

# Sitokinler ve Oftalmolojideki Yerleri

## CYTOKINES AND THE ROLES IN OPHTHALMOLOGY

Abuzer GÜNDÜZ\*, Hamdi ER\*\*

\* Op.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları AD,

\*\* Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları AD, MALATYA

### Özet

Sitokinler vücudun tüm hücreleri arasındaki iletişimi sağlamada major rol oynayan küçük proteinlerdir. Bunlar üretilimlerinden hemen sonra salınır ve daha sonra aynı hücrede, komşu hücrede ve aktif transport sonrası lenfatik sistem veya kan dolaşımı yolu ile uzak mesafelerde spesifik membran reseptör bağlantıları ile etkileri ortaya çıkar. Sitokinler farklı gruplara bölünmüştür. Bunlar interlökinler, interferonlar, koloni stimüle eden faktörler, kemokinler ve büyüme faktörleridir. Sitokinlerin, hedef hücrelerin proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmanın indüklenmesi gibi birçok biyolojik süreçte etkileri vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Göz, Sitokinler, İnterlökinler

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:53-58

### Summary

Cytokines are small proteins that play a major role in the communication between cells throughout the body. They are generally secreted immediately after their production and exert their action after binding to specific membrane-bound receptors on the same cell, neighbouring cell or after transport by the lymphatic system or blood to a distant site. Cytokines have been grouped into different families including the interleukins, the interferons, the colony stimulating factors, the chemokines and the growth factors. The actions of cytokines are numerous and involve almost every biological process ranging from the induction of differentiation, activation, or proliferation of target cells.

**Key Words:** Eye, Cytokines, Interleukins

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:53-58

Sitokinler, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan, konağın inflamatuvar cevabı ile süresini kontrol edebilen ve hücrel sinyalleri düzenleyen polipeptid yapısında moleküllerdir (1). Sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler (2).

Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve hızlı gerçekleşir. Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Söz konusu hücre, sitokini salgılayan hücrenin kendisi (otokrin etki), komşu hücre (parakrin etki) veya diğer

gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (endokrin etki) (2).

Son yıllarda gittikçe önem kazanan bu moleküllerin oküler inflamasyondaki rollerini vurgulamak için bu derlemeyi yaptık.

### Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır (2-4).

1. Sitokinler doğal ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler. Bağışıklığı, inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar.

2. Salınımı hızlı ve geçicidir.

3. Çeşitli hücreler tarafından üretilirler.

4. Birçok hücre tipine etki ederler.

5. Aynı hedef hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir.

**Geliş Tarihi:** 01.03.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Abuzer GÜNDÜZ

Aşağıbağlar Mah. 2. Sok. No: 27  
44300, MALATYA

6. Etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

7. Bir sitokin diğer sitokinlerin sentezini etkiler.

8. Genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder, additif etki gösterebilir veya bazı durumlarda sinerjistik etki gösterebilirler.

9. Diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar.

10. Sitokine verilen hücrel yanıtın çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

11. Sitokinler hücre bölünmesini düzenler ve böylece büyüme faktörü gibi etki ederler.

12. Birçok sitokin reseptörü özel sinyaller tarafından oluşturulur.

Tüm sitokinler arasında inflamasyonun fizyopatolojisinde başlıca önemli rol oynayanlar TNF, IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8'dir.

### Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

TNF mononükleer fagositlerden kaynağını alır. T hücreleri, aktive Naturel Killer (NK) hücreleri ve aktive mast hücreleri bu proteini salgırlar. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  (orijinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- $\beta$  (lenfotoksin)'dir (2-5). TNF, düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Sağlıklı bireylerde plazma TNF düzeyleri 0-35 pg/ml arasında değişmektedir.

TNF'ün başlıca biyolojik etkileri şunlardır (2,3,4,6):

1. Lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek, damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini dışa salmalarına neden olur.

2. İnflamatuar lökositleri özellikle nötrofilleri mikroorganizmaları öldürecek şekilde aktive eder.

3. IL-1, IL-6, kemokinleri ve TNF'ün kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir.

4. Viruslara karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir.

5. Endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile beraber yapar.

6. Mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelerine etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınımını uyarır.

7. Hepatositlere etki ederek akut faz proteinlerinin (kompleman faktör 3, haptoglobulin, C-reaktif protein, faktör-B gibi) sentezini uyarır.

8. Damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.

9. Kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller.

10. Deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur.

11. Damar düz kasını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. Bu etkiyi prostasiklin ve nitrik oksit (NO) gibi damar genişleticileri uyararak indirekt yoldan yapar.

12. İntravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.

13. Miyokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır.

### İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1'in temel kaynağı aktive mononükleer fagositler olmakla birlikte çok sayıda hücreden sentezlenmektedir. TNF gibi IL-1'de endokrin hormon şeklinde etki etmektedir (2,3,4,6). IL-1, iki temel polipeptitten oluşur. Bunlardan biri IL-1 $\alpha$  ve diğeri IL-1 $\beta$ 'dir. Bu ikisi farklı iki genin ürünüdür. Fakat her ikisi de aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanır ve biyolojik etkileri temelde özdeştir. İn vivo şartlarda IL-1 $\beta$  formu hakim olan şeklidir ve dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu bu forma aittir.

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuvar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle kendisinin daha sonraki sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini uyarır. IL-1 aynı zamanda TNF'ün birçok inflamatuvar özelliğini de paylaşır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuvar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur.

IL-1 daha yüksek miktarlarda salgılandığında, kan dolaşımına girer ve endokrin etki gösterir. Sistemik IL-1, TNF ile birlikte vücut ısısının artışına neden olur. Karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlamasına neden olur (3,4). IL-1, hipotalamusa etki ederek kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF)'ün salınmasına neden olur. CRF'de adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını artırır. Kortikosteroidler de IL-1 ve TNF'ün salınımını inhibe eder. Bu özellik TNF ve IL-6'da da mevcuttur.

Doğal olarak var olan inhibitörler, yapısal olarak IL-1'e benzerler ve IL-1 reseptörlerine bağlanırlar. Biyolojik olarak inaktiftirler. Bu şekilde IL-1'i kompetatif olarak engelleyici etkileri vardır ve bu nedenle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1-ra) olarak adlandırılırlar.

### İnterlökin-2 (IL-2)

IL-2, CD4+T hücreleri tarafından daha fazla miktarda üretilmesine rağmen az miktarda CD8+T hücreleri tarafından üretilir. IL-2, kendisini üreten hücrelere etki edip kendi oluşumunu sağlar, bu onun otokrin büyüme faktörü işlevini gösterir. Ayrıca parakrin büyüme faktörü olarak da etkisi mevcuttur (3,4). IL-2 reseptörü iki polipeptid zincirinden meydana gelir. Bunlar IL-2Ra ve IL-2Rb'dir.

IL-2'nin temel etkisi lenfositler üzerinedir. T-lenfositleri için büyüme faktörüdür. IL-2, IFN- $\gamma$  ve lenfotoksin gibi T hücresinden kökenini alan sitokinlerin sentezini uyarır. IL-2, NK hücrelerinin büyümesini uyarır ve onların sitolitik fonksiyonlarını artırır. Bunu lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücreler (LAK) üretir. IL-2 diğer sitokine sinerjistik etkiyle NK hücreleri tarafından IFN-g salgısını artırır. Ayrıca IL-2 insan B lenfositlerine etki ederek hem büyüme faktörü hem de antikör sentezi uyarıcı olarak etki gösterir.

### İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilen, yaklaşık 26 kD ağırlığında bir proteindir (2,4,7).

IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. IL-6, fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör,  $\alpha_1$ -antikimotripsin,  $\alpha_2$ -makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (2,7). IL-6, B lenfositlerinin immunoglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerinin ayrışma sıralamasının geç dönemlerinde, B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar (7). IL-6'nın monositler tarafından sentezi, IL-10 tarafından baskılanır (3).

### İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, proinflatuar bir mediatör kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. Sentezi IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından hızla başlatılabilir. Endotoksemi sonrası polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajlardan salındığı gösterilmiştir. IL-8 uyarımı sonrası nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmaları ve daha sonra parankim içine geçmelerini sağlar (3).

