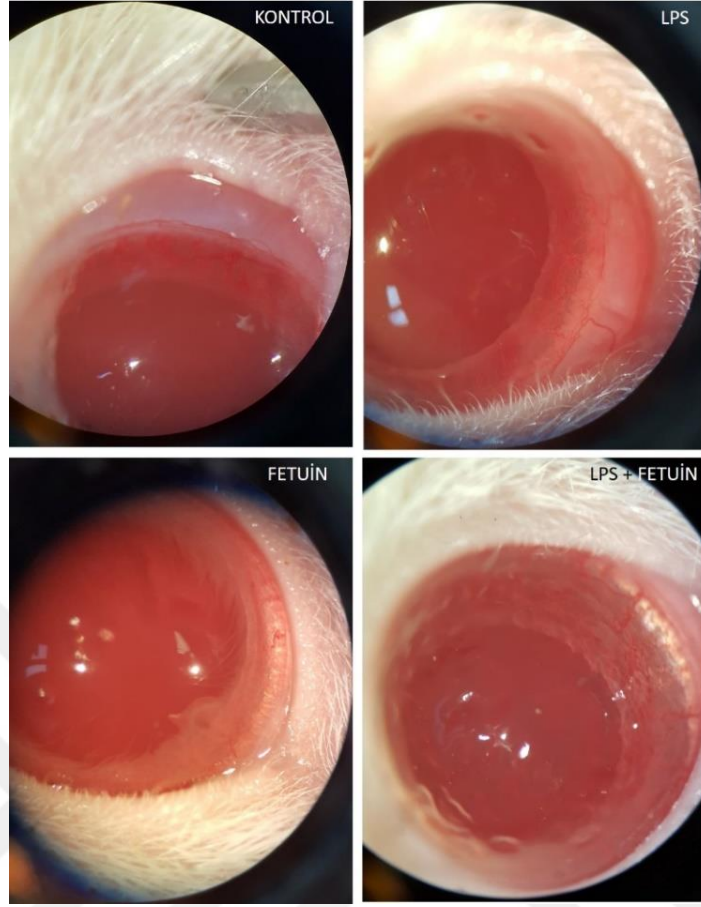
Enjeksiyon sonrası 24. saatte tüm hayvanların gözleri mikroskop altında klinik değerlendirmeye tabi tutuldu ve EİÜ derecelendirmesi skorlaması 0-4 arasında yapıldı. İlk aşamadaki makroskopik klinik değerlendirme sırasında alınan görüntüler Şekil 4.1'de ve inflamasyon skorları Tablo 4.1'de verildi. Mikrograflarda LPS grubunda iris-konjonktival damarlarda dilatasyon ve bazı hayvanlarda ön kamarada flare görüldü. Fetuin grubunda ise orta düzeyde dilatasyon ve çoğunda ön kamarada flare görüldü. Özellikle LPS+Fetuin grubunda yoğun iris hiperemesi ile birlikte ön kamarada flare ve hatta bazı hayvanlarda fibrinöz eksuda ve miyozis dikkat çekiciydi (Şekil 4.1). Değerlendirme skorlarına göre inflamasyon LPS, Fetuin ve LPS+Fetuin gruplarında anlamlı derecede artarken, en yüksek inflamasyon skorlarına LPS+Fetuin grubunda rastlandı ($p<0,001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. LPS ile indüklenen üveit modelinde klinik değerlendirmeye göre inflamasyon sonuçları

	KONTROL	LPS	FETUİN	LPS+FETUİN
İnflamasyon skoru	0±0	1,0±0,0***	1,83±0,41***	3,33±0,52***

Veriler ortalama ± standart hata ortalaması olarak kaydedildi.

**** $P<0.001$ bütün gruplar karşılaştırıldı.*



Şekil 4.1. LPS ile indüklenen üveit modelinde klinik değerlendirmeye tabi tutulan sıçan gözlerinin makroskopik görüntüleri. Özellikle LPS+Fetuin grubunda inflamasyon ve vaskulogenez artışı dikkat çekmektedir.

4.2. Mikroskopik İnfiltrasyon Değerlendirmesi

Tüm hayvanlar genel anestezi altında sağ gözlerinden ön kamara parasentezi ile 20-50 μ l/rat miktarda AH toplandı. Elde edilen AH'ler bir kısmı infiltre hücre sayımı için ayrılırken bir kısmı da biyokimyasal TNF- α seviyeleri ölçümü için ayrıldı. AH'ler 1:1 oranında tripan mavisi ile dilüe edilerek, Makler sayım kamarası kullanılarak ışık mikroskop altında infiltre hücre sayımı gerçekleştirildi (Tablo 4.2). Kontrol grubunun AH'lerinde canlı infiltre hücre izlenmezken, LPS grubunda %33,48, Fetuin grubunda %29,76 ve LPS+Fetuin grubunda %52,23 oranlarında canlı infiltre hücrelere rastlandı. Deney grupları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artan miktarlarda infiltre hücrelere sahip iken ($p<0,001$) LPS+Fetuin grubu, sadece

LPS ve sadece Fetuin gruplarına kıyasla en yüksek düzeyde canlı infiltre hücre oranına sahipti ($p<0,05$).

Tablo 4.2. LPS ile indüklenen üveit modelinde aköz humörlerin infiltre hücre sayısı oranları

	KONTROL	LPS	FETUİN	LPS+FETUİN
İnfiltrasyon (%)	0±0	33,48±16,63*	29,76±19,10*	52,23±25,27*,**

Veriler ortalama ± standart hata ortalaması olarak kaydedildi.

** $P<0,001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldı.*

*** $P<0,05$ LPS grubu ve Fetuin grubu ile karşılaştırıldı.*

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal analiz için ayrılan AH örnekleri -20°C 'de saklandı. Hayvanların sakrifikasyonu sırasında intrakardiyak puncture ile elde edilen kanlardan ayrılan serumlar, AH'ler ile birlikte biyokimyasal analiz için soğuk zincir ile biyokimya laboratuvarına gönderildi. ELISA yöntemi ile elde edilen AH ve serum TNF- α seviyeleri aşağıdaki Tablo 4.3'te görülmektedir. Buna göre AH'de ve serumda sadece LPS uygulanan sıçanlarda TNF- α seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı kaydedildi ($p<0,05$). LPS+Fetuin grubunda ise diğer gruplara kıyasla hem AH hem de serumda anlamlı olarak en yüksek TNF- α düzeyleri ölçüldü ($p<0,01$).

Tablo 4.3. LPS ile indüklenen üveit modelinde aköz hümler (AH) ve serumların TNF- α düzeyleri

TNF- α (ng/L)	KONTROL	LPS	FETUİN	LPS+FETUİN
AH	221,31 $\pm$ 12,9	805,41 $\pm$ 312,8*	404,85 $\pm$ 45,7	1055,25 $\pm$ 386,2**
SERUM	150,38 $\pm$ 23,2	201,81 $\pm$ 41,5*	174,03 $\pm$ 15,5	215,87 $\pm$ 7,3*

Veriler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak kaydedildi.

**P<0,05 ve **P<0,01 Kontrol grubu ile karşılaştırıldı*

4.4. Histopatolojik Değerlendirme

Parasentez uygulanmayan enükleasyon yöntemiyle alınan sol gözlerden elde edilen dokular, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler yapılabilecek şekilde takip edildi ve elde edilen kesitler H+E ile boyanarak histopatolojik olarak inflamasyon açısından değerlendirildi (Şekil 4.2). Siliyer cisimdeki inflamasyon skorları Tablo 4.4'te verildi. Tüm deney gruplarında inflamasyon skorları ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttı ($p<0,01$) ve LPS+ Fetuin grubunda en yüksek düzeyde inflamasyon görüldü ($p<0,001$). Mikrograflarda büyük büyütmelemlerde özellikle siliyer stromada inflamasyonun LPS, Fetuin ve LPS+Fetuin gruplarında arttığı görülmüştür (Şekil 4.2). Sadece LPS ve sadece Fetuin gruplarında epitelyal yapı strüktürünü korumuştur ancak LPS+Fetuin grubunda siliyer parmaklı çıkıntılar kaybolmuş, pigmentli ve pigmentsiz epitel tamamen dejenere olmuş, bazı bölgelerde hipertrofik görünüm kazanmış. Hipertrofik siliyer cismin etrafında bazı bölgelerde staz benzeri eritrosit birikimlerine ve vaskülarizasyon artışına rastlanmıştır (Şekil 4.3).

