

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STAFİLOKOK EPİDERMİDİS İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL
ENDOFTALMİLERDE İNTRAVİTREAL İNFLİXİMAB
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Orhan ATEŞ

Tez Araştırmacısı

Dr. Osman ÖNDAŞ

Erzurum - 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Endoftalmi.....	2
2.2.1.Tanım.....	2
2.1.2.Görölme Sıklığı.....	2
2.1.3.Etiyoloji.....	3
2.1.4.Semptom ve Bulgular.....	5
2.1.5. Endoftalmide İnflamatuar Yanıt ve Sitokinler.....	7
2.1.6.Sınıflama.....	8
2.1.6.1. Enfeksiyöz Endoftalmi.....	8
2.1.6.1.1.Eksojen Endoftalmi.....	8
2.1.6.1.1.1.Postoperatif Endoftalmi.....	8
2.1.6.1.1.2.Bleb İle İlişkili Endoftalmi.....	10
2.1.6.1.1.3.Posttravmatik Endoftalmi.....	10
2.1.6.1.2.Endojen Endoftalmi.....	11
2.1.6.2.Non-Enfeksiyöz Endoftalmi.....	11
2.1.7.Profilaksi.....	12
2.1.8.Tanı ve Yardımcı Yöntemler.....	14

2.1.9.Tedavi.....	16
2.1.9.1.Medikal Tedavi.....	16
2.1.9.2.Cerrahi Tedavi.....	19
2.1.10.Prognoz.....	20
2.2.Vankomisin.	20
2.2.1.Tarihçe.....	20
2.2.2.Kimyasal Yapı.....	21
2.2.3.Etki Mekanizması.....	21
2.2.4.Emilim.....	21
2.2.5.Antimikrobiyal Etkinlik.....	22
2.2.6.Yan Etkileri.....	23
2.2.7.Endoftalmi Tedavisinde Vankomisin Kullanımı.....	23
2.3.Steroidler.....	23
2.3.1.Tarihçe.....	24
2.3.2.Genel Özellikler.....	24
2.3.3.Etkileri.....	25
2.3.4.İntravitreal Uygulanan Steroidler.....	26
2.3.4.1.Triamsinolon Asetonid.....	26
2.3.4.2.Fluosinolon Asetonid.....	27
2.3.4.3.İntravitreal Biodegradable Deksametazon Uygulaması.....	28
2.3.5.Steroidlerin Yan Etkileri.....	28
2.3.6.Endoftalmide İntravitreal Steroid Kullanımı.....	30
2.4.Sepsis.....	31
2.4.1.Tanım.....	31
2.4.2.Patogenez.....	32
2.4.3.Klinik.....	33
2.4.4.Tedavi.....	34
2.5.Göze Özgül Bağışıklık Özellikleri.....	35

2.6.Sitokinler.....	38
2.6.1.Sitokinlerin Görevleri.....	40
2.6.2.Önemli Sitokinlerden Bazıları.....	40
2.7.Infliximab.....	45
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1.Gruplar.....	50
3.2.Organizmanın Hazırlanması.....	50
3.3.S.Epidermidis Deneysel Endoftalmi Hayvan Modelinin Oluşturulması ve Infliximab, Vankomisin, Deksametazon İntravitreal Yoldan Uygulanması.....	51
3.4.Klinik Değerlendirme.....	52
3.5.Ötenazi.....	52
3.6.Histopatolojik Değerlendirme.....	52
3.7.İstatistiksel Analiz.....	54
4.BULGULAR.....	55
4.1.Klinik Bulgular.....	55
4.2.Histopatolojik Bulgular.....	66
5.TARTIŞMA.....	74
6.SONUÇ.....	80
7.KAYNAKLAR.....	82

ONAY

'Stafilokok epidermidis ile oluşturulan deneysel endoftalmilerde intravitreal infliximab uygulamasının etkinliği' isimli çalışmamız Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 17.01.2012 tarih ve 9 sayılı yazısına istinaden, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 27.01.2012 tarih ve 1 sayılı oturumunun 2 no'lu kararı ile; Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'na yaptığımız 30.1.2012 tarih ve 14 sayılı başvuru sonrasında, tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 9.3.2012 tarih ve 292 sayılı yazı ve 03 no'lu karar ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

.

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Orhan BAYKAL, Sn. Prof. Dr. İbrahim KOÇER, Sn. Doç. Dr. Orhan ATEŞ, Sn. Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN, Sn. Yard. Doç. Dr. Sadullah KELEŞ başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen herkese en içten teşekkürlerimi sunarım. Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Orhan ATEŞ'e ayrıca teşekkürü bir borç bilirim. Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim. Ayrıca desteklerini esirgemeyen eşim, çocuğum ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Osman ÖNDAŞ
Eylül 2012, Erzurum

ÖZET

Bu çalışmada tavşanlarda *S. epidermidis* ile oluşturulan deneysel endoftalmilerde intravitreal infliximab uygulamasının etkinliği incelenmiş; birçok yan etkisi olan intravitreal steroid enjeksiyonu ile ve tek başına uygulanan intravitreal vankomisin enjeksiyonu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada toplam 25 adet tavşan kullanıldı. Denekler herbiri 5 tavşandan oluşan 5 gruba ayrıldı. Grup 1'e (Sham grubu), 0.1ml (10^3 CFU) *S. Epidermidis* ile endoftalmi oluşturulduktan sonra herhangi bir tedavi uygulanmadı. Grup 2, 3 ve 4'te endoftalmi oluşturulduktan 24 saat sonra sırasıyla 1mg/0.1ml vankomisin, 1mg/0.1ml vankomisin ve 1mg/0.1ml dexametazon, 1mg/0.1ml vankomisin ve 2mg/0.1ml (güvenilir doz) infliximab intravitreal olarak enjekte edildi. Grup 5 ise kontrol/nonenfekte grup olarak alındı. Denekler 1, 2, 4, 5, 6 ve 7. günlerde klinik olarak değerlendirildi. 9.Gün gözler enükle edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

Klinik skorlamada 4.grubun (vankomisin ve infliximab enjekte edilen); 2.gruba (sadece vankomisin enjekte edilen) ve 3.gruba (vankomisin ve dexametazon enjekte edilen) kıyasla daha düşük skora sahip olduğu görüldü.

Klinik değerlendirmede gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görüldü ($p<0.001$).

Histopatolojik skorlamada ise yine 4.grubun (vankomisin ve infliximab enjekte edilen); 2.gruba (sadece vankomisin enjekte edilen) ve 3.gruba (vankomisin ve dexametazon enjekte edilen) kıyasla daha düşük skora sahip olduğu görüldü.

Histopatolojik olarak gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$)

Sonuç olarak deneysel endoftalmi modelinde intravitreal infliximabın etkin olduğu görülmüş, birçok yan etkisi bulunan dexametazona göre hem klinik hem de histopatolojik olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnfliximab, dexametazon, vankomisin, *S. Epidermidis*, endoftalmi.

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF INTRAVITREAL INFliximab IN EXPERIMENTAL ENDOPHTHALMITIS INDUCED BY STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS

In this study; we examined effectiveness of intravitreal infliximab treatment in experimental endophthalmitis induced by *staphylococcus epidermidis*; aimed to compare with intravitreal steroid injection which has the many side effects and intravitreal injection of vancomycin separately applied.

