

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

DENEYSEL ÜVEİT MODELİNDE İNTERSELÜLER ADEZYON
MOLEKÜLÜ-1 VE E-SELEKTİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdem DOĞAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ
Yrd. Doç. Dr. Elif OĞUZ

ŞANLIURFA
2015

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

DENEYSEL ÜVEİT MODELİNDE İNTERSELÜLER ADEZYON
MOLEKÜLÜ-1 VE E-SELEKTİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdem DOĞAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ
Yrd. Doç. Dr. Elif OĞUZ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 19.08.2014 tarih ve 1411 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2015

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üveit, primer olarak üveal dokunun (iris, silier cisim ve koroid) etkilendiği, aynı zamanda vitreus, retina, optik sinir gibi çevre dokuların da katıldığı, görmeyi tehdit eden intraoküler inflamasyondur. Üveit, genel olarak 20-50 yaş arası popülasyonu etkileyen 10 yaşından küçük çocuklarda ve 70 yaşından büyük erişkinlerde nadir olarak görülen ve insidansı 14-52/100,000 olan bir hastalık olup prevalansı 1/1000'dir (1,2). Üveit, kistoid makula ödemi, katarakt, glokom gibi ciddi sekellere neden olarak gelişmiş ülkelerde legal körlüklerin %5-20'sini oluşturmaktadır. Orta yaş grubunu etkilemesi nedeniyle üveit aynı zamanda sosyoekonomik bir problem haline de gelmektedir. Bu nedenle intraoküler inflamasyon fizyopatolojisini anlamaya ve tedavisini geliştirmeye yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

Endotoksinle indüklenen üveit (EİÜ); deney hayvanlarına çeşitli yollarla (intravenöz, intraperitoneal, intravitreal) sublethal dozda lipopolisakkarid (LPS) verilmesiyle genelde 24 saat sonra ortaya çıkan göze lokalize inflamatuvar cevapla karakterize akut fakat geçici bir olaydır. İlk olarak Lewis ratlarında gösterilmiştir; ancak bugün birçok hayvana uygulanabilmektedir. EİÜ bir akut ön üveit modeli olup bu hastalığın hem patofizyolojisinin değerlendirilmesinde hem de potansiyel tedavi seçeneklerinin araştırılmasında kullanılmaktadır (3).

Hücre adezyon molekülleri yapısal olarak 4 gruba ayrılırlar: immünglobulin süper ailesi, integrinler, selektinler ve kaderinler. İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), immünglobulin süper ailesinin E-selektin ise selektin ailesinin bir üyesidir. Her ikisi de endotel üzerinde bulunur ve lökositleri bağlar (4). Nötrofillerin ön kamaraya migrasyonu ve birikimi, inflamatuvar yanıtta anahtar rol oynar. Lökositlerin enflamasyon bölgesinde toplanma süreci akımın yavaş olduğu periferik damarlarda başlar (marjinasyon). Daha sonra lökositler endotele gevşekçe tutunur ve endotel yüzeyinde yuvarlanmaya başlar (rolling). Bu endotel yüzeyinde yuvarlanma işlemi selektinler aracılığıyla gerçekleşir (5,6). E-selektin lökositlerin inflamasyon bölgesine girişinde kritik role sahiptir (7). Lökosit aktivasyonu sonrasında endotelden dokuya doğru transmigrasyon gerçekleşir. Buradaki lökosit adezyonunda ICAM-1

çok önemli bir araçtır (8). Bununla birlikte oküler inflamasyonda E-selektin ve ICAM-1'in rolü hala çok açık değildir. Oküler inflamasyonda hücrel adezyon moleküllerin çalışıldığı az sayıda yayın mevcuttur. Bu yayınlarda bu moleküllerin doku ve serum düzeyleri ile ilgili yeterli veri mevcut değildir (9,10)

Bu çalışmada biyokimyasal ve histopatolojik analiz yöntemleri kullanılarak EİÜ ilişkili inflamasyon oluşturulmuş sıçanlarda ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bir diğer amaç ise hala üveit tedavisinde kullanılan deksametazonun ICAM-1 ve E-selektin salınımı üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üveitler

Üvea sözcük olarak, Yunanca'da üzüm anlamına gelen "uva" sözcüğünden köken almakta olup gözün kanlanmasını sağlayan iris, silier cisim ve koroid dokularını tanımlamaktadır. Üveit, üvea dokusunun inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte bu terim günümüzde sadece üveayı değil aynı zamanda komşuluğunda bulunan yapıları (vitreus, retina, optik disk) da tutan birçok intraoküler inflamasyon formunu tanımlamak için kullanılmaktadır.

Sınıflandırmada birçok faktör mevcuttur. Burada hastalığın seyri, etyolojisi, lokalizasyonu ve patolojisi rol oynar. Buna göre akut-kronik, eksojen-endojen, ön, orta, arka, pan ve granülatöz-nongranülatöz deyimleriyle ifade edilen sınıflandırmalar mevcuttur. Sınıflandırma bu nedenle klinik teşhis dışında hastalığın genel olarak bir ifadesidir.

Literatürde en sık yapılan sınıflandırma tipi inflamasyonun yerleştiği anatomik bölgeye göre yapılan sınıflandırmadır (11). Ancak hastalıkların çoğu zaman birbirinin içine geçen bulgularla seyretmesi nedeniyle sınıflandırmada birtakım güçlükler doğmaktadır. Bu durumda arka üveit olarak sınıflandırılan bir hastalık seyri esnasında ön üveit bulgularını da gösterebilmektedir. Böylece hastalığı panüveit sınıfında incelemek neredeyse hastalıkların tümünün bu gruba dahil edilmesi gibi bir sonuca yol açabilmektedir. Hastalıkları tanımlamakta, takip ve tedavide bu çeşit bir sınıflama fayda sağlasa da hastalıkları kesin sınırlarla ayırmak mümkün değildir (12).

2.1.1. Ön Üveitler

Temel olarak iris ve silier cismin ön kısmında tutulum olur. Kırmızı göz grubunun bir üyesidirler ve gözün acil müdahale gerektiren hastalıklarından birini oluştururlar. Bu nedenle tanı konması ve ayırıcı tanıları önemlidir. En sık semptomları olan kızarıklık, sulanma,

fotofobi, görme azalması ve ağrı ya tek tek ya da farklı derecelerde diğer göz dışı inflamasyonlarda ve akut aç kapaaması glokomunda da gözlenmektedir. Bu nedenle tanı koymada bulguların önemi semptomlardan daha önemlidir denilebilir.

Ön üveit semptomları ve bulguları:

Ağrı: Genellikle siliyer cisim spazmına bağlı olarak oluşur ve spazmın şiddetiyle beraber artar. Yani iridosiklitte siklit komponentle ağrı doğru orantılıdır. Ağrı trigeminal sinirin inerve ettiği bölgeye ve periorbital alana yayılır. Sikloplejikler siliyer cisimi rahatlattıklarından dolayı ağrıyı da azaltırlar. Ayrıca uyum ve pupilla hareketleri de ağrıya yol açtıklarından dilatasyon ağrıyı azaltıcı etkiye sahiptir.

Fotofobi ve Lakrimasyon: Fotofobi ışığın yol açtığı ağrı hissidir. Bu nedenle ışığın yol açtığı kamaşma ve benzeri rahatsızlıklarla karıştırılmamalıdır. Keratitlerde de görülebilir. Burada ışık pupilla açıklığını değiştirdiğinden siliyer cismin kasılmasına yol açarak ağrıyı başlatabilir. Trigeminal irritasyona bağlı olarak da lakrimasyon oluşur.

Görme Azalması: Orta seviyelerde izlenir. Sebebi inflamatuvar hücre ve reaksiyonlara bağlı bulanıklıktır. Görme azalmasının önemli bir nedeni makula ödemidir ve bu nedenle arka kutup mutlaka değerlendirilmelidir.

Hiperemi: Buradaki hiperemiye siliyer enjeksiyon adını verilir. Genişlemiş damarlar limbustan ışınsal olarak ayrılmıştır. Bunlar ön siliyer arterlerin rekürren dallarından oluştuğları için derin hiperemi de denir ve vazokonstrüktör damlalara cevap vermemesiyle yüzeysel hiperemiden ayrılır. Buradaki dilatasyon histamin, serotonin gibi vazodilatatör maddelerin açığa çıkmasının sonucudur.

İris ve Pupiller Değişiklikler: Miyozis tipiktir ve prostaglandinler sorumludur. İris stromasında ortaya çıkabilecek ödem iris yapısını silikleştirebilir. İris atrofisi herpetik üveitte sektöryel olarak kendisini gösterir. Atrofik alanlarda depigmentasyon görülür ve denervasyon olduğu için miyozis tam olmayabilir. Heterokromik iridosiklit için yaygın depigmentasyon tipiktir. Pupilla kenarındaki veya iristeki nodüller genellikle granülamatöz hastalık belirtisi

olarak kabul edilirler ve sarkoidle ilişkilendirilirler. Fakat sarkoid dışında da tüberküloz, sifiliz, Harada ve lense bağlı üveitlerde de görülebilirler. Pupil kenarında yerleşen nodüller Koeppe, iris yüzeyindekiler Busacca nodülleri adını alırlarsa da ikisi arasında yerleşme yeri dışında bir fark yoktur. İrise yapışan inflamatuvar hücreler büyük kümeler oluştururlar. Stromada nadiren gerçek granülomlar görülür.

Keratik Presipitatlar: Ön kamarada bulunan iltihabi hücreler, iris pigmentleri, fibrin gibi maddelerin kornea endoteline oturmasıdır. Burada hümör aköz (HA) akışkanlığının azalması ve sirkülasyonunun yavaşlaması etkilidir. Granümatöz iridosiklitlerde beyaz-gri renkte, daha iri yapıda ve daha az sayıda keratik presipitat olabilir. Keratik presipitatlar genellikle remisyon dönemlerinde soluklaşır ve kaybolurlar, bazen iz bırakabilir.

Ön Kamara: HA oldukça düşük seviyede protein içerir (10mg/100ml). Üveal damarların geçirgenliğinin artması sonucu damar dışına çıkan protein HA'ya bulanık bir görünüm verir (Tyndall fenomeni). Kan aköz bariyerinin kalıcı olarak bozulduğu kronik üveitlerde topikal steroidlere cevapsız bir bulanıklık izlenir. Üveitlerde HA'ye proteinle beraber hücreler de geçer. Hücre, iltihabi aktivitenin şiddetini göstermesi açısından önem taşır. Midriyazis sonrası ön kamarada görülen 1-2 hücre iltihabi belirti olmayabilir. Ön kamara bulanıklığının ve hücrelerinin değerlendirilmesi 0'dan +4'e doğru derecelendirilir.

Lens: Katarakt üveitte oldukça sık görülür. İltihapın kendisinin neden olabildiği gibi verilen steroid tedavisi de katarakta neden olabilir. Arka subkapsüler kesafet şeklinde başlar ve ilerler. Steroid kullanımının süre ve dozajının kataraktın ortaya çıkması üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Vitreus: Silier cisim ve koroiddeki inflamasyon sıklıkla iltihabi hücrelerin vitreusa geçmelerine yol açarlar. Genel olarak vitreustaki hücre yoğunluğunun en fazla inflamasyon odağı civarında olduğu söylenebilir. Ön üveitlerde hücre yoğunluğu lensin arkasında olurken arka üveitlerde arka vitreus ve alt kadranda bir yoğunlaşma olur. Akut inflamasyonlarda genellikle sıvı vitreus içinde hücreler tek tek görülebilirken, kronik inflamasyonlarda hücre kümelenmesi ve kartopu görüntüsü oluşumu izlenir.

Göziçi Basıncı (GİB): Üveit hastalarında GİB değerlendirilmesi, üveit tedavisi üzerine yoğunlaşıldığından dolayı sıklıkla ihmal edilmektedir. Her muayenede mutlaka GİB ölçülmelidir. Ön üveitlerde erken dönemde genellikle silier cisim inflamasyonuna bağlı GİB düşüşü izlenirken, geç dönemde trabekülit gelişimi veya inflamatuvar hücrelerce oluşturulan trabeküler blok nedeniyle GİB artışı izlenebilir. Anterior sineşiler, pupil bloğu ve steroide hassas kişilerde kullanılan steroid tedavisi diğer GİB artış nedenlerini oluşturmaktadır.

2.1.2. Orta Üveitler

Esas olarak retina ve koroidin uç perifer noktaları ile silier cismin arka kısmını tutan üveit tipidir. İnflamasyon vitreusta belirgindir. Bununla birlikte ön segment, retina, optik disk gibi yapılar da mevcut inflamasyondan etkilenebilmektedir.

Hastalar tipik olarak görmede azalma ve uçuşan noktalar görme (floaters) yakınmasıyla başvurur. Daha az sıklıkta ağrı, kızarıklık ve fotofobiden yakınır. Hastalar kistoid makula ödemeine bağlı görme azlığı sebebiyle de bavorabilirler. Ön segment muayenede sakin olup hücre sayısı +2'yi geçmez ve sineşi nadiren görülür. İnflamasyonun şiddetiyle korele vitritis tablosu izlenebilir. Bazen vitreustaki inflamatuvar hücreler bir araya gelerek vitreus tabanı ve pars plana bölgesine çökebilir (kar yığınları). 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, Multiple Sklerozis, Bağ dokusu hastalıkları, Sifiliz, Tüberküloz ve Whipple hastalığıdır.

2.1.3. Arka Üveitler

Vitreus tabanının arka sınırının gerisinde lokalize olan üveit tipidir. Hastalar kliniğe genellikle görme azalması veya uçuşma şikayetiyle başvururlar. Fovea ve papillomaküler demeti tutan aktif koroiditi olan hastaların öncelikli olarak görme kaybı şikayetleri olurken daha periferde yer alan tutulumlarda floaters şikayetleri olur.

2.2. Üveal İmmünoloji

Göz, hem oküler yüzey vasıtasıyla dış çevre ile doğrudan teması olduğu için, hem de iç bölümleri kan kaynaklı patojenlerin maruziyetine açık olduğu için sürekli olarak inflamatuvar ajanlara maruz kalır. Bununla birlikte göz, bunların birçoğunu anatomik veya fonksiyonel bütünlüğünde değişim olmaksızın savuşturma kabiliyetine sahiptir.

Alenfatik globun vasküler yapısının mimarisini oluşturan uvea, birçok immunolojik reaksiyon açısından hedef konumdadır. Koroidin bruch membranında ve koroidal stromada oldukça yoğun elastik doku bulunmaktadır. Kimyasal yapı ve fiziksel özellikler bakımından oküler dokular, eklem dokuları ile benzeşmektedir. Bu benzerlikler bazı üveitik sendromlarda her iki dokunun da yer almasını açıklayabilir.