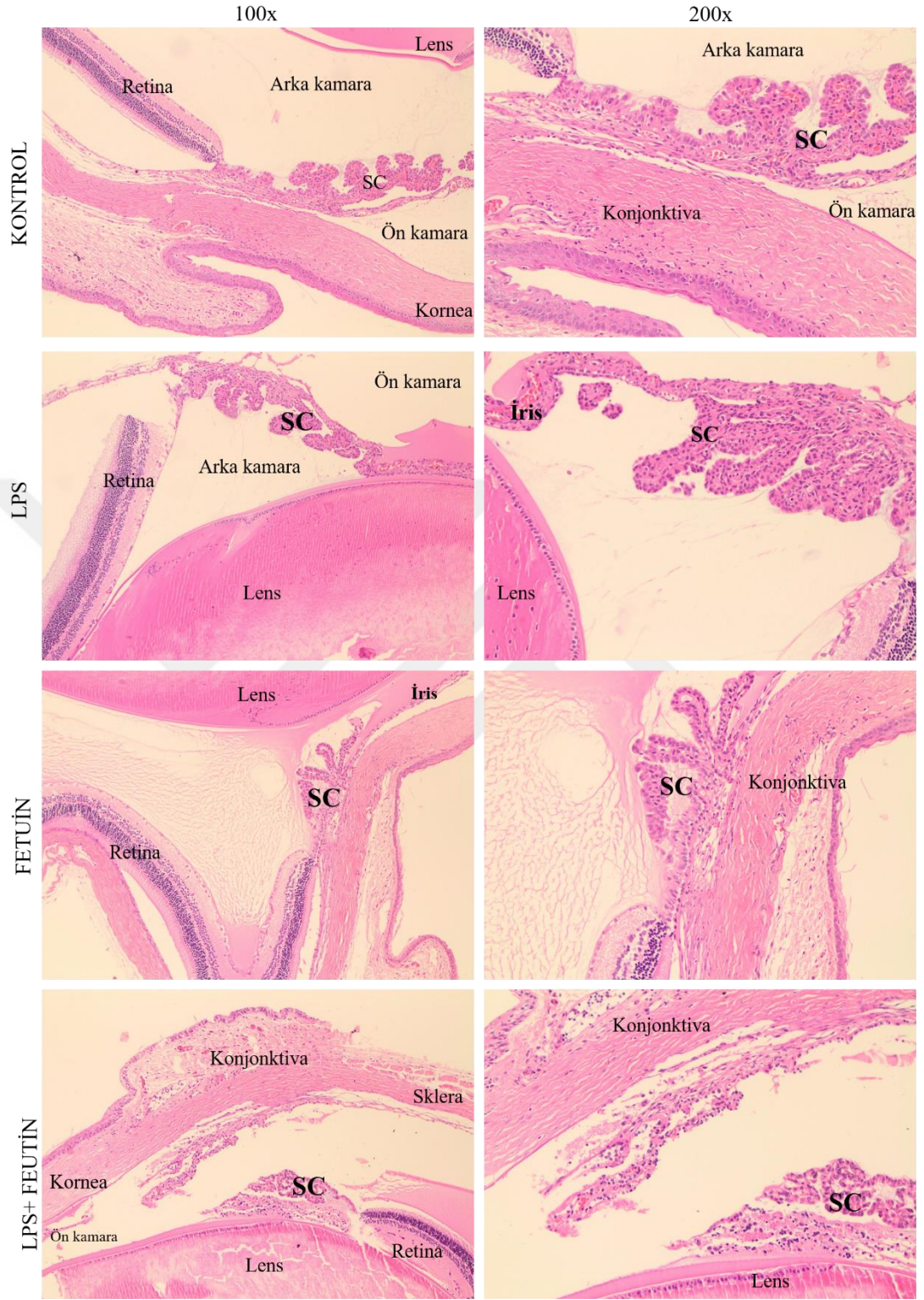
Tablo 4.4. LPS ile indüklenen üveit modelinde histopatolojik inflamasyon skorları

	KONTROL	LPS	FETUİN	LPS+FETUİN
İnflamasyon skoru	0±0	1,0±0,0 ^a	1,17±0,2 ^a	2,17±0,2 ^{b,c}

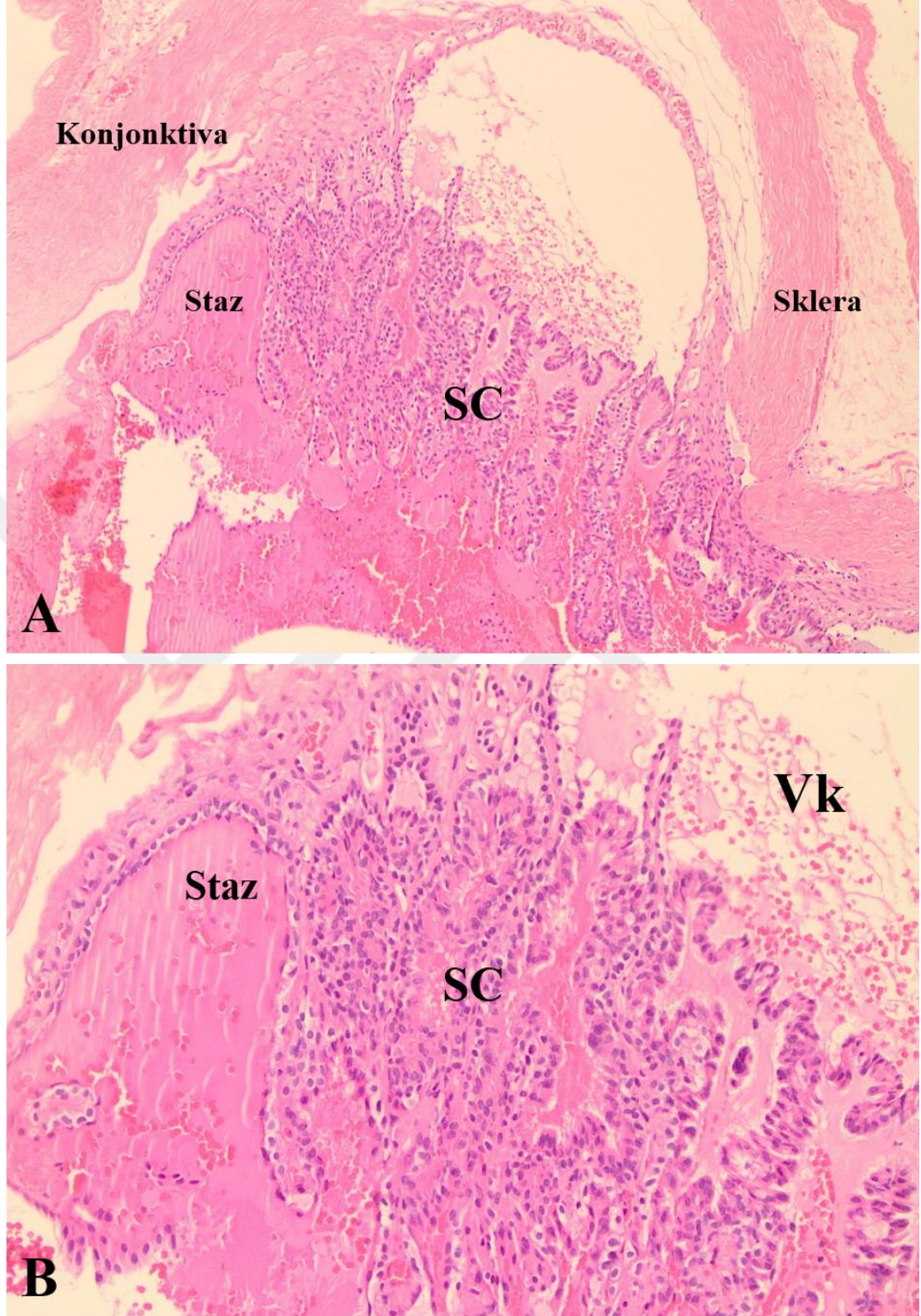
Veriler ortalama ± standart hata ortalaması olarak kaydedildi.

a P<0,01 ve b P<0,001 kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

c P<0,01 LPS grubu ve Fetuin grubu ile karşılaştırıldı.



Şekil 4.2. LPS ile indüklenen üveit modeli sıçanların gözlerinden elde edilen siliyer cisimlerin (SC) gruplara göre Hematoksilen+Eozin boyanmış kesitleri (100x, 200x).



Şekil 4.3. LPS+fetuin grubu sıçan gözünden elde edilen siliyer cisimin (SC) Hematoksilen+Eozin boyanmış kesitleri (A: 100x, B: 200x). Hipertrofik silier cismin etrafında yoğun staz ve vaskülarizasyon (Vk) artışı dikkat çekicidir.