## Gözde Sitokinler

İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-2R (IL-2R), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve diğer sitokinler, immünitinin düzenlenmesinde, inflamasyonda ve konağın hasara karşı cevabında rol alan peptid yapısında mediatörlerdir (8-10). Bu sitokinler göz dışı dokularda sinerjistik ve birbirlerinin aktivitelerini arttırmırlar. Araştırmalar göstermiştir ki sitokinler retina pigment epiteli, Müller hücresi, kornea epitel ve stroma hücreleri, lens epitel hücresi ve silier cisim epitel hücresi tarafından üretilirler (11-13).

IL-2 ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )'nın göz inflamasyonlarında etkili oldukları saptanmıştır (13). IL-2'nin bilinen fizyolojik etkisi T lenfositleri için büyüme faktörü olduğudur.

İnterlökin-4 (IL-4) mast hücrelerinin büyüme faktörüdür. IgE ve eosinofil aracılığıyla gelişen inflamatuvar reaksiyonlarda kritik rol oynar.

IL-6 da proinflatuar sitokin olarak bilinir ve IL-1 ve TNF'ün etkisiyle monosit, makrofaj, keratosit, endotelial hücreler ve fibroblastlar gibi değişik hücreler tarafından salınır (14-16). Araştırmacılar göz ön kamara sıvısında IL-6 seviyesini düşük olarak bulmuşlardır. Bu tespit IL-6'nın gözde lokal üretimi mevcut olduğunu göstermektedir (17).

İnterlökin-8 (IL-8), proinflatuar bir mediatör kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. Sentezi IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından hızla başlatılabilir (3).

## 1. Üveitlerde Sitokinler

Hücrel ve biyokimyasal olaylarla tetiklenen üveit, değişik mediatörler ve bir dizi kompleks hücrel reaksiyonu içermektedir. Bu önemli mediatörler immün ve inflamatuvar cevaptan sorumludur. Üveitte önemli rol oynayan bu mediatörlerin başlıcaları IL-1, TNF ve diğer mediatörlerdir (10,11). Bu mediatörlerin ortaya çıkmasının, göz içi inflamasyonun yayılmasında ve hücre hasarının oluşmasında oldukça önemli payı vardır.

IL-2 ve TNF üveitli hastalarda inflamasyon oluşumunda kuvvetli rol oynamaktadırlar (12,18). İntraoküler inflamasyonlu hastaların ön kamara sıvısında değişik sitokinler tespit edilmiştir. IL-2'nin ameliyat sonrası oluşan inflamasyonu artırmada sorumlu olduğunu gözlemişlerdir. Deneysel hayvan çalışmaları göstermiştir ki rekombinant sitokinlerin göz içine enjeksiyonu üveite sebep olur (19-21).

Göz tutulumlu Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada, serum IL-2 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (22). Üveitlerde IL-2 reseptör düzeylerinin arttığı bilinmektedir (23). Bir başka çalışmada da üveitli gözde IL-2 ve IFN- $\gamma$  saptanmıştır (24).

IL-1 tarafından uyarılan IL-6, intravitreal enjeksiyonundan sonra, akut inflamasyona sebep olur (25). Üveitli hastalarda IL-8 seviyesinde yaklaşık olarak %50'lik bir artış olur (26).

## 2. Katarakt Cerrahisinde Sitokinler

Katarakt ameliyatında insanın saydamlığını kaybetmiş doğal lense alınıp yerine değişik maddelerden yapılmış yapay göz içi lens (GİL) konulmaktadır. GİL implantasyonundan sonra, ön kamaraya lökosit infiltrasyonu ile inflamatuvar cevap oluşmaya başlamaktadır. Hasarlı doku bölgesine ilk ulaşan hücreler nötrofil granülositlerdir. Bunlar immün cevabın başlatılmasında ve immün mediatörlerin salınımında önemli rol oynarlar. Ancak zamanla GİL etrafında dev hücrelerden oluşan yabancı cisim reaksiyonu görülebilmektedir. Bu yabancı cisim reaksiyonunda hücrelerin çoğunluğunu monosit-makrofajlar oluşturur. Makrofajlar özgül olmayan konak savunma faktörleri ve sitokinleri salgılayarak inflamasyonu, immün cevabı ve doku onarımını sağlamaktadır (27,28). Hücre hasarı ve immün komplekslerin uyarısıyla makrofajlardan IL-1 salgılanır.

IL-1 katarakt ameliyatı sonrası oluşan inflamasyonda anahtar rol oynar. IL-1 gibi bazı sitokinler kan-aköz bariyerini bozan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) sentezini artırır (29). PGE<sub>2</sub>'de GİL implantasyonundan sonra oluşan inflamasyonda önemlidir (30).