Koroid, yapısal olarak özellikle damarlar etrafında ve interkapiller ve subkapiller bölgelerde büyük miktarda elastik ve kollajen materyal içerir. İnterstisyel doku içerisinde mast hücreleri, plazma hücreleri, lenfositler ve fagositler bulunur. Pek çok melanosit ve fibroblast da damarlarla birlikte koroidal stromada yer alır. Koriokapillaris retina pigment epitelinden ayıran Bruch zarı, besin maddelerini geçirecek ve artık maddeleri uzaklaştıracak yapıdadır. Bileşimi dolayısıyla elastik ve kollajen dokuları etkileyen hastalıkların da hedefi durumundadır. Dış koroid daha büyük damarlara sahip olup ayrıca sinir pleksusları, ganglion hücreler, arterioller, küçük arter ve venüller, melanositler, makrofajlar ile mast hücreleri içerir (13). Koroid mast hücreleri bakımından çok zengin olup diğer tüm dokulardan daha fazla mast hücresi içerir. Mast hücreleri ile üveal fonksiyon arasındaki ilişki net olmayıp bu durumun muhtemelen rekürren üveal enflamasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Üveal doku ile yakın komşuluğu olan vitreus, kandan anatomik izolasyonu ve elektrostatik olarak yüklü proteinleri bağlayabilme özelliği nedeniyle bir antijen deposu işlevi görür. Aynı zamanda lökositlerin bağlanması için substrat olarak davranmaktadır. Vitreusta, eklem dokusundakine benzer şekilde tip 2 kollajen bulunmaktadır.

İris ve silier cisimde bol miktarda antijen sunucu hücreler (makrofajlar ve dentritik hücreler) bulunmakta olup antijenik uyarı ile trabeküler ağdan gözü terk ederek ACAID (Ön kamarayla ilişkili immün sapma) cevabını oluştururlar. Normal şartlarda ön üveada B lenfosit, eozinofil, polimorfonükleer lökosit (PNL) bulunmamakta ve nadir T lenfosit ve mast hücre izlenmektedir.

HA dolaşımı, özellikle sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin dolaşması, iris- silier cisim- kornea endoteli arasında iletişimin sağlanması açısından önemlidir. HA, kandakinin %1'i kadar protein bulundursa da ön kamarada çeşitli immünsupresif sitokinler, nöropeptidler ve kompleman inhibitörleri bulundurmaktadır.

Ön kamarada oluşan bir inflamatuvar yanıt, vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi meydana gelseydi belki inflamatuvar etken hızlı ve şiddetli bir cevap ile etkin bir şekilde gözden uzaklaştırılacaktı ancak oluşan şiddetli inflamatuvar yanıt yerel dokulara çok fazla hasar verecek ve gözde önemli fonksiyonel kayba neden olabilecekti. Bunu önlemek için vücutta, sadece ön kamaraya özgü ve normal bağışık yanıtın baypas edilerek daha sessiz ama etkin olmasını sağlayan bir yol gelişmiştir. Ön kamaradaki bir antijen, bağışıklık sistemine lenfatik yol yerine Schlemm kanalı yoluyla sunulmaktadır. Bu durumda ise hümmoral immünitinin baskın olduğu ve hücrel immünitinin zayıf kaldığı bir immünolojik yanıt oluşmaktadır. Sonuç olarak ACAID, yani kompleman fikse edici antikor sentezleyen B hücrelerinin ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna aracılık eden T hücrelerinin inhibe edildiği, kompleman fikse etmeyen antikor sentezleyen B hücrelerinin ve sitotoksik T hücrelerinin ise desteklendiği ve ek olarak dalak kaynaklı T regülatuar lenfositler ile karakterize bir immünite hali ortaya çıkar. Böylece seçici immün yanıt oluşurken görme korunur (14).

2.3. İntraoküler İnflamasyon Mekanizmaları

İntraoküler inflamasyonlar travma, enfeksiyon gibi eksojen nedenlerle veya büyük çoğunluğunu otoimmün mekanizmaların oluşturduğu endojen yolla gelişebilir. Otoimmün mekanizmalarla oluşan üveitlerin patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır. Gözün dış yüzü koruyucu ve immünolojik bir bariyer olan konjonktiva ile iç kısmı ise ön kamara ve retinaya

makromoleküllerin girmesini önleyen vasküler yapıya sahip kan göz bariyeriyle çevrilidir. Kan-aköz bariyeri nonpigmente epitel hücreleri arasındaki zonula occludens tipi sıkı bağlantılar ve iris damarlarındaki endotel tarafından oluşturulmaktadır.

İnflamasyon gözde kan-aköz ve kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olarak geçirgenlik artışına yol açar. Bu durum, inflamatuvar hücrelerin ve makromoleküllerin ön kamaraya geçişine neden olmaktadır. İnflamatuvar hücreler tarafından salınan sitokin ve kemokinler daha fazla hücrenin bölgeye gelmesine ve inflamasyonun şiddetlenmesine yol açar. Kan aköz bariyerinin bozulması intraoküler inflamatuvar olaylarda en önemli etkilerden biridir. Örneğin endotoksin enjeksiyonunu takiben 1-6 saat içinde kan aköz bariyerinin bozulduğu ve HA protein konsantrasyon artışı olduğu izlenmiştir. Bu olay birkaç gün göz içine hücre akışına neden olur.

DeneySEL Üveitlerin immunohistolojik incelemelerinde inflamasyonun erken döneminde baskın hücre tipini T hücrelerin oluşturduğu, bununla birlikte makrofaj ve lökosit gibi diğer inflamatuvar hücrelerin de göç ettiği izlenmiştir. İnflamatuvar hücrelerden, bu hücreler arasındaki iletişimden sorumlu poplipeptidler olan sitokinler (IL-1, IL-6, IL12, TNF- α , TGF- β , interferon- γ) salınmaktadır (15). Sitokinlerin etkisi ile kan aköz bariyeri hızla bozulmakta ve göz içine lökosit göçü ve protein sızıntısı hızla artmaktadır. Bölgeye göç eden lenfositler ve lökositler vasküler endotele ICAM-1 aracılığı ile yapışmaktadır.

2.4. DeneySEL Üveit Modelleri

İntraoküler inflamasyonda birbiriyle bağlantılı pek çok inflamatuvar olayın iç içe geçmiş olması hastalığın patogenezinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Üveit patogenezindeki bu karmaşık mekanizmaların aydınlatılması ve yeni terapötik ajanların geliştirilmesi için yakın geçmişte hayvanlarda deneySEL üveit modelleri geliştirilmiştir.

2.4.1. Endotoksinle İndüklenen Üveit (EİÜ)

Endotoksin terimi, ilk olarak 1904 yılında Pfeiffer tarafından tanımlanmış olup 'bakteriyal lizis sırasında salınan ve ısıya dayanıklı toksinler' için kullanılmıştır (16). Endotoksinin saf kimyasal formuna lipopolisakkarit (LPS) denilmektedir.

Gram negatif bakteri duvarı, protein ve fosfolipidden 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 (17). LPS, heterojon glukokonjugatlardan oluşan O-antijeni, polisakkarit yapıdaki iç ve dış core ve de lipid A olmak üzere dört komponentten oluşmaktadır.

Endotoksinin konak üzerindeki etkileri:

1. Pirojenik özellikte olup kompleman sistemini uyarır.
2. B lenfosit, makrofaj, granülosit aktivasyonuna neden olur.
3. Sitokin (IL-1, -2, -6, -8, TNF, interferon) salınımını sağlar.

2.5. Endotoksinle İndüklenen Üveit Mekanizması

Endotoksin ile konak ilk karşılaştığında serumda bulunan lipopolisakkarit bağlayıcı protein, LPS ile bağlanmakta ve bu kompleks makrofaj üzerindeki CD14 reseptörüne bağlanarak makrofajları uyarmaktadır (18). Makrofajların stimülasyonu ile pek çok sitokin (IL-1, TNF, interferon, endotelin), serbest oksijen radikalleri, protein ve lipidler salınmaktadır. Bu etki dolaşım sisteminde kollapsa ve ölümcül olan multi-organ yetmezliğine neden olabilmektedir.

İlk olarak 1916 yılında A.C Woods, sinüzit veya diş çekimini takiben bazı hastalarda üveit geliştiğini gözlemlemiş ve bazı bakteri kaynaklı ürünlerin üveite neden olabileceğini öne sürmüştür (19).

1980 yılında Rosenbaum ve arkadaşları sıçan ayak tabanına öldürülmüş gram negatif bakteri enjeksiyonu ile reaktif artrit tablosu oluşturmayı başarmışlardır. Bu sıçanlardan bazılarında belirgin ancak geçici ön segment tutulumu olduğunu belirtmişlerdir. Üveit tablosunun bilateral seyrettiğini ve nötrofil hakimiyetinin olduğunu izlemişlerdir (3).

Endotoksin ile indüklenen üveit (EİÜ) modeli günümüze kadar kedi, köpek, Lewis ve Columbia sıçanları ve farelerde oluşturulmuştur. Enjeksiyon subkutan, intarperitoneal, intravenöz, intravitreal ve ayak tabanı yoluyla yapılabilmektedir.

Deney hayvanına sublethal dozda lipopolisakkarid (LPS) verilmesiyle genelde 24 saat sonra pik yapan göze lokalize inflamatuvar cevapla karakterize akut fakat geçici bir olaydır. EİÜ, lens arkasını etkileyebilse de primer olarak ön segmentte oluşmaktadır. Üveit bilateral seyretmekte olup kan-aköz bariyeri saatler içinde (1-6 saat) hızla tahrip olmakta ve 24. saatte selüler infiltrasyon en üst seviyeye çıkmaktadır. 48. saatte inflamasyon azalmaya başlamaktadır. 24. saatte nötrofillerin yoğun olduğu ve 5. gün monositlerin yoğun olduğu bifazik üveit tablosu oluşabilmektedir. Endotoksin uygulamasından 24 saat sonra hayvanlarda miyozis, iris hiperemisi, kan aköz bariyerinin kırılmasına bağlı HA'ya protein sızıntısı, ön üveada, ön kamarada ve vitreusta hücre infiltrasyonu ile karakterize oküler hastalık ortaya çıkar. LPS, sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8), oksijen metabolitlerinin ve araşidonik asit metabolitlerinin (PGE2, LTB4) sentez ve salıverilmesine neden olur. İntravitreal uygulamalarda inflamasyonun daha şiddetli seyrettiği ve tekrarlayan enjeksiyonlara karşı toleransın geliştiği belirtilmiştir.

EİÜ modeli, üveitte aktive olan sitokin, adezyon molekülleri, kemotaktik faktörler ve bunların farmakolojik inhibitörlerinin araştırılması için önemli değere sahiptir. İdiopatik nonspesifik üveitlerin etyopatogenezinin aydınlatılmasında önemli bir modeldir.

2.6. Hücre Adezyon Molekülleri

Biyolojik yapılarda hücre birlikteliğini sağlayan moleküler yapıştırıcılar "Hücre Adezyon Molekülleri (Cell Adesion Molecules; CAM) olarak adlandırılır. Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesinde rol alan membran bağımlı proteinlerdir (20,21).

Hücre adezyon moleküllerinin en önemli fonksiyonları; hücre-hücre bağlantısı (embriyonal gelişim ve morfogenez), hücre hareketi (lökosit göçü ve immun cevap) ve hücreler arası haberleşme (sinaptik bağlantı kurulması) şeklinde sıralanabilir. Bu fonksiyonların yanısıra; alerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez, yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı, şok, ateroskleroz, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, tümör büyümesi, metastaz, transplantasyon, rejeksiyon ve diyabetes mellitus gibi birçok olayda da rol oynarlar (22,23). Ayrıca; hücrelerin çoğalması ve göçü gibi önemli hareketlerin başlatılması, akciğerlerde doku bütünlüğünün sağlanması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer oluşturması da adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleştirilir (21,24,25).

Adezyon molekülleri, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre dört gruba ayrılırlar (21,26,27).

- 1- İntegrinler
- 2- Selektinler
- 3- İmmunglobulin süper ailesi
- 4- Kaderinler

1- İntegrinler: İntegrinler bir hücrenin diğer bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküllerdir (23,28). İntegrinler transmembran adezyon molekülleri olup, birbirlerine nonkovalent olarak bağlanan heterodimerik α ve β zincirlerinden oluşmaktadırlar (29,30). Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgüllüğünün β alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (21,31-34).

İntegrinler hücre matriksine dıştan bağlanan heterofilik transmembran yüzey glikoproteinleri olup; ekstraselüler matriks ile intraselüler matriks arasında entegrasyonu sağlarlar. Ayrıca, hücrelerin ekstraselüler matrikse tutunmasını ve ekstraselüler matriksten hücreye bilgi akışını sağlarlar (29,30). Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlayan integrinler, dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar (35,36). Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. İntegrinler, bazı büyüme faktörlerinin (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor ve EGF; Epidermal Growth Factor) reseptörüdür. Bu şekilde sinyal iletiminde rol oynarlar. Bu moleküller hücre içi etkilerini protein kinazlar aracılığıyla gerçekleştirirler.

2- Selektinler: Selektinler; endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunan transmembran yapısında yüzey glikoproteinleridir. Ligandları genellikle glikoprotein yapısındadır. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein bağlanması gibi bir gereklilik olmasına karşın selektinler karbonhidratlara bağlanabilirler. Selektinler, lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda görev alırlar (37-39).

Selektinler, lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda, lökositlerin damar endoteline yapışma ve geçiş öncesinde yavaşlayıp, yuvarlanma hareketi yapmalarında görevli moleküllerdir. Yuvarlanmadan sonra ortamda sitokin ve lipid moleküllerinin artması sonucu, aktive olan inflamatuvar hücrenin üzerindeki L-selektinler, bu aktivasyonu takiben dökülür ve bunların yerine daha kuvvetli bağlanmayı sağlayan integrin grubu adezyon molekülleri ortaya çıkar (21,40).

