

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK
ENDOTOKSİN İLE OLUŞTURULMUŞ ÜVEİT
MODELİNDE İNTRAVİTREAL VE SİSTEMİK
İNFLİKSİMAB TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. OYA DÖNMEZ

İZMİR – 2015

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK
ENDOTOKSİN İLE OLUŞTURULMUŞ ÜVEİT
MODELİNDE İNTRAVİTREAL VE SİSTEMİK
İNFLİKSİMAB TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. OYA DÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AYLİN YAMAN

ÖNSÖZ

Daima yeniliklere ve tartışmaya açık kişiliği ile tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Aylin Yaman'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen anabilim dalı başkanlarımız Sayın Prof.Dr. Mehmet H. ERGİN'e, Prof.Dr. Ali Osman SAATCİ'ye, Prof.Dr. F.Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof.Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. A.Tülin BERK'e, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. Canan Aslı Utine'e, Yrd.Doç.Dr. A.Taylan ÖZTÜRK'e, Uzm.Dr. Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya Ayhan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin plan aşamasından bitişine kadar emek ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Osman YILMAZ'a, Prof.Dr. Safiye AKTAŞ'a, Doç.Dr. Zekiye Sultan ALTUN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezim ile ilgili her konuda ve asistanlığım boyunca benden yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd.Doç.Dr. A.Taylan ÖZTÜRK'e ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan, canım arkadaşım Uzm.Dr. Duygu ER'e, Sayın Gülnaz CENGİZ'e, Sayın Bilgi YILDIRIM'a; Sayın Ramazan YILDIRIM'a, tüm asistan doktor arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan, bana hep çok şanslı olduğumu hissettiren, sabırları hiç tükenmeyen canım anneannem Nazife ÖĞÜTCAN'a, canım babam Dr. Mahmut DÖNMEZ'e, canım annem Fatma DÖNMEZ'e ve canım ağabeyim Dr. Cevdet DÖNMEZ'e saygı, sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Dr. Oya DÖNMEZ

İzmir, 2015

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
GRAFİK LİSTESİ	IV
RESİM LİSTESİ	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER.....	6
1.ÜVEA.....	6
1.1.Üvea Anatomisi	6
1.1.1.İris	6
1.1.2.Silier Cisim	6
1.1.3.Koroid	7
2. TEMEL İMMÜNOLOJİ	7
2.1.Temel Kavramlar	7
2.1.1.Bağıışıklık Sistemi Elemanları.....	7
2.1.2. İmmün Aracılı Doku Hasarı.....	8
2.1.3.İmmün Cevabın Regölasyonu.....	9
3.OKÜLER İMMÜNİTE	9
3.1.Oküler Enflamasyon Mekanizmaları	11
4.ÜVEİT OLUŞUM SEBEPLERİ.....	13
5.DENEYSEL ÜVEİT MODELLERİ.....	14

6.ÜVEİT	16
6.1.Tanımı	16
6.2.Epidemiyoloji.....	16
6.3.Sınıflandırma.....	17
6.3.1.Ön Üveit.....	18
6.3.2.Orta Üveit.....	21
6.3.3.Arka Üveit.....	21
6.3.4.Panüveit	22
6.4.Komplikasyonları	22
6.5.Tedavisi	23
6.5.1.Kortikosteroid	23
6.5.2.İmmüsupresif Kemoterapi.....	24
6.5.3.Biyolojik Ajanlar.....	26
7.TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA.....	27
8.TNF- α ve ÜVEİT	28
9. TNF- α ANTAGONİSTLERİ ve ÜVEİT	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR	37
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Üveitlerin sınıflandırılması	18
Tablo 2: Ön kamara hücrelerinin SUN grubuna göre derecelendirilmesi.....	20
Tablo 3: Ön kamara bulanıklığının SUN grubuna göre derecelendirilmesi.....	20
Tablo 4: Üveit tedavisinde kullanılan immunsupresif ajanlar	25
Tablo 5: Üveit tedavisinde kullanılan immunsupresif ajanların başlıca yan etkileri	26
Tablo 6: Deneyde kullanılan gruplar.....	33
Tablo 7: Hümör aköz protein düzeylerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 8: Vitreus protein düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 9: Hümör aköz TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 10: Vitreus TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11: Doku enflamasyon skorlarının karşılaştırılması	45
Tablo 12: Lümen enflamasyon skorlarının karşılaştırılması.....	45

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Klinik değerlendirme skoru.....	40
Grafik 2: Ortalama aköz ve vitreus protein düzeyleri.....	42
Grafik 3: Ortalama aköz ve vitreus TNF- α düzeyleri.....	44
Grafik 4: Ortalama doku ve lümen enflamasyon skorları.....	45

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Deney prosedürünün gerçekleştirilmesi	34
Resim 2: Grup 4, 5 mg/kg infliksimab tedavisinin 1 saatlik infüzyon ile uygulaması	34
Resim 3: Cerrahi prosedür.....	36
Resim 4: Kontrol grubuna ait tavşan gözü	37
Resim 5: İntravitreal LPS uygulanan tavşan gözü	37
Resim 6: İntravitreal LPS uygulanan tavşan gözü	38
Resim 7: İntravitreal 2 mg infliksimab uygulanan tavşan gözü	38
Resim 8: İntravenöz 5 mg/kg infliksimab uygulanan tavşan gözü.....	39
Resim 9: İntravenöz 5 mg/kg infliksimab uygulanan tavşan gözü.....	39
Resim 10 : Grup 1'e ait kesitler, Grade 0, normal iris-silier cisim dokusu.....	46
Resim 11: Grup 2'ye ait kesitler, Grade 2 enflamasyon	46
Resim 12: Grup 3'e ait kesitler, Grade 3 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu.....	46
Resim 13: Grup 3'e ait kesitler, Grade 3 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu.....	47
Resim 14: Grup 4'e ait kesitler, Grade 1 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu	47
Resim 15: Grup 4'e ait kesitler, Grade 1 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu.....	47
Resim 16: Lümen kesitleri.....	48

SİMGELER ve KISALTMALAR*

EİÜ	: Endotoksin ile İndüklenen Üveit
LPS	: Lipopolisakkarit
HA	: Hümör Aköz
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
kDa	: Kilodalton
KAB	: Kan aköz bariyeri
ASH	: Antijen Sunucu Hücre
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
HSR	: Hipersensitivite Reaksiyonu
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
ÖKİS	: Ön Kamara ilişkili İmmün Sapma
RA	: Romatoid Artrit
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
LİÜ	: Lensin İndüklediği Üveit
IRBP	: İnterfotoresptöre Bağlanan Protein
SUN	: Standardisation of Uveitis Nomenclature
GİB	: Göz içi Basıncı
TNFR	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
HE	: Hematoksilen Eozin
Anti-VEGF	: Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

* *Simgeler ve kısaltmalar metinde geçiş sıralamasına göre sıralanmıştır.*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, tavşanlarda endotoksin ile oluşturulmuş üveit modelinde sistemik ve intravitreal infliksimab tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: 2-2.5 kg'lık 28 adet Yeni Zelanda albino tavşanı dört gruba eşit olarak bölündü. Grup 1'e intravitreal 0.1 cc salin, grup 2'ye intravitreal 2 µgr/ 0.1 cc lipopolisakkarit, grup 3'e intravitreal 2 µgr/ 0.1 cc lipopolisakkarit ve intravitreal 2mg/ 0.1 cc infliksimab ve grup 4'e intravitreal 2 µgr/ 0.1 cc lipopolisakkarit ve sistemik 5 mg/kg infliksimab uygulandı. Klinik değerlendirme, biyokimyasal analiz (aköz hümör ile vitreusta protein ve TNF- α düzeyleri) ölçümleri ile histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Tedavi sonrası klinik üveit skoru Grup 4'te Grup 2'ye göre daha düşük saptanırken, (p=0.006) Grup 3 ile Grup 2 arasında fark izlenmedi (p=0.016). Aköz protein seviyesi kontrol grubuna göre her 3 grupta fazla saptanırken (p<0.001); Grup 2, 3 ve 4 arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). Aköz hümör TNF- α düzeyi Grup 3'te Grup 4'e ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olarak tespit edildi (p=0.002, p=0.003). Vitreus protein düzeyleri ve TNF- α konsantrasyonları gruplar arasında farklı saptanmadı (p=0.026, p=0.101). Doku ve lümen histopatolojik değerlendirmelerinde en şiddetli enflamasyon Grup 3'te görüldü (p<0.001); Grup 4'te Grup 2 ve 3'e göre doku enflamasyonu azalmışken (p<0.001, p=0.001) lümen enflamasyonu açısından Grup 2 ile fark yoktu (p=1.00).

Sonuç: İntravitreal 2mg/kg infliksimab EİÜ modelinde paradoksik olarak enflamasyonu şiddetlendirirken sistemik 5mg/kg infliksimab tedavisi inflamasyonu hızlı ve etkin bir şekilde geriletmektedir.

Anahtar kelimeler : Endotoksin, infliksimab, intravitreal, üveit

COMPARISON EFFICACY OF SYSTEMIC AND INTRAVITREAL INFLIXIMAB TREATMENT IN ENDOTOXIN INDUCED UVEITIS MODEL

Summary

Purpose: In this study, we aimed to compare efficacy of systemic and intravitreal infliximab treatment in an experimental model of endotoxin-induced uveitis.

Methods: Twenty-eight white New Zealand rabbits, weighing 2-2.5 kg, equally divided into 4 groups. Group 1 received intravitreal injection of 0.1 cc saline, group 2 received intravitreal injection of 2 µgr/ 0.1 cc lipopolysaccharide (LPS), group 3 received intravitreal injection of 2 µgr/ 0.1 cc lipopolysaccharide (LPS) and 2 mg/0.1 cc infliximab, group 4 received intravitreal injection of 2 µgr/ 0.1 cc lipopolysaccharide (LPS) and intravenous 5 mg/kg infliximab. Clinical, biochemical (protein levels and TNF- α concentrations in aqueous humour and vitreous) and histopathological evaluation were performed.

Results: Clinical examination score was lower in group 4 compared with group 2 ($p=0.006$); but there was no significant difference between group 2 and group 3 ($p=0.016$). In group 1, aqueous humour protein levels were significantly lower than the other groups ($p<0.001$), whereas there were no significant difference between group 2,3 and 4 ($p>0.05$). In group 3, aqueous humour TNF- α concentration measured significantly higher than group 4 and 1 (respectively $p=0.002$, $p=0.003$). In vitreous protein levels and TNF- α concentrations; there were no significant difference within each group (respectively $p=0.026$, $p=0.101$). In histopathological evaluation of uveal tissue and lumen, the highest inflammation was determined in group 3 ($p<0.001$). In group 4, histopathological evaluation of uveal tissue was lower than group 2 and 3 ($p<0.001$, $p=0.001$); whereas there was no difference in lumen inflammation between group 4 and 2 ($p=1.00$).

Conclusion: Intravitreal 2 mg/kg infliximab exacerbates inflammation in EIU whereas systemic 5 mg/kg infliximab treatment suppresses inflammation effectively and rapidly.

Keywords: Endotoxin, infliximab, intravitreal, uveitis

GİRİŞ VE AMAÇ

Üvea gözün pigmentli ve damarlı orta tabakasıdır. Anatomik olarak iris, silier cisim ve koroid dokularını tanımlamakta ve iltihabına "üveit" denmektedir. Bununla birlikte bu terim günümüzde sadece üveayı değil aynı zamanda komşuluğunda bulunan yapıları da tutan birçok intraoküler enflamasyon formunu tanımlamak için kullanılır. Enflamasyonun göz dokularında meydana getirdiği bir dizi değişiklikler görmeyi etkileyerek, görme düzeyinin kalıcı olarak azalmasına neden olabilir (1).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, üveit insidansı 17-52/100.000 olup prevalansı 38-714/100.000'dir (2-5). İnsidans ve prevalansı dünya üzerinde coğrafik lokasyonlara göre değişmektedir. Erkek ve kadınlar çoğunlukla eşit etkilenmekle birlikte, bazı üveit tiplerinde (HLA- B27 ilişkili üveitte erkek predominansı ve juvenil idiopatik artritte kadın predominansı mevcuttur) bu eşitlik bozulabilir. Genel olarak 20-50 yaş arası popülasyonu etkilemekte olup, 10 yaşından küçük çocuklarda ve 70 yaşından büyük erişkinlerde nadir olarak görülür (2,3). Çocukluk çağı üveitleri nadir de olsa kalıcı görme kaybına neden oldukları için önemlidir (5). Gelişmiş ülkelerde legal körlüklerin %10'undan sorumludur (6).

Tedavi edilmemiş veya kötü yönetimli üveit vakalarında oküler enflamasyonun tahribat edici etkisi yüksektir. Üveit; kistoid maküla ödemi, katarakt, glokom gibi ciddi sekillere neden olur (1). Batı ülkelerinde vakaların %35'i hastalık neticesinde legal olarak kör ve görme engellidir (6). Bu nedenle hastalığın patofizyolojisinin aydınlanması ve etkin tedavi yöntemlerinin bulunması elzemdir.

Endotoksinle indüklenen üveit (EİÜ); deney hayvanına subletal dozda lipopolisakkarid (LPS) verilmesiyle genelde 24 saat sonra pik yapan, göze lokalize enflamatuvar cevapla karakterize akut fakat geçici olaydır. İlk olarak Lewis ratlarında gösterilmesine rağmen bugün birçok hayvana uygulanabilmektedir (7). EİÜ bir akut üveit modelidir ve bu model hastalığın hem patofizyolojisinin hem de potansiyel tedavisini araştıran çalışmalarda kullanılmaktadır (7).

EİÜ iristeki kan damarların vazodilatasyonu, iris kan bariyerin yıkımı, damarsal geçirgenliğin artması, plazma proteinlerin damar dışına sızması, ön kamaraya iltihabi hücre infiltrasyonu, hümeör aközde (HA) artmış sitokin, kemokin, prostoglandin, lökotrien ve oksijen radikalleri ile karakterizedir (8-11).

Üveit gelişiminde birçok proenflamatuvar rol oynasa da en erken ve kritik rolün “Tümör nekroz faktör α ” (TNF- α)’ya ait olduğu düşünülmektedir (11). TNF- α , vücutta enflamasyon ve immünitede anahtar rolü oynayan 17 kilodalton (kDa) ağırlığında bir sitokindir. Tavşan ve ratlarda yapılan endotoksin ile oluşturulmuş üveit modellerinde TNF- α ’nın HA’da ve serumda artmış olduğu gösterilmiştir (12-14). Ayrıca; intravitreal TNF- α enjeksiyonunun, tavşan ve ratlarda üveiti tetiklediği izlenmiştir (15,16). İnsanlarda yapılan çalışmalarda serumda artan TNF- α düzeyleri ile tekrarlayan kronik ataklar ilişkili bulunmuştur (17). Bu sebeple TNF- α düzeyini azaltacak ve fonksiyon görmesini engelleyecek ajanların kullanımı intraoküler enflamasyonların tedavisinde direkt patogenezde aktif rol alan sitokini hedef aldığından mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir.

İnfliksimab kanda çözünmüş halde bulunan ve membrana bağlı TNF- α ’ya bağlanıp etkisini inhibe eden insan-fare şimerik bir monoklonal antikordur. İnfliksimab,

günümüzde aktif olarak romatoid artrit (RA) (18), Crohn hastalığı (19), ülseratif kolit (20), Behçet hastalığı (21), ankilozan spondilit (22), psöriazis (23) ve psöratik artiritin (24) tedavisinde kullanılmaktadır. İnfliksimab tedavisi sistemik veya intravitreal olarak uygulanabilir. Sistemik tedavi genellikle 3-10 mg/kg değişen dozlarda kullanılır. Literatürde bu hastalıklarla ilişkisi oküler enflamasyonlarda intravenöz infliksimab tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir (25-28).

Uzun dönem sistemik TNF- α blokörü kullanan hastalarda birçok ciddi yan etki görülmüştür (29-38). Oftalmolojide son zamanlarda birçok ajanın intravitreal uygulanımı pratiğe girmiştir. Triamsinolon, ranibizumab, pegaptanib, bevacizumab etken maddeli ilaçlar minimal yan etkileriyle intravitreal olarak uygulanmaktadır. Benzer şekilde infliksimabın intravitreal uygulanımı ile sistemik yan etki riski minimize edilerek göz içinde terapötik doza ulaşılabilir.

Hayvanlarda oluşturulan EİÜ modeli, üveit patofizyolojisini anlamak ve tedavi seçeneklerini araştırmak için oldukça sık kullanılmaktadır. Literatürde sistemik olarak uygulanan infliksimabın ciddi yan etkilerinden kaçınmak adına, üveit modellerinde göz içine intravitreal olarak uygulanmış ve etkili olduğu (39-41) gösterilmiş olsa da yapılan bazı çalışmalarda sistemik tedavinin üstünlüğü mevcuttur (13).

Bu çalışmanın amacı, tavşanlarda EİÜ modelinde sistemik ve intravitreal olarak infliksimab tedavisi uygulandıktan sonra; klinik, biyokimyasal (HA ve vitreusta, TNF- α konsantrasyonu ve protein düzeyi ölçülmesi) ile histopatolojik değişiklikler değerlendirilerek tedavi grupları arasındaki farkları araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. ÜVEA

1.1. Üvea Anatomisi

1.1.1 İris

İris, üveal dokunun en önde yerleşen kısmını oluşturmaktadır. Kornea ile lens arasında yer alan, HA içinde asılı durumda bulunan, iris kökü ile silier cisme bağlı olan yaklaşık 21 mm çapında ince, kontraktil ve pigmentli bir diyaframdır (42,43). İris yüzeyi normalde kriptalar ile girintili ve çıkıntılı bir yüzey yapısına sahiptir.

İrisin küçük arter çemberini içeren iris kolareti, stromayı pupiller ve silier olmak üzere iki bölgeye ayırır. Pupiller bölge, sfinkter ve dilatatör kası içermektedir. Sfinkter pupilla pupiller kenara komşu, 1 mm genişlikte bir düz kas demetidir, derin stromada serbest olarak bulunur ve parasempatik innervasyon alır. Aydınlık, konverjans ve uyku bu kası uyaran fizyolojik koşulların başlıcalarıdır. Dilatatör pupilla kası ise nöroepitelyal kökenli miyoepitelyal hücrelerden oluşur. Innervasyonu servikal sempatik gangliyondan gelen miyelinsiz sempatik liflerle sağlanır. Karanlık ve sempatik aktivite bu kası uyaran fizyolojik koşulların başlıcalarıdır.

İris, pupillanın ışıktaki daralma ve karanlıkta genişleme özelliği nedeniyle, göze giren ışık miktarını ayarlama ve sferik aberasyonları azaltma yeteneğine sahiptir. Pupilla çapı, 1-8 mm arasında değişebilmektedir. Pupilla, retinaya düşen ışık miktarını 16 kat değiştirerek görsel adaptasyona katkıda bulunmaktadır (43).