Katarakt ameliyatı sonrası oluşan inflamasyonda özellikle cerrahi travma ve reziduel lens hücrelerinin aktivasyonu sorumludur (10). IL-1 tavşanlarda GİL uygulamasından sonra, göz ön kamara sıvısında tespit edilmiştir (11).

İnsanlarda GİL implantasyonu ve katarakt cerrahisi sonrası ön kamarada oluşan inflamasyonda, IL-6 seviyesi ameliyat öncesi değerlere göre artmaktadır (9,15,17).

## 3. Diğer Göz Hastalıklarında Sitokinler

Oküler bariyerin patogeneğinde IL-1 $\beta$  ve TNF' $\alpha$ 'nın varlığı, oküler-kan bariyerini bozar ve oküler antijenlerin sistemik olarak yayılmasını sağlar (10,31). Epiretinal membran için vitreoretinal cerrahi uygulanan hastalardan alınan vitreus örneklerinde %80 oranında TNF' $\alpha$  saptanmıştır (32). Yine proliferatif vitreoretinopati veya diyabetik retinopati için vitreoretinal cerrahi uygulanan hastalardan alınan vitreus örneklerinde IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin saptanması, bunların bu hastalıkların patogeneğinde rol alabileceklerini akla getirmiştir (33). Bu bulgulara göre IL-6 ve IL-8'in proliferatif retinopati patogeneğinde rolü vardır ve bunların kaynağı da muhtemelen retina pigment epiteli (RPE) ve makrofajlardır.

## 4. İntraokuler İnflamasyonun Tedavisinde Sitokinlerin Rolü

İnflamasyonu oluşturan mediatörlerin sebep olduğu hücresel olayların belirlenmesinden ve onların etkilerinin açığa çıkmasından sonra, inflamasyonda yapılacak tedaviye yaklaşımda önemli değişiklikler olmuştur (34). Kortikosteroidler sitokinlerin oluşturduğu inflamasyonun kuvvetli inhibitörleri olmakla birlikte, uzun süre kullanımda glokom ve katarakt gibi önemli yan etkileri mevcuttur (35). Bundan dolayı inflamasyonda rolleri olan sitokinlerin inhibisyonu için özgül tedavilerin geliştirilmesi gereği doğmuştur (9).

Sitokinler içinde doğal olarak inhibitörleri bilinen tek sitokin IL-1'dir. Bu inhibitörlerin iyi tanımlanmasının nedeni mononükleer fagositler tarafından üretilmeleridir. Doğal olarak var olan inhibitörler, yapısal olarak IL-1'e benzerler ve IL-1 reseptörlerine bağlanırlar. Biyolojik olarak inaktiftirler. Bu şekilde IL-1'i kompetatif olarak engelleyici etkileri vardır ve bu nedenle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1-ra) olarak adlandırılırlar.

Deneyisel çalışmalarda, IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1ra, ilk tespit edilen endojen sitokin reseptör antagonisti) GİL implantasyonu sonrası oluşan inflamasyonu baskılamada etkili olduğu görülmüştür. Septik şok gibi sitokinlerin aşırı ve düzensiz üretildiği durumlarda, sitokin inhibitörleri biyolojik yanıtın düzenleyicileri olarak kullanılabilirler (2). IL-1ra ayrıca PGE<sub>2</sub> üretimini ve etkisini inhibe eder (11). Retina pigment epitelinin (RPE), doğal antagonist olan IL-1-ra'yı salgılayarak, gözün posterior segment inflamasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar (36,37).

IL-6'nın monositler tarafından sentezini TNF, IL-1 ve Interlökin-10 (IL-10) baskılar (38). IL-4 makrofaj aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-1, nitrik oksit ve prostoglandinlerin makrofaj inhibe edici etkilerini bloke eder.

IFN' $\alpha$ , göz tutulumlu Behçet hastalarında başarılı bir şekilde uygulanmıştır (39). Fakat plasebo-kontrollü klinik çalışmalar henüz yayınlanmamıştır. Farelerde oluşturulan otoimmün üveitte IFN' $\gamma$ 'nın üveiti baskıladığı gösterilmiş, ancak anti-IFN' $\gamma$  antikorları ile tedavide hastalığın kötüleştiği saptanmıştır (40).