Buldukları hücre çeşidine göre; Lökosit (L)-Selektin, Endotelial (E)- Selektin ve Trombosit (P)-Selektin olarak isimlendirilirler (23,39).

a) - L- selektinler: Bu ailenin ilk tanımlanmış üyesidir. Lökositlerde yapısal olarak bulunur ve endotel hücresindeki ligandı ile etkileşir. En küçük selektin molekülüdür. L-selektin; kemik iliğinden, protimosit, doğal T ve B hücreleri, bellek hücrelerinin bir alt grubu, monosit ve granülositler üzerinde yapısal olarak eksprese edilir (37). Nötrofillerin

inflamasyon bölgesine toplanması için gerekli yuvarlanma safhasından sorumludur. L-selektinin diğer selektinlerden farkı, hücre aktive olduktan sonra diğer selektinlerden daha hızlı bir şekilde hücre membranında yer almasıdır (23,41,42).

b) - E-selektinler: Endotel hücre yüzeylerinde; endotoksin, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ya da İnterlökin-1 uyarısı sonucu eksprese edilirler. Lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlarlar (43,44). P-selektinle birlikte nötrofil adezyonunda ve lökosit göçünde görev yaparlar. E-selektin sadece endotel hücrelerinden salınıp, monosit ve granülositlerin adezyonunu kolaylaştırır (45,46).

c) - P-selektinler: P-Selektinler, trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar ve E-selektinlerle birlikte lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlarlar. P-Selektinler en büyük selektin molekülüdür. Nötrofiller, monositler, T bellek hücrelerinin bir alt grubu, akciğer, meme ve kolon kaynaklı çeşitli karsinomlar P-selektin bağlayan ligandları eksprese eder. P-Selektin ekspresyonu, trombin ve histaminle uyarılarak çok hızlı bir şekilde belirir (46). Bu gruptaki selektinler; trombin, histamin ve kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilir. Ancak endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α granüllerinde P-selektinler hazır olarak da buldukları için; α granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler çok hızlı olarak eksprese olabilirler (36,47-49).

Her üç grup selektin de, lökositlerin endotele yapışarak yuvarlanmasında rol alır. Her selektin yuvarlanmaya farklı hız karakterlerinde aracılık eder. L-selektin akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rolü oynarken, E-selektinin durağan yuvarlanmada etkili olduğu, P-selektinin ise her ikisini de başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebildiği gösterilmiştir (36,49). Bu genlerin fonksiyonları farelerde analiz edilerek belirlenmiştir. L-selektin eksikliğinde lenfositlerin lenf nodüllerine yerleşimi ortadan kalkmakta, P-selektin eksikliğinde lökositler normal kan damarları üzerinde yuvarlanma yeteneğini yitirirken, inflamasyon alanında yuvarlanmaktadır. E-selektin eksikliğinde ise benzer anormalliklerin saptandığı bildirilmektedir (36,47).

3- İmmunglobulin Süper Ailesi: Yapısal olarak immunglobulinlere (Ig) benzediği için bu isim verilmiştir. Bu aile molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Homofilik ve heterofilik etkileşimleri vardır. Disülfit bağları ile birbirlerine bağlanırlar. Yapısal olarak bir transmembran kısım ile sitoplazmik kuyruktan meydana gelir. Ig süper ailesi; nöral spesifik ve sistemik olmak üzere 2 grup altında toplanmaktadır (21,50). Ig süper ailesinin üyeleri; morfojen, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında hücrelerin tanınması olaylarında önemli rol oynarlar. Ig üyeleri paraziter veya viral proteinler için bir reseptör olarak da hizmet eder (39,51)

İmmunglobulin süper ailesinin üyeleri buldukları hücre çeşidine göre; L1-hücre adezyon molekülü, sinirsel hücre adezyon molekülü, hücreler arası adezyon molekülü, vasküler hücre adezyon molekülü, trombosit endotelial hücre adezyon molekülü ve lökosit fonksiyonu adezyon molekülü olmak üzere altı grupta incelenir (36,52,53).

Hücreler Arası Adezyon Molekülü (ICAM): Hücreler arası adezyon molekülleri; endotelial hücrelerden, mononükleer hücrelerden ve granülositlerden salınır. Lökositlerin yapışmasında, migrasyonunda, immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli role sahiptir. Yapı ve görevleri bakımından üç alt grupta değerlendirilirler (44,54).

a)- Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1): Bilinen en önemli adezyon molekülleri arasında yer alan ICAM-1'in bir N terminal ucu bir de C terminal ucu bulunmaktadır. İlk olarak Seth ve arkadaşları tarafından 1991 yılında, serumda immunoblotting yöntemiyle gösterilmiştir (21). Damar endotel hücreleri ve lökositler tarafından eksprese edilir (21,55). ICAM-1 düzeyleri inflamasyon, infeksiyon, kanser, HIV infeksiyonu ve pek çok tümörün karaciğer metastazında artar. ICAM-1 adezyon molekülü olmanın yanı sıra; antijen prezentasyonu, T-hücre stimülasyonu ve T-hücre sitotoksitesinde rol alır (46).

ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidirler (56). ICAM-1, malarya etkeni olan Plasmodium falciparum ve soğuk algınlığının önemli nedeni olan rinovirüsler için reseptör görevi üstlenmiştir (52). İnflamasyonun erken evresinde

önemli immünolojik parametrelerden biri olan ICAM-1, sepsisin erken tanısında önemli bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır (57).

b)- Hücreler Arası Adezyon Molekülü-2 (ICAM-2): 55–65 kDa büyüklüğünde ve 2 adet Ig benzeri domain içeren olan ICAM-2, ligand olarak CD11a/CD18'e bağlanmaktadır. ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır. Monositlerde ve lenfositlerde bulunan bu molekülün inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir (39,58,59).

c)- Hücreler Arası Adezyon Molekülü-3 (ICAM-3): 120–160 kDa büyüklüğünde ve 5 adet Ig benzeri domain içeren ICAM-3; T hücrelerinin antijen sunan hücrelere bağlanmasını (CD11a/CD18) sağlar. ICAM-1 ile %48 oranında benzerlik gösterir. İmmün yanıtın başlangıcında rol aldığı düşünülmektedir (46). Lökosit infiltrasyonunda görev almaz, yalnız aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur (35,36).

4- Kaderinler: Moleküler ağırlıkları 120.000–140.000 kDa arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{+2} 'a bağımlı, genellikle 110 aminoasitten oluşan transmembran glikoproteinleridir (60). Yapılarında buldukları Ca^{+2} 'dan dolayı bu adı alırlar. Hem adezyon bölgesi, hem de Ca^{+2} bağlayıcı bölge içerirler (61). Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenezi ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücre bütünlüğün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilir (21,56).

Kaderin yapısı, N ve C terminali içeren iki bölgeden oluşur. Ancak C terminalinin bulunduğu bölgesi; diğer adezyon moleküllerinden farklı olarak kateninlerle ilişkisini sağlayacak şekilde özelleşmiştir (21,62). Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α , β ve γ katenindir (36,63). E-kaderinin sitoplazmik uzantılarına direk olarak bağlanırken; α katenin bu moleküllerle hücre iskeletindeki aktin mikrofilamentleri arasındaki bağlantıyı sağlar (33,64). Kaderinler, homofiliktir yani hem reseptör, hem de ligand görevi görürler (65).

Hücrelerin birbirlerine bağlandıkları noktalarda yoğun şekilde bulunan kaderinler, görevlerini yerine getirebilmek için sitoplazmik proteinlerle ilişki halinde olmalıdırlar. Kaderin ekspresyonu hücre differansiyasyonu ile dinamik bir şekilde değişir (46,61,66). Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasallar

LPS (Salmonella typhimurium) Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD) firmasından, deksametazon ise Deva Farmasötik (Tekirdag, Türkiye) firmasından temin edildi. Sıçan E-selektin YEHUA Biotech Inc.(Şanghay, Çin), ICAM-1 Crystal Day Biotech Inc. (Şanghay, Çin)firmalarından temin edildi, TNF-a, IL-6 ve NO enzim bağlı immunoabsorban tahlil (ELISA) kitleri sırasıyla Ray Biotech Inc. (Norcross, GA, ABD), Diaclone (Besançon cedex, Fransa), Cayman Chemical Inc. (Ann Arbor, MI, ABD) firmalarından temin edildi.

3.2. Hayvanlar ve Deney Protokolü

Çalışma Harran Üniversitesi Göz Hastalıkları, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Patoloji ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalları'nın katkılarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 19.08.2014 tarih ve 1411 protokol numarası ile desteklenmiştir. Bu araştırma için 18 adet Sprague-Dawley sağlıklı sıçan (10-12 haftalık, 240-275 gr ağırlığında) kullanılmıştır. Bu hayvanlar Dolvett Hayvan Laboratuvarı'ndan (Şanlıurfa, Türkiye) temin edilmiş ve çalışma bu merkezin hayvan laboratuvarında yapılmıştır. Bu çalışma Ulusal deneysel uygulamalar laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı şartlarına ve ARVO'nun (Association for Research in Vision and Ophthalmology) oftalmik ve görme çalışmalarında hayvan kullanımı yönergesine uygun olarak yürütülmüştür. Ayrıca çalışma Dolvett Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi'nden onaylanmıştır (Onay No:2014/52). Deneysel uygulamalar süresince sıçanlara standart ticari sıçan yemi ve musluk suyu ad libitum sağlanmıştır.

Endotoksinle İndüklenen Üveit modeli, 200µg LPS'nin 0.1 ml salin solüsyonunda eritilip subkutanöz yolla verilmesiyle oluşturulmuştur (3). Sıçanlar randomize olarak her bir grupta 6 denek olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki 6 hayvana 0.1 ml subkutanöz yolla izotonik %0,9 NaCl verilmiş olup bu hayvanlar kontrol grubunu oluşturmaktadır. İkinci gruptaki 6 hayvana ise subkutanöz yolla 200µg/0.1ml LPS enjeksiyonu ve eş zamanlı intraperitoneal 1mg/kg deksametazon enjeksiyonu uygulanmıştır.

Bu hayvanlar pozitif kontrol grubunu (deksametazon grubu) oluşturmaktadır. Üçüncü gruptaki 6 hayvana subkutanöz yolla 200µg/0.1ml LPS enjeksiyonu yapılmıştır. Bu grup üveit grubunu oluşturmaktadır.

Uygulanmalardan 24 saat sonra gözlerdeki inflamasyon klinik olarak biyomikroskop ile skorlanmıştır. Deney sonunda her gruba Ketamine (75mg/kg i.p.) ve Xylazine (8 mg/kg i.p.) ile sedasyon yapılmıştır. İris ve lens hasarı oluşturulmayacak şekilde 30 gauge iğne ile tüm hayvanların gözlerine ön kamara parasentezi uygulanmıştır. Her hayvandan HA örneği alınmıştır. Parasentezle ön kamara sıvısı alındıktan sonra intrakardiyak yolla vena kavadan kan örnekleme yapılmıştır. Tüm hayvanların gözleri nazikçe öne çekilip optik sinir çok kısa güdük kalmayacak şekilde kesilerek enükleasyon yapılmıştır. Sonrasında tüm sıçanlara anestezi altında dekapitasyon ile ötenazi uygulanmıştır. Tüm örnekler çalışma yapılincaya kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Aköz hüümördeki hücreleri saymak için AH örnekleri eşit miktarda Türk boyası solüsyonunda (Merck, Darmstadt, Almanya) süspanse edilmiştir. Hücreler bir ışık mikroskobu altında hemositometre ile sayılmıştır ve hücre sayıları her örnekten 4 alanın sonuçlarının ortalaması olacak şekilde elde edilmiştir. Aköz hüümördeki örnekleri test edilene kadar buzlu suda bekletilmiştir ve sayım örneklerin alındığı gün yapılmıştır. Aköz hüümördeki mikroprotein seviyeleri Lowry metodu ile ölçülmüştür (68). Aköz hüümördeki E-selektin, ICAM-1, TNF-a, NO ve IL-6 seviyeleri ticari olarak temin edilebilen sıçan ELISA kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

Yüksek konsantrasyonda glutatyon içerdığı için kristalin lensler enükle gözlerden çıkartıldı (69). Oküler dokular tartılıp, çok küçük parçalara ayrılıp boş cam tüplere yerleştirildi. Daha sonra her 1 gram dokuda 140 mM KCl olacak şekilde her bir tüpe 1 ml çözelti eklendi ve bütün dokular bir homojenizatör de homojenize edildi. Karışım +4 C sıcaklık ve 10 dakika boyunca 2,800xg devirde santrifüje edildi (70). Elde edilen örnek TOS ve TAS seviyelerinin tespiti için kullanılmıştır.

Daha önce tanımlandığı gibi toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stress indeksi (OSI) gibi oksidatif stres parametrelerinin ölçümü yapılmıştır (71).

Total Antioksidan Durum: Elde edilen örneklerden TAS ölçümü spektrofotometrik ticari kitler (Rel® Assay Diagnostics) kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar mmol trolox equivalent/l olarak ifade edildi. Oküler doku sonuçları mmol trolox equivalent/gram protein olarak ifade edildi.

Total Oksidan Durumu: Elde edilen örneklerden TOS ölçümü spektrofotometrik ticari kitler (Rel® Assay Diagnostics) kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar litrede mikromolar hidrojen peroksit ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L) olarak ifade edildi. Oküler doku örnekleri $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/gram protein olarak ifade edildi.

Oksidatif Stres İndeksi: OSI, TOS seviyelerinin TAS seviyelerine yüzdesel oranı olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar itibari birim (Arbitrary Units, AU) olarak ifade edildi.

3.4. Klinik Skorlama

Lipopolisakkarid enjeksiyonundan 24 saat sonra tek bir gözlemci tarafından her iki gözde oküler inflamasyonun klinik özellikleri biyomikroskop kullanılarak 0'dan 4'e kadar skorlandırılarak sınıflandırıldı (72).

Sınıflandırma aşağıdaki gibi yapıldı:

Grade 0: Belirgin bir inflamatuvar cevap yok

Grade 1: Hafif iris ve konjonktival damar dilatasyonu

Grade 2: İris ve konjonktiva damarlarında orta derecede dilatasyon ve ön kamara da orta derecede bulanıklık

Grade 3: İriste yoğun hiperemi ve ön kamarada yoğun bulanıklık

Grade 4: Grade 3'e ek olarak fibrinoid eksuda ve miyozis

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik analizler için, enükle edilen gözler deney süresi sonunda %10'luk tamponlu formalinde 48 saat süreyle tespit edilmiştir. Her iki yarısında kornea, sklera, üvea ve optik sinirin izlenmesine olanak verecek şekilde longitudinal eksen boyunca kesit yapılmıştır. Dokular %50, %70, %80, %90 ve absolu alkol serilerinden 2 saat süreyle geçirildikten sonra, 4 saat ksilol, 2'şer saat ksilol+parafin ve parafinde bekletildikten sonra parafine gömülmüştür. Her dokudan 4-5 µm kalınlığında örnekler hazırlanmış ve hematoksilin-eozin ile boyanmıştır. Histolojik kesitlerde silier cisim, ön kamara ve korneadaki inflamatuvar reaksiyon önceden tanımlandığı şekilde ışık mikroskopisinde aşağıda tarif edildiği gibi değerlendirilmiştir (73).

0: Normal doku

1+: Dilate olmuş iris damarları, eksuda ve protein ile kalınlaşmış iris stroması ve/veya ön kamarada az sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu

2+: İris stroması ve/veya silier cisimde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ön kamarada orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu

3+: İris stroması ve silier cisimde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ön kamarada çok sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu

4+: Ön kamarada yoğun hücre infiltrasyonu ve yoğun protein birikimi, kornea endotelinde hücre depozitleri

Histopatolojik doku örnekleri kör, tek bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. Her gruptaki gözler karşılaştırılmıştır.