4.5. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Parafin bloklardan elde edilen kesitler indirekt HRP immunoperoksidaz yöntemi ile immunhistokimyasal olarak boyandı ve siliyer cismin epitelyal ve stromal bölgelerinin NF- κ B/p65, TNF- α , HIF-1 α ve IL-1 β reaktiviteleri semikantitatif olarak H-SCORE ile değerlendirildi (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6). Şekil 4.4’de epitelyal ve Şekil 4.5’de stromal immunoreaktivite skorları karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Epitelyal ve stromal NF- κ B/p65 immunoreaktiviteleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı en yüksek düzeye LPS grubunda rastlandı ($p<0,05$) ancak Fetuin ve LPS+Fetuin gruplarındaki artışlar kontrol grubuna kıyasla anlamlı değildi.

Epitelyal TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında LPS ve Fetuin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar izlendi ($p<0,01$). LPS grubundaki artış da Fetuin grubundan fazlaydı ($p<0,05$) ancak LPS+Fetuin uygulanan sıçanlarda TNF- α düzeylerinde artış görülmedi. En yüksek stromal TNF- α düzeylerine yine LPS grubunda rastlandı ($p<0,001$), sadece Fetuin uygulanan grupta ise artış görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı. Epitelyal reaktiviteden farklı olarak LPS+Fetuin grubunda stromal TNF- α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştı ($p<0,05$).

En yüksek HIF-1 α immunoreaktivitesi epitelde LPS grubunda görülürken ($p<0,01$) stromada LPS+Fetuin grubunda görüldü ($p<0,05$). Ancak LPS+Fetuin grubunun epitelinde HIF-1 α immunoreaktivitesine rastlanmadı.

Epitelyal IL-1 β reaktiviteleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda reaktivite görülmedi. Buna karşın deney gruplarında artışlar izlendi ancak hiçbirisi birbirinden anlamlı fark göstermedi. Stromal IL-1 β reaktiviteleri karşılaştırıldığında LPS ve Fetuin gruplarındaki artışlar kontrol grubundan anlamlı olarak farklı değil iken LPS+Fetuin birlikte uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış kaydedildi ($p<0,05$).

Tablo 4.5. LPS ile indüklenen üveit modelinde siliyer cisimlerin epitelyal NF- κ B/p65, TNF- α , HIF-1 α ve IL-1 β reaktivitelerinin skorları

	KONTROL	LPS	FETUİN	LPS+FETUİN	P DEĞERİ
NF-κB/p65	20,0 $\pm$ 12,2	120,0 $\pm$ 33,9 ^a	100,0 $\pm$ 38,7	84,0 $\pm$ 27,5	0,017
TNF-α	67,5 $\pm$ 19,7	212,5 $\pm$ 42,7 ^{b,c}	187,5 $\pm$ 55,4 ^c	55,0 $\pm$ 16,6	0,006
HIF-1α	0 $\pm$ 0	12,0 $\pm$ 3,7 ^d	4,0 $\pm$ 2,5	0 $\pm$ 0	0,005
IL-1β	0 $\pm$ 0	30,0 $\pm$ 17,1	26,0 $\pm$ 10,3	14,0 $\pm$ 9,8	0,065

Veriler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak kaydedildi.

a $P < 0,05$ bütün gruplarla karşılaştırıldı.

b $P < 0,01$ Kontrol grubu ile karşılaştırıldı

c $P < 0,05$ LPS+Fetuin grupları ile karşılaştırıldı

d $P < 0,01$ Kontrol ve LPS+Fetuin grupları ile karşılaştırıldı

Tablo 4.6. LPS ile indüklenen üveit modelinde siliyer cisimlerin stromal NF- κ B/p65, TNF- α , HIF-1 α ve IL-1 β reaktivitelerinin skorları

	KONTROL	LPS	FETUİN	LPS+FETUİN	P DEĞERİ
NF-κB/p65	50,0 $\pm$ 15,8	160,0 $\pm$ 29,2 ^a	64,0 $\pm$ 15,7	140,0 $\pm$ 36,7	0,011
TNF-α	30,0 $\pm$ 12,2	240,0 $\pm$ 24,5 ^b	140,0 $\pm$ 45,8	150,0 $\pm$ 31,6 ^c	0,0002
HIF-1α	7,5 $\pm$ 4,8	57,5 $\pm$ 13,2	72,5 $\pm$ 17,0	162,5 $\pm$ 21,9 ^{b,d}	0,001
IL-1β	14,0 $\pm$ 4,0	54,0 $\pm$ 5,1	76,0 $\pm$ 34,7	190,0 $\pm$ 10,0 ^{b,d}	0,0002

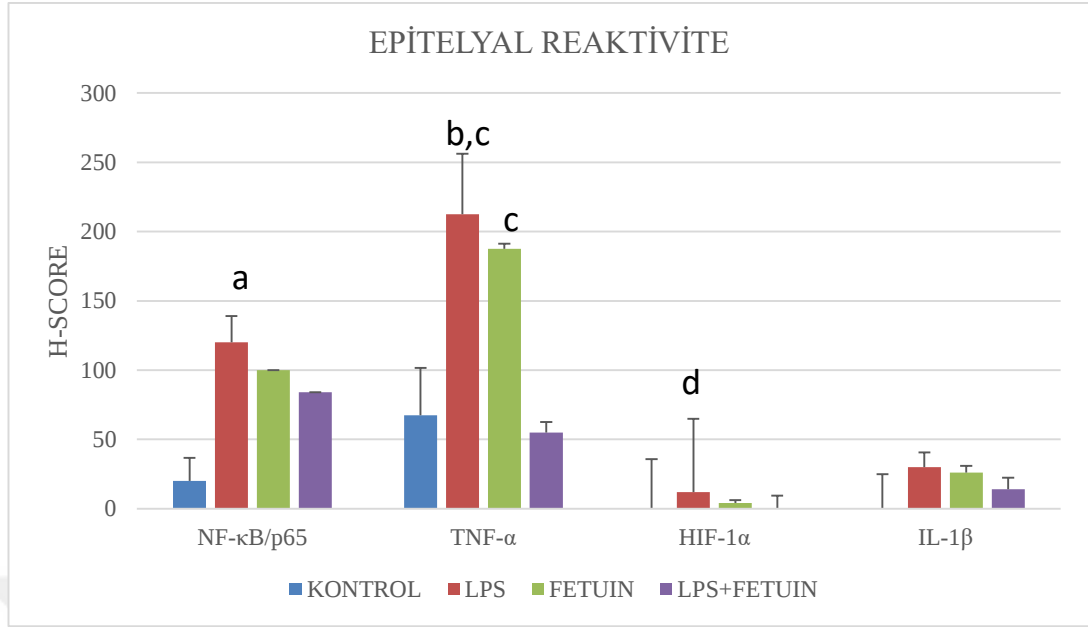
Veriler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak kaydedildi.

a $P < 0,05$ Kontrol grubu ve fetuin grubu ile karşılaştırıldı.

b $P < 0,001$ Kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

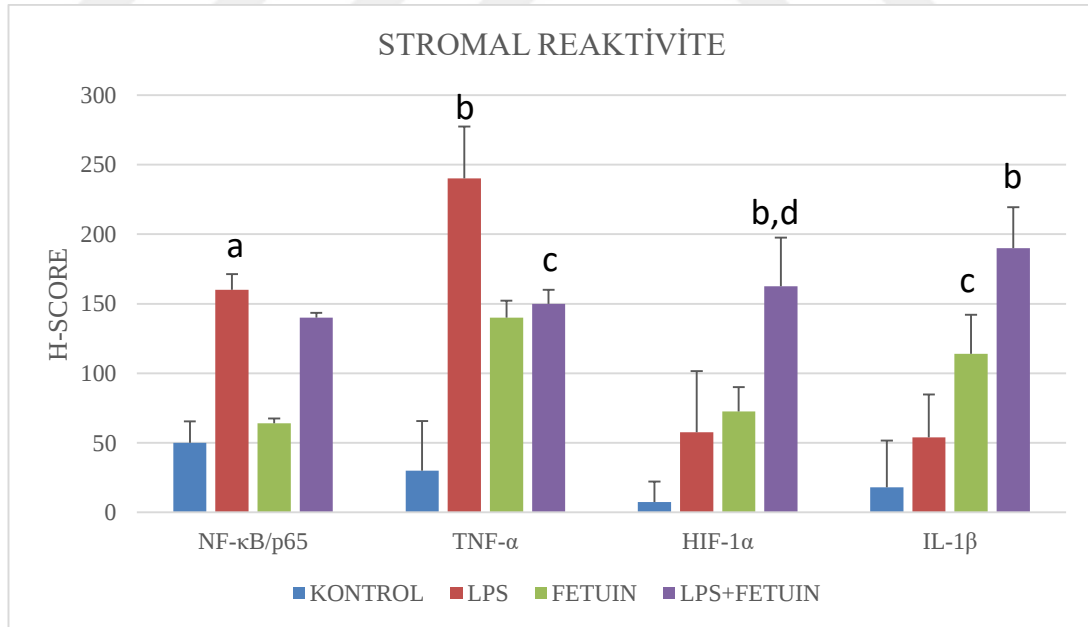
c $P < 0,05$ Kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

d $P < 0,05$ bütün gruplarla karşılaştırıldı



Şekil 4.4. LPS ile indüklenen üveit modelinde epitelial immunoreaktivitelerin gruplara göre karşılaştırılması.

a P<0,05 bütün gruplarla, b P<0,01 Kontrol grubu ile, c P<0,05 LPS+Fetuin grupları ile ve d P<0,01 Kontrol ve LPS+Fetuin grupları ile karşılaştırıldı.