The study was carried out with the 25 rabbits. Subjects were divided in to 5 groups each consisted of 5 rabbits. In group 1 (Sham group), treatment was not given following the endophthalmitis composed by 0.1ml (10^3 CFU) *S. Epidermidis*. In group 2, 3, 4; 1mg/0.1ml vancomycin, 1mg/0.1ml vancomycin and 1mg/0.1ml dexamethasone, 1mg/0.1ml vancomycin and 2mg/0.1ml (reliable dose) infliximab were intravitreal injected respectively after the 24 hours endophthalmitis were occurred. Group 5 consisted of control/not infected group included the study. Subjects were assessed clinical after 1, 2, 4, 5, 6 and 7 days. Eyes of the subjects were enucleated and examined by histopathologically after 9 days.

In clinical scoring; score of grup 4 (injected vancomycin and infliximab) was found to be lower than the score of the group 2 (injected only vancomycin) and group 3 (injected vancomycin and dexamethasone)

While the clinical difference between the groups were significant statistically ($p < 0.001$).

The histopathological scoring; score of grup 4 (injected vancomycin and infliximab) was found to be lower than the score of the group 2 (injected only vancomycin) and group 3 (injected vancomycin and dexamethasone).

There were not significant histopathological difference between the groups statistically ($p > 0.05$).

In conclusion; in experimental endophthalmitis model, intravitreal infliximab is shown to be effective both clinically and histopathologically; most effective than intravitreal steroid injection which has the many side effects and intravitreal injection of vancomycin separately.

Key words: Infliximab, dexamethasone, vankomycin, *S. Epidermidis*, endophthalmitis.

KISALTMALAR DİZİNİ

- Tümör Nekroz Faktör-alfa, kaşektin (TNF- α)
Tümör Nekroz Faktör-beta, lenfotoksin (TNF- β)
İnterlökin-1 beta (IL-1 β)
İnterlökin-2 (IL-2)
İnterlökin-4 (IL-4)
İnterlökin-6 (IL-6)
İnterferon-gama (IFN- γ)
İnterferon-alfa (IFN- α)
İnterferon-beta (IFN- β)
Göz İçi Lens (GİL)
European Society of Cataract and Refractive Surgeons; Avrupa Katarakt ve Refraktif Cerrahi Derneği (ESCRS)
Endoftalmi Vitrektomi Çalışması (EVÇ)
Alt Tür (Spp.)
Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC)
Nuclear Factor kappa B (NF- κ B)
Polimorfonükleer Lökositler (PNL)
Gauge (G)
Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)
Pars Plana Vitrektomi (PPV)
Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)
Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK)
Minimum Bazal Konsantrasyon (MBK)
Kortikosteroidler (KS)
Adrenokortiko Trofik Hormon (ACTH)
Araşidonik Asit (AA)
Prostaglandin (PG)

Lökotrien (LT)
Human Lökosit Antijeni (HLA)
Triamcinolone Acetonide (TA)
İntravitreal (İV)
Göz İçi Basıncı (GİB)
Maküler Ödem (MÖ)
Diabetik Maküler Ödem (DMÖ)
Glikozaminoglikan (GAG)
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome (CARS)
Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID)
İnterfotoresptör Retinoid Binding Protein (IRBP)
Makrofaj İnflamatuar Protein (MIP)
Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF)
Transforming Growth Factor-beta (TGF- β)
Platelet Derived Growth Factor (PDGF)
Monosit Kemoatraktan Protein (MCP)
Naturel Killer (NK)
Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP)
İntraselüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1)
Tümör Nekroz Faktör Reseptörü (TNFR)
TNF Converting Enzyme (TACE)
Membrana Entegre Halde Tümör Nekroz Faktör (memTNF)
Solubl Tümör Nekroz Faktör (sTNF)
Solubl TNF reseptörü (sTNFR)
Monoklonal Antikor (mAb)
Lenfotoksin-alfa (LT- α)
Crohn Hastalığı (CH)
Colony Forming Units (CFU)
Hemotoksilen Eosin (H&E)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Makrofaj ve CD4-T hücrelerinin sitokinlerle interaksyonu. İnflamasyonun merkezinde TNF.....	39
Şekil 2. sTNF ve memTNF'nin TNF-R1 ve TNF-R2 aracılığı ile interaksyonu ve sinyalizasyon yolağının akışı.....	43
Şekil 3. Endoftalmi tablosu oluşuktan sonra iristeki belirgin vasküler yapılar.....	55
Şekil 4. Ön kamarada reaksiyon, vasküler yapılar belirgin ve vitreusun yoğun olduğu endoftalmi tablosu.....	56
Şekil 5. Korneal ödem, ön kamarada yoğun reaksiyon, vitreus yoğun olarak görülmekte.....	56
Şekil 6. Kornea ödemli, ön kamarada yoğun reaksiyon ağır endoftalmi tablosu....	57
Şekil 7. Kapak aralığında sekresyon, vasküler yapılar belirgin, fundus reflesi seçilememekte.....	57
Şekil 8. Kornea ödemli, ön kamarada yoğun reaksiyon, vitreus yoğun olarak görülmekte.....	58
Şekil 9. Vasküler yapılar belirgin, fundus reflesi alınamamakta.....	58
Şekil 10. Kornea ödemli, vasküler yapılar belirgin, ön kamarada yoğun reaksiyon, vitreus yoğun olarak görülmekte.....	59
Şekil 11. Tedavi sonrasında kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, fundus reflesi seçilebilmekte.....	60
Şekil 12. Kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, vitreustaki yoğunluk azalmaya, fundus reflesi alınmaya başlanmış.....	60
Şekil 13. Kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, fundus reflesi seçilebilmekte.....	61
Şekil 14. Kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, fundus reflesi seçilmeye başlamış.....	61
Şekil 15. Gruplardaki klinik konjonktival skorların karşılaştırılması.....	63
Şekil 16. Gruplardaki klinik korneal skorların karşılaştırılması.....	64
Şekil 17. Gruplardaki klinik iris skorlarının karşılaştırılması.....	65
Şekil 18. Gruplardaki klinik vitreus skorlarının karşılaştırılması.....	66
Şekil 19. Gruplardaki histopatolojik limbus skorlarının karşılaştırılması.....	68
Şekil 20. Gruplardaki histopatolojik ön kamara skorlarının karşılaştırılması.....	68
Şekil 21. Gruplardaki histopatolojik siliyer cisim skorlarının karşılaştırılması.....	69
Şekil 22. Gruplardaki histopatolojik vitreus skorlarının karşılaştırılması.....	69

Şekil 23. Gruplardaki histopatolojik koroid skorlarının karşılaştırılması.....	70
Şekil 24. Sağlıklı gruba ait göz kesiti.....	71
Şekil 25. İntravitreal infliksimab uygulamasına ait göz kesiti.....	71
Şekil 26. Grup 1-Endoftalmi grubuna ait göz kesiti.....	72
Şekil 27. Grup 2-Vankomisin grubuna ait göz kesiti.....	72
Şekil 28. Grup 4-Vankomisin + dexametazon grubuna ait göz kesiti.....	73
Şekil 29. Grup 4-Vankomisin+ İnflksimab grubuna ait göz kesiti.....	73

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Göz içi ameliyatlarında endoftalmi sıklığı.....	3
Tablo 2. Postoperatif bakteriyel endoftalmi etiyojisi.....	4
Tablo 3. Sepsinin safhaları.....	31
Tablo 4. Endoftalminin klinik derecelendirme ile skorlanması.....	52
Tablo 5. Histopatolojik skollama skolası.....	54
Tablo 6. Gruplardaki klinik skorların karşılaştırılması.....	62
Tablo 7. Gruplardaki klinik kornea skorlarının karşılaştırılması.....	63
Tablo 8. Gruplardaki klinik iris skorlarının karşılaştırılması.....	64
Tablo 9. Gruplardaki klinik vitreus skorlarının karşılaştırılması.....	65
Tablo 10. Gruplardaki histopatolojik skorların istatistiksel olarak karşılaştırılması..	67

1. GİRİŞ

Endoftalmi, çoğunluğu enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen ve oküler boşlukları tutan inflamatuvar bir süreçtir. Oküler cerrahi sonrası en çok korkulan komplikasyondur. Endoftalmi eksojen ya da endojen kaynaklı olabilir. Genellikle prognozu kötüdür, hatta fitizis bulbi gelişebilir. Enfeksiyonlara bağlı gelişen endoftalmilerde en sık etken *Staphylococcus epidermidis* tir. Tedavide intravitreal antibiyotik ve steroid enjeksiyonu büyük önem taşır.