1.1.2 Silier Cisim

Silier cisim, koroidin öne doğru üçgen şeklindeki uzantısıdır. Bu üçgenin yüzleri; sklera, vitreus, lens ve arka kamara ile komşudur. Önde pars plikata ve arkada pars planadan oluşur. Pars plikata 2 mm genişlikte ve ışınal dizilmiş yetmiş kadar silier çıkıntıdan oluşur. Silier çıkıntılar orta kattaki damarsal silier stroma ve bunu çevreleyen iki sıra halinde dizilmiş silier epitel ile kaplıdır. İç katı pigmentli epitel, dış katı ise pigmentsiz epitelden oluşmaktadır. Dış pigmentsiz epitel katının hücreler arası

duvarında kan aköz bariyerine (KAB) bağlı olarak HA oluşur. Pars plana, pars plikata ile ora serrata arasında uzanan 4 mm genişliğinde bir zondur. İç katı kübik epitel hücreleri, dış katı ise pigmentsiz epitel hücrelerinden oluşur. Pigmentsiz epitel hücreleri, asit mukopolisakkarit salgılayarak vitreusun ana maddesini sağlar. Silier cisim elastik lif, damar ve melanositlerden zengin yumuşak bağ dokusudur ve silier kasları içermektedir. Silier kaslar skleraya paralel uzanan ve sklera mahmuzuna tutunan longitudinal demetler, ışınal seyreden radial demetler ve pupillaya paralel seyreden sirküler demetlerden oluşmuştur. Silier kaslar akomodasyonda görev alır, lensin kırıcılık indeksi üzerinde yaptığı değişikliklerle optik sistemde önemli bir rol oynar (44).

1.1.3 Koroid

Koroid, üveanın en geniş arka parçasıdır. Nöroretina ile skleral kılıf arasındadır. Önde koroidal stroma ile silier stromanın birleştiği sınır olan ora serrata ile biter. Kalınlığı ora serratada 0.10 mm iken optik sinire yaklaştıkça 0.22 mm'ye ulaşır. Koroid, vücudun en fazla kan dolaşımına sahip dokusudur. Göze gelen toplam kanın %85'i koroidi beslemektedir. Koroid gözde en fazla metabolik aktiviteye sahip olan retina dış katlarının oksijenizasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar (44, 45).

2. TEMEL İMMÜNOLOJİ

2.1. Temel Kavramlar

Genel olarak bağışıklık cevabı patolojik bir organizma, toksik bir madde, hücresel artık ya da neoplastik hücre gibi saldırgan bir durumdan vücudun kendini korumak için kullandığı bir dizi hücresel ve moleküler olayı içermektedir (46,47).

2.1.1 Bağışıklık Sistemi Elemanları

Nötrofiller

Polimorfonükleer lökosit de denir. Etkili fagositoz kapasiteleri ile dokuları temizlerler. Deneysel modellerde konjonktiva, sklera, kornea, vitrenin bakteriyel enfeksiyonlarında dokuları infiltre ederler. Ayrıca lipopolisakkarit tarafından uyarılan enflamasyonda ve oküler dokuların çeşitli bölgelerine sitokin enjeksiyonu yapıldıktan sonra da ortaya çıkan inflamasyonda temel hücredir (48, 49).

Bazofil ve Mast Hücreler

Bazofiller dokulardaki mast hücrelerinin kandan gelen karşılıklarıdır. 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. (48, 49).

Monosit ve Makrofajlar

Monositler dokudaki makrofajların kan dolaşımındaki eşdeğerleridir. Hücre artıklarını ortadan kaldırmak, T lenfositlerine antijen sunmak, enflamasyonda efektör hücre rolü oynamak başlıca görevleridir. Dokularda bekleyen monositler çeşitli sinyaller ile ‘Antijen Sunucu Hücreler’ (ASH) haline gelmekte, ek bazı sinyaller ile de efektör hücre halini almaktadır. Bakteriyel toksinler, antikor veya kompleman ile kaplı antijenlerin fagosite edilmesi, interlökin-1 (IL-1) ya da interferon γ (IFN- γ) gibi enflamasyonda salınan mediyatörler tarafından aktive edilirler.

Lenfositler

Küçük çaplı, büyük yoğun nükleuslu, kemik iliğindeki kök hücreden kaynak alan hücrelerdir. B lenfosit, T lenfosit, nonB nonT lenfosit olmak üzere üçe ayrılırlar (48).

Doğal Öldürücü Hücreler

Hedef hücreleri 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 (48) .

2.1.2. İmmün Aracılı Doku Hasarı

Antijene karşı oluşan immün yanıt yararlı olabileceği gibi zararlı da olabilir. Oluşan yanıt aşırıya kaçarsa veya uygunsuzsa istenmeyen doku hasarları oluşur. Hipersensitivite reaksiyonları (HSR) terimi bu tarzda aşırı ve uygunsuz immün yanıtlar için kullanılmıştır. Hipersensitivite ters giden yararlı bir immün yanıtın sonucudur. Dört tip HSR vardır. Üvea, dört tip aşırı duyarlılık reaksiyon tipini de gerçekleştirebilir (49-51) .

2.1.3. İmmün Cevabın Regülasyonu

Değişik hücre tipleri arasındaki hassas denge hemen hemen mükemmel bir bağışıklık sisteminde yer bulur. Bununla beraber kendini düzenleyen bu hassas dengedeki en ufak sapma bile kötü sonuçlara götürebilir. Konakçı için zararlı etkileri ortaya çıkaracak bir reaksiyon, otoantijenlere karşı immün cevabın artmasıdır. Bu durum otoimmünite olarak adlandırılır. Fakat vücut bunu tolerans adını verdiğimiz bir mekanizma ile önlemiştir.

İmmünolojik tolerans, kişinin spesifik bir antijene immün cevap geliştiremediği bir durumdur. Self-tolerans spesifik olarak, kişinin kendi doku antijenlerine immün cevap verebilirliğinin kaybını ifade eder.

Otoantijenlere immünolojik tolerans immün sistemin ana özelliğidir ve böylece immün sistem kendinden olanla olmayanı ayırt eder. Tolerans aktif bir süreçtir, merkezi ve periferik olmak üzere iki şekilde sağlanır. Merkezi tolerans self-reaktif T ve B lenfositlerin santral lenfoid organlarda maturasyonları sırasında delesyonunu ifade eder. Bazı otoreaktif hücreler merkezi tolerans sürecinden kaçabilir; bu durumda periferik tolerans devreye girer (52).

3. OKÜLER İMMÜNİTE

Gözün kendine has bir immün yapısı vardır. Bunun sebebi gözün, fonksiyonlarını ve yapısını korumak için bulundurduğu göz içi enflamasyonu kontrol eden çeşitli mekanizmalardır. Çeşitli deneyler, diğer bölgelerde cilt altına yerleştirildiğinde reddedilen çeşitli doku greftleri ve tümör hücrelerinin ön kamaraya yerleştirildiğinde reddedilmediğini göstermiştir (53). Doku uyumsuzluğu belirgin seviyede olsa da kornea transplantasyonunun farelerde ve insanlarda çok başarılı olması bunun bir başka göstergesidir. Gözde bu farklılığı 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 şunlardır:

1. **Kompleman inhibisyonu:** Membran kofaktör protein, decay accelerating factor, CD59 gibi kompleman sistemini kontrol eden faktörler komplemana bağımlı oluşan yıkımdan gözü korur.

2. **Klonal delesyon:** Fas ligand; iris, silier cisim, kornea ve retinada sürekli üretilmektedir. Bu ligand aracılığı ile antijen tanıyan Fas+ T hücrelerin yıkıldığı tespit edilmiştir (54,55).
3. **Klonal anerji:** HA'da, TGF- β 2 (T ve B hücre proliferasyonunu güçlü şekilde inhibe eder), serbest kortizol, IL-1 reseptör antagonisti gibi birçok immünomodülatör molekül bulunmaktadır. Uyarılmış T hücreleri HA içerisinde kültür edilip antijene maruz bırakıldıklarında proliferolamamakta ve IFN- γ gibi mediyatörleri sentezleyememektedirler.
4. **İmmün deviasyon:** Ön kamarasına allojenik tümör hücreleri konan fareler allojenik donörden alınmış cilt greftini reddetme yeteneğini kaybetmektedirler (56). Allojenik dokuya karşı gerçekleştirilecek olan geç tipte doku HSR durdurulmaktadır. Son çalışmalarda ön kamaraya yabancı protein enjeksiyonunun göz immün sistemini Th2 ya da humoral bir yanıtı doğru kaydırıldığı gözlenmiştir. Buna örnek deneysel otoimmün üveitte gözlenmiştir. Üveiti oluşturacak olan uyaran verilmeden önce ön kamaraya otoantijenin yerleştirilmesi üveitin gelişmesini engellemiştir (56).
5. **T-hücre supresyonu:** Ön kamara ilişkili immün sapma (ÖKİS) oluşturulmuş olan farelerde, bu sapmayı oluşturan T hücrelerini içeren dalakların başka farelere nakledilmesi bu farelerde de antijene karşı gecikmiş tip HSR'nin oluşmasını engellemektedir (56). Ön kamaraya yerleştirilmiş olan antijen immün sistemin gecikmiş tipte immün yanıtı engelleyecek tarzda antikor üretmesine neden olmaktadır. Deneysel çalışmalar göstermektedir ki gözde eriyen bir sinyal ya da antijene bağlı ASH kana karışınca dalağa gitmektedir. Dalakta ÖKİS'i düzenleyen CD8+ T hücreleri üretilmektedir. Bunların bazıları TGF- β salgılamakta ve CD4+ T hücre aktivasyonunu lokal ve sistemik engellemektedir. ÖKİS oluşumunda göz ve dalağın ortak fonksiyonunu gösteren çalışmalarda, antijen verildikten sonraki ilk 3 gün içerisinde göz ya da dalağın alınması ÖKİD yanıtının oluşmasını engellemektedir (57).

3.1 Oküler Enflamasyon Mekanizmaları

Intraoküler enflamasyonlar travma, enfeksiyon gibi ekzojen nedenlerle veya büyük çoğunluğunu otoimmün mekanizmaların oluşturduğu endojen yolla gelişebilir. Otoimmün mekanizmalarla oluşan üveitlerin patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır. Gözün dış yüzü koruyucu ve immünolojik bir bariyer olan konjonktiva ile sarılırken iç kısmı ise ön kamara ve retina makromoleküllerin girmesini önleyen KAB'e sahip vasküler yapıyla donatılmıştır. Kan aköz bariyeri; nonpigmente epitel hücreleri arasındaki zonula okludens ve iris damarlarındaki endotel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (51).

Enflamasyon gözde kan-aköz ve kan-retina bariyerinin kırılmasına neden olarak geçirgenlik artışına yol açar. Bu durum, enflamatuvar hücrelerin ve makromoleküllerin ön kamaraya geçişine neden olmaktadır. Enflamatuvar hücrelerce salınan sitokin ve kemokinler daha fazla hücrenin bölgeye gelmesine ve enflamasyonun şiddetlenmesine yol açar. Kan aköz bariyerinin kırılması intraoküler enflamatuvar olaylarda en önde gelen etkilerden biridir. Örneğin endotoksin enjeksiyonunu takiben 1-6 saat içinde KAB'nin bozulduğu ve HA protein konsantrasyonunda artış olduğu izlenmiştir. Bu olay birkaç gün göz içine hücre akışına neden olmaktadır (51).

Deneyisel üveitlerin immünohistolojik incelemelerinde enflamasyonun erken döneminde baskın hücre tipini T hücrelerin oluşturduğu, bununla birlikte makrofaj ve lökosit gibi diğer enflamatuvar hücrelerin de göç ettiği izlenmiştir. Enflamatuvar hücrelerden, bu hücreler arasındaki iletişimden sorumlu polipeptidler olan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β , IFN- γ) salınmaktadır (58). 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 (ICAM-1) aracılığı ile yapışmaktadır (51).

Göz içi enflamatuvar hastalıklarda immün yanıt ya antijene özgül ya da özgül olmayan yanıt şeklindedir (59). Van Dooremaal, 1870'li yıllarda, genetik olarak vücut ile bağdaşmayan tümör hücrelerinin ön kamaraya transplantı sonucu büyümeye devam ettiklerini, fakat aynı durumun subkutan veya vücudun diğer bölgelerine

implantasyonunda izlenmediğini ilk olarak bildirmiş olsa da ön kamara ile ilgili sapma terimi ilk defa Niederkorn ve Streilen tarafından 1980’li yıllarda kullanılmıştır (60,61).

Ön kamara kapalı bir sistem ve sıvı dolu olması nedeni ile göz içinde yer alan immün sistem hücreleri arasında haberleşmeyi kolaylaştırıcı bir yapıya sahiptir. Aslında protein içeriği seruma göre daha düşük olmasına rağmen ön kamara sıvısı immünsupresif sitokinler, nöropeptidler ve kompleman inhibitörleri gibi immün sistemi etkileyecek olan pek çok biyolojik faktörler içerir (59). Göz içinde yerleşmiş, gelişmiş bir lenfatik sistem yoktur. Bu yüzden ön kamaradaki antijenik maddelerin temizlenmesi trabeküler ağdaki endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından endositoz yoluyla olmakta ve buradan venöz dolaşıma geçerek bağışık yanıtın oluşma süreci tamamlanmaktadır. Silier cisimdeki porlu yapıya sahip kapiller ağ, büyüklüklerine göre kimi parçacıkların geçişine izin verirken, pigmente ve nonpigmente epitelyum arasındaki hücreler arası sıkı bağlantılar ön kamaraya makromolekül geçişine daha zorlu bir engel oluşturmaktadır. Silier cisimde ise, iki epitel tabakası arasında bol miktarda bulunan Langerhans hücrelerine benzer dendritik hücreler, göz içinde ASH görevini görmekte ve bağışık yanıtın oluşmasına yol açmaktadır (57). Normal şartlarda iris, silier cisim ve gözün diğer yapılarında lenfositler ve granülositler bulunmaktadır (62).

Vitreusun immün yapısı ön üveaya çok büyük benzerlikler göstermektedir. Ek olarak, vitreusun elektrostatik yüklü jel yapısı, antijenler ve lökositler için uygun bir yapışma noktası olarak işlev görebilir. Ayrıca, tip II kollajenden zengin olduğu için, özellikle bu kollajene karşı bağışık yanıtın baskın olduğu hastalıklarda otoantijen görevi görebilir (57).

Arka üveanın immünolojik özellikleri ise ön üveada olduğu kadar iyi bilinmemektedir. Burada da iyi gelişmiş bir lenfatik drenaj olmamasına rağmen, hem retina hem de koroid, antijen sunan hücreler açısından zengin bir yapıya sahiptir. Retinanın tüm katları arasında dağılmış olan mikrogliya hücreleri uyarılar karşısında hem fiziksel özelliklerini değiştirme, hem de göç etme yetenekleri ile iyi bir antijen sunan hücre yeteneğine kavuşabilmektedirler. Koroid ve koryokapillaris makrofajlar ve dendritik hücrelerden zengindir. Retina pigment epitelinin, MHC-2 moleküllerini içermesi T hücreleri ile etkileşime girebildiklerini düşündürmektedir (59).

Oküler immün imtiyazın sağlanmasında etkili mekanizmalar; immünolojik yadsıma, göz kaynaklı antijenlere karşı periferik tolerans ve intraoküler immünsupresif mikroçevredir (45).

İmmünolojik yadsıma: İntraoküler lenfatik drenajın yokluğu ve normal korneal stromada bulunan dendritik hücrelerin ile makrofajların MHC-2 eksprese etme ve T hücrelerini uyarma kabiliyetlerinin bulunmaması gibi faktörlere bağlı olarak, gözden kaynaklanan antijenlerin immünojenitesi düşüktür. Ayrıca iriste, retinal mikroglia ve Müller hücrelerinde de MHC-2 molekülleri bulunmamaktadır (62).

Cevresel tolerans: Trabeküler ağdan sistemik dolaşıma katılan ve dalağa ulaşan antijen taşıyan hücreler, burada ÖKİS denilen mekanizmaya özgü özel bir hücre grubu olan T regülatör hücrelerin aktivasyonuna neden olurlar. CD4+ T regülatör hücreler sekonder lenfoid organlarda, T hücrelerinin Th1 efektör hücrelerine farklılaşmasını ve aktivasyonunu baskımlarken, CD8+ T regülatör hücreler göz dahil perifer organlarda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu gibi Th1 aracılı immüniteyi baskımlarlar (62).

Lokal intraoküler immünsupresif mikroçevre: Pasif olarak endotel hücrelerinde ve oküler pigment epitel katında olan sıkı kan-doku bariyerlerinin yanı sıra aktif olarak gözde doğal ve adaptif immün yanıt hücreleri ile mediyatörlerini baskımlayacak hem çözünür hem hücre zarına bağlı immünomodulatör moleküller bulunur. Bu immünsupresif mikroçevrenin oluşturulmasında özellikle HA'de çözünür halde bulunan TGF- β 2, α -MSH, vazoaktif intestinal peptid, trombospondin, makrofaj migratuar inhibitor faktör ve IL-1 ile oküler parenkimal hücrelerin yüzey reseptörlerinden CD95 (Fas), membran assosiye inhibitör kompleksi (CD55, CD59, CD46) ve iris pigment epitel hücrelerinin eksprese ettiği CD86 da çok önemlidir. Sonuçta oküler mikroçevre, efektör T hücre fonksiyonunu baskımlayarak ve işgalci T hücrelerini T regülatör hücrelere dönüştürerek, ayrıca nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü hücreleri inhibe ederek hücrel immüniteyi baskımlamaktadır (60,63).

4. Üveit Oluşum Sebepleri

İnsanlarda mekanizması bilinen üveit tipleri arasında üç ana sebep öne çıkmaktadır. Bunlar travma, otoimmün reaksiyon ve enfeksiyöz ajana cevaptır.

Travmayla ilişkili üveit bir penetran yaralanma sonrasında ortaya çıkabilir. Toleransın yıkılması nedeniyle otoantijenlere karşı oluşan direkt cevap veya oküler yapılara hasar sonucunda ortaya çıkan otoantikörlara sekonder bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Enfeksiyöz üveitte görülen enflamatuvar cevap iki şekilde oluşabilir. Ya toksinler gibi patojenin ürettiği zararlı ajanlara karşı reaksiyon ya da patojenin kendisine karşı bir immün yanıt şeklindedir. Bazı durumlarda, belli bir patojene karşı oluşan bir yanıt, antijenik yapıdaki benzerlik veya çapraz reaksiyon nedeniyle otoantijenlere karşı bir reaksiyona neden olabilir.

Bazı HLA gruplarının çeşitli üveit tablolarında daha yüksek oranda görüldüğü bilirse de hangi mekanizmalarla göz içi enflamasyonun oluşumunda HLA moleküllerinin rol oynadığı bilinmemektedir. Ön üveitte HLA-B27, Behçet hastalığında HLA-B51, Birdshot korioretinopatisinde HLA-A29 birliktelikleri yüksek oranlarda bildirilmiştir (64).

5.Deneysel Üveit Modelleri

İntraoküler enflamasyonun farklı mekanizmaları içermesi nedeniyle hastalığın değişik formlarının patogenezinin ve tedavi yaklaşımlarının anlaşılması için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. İnsan üveitlerine paralel hayvan modelleri yakın geçmişte oluşturulmuştur. Bu hayvan modelleri üveit patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni terapötik ajanların geliştirilmesine ve test edilmesine imkan sağlar.

Endotoksinle indüklenen üveit (EİÜ)

Endotoksinle indüklenen üveit; deney hayvanına subletal dozda lipopolisakkarid verilmesiyle genelde 24 saat sonra pik yapan göze lokalize enflamatuvar cevapla karakterize akut fakat geçici olaydır. İlk olarak Lewis ratlarında (7) gösterilmesine rağmen bugün birçok hayvana uygulanabilmektedir (8,9). EİÜ bir akut üveit modelidir ve bu hastalığın hem patofizyolojisinin hem de potansiyel tedavisini araştıran çalışmalarda kullanılmaktadır (7-9).

Endotoksinin saf kimyasal formuna lipopolisakkarit denilmektedir. Gram negatif bakteri duvarı, protein ve fosfolipitten oluşan iç duvar ve özgül bir yapıya sahip dış duvardan oluşmaktadır. Endotoksin, gram negatif bakteri dış duvarının temel

komponentini oluşturmakta olup dış duvarın fiziksel bütünlüğü ve fonksiyonu için esansiyeldir.