Şekil 4.5. LPS ile indüklenen üveit modelinde epitelial immunoreaktivitelerin gruplara göre karşılaştırılması.

a P<0,05 Kontrol grubu ve fetuin grubu ile, b P<0,001 Kontrol grubu ile, c P<0,05 Kontrol grubu ile ve d P<0,05 bütün gruplarla karşılaştırıldı.

5. TARTIŞMA

Fetuin, karaciğer kaynaklı 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir (1). Karaciğer dışında fetuin; koroid pleksusta, böbreklerde ve diğer bütün büyük organlarda fetal gelişim süresince sentezlenir. Serum konsantrasyonu 0,4 ile 1,0 g/L arasında değişir, serum elektroforezinin α -2 bandında görülür (1,2).

Fetuin, çok güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür. Hücrelerde TGF- β ile antagonist etki göstererek biyolojik aktivitede de rol oynamaktadır. İnsanlarda fetuin plazma düzeyinin azaldığı bazı hastalıklar şiddetli siroz, karaciğer hasarı ve kanserdir (3-5). Fetuin plazma düzeyinin arttığı bazı hastalıklar ise non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diabetes mellitus, miyokardiyal infarktüs ve iskemidir (1,6-9). Yaralanmalarda ve enfeksiyonlarda fetuin, negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak görev almakta ve böylece bifazik bir protein olma özelliği taşımaktadır (10).

Üveit, dünya çapında görme engelliliği ve körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir (28). SUN tarafından esas alınarak yapılan etyolojik sınıflamaya göre üveit; enfeksiyöz, non-enfeksiyöz, idiyopatik olarak üçe ayrılmaktadır (38-40). Enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde başta etkene yönelik ilaçlar kullanılmalıdır. Non-enfeksiyöz üveitlerde ise kortikosteroidler ve immün sistem üzerine etkili ilaçlar kullanılmaktadır. Lokal ve sistemik olarak iki farklı yolla tedavi uygulanmaktadır. Lokal olarak midriyazis ve siklopleji oluşturan damlaların yanı sıra kortikosteroidler topikal, perioküler, intravitreal olarak uygulanmaktadır. Sistemik olarak enfeksiyöz etkenlere yönelik ilaçlar, kortikosteroidler, immünsüpresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar oral ve/veya parenteral olarak uygulanmaktadır (52-54).

İntraoküler inflamasyon farklı mekanizmalar içerdiğinden, üveitin değişik formlarının patogenezinin ve tedavi yaklaşımlarının anlaşılması için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu hayvan modelleri, üveit için yeni tedavi edici ajanların geliştirilmesini ve bu ajanların test edilmesini mümkün kılar (56).

Endotoksinle indüklenen üveit; deney hayvanına bir endotoksin olan LPS'nin verilmesiyle 24 saat sonra pik yapan, göze lokalize inflamatuvar cevapla karakterize akut geçici bir olaydır. Bu hayvan modelindeki üveit tipi akut ön üveittir ve bu model

akut ön üveitin hem patofizyolojisini hem de potansiyel tedavisini araştıran çalışmalarda kullanılmaktadır (56).

Bu çalışmada LPS ile oluşturulan akut EIÜ'de fetuinin makroskopik, histopatolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılmıştır. Klinik değerlendirmede fetuinin anlamlı olarak inflamasyonu artırdığı ve en yüksek inflamasyonun LPS+Fetuin grubunda olduğu gösterilmiştir. AH'de mikroskopik hücre infiltrasyonu değerlendirmesi sonucunda yine LPS+Fetuin grubunda, sadece LPS ve sadece Fetuin gruplarına kıyasla en yüksek düzeyde canlı infiltrat hücre oranına rastlanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede özellikle siliyer stromada inflamasyonun LPS, Fetuin ve LPS+Fetuin gruplarında arttığı görülmüştür. En şiddetli inflamasyonun LPS+Fetuin grubunda olduğu görülmüştür. Bununla birlikte siliyer cismin yapısını koruyamadığı, epitelyal hücrelerin şiddetli hipertrofi gösterdiği ve yoğun staz ile birlikte damarlanmanın arttığı izlenmiştir.

Siliyer cismin immunohistokimyasal değerlendirilmesi sonucunda LPS ile oluşturulan üveit grubunda stromal NF- κ B/p65 miktarının anlamlı derecede arttığı görülmüş ve fetuinin bu artışı bir miktar düşürebildiği ancak kontrol düzeylerine indiremediği kaydedilmiştir. Dokudaki stromal inflamasyon markerlarından olan HIF-1 α ve IL-1 β reaktiviteleri deneysel gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış ve en yüksek düzeylere LPS+Fetuin gruplarında rastlanmıştır. Bir diğer stromal inflamasyon markerı olan TNF- α 'nın en yüksek düzeyine LPS grubunda rastlandı, LPS+Fetuin grubunda stromal TNF- α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştı. Bu verileri destekler şekilde biyokimyasal ölçümler de AH'lerdeki TNF- α seviyesinin, LPS+Fetuin grubunda anlamlı olarak en yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. Fakat serum TNF- α seviyeleri açısından LPS ve LPS+Fetuin grupları arasında bir farka rastlanmamıştır. Bu da bize literatüre uygun olarak akut EIÜ'de LPS ile artan TNF- α düzeylerinin (21), fetuin uygulandığında AH'de ve siliyer cisimde anlamlı olarak değiştiğini; LPS ile artan HIF-1 α ve IL-1 β düzeylerinin de (21) fetuin ile en yüksek düzeylere ulaştığını göstermiştir.

İlk sepsis çalışmalarında fetuin-A, anti-akut faz proteini olarak tanımlanmıştır, ancak ilgili uyarana bağlı olarak pozitif veya negatif bir akut faz proteini olarak rol oynayabilmektedir (79). Erken pro-inflamatuar mediatörlerin

(TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) fetuin-A'yı düşürdüğü, böylece güçlü bir inflammatuar yanıt sağladığı ve geç mediatörlerin [örneğin, Yüksek Hareketli Grup Protein B1(HMGB1)] aşırı birikimine izin verdiği bilinmektedir. Geç pro-inflamatuar mediatörler (örneğin HMGB1) hepatik fetuin-A ekspresyonunu uyarır, böylece sepsisin geç evrelerinde dolaşımdaki fetuin-A seviyelerini yeniler. Aslında inflamasyon şekline (enfeksiyon veya yaralanma) ve lokasyonuna göre ortaya çıkan (pozitif veya negatif) fetuin-A, akut faz reaksiyonlarına ve etkilerine katkıda bulunabilir (10,11).

İnflamasyonun iskemik inmenin akut fazında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnmede, beyin iskemisine bağlı olarak indüklenen, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde geçici bir artış vardır. Bu, fetuin-A ve periferik immün hücreler (makrofaj / monositler gibi) gibi dolaşımdaki proteinlerin girişine izin verir. İnme hastalarının semptomların başlamasından 72 saat sonra TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi bazı sitokinlerin plazma seviyelerinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu hastalarda son kanıtlar fetuin-A'nın pro-inflamatuar rolünü ortaya çıkarmaktadır. Fetuin-A'nın akut iskemik inmeden sonra inflammatuar bir rolü olabileceği hipotezini destekleyen çalışmalarda, bu glikoproteinin immüno-inflamatuar aktivasyonu nedeniyle iskemik nöronal hasarın gelişmesinde yeni bir temel olduğu öne sürülmüştür (80). Akut iskemik inmeli kişilerde daha yüksek fetuin-A düzeyleri ve beyaz kan hücreleri sayısı ile korelasyonları, fetuin-A'nın olası bir pro-inflamatuar rolünü akla getirmektedir (81). Daha önce akut üveit modelinde denenmemiş bir protein olan fetuin-A'nın, çalışmamızda uygulanan dozunda pro-inflamatuar sitokin düzeylerini LPS ile birlikte artırması, üveitte inflamasyonu indükleyici etkisini akla getirmiştir.