TNF- α birçok hücre tipi tarafından salgılanan, immun sistemin merkezinde bulunan, immun gelişim, hemostazda rolü olan, hücresel aktivasyon, farklılaşma ve ölümdede regülatör olan bir sitokindir. İnflamatuvar bir süreç olan endoftalmide; vitreus içerisinde TNF- α , IL-1 β , IFN- γ gibi sitokinlerin artışı klinik çalışma ve deneylerde gösterilmiştir.

Infliximab; TNF- α 'nın extraselüler ve transmembran formlarının reseptörlerine bağlanarak etkisini nötralize eden monoklonal antikordur. Son dönemlerde; şiddetli seyreden Behçet Hastalığı oküler tutulumu da dahil birçok otoimmun hastalığın tedavisinde hızlı ve etkili olması nedeni ile popüler olmuştur. Ayrıca sepsis tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyöz endoftalmilerde bakteriyel harabiyetin yanında oluşan inflamasyon sürecinde kötü tabloda büyük önemi bulunmaktadır.

Bu çalışmada tavşanlarda *S. epidermidis* ile oluşturulan deneysel endoftalmilerde intravitreal infliximab tedavisinin etkinliği incelenmiş; birçok yan etkisi olan intravitreal steroid enjeksiyonu ile ve tek başına uygulanan intravitreal vankomisin enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır. Grupların birindeki tavşan gözlerine ise sadece infliximab intravitreal olarak enjekte edilip; histopatolojik inceleme için ele alınmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Endoftalmi

2.1.1.Tanım

Endoftalmi, çoğunluğu enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen ve oküler boşlukları tutan inflamatuvar bir süreçtir (1). Göz cerrahisinin bir komplikasyonu olarak ya da cerrahi dışı travma ya da sistemik enfeksiyon sonucu ortaya çıkan, ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilen göz içi inflamasyondur.

Eğer enfeksiyon ilerleyerek sklera ve göz dışı orbita yapılarını da tutarsa o zaman '*panoftalmi*' olarak adlandırılır. Endoftalmi sadece enfeksiyöz kökenli inflamasyonlarla oluşmamaktadır, bu nedenle lensin tetiklediği inflamasyonlar veya enfeksiyon dışı ameliyat sonrası ciddi inflamasyonlara bağlı olarak '*steril endoftalmi*'de görülebilmektedir. Genel anlamda endoftalmi terimi enfeksiyöz nedenler için kullanılmaktadır. Enfeksiyöz endoftalmiye yol açan mikroorganizmalar sıklıkla, katarakt cerrahisi, ikincil göz içi lens (GİL) yerleştirilmesi, pars plana vitrektomi, glokom cerrahisi, penetran keratoplasti ve diğer göz içi cerrahileri takiben dış ortamdan köken alarak göz içine girmektedir. Enfeksiyon ayrıca delici göz yaralanmaları veya sistemik bir enfeksiyonun kan yoluyla yayılımı sonucunda da ortaya çıkabilmektedir (2).

2.1.2. Görülme Sıklığı

Endoftalmi sıklığı, yıllar içerisinde mikrocerrahi tekniklerin gelişmesi, antibiyotikler ve povidone iyot kullanımına bağlı olarak giderek belirgin şekilde azalmaktadır. *Theodore* asepsi-antisepsi öncesi devrede, katarakt ameliyatı sonrası endoftalmi sıklığının %10 dolaylarında seyrettiğini bildirmiştir (3). Allen ve ark. 1950 öncesi literatürleri incelediklerinde endoftalmi oranının %1.14 olduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşın 1945-1960 dönemleri arasında ise endoftalmi sıklığının %0.21'e gerilediğini belirtmektedirler. Kendi kliniklerinde 1950-1964 yılları arasında gerçekleştirilen 20.000 katarakt ameliyatında sadece 22 endoftalmi vakası gözlediklerini (%0.11) belirtmektedirler. Daha ayrıntılı incelendiğinde, 20.000 kataraktın son 5.000'inde oranın sadece %0.02 olduğunu saptamışlardır (4). İki nedenden dolayı endoftalmi oftalmolojide tekrar gündeme gelmiştir. Birincisi fakoemülsifikasyon cerrahisinde saydam kornea kesisinin yaygınlaşmasından sonra endoftalmi sıklığında artış, ikinci neden ise endoftalmiyi önleyebileceği düşünülen yeni antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıdır (5). Önceki iki dekada her 1000 cerrahi işlemin birinde endoftalmi görülürken, yeni çalışmalarda bu oran en az her 1000 vakadan 3'üne

yükselmiştir (6). İnsizyon tipinin, cerrahi tekniğin, göz içi lens (GİL) tipinin, tek kullanımlık aletlerin ve antibiyotiklere karşı bakteri direncinin bu konuda etkili olabileceği düşünülmektedir (7). ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons; Avrupa Katarakt ve Refraktif Cerrahi Derneği) endoftalmi profilaksi çalışmasında endoftalmi sıklığını %0.025 olarak saptamıştır (8).

Farklı göz içi girişimlerin endoftalmi oranları Tablo 1'de görülmektedir (9), (10).

Tablo 1. Göz içi ameliyatlarında endoftalmi sıklığı.

Göz Ameliyatı	Sıklık (%)
Fako ile katarakt ameliyatı	0.04-0.2
Extrakapsüler katarakt ameliyatı	0.1-0.31
Sekonder göz içi lens implantasyonu	0.2-0.4
Pars plana vitrektomi	0.03-0.07
Penetran keratoplasti	0.08-0.77
Filtran glokom cerrahisi	0.16-0.2

Ameliyat sonrası endoftalmiden sonra ikinci en sık endoftalmi nedeni travma sonrası endoftalmidir. Perforasyon yaralanması sonrası endoftalmi görülme sıklığı %2-17 arasındadır (11), (12).

Endojen enfeksiyöz endoftalmi, ekzojen endoftalmiye göre daha seyrektr. Genelde zayıflamış, bağışıklık sistemi baskılanmış ve intravenöz ilaç kullanan hastalarda görülür (13). Endojen endoftalmi organizmanın vücuttaki herhangi bir enfeksiyon bölgesinden veya kirlenmiş kateter ve iğnelerden kan yoluyla göze gelmesiyle gelişir. Endojen endoftalminin hastanede yatan hastalarda görülme sıklığı %0.05'tir. Endoftalmilerin sadece %2-15'i endojen endoftalmidir (14).