Endotoksin pirojenik özellikte olup kompleman sistemini uyarır. B lenfosit, makrofaj, granülosit aktivasyonuna neden olur ve sitokin salınımını sağlar. Enjeksiyon subkutan, intraperitoneal, intravenöz, intravitreal ve ayak tabanı yoluyla yapılabilir. Sistemik verildiğinde üveit bilateral seyretmekte olup kan aköz bariyeri saatler içinde (1-6 saat) hızla tahrip olmakta ve 24. saatte hücresel infiltrasyon en üst seviyeye çıkmaktadır. Endotoksin uygulamasından 24 saat sonra iriste kan damarların vazodilatasyonu, iris kan bariyerin yıkımı, damarsal geçirgenliğin artması, plazma proteinlerin damar dışına sızması, ön kamaraya iltihabi hücre infiltrasyonu, HA artmış sitokin, kemokin, prostoglandin, lökotrien ve oksijen radikalleri ile karakterizedir (8-11). Intravitreal uygulamalarda enflamasyonun daha şiddetli seyrettiği ve tekrarlayan enjeksiyonlara karşı toleransın geliştiği belirtilmiştir (65).

EİÜ modelinde, üveitte aktive olan sitokin, adezyon molekülleri, kemotaktik faktörler ve bunların farmakolojik inhibitörlerinin araştırılmasında önemlidir. İdiyopatik nonspesifik üveitlerin etiyopatogenezinin aydınlatılmasında önemli bir modeldir.

Melaninle İndüklenen Deneysel Üveit

Son yıllarda geliştirilen bu model özellikle gözün ön segmentini etkileyerek insanlardaki ön üveiti taklit eder. Pertussis toksini ile emülsifiye edilmiş ve üveitojenik melanin proteinleri ile immünize edilmiş şekilde Lewis ratlarında oluşturulabilir. İmmünizasyondan iki hafta sonra ratlarda ön üveit gelişir. İnsan ön üveitlerindeki gibi hiperemi, miyozis, ön kamarada bulanıklık ve HA'de hücreler izlenir. Histopatolojik olarak ön ve arka kamarada eksuda ve enflamatuar hücreler görülür. (66).

Lensin indüklediği üveitler (LİÜ)

Klinik olarak lense bağlı üveitler, lens kapsülünün hasarlanmasını takiben büyük miktarda lens proteininin immün sistemle karşılaşp reaksiyon oluşturmasıyla başlar. Bu reaksiyon örneğın travmatik intraoküler yaralanmaları takiben de ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan enflamatuar reaksiyonun lens proteinine otoimmün cevap olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Hayvanlarda lens proteiniyle immünizasyon sonrası lens kapsülü

yapay olarak parçalanarak bu model çalışılmıştır. Klinik olarak ön kamarada enflamasyon ve bulanıklık ile karakterizedir (67).

Deneyisel otoimmün üveit

Otoimmün göz hastalıkları için deneyisel otoimmün üveit önemli bir modeldir. İnsan arka üveitlerine benzerlik göstermekte ve klinik olarak arka segmentin muayenesine izin vermesinden ötürü yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine imkan sağlamaktadır. Retinal S-Antijeni, interfotoreseptöre bağlanan protein (IRBP), rodopsin, rekoverin, fosfodusin, konkanavalin a üveitojenik antijenlerdir. Kullanılan hayvana bağlı olarak immünizasyondan 10-21 gün sonra aktive olan enflamatuvar hücreler deney hayvanlarının gözlerindeki retinal proteinlere saldırırlar (68). Ön kamarada hücre, katarakt, posterior sineşi, vitreusta hücre ve perivasküler kılıflanma gibi bulgular ortaya çıkar (69). T hücre bağımlı bir hastalıktır (70).

6.ÜVEİT

6.1. Tanımı

Üveit sözcük olarak değerlendirildiğinde, üvea dokusunun enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanabilir. Aslında üvea sözcüğü Yunanca'da üzüm anlamına gelen “uva”dan gelmekte ve esas olarak gözün kanlanması sağlayan iris, silier cisim ve koroid dokularını tanımlamakta ve “-it” veya “-itis” ekleri ile de bu dokuların enflamasyonu anlatılmaktadır. Bununla birlikte bu terim günümüzde sadece üveayı değil aynı zamanında komşuluğunda bulunan yapıları da tutan birçok intraoküler enflamasyon formunu tanımlamak için kullanılır (59).

6.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, üveit insidansı 17-52/100.000 olup prevalansı 38-714/100.000'dir (2-5). İnsidans ve prevalans dünya üzerinde coğrafik lokasyonlara göre değişmektedir.

Üveitlerin ancak yarısında etiyoloji saptanabilmektedir. Etiyolojisi saptanamayanların %25'inde olası hastalıktan şüphelenilmekte, geriye kalan %25'inde

ise enflamasyon kaynağı ortaya çıkarılamamakta ve idiyopatik olarak kalmaktadır (71). Bu oran araştırmaların yapıldığı kliniklere göre farklılıklar göstermektedir.

Ön üveitler, sık karşılaşılmakla beraber, tedaviye iyi yanıt verir. Yapılan çalışmalarda, tüm üveit hastalarının içinde ön üveit oranı %92 iken, bir başka çalışmada ön üveit oranı %38 olarak izlenmiştir (72,73). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ön üveit oranı %52,5 olarak tespit edilmiştir (74).

Orta üveitler, sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri tutar. Tüm üveitlerin %4- 16'sını oluşturur (75). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %6,7 olarak verilmiştir (74). Hastalık %85 oranında çift taraflı görülmekte ve %28 oranında sistemik hastalıkla birliktelik göstermektedir (73).

Arka üveitler, tüm üveitlerin %14'ünü, panüveitler ise %9'unu oluşturmaktadır (3). Ülkemizde bu oranlar sırasıyla %12,7 ve %28,1 olarak bulunmuştur (74). Amerika'da yapılan üveit paternleri ile ilgili çalışmada, arka üveit oranı %18 olarak bulunmuştur (73).

6.3. Sınıflandırma

Hastalıkların iyi sınıflandırılması hem tanı, hem de takip ve tedavi açısından büyük kolaylıklar sağlayabilmektedir. Üveitlerin çok değişik klinik bulgular göstermesi ve çoğu zaman bu bulguların tam olarak birbirinden ayırt edilememesi nedeniyle tüm ihtiyaçlara cevap verebilen tek bir sınıflamanın yapılabilmesi mümkün olmamıştır (59).

Literatürde en sık yapılan sınıflandırma, enflamasyonun yerleştiği anatomik bölgeye göre yapılan sınıflandırmadır (76). Üveitlerin farklı sınıflandırma şekilleri Tablo 1'de verilmiştir.

Üveit tablosunun tanı, takip ve tedavisinde böyle bir sınıflama faydalı olsa da, bu sınıflamaların kesin sınırlarla birbirlerinden ayıramadığı bilinmelidir.

Tablo 1. Üveitlerin sınıflandırılması

Anatomik	Etiyolojik	Klinik Seyir	İnflamatuvar Yanıt	Yaş Grubu
Ön	İdiopatik	Hiperakut	Granülamatöz	Çocukluk Çağı
Orta	Enfeksiyöz	Akut	Non-Granülamatöz	Genç
Arka	Non-enfeksiyöz	Kronik		Genç Erişkin
Panüveit		Tekrarlayan		Yaşlılık Çağı

6.3.1. Ön Üveitler

Primer enflamasyon odağı iris ve silier cisim olup, ön kamaraya sınırlı enflamasyon iritis, enflamasyon lens arkası alana yayılmış ise iridosiklit olarak da isimlendirilir.

Akut anterior üveit en sık görülen formdur ve batı ülkelerinde %75-90 oranında görülürken, Asya popülasyonunda üveitlerin yalnızca %25-50'sini teşkil eder. Birçok hastada tek atak şeklinde görülür ve uygun tedavi ile iyileşme sonuçlanır, ancak nadir olarak rekürren veya kronik forma dönebilir (77).

Başlıca semptomları kızarıklık, sulanma, fotofobi, görme azalması ve ağrıdır (45).

Ağrı: Genellikle silier cismin spazmıyla ilgilidir ve spazmın şiddetiyle artar. İridosiklitte siklit komponenti ne kadar ağır basarsa ağrı da o kadar şiddetli olur. Ağrı trigeminal sinirin yayıldığı bölgeye ve periorbital alana yayılır. Sikloplejikler silier cismi istirahate sevk ettiklerinden ağrıyı da azaltırlar. Ayrıca, uyum ve pupilla hareketleri de ağrıya yol açtıklarından dilatasyon, ağrıyı azaltıcı etkiye sahiptir (45).

Fotofobi ve lakrimasyon: Işık pupilla hareketine yol açtığından, silier cismin kasılmasına yol açarak ağrıyı başlatabilir. Lakrimasyon ise trigeminal irritasyon sonucudur (45).

Görme azalması: Orta seviyelerde görme azalması olabilir. Nedeni, ortamdaki iltihabi hücre ve reaksiyonlara bağlı bulanıklıktır. Maküla ödemi görme azalmasının önemli bir diğer nedenidir (45).

Hiperemi: Hiperemi, silier enjeksiyon adını alır. Özelliği genişlemiş damarların limbustan ışınsal olarak ayrılmasıdır. Bu damarlar ön silier arterlerin rekürren dallarından oluştuğu için, bu tip hiperemiye derin hiperemi de denir ve vazokonstriktör damlalara cevap vermemesiyle yüzeysel hiperemiden ayrılır. Dilatasyon histamin ve serotonin gibi maddelerin açığa çıkmasının sonucudur (45).

Pupiller değişiklikler ve iris: Miyozis tipiktir ve prostaglandinler nedeniyle oluşur. Ayrıca iris stromasında ortaya çıkabilecek ödem iris yapısını silikleştirebilir. İris atrofisi, kendisini sektöryel olarak herpetik üveitte gösterir. Atrofik bölgelerde depigmentasyon görülür ve denervasyon olduğu için miyozis düzgün olmayabilir. Yaygın depigmentasyon heterokromik iridosiklit için tipiktir. İris üzerindeki veya pupilla kenarındaki nodüller genellikle granülomatöz hastalık belirtisi olarak kabul edilir (45).

Keratik presipitatlar: Ön kamaradaki mevcut enflamatuvar hücrelerin; iris pigmentleri ve fibrin gibi maddelerin kornea endoteli üzerine çökmesidir. Burada HA akışkanlığı azalmıştır. Granülomatöz iridosiklitlerde beyaz-gri renkte, daha iri yapıda ve daha az sayıda olabilirler. Keratik presipitatlar, genellikle remisyon dönemlerinde soluklaşır ve kaybolurlar, bazıları iz bırakabilir (45).

Ön kamara: HA normalde düşük seviyede protein vardır (10mg/100ml). Üveal damarların geçirgenliğinin bozulması sonucu damar dışına çıkan protein, HA bulanık bir görünüm verir. Bu durum KAB'nin bozulduğu kronik üveitler için tipiktir ve topikal steroidlere cevap vermez. Bu nedenle, bulanıklık akut bir iltihap bulgusu olarak düşünülmemelidir. Üveitlerde HA'ya proteinlerle beraber hücreler de geçer. Hücre sayısı, iltihabi aktivitenin şiddetini göstermesi bakımından önem taşır. Ön kamara bulanıklığı ve hücresi 0-4 pozitif (+) arasında değerlendirilir (45, 59). Standardization of

uveitis nomenclature (SUN) çalışma grubunun verilerine göre ön kamara hücre ve bulanıklık derecelendirilmesi Tablo 2’de ve 3’de verilmiştir (76).

Tablo 2. Ön kamara hücrelerinin SUN grubuna göre derecelendirilmesi

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

*Hipopiyonun varlığı yokluğu ayrıca belirtilmelidir.

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

Lens: Katarakt üveitte oldukça sıktır. Enflamasyonun kendisi veya steroid tedavisi neden olabilir. Arka subkapsüler kesafet olarak başlar ve ilerler (45).

Vitreus: Silier cisim ve koroid enflamasyonu hücrelerin vitreusa geçmelerine yol açar. Genel olarak vitreustaki hücre yoğunluğu en fazla iltihabi odak etrafındadır. Ön üveitlerde hücre yoğunluğu lens arkasında toplanmışken, arka üveitlerde arka vitreus ve alt kadrana toplanır. Akut enflamasyonlarda, genellikle vitreus içinde hücreler tek tek görülebilirken, kronik iltihaplarda kümelere ve kartopu görünümüne dönüşürler (45).

Tablo 3. Ön kamara bulanıklığının SUN grubuna göre derecelendirilmesi

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

Göz içi basıncı (GİB): Ön üveitlerin başlangıcında GİB düşük ölçülebilir. Bunun nedeni silier cismin enflamasyonu nedeniyle HA sekresyonunun azalmasıdır. Trabeküler

ağ etrafındaki enflamasyon veya açının hücre ve debrilerle blokajı GİB'ini yükseltebilir. Diğer GİB artışı nedenleri ise; ön yapışıklıklar, pupilla bloğu, arka yapışıklıklar, plazmoid aköz ve tedavide kullanılan steroidlerdir (59).

6.3.2. Orta Üveitler

Esas olarak retina ve koroidin uç perifer noktaları ile silier cismin arka kısmını tutan üveit tipidir. Enflamasyonun vitreusta belirgin olduğu kronik üveitlerdir. Bununla birlikte, ön segment, retina, optik disk gibi yapılar da mevcut enflamasyondan etkilenebilmektedir. Üveitlerin %4-16'sını oluşturlar (78). %85.8 oranında çift taraflı olup %28.5 oranında sistemik bir hastalıkla birlikte görülmektedirler (79).

Hastalar tipik olarak görmede azalma ve uçuşan noktalar görme yakınmasıyla başvurur. Seyrek olarak ağrı, kızarıklık ve fotofobiden yakınır. Hastalar, kistoid maküla ödemine bağlı görme azlığı şikayetiyle de kliniğe başvurabilmektedir. Ön segment; muayenede sakın olup hücre sayısı +2'yi geçmez ve sineşi nadiren görülür. Enflamasyonun şiddetiyle orantılı vitritis tablosu izlenebilir. Bazen vitreustaki enflamatuvar hücreler bir araya gelerek vitreus tabanı ve pars plana bölgesine çökebilir. Periferik venüllerde periflebitik değişiklikler ve pars plana üzerinde gevşek fibrovasküler membranlar izlenebilir.

Çoğu hastada izole göz hastalığı olarak ortaya çıkan orta üveitler bazen bir sistemik hastalığın göz tutulumu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Orta üveit tablosunun eşlik ettiği bu sistemik hastalıklar; sarkoidoz, Lyme hastalığı, multipl sklerozis, bağ dokusu hastalıkları, sifiliz, tüberküloz ve Whipple hastalığıdır (80).

6.3.3. Arka Üveitler

Arka üveitler, vitreus tabanının arka sınırının gerisinde yerleşmiş enflamasyonlarla karakterizedir. Semptomları arasında sinek uçuşması ve görme azalması yer almaktadır. Foveayı ve papillomaküler demeti tuttuğunda görme kaybı oluşacaktır. Arka üveitlerde vitreal, koroidal, retinokoroidal ve korioretinal enflamasyon bulguları ortaya çıkar. Vitreus değişiklikleri arasında hücreler, bulanıklık, opasiteler ve sıklıkla arka vitreus dekolmanı yer alır. Bazı vakalarda arka hyaloid yüz enflamatuvar presipitatlarla kaplanmış olabilir (59).

Koroidit, belirli sınırlara sahip, sarı veya grimsi renkte yama tarzında lezyonlar ile karakterizedir. İnaktif lezyonlar pigmentli sınırlarla seyreden belirgin, beyaz korioretinal atrofi sahaları olarak görülürler. Retinadaki kan damarları lezyonların üzerinden herhangi bir değişikliğe uğramaksızın geçerler (59).

Retinit ise retinaya beyaz ve bulanık bir görünüm verir. Enflamatuvar odağın dış hatları belirsiz olduğu için sağlıklı ve tutulum gösteren retina arasındaki kesin demarkasyon hattının tesbiti zor olabilir (59).

Vaskülit retinadaki kan damarlarının enflamasyonudur. Retina venleri çok daha sık tutulurken, bazen arteriyoller de etkilenebilir. Aktif periflebit, kan sütununu çevreleyen, beyaz renkli, tüylü bir görüntüyle karakterizedir. Tutulum damar duvarının dışında düzensiz uzantılarla seyreden yama tarzında bir görünümde (59).

6.3.4. Panüveitler

Baskın bir enflamasyon bölgesi olmadan tüm üveal sistemin tutulumu anlamına gelmektedir.

6.4. Komplikasyonları

Üveit göz içinde kalıcı yapısal değişikliklere ve görme fonksiyonunu bozan komplikasyonlara neden olabilir. Bant keratopati, özellikle çocukluk çağına kronik üveitlerinde gelişen ve korneada subepitelyal kalsiyum tuzlarının birikimi ile karakterize kesifliktir. İris kökü ile kornea arasında ve pupilla kenarı ile lens ön kapsülü arasında kalıcı yapışıklıklar meydana gelebilir. Kronik enflamasyonun lens metabolizmasını bozması ve kullanılan kortikosteroid tedavileri katarakta yol açar. Normalde saydam olan vitreus sıvısı enflamatuvar artıkların birikimi ve yapısının bozulması sonucu kesifleşir.

Kronik enflamasyonun yol açtığı hasar ve kortikosteroidlerin kullanımı kronik açık açılı glokoma, açıda oluşan yapışıklıklar kapalı açılı glokoma; pupilla alanının tamamen kapanması, yapışıklıklar veya membranla kapanması akut glokoma yol açabilir. Arka segmentte en sık görülen ve görme prognozunu en fazla etkileyen komplikasyon maküla ödemidir. Epiretinal membran gelişimi, foveada dejeneratif değişiklikler ve maküla deliği gibi kalıcı makülopati gelişebilir. Özellikle arka üveitlerin seyrinde retina dekolmanı gelişebilir. Kronik üveitlerde silier cisim atrofisi veya oluşan membranlarla

traksiyonu sonucu ön kamara sıvısının salgısının azalması ve göz içi basıncının giderek düşmesi ile göz küresinin formunu kaybederek küçülmesine fitizis bulbi denir.

Klinikte en sık görülen üveit komplikasyonları pupilla kenarında yapışıklıklar, katarakt ve maküla ödemidir (81).

6.5. Tedavisi

Tedavi önerileri öncesi mevcut klinik görünüm detaylı olarak değerlendirilmeli ve tanı konulmasına yönelik tetkik ve konsültasyonlar istenmelidir. Önerilecek ilaçların uzun süreli kullanılacak olması, ekonomik boyutu, oluşabilecek birçok yan etki ve toksisiteye yönelik bilgiler ilaçlara başlanılmadan önce hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. Enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde öncelikle etkene yönelik ilaçlar kullanılırken, enfeksiyöz olmayanlarda kortikosteroidler ve immün sistem üzerine etkili ilaçlar önerilmektedir. Tedavi uygulamaları lokal ve sistemik olarak iki farklı yolla yapılmaktadır. Lokal olarak midriyazis ve siklopleji oluşturan damlaların ve subkonjunktival enjeksiyonların yanı sıra kortikosteroidler topikal, subkonjunktival, perioküler, retrobulber ve intravitreal olarak uygulanmaktadır. Sistemik olarak enfeksiyöz etkenlere yönelik ilaçlar, kortikosteroidler, immün sistem üzerine etkili ilaçlar oral ve/veya parenteral olarak uygulanmaktadır (51).