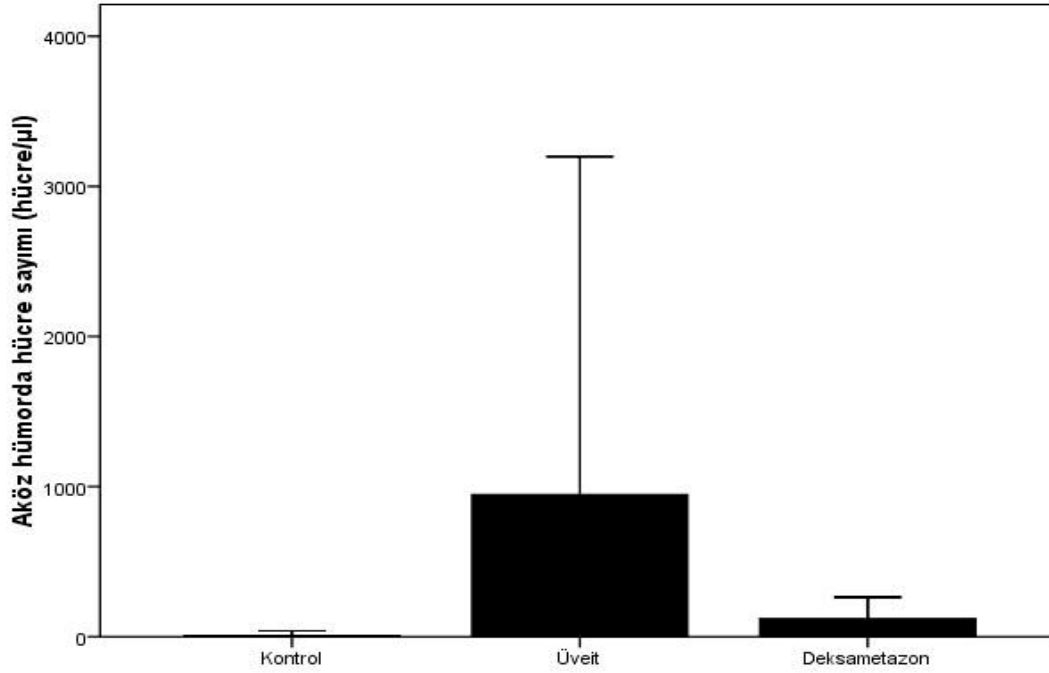
İstatiksel Analiz: Biyokimyasal ve histopatolojik ölçüm sonuçları non parametrik Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. İki grubu istatitksel olarak karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel

anamlılık kriteri olarak alınmıştır. Veri analizi SPSS 18.0 for Windows programı ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Aköz Hümörde Hücre Sayımı

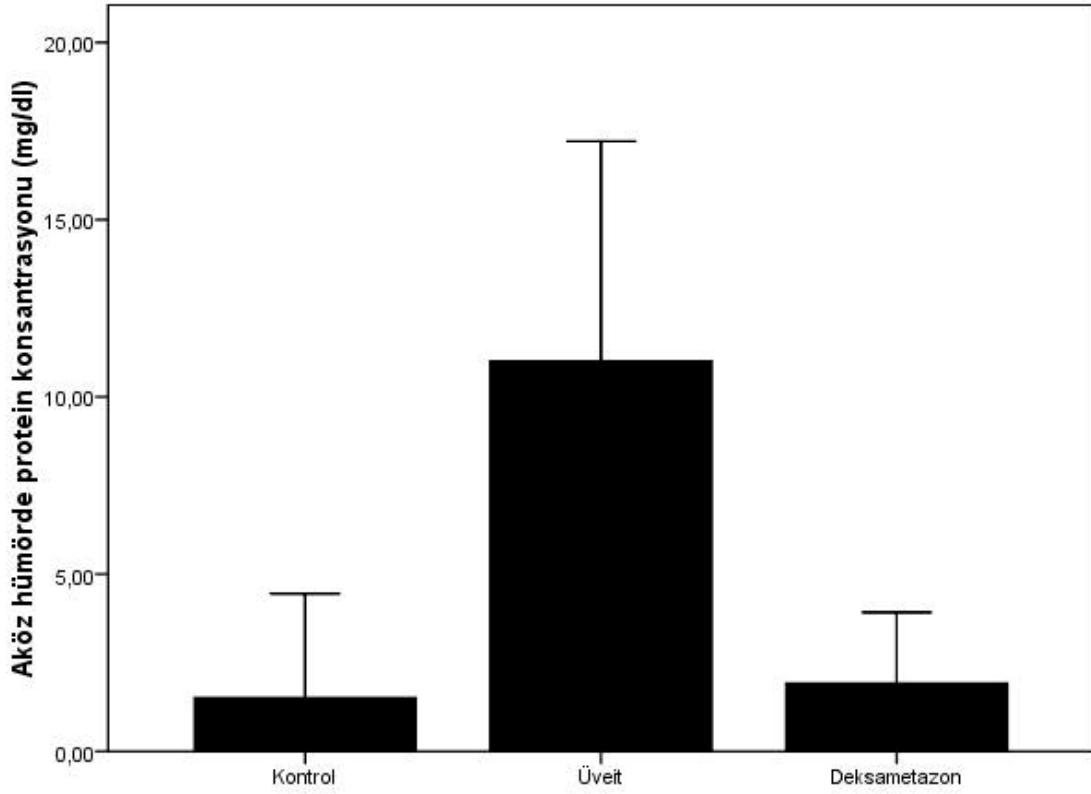
Kontrol grubunda AH'e infiltre olan hücre sayısı 6 ± 16 hücre/ μ l (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise AH'e infiltre olan hücre sayısı 946 ± 1125 hücre / μ l ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). Dekسامetazon grubunda ise AH'e infiltre olan hücre sayısı 120 ± 71 hücre/ μ l idi. Üveit grubun ile deksametazon grubu karşılaştırıldığında aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Benzer şekilde deksametazon grubunda kontrol grubuna göre hücre sayısı anlamlı olarak daha fazla izlendi ($p=0,004$).



Şekil-1: Aköz hümörde hücre sayımı üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,004$).

4.2. Aköz Hümörde Protein Konsantrasyonu

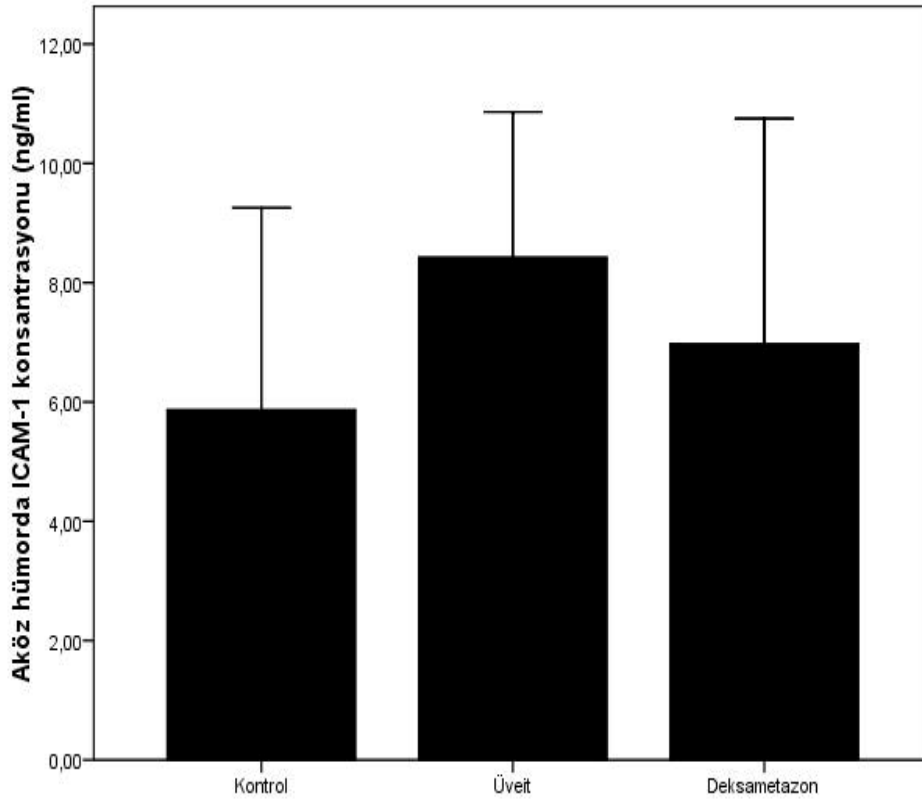
Kontrol grubunda AH'de protein konsantrasyonu $1,5 \pm 1,5$ mg/dl (ortalama \pm SD) idi. LPS grubunda ise AH'de protein konsantrasyonu $11,0 \pm 3,1$ mg/dl ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$). Deksametazon grubunda ise AH'de protein konsantrasyonu $1,9 \pm 0,1$ mg/dl idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,002$).



Şekil-2: Aköz hümörde protein konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla olarak izlenmiştir. (Sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,002$).

4.3. Aköz Hümorda ICAM-1 Konsantrasyonu

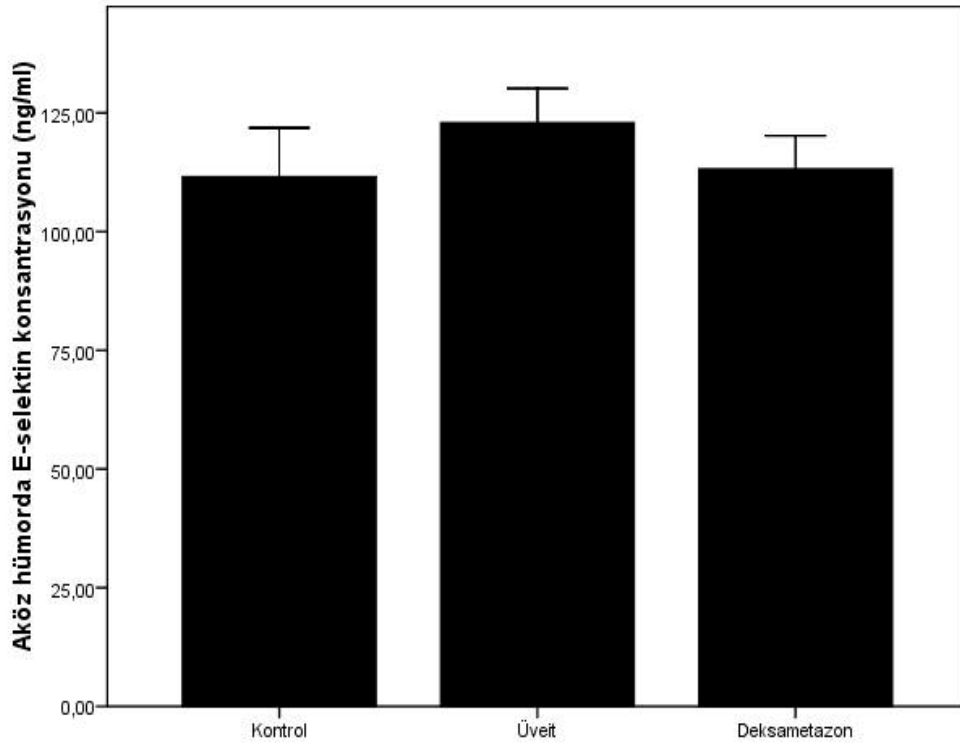
Kontrol grubunda AH'de ICAM-1 konsantrasyonu $5,9 \pm 1,7$ ng/ml (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise AH'de ICAM-1 konsantrasyonu $8,4 \pm 1,2$ ng/ml ve kontrole göre yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi ($p=0,078$). Deksametazon grubunda ise AH'de ICAM konsantrasyonu $6,9 \pm 1,9$ ng/ml idi ve üveit grubuna göre daha düşüktü, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,146$).



Şekil-3: Aköz hümörde ICAM-1 konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan daha fazla olarak izlenmiştir; fakat istatistiksel olarak her iki grupta da anlamlı fark izlenmemiştir (Sırasıyla $p=0,078$ ve $p=0,146$).

4.4. Aköz Hümorda E-Selektin Konsantrasyonu

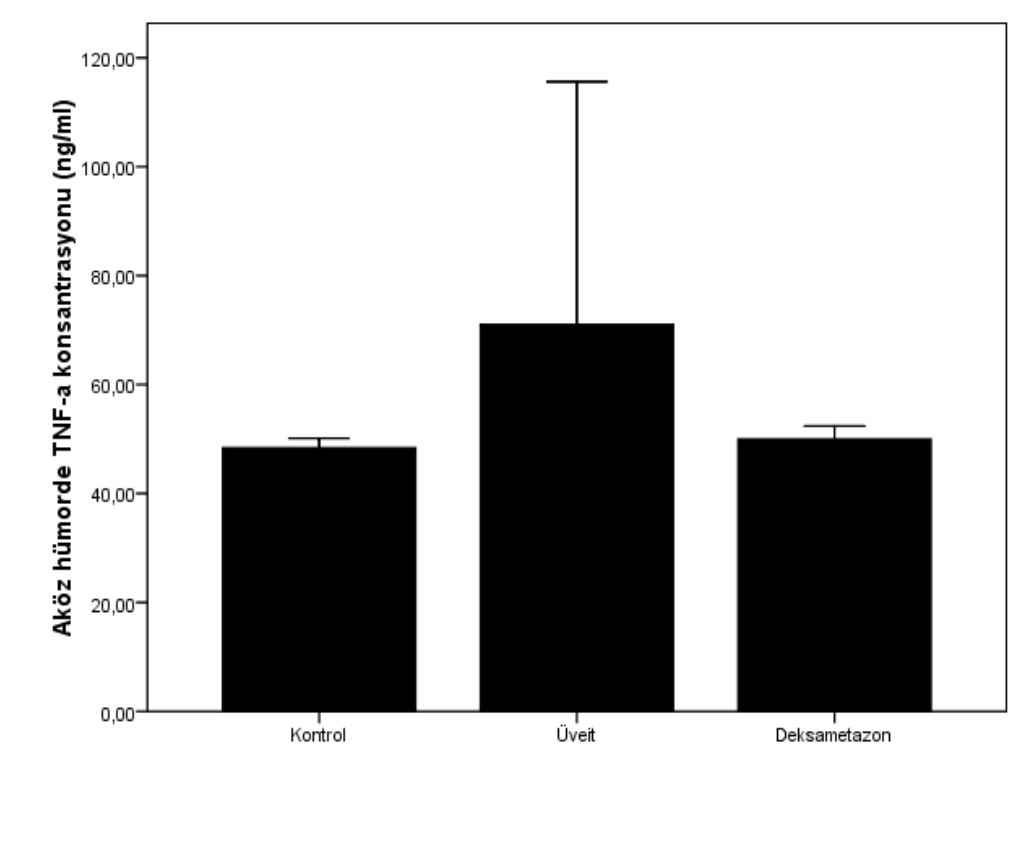
Kontrol grubunda AH'de E-selektin konsantrasyonu $111,6 \pm 5,2$ ng/ml (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda AH'de E-selektin konsantrasyonu $122,9 \pm 3,6$ ng/ml ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). Deksametazon grubunda ise AH'de E-selektin konsantrasyonu $113,2 \pm 3,5$ ng/ml idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,004$). Deksametazon grubu ile kontrol grubu arasında E- selektin seviyeleri bakımından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,669$).