2.1.3.Etiyoloji

Endoftalmiye neden olan mikroorganizmalar bakteriler, mantarlar veya nadiren parazitler olabilir. Genel olarak endoftalmi tipine göre sıklıkları değişse de en sık rastlanan mikroorganizmalar; *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*'dır (15). Bir çok olguda sorumlu olan mikroorganizma kesin olarak tespit edilemese de enfeksiyon ajanı hastanın göz kapağı, konjonktivas ve gözyaşı kanallarındaki

bakteriyel floradan köken alır (15), (16). Göz içi cerrahilerde, göz içi bulaş en sık olarak konjonktivanın yüzeyindeki sıvının ön kamaraya girmesi ile olmaktadır. Katarakt cerrahisi sonrası konjonktiva florasının, ön kamaraya bulaş riski %24-43 olarak saptanmıştır. Fakoemülsifikasyon cerrahisinde bu oran %2 ile %22 arasında bildirilmektedir (17), (18). Fakat bu durum göstermektedir ki çevresel faktörler nedeni ile ameliyatların önemli bir kısmında ön kamaraya anlamlı derecede bulaş olmaktadır. Her ne kadar konjonktival bulaş kaynağı olan ajanların, ameliyat öncesi kullanılan povidon iyot ve antibiyotikler ile baskı altına alınmaları ile bu risk azalsa da; her zaman devam eder. Bu florada her zaman daha baskın durumda bulunan *S.aureus* ve *S.epidermidis*, aynı zamanda cerrahi sonrasında ortaya çıkan endoftalmilerde de ön planda yer almaktadırlar (19).

Tablo 2. Postoperatif bakteriyel endoftalmi etiyolojisi (20).

Etken	Sıklık (%)
Gram (+) bakteriler	94.1
Koagülaz (-) stafilokoklar	70
<i>S. aureus</i>	10
Streptokoklar	9
Enterokoklar	2.2
<i>Bacillus</i> suşları (<i>spp.</i>)	0.6
<i>Propionibacterium</i> suşları (<i>spp.</i>)	0.6
Diğerleri	1.8
Gram (-) bakteriler	5.9
<i>Proteus mirabilis</i>	1.9
<i>P. aeruginosa</i>	0.9
Diğerleri	3.1

Forster ve ark. endoftalmi tanısı konulan 340 olgunun 78'inde pozitif kültür sonuçları elde etmiş, bunların %58'inde Gram pozitif bakteri üretilmiş ve en sık *S.epidermidis* tespit edilmiştir. Gram negatif organizmalar ise vakaların %29'unda üretilmiş, bunlar içersinde ise en sık olarak *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* ve *H. influenza* tespit edilmiştir. Olguların %13'ünde ise mantar enfeksiyonları etken olarak saptanmıştır (21). Puliafito ve ark. ise 36 endoftalmi olgusundan 18'inde etken olarak *S. epidermidis* saptamıştır.

Endoftalmi Vitrektomi Çalışması (EVÇ) sonuçlarına göre ise; kültürlerinde üreme olan endoftalmilerin %90'ı Gram pozitif, %6'sı Gram negatif, %4'ü diğer mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır (22). Daha nadir olarak rastlanan mantar endoftalmisine yol açan etkenlerin başında *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, *Volutella* ve *Trichosporon beigeli* gelmektedir (23).

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Endoftalmide en sık görülen semptom ani görme azalmasıdır. Bu klinik tabloya ağrı, gözde kızarıklık ve kapaklarda şişlik sıklıkla eşlik eder. EVÇ'ye göre hastaların 1/3'ünde hipopyon olabilmektedir (22). EVÇ'de endoftalminin en sık belirtileri bulanık görme (%94), kırmızı göz (%82) ve ağrı (%74) olarak bildirilmiştir (22). Retinal vaskülit, diffüz retinal kanama, arka kutupta hipopyon gelişebilir (7), (24). Muayene sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bulgular arasında; görme keskinliği azalması, ağrı, kapak ödemi ve kızarıklığı, konjonktiva hiperemisi ve kemozis, kornea ödemi ve beyazlaşması, sıklıkla hipopiyon ile birlikte ön kamarada hücre ve bulanıklık bulunması (olağan ameliyat sonrası seyir için beklenenden daha fazla miktarda), vitritis ve retina görülebiliyor ise periflebit ve dağılmış tarzda retina hemorajileri yer almaktadır.

Bulanık görme endoftalmi belirtileri arasında en sık ve önemlilerinden birisidir; ön kamara ve vitreusta hücre artışı yanısıra korneadaki epitel ödemine bağlı olarak başlar ve giderek ağırlaşır (2), (22). Endoftalmide en erken ve en önemli belirtilerden birisi ağrıdır. Olayın başlangıcında kısa zamanda beliren ve önce keskin batıcı olarak tanımlanan, sonra da küntleşen bir ağrı tanımlanır. Kolonizasyon başlangıcından itibaren hücre yıkımı başladığı için, prostoglandin (PG) ve bradikinin gibi iltihap mediatörü maddeler ortamda artıp, doğrudan ya da dolaylı olarak ağrıyı uyarırlar. Bradikinin bir ağrı mediatörüdür. PG'ler ise vazodilatatör ve ödem oluşturucu etki yanı sıra, sfinkter kasılmasına yol açarak ağrı artışına katkıda bulunurlar. Bu ağrı hissi ışıktaki, sfinkter kasılmasına paralel olarak artar (fotofofi) (22), (25). Ön kamara reaksiyonu gerek ameliyat travması ve gerekse steril endoftalmi olaylarında kan aköz bariyerinin bozulması sonucu görülür. Çocuklarda, diyabetlilerde ve komplike katarakt nedeni ile ameliyat edilen olgularda daha sık ve belirgin olarak görülebilir. Rutin cerrahi sonrası steroid uygulamalarına hızlı cevap vermesi beklenir. Endoftalmi şüphesinde özellikle ilk 48 saatten sonra anlamlı olarak artış gösterir. Ağrının artması ile birlikte ön kamara reaksiyonunun yoğunluk göstermesi endoftalmi şüphesini güçlendirir.

Hipopiyon gelişimi (EVÇ'de %86 olarak bulunmuştur), endoftalmide en önemli ölçütlerden olup, endoftalminin şüphe olmaktan çıkıp yerleşik hale geldiğinin

göstergesidir. Ön kamaradaki enfeksiyon sonucu ön kamara sıvısında bol protein, hücre ve hücre artığı yer almaktadır. Ön kamaradaki inflamatuvar ve toksik nedenler ile endotel pompa mekanizmasında yavaşlama ile stroma ve epitel ödemi ortaya çıkar. Bazen abse ve infiltrasyonlar ile birlikte kornea ödemi görülebilir (15). Mikroorganizmaların yaptığı uyarı sonucunda, konakçı reaksiyonu olarak hızlı ve dinamik bir süreç başlar. Vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlik artışı, eksüdasyon ve fibrin artışı izler. Başlangıçta özellikle pupil alanında başlayan ve hipopiyon gelişimine paralel olarak artan bir membran oluşumu izlenebilir. Bu membran pupil çevresi ve açıklığında yerleşir, pupil alanını ve iris ön yüzünü kapatabilir. Özellikle GİL ya da kapsül içi bulaşmalarla başlayan endoftalmilerde bu gelişim tipik olarak izlenir (26). Ön segment cerrahisi sonrasında, özellikle komplikasyonlu seyreden olgularda vitreusa bulaş olması endoftalmi riskini yükseltmektedir. Özellikle bakterilerin vitreus dokusuna tutunma kolaylıkları, burada hızla kolonileşmeye neden olur.