6.5.1.Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; üveit tedavisinde özellikle antienflamatuvar etkilerinden yararlanmak üzere topikal ve sistemik olarak verilebilir (82). Kortikosteroidlerin bağışıklık sistemi üzerine etkileri özellikle, nötrofiller ve lenfositler üzerinedir. Geçikmiş aşırı duyarlılık yanıtında, lenfokin üretiminde ve erken aşırı duyarlılık yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca steroidler dolaşımdaki monositler, eozinofiller ve bazofillerin miktarlarını azaltarak etkisini göstermektedir. Kortikosteroidlerin göz dokuları üzerine spesifik etkileri, hücresel ve fibrinöz eksudasyonu azaltarak, kapiller geçirgenliğini düzeltmek ve kollajen ile fibroblast oluşumunu engellemektir. Kortikosteroidler epitel ve endotel yenilenmesini geciktirerek enflamasyon sonrası yeni damar oluşumunu da azaltmaktadır (83,84). Steroidlerin, aydede yüzü, kilo alımı, akne oluşumu, enfeksiyon, hipertansiyon, sıvı tutulumu, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ülser, osteoporoz, glokom ve katarakt, viral enfeksiyonlarda

alevlenme gibi önemli yan etkileri vardır (85). Topikal steroidler esas olarak göz yüzey hastalıkları ve ön üveitlerde kullanılırlar. Perioküler steroid enjeksiyonu genellikle ön kamarada daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak, hızlı etki elde etmek ve arka segmente etkilerinden yararlanmak için yapılır. Subkonjonktival, subtenon veya retrobulber olarak uygulanabilir. Nonenfeksiyöz kökenli üveitlerin tedavisinde oral steroidlerin kullanımı önemli yer tutmaktadır. Tipik olarak yüksek doz bir ay kadar verilir, sonra doz azaltılır (86). Deksa metazon ve triamsinolon asetonid gibi steroidler intraoküler neovasküler, ödematöz ve enflamatuvar hastalıklarda intravitreal olarak kullanılabilir. Kronik dirençli üveitlerde yararlı olabilmektedir (86,87).

6.5.2.İmmüsupresif Kemoterapi

İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar mevcut klinik tablonun düzelmesi yönünde kısa sürede sonuç vermemektedir. Bu grup ilaçların tedavi edici etkilerini görmek için uzun süre kullanılmalıdır. Kortikosteroidlere cevap alınamadığında genel eğilim immüsupresif kullanmaktır. İmmünoterapötikler üveit tedavisinde çoğunlukla belirli sürelerde düşük doz steroidlerle kombine olarak kullanılmaktadır (51).

Siklofosfamid, bir nitrojen-mustard alkilleyici ilaçtır. T lenfositler için sitotoksik olan bu ilaç aktive T lenfositlerin sayısını düşürmekte ve yardımcı T hücrelerinin işlevlerini baskılamaktadır. Ayrıca B lenfositlerin de sayısını azaltarak humoral yanıt sistemini de baskılamaktadır (88,89). Wegener granülomatozu, poliarteritis nodosa ve nekrotizan oküler hastalıklarda öncelikle tercih edilmektedir (90,91). Behçet hastalığı ve ağır posterior tutulumlu üveitlerde önceleri sık kullanılırken, son yıllarda diğer tedavilerden yanıt alınamadığında önerilmektedir. Kemik iliği toksisitesi nedeniyle son zamanlarda üveitlerde nadiren kullanılmaktadır (92).

Azatiopurin, periferik T ve B lenfositlerin sayısını, IL-2 ve IgM sentezini azaltır (93). Posterior tutulumlu idiyopatik üveitlerde, şiddetli ve sık aktivasyonlarla seyreden Behçet hastalarında tercih edilmektedir. İlacın kemik iliği supresyonu ve hepatotoksisite gibi yan etkileri mevcuttur (94,95).

Metotreksat B ve T hücreleri üzerine belirgin inhibe edici etkileri nedeni ile şiddetli endojen üveitlerde kullanılmakta ve özellikle juvenil idiyopatik artrite eşlik eden

üveitlerde tercih edilmektedir (90,91). En önemli yan etkileri hepatotoksisite, sitopeni, interstisyel pnömoni, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (96).

Mikofenolat mofetil, pürin sentezini engelleyerek, B ve T lenfositlerin çoğalmalarını inhibe etmektedir. Behçet hastalığı ve görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde kullanılabilir (90).

Siklosporin, T hücre reseptörlerini bloke ederek sinyal indüksiyonunu engellerler. Nonenfeksiyöz üveitlerin tedavisinde, Behçet Hastalığı oküler tutulumunda, sempatik oftalmi ve pars planit olgularında kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Başlıca yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur (91).

Takrolimus görmeyi tehdit eden posterior üveitlerde ve Behçet hastalığında kullanılmaktadır. Nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve hiperglisemi başlıca yan etkileridir (90,91).

Üveit tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanlar ve başlıca yan etkileri tablo 4 ve 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Üveit tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanlar

Alkilleyici Ajanlar	Antimetabolitler	Antibiyotikler	Adjuvan Terapi
- Siklofosfamid - Klorambusil	- Azatiopurin - Metotreksat - Mikofenolat Mofetil	- Siklosporin - Takrolimus - Rapamisin - Dapson	- Bromokriptin - Ketokanazol - Kolşisin

Tablo 5. Üveit tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanların başlıca yan etkileri

İlaç	Başlıca Yan Etkileri
Siklofosamid	Steril hemorajik sistit, kemik iliği toksisitesi, alopesi, sekonder malignensi
Klorambusil	Gonadal disfonksiyon, kemik iliği toksisitesi, sekonder malignensi
Metotreksat	Hepatotoksosite, ülseratif stomatit, kemik iliği toksisitesi, diare
Azatiopurin	Lökopeni, bulantı, sekonder enfeksiyon
Mikofenolat Mofetil	Gastrointestinal problemler, diare
Siklosporin	Nefrotoksosite, hipertansiyon, hiperürisemi, hiperglisemi, hepatotoksosite, bulantı-kusma
Bromokriptin	Postural hipotansiyon, bulantı-kusma
Ketokanazol	Hepatotoksosite
Kolşisin	Bulantı-kusma, diare, kemik iliği toksisitesi

6.5.3. Biyolojik Ajanlar

Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde kullanılmakta olan immünsupresif ajanlar, bağışıklık sistemini genel olarak baskılamakta veya saptırmaktadırlar. Bu tedavi yöntemlerinin sebep oldukları ciddi yan etkiler ile tedaviye dirençli olgular, hekimleri yeni tedavi arayışlarına itmektedir. Son yıllarda araştırılan biyolojik ajanlar, enflamatuvar süreçteki özgün molekülleri (proteinleri) etkileyerek bağışıklık sisteminde daha sınırlı ancak etkin bir tedavi sağlamaktadırlar. Biyolojik ajanlar moleküler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilen proteinlerdir. Bu ajanların büyük çoğunluğu monoklonal antikorlardır. Şu an için enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde başlıca kullanılan biyolojik ajanlar 3 grupta sınıflandırılabilir (97) :

- İnterferon α
- TNF α antagonistleri
- Çeşitli sitokin ve yüzey membran protein gibi farklı hedeflere yönelik antikorlar veya füzyon proteinleri

7. Tümör Nekroz Faktör Alfa

Tümör nekroz faktörü (TNF); doğal bağışıklık, hücre regülasyonu, hücre farklılaşması ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip olup aynı zamanda kanserli hücrelerin yıkımını da sağlayan polipeptid yapıda bir sitokindir (98).

TNF ile ilgili ilk çalışmalar 1950 yılında başlamıştır. Bu tarihte bilim adamı Lloyd Old, Mycobacterium bovis ile fareleri aşılayarak bu bakteri tarafından üretilip konak hücreye verilen lipopolisakkaritlerin konak hücredeki tümörde kanamalı (hemorajik) nekroza yol açtığını saptamış, daha sonra 1975'te E.A.Carswell ve Old (99) herhangi bir endotoksine maruz kalan hayvanların makrofajlarında tümör nekroz aktivitesi oluştuğunu göstererek TNF'in ilk tarifini yapmışlardır. Bundan tam 10 yıl sonra 1985'te Beutler ve ark. (100), endotoksine maruz kalan makrofajlarda üretilen bu faktörü izole ederek kaşeksiye neden olduğunu saptamışlar ve bu faktöre kaşektin adını vermişlerdir.

TNF- α 'nın, biyolojik fonksiyonları çok değişkendir ve aktifleşme mekanizması oldukça karmaşıktır (101). Bu protein, bir yanda enfeksiyonlara karşı direnç sağlarken, diğer yanda patolojik komplikasyonlara yol açmaktadır. TNF- α 'nın bu özelliği, birçok metabolik yolla ilişkili olması ile açıklanabilir. İlginç olarak, TNF- α geni yoksunlaştırılmış fare çalışmalarında leishmania'ya karşı direnç gelişmediği, dalakta germinal merkez oluşmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, farelerde TNF reseptörü (TNFR) yoksunlaştırıldığında, mikrobik enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığın ve bakteriyel endotoksinlere karşı azalmış enflamatuvar cevabın olduğu izlenmiştir.

TNF- α 'nın vücutta; immünstimülasyon, enfeksiyon ajanlarına ve tümör oluşumuna karşı direnç, uyku düzenlenmesi ve embriyonik gelişimi gibi terapötik görevleri vardır. Enfeksiyonlara karşı direnci sağlayan en önemli mediyatördür ve deneysel leishmaniasisde TNF- α yokluğunun ilerleyici hastalık ve ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir. TNF- α enfeksiyonlara karşı direnci; nötrofil ve platelet aktivasyonu, makrofaj ile doğal öldürücü hücrelerin öldürme yeteneklerini arttırması ve immün sistemi uyarması ile sağlamaktadır. Ayrıca, TNF- α ; graft versus host hastalığı, RA gibi birçok otoimmün hastalıkta patolojik rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak, TNF- α interferon ile birlikte malign hücrelere karşı sitotoksiktir. Yapılan çalışmalarda, TNF-

α 'nın fizyolojik uyku düzeni üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir. TNF- α ekzojen olarak verildiğinde uykuyu arttırırken, TNF- α 'nın azaltıldığı durumlarda spontan uykuda azalma olduğu görülmüştür. Normal embriyonik gelişimde, TNF- α , apoptozisi sağlamaktadır.

TNF- α etkisini, birçok hücre membranında bulunan yüksek afiniteli reseptörlere bağlanarak gösterir. Ligand/reseptör kompleksinin etkisi, klatrin ile kaplı çukurcuklar yardımıyla hızlıca başlar ve ikincil lizomların parçalanmasıyla sonuçlanır. TNF- α ile ilişkili hücre ölümü ve sitotoksiste, 75kDa tümör nekroz faktör alfa reseptörü-2'den (TNFR-2) ziyade, 55kDa TNFR-1'e bağlanmasıyla gerçekleşir. 75kDa TNFR-2 reseptörü ile TNF- α , lenfoid hemostasisini ve lenfoid dokuların devamlılığını sağlar. TNF- α 'nın reseptörüne bağlanması ile birçok ikincil proteinler (G-protein, transkripsiyon proteinleri (NF-KB, AP-1), protein kinazlar (fosfolipaz A2, fosfolipaz C, fosfolipaz D ve sfingomyelinaz), mitokondriyel proteinler (mangan süperoksit dismutaz), kaspazlar (serin ve sistein proteazlar) aktive olur ve sonucunda gen transkripsiyonu ve/veya reaktif oksijen ve nitrojen (örn. NO) üretimi gerçekleşir. TNF- α , reseptöre bağlanamadığı durumlarda ve düşük pH'lı ortamlarda fonksiyonel iyon kanalı olarak değişikliğe uğrar ve birçok farklı fonksiyona sahiptir. Bunlara ek olarak, TNF bağlanması, birçok anyon/kasyon kanal aktivitesini düzenleyerek nekroz/apoptoza yol açıp hücre hacminde değişikliğe yol açar.

Çalışmalar TNF- α 'nın akut enflamasyonda ve anti tümöral bağışıklıkta en önemli sitokin olduğunu göstermektedir (102).

8. TNF- α ve Üveit

Üveit gelişiminde birçok proenflamatuvar rol oynasa da en erken ve kritik rolün TNF- α 'ya ait olduğu düşünülmektedir (12). TNF- α , vücutta enflamasyon ve immünitede anahtar rolü oynayan 17 kDa ağırlığında bir sitokindir. Tavşan ve ratlarda yapılan endotoksin ile oluşturulmuş üveit modellerinde TNF- α 'nın HA ve serumda artmış olduğu gösterilmiştir (13,14). Ayrıca; intravitreal TNF- α enjeksiyonunun, tavşan ve ratlarda üveiti tetiklediği izlenmiştir (15,16). İnsanlarda yapılan çalışmalarda serumda artan TNF- α düzeyleri ile tekrarlayan kronik ataklar ilişkili bulunmuştur (17).

9. TNF- α Antagonistleri ve Üveit Tedavisi

Üveit gelişiminde en erken anahtar ve kritik rolü TNF- α oynamaktadır. Bu nedenle TNF- α düzeyini azaltacak ve fonksiyon görmesini engelleyecek ajanların kullanımı intraoküler enflamasyonların tedavisinde direk patogeneze aktif rol alan sitokini hedef aldığından mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir.

Başlıca TNF- α antagonistleri etanercept, infliksimab, adalimumab, certolizumab ve golimumab'tır.

Etanercept: Bir füzyon proteini olup çözünebilir bir TNF- α reseptörüdür. 1998 yılında FDA onayı alan ilk anti TNF- α ajanıdır. Subkutan olarak uygulanır ve 50 mg/hafta olarak önerilir. Literatürde yapılan ilk çalışmalarda çocukluk çağı üveit olguları tedavisinde olumlu sonuçlar bildirilmiş (103) olsa da daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda plaseboya göre oküler enflamasyonu baskılayıcı ve önleyici etkisi izlenmemiştir (104). Hatta literatürdeki genel kanı, ilacın üveiti indüklediği yönündedir (105). Bu nedenle günümüzde üveit tedavisinde yeri yoktur.

İnfliksimab: Fare-insan kaynaklı şimerik monoklonal IgG1 antikoru olan infliksimab, TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve nötralize eder. İlaç intravenöz olarak uygulanır. Literatürde optimal doz soru işareti olsa da, 3-10 mg/kg kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda genellikle 5mg/kg olarak verilmektedir. 0. , 2. ve 6. haftalardaki yükleme dozlarını takiben 8 haftada bir idame tedavisine geçilir. Toz halindeki ajanın çözöldükten sonra 250 ml'lik serum fizyolojik içerisinde tatbiki önerilmektedir Hazırlanan ilaç 3 saat içinde uygulanmalıdır (97). Çocukluk çağı üveitlerinde yüksek doz (10-20 mg/kg) ve sık infüzyon gerekebileceği akılda tutulmalıdır (106) .

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda infliksimab ile tedavi edilen üveit olgularında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Sfikakis ve ark. (107), oküler tutulumu olan 25 Behçet olgusunda infliksimab tedavisi uygulamış ve tedavinin 4.haftasında %90 oranında vitritis, kistoid maküler ödem, retinit ve retinal vaskülitte iyileşme bildirmiş; hatta iyileşmenin 1 haftadan kısa sürede başladığı belirtilmiştir. Altı aylık izlemli 37 Behçet olgusunu kapsayan siklosporin ile infliksimab tedavisinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, infliksimab tedavisi altında olan olgularda atak sıklığının daha az

olduğu gösterilmiştir (108). Juvenil idiopatik artrit ilişkili üveitli vakalarda etkin olduğunu gösteren yayınlar mevcut olup, bu yayınlarda ikinci infüzyondan sonra üveitin kontrol altına alındığı vurgulanmıştır (106,109,110).

Öte yandan idiopatik üveit, sarkoidoz, Birdshot koroidoretinopati, multifokal koroidit, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı ve diffüz subretinal fibrozis sendromu ile ilgili de çalışmalar mevcut olup, bu çalışmalarda şiddetli ve diğer tedavilere dirençli oküler enflamasyonda infliksimab'ın etkili olduğu gösterilmiştir (111-113).

İlk tedaviye iyi yanıt veren bazı hastalarda, tedavi dozu ve sıklığı artırılmasına rağmen, nüksler görülmüştür. Araştırmacılar, bunun, infliksimab molekülünün fareden kaynaklanan kısmına karşı gelişen antikorların yol açtığını düşünmektedirler (114). Birçok araştırmacı, ilaca karşı oluşan antikor gelişimini azaltmak için, infliksimab ile birlikte metotreksat tedavisi uygulamaktadır (115).

Adalimumab: 2008 yılında FDA onayı alan ilk insan monoklonal TNF- α antikorudur. Her hafta veya iki haftada bir 20 mg veya 40 mg subkutan olarak uygulanır. Çocukluk çağı üveitlerinde (116,117) olumlu sonuçlar izlenmiş olup Simonini ve ark. (118) tarafından juvenil idiopatik artrit ilişkili üveit tedavisinde ilk seçenek olarak verilebileceği bildirilmiştir. İnfliksizimab tedavisi ile kontrol altına alınmış Behçet olgularında subkutan tedaviye geçmek isteyen hastalarda güvenli bir seçenek olarak görülmektedir (119).

Golimumab: TNF- α aktivitesini engelleyen bir diğer insan monoklonal antikorudur. Son yıllarda yapılan küçük olgu serilerinde üveit tedavisinde etkin olabileceği bildirilmiştir (120,121).

Certolizumab: Özellikle Crohn hastalığı ve RA endikasyonlarında kullanmak üzere geliştirilmiş bir insanlaştırılmış monoklonal TNF- α antikorudur. Literatürde üveiti indüklediğine dair bir olgu bildirimi mevcuttur (122).

TNF- α antagonistlerinin sistemik kullanımı sonucu ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir (29-38). Ayrıca bu ajanların sistemik kullanım sonrası hedef organ göze ne kadar geçtiği tam olarak bilinmemektedir. Her iki nedenle ajanların intravitreal kullanımı mantıklı olabilir. Literatürde büyük randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir ve rutin intravitreal kullanım yöntemi ve dozu standardize edilmemiştir (123).

İntravitreal etanercept tedavisi oküler hastalıkların tedavisinde etkin değildir (124,125).

İntravitreal infliksimab tedavisinin diyabetik maküla ödemi ve yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (126,127) etkin bulunmazken nonenfeksiyöz posterior üveit (39, 40) ve dirençli psödofakik kistoid maküla ödemi tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir (128).

İntravitreal adalimumab, bevacizumab ile kombinasyonunda diyabetik maküla ödemi ve neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda yararlı olduğu gösterilmiştir (129).

İntravitreal golimumab ve certolizumab ile ilgili yayınlar henüz yoktur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda, Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ve Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Alınan Proje Desteği ve Etik Kurul Onayı

2014/116 numaralı Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile yapılmıştır. 107/2013 Protokol numaralı ve “Tavşanlarda Deneysel Olarak Endotoksin ile Oluşturulmuş Üveit Modelinde İntravitreal ve Sistemik İnfliksimab Tedavisinin Karşılaştırılması” başlıklı araştırma projesi kapsamında Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.2. Kullanılan Hayvanların Özellikleri

Çalışmada, 2-2.5 kg'lık 28 adet Yeni Zelanda albino tavşanı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan sağlandı. Her tavşanın sağ gözü çalışmaya dahil edildi.