Fetuin-A'nın hipertrofik yağ dokusuna sızdığı ve esas olarak yağ dokusunun inflamasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (82). Akut faz cevabında sistemik inflamasyonun fetuin seviyelerini etkilemesinin yanı sıra, fetuinin bir adipokin de olduğuna dair yeni kanıtlar hayvan modellerinde desteklenmektedir (83,84). Yapılan insan çalışmalarda, plazma fetuin-A seviyelerinin metabolik sendrom ve aterosklerik lipid profili ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (85). Bu durumlar subklinik inflamasyon ve hipoadiponektinemi ile karakterizedir (86).

Metabolik sendromlu hastalarda, subkutan adipoz dokudan fetuin-A salgılanması, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, HMGB1, TLR2 ve 4 salgılanmasına paralel olarak normale kıyasla arttığı kaydedilmiştir (84). Sonuç olarak fetuin-A, kemoatraktan ve makrofaj polarize edici ajan olarak işlev gören otokrin veya parakrin yoldaki yağ dokusu inflamasyonuna katkıda bulunabilir (87). Bu nedenle inflamatuvar hastalıklarda fetuin-A'nın hücre ve dokulardaki sistemik ve lokal etkileri üzerine ayrı bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. LPS ile oluşturduğumuz akut üveit modelinde fetuinin sistemik uygulanmasının etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, çalışmamızda uygulanan dozda fetuinin inflamasyonu artırdığı ve LPS'nin etkilerini indüklediğini gösterdik.

Fetuin-A'nın, birçok kronik hastalıkta bulunabilen malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromunda da etkili olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (88). Kronik böbrek hastalığında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (89). Ayrıca, dolaşımdaki yüksek fetuin-A'nın, subklinik inflamasyonun eşlik ettiği, aterosklerozun fonksiyonel bir özelliği olan karotid arter sertliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (90). Dislipidemi, bozulmuş glukoz metabolizması, hipertansiyon ve ateroskleroz ile bir bütün olarak obezite, metabolik sendrom için en yaygın risk faktörüdür. Obez çocuklarda ve yetişkinlerde fetuin-A serum konsantrasyonlarının kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Fetuin geni knockout farelerin, yüksek yağ içerikli diyetle kilo almaya karşı dirençli olduğu için, yüksek fetuin seviyelerinin bu hayvanlarda obeziteye yol açtığı söylenebilir (91). Obezitenin fetuin düzeylerinde artışa yol açtığı hipotezi hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir. Bir diyet kaynaklı obezite modelinde, sıçan karaciğerinde fetuin mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir (92). Metabolik ve kronik hastalıklarda iki yönlü fonksiyonlarından dolayı fetuin-A'nın metabolik veya kronik sendromlu hastaların sonuçlarını iyileştirilebileceğini tahmin etmek zor değildir. Bununla birlikte, fetuin-A'nın bu bağlamdaki tam rolü hala açıklığa kavuşturulmamıştır.

Yüksek oranda saflaştırılmış fetuin-A'nın in vitro monositlerde sitokin ekspresyonunu indüklediği için güçlü bir pro-inflamatuvar etkisini gösteren veriler mevcuttur (93). Bu nedenle, bu çalışmada, fetuinin, üveit gibi düşük dereceli

inflamasyon oluşumunda kritik rol oynayan inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu etkileyip etkilemediğini de test ettik. Siliyer cisimdeki stromal inflamasyon markerları olan HIF-1 α ve IL-1 β miktarlarının, AH'deki ve dolaşımdaki TNF- α düzeylerinin LPS+Fetuin uygulanan sıçanlarda en yüksek düzeylere ulaştığını kaydettik. Bu da akut üveitte çalışmamızda uygulanan dozda fetuin-A'nın sistemik uygulanmasının pro-inflamatuvar ajan gibi davranabileceğini düşündürmektedir.

Uzun süredir fetuin-A'nın insülin direnci ve Tip 2 diyabetle ilişkili önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Fetuin-A geni karaciğerde ekprese edilmekte ve sentezlendiğinde dolaşıma salınmaktadır. Hayvanlarda ve insanlardaki yüksek düzeylerinin insülin hassasiyetine yol açtığı gösterilmiştir (94,95). Birçok inflamatuvar genin transkripsiyonunu düzenleyen ve insülin hedefli hücrelerde lipid ile indüklenen NF- κ B'nin, insülin direncinde görev aldığı ve aktivasyonunun fetuin-A'nın upregülasyonuna yol açan bir faktör olduğu gösterilmiştir. Uzun zincirli yağ asitlerinin NF- κ B aracılığıyla fetuin-A ekspresyonunu artırdığı kaydedilmiştir (96). Esterleşmemiş yağ asitlerinin karaciğerde NF- κ B aracılığıyla fetuin-A üretimini stimüle ettiği, daha sonra fetuin-A'nın bu yağ asitleri ile dimer oluşturduğu ve bu dimerin adiposit ve makrofajların yüzeylerindeki TLR4'e bağlanarak kompleks oluşturduğu ve bu kompleksin adipoz dokuda lokal inflamatuvar bir cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Beyaz adipoz dokuyu stimüle eden fetuin-A, dolaşımdaki makrofajları etkileyerek adipositlerde pro-inflamatuvar polarizasyonunun gerçekleşmesini sağlar (97,98).

Akut oküler inflamasyon modeli olarak LPS enjeksiyonu ile EİÜ geliştirilen hayvan modeli sıklıkla kullanılmaktadır. EİÜ'de gözün ön kamarasında hücre infiltrasyonu ve protein kaçağı, LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Nötrofil aracılı pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β , bu üveitin patogeneğinde rol almaktadır. LPS tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerin aktive olmasında, birçok inflamatuvar hastalıkta sık rastlanılan bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B aktivasyonu ana rolü oynar. Primer transkripsiyon faktörü olarak NF- κ B, ekstraselüler stimülasyona cevap olarak, DNA üzerinden sitoplazmik/nükleer sinyal yolağı ile inflamatuvar ve immün cevap ile ilgili olan TNF- α 'nın ekspresyonunu düzenler. Pro-inflamatuvar süreçlerde fetuin ve NF- κ B ilişkisi

inflamatuvar hastalıkların çoğunda bilinmemektedir (95,96). Bu nedenle çalışmamız akut üveit modelinde fetuin ile NF- κ B ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. İlginçtir ki fetuin, LPS uygulamasının indüklediği NF- κ B/p65 artışını anlamlı olmasa da bir miktar düşürebilmiştir. Yine fetuin, LPS ile artan pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'yı AH'de ve serumda kontrol gruplarına kıyasla daha çok artırmış fakat siliyer cisim epitelinde TNF- α 'nın artışını bir miktar engelleyebilmiştir. Buna karşın akut üveitli sıçanların siliyer cisimlerinin stromasında HIF -1 α ve IL-1 β düzeyleri fetuin uygulamasıyla fazlaca artmıştır. Bu da fetuinin, akut üveitte gösterdiği pro-inflamatuvar etkilerinin NF- κ B/p65'e bağlı olabileceğini akla getirmiştir.

Fetuin-A'nın yaralanma ile veya enfeksiyonla ilişkili inflamatuvar reaksiyonları düzenlemede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bir dizi çalışma, fetuin-A'nın sentezinin çeşitli klinik koşullarda farklı şekillerde düzenlenebileceğini göstermiştir (80). Endotoksemi, sistemik inflamasyon, sepsis ve romatoid artrit, pankreatit, kronik böbrek hastalığında serum fetuin-A düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir. Dolayısıyla fetuin-A'nın bir anti-inflamatuvar veya inflamasyonda koruyucu rolü olduğu ileri sürülmektedir (99). Fetuinin sahip olduğu bu anti-inflamatuvar etkiyle, oküler bir inflamasyon olan üveit tedavisi için yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülerek yapılan bu çalışmada, maddi kısıtlılıklar nedeniyle literatürde en etkin anti-inflamatuvar etkinliğinin rapor edildiği 100 mg/kg dozunda fetuinin (10), akut EİÜ'de pro-inflamatuvar etkisini saptadık. Bu durum fetuinin sadece anti-inflamatuvar etki değil düşük inflamatuvar hastalık koşullarında, özellikle çalışmamızda uygulanan dozunda gözde pro-inflamatuvar etki gösterdiği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle 100 mg/kg doz fetuinin sıçanlarda akut endotoksin ile indüklenmiş üveitte tedavi edici bir ajan olarak kullanılması mümkün olmayabilir. Buna rağmen fetuinin, EİÜ'de anti-inflamatuvar etkisi olup olmadığını gösterebilmek için farklı dozlar ve zaman aralıklarında yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç doğmuştur.