Şekil-4: Aköz hümörde E-selektin konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla olarak izlenmiştir (Sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,004$).

4.5. Aköz Hümörde TNF-a Konsantrasyonu

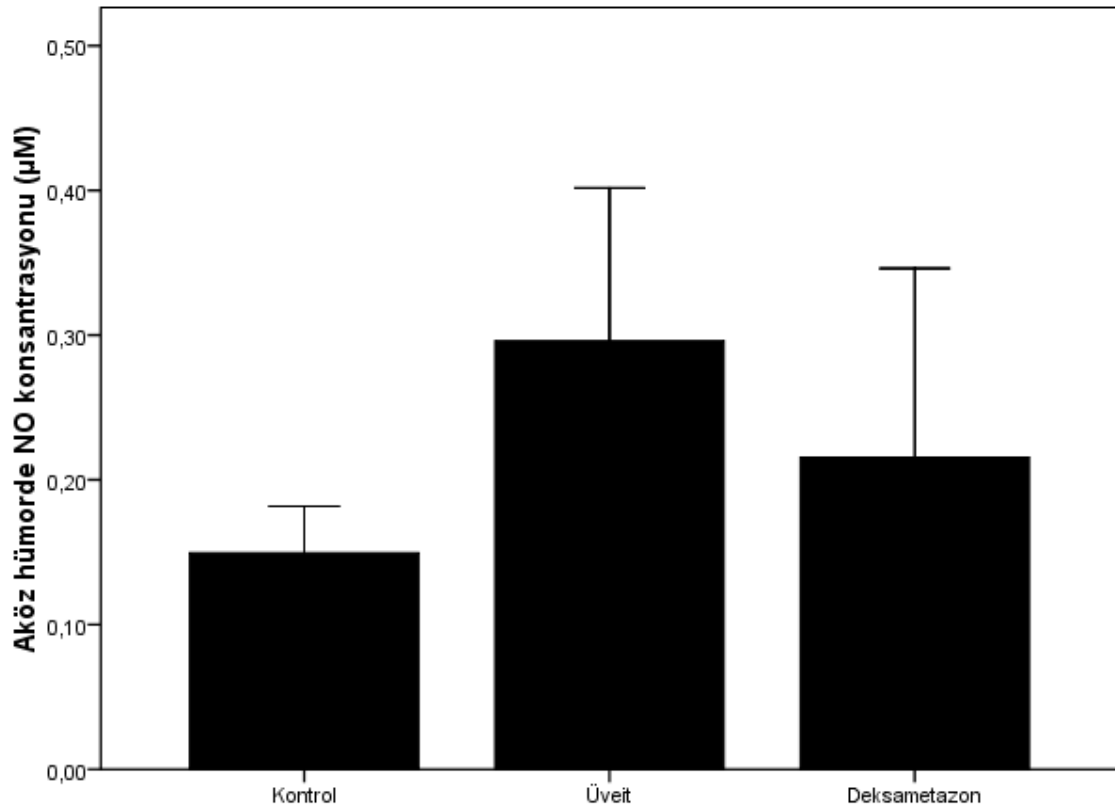
Kontrol grubunda AH'de TNF-a konsantrasyonu $48,4 \pm 0,8$ ng/ml (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise AH'de TNF-a konsantrasyonu $71,0 \pm 22,3$ ng/ml ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). Dekسامetazon grubunda ise AH'de TNF-a konsantrasyonu $50,0 \pm 1,2$ ng/ml idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,035$). TNF-a konsantrasyonu Dekسامetazon grubunda da kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,031$).



Şekil-5: Aköz hümörde TNF-a konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de dekسامetazon grubundan anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (Sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,035$).

4.6. Aköz Hümörde NO Konsantrasyonu

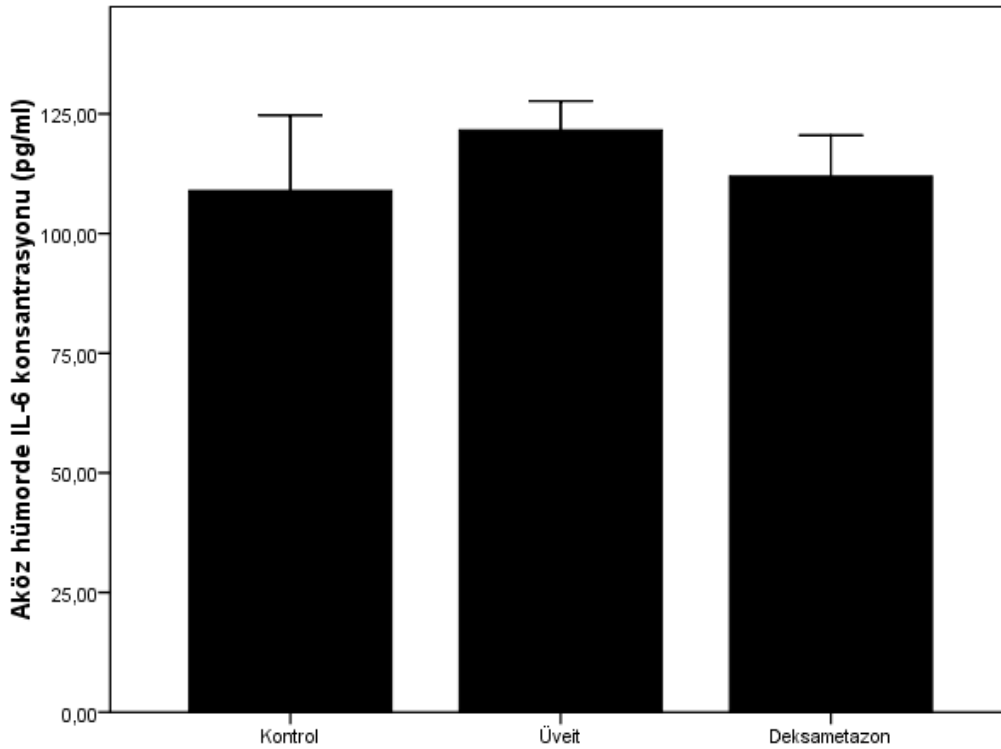
Kontrol grubunda AH'de NO $0,14 \pm 0,0 \mu\text{M}$ (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise AH'de NO konsantrasyonu $0,29 \pm 0,1 \mu\text{M}$ ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). Dekسامetazon grubunda ise AH'de NO konsantrasyonu $0,21 \pm 0,06 \mu\text{M}$ idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,043$).



Şekil-6: Aköz hümörde NO konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de dekسامetazon grubundan anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (Sırasıyla $p=0,004$, $p=0,043$).

4.7. Aköz Hümörde IL-6 Konsantrasyonu

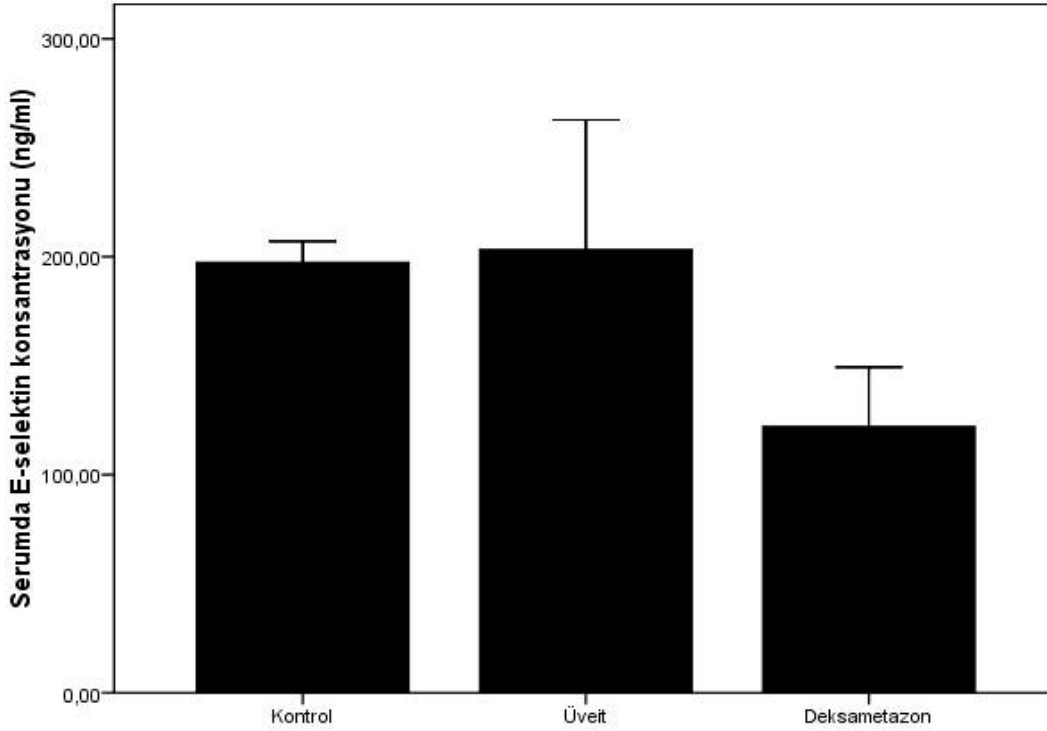
Kontrol grubunda AH'de IL-6 konsantrasyonu $108,9 \pm 7,9$ pg/ml (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise AH'de IL-6 konsantrasyonu $121,6 \pm 3,0$ pg/ml ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$). Dekسامetazon grubunda ise AH'de IL-6 konsantrasyonu $111,9 \pm 4,3$ pg/ml idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,004$). IL 6 konsantrasyonu deksametazon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil-7: Aköz hümorede IL-6 konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,004$).

4.8. Serumda E-Selektin Konsantrasyonu

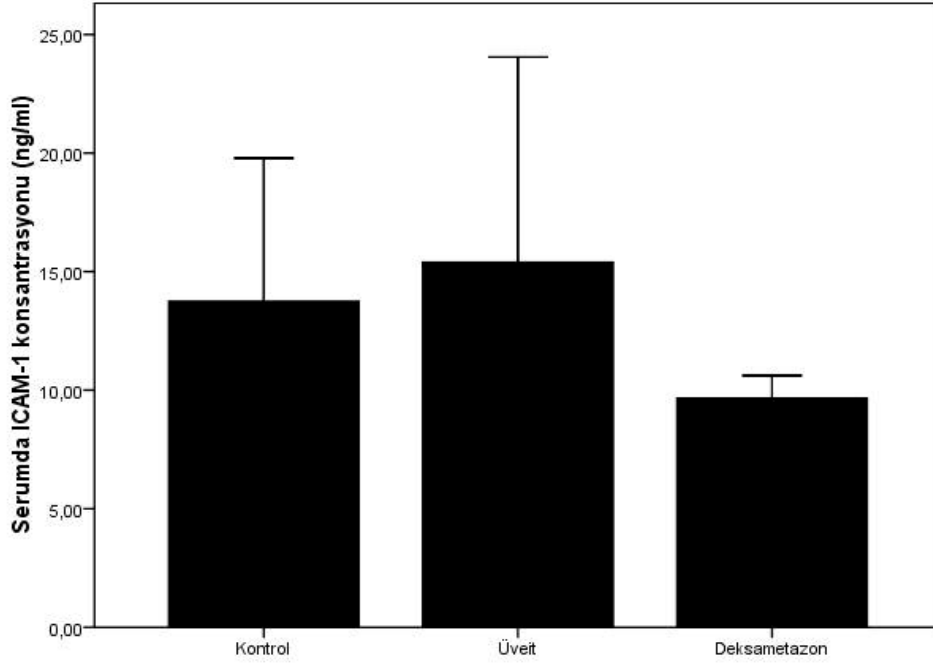
Kontrol grubunda serumda E-selektin konsantrasyonu $197,4 \pm 4,8$ ng/ml (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise E-selektin konsantrasyonu $203,3 \pm 29,7$ ng/ml idi. Üveit grubunda kontrol grubuna göre E-selektin konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,747$). Deksametazon grubunda E-selektin konsantrasyonu $122,1 \pm 13,6$ ng/ml idi ve üveit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük izlendi ($p=0,004$). Deksametazon grubunda ise kontrol grubuna göre E-selektin konsantrasyonu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,004$).



Şekil-8: Serumda E-selektin konsantrasyonu üveit grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur; deksametazon grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,747$ ve $p=0,004$).

4.9. Serumda ICAM-1 Konsantrasyonu

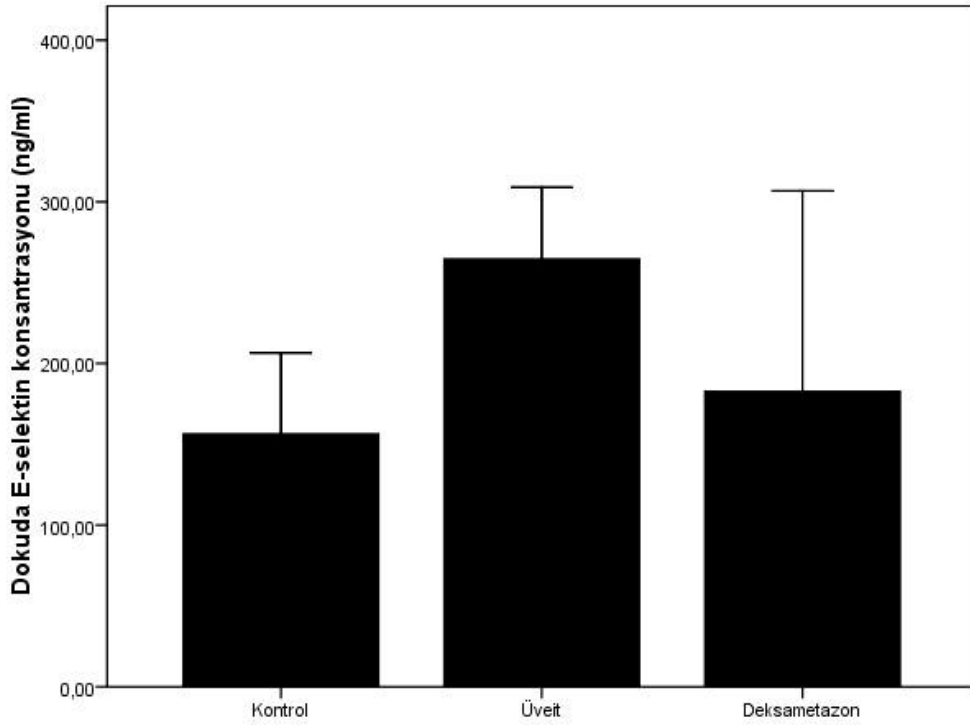
Kontrol grubunda serum ICAM-1 konsantrasyonu $13,7 \pm 3,0$ ng/ml idi. Üveit grubunda serum ICAM-1 konsantrasyonu $15,4 \pm 4,3$ ng/ml idi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmese de daha yüksek bulunmuştur ($p=0,749$). Dekسامetazon grubunda ise serum ICAM-1 konsantrasyonu $9,7 \pm 0,5$ ng/ml bulunmuştur ve üveit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür ($p=0,004$). Dekسامetazon grubunda ise kontrol grubuna göre ICAM-1 düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,004$).