3.3. Deney Prosedürü

Tavşanlar çalışma süresince standart oda ısısında (20 ± 2 °C) ve 12'şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pelet tavşan yemi ile beslendi, yem ve suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlanarak dört grup oluşturuldu (Tablo 6):

Grup I (n:7): İntravitreal 0.1 cc salin enjekte edilen grup

Grup II (n:7): İntravitreal 2 µgr/0.1 cc lipopolisakkarit (Salmonella typhimurium, Sigma Chemical Co.) enjekte edilen grup

Grup III (n:7): İntravitreal 2 µgr/0.1 cc lipopolisakkarit (Salmonella typhimurium, Sigma Chemical Co.) + 2 mg / 0.1 cc intravitreal infliksimab (Remicade; Shering-Plough) enjekte edilen grup

Grup IV (n:7): İntravitreal 2 µgr/0.1 cc lipopolisakkarit + 5 mg/kg intravenöz infliksimab (Remicade; Shering-Plough) verilen grup

Tablo 6. Deneyde kullanılan hayvanlar

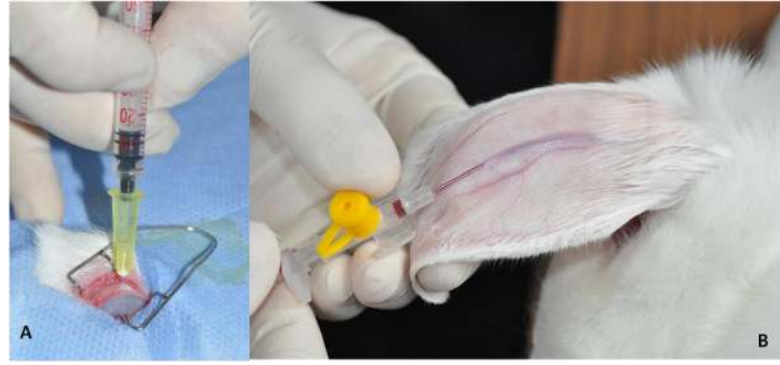
Deney Grupları	Hayvan adedi
Grup I - intravitreal 0.1 cc Salin	7
Grup II - intravitreal 2 µgr/0.1 cc Lipopolisakkarit	7
Grup III - intravitreal 2 µgr/0.1 cc Lipopolisakkarit + 2 mg /0.1 cc intravitreal İnflksimab	7
Grup IV - intravitreal 2 µgr/0.1 cc Lipopolisakkarit+ 5 mg/kg intravenöz İnflksimab	7

Hayvan laboratuvarı ameliyathanesinde, cerrahi aletlerin sterilizasyonu sağlandıktan sonra, tavşanlar 35 mg/kg intramüsküler ketamin hidroklorid (Ketalar®, Pfizer) ve ksilazin hidroklorid (5mg/kg) (Rompun®, Bayer) karışımı ile uyutuldu. % 0.5’lik proparakain hidroklorür (Alcaine®, Alcon) damla ile topikal anestezi sağlanması ve %5’lik povidon iodin uygulanmasını takiben tüm gruptaki tavşanların sağ gözüne intravitreal lipopolisakkarit uygulandı. Enjeksiyonlar üst temporalden, cerrahi limbusun 2 mm gerisinden 30 Gauge iğne ile yapıldı (Resim 1A).

Grup 1’e 0.1 cc salin ve Grup 2, 3 ve 4’e 2 µgr/0.1 cc lipopolisakkarit enjeksiyonunu takiben 24. saatte tüm grupta sağ gözler klinik olarak mikroskop altında değerlendirilerek klinik olarak üveit skorlaması yapıldı.

Skorlamayı takiben Grup 2’ye 2 mg /0.1 cc intravitreal inflksimab; Grup 3’e 5 mg/kg intravenöz inflksimab kulak marjinal ven aracılığı ile uygulandı (Resim 1B ve Resim 2).

Sistemik ve intravitreal inflksimab uygulamasının 24. saatinde tavşanlarda klinik olarak üveit skorlanması tekrar yapıldı.



Resim 1. Deney prosedürünün gerçekleştirilmesi

A: İntravitreal enjeksiyon, **B:** Marjinal kulak ven aracılığıyla damar yolu açılması



Resim 2. Grup 4, 5 mg/kg infliksimab tedavisinin 1 saatlik infüzyon ile uygulanması

Hümör Aköz ile Vitreustan Örnek Toplanması ve Değerlendirilmesi

Tedavi verildikten sonra 24. saatte genel anestezi altında %5'lik povidon iodin ile yüzey temizliğini takiben, tüm hayvanların sağ gözlerinden, 27 Gauge iğne ile, iris ve lens hasarı oluşturulmayacak şekilde ön kamara parasentezi ile 0.2 ml HA ve limbusun 2.5 mm gerisinden girilerek lens ve retina zedelenmeyecek şekilde 0.2 ml vitreus örneği alındı.

Biyokimyasal analizde TNF- α düzeyi ve protein konsantrasyonu değerlendirildi. Total protein konsantrasyonu BCA metodu ile değerlendirildi ve mg/ml şeklinde verildi. TNF- α düzeyi kit kurallarına uyarak ELISA tekniği ile değerlendirildi. Sonuçlar pg/mL şeklinde verildi.

Ötenazi ve Enükleasyon

Tavşanlara intrakardiyak yüksek doz tiopental (Pentotal®, Abbott) uygulanıp, sakrifiye edildi.

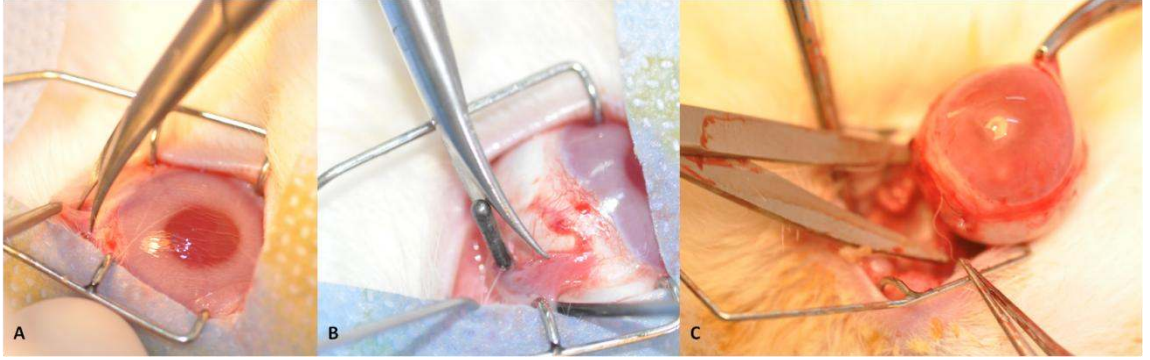
Tüm hayvanların sağ gözlerinin konjonktivası açılıp, kasları ekarte edildi. Kaslar nazikçe öne çekilip optik sinir çok kısa güdük kalmayacak şekilde kesilerek enükleasyon yapıldı (Resim 3). Enükleasyon materyali patolojik değerlendirme yapılmak üzere %10 formaldehite konuldu.

Üveitin Klinik Değerlendirilmesi

Lipopolisakkarit enjeksiyonunu takiben 24. saatte ve tedavilerin verilmesini takiben 24. saatte klinik değerlendirme yapıldı. Bütün gözler, maskelenmiş gözlemci tarafından, damarsal, pupiller ve eksüdatif belirtiler açısından biyomikroskopik olarak muayene edildi. Göz içi enflamasyonun yoğunluğu, daha önce tanımlanmış klinik skor sistemi ile derecelendirildi (130):

- Ön kamarada bulanıklık olup (1) olmaması (0)
- Hipopiyon varlığı (1) veya yokluğu (0),
- Miyozis olup (1) olmaması (0)
- Ön kamarada hücrenin olması (2), hafif olması (1) ve olmaması (0)
- İris hiperemisinin olması (2), hafif olması (1) ve olmaması (0)

Bu değerlendirme sonucu maksimum üveit skoru 7 idi.



Resim 3. Cerrahi prosedür

A: Konjonktiva açılması, **B:** Kasların kesilmesi, **C:** Enükleasyon

Histopatolojik Değerlendirme

Enükle edilen gözler %10 formaldehid içinde bekletilip doku takibi sonrası parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 mikrometre kesitler hematoksilen ve eosinin (HE) boyası ile boyanıp değerlendirildi. Değerlendirme ışık mikroskopun altında yapıldı. Verma ve ark. (131) tarafından kullanılan metod uygulanarak skorlama yapıldı. Enflamasyon hem lümende hem de dokuda ayrı ayrı değerlendirildi.

- **0 :** Normal doku
- **1+:** Her alanda 1-10 arası enflamatuvar hücre
- **2+:** Her alanda 11-30 arası enflamatuvar hücre
- **3+:** Her alanda 31-100 arası enflamatuvar hücre
- **4+:** Her alanda 101-300 arası enflamatuvar hücre

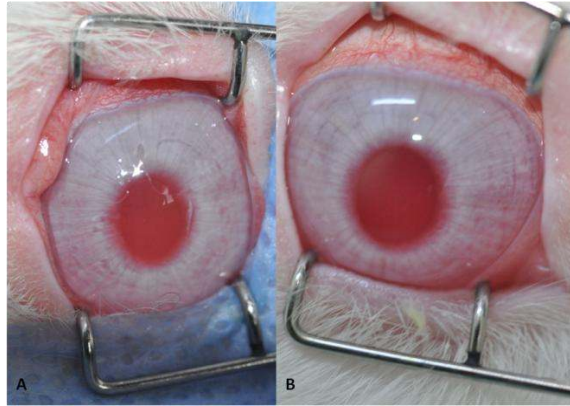
3.4 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Dört grup bulunmakta olup; gruplar, birbirleriyle, vitreus ve HA'da, TNF- α ve protein konsantrasyonu değişiklikleri açısından karşılaştırıldı. Verilerin dağılım analizleri yapılarak; dağılıma uygun olarak Mann Whitney U testi, t testi, ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel anlamlılık kriteri olarak alındı. Gereken analizlerde Tukey düzeltilmesi kullanıldı. Veri analizi SPSS 20.0 for Windows programı ile yapıldı.

BULGULAR

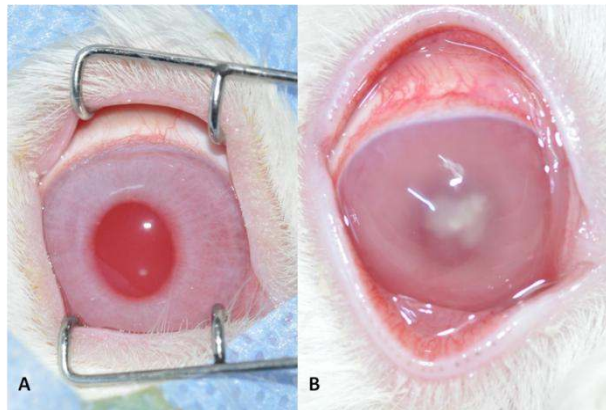
1.Klinik Değerlendirme

0.1 cc intravitreal salin enjekte edilen Grup 1’de herhangi bir reaksiyon izlenmezken (Resim 4); 2 μ gr/0.1 cc LPS enjekte edilen Grup 2,3 ve 4’te 24 saat sonra, ön kamarada hücre ve bulanıklık, hipopiyon, miyozis ile iris hiperemisi saptandı (Resim 5 ve 6).



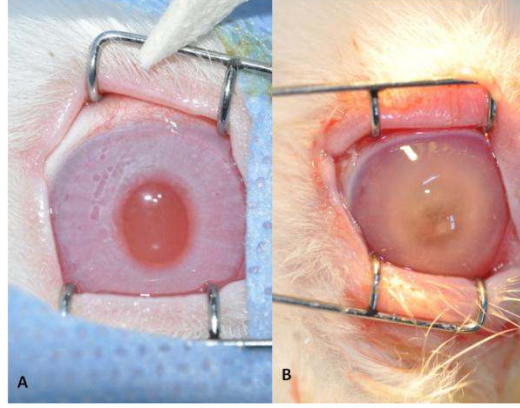
Resim 4. Kontrol grubuna ait tavşan gözü

A: Salin öncesi , **B:** 0.1 cc intravitreal salin enjeksiyonu sonrası (24.saat)



Resim 5. İntravitreal LPS uygulanan tavşan gözü

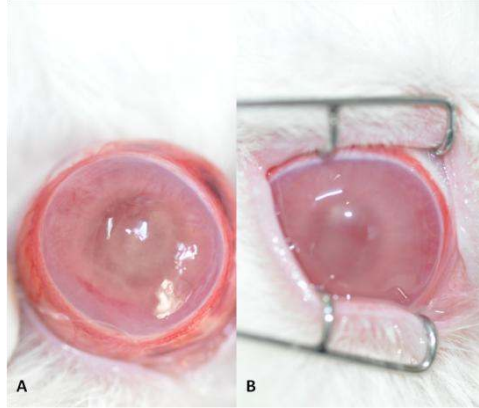
A: LPS öncesi , **B:** 2 μ gr/0.1 cc intravitreal LPS enjeksiyonu sonrası (24.saat)



Resim 6. İnvitreal LPS uygulanan tavşan gözü

A: LPS öncesi , **B:** 2 µgr/0.1 cc invitreal LPS enjeksiyonu sonrası (24.saat)

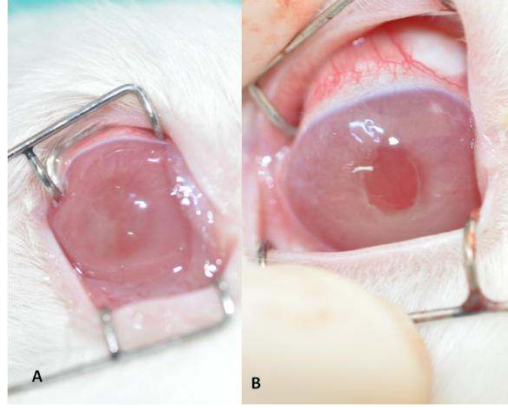
2 mg / 0.1 cc invitreal infliksimab enjeksiyonu sonrası 24. saatte yapılan muayenede klinik bulgulara anlamlı iyileşme gözlenmedi (Resim 7).



Resim 7. İnvitreal 2 mg infliksimab uygulanan tavşan gözü

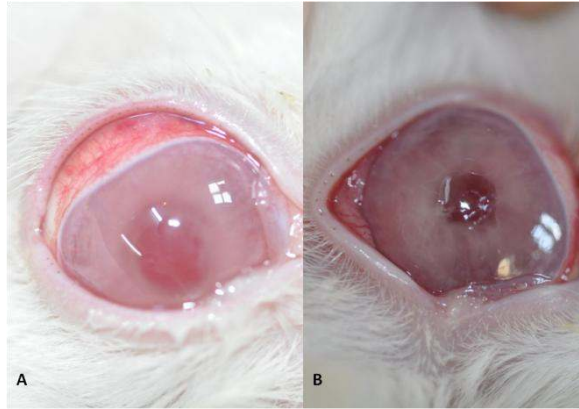
A: Tedavi öncesi, **B:** Tedavi sonrası (24.saat)

5 mg/kg intravenöz infliksimab ile tedavi edilen grup 4'te ise ön kamara bulgularında belirgin iyileşme saptandı (Resim 8 ve 9).



Resim 8. İntravenöz 5 mg/kg infliksimab uygulanan tavşan gözü

A: Tedavi öncesi, **B:** Tedavi sonrası (24.saat)



Resim 9. İntravenöz 5 mg/kg infliksimab uygulanan tavşan gözü

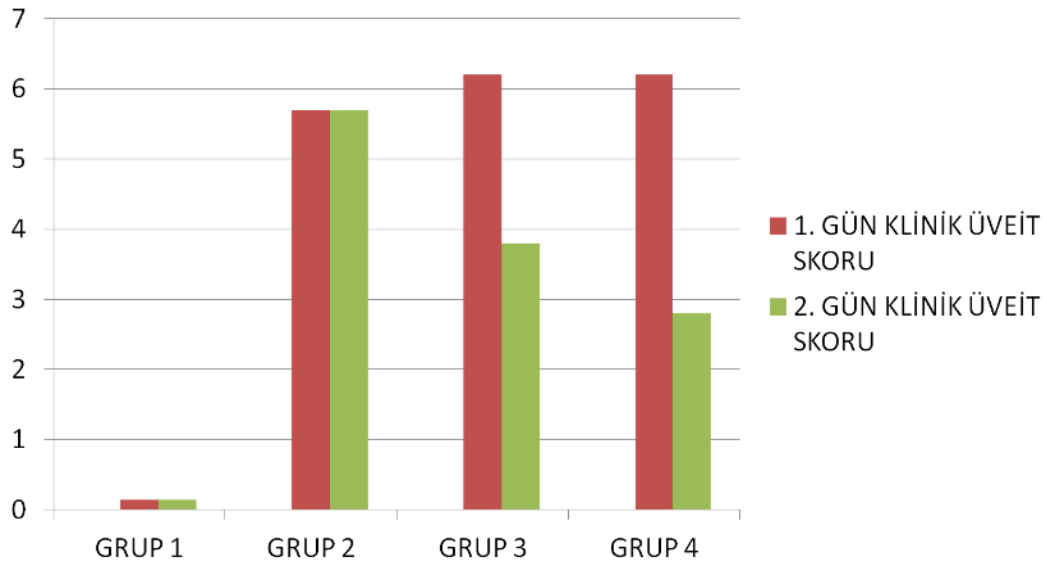
A: Tedavi öncesi, **B:** Tedavi sonrası (24.saat)

Salin ve LPS enjeksiyonu sonrası 24. saatte (birinci gün), ortalama klinik üveit skoru; Grup 1'de 0.14 ± 0.37 (0-1.00), Grup 2'de 5.71 ± 0.95 (5-7), Grup 3'te 6.28 ± 0.75 (5-7), Grup 4'te 6.28 ± 0.95 (5-7) idi (Grafik 1). Tüm gruplar arasında 1. gün klinik üveit skorlaması arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Alt grup analizlerinde kontrol

grubuna göre diğer tüm gruplarda 1. gün klinik üveit skoru istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla idi ($p<0.001$).

Salin ve LPS enjeksiyonu sonrası 48. saatte (Grup 3 ve 4'e infliksimab tedavisini takiben 24. saatte) ortalama klinik üveit skoru; Grup 1'de 0.14 ± 0.37 (0-1.00), Grup 2'de 5.71 ± 1.49 (3-7), Grup 3'te 3.85 ± 0.37 (3-4), Grup 4'te 2.85 ± 1.06 (1-4) idi (Grafik 1). Tüm gruplar arasında 2. gün klinik üveit skorlaması arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Grup 1'de 2. gün klinik üveit skoru anlamlı olarak diğer gruplara göre azdı ($p<0.001$). Grup 4'ün ortalama 2. gün klinik üveit skoru Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha azdı ($p=0.006$). Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 3 ile Grup 4 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.016$, $p=0.031$).

Birinci ve ikinci gün klinik aktivite skorları değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 2'de hiç fark saptanmadı ($p=1.00$). Grup 3 ve Grup 4'te ise ikinci gün klinik aktivite skoru anlamlı olarak az olarak bulundu ($p=0.016$, $p=0.015$).



Grafik 1. Klinik değerlendirme skoru

2. HA ve Vitreusta Protein Düzeyleri

Ortalama aköz protein düzeyleri Grup 1’de 11.97 ± 1.24 mg/ml, Grup 2’de 52.80 ± 10.36 mg/ml, Grup 3’te 55.80 ± 13.12 mg/ml ve Grup 4’te 49.84 ± 16.90 mg/ml olarak saptandı (Grafik 2).