Endotoksin ile indüklenmiş üveit, deneysel hayvanlarda hızlıca ve kolayca çalışılabilen maliyeti düşük bir model olması sebebiyle oküler inflamasyon araştırmalarının ilgi odağındadır. EİÜ sıklıkla LPS'nin ip enjeksiyonuyla oluşturulmasına rağmen intravitreal enjeksiyon gibi yeni yollarla da hastalık indüklenebilmektedir (100). EİÜ modelinde ilk etkilenen oküler doku siliyer cisim

olduğu için bu çalışmada sadece siliyer cisim dokusu immunohistokimyasal olarak incelenmiştir ancak sklera, koroid, RPE ve retina gibi diğer oküler dokular da bu modelde araştırılabilmektedir. Çalışmanın en önemli limitasyonu fetuin için doz deneylerinin yapılmamasıdır ancak literatüre uygun olarak 100 mg/kg fetuin deneysel gruplara ip olarak uygulanmıştır (10). Ayrıca fetuinin farmakokinetik ve fonksiyonel analizleri hayvanlarda fizyolojik süreçleri etkileme yollarını belirlemede yardımcı olabilir. Fetuinin akut etkisi bu EİÜ modelinde gösterilse de uzun dönem etkileri de araştırılmalıdır. Üveit modelinde ve fetuin uygulanan üveit grubunda aköz hüümörde ve siliyer cisimde artışı gözlenen TNF- α sitokinini üreten nötrofil gibi hücrelerin miktarlarının, flow sitometri gibi tekniklerle infiltrat kantifikasyonunun ve karakterizasyonunun yapılmaması da başka bir limitasyondur. Ayrıca oküler dokulardaki yapıların değişimlerini gösterebilen invaziv olmayan bir görüntüleme sistemi olan OKT'nin kullanılmaması da bu çalışmanın histolojik bulgularıyla korelasyonu eksik bırakmıştır. Çalışmalarda immunohistokimyasal analizler antijenlerin varlığı ve lokalizasyonu için sıkça kullanılsa da çoğunlukla manuel uygulanan semi-kantitatif bir teknik olduğu ve değerlendirmelerinde ışık mikroskopu kullanıldığı için objektif olmayabilir. Bunun yerine homojenize edilen dokulardaki protein miktarları flow sitometrik veya Western blot gibi moleküler tekniklerle belirlenebilmektedir ancak bu teknikler de maliyeti ve analiz sürelerini artırmaktadır.

Tüm bu makroskobik, histopatolojik, immunohistokimyasal, biyokimyasal analizler sonucunda fetuinin, sıçanlarda oluşturulan EİÜ modelinde pro-inflamatuar bir etki gösterdiğini saptamış olup, en yüksek inflammatuar etkiyi ise LPS ile birlikte gösterdiğini ortaya koyduk. Oküler inflamasyonda fetuin-A'nın bütün özellikleri bilinmemesinin yanı sıra farklı dozlarının olası terapötik etkileri de henüz açığa çıkarılamamıştır. Fetuin-A'nın olası inflammatuar etkisinin ortaya konabilmesi için, hayvan çalışmalarının yanı sıra insanlarda yapılacak geniş popülasyonlu uzun dönem kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. İleri moleküler çalışmalar, fetuin-A'nın sebep olduğu hücresel modifikasyonları ve buna bağlı olarak gerçekleşecek prognostik etkilerini ortaya çıkarabilir. Dahası fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda fetuin-A aktivasyonunu modifiye eden faktörler de genetik, biyokimyasal ve klinik düzeyde araştırılmalıdır. Fetuin-A uygulamasının insanlarda tedavi seçeneği olarak kullanıldığını gösteren bir çalışma henüz yoktur. Çünkü fetuin-A iki yönlü bir

moleköl olduğu ve saf preparatlarının elde edilmesi güç olduğu için çeşitli patofizyolojik modellerde yararlı ya da zararlı olduğunu söylemek zordur. Fakat çalışmamız akut üveitte fetuinin pro-inflamatuvar olabileceğini ve akut üveitin patogeneğinde fetuinin akıldan çıkarılmaması gerektiğini ortaya koymuştur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- LPS ile oluşturulan bu akut EİÜ modelinde fetuinin makroskopik, histopatolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılmıştır.
- Klinik değerlendirmede fetuinin anlamlı olarak inflamasyonu artırdığı ve en yüksek inflamasyonun LPS+Fetuin grubunda olduğu gösterilmiştir.
- AH'de mikroskopik hücre infiltrasyonu değerlendirmesinde LPS+Fetuin grubunda, sadece LPS ve sadece Fetuin gruplarına kıyasla en yüksek düzeyde canlı infiltre hücre oranına rastlanmıştır.
- Histopatolojik değerlendirmede özellikle siliyer cismin stromasında inflamasyonun LPS, Fetuin ve LPS+Fetuin gruplarında arttığı ve en şiddetli inflamasyonun LPS+Fetuin grubunda olduğu görülmüştür. Mikroskopik incelemede siliyer cismin yapısını koruyamadığı, epitelyal hücrelerin şiddetli hipertrofi gösterdiği ve yoğun staz ile birlikte damarlanmanın arttığı izlenmiştir.
- İmmünohistokimyasal değerlendirilme sonucunda LPS ile oluşturulan üveit grubunda stromal NF- κ B/p65 miktarının anlamlı derecede arttığı görülmüş ve fetuinin bu artışı bir miktar düşürebildiği ancak kontrol düzeylerine indiremediği kaydedilmiştir. Bu da fetuinin, akut üveitte gösterdiği pro-inflamatuar etkilerinin NF- κ B/p65'e bağlı olabileceğini akla getirmiştir. Çalışmamız akut üveit modelinde fetuin ile NF- κ B ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.
- Siliyer cisimde stromal inflamasyon markerlarından olan HIF-1 α ve IL-1 β reaktiviteleri deneysel gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış ve en yüksek düzeylere LPS+Fetuin gruplarında rastlanmıştır.
- Siliyer cisimde stromal TNF- α 'nın en yüksek düzeyine LPS grubunda rastlanmış, LPS+Fetuin grubunda stromal TNF- α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştır.
- Biyokimyasal analizler AH'lerdeki TNF- α seviyesinin, LPS+Fetuin grubunda anlamlı olarak en yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. Fakat serum TNF- α

seviyeleri açısından LPS ve LPS+Fetuin grupları arasında bir farka rastlanmamıştır.