Endoftalmi şüphesi olan olgularda pupilla mümkün olduğunca genişletilerek önce ön vitreus biyomikroskopik olarak, sonra da arka vitreus ve fundus oftalmoskopik olarak incelenmelidir. Fundusun bulanık izlenmesi, bu hücre yoğunlaşması ve vitreusun enfeksiyona bağlı yapısal değişime uğramasına bağlıdır (vitritis). Arka segmentte retinitis ve/veya retina periflebitisi, retina ödemi, dağınık retina hemorajileri ve papil ödemi görülebilir. Ayrıca fundusta beyaz yuvarlak odakların bulunması da kolonizasyon belirtisidir (15). İnflamasyonun yerleşmesi ile birlikte pupil alanında kırmızı refle alınamaz, kirli sarı refle alınır. EVÇ'de olguların %79'unda indirekt oftalmoskopi ile retinal damarların görülememesi ve hastaların sadece %32'sinde kırmızı refelin mevcut olduğu bildirilmiştir (22). Skleranın transillüminasyonu sırasında pupil gözlenebiliyorsa kırmızı refle daha belirgin hale gelebilir ve hastalığı takip etmede yol gösterici olabilir (15). Kapak ödemi, endoftalmi kliniğindeki ağırlaşmaya paralel olarak kendini gösteren bir bulgudur. Kapakta hiperemi, endoftalmide, konjonktiva hiperemisine paralel olarak görülebilen bir bulgudur. Kapak cildinde gerginlik ve hassasiyet endoftalminin ağır seyredeceğini gösterir. Konjonktiva hiperemisi erken evrede önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir. Ön siliyer arter sisteminin tamamının etkilenmeye başladığını gösterir. Klinik tablo hafiften şiddetliye kadar değişik derecelerde olabilir. Hafif formları genellikle düşük virülanslı organizmalarca oluşmaktadır ve sıklıkla ameliyat sonrası ilk 6 günden daha geç bir dönemde görülme eğilimindedir. Geç başlangıçlı endoftalmilerde, klinik tablo ön üveitlerde görülen klinik tablodan sıklıkla ayırt edilememektedir. Bu durumda hastalar fotofobi, bulanık görme ve hafif ağrıdan şikâyet etmektedir. Ön kamara ve vitreusta hücre bulunması ile birlikte keratik presipitatlar ve bulanıklık görülebilmektedir.

P.acnes endoftalmili olgularda kapsül plağının görülmesi çok tipiktir. Nd: YAG lazer kapsülotomi sonrası, olasılıkla daha önceden yerleşmiş düşük virülanslı organizmaların vitreus içine yayılmasına bağlı olarak endoftalmi gelişebilmektedir. Arka kapsülün koruyucu etkisinden dolayı mümkün olduğunca kapsülotomilerden kaçınılması ve gerekli durumlarda geç dönemde YAG lazer kapsülotomi uygulanması önerilmektedir (27). Blebe bağlı endoftalmiler cerrahi sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Bu tür endoftalmilerde sık görülen endoftalmi bulgularına ek olarak bleb içinde hipopiyon veya hücrel artık bulunmaktadır. Vitreus tutulumu olmaksızın bleb içinde hipopiyon veya hücrel artık bulunması blebit olarak tanımlanmaktadır (26). Travma sonrası endoftalmilerde; enfeksiyon yaralanmayı takiben günler-haftalar arasında değişen herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir.

Endojen endoftalmili hastalar çok sık olarak bir veya her iki gözde görme azalması veya uçuşmalardan yakınmaktadırlar ve diğer endoftalmi çeşitlerine göre bu tür endoftalmilerde tipik olarak daha az inflamasyon ve ağrı bulunmaktadır. Retinal, subretinal ve koroidal infiltratlar görülmektedir. Her iki gözün tutulumu olguların dörtte birinde ortaya çıkmaktadır, ancak diğer gözün tutulumu günler-haftalar sonra olabilmektedir (2).

2.1.5. Endoftalmide İnflamatuvar Yanıt ve Sitokinler

S. epidermidis ile yapılan deneysel endoftalmi çalışmasında; vitreus içerisinde TNF- α , IL-1 β , IFN- γ gibi sitokinlerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (28). Klinik gözlemler ile korele; endoftalmide 24 Saat içerisinde, hastalık şiddetinin ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun zirve yaptığı, proinflamatuvar sitokinlerin maksimuma ulaştığı gözlemlenmiştir.

IL-1 inflamatuvar ve enfeksiyöz yanıtta birçok hücre tipi tarafından salgılanır. IL-1 akut faz yanıtında PG, kollajenaz, fosfolipaz A2 gibi inflamatuvar medyatörlerin ve TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler. IL-1 farklı uyaranlar sonucunda gözde korneal epitel hücreleri, müller hücreleri ve siliyer cisim hücrelerinden üretilir. IL-6'da IL-1 gibi farklı hücre tiplerinden üretilir ve IFN- γ , IL-1 ve TNF- α tarafından salınımı tetiklenir. Göz içerisinde IL-6 öncelikle retinal pigment epitel hücreleri tarafından üretilir. IL-6 oküler enfeksiyonda, IL-1 ve TNF- α 'ya karşı negatif feed back etkilidir.

Enfeksiyon durumunda birçok hücre tarafından TNF- α üretilmektedir. Gözde TNF- α astrositler ve irisin siliyer cismindeki histiyosit benzeri hücreler tarafından üretilir. Gözde TNF- α apoptozu ve MHC'yi (Major Histokompatibilite Kompleksi) uyarır.

TNF- α nuclear factor kappa B (NF- κ B)'nin güçlü aktivatörüdür. Kemokinler, büyüme faktörleri ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenler. (NF- κ B) akut faz yanıtında bir dizi nöroprotektif olaydan sorumludur. TNF- α intravitreal olarak enjekte edildiğinde intraoküler inflamatuvar reaksiyonu tetikler ve IL-1 ile birlikte sinerjistik etki gösterir. Deneysel üveit modellerinde IL-8'in önemi ortaya konmuştur. IL-8; PNL (Polimorfonükleer Lökositler) indüklenmesinde görevlidir. Yoğun nötrofil infiltrasyonu endoftalminin karakteristik özelliği olduğundan IL-8 artışı muhtemeldir ancak henüz kanıtlanmamıştır.

2.1.6. Sınıflama

2.1.6.1. Enfeksiyöz Endoftalmi

Enfeksiyöz endoftalmi, organizmanın göze giriş yoluna göre ekzojen ve endojen endoftalmi olarak ikiye ayrılır. Ekzojen endoftalmi de kendi arasında postoperatif, posttravmatik ve bleb ile ilişkili endoftalmi olarak üç gruba ayrılır (29).

Postoperatif endoftalmi sıklığı, katarakt ameliyatlarından sonra %0.7 ve %0.12 arasında değişmektedir. Bu oran penetran keratoplastiden sonra %0.11, pars plana vitrektomiden sonra %0.05 ve glokom ameliyatlarından sonra %0.2 ile %9.6 arasında değişmektedir. Travmalardan sonra endoftalmi sıklığı %2.4 ile %8.0 arasında değişmektedir. İntraoküler yabancı cisim varlığında ise bu oran %30'lara kadar çıkmaktadır (30).