Ortalama vitreus protein düzeyleri Grup 1’de 27 ± 38.06 mg/ml, Grup 2’de 26.62 ± 4.83 mg/ml, Grup 3’te 25.37 ± 7.34 mg/ml, Grup 4’te 20.58 ± 4.85 mg/ml olarak saptandı (Grafik 2).

Tüm gruplar arasında ortalama aköz protein düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Ortalama aköz protein düzeyi Grup 2, 3 ve 4’te kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.001$). Alt grup analizlerinde Grup 2-3 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.965$) Grup 4’ün ortalama aköz protein düzeyi Grup 2’ye ve Grup 3’e göre daha az saptanmasına rağmen fark anlamlı olarak bulunmadı ($p = 0.966$, $p = 0.786$) (Tablo 7).

Tüm gruplar arasında ortalama vitreus protein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.026$). Grup 4’te ortalama vitreus protein düzeyi diğer üç gruba göre daha az izlense de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p = 0.084$, $p = 0.034$, $p = 0.227$) (Tablo 8).

Tablo 7. Hümör Aköz Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması

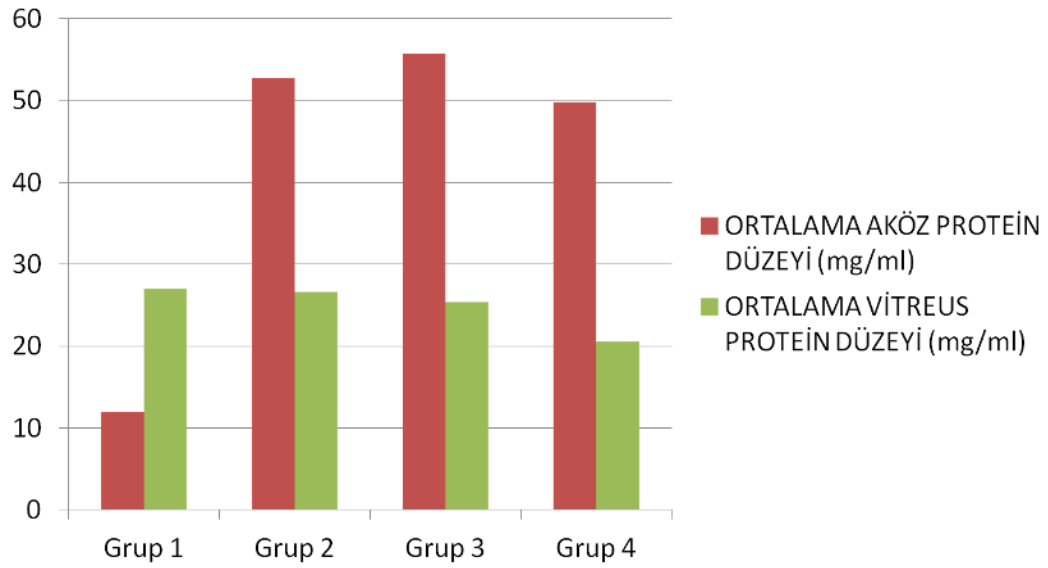
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	-	<0.001*	<0.001*	<0.001*
GRUP 2	<0.001*	-	0.965	0.966
GRUP 3	<0.001*	0.965	-	0.786
GRUP 4	<0.001*	0.966	0.786	-

* Tukey düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı p değeri

Tablo 8. Vitreus Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	-	0.025	0.035	0.084
GRUP 2	0.025	-	0.482	0.030
GRUP 3	0.035	0.482	-	0.227
GRUP 4	0.084	0.030	0.227	-

* Tukey düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı p değeri



Grafik 2. Ortalama Aköz ve Vitreus Protein Düzeyleri

HA ve Vitreusta TNF- α Düzeyi

Ortalama aköz hümmör TNF- α düzeyleri Grup 1’de 375.66 ± 167.63 pg/ml, Grup 2’de 369.28 ± 312.67 pg/ml, Grup 3’te 1086.64 ± 985.63 pg/ml ve Grup 4’te 255.57 ± 39.34 pg/ml olarak saptandı. Bütün gruplar arasında ortalama aköz hümmör TNF- α

düzeyleri anlamlı olarak farklı saptandı ($p=0.002$) Alt grup analizlerinde Grup 1 ile 2 arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.225$). Grup 3'ortalama aköz TNF- α düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla idi ($p=0.003$) ancak Grup 2 değerlerine göre yüksek olmasına rağmen anlamlı fark bulunamadı ($p=0.018$). Grup 4 ortalama aköz TNF- α düzeyi Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yokken ($p=0.035$, $p=0.338$) Grup 3'e göre anlamlı olarak az saptandı ($p=0.002$) (Grafik 3 ve Tablo 9).

Ortalama vitreus TNF- α düzeyleri Grup 1'de 404.40 ± 63.62 pg/ml, Grup 2'de 354.18 ± 24.55 pg/ml, Grup 3'te 351.14 ± 33.72 pg/ml ve Grup 4'te 378.62 ± 40.66 pg/ml olarak saptandı. Ortalama vitreus TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında tüm gruplar arası ve alt grup analizlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.101$) (Grafik 3 ve Tablo 10).

Tablo 9. Hümör Aköz TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması

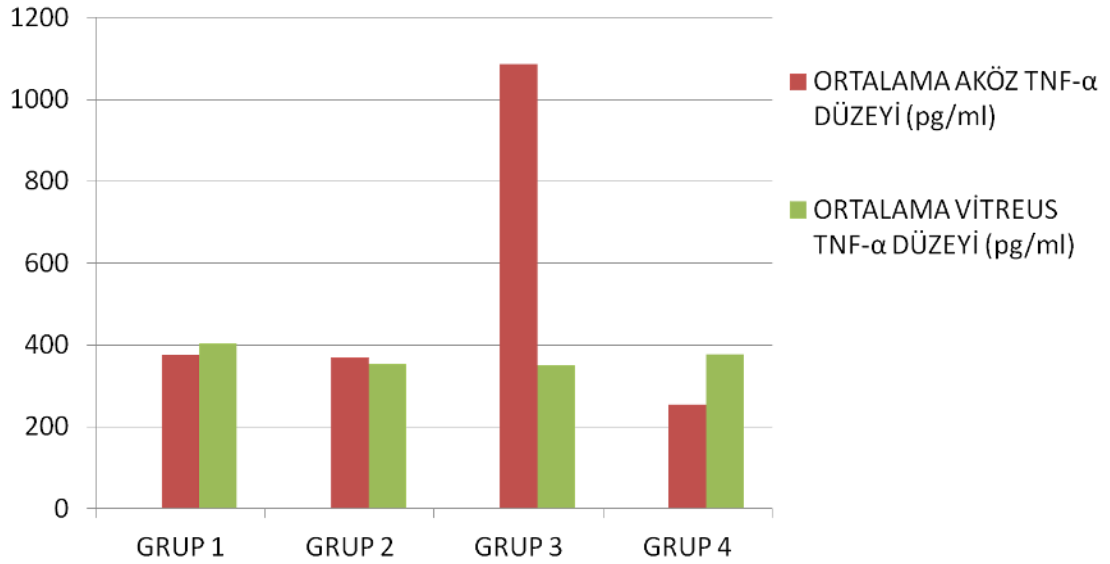
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	-	0.225	0.003*	0.035
GRUP 2	0.225	-	0.018	0.338
GRUP 3	0.003*	0.018	-	0.002*
GRUP 4	0.035	0.338	0.002*	-

* Tukey düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı p değeri

Tablo 10. Vitreus TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	-	0.158	0.124	0.682
GRUP 2	0.158	-	0.999	0.717
GRUP 3	0.124	0.999	-	0.638
GRUP 4	0.682	0.717	0.638	-

* Tukey düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı p değeri



Grafik 3. Ortalama Aköz ve Vitreus TNF- α Düzeyleri

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme üvea dokusunda ve lümen içinde olmak üzere iki kısımda yapıldı (Resim 10, 11, 12, 13, 14 ,15 ve 16).

Ortalama doku enflamasyon skoru Grup 1’de 0, Grup 2’de 2, Grup 3’te 2.7 ve Grup 4’te 1 olarak saptandı (Grafik 4 ve Tablo 10). Tüm gruplar arası ortalama doku enflamasyon skorları anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0.001$). Grup 2 ortalama doku enflamasyon skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla idi ($p<0.001$). Grup 3’te ise tüm gruplara göre daha yüksek idi ($p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.001$). Grup 4 ortalama doku enflamasyon skoru Grup 2 ve 3’e göre anlamlı olarak azdı ($p<0.001$, $p=0.001$).

Ortalama lümen enflamasyon skoru Grup 1’de 0, Grup 2’de 2, Grup 3’te 2.7 ve Grup 4’te 2 olarak saptandı (Grafik 4 ve Tablo 12). Kontrol grubuna göre üç grupta da ortalama lümen enflamasyon skorları yüksek saptandı (her üç grup için $p=0.001$). Grup 3’ün ortalama lümen enflamasyon skoru Grup 2 ve 4’e göre anlamlı olarak yüksek iken (her iki grup için $p<0.001$) ; Grup 2 ile Grup 4 arasında fark yoktu ($p=1.00$).

Tablo 11. Doku Enflamasyon Skorlarının Karşılaştırılması

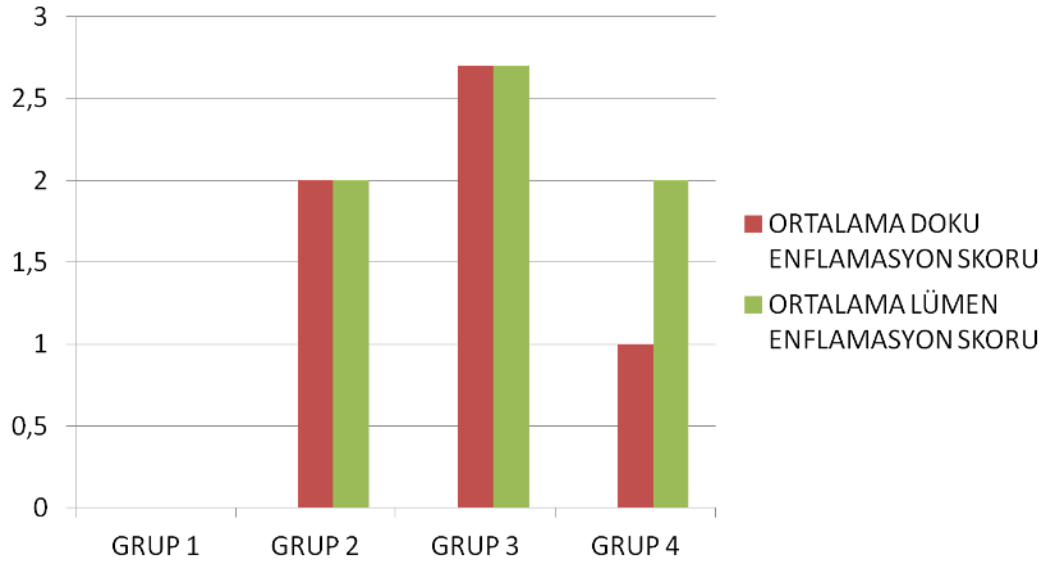
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	-	<0.001*	0.001*	<0.001*
GRUP 2	<0.001*	-	0.007*	<0.001*
GRUP 3	0.001*	0.007*	-	0.001*
GRUP 4	<0.001*	<0.001*	0.001*	-

* Tukey düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı p değeri

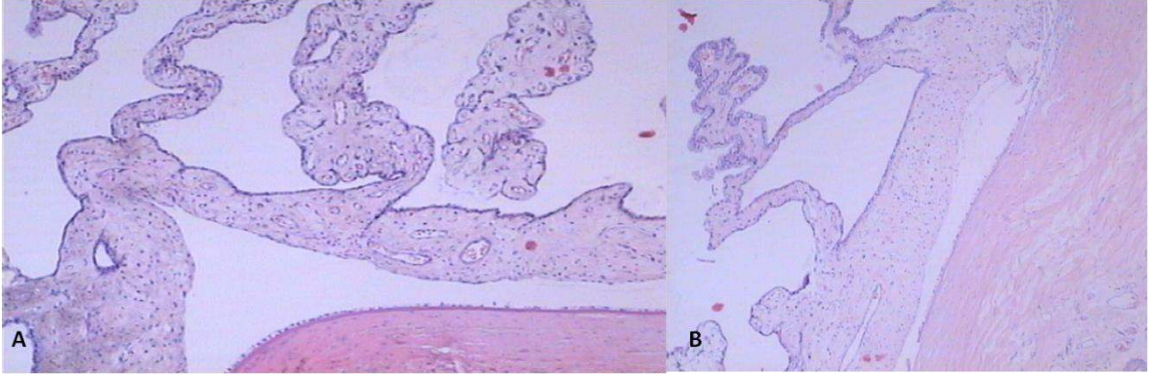
Tablo 12. Lümen Enflamasyon Skorlarının Karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
GRUP 1	-	<0.001*	<0.001*	<0.001*
GRUP 2	<0.001*	-	<0.001*	1.00
GRUP 3	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*
GRUP 4	<0.001*	1.00	<0.001*	-

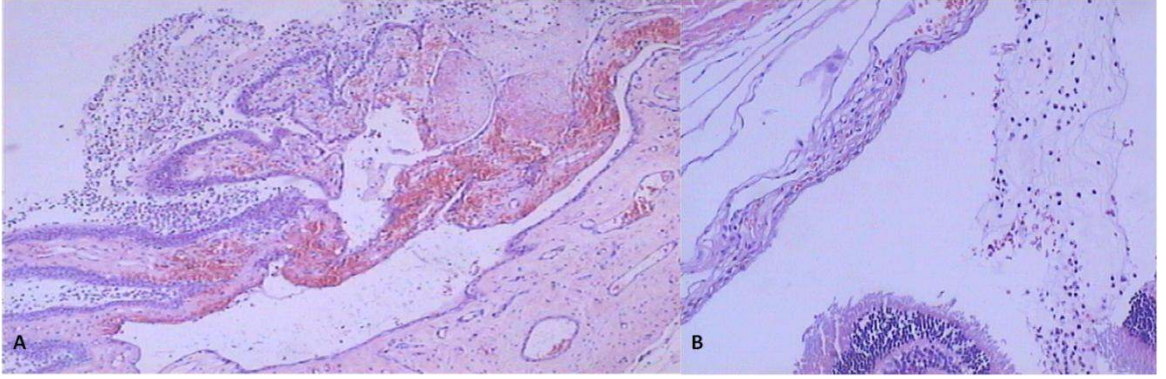
* Tukey düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı p değeri



Grafik 4. Ortalama Doku ve Lümen Enflamasyon Skorları

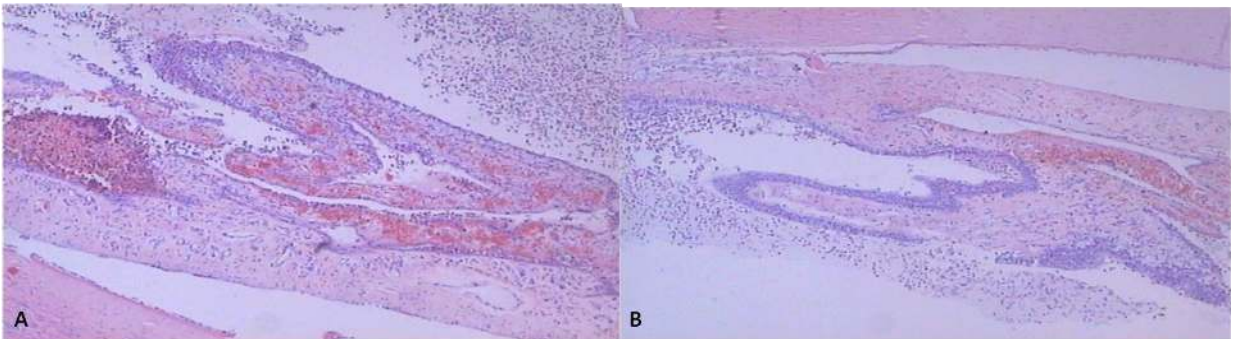


Resim 10A ve 10B. Grup 1'e ait kesitler, Grade 0, Normal iris silier cisim dokusu

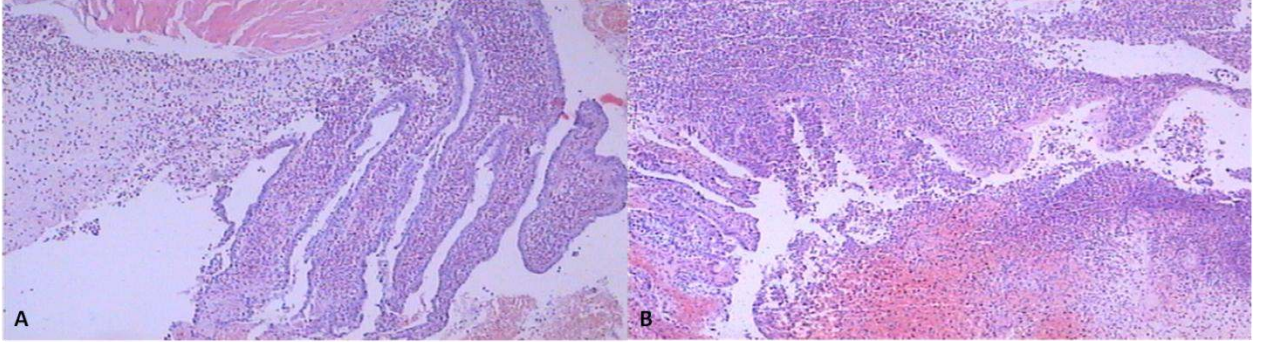


Resim 11. Grup 2'ye ait kesitler, Grade 2 enflamasyon

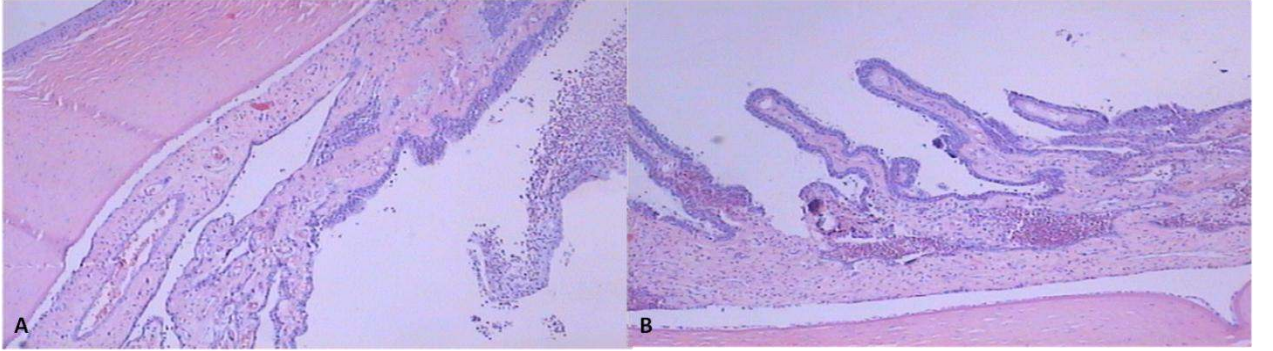
A: İris-silier cisim, **B:** Koroid



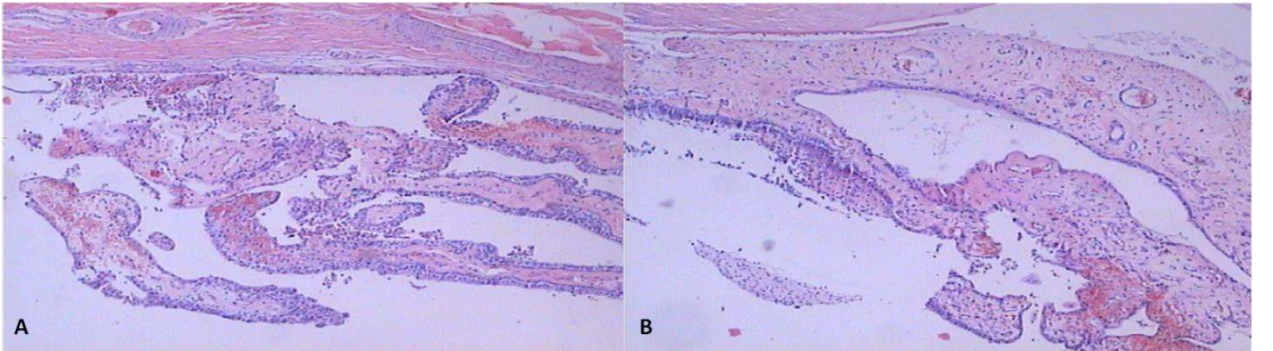
Resim 12A ve 12B. Grup 3'e ait kesitler, Grade 3 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu



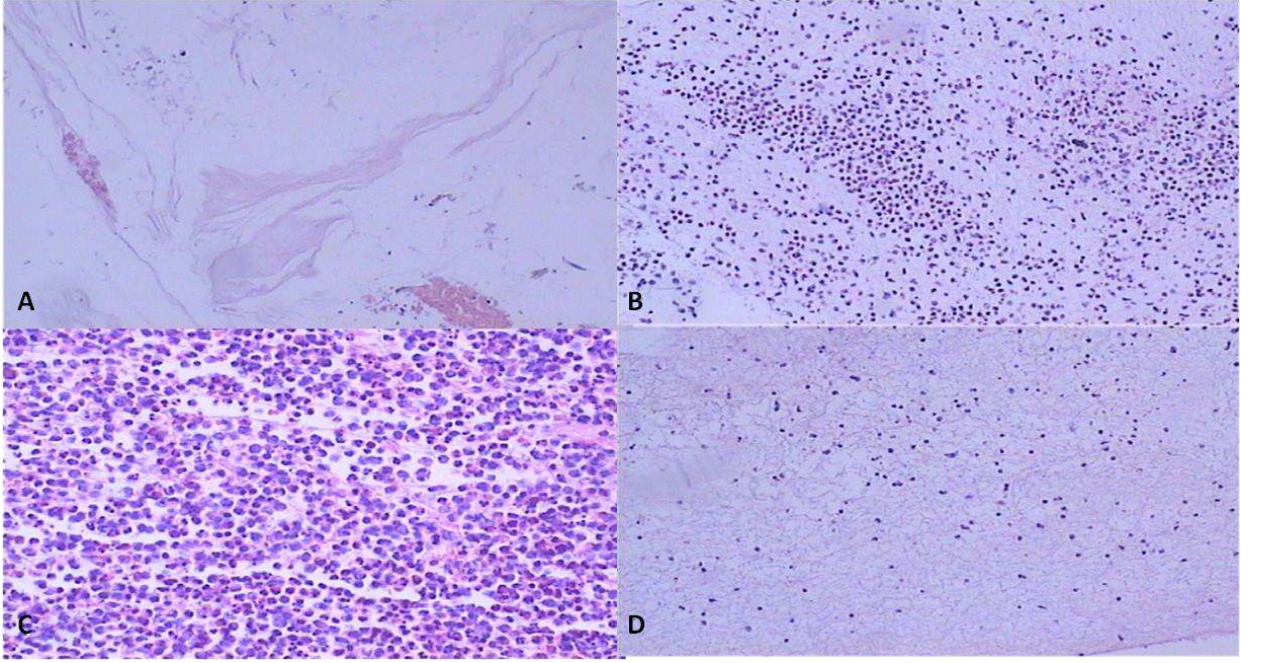
Resim 13A ve 13B. Grup 3'e ait kesitler, Grade 3 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu, yoğun nötrofil infiltrasyonu ve vasküler konjesyon



Resim 14A ve 14 B. Grup 4'e ait kesitler, Grade 1 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu



Resim 15A ve 15 B. Grup 4'e ait kesitler, Grade 1 enflamasyon, iris-silier cisim dokusu



Resim 16. Lümen Kesitleri

A: Grup 1, **B:** Grup 2, **C:** Grup 3, **D:** Grup 4

TARTIşMA

Endotoksinle indüklenen üveit, deney hayvanına subletal dozda lipopolisakkarid verilmesiyle genellikle 24 saat sonra maksimum düzeye ulaşan göze lokalize enflamatuvar cevapla karakterizedir (7). EİÜ ilk defa Lewis ratlarında (7) gösterilmiş olmasına rağmen günümüzde birçok türde uygulanabilir (8,9). LPS enjeksiyonu subkutan, intraperitoneal, intravenöz, intravitreal veya ayak tabanı yoluyla yapılabilir. Tavşanlara intravitreal LPS enjeksiyonu ilk defa Howes ve ark. (9) tarafından tanımlanmıştır ve çalışmamızda bu yöntem tercih edilmiştir. Endotoksin enjeksiyonundan 24 saat sonra hayvanlarda miyozis, iris hiperemisi, kan aköz bariyerinin kırılmasına bağlı HA'e protein sızıntısı, ön kamara ve vitreusta hücre infiltrasyonu ortaya çıkar ve sitokin, kemokin, prostaglandin, lökotrienler ile serbest oksijen radikallerinde artış izlenir (1-4). Literatür (7,9,13,14,15,132) ile uyumlu olarak çalışmamızda 1. gün klinik üveit skorlaması, doku ve lümen enflamasyon skorları ile aköz protein seviyeleri sadece LPS verilen grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve EİÜ modeli başarılı bir şekilde oluşturulmuştur.

TNF- α esas olarak monosit, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından sentezlenen, enflamasyonun başlaması ve devam etmesinde anahtar rol alan pleiotropik bir sitokindir. p55 ve p75 olmak üzere iki tip reseptörü vardır. Sitotoksik etki genellikle p55 reseptörü aracılığı ile olurken, lenfosit proliferasyonu p75 reseptörü ile ilişkilidir (101,133). Üveit patogeneğinde birçok proenflamatuvar rol olsa da kritik ana rolün TNF- α 'nın oynadığı düşünülmektedir. Tavşan ile ratlarda yapılan EİÜ çalışmalarında TNF- α 'nın hümör aköz ve serumda artmış olduğu (12-14) ve intravitreal TNF- α enjeksiyonunun üveiti tetiklediği gösterilmiştir (15,16). İnsanda yapılan çalışmalarda ise serumda artan TNF- α düzeyi, tekrarlayan kronik ataklar ile ilişkili bulunmuştur (17). Bu bulgular doğrultusunda, TNF- α inhibisyonuna neden olan ajanların intraoküler enflamasyon tedavisinde kullanılması mantıklı bir seçenek olarak görünmektedir.

İnfliksımab, monoklonal antikor yapısında bir TNF antagonisti olup, TNF- α 'ya yüksek bir affinite ve özgünlük ile bağlanmaktadır (97). Şimerik yapıda (%75 insan,

%25 sıçan) olan bu antikör enflamatuvar süreçte yer alan hücrelerde apoptoza neden olur (134). Günümüzde Crohn Hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde 1.000.000 kişiden fazla hastada aktif olarak kullanılmaktadır (135). Optimal doz net olarak bilinmemekle birlikte sistemik hastalıklarda erişkinlerde intravenöz olarak 3-10 mg/kg olarak uygulanır (97) ve çocukluk çağı üveitlerinde daha yüksek dozlara gereksinim olabilir (106).

Deneyssel üveit modellerinde (13,136,137) ve klinik çalışmalarda (28,106,107,109,110,112,138-140) sistemik infliksimab kullanımının etkin olduğu gösterilmiştir. Diaz ve ark. (136); EİÜ profilaksisinde yüksek doz infliksimab (20 mg/kg) uygulamışlar; klinik skorlar, biyokimyasal ve histopatolojik parametreleri değerlendirerek etkin olduğunu göstermişlerdir. Yüksel ve ark. (13); 5 mg/kg sistemik infliksimab tedavisi uygulandıkları tavşanlarda HA ve vitreustaki protein ölçümleri ile histopatolojik kesit enflamasyon skorlarında anlamlı düşüklük saptamışlardır.

Çalışmamızda sistemik tedavi grubunda klinik üveit bulgularında dramatik iyileşme izlenmiştir. Beklediğimiz gibi sistemik tedavi verilen grupta hüümör aköz protein ve TNF- α düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tüm gruplardan düşük bulunmuş; HA TNF- α düzeyi ise intravitreal tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Sistemik tedavi grubunda doku histopatolojik kesitlerinde literatür ile uyumlu olarak enflamasyonda anlamlı gerileme görülürken, lümen kesitlerinde enflamatuvar hücre infiltrasyonunun gerilemediği görülmüştür. Hosseini ve ark. (141), EİÜ tavşan modelinde intravitreal 1 mg infliksimab uygulamış ve 7. günde yaptıkları değerlendirmede hüümör aközde enflamasyonda gerileme olduğunu göstermişlerdir. Soriano ve ark.'nın (137) EİÜ rat modelinde ise sistemik infliksimab tedavisi verilmiş ancak 1. günde aköz hüümör enflamasyonunda gerileme saptanmamıştır. Onlar bu çelişkiyi kesit alınma zamanına (tedaviyi takiben 24. saat) bağlamışlar; enflamatuvar hücrelerin doku istilasını takiben aköz hüümörde biriktiğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda aköz hüümörde hücre sayımı yapılmamıştır ancak vitreustaki enflamasyon histopatolojik olarak gerileme göstermemiştir. Biz de bu etkinin kesit alım zamanına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hem deneysel üveit modeli hem klinik çalışmalarda sistemik tedavi oldukça başarılı izlense de demiyelinizan hastalıklarda alevlenme etkisi (142), otoimmün hastalıkların indüklenmesi (29), bilateral anterior optik nöropati (37), tüberküloz (143), histoplazmozis (33), kriptokokkoz tablosu (144), pulmoner emboli (145), kardiyak yetmezliği olan hastalarda ani ölüm (146) gibi ciddi yan etkilerin bildirilmesi endişe vericidir. Sistemik yan etkileri minimuma indirmek amacıyla monoklonal ajanın lokal olarak kullanılması mantıklı bir seçenek olarak görülmektedir. Monoklonal ajanın intravitreal kullanımı ile ilgili aydınlatılması gereken en önemli konular retinal toksisite ve retinaya penetranstır. Bu nedenle güvenlik çalışmalarına başlanmıştır. Giansanti ve ark. (147); tavşanlara 1 mg, 1.7 mg ve 3.3 mg intravitreal infliksimab uygulamış ve klinik, elektoretinografik ve histopatolojik değerlendirme yapmışlardır. Klinik ve elektoretinografik olarak her üç grupta benzer sonuçlar izlense de ışık mikroskobu altında hematoksilen eozin kesitlerinde, 3.3 mg intravitreal infliksimabın retinaya toksik olduğu görülmüştür. Theodossiadis ve ark. (148) ise tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada elektoretinografi bulguları ve 45. günde yapılan histopatolojik bulgularda enjeksiyon yapılmayan gözler, sham enjeksiyonu yapılan gözler, 1mg ve 2mg intravitreal infliksimab yapılan gözler arasında fark izlememiştir.

Ajanın retinaya geçişi bir diğer önemli konudur. İnfliksimabın moleküler ağırlığının büyük olması (149 kDa) nedeniyle retinaya geçişinde problem olabileceği düşünülmüştür. Ancak intravitreal bevacizumab (149 kDa) ve intravitreal rituksimab (143.9 kDa) tedavilerinin büyük molekül ağırlıklarına rağmen başarılı olduğu ve retinaya geçişlerinin olduğu bilinmektedir (149-151). Melo ve ark. (152) tarafından primatlar üzerinde yapılan çalışmada intravitreal infliksimab 100 ile 400 µg olarak uygulanmış; 24. saat ve 7. günde retinada hasar izlenmemiş ve infliksimabın 7. günde retinanın tüm katmanlarına penetre olduğu gösterilmiştir. Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda intravitreal infliksimab dozu 2 mg olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda intravitreal tedavi sonrası klinik üveit skorlamasına göre iyileşme kısmi olarak izlense de sadece LPS verilen gruba göre fark saptanmamıştır. İntravitreal tedavi grubunda aköz hümör protein düzeyi diğer gruplara göre anlamlı olmasa da yüksek iken vitreus protein ve TNF- α düzeyleri benzer bulunmuştur. Ancak, aköz TNF-

α düzeyi diğer tüm gruplara göre oldukça fazlaydı. Bu paradoksik etki daha önce yapılan 3 deneysel EİÜ çalışmasında vurgulanmıştır (153-155). Çalışmamızda de Vos ve ark. bulgularına benzer şekilde, aköz TNF- α düzeyi intravitreal tedavi uygulanan grupta sadece LPS verilen gruba göre yaklaşık üç kat yüksek idi. Farklı olarak de Vos ve ark. (153) yaptıkları çalışma Lewis ratları üzerinde idi ve sistemik olarak TNF- α blokajı yapılmıştı. Rosenbaum ve ark. (154) tarafından ise sistemik TNF- α inhibisyonu sonrası ratlarda EİÜ modeli gerçekleştirilmiş; aköz TNF- α düzeyi düşük de saptansa aköz hümeör hücre ve protein düzeyinin etkilenmediği tespit edilmiştir.

Kasner ve ark. (155) ise fareler üzerinde yaptıkları çalışmada sistemik TNF- α blokajı sonrası histopatolojik kestilerde çalışmamızdakine benzer şekilde enflamasyonda şiddetlenme saptamışlardır.

Yüksel ve ark. (13) yaptıkları çalışmada ise 4 grup mevcuttur. Grup 1'e sadece LPS, Grup 2'ye LPS+salin, Grup 3'e LPS+ intravitreal 2 mg infliksimab, Grup 4'e LPS+ sistemik 5mg/kg infliksimab uygulanmıştır. Tedaviyi takiben alınan örneklerde HA ve vitreusta enflamasyon (hücre sayısı, protein ve TNF- α düzeyi) azalmış saptansa da histopatolojik kesitlerde intravitreal infliksimab grubunda LPS verilen gruba göre farklılık izlenmemiştir. Sistemik tedavi edilen grupta ise enflamasyon belirgin olarak gerilemiştir. Bu nedenle sistemik infliksimab tedavisinin intravitreal tedaviye göre daha etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda ise intravitreal 2 mg infliksimab uygulanması sonrasında TNF- α düzeyinde paradoksik bir artış ve histopatolojik kesitlerde şiddetlenme tespit edilirken, sistemik tedavi verilen grupta doku enflamasyonunda belirgin azalma ve TNF- α düzeylerinde gerileme tespit edilmiştir.

Intravitreal infliksimab tedavisi klinikte de uygulanmış ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. İlk olarak Theodossiadis ve ark. (156) tarafından anti vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisine yanıt vermeyen yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı tanılı 3 hastaya 1 veya 2 mg intravitreal infliksimab enjeksiyonu yapılmış ve tüm hastalarda görme keskinliklerinde düzelme saptanmıştır. İki ay arayla iki kez 2 mg/kg intravitreal infliksimab tedavisi uygulanan hastada ikinci enjeksiyonu takiben vitreusta opasite saptanmış ancak bu bulgu yan etki lehinde değerlendirilmemiş; antikoagülan kullanıma ikincil gelişen kendiliğinden yok olan bir vitreus hemorajisi

olduğu düşünülmüştür (156). Oysa ki Giganti ve ark. (157) tarafından yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı tanı 2 hasta ve diyabetik maküla ödemi mevcut 2 hastaya intravitreal 0.5 mg infliksimab tedavisi uygulanmış; anatomik, elektroretinografik ve mikropereimetrik kötüleşme saptanmış ve 3 hastada intraoküler enflamasyon izlenmiştir. Bu duruma neden olarak monoklonal antikora karşı reaksiyon oluşması, ilaç içerisindeki diğer protein veya içeriğe karşı reaksiyon gelişmesi veya TNF- α inhibisyonunun kendisinin enflamasyonu indüklemesi olabileceği düşünülmüştür (157). Güvenlik çalışmalarından daha düşük dozda yapılan infliksimabın immünojenik veya retinaya toksik olabileceği kanısına varılmıştır. Arias ve ark. (158) yaptıkları çalışmada anti-VEGF tedaviye cevapsız yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresans tanı 4 hastaya 2 mg intravitreal infliksimab enjeksiyonu yapılmış; görsel ve anatomik iyileşme görülmemekle birlikte hastaların yarısında ciddi oküler enflamasyon tespit edilmiştir. Hastaların birinde topikal tedaviye cevap vermeyen enflamasyon nedeniyle cerrahiye (arka vitrektomi) ihtiyaç duyulmuştur (158).

Pan-Amerikan Collaborative Retina Çalışma Grubunun diyabetik maküla ödemi ve yaş tip yaşa bağlı maküla dejenesansında intravitreal infliksimab tedavisinin kullanımı ile ilgili vaka serileri mevcuttur (126,127). Diyabetik maküla ödemli vaka serilerinde 15 göz 1 mg intravitreal infliksimab, 19 göz ise 2 mg intraviteral infliksimab tedavisi görmüştür (126). Çalışma sonucunda anatomik ve fonksiyonel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmemiştir. 2 mg intravitreal infliksimab tedavisi alan 8 gözde (%42) ciddi üveit görülmüş ve 3 gözün (%37.5) tedavisi için pars plana vitrektomi yapılmıştır (126). Diğer serilerinde ise anti-VEGF tedaviye kısmi yanıtı olan yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı tanı 26 gözün 4'üne intravitreal adalimumab, 16'sına intravireal infliksimab (8 göze 1mg intravitreal infliksimab, 8 göze 2mg intravitreal infliksimab) ve 6'sına 1.25 mg bevacizumab tedavisi uygulanmıştır (127). İntravitreal adalimumab ve infliksimab uygulanan gözlerde fonksiyonel kazanç olmamakla birlikte infliksimab tedavisi alan 16 gözün 6'sında (%37.5) yoğun topikal tedavi ile düzelen ciddi üveit saptanmıştır (127). İnfliksizimab monoklonal antikoru şimerik bir antikordur. Bir insan monoklonal antikoru olan intravitreal adalimumab tedavisinde sonra nispeten daha az enflamasyon indüklenmesi şimerik antikora karşı reaksiyon gelişiminin daha fazla

olduğu ve immünojenik olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda Pan-Amerikan Collaborative Retina Çalışma Grubu; Pulido ve ark. (159) tarafından yapılan, iyi tasarlanmış bir proje ve sonuçları görülmedikçe intravitreal infliksimab tedavisine ara verilmesi doğrultusundaki çağrıya destek verdiklerini belirtmiştir.

Farvardin ve ark. (39,40) 1.5 mg intravitreal infliksimab tedavisi uyguladığı kronik persistan non-enfeksiyöz posterior üveitli hastalarda herhangi bir oküler yan etki saptamamış; görsel kazanç sağlandığı ve maküla kalınlığında azalma izlendiği ancak bu etkinin geçici olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulabileceği vurgulanmıştır.

Markomichelakis ve ark. (41) tekrarlayan posterior üveitli 15 Behçet olgusunda bir kez yapılan 1 mg intravitreal infliksimab tedavisinin oküler enflamasyonu kontrol ettiği bildirmiştir ancak bu çalışmada takip süresi oldukça kısa olup 1 aydır.