Şekil-9: Serumda ICAM-1 konsantrasyonu üveit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur; deksametazon grubuna göre ise üveit grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,749$ ve $p=0,004$).

4.10. Dokuda E-Selektin Konsantrasyonu

Kontrol grubunda dokuda E-selektin düzeyi $156,5 \pm 25,0$ ng/ml idi. Üveit grubunda E-selektin düzeyi $264,7 \pm 22,2$ ng/ml idi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0,004$). Dekسامetazon grubunda E-selektin konsantrasyonu $182,7 \pm 62,1$ ng/ml idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,035$). Kontrol grubu ile deksametazon grubu arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,747$).

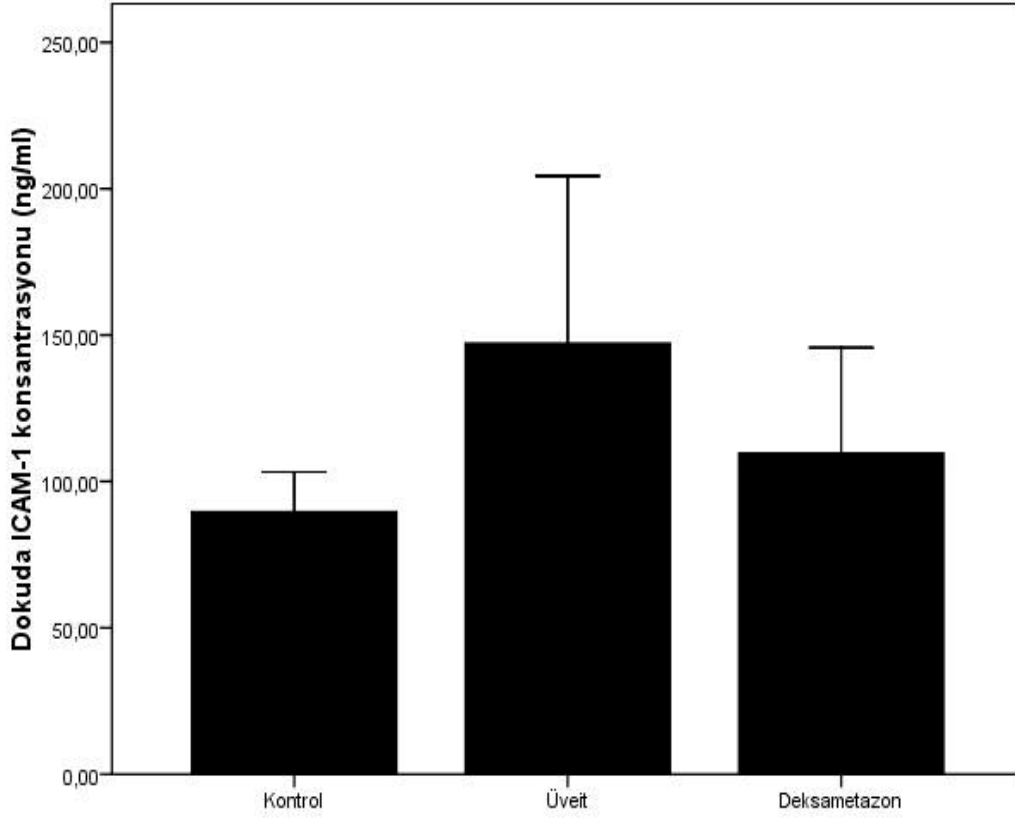


Şekil-10: Dokuda E-selektin konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,035$).

4.11. Dokuda ICAM-1 Konsantrasyonu

Kontrol grubunda dokuda ICAM-1 düzeyi $89,7 \pm 6,8$ ng/ml idi. Üveit grubunda ICAM-1 düzeyi $147,2 \pm 28,6$ ng/ml idi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). Dekسامetazon grubunda dokuda ICAM-1 düzeyi $109,7 \pm 18,0$ ng/ml

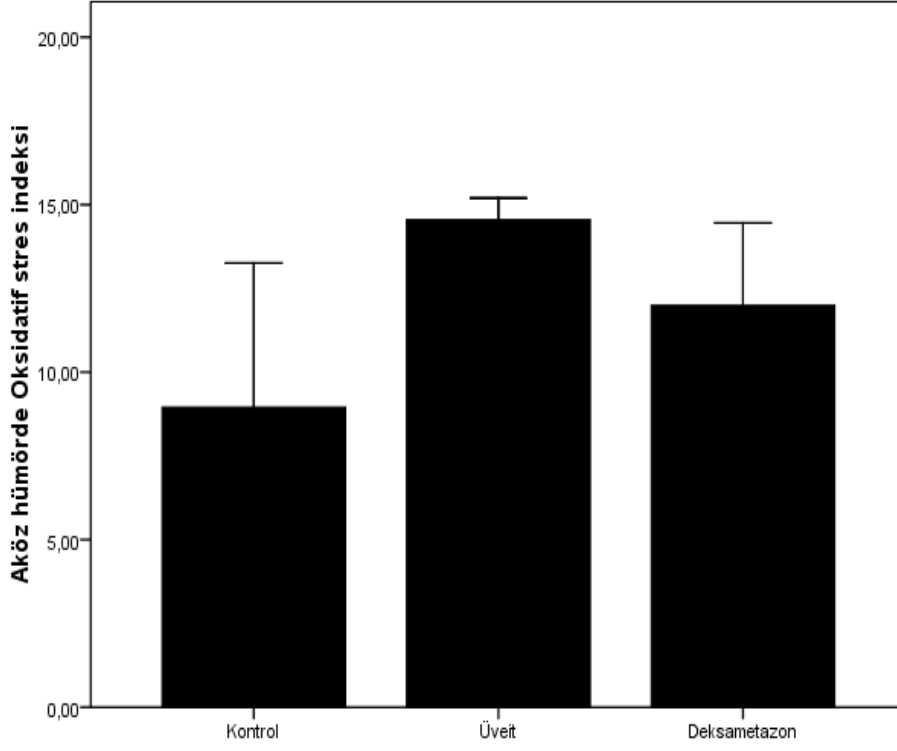
olarak izlendi ve üveit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,024$).



Şekil-11: Dokuda ICAM-1 konsantrasyonu üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,024$).

4.12.Aköz Hümörde OSI

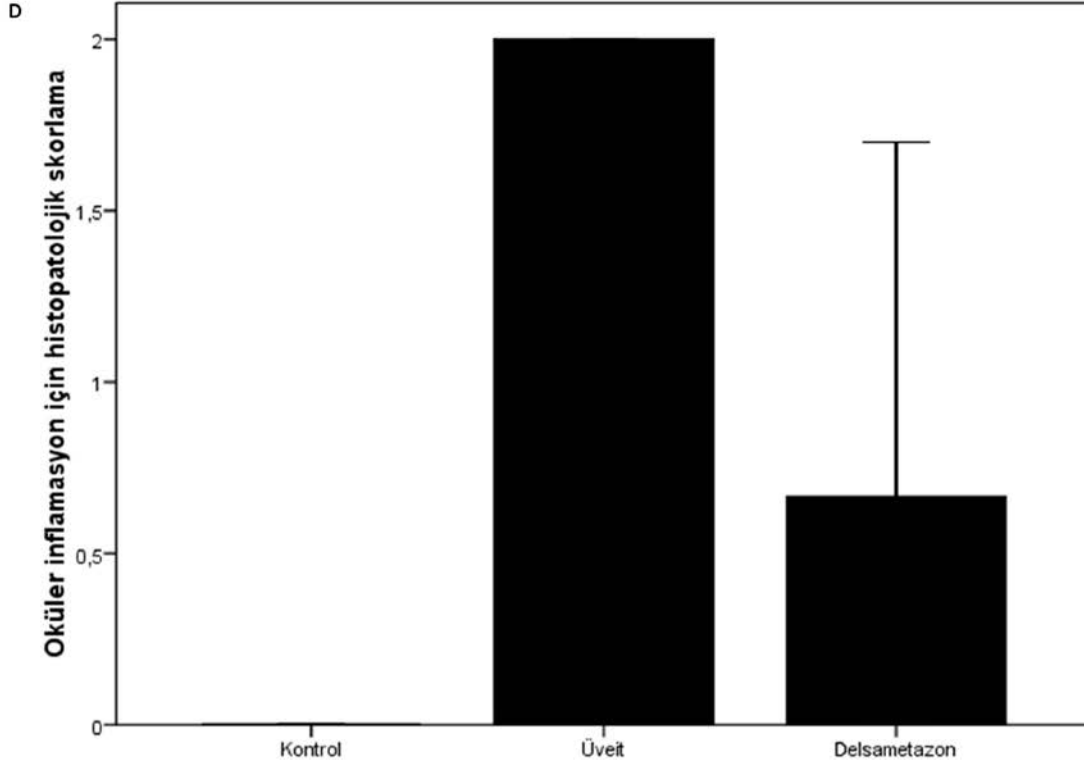
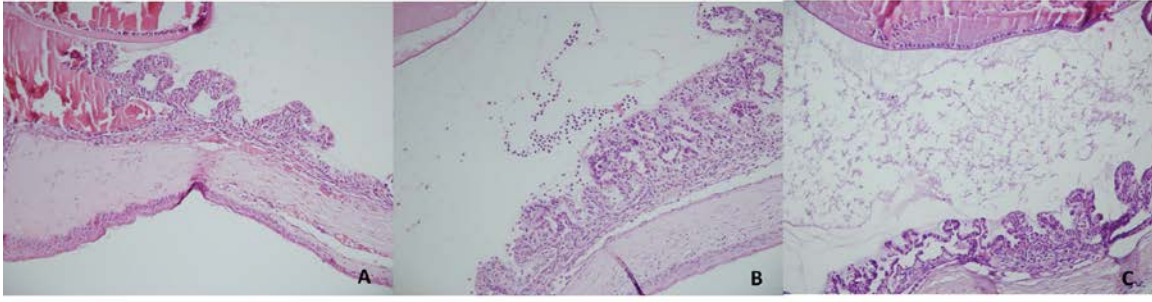
Kontrol grubunda AH'de OSI $8,9\pm 2,2$ AU (ortalama \pm SD) idi. Üveit grubunda ise AH'de OSI $14,5\pm 0,3$ AU ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). Dekسامetazon grubunda ise aköz hümörde OSI $11,9\pm 1,2$ AU idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,008$).



Şekil-12: Aköz hümörde OSI üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,008$).

4.13. Histopatolojik Skorlar

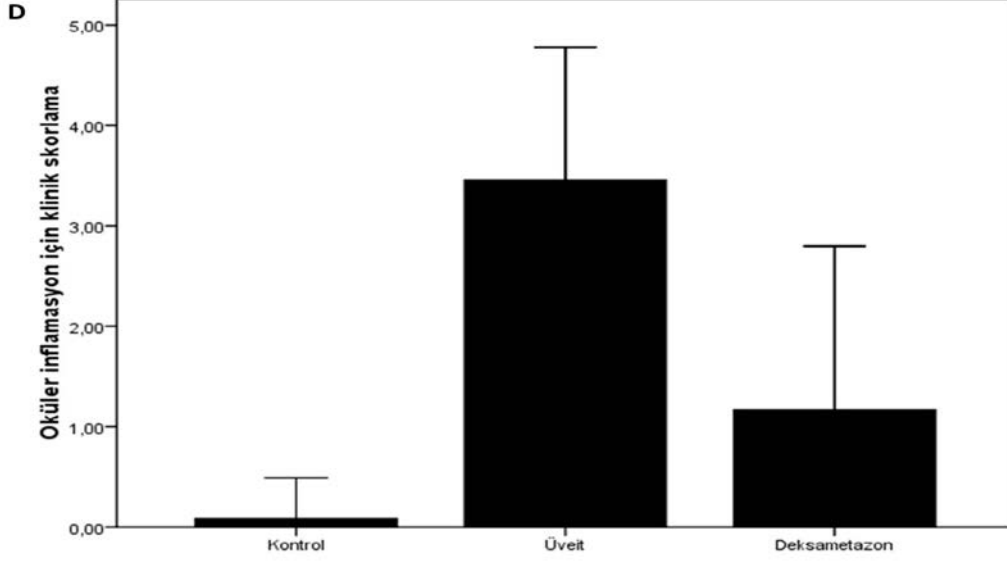
Kontrol grubunda hiç inflamatuvar hücre izlenmedi. Üveit grubunda ise histopatolojik skor $2,0 \pm 0,0$ idi ve kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Deksametazon grubunda ise histopatolojik skor $0,7 \pm 0,5$ idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,002$). Histopatolojik skor deksametazon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,019$).



Şekil-13: Histopatolojik skor üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$).

4.14. Klinik Skorlar

Kontrol grubunda klinik skor $0,08 \pm 0,2$ idi. Üveit grubunda klinik skor $3,5 \pm 0,7$ idi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$). Deksametazon grubunda klinik skor $1,17 \pm 0,8$ idi ve üveit grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,004$). Kontrol grubuna göre klinik skor deksametazon grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,016$).