2.1.6.1.1. Eksojen Endoftalmi

2.1.6.1.1.1. Postoperatif Endoftalmi

Postoperatif endoftalmi, katarakt ameliyatlarından sonra görülen en ciddi ve görmeyi en olumsuz etkileyen komplikasyonlardan biridir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, yara yerinin küçülmesi, ameliyat süresinin kısılmasına rağmen katarakt ameliyatlarından sonra görülen endoftalmilerin sıklığında yükselme olmaktadır (31), (32). Endoftalmi sıklığının artışında kornea insizyonu önemli bir etken olarak görülmekte ve riskin skleral girişe göre 3 kat arttığı bildirilmektedir (33), (34). Temporal korneal insizyon ile yapılan cerrahide yara yerinin, kapak ve konjonktiva ile örtülmeyip, oküler yüzeydeki ve kapak kenarındaki bakterilere daha çok maruz kaldığı ileri sürülmektedir (35). Postoperatif endoftalmiler steril olabileceği gibi olguların % 69'unda enfektif patojenler tablodan sorumludur (18). Göz kapakları ve konjonktiva enfeksiyonun başlıca kaynağıdır. Kültür pozitif olguların %70'inde koagülaz negatif mikroorganizmalar (*S. epidermidis*), %10'unda *S. aureus*, % 9'unda *Streptococcus*

cinsi bakteriler, %52'sinde *Enterococcus* cinsi bakteriler, %3'ünde diğer Gram pozitif bakteriler ve % 6'sında Gram negatif bakteriler saptanmıştır (36), (20). Normal oküler yüzey florasında bulunan *Staphylococcus* cinsi bakteriler ve *P.acnes* gibi mikroorganizmalar da postoperatif endoftalmiye neden olabilirler.

Lakrimal sistem enfeksiyonları, blefarit, kontamine göz ilaçları, cerrahi aletler, intraoküler lens, irrigasyon sıvıları postoperatif endoftalminin diğer nedenleridir (37). Postoperatif endoftalmilerde genellikle oküler yüzeyde bulunan enfektif ajan göz içine cerrahi sırasında girer. Katarakt ameliyatlarından sonra humor aköz kontaminasyon oranı %20-46 arasında bildirilmiştir (38), (39). Sütürsüz cerrahilerde de yara yerinden postoperatif dönemde geçici göz içi basıncının düşmesi ile mikroorganizmaların girebileceği düşünülmektedir (40). Preoperatif risk faktörleri kronik blefarit, kapak anormallikleri, lakrimal drenaj bozukluğu, sikatrisyel konjonktivit, kontakt lens kullanımı, sekonder GİL implantasyonu, diğer gözde protez, diyabetes mellitus ve immunsupresyon olarak sıralanabilir. İntraoperatif risk faktörleri ise kapak ve konjonktivanın yeterli temizlenmemesi, uzun ameliyat süresi, vitreus kaybı, prolen haptikli GİL, yara yeri problemleri, korneaskleral sütürlerin yeterince gömülmemesi olarak sıralanabilir (41).

-Akut Postoperatif Endoftalmi

Akut endoftalmi tipik olarak cerrahiye takiben ilk 6 hafta içinde oluşan enfeksiyon şeklinde tanımlanmaktadır. Son 10 yılda yayınlanan çalışmalarda katarakt cerrahisi sonrası gelişen akut endoftalmi görülme sıklığının %0.072-%0.13 arasında olduğu bildirilmektedir (29), (30). Cerrahi sürenin uzaması ve cerrahi sırasında meydana gelen komplikasyonlar akut postoperatif endoftalmi riskini en çok arttıran sebeplerdir. Mikrobiyolojik spektrum ile klinik bulgular arasında ilişki mevcuttur. *S. epidermidis* ve diğer koagülaz negatif Gram pozitif bakterilerin neden olduğu endoftalmiler genelde postoperatif 7.-14. günde ortaya çıkar. Bu tip endoftalmiler genelde ağrısızdır ve görme keskinliği 20/400 ve üzerindedir. Daha virulan *S. aureus*, *Streptococcus* cinsi, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Pseudomonas* cinsi bakterilerin neden olduğu endoftalmiler postoperatif 1.-4. günde başlar ve daha ciddi klinik tablo ile seyreder. Görme keskinliği genelde 20/400'ün altındadır ve yoğun ağrı klinik tabloya eşlik eder. Hastanın görmesi ilk muayenede ışık hissine kadar düşmüş olabilir. Belirgin vitritis vardır ve fundus detaylarını maskeler (42), (29). Kornea infiltratı, yara yeri anormallikleri, aferent pupilla defekti, kırmızı refleks kaybı eşlik eden diğer bulgulardır. Erken tanı ve tedavi intraoküler hasarın önlenmesi açısından önemlidir (22).

-Kronik Veya Geç Başlangıçlı Postoperatif Endoftalmi

Geç başlangıçlı endoftalmi cerrahiyi takiben 6 haftadan daha uzun bir sürede ortaya çıkan enfeksiyonlar için tanımlanmaktadır. Katarakt cerrahisini takiben ısrar eden veya tekrarlayan üveitleri, ameliyat sonrası geç başlangıçlı endoftalmilerden ayırt etmek zor olmaktadır. Bu nedenle bu gibi klinik bulgular varlığında enfeksiyon açısından kuşkuyla yaklaşmak gerekmektedir (2). Semptom ve bulgular yavaş yavaş gelişir, görme keskinliği korunur, ağrı azdır ve genelde vitritis yoktur.

P. acnes, *S.epidermidis*, *Candida* en sık rastlanılan etken mikroorganizmalardır (37).

2.1.6.1.1.2. Bleb ile ilişkili Endoftalmi

İntakt veya sızdıran konjonktival blebler de göz içine mikroorganizmaların girmesine neden olabilir. İnce duvarlı ve alt yerleşimli blebler ile ameliyat sırasında mitomisin C uygulanan olgulardaki bleblerde endoftalmi riski artmaktadır. Bleb ile ilişkili endoftalmilerde en sık mikroorganizmalar *Streptococcus* cinsi bakteriler, *S. epidermidis*, *H.influenza*, *Moraxella* ve *Enterococcus* cinsi bakterilerdir. Prognoz genelde kötüdür (43). Glokom cerrahisini takiben ortaya çıkabilen blebe bağlı endoftalmiler, blebit yada belirgin pürülan endoftalmi şeklinde görülebilmektedir ve erken yada geç postoperatif dönemde ortaya çıkabilmektedir. Glokom cerrahisi sonrası akut enfeksiyöz endoftalmi görülme insidansı %0.061-%0.3 olarak belirtilmiştir (30). Bu tür enfeksiyonlardan mikrobiyolojik ajan olarak en sık Streptokoklar sorumlu tutulmaktadır (44). Geç dönemde ortaya çıkan blebe bağlı endoftalmi insidansının %0.2-%18 oranında olduğu bildirilmiştir (45). Akut başlangıçlı bleb endoftalmisinden farklı olarak, geç dönemde blebe bağlı endoftalmilerde Streptokok türlerine ek olarak *H.influenza* da sık görülen etken mikroorganizmalardandır (46), (47). Günümüzde glokom cerrahisinde antimetabolitlerin artan sıklıkta kullanımı ile birlikte, kistik bleb ve bleb sızıntısı gibi komplikasyonların artması sonucu blebe bağlı endoftalmilerin de görülme oranı artmıştır (44), (48).

2.1.6.1.1.3. Posttravmatik Endoftalmi

Delici göz yaralanmasını takiben gelişen endoftalmi sıklığı yaklaşık olarak %7'dir (49). Ancak bu oran kırsal yörelerde %30'a kadar yükselebilmektedir (11). Göz içi yabancı cisim mevcudiyeti riski artırmaktadır. Gram pozitif koklar halen en sık tespit edilen mikroorganizmaları oluştururken, *Bacillus* türleri ve diğer virülan organizmalar

potansiyel nedenleri oluşturmaktadır (50), (51). Her tür travmadan sonra endoftalmi meydana gelebilir ancak kırsal yaralanmalarda ve göz içinde yabancı cismin kalması riski artırır. *S. epidermidis*, *Bacillus* cinsi bakteriler, *Streptococcus* cinsi bakteriler, *S. aureus* ve funguslar travma sonrası endoftalmilerde en sık etkenlerdir. Kültür pozitif olguların % 25-50'si *Bacillus cereus*'dur ve fulminan endoftalmiye neden olur (43).