- Fetuinin sahip olduğu bu anti-inflamatuar etkiyle, oküler bir inflamasyon olan üveit tedavisi için yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülerek yapılan bu çalışmada, literatürden yola çıkılarak kullanılan 100 mg/kg dozunda fetuinin (10), akut EİÜ’de pro-inflamatuar etkisini saptadık. En yüksek inflamatuvar etkiyi ise LPS ile birlikte gösterdiğini ortaya koyduk.
- Bulgularımız fetuinin düşük inflamatuvar hastalık koşullarında, çalışmamızda kullanılan dozda pro-inflamatuar etki gösterdiğini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle 100 mg/kg doz fetuinin sıçanlarda akut endotoksin ile indüklenmiş üveitte tedavi edici bir ajan olarak kullanılması mümkün olmayabilir.
- Fetuinin, EİÜ’de anti-inflamatuar etkisi olup olmadığını gösterebilmek için farklı dozlar ve zaman aralıklarında yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç doğmuştur.
- Oküler inflamasyonda fetuin-A’nın bütün özellikleri bilinmemesinin yanı sıra farklı dozlarının olası terapötik etkileri de henüz açığa çıkarılamamıştır. Fetuin-A’nın olası inflamatuvar etkisinin ortaya konabilmesi için, hayvan çalışmalarının yanı sıra insanlarda yapılacak geniş popülasyonlu uzun dönem kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.
- İleri moleküler çalışmalar, fetuin-A’nın sebep olduğu hücresel modifikasyonları ve buna bağlı olarak gerçekleşecek prognostik etkilerini ortaya çıkarabilir.
- Fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda fetuin-A aktivasyonunu modifiye eden faktörler de genetik, biyokimyasal ve klinik düzeyde araştırılmalıdır.
- Fetuin-A uygulamasının insanlarda tedavi seçeneği olarak kullanıldığını gösteren bir çalışma henüz yoktur. Çünkü fetuin-A iki yönlü bir molekül olduğu ve saf preparatlarının elde edilmesi güç olduğu için çeşitli patofizyolojik modellerde yararlı ya da zararlı olduğunu söylemek zordur. Fakat çalışmamız akut üveitte fetuinin pro-inflamatuar olabileceğini ve akut üveitin patogenezinde fetuinin akıldan çıkarılmaması gerektiğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Yerlikaya KFH, Mehmetoğlu İ. Fetuin-A ve Fizyopatolojik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*, 2012; 7(1):21-7.
2. Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2007; 17(4):124-8.
3. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, et al. Alpha2-HeremansSchmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*, 2006; 29(4):853-7.
4. Lorant DP, Grujicic M, Hoebaus C, Brix JM, Hoellerl F, Scherthaner G, et al. Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*, 2011; 34(1):156-61.
5. Zhao C, Hou J, Wang S, Jiang R. Relation of Serum and Vitreous Concentrations of Fetuin-A with Diabetic Retinopathy. *Med Sci Monit*, 2015; 21:1839-42.
6. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A(AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*, 2007; 46(20):1685-91.
7. Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Heidari E, Baharivand N, Sadeghi K, Sorkhabi R, et al. Matrix γ -carboxyglutamate protein and Fetuin-A, in wet type age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2015; 8(3):556-9.
8. Ix JH, Biggs ML, Mukamal KJ, Kizer JR, Zieman SJ, Siscovick DS, et al. Association of fetuin-a with incident diabetes mellitus in community-living older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*, 2012; 125(19):2316-22.
9. Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2013; 10(5):459-67.
10. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*, 2012; 12(5):625-33. Review.
11. Li W, Zhu S, Li J, Huang Y, Zhou R, Fan X, et al. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*, 2011; 6(2):e16945.
12. Wang H, Zhang M, Soda K, Sama A, Tracey KJ. Fetuin protects the fetus from TNF. *Lancet*, 1997; 350(9081):861-2.
13. Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ. Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95(24):14429-34.
14. Shiratori K, Ohgami K, Ilieva IB, Koyama Y, Yoshida K, Ohno S. Inhibition of endotoxin-induced uveitis and potentiation of cyclooxygenase-2 protein expression by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45(1):159-64.
15. Lee K, Bajwa A, Freitas-Neto CA, Metzinger JL, Wentworth BA, Foster CS. A comprehensive review and update on the biologic treatment of adult noninfectious uveitis: part II. *Expert Opin Biol Ther*, 2014; 14(11):1651-66.
16. Chi ZL, Hayasaka S, Zhang XY, Cui HS, Hayasaka Y. A cholinergic agonist attenuates endotoxin-induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48(6):2719-25.
17. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, et al. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an I κ B kinase β inhibitor in rats. *Mol Vis*, 2012; 18:2586-97.
18. Foxman EF, Zhang M, Hurst SD, Muchamuel T, Shen D, Wawrousek EF, et al. Inflammatory mediators in uveitis: differential induction of cytokines and chemokines in Th1- versus Th2-mediated ocular inflammation. *J Immunol*, 2002; 168(5):2483-92.
19. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*, 2011; 13(1):11-22.
20. Ding GJ, Fischer PA, Boltz RC, Schmidt JA, Colaianni JJ, Gough A, et al. Characterization and Quantitation of NF- κ B Nuclear Translocation Induced by Interleukin-1 α and Tumor Necrosis Factor- α . *J Biol Chem*, 1998; 273:28897-28905.
21. Ertürkür SP, Yaprak Saraç E, Göçmez SS, Ekmekçi H, Öztürk ZB, Seçkin İ, et al. Anti-inflammatory and ultrastructural effects of Turkish propolis in a rat model of endotoxin-induced uveitis. *Folia Histochem Cytobiol*, 2016; 54(1):49-57.

22. **Foster CS.** A guide to ocular inflammatory disease. 1st. Ed., MA, USA: OUIF, **2017**.
23. **Ansari MW, Nadeem A.** The Eyeball: Some Basic Concepts. In: Ansari MW, Nadeem A. Eds. Atlas of Ocular Anatomy (e-book), Switzerland: Springer; **2016**: 11-27.
24. **Majumder PD.** Anatomy of Uvea. <http://www.eophtha.com/Anatomy/anatomyofuvea.html> (14.06.2019).
25. **Nickla DL, Wallman J.** The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*, **2010**; 29(2): 144-168.
26. **Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F.** Embryology and Early Development of the Eye and Orbit. In: Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F. Eds. The Eye Basic Science in Practice, Third Edition, Beijing: Elsevier; **2008**: 103-130.
27. **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S.** Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, **2018**.
28. **American Academy of Ophthalmology.** Intraocular Inflammation and Uveitis. Section 9. San Francisco: **2017-2018**.
29. **Streilein JW.** Tissue barriers, immunosuppressive microenvironments, and privileged sites: the eye's point of view. *Reg Immunol*, **1993**; 5:253-268.
30. **Doğan E.** Deneysel üveit modelinde interselüler adezyon molekülü-1 ve E-selektinin rolünün araştırılması., Uzmanlık Tezi, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı*, Şanlıurfa, **2015**: 7-10.
31. **Streilein JW.** Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res*, **1999**; 18:357-370.
32. **Friedlaender MH.** Allergy and immunology of the eye. 2. Ed, New York: Raven Press, **1993**: 1-325.
33. **Caspi R.** Autoimmunity in the immune privileged eye: pathogenic and regulatory T cells. *Immunol Res*, **2008**; 42(1-3):41-50.
34. **Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, Androudi S.** A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, **2018**; 26(1):2-16.
35. **Rathinam SR, Namperumalsamy P.** Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*, **2007**; 55:173-83.
36. **Özdal P, Yazıcı A, Melek Tüfek M, Öztürk F.** Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turk J Med Sci*, **2014**; 44: 337-342.
37. **Tugal Tutkun İ, Yalçındağ FN, Herbort CP.** Laser flare photometry and its use in uveitis. *Expert Rev. Ophthalmol.* **2012**; 7:449-57.
38. **Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT.** Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*, **2005**; 140(3):509-516.
39. **Jabs DA, Busingye J.** Approach to the Diagnosis of the Uveitides. *Am J Ophthalmol*, **2013**; 156:228-236.
40. **Jabs DA, Dick A, et al.** Interobserver Agreement Among Uveitis Experts on Uveitic Diagnoses: The Standardization of Uveitis Nomenclature Experience. *Am J Ophthalmol*, **2018**; 186:19-24.
41. **Whitcup SM.** Examination of the patient with uveitis. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM. Eds. Uveitis Fundamentals and Clinical Practice: Elsevier; **2010**: 41-50.
42. **Whitcup SM.** Diagnostic testing. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM. Eds. Uveitis Fundamentals and Clinical Practice: Elsevier; **2010**: 59-71.
43. **Gupta V, Al-Dhibi HA, Arevalo JF.** Retinal imaging in uveitis. *Saudi J Ophthalmol*, **2014**; 28:95-103.
44. **Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al.** Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, **2004**; 111:946-953.
45. **Keane PA, Karampelas M, Sim DA, Sadda SR, Tufail A, Sen HN, et al.** Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, **2014**; 121:1706-1714.
46. **Nascimento H, Yasuta MK, Markezan MC, Salomão GH, González D, Francesconi C, et al.** Uveitic band keratopathy: child and adult. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, **2015**; 5(1):35.
47. **Agrawal R, Murthy S, Ganesh SK, Phaik CS, Sangwan V, Biswas J, et al.** Cataract surgery in uveitis. *Int J Inflamm*, **2012**; 2012:548453.