Son yıllarda üzerinde çalışılan bir tedavi protokolü de anti-TNF tedavisidir. Bu tedavi protokolü ile yapılan çalışmalar da oldukça yenidir. Anti-TNF tedavisi romatoid artritli hastalarda başarılı olarak uygulanmıştır (41). Fakat EİÜ'li (endotoxin-induced üveitis) deneysel bir çalışmada paradoksal etki ile üveiti daha da kötüleştirmiştir (42). Yine septik şoktaki hastalarda anti-TNF monoklonal antikor ile yapılan bir çalışmada, dolaşım-

da en yüksek TNF- $\alpha$  düzeyi olanların yaşam oranlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (43). Ancak anti-TNF tedavisinin günümüzde yararlı olduğuna dair kanıtlar azdır. Randomize-plasebo kontrollü bir çalışmada ise anti-TNF uygulamasının insanda zararlı olabileceği kanaatine varılmıştır (44).

Rekombinant protein sentezi, doğal olarak düzenleyici olan IL-1-ra, anti-inflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ve anti-viral interferon üretimine olanak sağlayarak, bunların keratit, sklerit, kuru göz, korneal allograft rejeksiyonu, Graves oftalmopati, proliferatif vitreoretinal hastalık, cerrahi sonrası inflamasyon ve üveit gibi inflamatuvar göz hastalıklarında kullanımına imkan sağlayacaktır (23). Lewis ratlarında oluşturulan otoimmün üveitte IL-4'ün verilmesi ile üveitin şiddeti artar, yani paradoksal bir etki meydana gelir (40).

Antiinflamatuvar etkilere sahip IL-10'un da bakteriyel sepsis patogenezinde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. IL-10, IL-1, IL-6 ve TNF salınımını azaltarak fareleri sepsisin olumsuz etkilerinden korumaktadır (45). Lipopolisakkarid verilmesini takiben IL-10'un uygulanması, TNF salınımını ve diğer proinflamatuvar sitokin sentezini geciktirmektedir. Ayrıca IL-10'nun monositlerin deaktivasyonuna da yol açarak sepsiste koruyucu rol oynadığı ve potansiyel terapötik bir ajan olabileceği üzerinde durulmaktadır (46).