2.1.6.1.2. Endojen Endoftalmi

Endojen endoftalmi; göz dışı bir bölgeden mikroorganizmaların göz içine kan yoluyla veya doğrudan yayılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bir seride endokardit nedeni mikroorganizmaların ve gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmaların bu tür endoftalmilerde en sık kaynak olduğu bildirilmiştir (14). Bu mikroorganizmalar diğer endoftalmi tipleriyle ortak olan *Streptococcus* ve *Staphylococcus* suşları olabileceği gibi mantarların da dahil olduğu olağan dışı organizmalar da olabilir (52).

Septisemili hastalarda mikroorganizmaların kan yoluyla yayılması sonucunda endojen endoftalmiler meydana gelebilir. Diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar, immunsupresyon, intravenöz ilaç kullanımı, katater kullanımı, erken postoperatif ve postpartum hastalar endojen endoftalmi açısından risk altındadırlar. En sık rastlanılan Gram pozitif patojenler *Streptococcus* cinsi bakteriler, *S. aureus*, *Bacillus* cinsi bakteriler iken Gram negatif patojenlerden *Neisseria meningitidis*, *H. influenza*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella*'dır. Endojen endoftalmilerde *Candida* ve *Aspergillus* sık rastlanılan patojenlerdendir (14).

2.1.6.2. Non-Enfeksiyöz Endoftalmi

Ameliyat sonrası steril inflamasyon, katarakt cerrahisi sonrası göz içinde kalan yabancı materyeller, vitreus cerrahisi sırasında kullanılan trombin veya plazmin'e karşı gelişen toksik reaksiyon, cerrahi travmalar (iris hasarı, vitreus kaybı), daha önce var olan üveitin artması, fakolitik glokom, fakoanflaktik endoftalmi, sempatik oftalmi sonucunda gelişebilir (53), (54). Klinik bulgular nedene bağlı olarak değişir ve steril üveitleri enfeksiyöz endoftalmilerden ayırmak güç olabilir. Yapılan cerrahinin ayrıntıları, hastanın alerji anemnezi ve üveit hikâyesi ayrıacı tanıda faydalıdır. Fakoanflaktik endoftalmi, lens materyellerine karşı oluşan tip 3 immünkompleks reaksiyonu ve mediatörlerle oluşan travmatik, cerrahi veya spontan lens kapsül hasarına bağlı gelişen seyrek rastlanan bir durumdur (54). Histopatolojik incelemede santralde lens materyali ve bunun çevresinde de nötrofil birikimi, onun çevresinde de epiteloid ve dev hücrelerden oluşan granülamatöz bir inflamasyon görülmüştür (53).

Fotofobi, siliyer kanlanma artışı, endotelde hücre birikintileri, posterior sineşi yaygın rastlanan muayene bulgularıdır. Göz içi basıncı yükselebilir. Fakoanflaktik endoftalmi genelde tek taraflı ve travmatize olmuş gözde gelişir. Eğer iki taraflı tutulum söz konusu ise sempatik oftalmi de düşünülmelidir (55).

Yapılan bir çalışmada fakoanflaktik endoftalmi vakalarının %46'sında sempatik oftalmi birlikte görülmüştür (56). Fakoanflaktik endoftalminin mikroftalmi ve rubellayla birlikteliği de görülmüştür (57), (58). Sempatik oftalmi ve fakoanflaktik endoftalmi arasında ayırım yapmak güçtür. Buna karşın iki taraflı göz tutulumunun olması, fundus bulgularının olması (sarı-beyaz Dallen-Fuch's nodülleri) ve koroid kalınlaşması sempatik oftalmiyi düşündürür. Sempatik oftalmiyle uyumlu diğer bulgular; keratik presipiteler, nodüler iris infiltratları, posterior sineşi, periferik anterior sineşi ve papillittir. Flourescein anjiyografide tipik bulgu retina pigment epiteli tabakasından çok sayıda fokal kaçakların gelişmesidir.

Bazen diğer durumlar da postoperatif veya endojen enfeksiyöz endoftalmiyle karıştırılabilir. Vitreus cerrahisi sırasında göz içi kanamayı durdurmak için kullanılan trombinle genelde cerrahi sonrasında steril hipopiyon gelişir. Kornea ülserine eşlik eden hipopiyon ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Afak veya psödo-fak gözde arka kapsül bozukluğu varsa ve fundus muayenesi ve ultrasonografi vitritis açısından normal görülmezse endoftalmi düşünülmelidir. Enfeksiyöz olmayan hastalıklar olan retinoblastoma, göz içi büyük hücreli lenfoma, lösemi, metastatik tümörler endojen endoftalmiyle karıştırılabilir. Bu tür olgularda biyopsi kesin tanıyı koymada en etkili yöntemdir (59).

2.1.7. Poflaksi

Postoperatif dönemde endoftalmi oluşumuna karşı koruyucu bir protokol tanımlanmış değildir. Postoperatif endoftalmide etken genelde oküler yüzeydeki bakteriyel floradan kaynaklanır ve bu yüzden proflaksi genellikle oküler yüzeydeki bakteri yükünü azaltmaya yöneliktir.

Endoftalminin görmeyi tehdit eden komplikasyonları ve spesifik bir proflaksi önerisinin olmaması hekimleri postoperatif enfeksiyonu önlemek için çeşitli protokolleri uygulamaya iter. Katarakt ameliyatlarından önce literatürün desteklediği tek ortak proflaksi povidon iyot ile antiseptisidir. %5'lik povidon iyot ile ameliyattan hemen önce oküler yüzey temizliği yapıldığı takdirde bakteriyel yükün önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (5). Ciddi kronik blefarit, kapak anormallikleri, lakrimal drenaj bozukluğu, sikatrisyel konjonktivit, kontakt lens, sekonder GİL implantasyonu, diğer gözde protez,

diyabetes mellitus, immunsupresyon ve postoperatif yara yeri problemleri enfeksiyon için en önemli risk faktorleridir ve ameliyattan önce mutlaka tedavi edilmelidir. Göz kapaklarının ve kirpiklerin ameliyat sahasından uzaklaştırılması önemlidir. Özellikle dakriyosistitli olgularda, önce lakrimal cerrahinin yapılarak, ortamın mikrobiyolojik yapısının olağana dönmesini sağlamak gerekir. Diğer gözde protez taşıyan olgularda klinik olarak herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmasa bile protezin ameliyattan en az 3 gün önce çıkartılarak orbita boşluğunun geniş spektrumlu antibiyotikler ve %5 povidon iyot ile yıkanması ve böylece orbitadaki mikrobiyolojik popülasyonun kontrol altına alınması gerekmektedir. Sistemik enfeksiyonların tedavisi de cerrahi öncesinde yapılmalıdır. Gerekli durumlarda özellikle bu hastalarda lokal ve/veya sistemik antibiyotik profilaksisi planlanmalıdır (60). GİL bakteri adezyonu riski açısından implante edilmeden önce yıkanmalıdır ve konjonktiva ile en az teması sağlayarak yerleştirilmelidir. GİL veya diğer prostetik malzemelerin yerleştirilmesi öncesinde ameliyathane koşullarında açıkta bırakılma süresi en aza indirilmelidir. Vafidis ve ark. (61) GİL açıldıktan sonra, havadan kolaylıkla bulaş olduğuna ilişkin bulgular sunmuşlardır ve buna göre, özellikle koagülaz negatif stafilokok kontaminasyonu %47'dir (62).