Şekil-14: Klinik skor üveit grubunda hem kontrol grubundan hem de deksametazon grubundan anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,004$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Üveit, iris, koroid, silier cismin dahil olduğu gözün üveal sisteminin inflamatuvar hastalığıdır. Bununla birlikte komşu retina yapıları, optik sinir, vitreus ve sklera da etkilenebilir (74). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı verilerine göre 285 milyon kişinin görme engelli olduğu, bunların 39 milyonunun kör olduğu ve bunların da yaklaşık % 10 unun üveite bağlı olduğu tahmin edilmektedir (75). ABD ve Avrupa'da çalışan yetişkin yaş grubunda üveitin %10-20 ciddi görme kaybı, %10 civarında körlüğe sebep olduğu düşünülmektedir (76,77). Gritz ve ark'nın yaptığı bir çalışmaya göre her yıl 280.000'den fazla Amerikalı üveit geçirmekte, 30.000 yeni körlük vakası eklenmekte ve bu oran tüm körlüklerin %10'unu oluşturmaktadır (78). Üveitin orta yaş grubunu etkilemesi sosyoekonomik bir problem haline getirmekle birlikte; üveitin kistoid makula ödemi, katarakt, glokom gibi ciddi sekellere neden olması legal körlüklerin %5-20 gibi önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle intraoküler inflamasyon fizyopatolojisini anlamaya ve tedavisini geliştirmeye yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

Endotoksinle indüklenen üveit, deney hayvanlarına çeşitli yollarla (intravenöz, intraperitoneal, intravitreal) sublethal dozda LPS verilmesiyle genelde 24 saat sonra ortaya çıkan inflamatuvar cevapla karakterize akut fakat geçici bir olaydır. İlk olarak Lewis sıçanlarında gösterilmesine rağmen bugün birçok hayvana uygulanabilmektedir (3). EIÜ modelinde sıçanlara periferik olarak uygulanan LPS, ön kamarada ve vitreusta ciddi nötrofil ve monosit infiltrasyonuna yol açmaktadır. Lipopolisakkarit uygulamasından 20-24 saat sonra ön kamaraya hücre infiltrasyonu ve protein sızıntısı maksimum seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (3,79). Retina ve vitreusta ise LPS uygulamasından 48 saat sonra hücre infiltrasyonu en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (80).

Üveit patogenezinin aydınlatılması amacı ile yapılan çalışmalarda çok çeşitli sitokinlerin olaya katılımının olduğu tespit edilmiştir (81). Gözde sitokinler; retina pigment epiteli, Müller hücresi, kornea epiteli ve stroma hücreleri, lens epitel hücresi ve siliyer cisim epitel hücresi tarafından üretilmektedir (82). Yapılan çalışmalarda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-a akut ve kronik üveitlerde ön kamara sıvısı ve vitreusta tespit edilmiştir (83,84). Çeşitli çalışmalarda IL-6 düzeyi etyolojisi bilinmeyen üveit, pars planit, sarkoidoz, HLA B 27 üveiti,

jüvenil romatoid artrit, Behçet hastalığı, Fuchs heterokromik iridosikliti, akut retinal nekroz, toksoplazmozis, borelliosis, herpes simpleks üveiti ve AIDS'e bağlı oluşan üveit gibi çeşitli üveitle ilişkili hastalıklarda yüksek olarak bulunmuştur (85). Tümör nekrozis faktör, mononükleer fagositlerden sentezlenmektedir ve IL-6 ile sinerjistik etki göstermektedir. TNF-a hücrel ve biyokimyasal olaylarla tetiklenen üveitte, inflamasyonun oluşmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (86,87). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler üveit grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Deneyisel üveit modellerinde antijen, göz içinde yer alan antijen sunan hücreler tarafından diğer inflamatuvar hücrelere sunulmakta ve buna ek olarak salınan sitokinlerle bölgeye lenfosit göçü hızlanmaktadır. Retina pigment epitel ve retinal vasküler endotele, ICAM-1 aracılığı ile yapışan lenfositler inflamasyon bölgesine göç etmektedir (88).

Lökositlerin damar dışına geçişi inflamatuvar yanıtın oluşmasında çok önemli bir basamaktır. Bu süreç temel olarak 3 adımdan oluşur: İlk olarak lökositler aktif hale gelmiş endotelle etkileşime geçerler (yuvarlanma fazı), lökositler endotele tutunurlar (adezyon) ve son olarak da çevre dokuya göç ederler (migrasyon) (89,90). Hücre adezyon molekülleri, bu hücre infiltrasyonunda çok önemli bir role sahiptir. Selektinler infiltrasyonun yuvarlanma (rolling) aşamasında görevlidir. E-selektin, endotel hücre yüzeylerinde endotoksin, TNF-a ya da İnterlökin-1 uyarısı sonucu eksprese edilirler. Lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlarlar (43,44). P-selektinle birlikte nötrofil adezyonunda ve lökosit göçünde görev yaparlar. Suzuma ve ark. yaptığı çalışmada EİÜ modelinde LPS enjeksiyonundan 7 saat sonra E-selektin seviyelerinin pozitiflendiğini ve 24 saat sonrasında sürekli bir salınım olduğunu göstermişlerdir (91). Xu ve ark. deneysel otoimmün üveitte E-selektin ve ICAM-1'in artış gösterdiğini bildirmişlerdir (10). Giese ve ark. intravitreal s.aureus enjeksiyonu yaptıkları gözlerde 6-24 saat aralığında E-selektin seviyelerinin pik yaptığını göstermişlerdir (92). Whitcup ve ark. EİÜ oluşturulmuş sıçanlara kombine anti E-selektin ve anti P-selektin antikoları verildiğinde hücre infiltrasyonunun %61 oranında azaldığını göstermişlerdir (93). Bu bulgu E-selektinin diğer adezyon molekülleri ile birlikte patogeneizde ne kadar önemli bir role sahip olduğunu destekler niteliktedir. Biz de benzer şekilde LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra alınan örneklerde E-selektin seviyelerinin üveit grubunda, kontrol grubuna göre dokuda ve aköz hümörde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu gözlemledik.

Serumda E-selektin konsantrasyonu üveit grubunda kontrol grubuna daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. E-selektin düzeyinin dokuda seruma göre anlamlı yükselmemesi E-selektinin endotel hücre zarında proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu eksprese edilmesiyle açıklanabilir.

Bilinen en önemli adezyon molekülleri arasında yer alan ICAM-1'in bir N terminal ucu bir de C terminal ucu bulunmaktadır. İlk olarak Seth ve arkadaşları tarafından 1991 yılında, serumda immunoblotting yöntemiyle gösterilmiştir (21). Damar endotel hücreleri ve lökositler tarafından eksprese edilir (21,55). ICAM-1 düzeyleri inflamasyon, enfeksiyon ve pek çok tümörün karaciğer metastazında artar. ICAM-1 adezyon molekülü olmanın yanı sıra; antijen prezentasyonu, T-hücre stimülasyonu ve T-hücre sitotoksitesinde de rol aldığı gösterilmiştir (46). Kanagawa ve ark. yaptığı bir çalışmada endotoksin enjekte edilmiş sıçanların siliyer cisimlerinde immunohistokimyasal yöntemlerle ICAM -1 salınımının arttığını göstermişlerdir (94). Whitcup ve ark. yaptıkları bir çalışmada deneysel üveit oluşturulmuş farelerde ICAM-1 ekspresyonunun arttığını göstermişler ve ardından bu farelere anti ICAM-1 antikoru uyguladıklarında ise inflamasyonun azaldığını göstermişlerdir (95). Mesri ve ark. aktif T lenfosit verilen sıçanlarda anti ICAM-1 antikoru uygulanmasıyla hücre adezyonu ve lenfositlere antijen sunumunun baskılandığını göstermişlerdir. Bu bulgu ICAM-1'in hücre adezyonu ve lenfosit trafiğindeki önemini destekler niteliktedir (88). Whitcup ve ark. posterior üveitli 6 göz ile 6 sağlıklı gözü karşılaştırmışlar ve üveitli gözler de ICAM-1 dahil olmak üzere adezyon molekülü ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak üveit grubunda dokuda ICAM-1 konsantrasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Serum ve AH'de ICAM-1 konsantrasyonu üveit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. . Dokuda ICAM-1 konsantrasyonunun AH ve serumdan farklı olarak daha yüksek bulunması ICAM-1'in endotel hücreleri ve lökositlerin hücre yüzeyinde eksprese edilmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda günümüzde non-enfeksiyöz üveit tedavisinde standart tedavi olarak kullanılan Dekametazonun etkinliği de değerlendirilmiştir. İntraperitoneal 1mg/kg dozunda uygulanan deksametazon tedavisinin AH'de protein konsantrasyonu, hücre infiltrasyonunu, AH'de E-selektin, IL-6, NO ve TNF-a konsantrasyonlarını anlamlı olarak azalttığı izlenmiştir.

Fakat AH'de ICAM-1 konsantrasyonunu azalmasına rağmen bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Serum ve doku E-selektin ve ICAM-1 konsantrasyonları değerlendirildiğinde, deksametazon tedavisinin hem serumda hemde dokuda bu değerleri anlamlı olarak azalttığı görülmüştür.

Çalışmamızda subkutanöz LPS verilmesiyle oluşturulan oküler inflamasyonda ICAM-1 ve E-selektinin kontrol grubuna göre dokuda anlamlı şekilde arttığı izlenmiştir. Üveit grubunda, E-selektin AH'de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek iken serumda anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. ICAM-1 serum ve AH'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da üveit grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. E-selektin ve ICAM-1'in EIÜ gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülebilir. Fakat bu iki molekülün salınımının serumla kıyaslandığında dokuda daha fazla olduğu görülmüştür. Üveit tedavisinde uygun hedef olabilecek bu adezyon moleküllerinin üveit patogenezindeki rollerinin daha detaylı değerlendirilmesi için başka çalışmaların yapılması uygundur. Çalışmamızda ayrıca deksametazon tedavisi ile üveit grubuna göre serum, doku ve AH'deki E-selektin ve ICAM-1 konsantrasyonlarının anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür. Bu, güncel tedavi rejiminde kullanılan steroidlerin yan etki profili yüksek olsa da oküler inflamasyon tedavisindeki önemini destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Rosenbaum JT. Uveitis An Internist's View. Arch Intern Med. 1989;149:1173–8.
2. Darrel R W, Wagner HP, Kurland CT. Epidemiology of uveitis: incidence and prevalence in a small urban community. Arch Ophthalmol 1962; 68: 501–514.
3. Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. Nature. 1980;286(5773):611–3.
4. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. Cell 1990;62:3.
5. Walz G, Aruffo A, Kolanus W, Bevilacqua M, Seed B. Recognition by ELAM-1 of the sialyl-Lex determinant on myeloid and tumor cells. Science. 1990;250(4984):1132–5.
6. Phillips ML, Nudelman E, Gaeta FC, Perez M, Singhal AK, Hakomori S, et al. ELAM-1 mediates cell adhesion by recognition of a carbohydrate ligand, sialyl-Lex. Science. 1990;250(4984):1130–2.
7. Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(24):9238–42.
8. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood. 1994;84(7):2068–101.
9. Makhoul M, Dewispelaere R, Relvas LJ, Elmaleh V, Caspers L, Bruyns C, et al. Characterization of retinal expression of vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) during experimental autoimmune uveitis. Exp Eye Res. 2012;(June):1–9.
10. Xu H, Forrester J V, Liversidge J, Crane IJ. Leukocyte trafficking in experimental autoimmune uveitis: Breakdown of blood-retinal barrier and upregulation of cellular adhesion molecules. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(1):226–34.
11. Akbatur H, Sengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler (Ankara) 2002. S:1-50.
12. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Paetsine AG: Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice, ed 2. St Louis, Mosby-Year Book, 1996:350-71
13. Friedlaender MH: Allergy and immunology of the eye, 2. ed. New York: Raven Press,

- 1993; 1-325.
14. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18(3):357–70.
 15. Hoekzema R, Murray PI, van Haren MA, Helle M, Kijlstra A. Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(1):88–95.
 16. Westphal O: Endotoxin: general introduction. In: *Bacterial Endotoxin: Chemical, Biological and Clinical Aspects*, J.Y. Homma, S. Kanegasaki, O. Lu Deritz, T. Shiba and O. Westphal, Eds, Verlag Chemie, Weinheim, Basel. 1984.; pp.1-8.
 17. Poxton IR, Edmond DM. Biological activity of *Bacteroides* lipopolysaccharide--reappraisal. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1995;20 Suppl 2:S149–53.
 18. Hamann L, El-Samalouti V, Ulmer AJ, Flad HD, Rietschel ET. Components of gut bacteria as immunomodulators. *Int J Food Microbiol.* 1998;41(2):141–54.
 19. Woods AC: Studies on the actions of toxins and protein degeneration products on the eye. *Arch Ophthalmol* 1916; 45: 451–64.
 20. Barlow JZ, Huntley GW. Developmentally regulated expression of Thy-1 in structures of the mouse sensory-motor system. *J Comp Neurol.* 2000;421(2):215–33.
 21. Ergüler G., Demir N., Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları., *T. Klin. J. Med. Sci.* 2002; 22, 313–327.
 22. Rehman J, Mills PJ, Carter SM, Chou J, Thomas J, Maisel a S. Dynamic exercise leads to an increase in circulating ICAM-1: further evidence for adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain Behav Immun.* 1997;11(4):343–51.
 23. Saygılı Ö., Gültekin F. Hücre adezyon molekülleri. *T. Klin. Tıp. Bil.* 1999;19, 362–365.
 24. Mackay CR, Imhof B a. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today.* 1993;14(3):99–102.
 25. Peach R, Hollenbaugh D, Stamenkovic I, Aruffo A. Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J Cell Biol.* 1993;122(1):257–64.
 26. Kasper C, Rasmussen H, Kastrup JS, Ikemizu S, Jones EY, Berezin V, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat Struct Biol.* 2000;7(5):389–93.