#### KAYNAKLAR

- Fernandez-Botran R. Soluble cytokine receptor: their role in immunoregulation. *Faseb J* 1991; 5:2567-74.
- Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17:65-74.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AL, eds. *Basic and Clinical Immunology* 1993; 11:571-611.
- Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company*, 1994: 240-61.
- Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor- $\alpha$ /cachectin. *Lab Invest* 1991; 64:724-42.
- Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood* 1991; 77:1627.
- Kishimoto T. The biology interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, eds. *Basic Human Immunology*. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991: 7:78-100.
- Er H, Gündüz A, Türköz Y, Çıgılı A, İşçi N. Effects of NG-Nitro L-Arginine (L-NAME) and corticosteroids on aqueous humor levels of nitric oxide and cytokines after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* (Baskıda).
- Er H, Gündüz A, Çıgılı A, Türköz Y, Çekmen M. Quantification of nitric oxide and cytokines in rabbit aqueous humor after Neodymium YAG laser capsulotomy. *Ophthalmic Res* (Baskıda).
- Kijlstra A. The role of cytokines in ocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:885-6.
- Nishi O, Nishi K, Ohmoto Y. Effect of interleukin 1 receptor antagonist on the blood-aqueous barrier after intraocular lens implantation. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:917-20.
- Ample JR, Boney RS, Rosenbaum JT. Ocular inflammatory effects of intravitreally injected interleukin-2. *Curr Eye Res* 1993; 12:649-54.
- Hooks JJ, Chan CC, Detrick B. Identification of the lymphokines, interferon-gamma and interleukin-2, in inflammatory eye diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1444.
- Wong GG, Clark SC. Multiple actions of interleukin-6 within a cytokine network. *Immunology Today* 1989; 9:137-9.
- Maleceze F, Chollet P, Cavrois E, Vita N, Arne JL, Ferrara P. Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery, an experimental and clinical study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1681-83.
- Maleceze F, Chollet P, Cavrois E, Vita N, Arne JL, Ferrara P. Role of interleukin-6 in the inflammatory response after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1681-83.
- Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF: A primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625-55.
- Hoekzema R, Murray PI, Haren MAC, Helle M, Kijlstra A. Analysis of interleukin 6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:88-95.
- Katayama T, The effect of interleukin-1 on ocular inflammation in rabbit ocular tissue. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1991; 95:635-43.
- Fleisher LN, Ferrell JB, McGahan MC. Inflammatory properties of intravitreally injected tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(Suppl):446.
- BenEzra D, Maftzir G, Kalichman I, Barok V. Serum level of interleukin-2 receptor in ocular Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 1993; MS:26-30.
- Kijlstra A. Cytokines: Their role in uveal disease. *Eye* 1997; 11:200-5.
- Wakefield D, Lloyd A. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory eye disease. *Cytokine* 1992; 4:1-5.
- Planck SR, Dang TT, Graves D, Tara D, Ansel JC, Rosenbaum JT. Retinal pigment epithelial cells secrete interleukin-6 in response to interleukin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:78-82.
- de Boer JH, Hack CE, Verhoeven AJ, Baarsma GS, de Jong PTVM, Rademakers AJ, et al. Chemoattractant and neutrophil degranulation activities related to interleukin-8 in vitreous fluid in uveitis and vitreo-retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:3376-85.
- Ohara K. Biomicroscopy of surface deposits resembling poreigen-body giant cells on implanted intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:304-11.
- Puck A, Tso MO, Yue B. Cellular deposits on intraocular lenses. *Acta Ophthalmol* 1985; 170(Suppl):54-60.
- Miyake K, Mibu Hücre, Horiguchi M, Shirasawa E. Inflammatory mediators in postoperative aphakic and pseudophakic baboon eyes. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1764-67.
- Törngren L, Rolfsen W, Lundgren B. PGE2 and lenfocytes level in aqueous humor after lens extraction and intraocular lens implantation. *Ocular Immunology and Inflammation* 1993; 1:151-7.
- Palexas GN, Sussman G, Welsh NH. Ocular and systemic determination of IL-1 beta and tumor necrosis factor in a patient with ocular inflammation. *Scand J Immunol* 1992; 11:173-5.
- Limb GA, Chignell AH, Green W, Leroy F, Dumonde DC. Distribution of TNF- $\alpha$  and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:168-73.
- Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Streiter RM. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1995; 14:1045-53.

34. Bazan NG, De Abreu MT, Bazan HE, Belfort RJ. Arachidonic acid cascade and platelet-activating factor in the network of inflammatory mediator: therapeutic implication in uveitis. *Int Ophthalmol* 1990; 14:335-44.
35. Suttorp-Schulten MSA, Jager MJ, Kijlstra A. Recent developments in the treatment of posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1996; 4:207-17.
36. Benson MT, Shepherd L, Rees RC, Rennie IG. Production of interleukin-6 by human retinal pigment epithelium in vitro and its regulation by other cytokines. *Curr Eye Res* 1992; 11:173-9.
37. Elnor SG, Steriete RM, Elnor VM, Rolins BJ, Del Monte MA, Kunkel SL. Monocyte chemotactic protein gene expression by cytokin-treated human retinal pigment epithelial cells. *Lab Invest* 1991; 64:819-25.
38. Wang P, Wu P, Siegel MI, Ergan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cell. *J Immunol* 1994; 153:811-6.
39. Feron EJ, Rothova A, van Hagen PM, Baarsma GS, Suttorp-Schulten MSA. Interferon- $\alpha$ 2b for refractory ocular Behçet's disease. *Lancet* 1994; 343:1428.
40. Caspi RR, Chan CC, Grubbs BG, Silver PB, Wiggert B, Parsa CF, et al. Endogenous systemic IFN-gamma has a protective role against ocular autoimmunity in mice. *J Immunol* 1994; 152:890-9.
41. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis F. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1681-90.
42. Kasner L, Chan CC, Whitcup SM, Gery I. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:2911-7.
43. Fisher CJ, Jr Opal SM, Dhainaut JF, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:318-27.
44. Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Int Med* 1994; 120:771-83.
45. Howard M, Muchamuel T, Andravade S. Interleukin-10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177:1205-08.
46. Gerard C, Bruyns O, Marchant A, et al. Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177:547-50.