48. **Sherman ER, Cafiero-Chin M.** Overcoming diagnostic and treatment challenges in uveitic glaucoma. *Clin Exp Optom*, **2019**; 102(2):109-115.
49. **Kapur R, Birnbaum AD, Goldstein DA, et al.** Treating uveitis-associated hypotony with pars plana vitrectomy and silicone oil injection. *Retina*, **2010**; 30(1):140-5.
50. **Fardeau C, Champion E, Massamba N, et al.** Uveitic macular edema. *Eye*, **2016**; 30:1277-92.
51. **Liu, T., Bi, H., Wang, X., et al.** Macular abnormalities in Chinese patients with uveitis. *Optom. Vis. Sci*, **2015**; 92:858–62.
52. **Cunningham ET Jr, Wender JD.** Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol*, **2010**; 45(4):352-8.
53. **Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, 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.
54. **Imrie FR, Dick AD.** Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, **2007**; 18(6):481-6.
55. **Giuliari GP, Sadaka A, Hinkle DM.** Biologic agents in experimental autoimmune uveitis. *Int Ophthalmol*, **2014**; 34(1):145-56.
56. **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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **1998**; 39(6):897-904.
57. **Hsu SM, Yang CH, Shen FH, Chen SH, Lin CJ, Shieh CC.** Proteasome inhibitor bortezomib suppresses nuclear factor-kappa B activation and ameliorates eye inflammation in experimental autoimmune uveitis. *Mediators Inflamm*, **2015**; 2015:847373.
58. **Cordero-Coma M, Sobrin L.** Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol*, **2015**; 60(6):575-89.
59. **Hirota SA, Beck PL, MacDonald JA.** Targeting hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling in therapeutics: implications for the treatment of inflammatory bowel disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, **2009**; 3(1):1-16.
60. **Güner I, Bayındır OD.** Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, **1997**; 17:65-74.
61. **Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Klein M, Schatz H, Pfeiffer A.** TNF-alpha level in the vitreous body. Increase in neovascular eye diseases and proliferative diabetic retinopathy. *Med Klin*, **1995**; 90(3):134-7.
62. **De Boer JH, Van Haren MA, Baarsma GS, de Jong PV.** Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res*, **1992**; 181-186.
63. **Brown WM, Saunders NR, Møllgård K, Dziegielewska KM.** Fetuin--an old friend revisited. *Bioessays*, **1992**; 14(11):749-55.
64. **Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, et al.** Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol*, **1993**; 7(11):1445-55.
65. **Denecke B, Graber S, Schafer C, et al.** Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*, **2003**; 376:135–145.
66. **Icer MA, Yıldırım H.** Effects of nutritional status on serum fetuin-A level. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **2019**; 24:1-9.
67. **Westenfeld R, Schäfer C, Smeets R, Brandenburg VM, Floege J, Ketteler M, et al.** Fetuin-A (AHSG) prevents extraosseous calcification induced by uraemia and phosphate challenge in mice. *Nephrol Dial Transplant*, **2007**; 22(6):1537-46.
68. **Pedersen KO.** Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*, **1944**; 154:575-7.
69. **Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al.** The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/ fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*, **2003**; 112:357-66.
70. **Lee CC, Bowman BH, Yang FM.** Human alpha 2-HS-glycoprotein: the A and B chains with a connecting sequence are encoded by a single mRNA transcript. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1987**; 84(13):4403-7.
71. **Nawratil P, Lenzen S, Kellermann J, Haupt H, Schinke T, Müller-Esterl W, et al.** Limited proteolysis of human alpha2-HS glycoprotein/ fetuin. Evidence that a chymotryptic activity can release the connecting peptide. *J Biol Chem*, **1996**; 271:31735-41.

72. Schlieper G, Westenfeld R, Brandenburg V, Ketteler M. Inhibitors of calcification in blood and urine. *Semin Dial*, 2007; 20(2):113-21.
73. Zhang P, Shen H, Huang J, Wang H, Zhang B, Zhou R, et al. Intraperitoneal administration of fetuin-A attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver failure in mouse. *Dig Dis Sci*, 2014; 59(8):1789-97.
74. Robinson KN, Teran-Garcia M. From infancy to aging: Biological and behavioral modifiers of Fetuin-A. *Biochimie*, 2016; 124:141-49.
75. Broder C, Becker-Pauly C. The metalloproteases meprin α and meprin β : unique enzymes in inflammation, neurodegeneration, cancer and fibrosis. *Biochem J*, 2013; 450(2):253-64.
76. Sindhu S, Akhter N, Shenouda S, Wilson A, Ahmad R. Plasma fetuin-A/ α 2-HS-glycoprotein correlates negatively with inflammatory cytokines, chemokines and activation biomarkers in individuals with type-2 diabetes. *BMC Immunology*, 2016; 17:33.
77. Zheng S, de Las Fuentes L, Bierhals A, Ash-Bernal R, Spence K, Slatopolsky E, et al. Relation of serum fetuin-A levels to coronary artery calcium in African-American patients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol*, 2009; 103(1):46-9.
78. Abbaszadeh Hasiri M, Baghaei Moghaddam E, Khalili MR, Hossein Amini A, Eghtedari M, Azizzadeh M, et al. Intra-vitreous injection of methotrexate in experimental endotoxin-induced uveitis in rabbit. *Vet Res Forum*, 2018 Fall; 9(4):315-321.
79. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, Franzen M, Topf A, Mirna M, et al. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem*, 2019; 89:79-130.
80. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Casuccio A, Bivona G, Bellia C, et al. Fetuin-A and CD40L plasma levels in acute ischemic stroke: differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. *Atherosclerosis*, 2010; 208(1):290-6.
81. Wang H, Li W, Zhu S, Li J, D'Amore J, Ward MF, Yang H, et al. Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010; 30(3):493-504.
82. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003; 112(12):1796-808.
83. Perez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Larrosa-Garcia M, Castela C, Baamonde I, Baltar J, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional α 2HSG glycoprotein (fetuin A) especially in obesity. *Endocrine*, 2017; 55:435-446.
84. Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2018; 20:33(1).
85. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2006; 113:1760-7.
86. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*, 2006; 27:762-78.
87. Chatterjee P, Seal S, Mukherjee S, Kundu R, Mukherjee S, Ray S, et al. Adipocyte fetuin-A contributes to macrophage migration into adipose tissue and polarization of macrophages. *J Biol Chem*, 2013; 288(39):28324-30.
88. de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23(9):2957-64.
89. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20(8):1676-85.
90. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol*, 2007; 66: 246-50.
91. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*, 2002; 51: 2450-8.
92. Lin X, Braymer HD, Bray GA, York DA. Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life Sci*, 1998; 63: 145-53.

93. **Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, et al.** Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*, **2008**; 3(3):e1765.
94. **Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A, et al; Health ABC Study.** Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA*, **2008**; 300(2):182-8.
95. **Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, et al.** NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J*, **2010**; 429(3):451-62.
96. **Boden G, She P, Mozzoli M, Cheung P, Gumireddy K, Reddy P, et al.** Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes*, **2005**; 54(12):3458-65.
97. **Mukhopadhyay S, Mondal SA, Kumar M, Dutta D.** Proinflammatory and antiinflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome. *Endocr Pract*, **2014**; 20(12):1345-51.
98. **Mukhopadhyay S, Bhattacharya S.** Plasma fetuin-A triggers inflammatory changes in macrophages and adipocytes by acting as an adaptor protein between NEFA and TLR-4. *Diabetologia*, **2016**; 59(4):859-60.
99. **Komsa-Penkova RS, Golemanov GM, Radionova1 ZV, Tonchev PT, Iliev SD, Penkov VV.** Fetuin-a – alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein: From structure to a novel marker of chronic diseases part 1. Fetuin-a as a calcium chaperone and inflammatory marker. *J Biomed Clin Res. Vol 10 Number 2*, **2017**; 90-97.
100. **Smith JR, Hart PH, Williams KA.** Basic pathogenic mechanisms operating in experimental models of acute anterior uveitis. *Immunol Cell Biol*, **1998**; 76(6): 497-512.

EKLER

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 35

2.5/04/2016

Konu : Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Sıçanlarda Endotoksin ile Oluşturulan Akut Üveitte Fetuin-A'nın Anti-inflamatuar ve Ultrastrüktürel Etkisinin Araştırılması.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Fatih ULAŞ
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Tuba BAYRAM, Arş.Gör.ElifYAPRAK SARAÇ, Uzm.Dr..BüşraYAPRAK BAYRAK, Prof.Dr.Serdal ÇELEBİ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Deney Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2016/23	Tarih (Date): 13.04.2016
	Doç.Dr.Fatih ULAŞ 'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Başkan)	Histoloji ve Embriyoloji AD. Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Erol AYAZ (Üye)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (Invivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Serkan ÇAKIR (Üye)	Kanatlı hayvan Yetiştiriciliği Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Doç. Dr. Ali Ruza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	İlköğretim Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Eğitim Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHİLLİ (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Diş Hek. Fakültesi	
Vet. Hek. Ayhan ÇETİNKAYA (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	AİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLCA Hindi /BOLU	
Av. Cihan KARAGÖZ (Sivil Toplum Kuruluşu üyesi)	Avukat	Tabaklar Mahallesi Hürriyet cad.No.47/7Merkez/ BOLU	

ÖZGEÇMİŞ

Tuba Bayram 27.04.1988 tarihinde Almanya-Münster’de doğdu. İlkokulu Siirt Mehmetçik İlköğretim Okulu’nda okudu. Orta öğretimini ise Yalova Saffet Çam İlköğretim Okulu’nda okul birincisi olarak tamamladı. 2006 yılında Nevşehir Anadolu Lisesi’nden okul birincisi olarak mezun oldu. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne girmeye hak kazandı ve 2012 yılında fakültesinden mezun oldu. Mezuniyet sonrası girdiği Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda asistanlığa başladı. Burada 2013-2020 yılları arasında uzmanlık eğitimi alan Dr. Tuba Bayram aynı bölümde görevine devam etmektedir.