27. Bauer ME, Perks P, Lightman SL, Shanks N. Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution. *Life Sci.* 2001;69(10):1167–79.
28. Önder MR., Nalbantgil I. Hücre adezyon molekülleri endotel ve fonksiyonları. *Bristol-Myers Squibb. bristol.* 1997;100-105
29. Sims TN, Dustin ML. The immunological synapse: integrins take the stage. *Immunol Rev.* 2002;186:100–17.
30. AYTEKİN C., İKİNCİOĞULLARI A. Lökosit adezyonu ve lökosit adezyon defekti sendromları. *Astım Allerji İmmünoloji.* 2004; 2, 157–166.
31. Hemler ME. VLA proteins in the integrin family: structures, functions, and their role on leukocytes. *Annu Rev Immunol.* 1990;8:365–400.
32. Hogervorst F., Kuikman I., Kesel AG., Sonenberg A. Molecular cloning of the human $\alpha 6$ integrin subunit: Alternative splicing of $\alpha 6$ mRNA and chromosomal localization of the $\alpha 6$ and $\beta 4$ genes. *Eur. J. Biochem.*, 1991; 425–433.
33. ATABEKOĞLU CS., ENGİN Y., ÜSTÜN Y., AYTAÇ R. Üreme fizyolojisi ve adezyon molekülleri. *A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2002; 55, 85–92.
34. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell.* 1992;69(1):11–25.
35. Malik AB., Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol. Res.* 1996;48, 213– 229.
36. Güç D. Adezyon molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji.* 2004;2, 95–102.
37. Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(4):527–49.
38. Mousa SA. Cell adhesion molecules: Potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods. Mol. Med.* 2004;93, 157–174.
39. Terekeci H., Şahan B., Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med.* 2008; 10, 1–7.
40. Murohara T, Delyani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J Immunol.* 1996;156(9):3550–7.
41. Rudloff S., Kunz C. Variations of intercellular adhesion molecules. *Eur. J. Med. Res.*

- 1995; 1, 171–172.
42. Brandt M, Derner G, Boeke K, Phillips ML, Steinhoff G, Haverich A. Anti-rejection prophylaxis by blocking selectin dependent cell adhesion after rat allogeneic and xenogeneic lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):781–6.
 43. Fassbender K, Mossner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1995;26(8):1361–4.
 44. Somay G., Bulkan M., Mısırlı H. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp'nin serum seviyeleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi.* 2007; 13, 41–49.
 45. Gearing a. JH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today.* 1993;14(10):506–12.
 46. Erdem F. and Alper D. Adhezyon molekülleri. *T. Klin. J. Med. Sci.* 1997;17, 75– 77.
 47. Frenette PS., Denisa D., Wagner DD. Adhesion molecules-part II. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335, 43–45.
 48. Kansas GS. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood.* 1996;88, 3259–3287.
 49. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol.* 1999;162(11):6755–62.
 50. Freemont AJ. The significance of adhesion molecules in diagnostic histopathology. *Current. Diagn. Path.* 1995;2, 101–110.
 51. Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1996;334(5):286–91.
 52. Deeths MJ, Mescher MF. ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8+ T cells, while CD4+ T cells are poorly costimulated by ICAM-1. *Eur J Immunol.* 1999;29(1):45–53.
 53. Abbas AK., Lichtman AH., (eds). Maturation, activation and regulation of lymphocytes. In *Cellular and Molecular Immunology.* 5th ed. London: WB Saunder Company. 2003; 127–241.

54. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 1997;244(2):90–3.
55. Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K, Tambe Y, Watanabe Y, Honda G, et al. Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1. *Planta Med.* 2001;67(2):108–13.
56. Crockard a D, Boylan MT, Droogan a G, McMillan S a, Hawkins S a. Methylprednisolone-induced neutrophil leukocytosis--down-modulation of neutrophil L-selectin and Mac-1 expression and induction of granulocyte-colony stimulating factor. *Int J Clin Lab Res.* 1998;28(2):110–5.
57. Deveci U., Ayaz S., Ayaz A., Elevli M. Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2002;45, 162–168.
58. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2006;11(1):39–47.
59. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci.* 2004;9:1118–35.
60. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta. Anat.* 1994;149, 165–169.
61. Takeichi M. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Ann. Rev. Biochem.* 1990; 59, 237– 252.
62. Wilson GA. Cell adhesion molecules fundamental facts. *R&D Systems* 1996:300-320
63. Kemler R. Classical cadherins. *Semin Cell Biol.* 1992;3(3):149–55.
64. Wijnhoven BPL., Dinjens WN., Pignatelli M.. E-cadherin/catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br. J. Surg.* 2000;87, 992–1005.
65. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi M. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature.* 1987;329(6137):341–3.
66. Pilewski JM, Albelda SM. Adhesion molecules in the lung. An overview. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:S31–7.
67. Lee SW. H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished

- expression in human breast cancer. *Nat Med.* 1996;2(7):776–82.
68. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr L, Randall R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265–75.
 69. Mérida S, Sancho-Tello M, Navea A, Almansa I, Muriach M, Bosch-Morell F. An anti-interleukin-2 receptor drug attenuates T- helper 1 lymphocytes-mediated inflammation in an acute model of endotoxin-induced uveitis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90216.
 70. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Derneği arşivi Türk Kardiyol Derneğinin yayın organıdır.* 2008;36(8):536–40.
 71. Cakmak A, Soker M, Koc A, Erel O. Paraoxonase and arylesterase activity with oxidative status in children with thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(8):583–7.
 72. Pouvreau I, Zech JC, Thillaye-Goldenberg B, Naud MC, Van Rooijen N, de Kozak Y. Effect of macrophage depletion by liposomes containing dichloromethylene-diphosphonate on endotoxin-induced uveitis. *J Neuroimmunol.* 1998;86(2):171–81.
 73. Tilton RG, Chang K, Corbett J a, Misko TP, Currie MG, Bora NS, et al. Endotoxin-induced uveitis in the rat is attenuated by inhibition of nitric oxide production. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(8):3278–88.
 74. Jabs D a. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–16.
 75. World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Global status report on alcohol. 2014.
 76. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol.* 1990;14(5-6):303–8.
 77. Suttorp-Schulten MS, Rothova A The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80:844–848.
 78. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111(3):491–500.

79. Bhattacharjee P, Williams RN, Eakins KE. A comparison of the ocular anti-inflammatory activity of steroidal and nonsteroidal compounds in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24(8):1143–6.
80. Miyamoto K, Ogura Y, Hamada M, Nishiwaki H, Hiroshiba N, Honda Y. In vivo quantification of leukocyte behavior in the retina during endotoxin-induced uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(13):2708–15.
81. Abbas AK, Pober JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology*. 3. Baskı. Pennsylvania: WB. Saunders Company, 1997:1-48.
82. Kijlstra A. The role of cytokines in ocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 885-886.
83. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH, et al. Cytokines in human intraocular inflammation. *Curr Eye Res.* 1992;11 Suppl:187–91.
84. Murray PI, Hoekzema R, Van Haren MAC, De Hon FD, Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:917–20.
85. de Boer JH, Van Haren MA, Baarsma GS, de Jong PV. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992; 181-186.
86. Güner I, Bayındır OD. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1997; 17: 65-74.
87. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth.* 1996;77:11–6.
88. Mesri M1, Liversidge J FJ. ICAM-1/LFA-1 interactions in T-lymphocyte activation and adhesion to cells of the blood-retina barrier in the rat. *Immunology.* :83(1):52–7.
89. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell.* 1991;67:1033-1036.
90. Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today.* 1992;13(3):106–12.
91. Suzuma I, Mandai M, Suzuma K, Ishida K, Tojo SJ, Honda Y. Contribution of E-selectin to cellular infiltration during endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis*

- Sci. 1998;39(9):1620–30.
92. Giese MJ, Shum DC, Rayner SA, Mondino BJ, Berliner JA. Staphylococcus aureus Endophthalmitis. 2000 Jan;41(1):145–53.
 93. Whitcup SM, Kozhich a T, Lobanoff M, Wolitzky B a, Chan CC. Blocking both E-selectin and P-selectin inhibits endotoxin-induced leukocyte infiltration into the eye. Clin Immunol Immunopathol. 1997;83(1):45–52.
 94. Kanagawa T1, Matsuda S, Mikawa Y, Kogiso M, Nagasawa H, Himeno K, Hashimoto Y MY. Role of ICAM-1 and LFA-1 in endotoxin-induced uveitis in mice. Jpn J Ophthalmol. 1996;174–80.
 95. Whitcup SM, Hikita N, Shiraob M, Takuyatamatani MM, Mochizuki M, Nussenblatt RB, et al. Monoclonal Antibodies Against CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) Prevent and Inhibit Endotoxin-Induced Uveitis. Exp Eye Res. 1995;60:597–601.
 96. Whitcup SM1, Chan CC, Li Q NR. Expression of cell adhesion molecules in posterior uveitis. Arch Ophthalmol. 1992;110(5):662–6.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere sabırla aktaran insani ve ahlaki olarak da örnek alacağım değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ'ye; tez çalışmalarımıdaki değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Elif OĞUZ'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve deneyimlerini bizden esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Halit OĞUZ olmak üzere değerli hocalarımız Prof. Dr. Sevin SÖKER ÇAKMAK, Prof. Dr. Mustafa GÜZEY, Doç. Dr. Ali AKAL ve Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet ADIBELLİ'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımıdaki katkılarından dolayı Patoloji AD'dan Yrd. Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN'a Biyokimya AD'dan Prof. Dr. Nurten AKSOY'a Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN'e ve tüm Biyokimya AD personeline teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve personelimize teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince fedakarlık gösteren ve her zaman yanımda olan sevgili eşime, oğluma ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Erdem DOĞAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üveitler	3
2.1.1. Ön Üveitler	
2.1.2. Orta Üveitler	6
2.1.3. Arka Üveitler	6
2.2. Üveal İmmünoloji	7
2.3. İntraokuler İnflamasyon Mekanizmaları	8
2.4. Deneysel Üveit Modelleri	9
2.4.1. Endotoksinle İndüklenen Üveit (EİÜ)	10
2.5. Endotoksinle İndüklenen Üveit (EİÜ) Mekanizması	10
2.6. Hücre Adezyon Molekülleri	12
3. MATERYAL VE METOD	
3.1. Kimyasallar	18
3.2. Hayvanlar ve Deney Protokolü	18
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme	19
3.4. Klinik Skorelama	20
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	21

4. BULGULAR

4.1. Aköz hümörde hücre sayımı	23
4.2. Aköz hümörde protein konsantrasyonu	24
4.3. Aköz hümörde ICAM-1 konsantrasyonu	25
4.4. Aköz hümörde E-selektin konsantrasyon	26
4.5. Aköz hümörde TNF-a konsantrasyonu	27
4.6. Aköz hümörde NO konsantrasyonu	28
4.7. Aköz hümörde IL-6 konsantrasyonu	29
4.8. Serumda E-selektin konsantrasyonu	30
4.9. Serumda ICAM-1 konsantrasyonu	31
4.10. Dokuda E-selektin konsantrasyonu	32
4.11. Dokuda ICAM-1 konsantrasyonu	32
4.12. Aköz hümörde OSI	33
4.13. Histopatolojik skorlar	34
4.14. Kinik skorlar	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
KAYNAKLAR	41
6. EKLER	

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

Şekil-1: Aköz hümörde hücre sayımı	23
Şekil-2: Aköz hümörde protein konsantrasyonu	24
Şekil-3: Aköz hümörde ICAM-1 konsantrasyonu	25
Şekil-4: Aköz hümörde E-selektin konsantrasyonu	26
Şekil-5: Aköz hümörde TNF-a konsantrasyonu	27
Şekil-6: Aköz hümörde NO konsantrasyonu	28
Şekil-7: Aköz hümörde IL-6 konsantrasyonu	29
Şekil-8: Serumda E-selektin konsantrasyonu	30
Şekil-9: Serumda ICAM-1 konsantrasyonu	31
Şekil-10: Dokuda E-selektin konsantrasyonu	32
Şekil-11: Dokuda ICAM-1 konsantrasyonu	33
Şekil-12: Aköz hümörde Oksidatif Stres İndeksi	34
Şekil-13: Okuler inflamasyon için histopatolojik skorlama	35
Şekil-14: Oküler inflamasyon için klinik skorlama	36

KISALTMALAR

ACAID	: Ön kamarayla ilişkili immün sapma
AIDS	: Erişkin immün yetmezlik sendromu
EİÜ	: Endotoksinle indüklenen üveit
ELISA	: Enzim bağlı immunoabsorban tahlil
E- selektin	: Endotelial selektin
G	: Gauge
GİB	: Göz içi basıncı
HA	: Hümoraköz
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IFN-γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
i.p	: İnterperitoneal
kDA	: KiloDalton
LPS	: Lipopolisakkarid
mg	: Miligram
ml	: Militre
mm	: Milimetre
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik oksit
OSI	: Oksidatif stres indeksi
pg	: Pikogram
TAS	: Total antioksidan durumu
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TOS	: Total oksidan durum

ÖZET

Deneyisel Üveit Modelinde E-selektin ve İnteselüler Adezyon Molekülü-1'in Rolünün Araştırılması

Dr. Erdem DOĞAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Bu çalışmada deneyisel üveit modelinde oluşan oküler inflamasyonda ICAM-1 ve E-selektinin rolünü araştırılmıştır.

Endotoksinle indüklenen üveit Sprague-Dawlyratlarına tek doz subkutanöz yolla 200 µg lipopolisakkarid uygulanması ile oluşturuldu. Pozitif kontrol grubuna 1 mg/kg deksametazon uygulandı. Lipopolisakkarid uygulanmasından 24 saat sonra gözler enükle edildi, aköz hümör toplandı. Aköz hümörde hücre sayısı, protein konsantrasyonu, nitrik oksit seviyesi, tümör nekrozis faktör-a, interlökin-6, oksidatif stres markırları, E-selektin ve ICAM-1 konsantrasyonu saptandı. Buna ek olarak inflamatuvar yanıt klinik ve histopatolojik olarak da değerlendirildi.

Üveit grubunda kontrol grubundaki ratlara göre hücre infiltrasyonu, protein konsantrasyonu, inflamatuvar sitokinler ve kemokinler önemli oranda yüksek bulundu. E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonu üveit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek izlendi. Üveit grubu ile karşılaştırıldığında 1mg/kg deksametazon tedavisinin bu artışları önemli ölçüde baskıladığı izlendi.

Elde edilen sonuçlar gösteriyor ki E-selektin ve ICAM-1 oküler inflamasyoda önemli bir role sahiptir. Hem ICAM-1 hem de E-selektin akut ön üveit tedavisinde yeni stratejik hedefler olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Üveit, inflamasyon, oksidatif stres, sitokinler

ABSTRACT

The Role of ICAM-1 and E-selectinin in an Experimental Uveitis Model

Erdem DOGAN, MD

Specialty Thesis, Department of Ophthalmology

In this study the role of ICAM-1 and E-selectin in ocular inflammation in an experimental uveitis model.

Endotoxin induced uveitis was induced in Sprague-Dawley rats by a single subcutaneous injection of 200µg lipopolysaccharide. The control group was treated with vehicle. Dexamethasone at a dose of 1 mg/kg was administered in the positive control group. Twenty – four hours after lipopolysaccharide administration, eyes were enucleated, aqueous humor was collected, and the number of infiltrating cells, protein concentration, and the levels of nitric oxide, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, oxidative stress markers, ICAM-1 and E-selectin in the aqueous humor were determined. Additionally, inflammatory response was evaluated clinically and histopathologically. Infiltrating cells, protein concentration, and inflammatory cytokines and chemokines were significantly elevated in the aqueous humor of rats with endotoxin-induced uveitis compared with control rats.

E-selectin and ICAM-1 expression was significantly higher than control rats ($p=0,004$, $p=0,004$). Dexamethasone treatment at a dose of 1 mg/kg suppressed these increases significantly compared with the uveitis group ($p=0,035$, $p=0,024$).

In conclusion, these results suggest that ICAM-1 and E-selectin play a role in the ocular inflammation response.

Both ICAM-1 and E-selectin may be targets for new therapeutic strategies for acute anterior uveitis.

Keywords: uveitis, inflammation, oxidative stress, cytokines