Wu ve ark. (128) dirençli psödotakik kistoid maküla ödemi tanısı alan 7 hastada bir kez yapılan 1 mg intravitreal infliksimab tedavisi sonrası intraoküler enflamasyon izlemeden çok iyi görsel sonuçlar elde ettikleri bildirmiştir.

Markomichelakis ve ark. (41,138) yaptıkları akut panüveit atağında olan hastaların bir kısmına tek seans infliksimab infüzyonu ve bir kısmına tek doz 1 mg intravitreal infliksimab uygulamıştır. Bu iki tedavi grubu karşılaştırıldığında görsel iyileşme sırasıyla 1. günde %79-%20, 7. günde %93-%33, 14. günde %93-%80 ve 30. günde %93-%87 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile intravenöz infliksimab tedavisini hızlı bir şekilde etkili olduğu gösterilmiş ve bu bulgular; intravitreal infliksimab tedavisi verilen EİÜ tavşan modelinde Hosseini ve ark. (141) tarafından 7. günde histopatolojik gerileme saptanması ve Yüksel ve ark. (13) tarafından ise 1. gün sonunda saptanamaması tarafından desteklenmektedir. Bizim çalışmamızda ise sistemik tedavi 1. gün sonunda doku enflamasyonunu belirgin azaltmasına rağmen lümen enflamasyonunda değişiklik saptanmamıştır. İntravitreal tedavi grubunda ise paradoksik olarak enflamasyon hem dokuda hem de lümende artmıştır. Literatürdeki klinik çalışmalarca da desteklendiği gibi bunun nedeni lokal TNF- α blokajının bilinmeyen bir nedenle immünojolik yolları aktive etmesi olabilir (157,158). Tavşan çalışmalarında 3.3

mg'a kadar güvenli olduğu bildirilse de klinik çalışmalarda daha dőřük dozlarda da enflamatuvar etki saptanmıştır (157).

Behçet hastaları ve Romatoid Artirit hastalarında sistemik infliksimab tedavisinin immőnomodulatőr etkileri tespit edilmiş, Forkhead box p3 pozitif regelatőr T hőcrelerinin sayısında artma gőrőlmőřtőr (160,161). İnfliksimab tedavisinin kesilmesine rağmen remisyonun devam etmesi bu değişikliğe bağlanmıştır (162). Bu nedenle intravitreal tedavi yerine sistemik tedavinin daha uzun sőreli bir őzőm yolu olabileceğini dőřőnmekteyiz.

Çalışmamız sonucunda sistemik tedavi verilen grupta doku kesitleri 24 saat gibi kısa bir sőre sonra alınmış olmasına rağmen enflamasyon bulgularında belirgin azalma gőrőlmőřtőr. Aynı etki lőmen kesitlerinde izlenememiştir. Aköz TNF- α dőzeyi anlamlılık saptanmasa da sistemik tedavi grubunda kontrol grubuna göre dahi dőřük olarak saptanmıştır.

Bizim alışmamızda intravitreal 2 mg infliksimab tedavisi uygulanan tavşan gőzlerinde paradoksik şekilde enflamasyonda şiddetlenme izlenmiş, aköz TNF- α dőzeyleri tedavi almayan gruba göre yaklaşık 3 kat artmıştır. Bunun nedeni TNF- α blokajının immőnolojik hadiseleri bilinmeyen bir mekanizmayla indőklemesi olabilir. İnfliksimab antikorunun molekőler ağırlığı nedeni ile 24. saatte retinaya geçişi olmadan immőnolojik yolakları aktiflemekte ve bu etkinin toksisiteden ziyade bir immőnojenik etki oluşturduğunu dőřőnmekteyiz. Őrnekleri aldığımız 24. saatteki parsiyel TNF- α inhibisyonu TNF- α sentezini ikincil olarak indőklemiř olabilir. İnfliksimab ajanının şimerik bir ajan olması nedeniyle insan antikorlarına göre daha fazla immőnojesitisinin olduğunu ve okőler enflamasyonun bu nedenle de aktiflemiş olabileceğini dőřőnmekteyiz.

Bu bilgiler doğrultusunda intravitreal 2 mg infliksimab tedavisinin tavşan gőzünde immőnojenik etkiye sahip olduğu gőrőlmektedir. Etkisi oldukça hızlı ve iyi olan, sistemik regelatőr T hőcrelerinde artış sağlayan sistemik infliksimab tedavisinin daha iyi bir tedavi seçeneği olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak, intravitreal 2mg/ 0.1cc infliksimab immünojenik etkiye sahiptir ve EİU’te enflamasyonu arttırmıştır. TNF- α blokajı bilinmeyen bir nedenle enflamasyonu arttırmaktadır. Sistemik 5mg/kg infliksimab tedavisi oldukça hızlı ve etkin bir tedavi seçeneğidir. Literatürdeki veriler kesin kanaate varmak için yeterli olmayıp deneysel ve randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Schlagerl Jr TF. Complications of uveitis and their management. Duanne TD, Clinical Ophthalmology, Philadelphia: Harper-Row Pub 1983;4: 224-235.
2. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology 2004;491-500; discussion 500.
3. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community- Based Uveitis Study Group. Am J Ophthalmol 1996;121:35-46.
4. Dandona L, Dandona R, John RK, et al. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India. Br J Ophthalmol 2000;84:706–709.
5. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45:1-13.
6. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br J Ophthalmol 1996;80: 332–336.
7. Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, et al. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. Nature 1980;286:611-613.
8. Smith JR, Hart PH, Williams KA. Basic pathogenic mechanisms operating in experimental models of acute anterior uveitis. Immunol Cell Biol 1998;76:497–512.
9. Howes EL, Cole PW, Adair TM, et al. Cellular and vascular responses in acute experimental ocular inflammation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:4031–4038.
10. Fleisher LN, Ferrell JB, Smith MG, et al. Lipid mediators of tumor necrosis factor alpha induced uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:2393–2399.

11. De Vos AF, Hoekzema R, Kijlstra A. Cytokines and uveitis. A review. *Curr Eye Res* 1992;6:581–597.
12. Fleisher LN, Ferrell JB, McGahan MC. Synergistic uveitic effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2120-2127.
13. Yuksel E, Hasanreisoglu B, Yuksel N, et al. Comparison of acute effect of systemic versus intravitreal infliximab treatment in an experimental model of endotoxin-induced uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014 ;30:74-80.
14. De Vos AF, Van Haren MA, Verhagen C, et al. Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1100-1106.
15. De Vos AF, Van Haren MA, Verhagen C, et al. Tumour necrosis factor-induced uveitis in the Lewis rat is associated with intraocular interleukin 6 production. *Exp Eye Res* 1995 ;60:199-207.
16. Rosenbaum JT, Howes EL Jr, Rubin RM, et al. Ocular inflammatory effects of intravitreally-injected tumor necrosis factor. *Am J Pathol* 1988;133:47-53.
17. Santos Lacombe M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 2001;33:251-255.
18. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial ATTRACT Study Group. *Lancet.* 2000;354:1932–1939.
19. Lewis JD. Anti-TNF antibodies for Crohn's disease-in pursuit of the perfect clinical trial. *N Engl J Med* 2007;357:296 -298.
20. Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 ;5:579-588.

21. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736–741.
22. Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006;78:24–31.
23. Kim HS, You HS, Cho HH, et al. Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. *Ann Dermatol* 2014 ;26:787-788.
24. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, et al. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014 ;10:531-542.
25. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002;109:2342–2346.
26. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, et al. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002;97:499–500.
27. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358:295–296.
28. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:7–11.
29. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513–2518.
30. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903–912.

31. Wegscheider BJ, El-Shabrawi L, Weger M, et al. Adverse skin reactions to infliximab in the treatment of intraocular inflammation. *Eye* 2007;21:547–549.
32. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:559–569.
33. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565–2570.
34. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;48:319–324.
35. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315–1324.
36. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Int Med* 2003;139:238-239.
37. Ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, et al. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. *BMJ* 2003;326:579.
38. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–2285.
39. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, et al. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010;30:1530–1535.
40. Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:628–631.

41. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol* 2012;154:534–541.
42. Yanoff M, Duker JS Park KL. *Anatomy of uvea*. 1st ed. Ophthalmology. London: Mosby, 1998; 10: 1-2.
43. Hutchinson AK, Rodrigues MM, Grossniklaus HE. Iris. Tasman W. *Duane's Ophthalmology CD-ROM* ed. 2002: 1-11.
44. Buggage RR, Grossniklaus HE. Choroid and suprachoroid, in Tasman W. (Ed). *Duane's Ophthalmology*, 2002: 70-72.
45. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları* 3.Baskı, Bursa: Nobel Tıp Kitabevi 2003:62-63.
46. Gallin JL, SnydermanR, eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
47. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000;343:338-344.
48. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 3rd ed. Philadelphia,PA: WB Saunders;2010.
49. *Intraocular Inflammation and Uveitis*. American Academy of Ophthalmology, Section 9,2013-2014: 33-55.
50. Mudun B. Üveitlerde etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı* 2008; 1: 13-14.
51. Yalçındağ NF. Üveite giriş. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı* 2008; 1: 23-27.
52. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. *Basic Pathology*. 7th ed. Ophthalmology. Philadelphia: 2003; 104-126.
53. Streilein JW. Tissue barriers, immunosuppressive microenvironments, and privileged sites: the eye's point of view. *Reg Immunol* 1993; 5:253-268.
54. Russell JH. Activation-induced death of mature T cells in the regulation of immune responses. *Curr Opin Immunol* 1995;7:382-388.

55. Vignaux F, Golstein P. Fas-based lymphocyte-mediated cytotoxicity against syngeneic activated lymphocytes: a regulatory pathway? *Eur J Immunol* 1994; 24:923-927.
56. Niedercom J, Streilein JW, Shadduck JA. Deviant immune responses to allogeneic tumors injected intracamerally and subcutaneously in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:355-363.
57. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18:357-370.
58. Hoekzema R, Murray PI, Helle M. Analysis of interleukin-6 in endotoxininduced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 88-95.
59. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitabevi, 2002: 1-48.
60. Stein-Streilein J, Streliein JW. Anterior chamber associated immune deviation(ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol* 2002; 21: 123-152.
61. Niederkorn JY, Streilein JW, Kripke ML. Promotion of syngeneic intraocular tumor growth in mice by anterior chamber-associated immune deviation. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71:193-199.
62. McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol* 1997; 42:233-246.
63. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 879-889.
64. Zierhut M, Schlote T, Tornida I, et al. Immunology of uveitis and ocular allergy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 78:22-25.
65. Rosenbaum JT, Samples JR, Hefeneider SH. Ocular inflammatory effects of intravitreal interleukin-1. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1117-1120.
66. Smith JR, Rosenbaum JT, Williams KA. Experimental melanin-induced uveitis: experimental model of human acute anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2008; 40: 136-140.

67. Grus FH, Augustin AE, Zimmermann CW, et al. Immunomodulating activity of allopurinol in experimental lens-induced uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 118-123.
68. Hirose S, Kuwabara T, Nussenblatt RB, et al. Uveitis induced in primates by interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1698-1702.
69. Gwon A, Mantras C, Gruber L, et al. Concanavalin A-induced posterior subcapsular cataract: a new model of cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3483-3488.
70. Dhondt JL, Forzy G, Deleroix M, et al. Unconjugated Pteridines in amniotic fluid during gestation. *ACTA* 1936; 136: 269-273.
71. Brezin AP. Semiology and classification of uveitis. *Rev Prat* 1999;49: 1982-1988.
72. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 505-512.
73. Henderly DE, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:131-136.
74. Kazokoglu H, Onal S, Mirza E, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008; 15: 285-293.
75. Dugel PU. Intermediate uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993;6:29-37.
76. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-516.
77. Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 591-594.
78. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:234-235.

79. Rothova A, Beitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992;76:137-141.
80. Palimeris G, Marcomichelakis N, Konstantinidou V, et al. Intermediate uveitis: what is the natural course of the disease and its relationship with other systemic diseases? *Eur J Ophthalmol* 1994; 4:223-227.
81. Tugal Tutkun I. (2012) Üveitlere Genel Bakış. http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_25_2/6.pdf. Erişim:15.09.2014.
82. Gordon DM. Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 1956; 41: 593-600.
83. Bierly JR, Nozik RA. Management of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 1992;3: 527-533.
84. Marcus EI, Do DV, Biswas J. Diagnostic and therapeutic challenges. Granulomatous panuveitis. *Retina* 2008; 28: 1544-1549.
85. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629-650.
86. Jonas JB, Kreissig I, Kampeter B. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of intraocular edematous and neovascular diseases. *Ophthalmologie* 2004; 101: 113-120.
87. Karacorlu M, Mudun B, Özdemir H, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 289-291.
88. Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991; 35: 369-385.
89. Rosenbaum, J T. Treatment of severe refractory uveitis with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1994; 21: 123-125.
90. Nussenblatt RB. Behçet's disease. Uveitis. *Fundamentals and clinical practice* 3. Ed. 2004, Philadelphia: Mosby 2004; 350-371.
91. Foster CF. Diagnosis and treatment of uveitis. *WB*. 2nd ed. 2002: 345-347.

92. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 241-243.
93. Velez G, Whitcup SM. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1225-1229.
94. Yazici H, Pazarlı H, Tüzün Y, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
95. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N, et al. Azathiopurine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 769-774.
96. Kremer JM. Methotrexate and emerging therapies. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:43-46.
97. Sinan Emre, İlknur Tugal-Tutkun. Enfeksiyöz Olmayan Üveitlerin Tedavisinde Yeni Seçenekler : Biyolojik Ajanlar. *Türk J Ophthalmol* 2011; 41: 243-55.
98. Gözde Işık, Şayeste Demirezen, Mehmet Sinan Bektaş. Tümör Nekroz Faktör ve Servikal Kanser Bağlantısı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2008;1: 55-61.
99. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975:3666-3670.
100. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985;316:552-554
101. Mocellin S, Rossi CD, Pilati P, et al. Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:35-53.
102. Kurulay F et al. A global view to inflammatory mediators. *Genel Tıp Dergisi* 2006;16:143-152.

103. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001 ;44:1411-1415.
104. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003;121:437-40.
105. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ;48:761-764.
106. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, et al. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006 ;113:860-864.
107. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404–406.
108. Yukiko Yamada, Sunao Sugita, Hiroyuki Tanaka, et al. Comparison of infliximab versus cyclosporine during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94:284-288.
109. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, et al. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:461–468.
110. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, et al. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006;113:308–314.
111. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903–912.
112. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, et al. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 2013;120:588-592.

113. Adan A, Sanmarti R, Bures A, et al. Successful treatment with infliximab in a patient with diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;143:533–534.
114. Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, et al. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J Rheumatol* 2006 ;33:31-36.
115. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ;41:1552-1563.
116. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149:572–575.
117. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:319–324.
118. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:16.
119. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, et al. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye (Lond)*. 2007;21:824-825.
120. Cordero-Coma M, Salom D, Diaz-Llopis M, et al. Golimumab for uveitis. *Ophthalmology*. 2011;118:1892.
121. Mesquida M, Victoria Hernandez M, Llorenc V, et al. Behcet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:160–162.
122. Elad Moisseiev, Shiri Shulman. Certolizumab-Induced Uveitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5:54-59.

123. Pascual-Camps I, Hernandez-Martinez P, Monje-Fernandez L, et al. Update on intravitreal anti-tumor necrosis factor alpha therapies for ocular diseases. *J Ophthalmic Inflammation and Infection* 2014;4:26.
124. Tsilimbaris MK, Panagiotoglou TD, Charisis SK, et al. The use of intravitreal etanercept in diabetic macular oedema. *Semin Ophthalmol* 2007;22:75-79.
125. Rifkin LM, Birnbaum AD, Goldstein DA. TNF inhibition for ophthalmic indications: current status and outlook. *BioDrugs* 2013;27:347-357.
126. Wu L, Hernandez-Bogantes E, Roca JA, et al. Intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2011;31:298-303.
127. Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, Regatieri CV, et al. Intravitreal tumor necrosis factor-alpha inhibitors for neovascular age related macular degeneration suboptimally responsive to antivascular endothelial growth factor agents: a pilot study from the Pan American Collaborative Retina Study Group. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:366–371.
128. Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, Roca JA, et al. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol* 2012;32:235–243.
129. Arevalo JF, Serrano MA, Wu L. Combined inhibition of tumor necrosis factor (TNF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) for the treatment of macular edema of various etiologies: a short-term pilot study. *Eye (Lond)* 2013;27:569–571
130. Hoekzema R, Verhagen C, van Haren M, et al. Endotoxin-induced uveitis in the rat. The significance of intraocular interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:532-539.

131. Verma MJ, Mukaida N, Vollmer-Conna U, et al. Endotoxin-induced uveitis is partially inhibited by anti-IL-8 antibody treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;2465-2470.
132. Mo JS, Matsukawa A, Ohkawara S, et al. Involvement of TNF alpha, IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist in LPS-induced rabbit uveitis. *Exp Eye Res* 1998;547-557
133. Abbas AK , Lichtman AH. 2005. *Cellular and Molecular Immunology*, 5th. Edition. WB Saunders Company, Philadelphia.
134. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001;121:1145-1157.
135. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:180-210
136. Diaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, et al. High-dose infliximab prophylaxis in endotoxin-induced uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:343-350.
137. Johnsen-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, et al. Comparison of the acute effects of anti-TNF-alpha drugs on a uveitis experimental model. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:208-215.
138. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:593-597
139. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:548-550.
140. Fries W, Giofré MR, Catanoso M, et al. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:499-500.

141. Hosseini H, Safaei A, Khalili MR, et al. Intravitreal infliximab in experimental endotoxin-induced uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:818-823.
142. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001;57:1885-1888.
143. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
144. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, et al. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 2003;124:2395-2397.
145. Eklund KK, Peltomaa R, Leirisalo-Repo M. Occurrence of pulmonary thromboembolism during infliximab therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:679.
146. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003 ;107:3133-3140.
147. Giansanti F, Ramazzotti M, Vannozzi L, et al. A pilot study on ocular safety of intravitreal infliximab in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1151-1156.
148. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfrikakis PP, et al. Intravitreal administration of the anti-TNF monoclonal antibody infliximab in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:273-281.
149. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855– 859.

150. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:166–174.
151. Itty S, Pulido JS. Rituximab for intraocular lymphoma. *Retina* 2009;29:129–132.
152. Melo GB, Moraes Filho MN, Rodrigues EB, et al. Toxicity and retinal penetration of infliximab in primates. *Retina* 2012;32:606-612.
153. De Vos AF, Van Haren MA, Verhagen C, et al. Systemic anti-tumor necrosis factor antibody treatment exacerbates endotoxin-induced uveitis in the rat *Exp Eye Res.* 1995;61:667-675.
154. Rosenbaum JT, Boney RS. Failure to inhibit endotoxin-induced uveitis with antibodies that neutralize tumor necrosis factor. *Reg Immunol* 1993;5:299-303.
155. Kasner L, Chan CC, Whitcup SM, et al. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:2911-2917.
156. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, et al. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:825-830.
157. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, et al. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina.* 2010;30:71-80.
158. Arias L, Caminal JM, Badia MB, et al. Intravitreal infliximab in patients with macular degeneration who are nonresponders to antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010;30:1601-1608.
159. Pulido JS, Pulido JE, Michet CJ, et al. More questions than answers: a call for a moratorium on the use of intravitreal infliximab outside of a well-designed trial. *Retina.* 2010;30:1-5.

160. Sugita S, Yamada Y, Kaneko S, et al. Induction of regulatory T cells by infliximab in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:476-484.
161. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med.* 2007;204:33-39.
162. Kawaguchi T, Kawazoe Y, Kamoi K, et al. Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58:75-80.