Preoperatif geniş spektrumlu antibiyotiklerin göz kapağı ve konjonktivadan bakterileri uzaklaştırdığı bilinmesine karşın bununla ilgili hekimlerin kullandığı ortak bir protokol yoktur (63), (5), (64). İntrakamaral, subkonjonktival, sistemik antibiyotikler katarakt ameliyatlarından sonra hekimler tarafından tercih edilen profilaktik yöntemlerdir. Ameliyatın hemen sonunda subkonjonktival antibiyotik enjeksiyonunun endoftalmi sıklığını azalttığı bildirilmiştir (41). Birçok katarakt cerrahı, intrakamaral antibiyotikleri, postoperatif enfeksiyonu önledikleri kesin olarak kanıtlanmasa da ameliyat sırasında rutin kullanmaktadır. Sefuroksim ve vankomisin en sık kullanılan intrakamaral antibiyotiklerdir ve her ikisinin de postoperatif endoftalmi sıklığını azalttığı gösterilmiştir (65), (66), (67). İntrakamaral vankomisin kullanımında kistoid maküler ödem ve sefuroksim kullanımında toksik anterior segment sendromunun sıklığının artmasıyla, intrakamaral dördüncü nesil florokinolonların kullanımı araştırma konusu olmuştur (68), (69). Feys ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada katarakt ameliyatı yapılan 372 hasta iki gruba ayrılmış ve bir grupta irrigasyon sıvısına vankomisin eklenirken, diğer grupta antibiyotik eklenmemiş, sonuç olarak vankomisin eklenen grupta 8, eklenmeyen grupta 9 gözde ön kamara sıvısından yapılan kültür pozitif tespit edilmiş ve bütün mikroorganizmaların Gram pozitif, vanko sensitif olduğu görülmüş, irrigasyon sıvısına vankomisin eklenmesinin gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Endoftalmi profilaksisinde topikal antibiyotik seçerken antibakteriyel spektrumunu ve yan etkilerini göz önüne almak gerekir. Aminoglikozidler ile karşılaştırıldığında florokinolonlar hem Gram pozitif hem Gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri, hem de toksisitelerinin daha az olması nedeni ile üstünlük sağlamaktadırlar (71). 2003 yılında piyasaya girmesinden sonra dördüncü nesil florokinolonlar hem preoperatif hem de postoperatif dönemde sıkca kullanılmaya başlanmıştır (71). Hem Gram negatif hem Gram pozitif bakterilere karşı etkin olması, yan etkilerinin azlığı, ön kamaraya önceki nesil florokinolonlara göre daha iyi geçmesi göz hekimlerinin tercihinde etkin olmuştur (72), (73). Moshirfar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, dördüncü nesil florokinolonların preoperatif ve postoperatif profilakside kullanılması ile endoftalmi sıklığının önceki çalışmalar ile belirgin farklılık göstermediği bildirilse de (60) endoftalmi olgularının %70'inden koagülaz negatif Gram pozitif kokların, %24.9'undan da diğer Gram pozitif organizmaların sorumlu olduğu düşünülürse, yeni nesil kinolonlar katarakt ameliyatı sonrası endoftalmi profilaksisinde önem kazanmaktadırlar (22).

2.1.8. Tanı ve Yardımcı Yöntemler

Enfektif patojenin saptanması, enfektif endoftalminin mikrobiyolojik tanısını koydurur. Aköz ve vitreus örnekleri antibiyotik tedavisi başlanmadan alınmalı, kültür ve direkt mikroskopik inceleme yapılmalıdır. Kanlı agar, çikolatalı agar, *Sabouraud's* besiyeri ve tiyoglikolat besiyerine direkt ekim yapılmalıdır. Aköz ve vitreus örneğinin Gram ve Giemsa boyanması da yapılmalıdır (74). Endoftalmilerde erken tanının özel önemi olduğu için, bu hastalığı düşündüren klinik bulgular varlığında kuşkulu davranmak büyük önem taşımaktadır. Dikkatli bir tıbbi hikaye alındıktan sonra ayrıntılı bir göz muayenesi yapılmalıdır.

A ve B taramalı ultrasonografi özellikle ön segment ortam bulanıklığının belirgin olduğu olgularda vitreus hücresinin, retina ve/veya koroid dekolmanının, arka segmentte yabancı cisim ve/veya lens kalıntılarının belirlenmesi bakımından yardımcı olur. Aynı zamanda arka segmentin görülmediği endoftalmi olgularında enfeksiyonun ciddiyeti ve yaygınlığı konusunda son derece yararlı bilgiler verir. Hipopiyon ile birlikte ekografik olarak vitreusun saydam görüntülediği durumlarda erken koagülaz negatif stafilokokal veya kültür negatif endoftalmilerin olabileceği unutulmamalıdır. Vitreus boşluğu saydam olarak izlenmesine rağmen, diğer klinik bulgular endoftalmiyi destekleyebilir. Bu nedenle erken endoftalmi şüphesi olduğunda ultrasonografi pek güvenilir değildir. Ultrasonografi klinikte daha çok; olguyu izlemede, ciddiyetin değerlendirilmesinde, birlikte göz içi yabancı cisim varlığında yabancı cismi saptamada

değerlidir. Ultrasonografi ile hem radyoopak hem de radyolusen yabancı cisimleri tespit edebilmek mümkündür. Ancak 1mm'den küçük yabancı cisimler ve sklera içine gömülmüş yabancı cisimler atlanabilir. Ultrasonografik muayene ayrıca tedavinin başarısını değerlendirmek için de kullanılabilir (75).

Endoftalmilerde tanısal işlemlerden önce sistemik veya topikal antibiyotik kullanımı, göz içi sıvı örneğinde kültürü yapılabilen mikroorganizma sayısını azaltabilmektedir. Ön kamaradan örnek alınması 25 gauge(G) veya 27G'luk iğne kullanılarak yapılır ve yaklaşık olarak 0.1ml humör aköz çekilir. Vitreus örneği birçok yolla elde edilebilmektedir. Fakik gözlerde limbustan 4mm, psödo fakik veya afakik gözlerde ise limbustan 3,5mm uzaklıkta olacak şekilde 23G iğne kullanılarak doğrudan pars planadan aspirasyon ile yaklaşık olarak 0.2 ml sıvı vitreus örneği alınabilmektedir. Bu esnada mümkünse iğne ucunun vitreus boşluğu içinde olduğu izlenmelidir. Yeterli örnek elde etmek için iğneyi vitreus içinde hafif ve dikkatli bir şekilde hareket ettirmek faydalı olabilmektedir. Pil ile çalışan ince uçlu vitreus kesicilerinin kullanılması vitreusu çekme yerine kestiği için iatrojenik retina yırtığı riskini azaltabilmektedir. Geleneksel olarak uygulanan üç girişli pars plana vitrektominin ise, vitreustaki toksik ürünlerin temizlenmesi, enfeksiyon ajanı yükünün azaltılması, çekintilerin gevşetilmesi ve daha geniş hacimde vitreus örneği alınması gibi önemli avantajları bulunmaktadır (15). Kültür pozitifliği bakımından vitreus örneğinin alınması, ön kamara sıvısına göre belirgin olarak üstündür. Bunun nedenleri arasında, yine çalışmalarla ortaya konan ön kamara sıvısının belirgin antimikrobik özellikleri sayılabilir (immünglobulin içeriği, komplemanlar). Vitreus ise enfeksiyona karşı çok dayanıksızdır ve iyi bir üreme ortamıdır (76). Vitrektomi materyelinden elde edilen sonuçlar sadece vitreus örneği alınmasına göre anlamlı şekilde üstündür. Bunun nedenleri arasında vitrektomi ile daha çok örnek alınabilmesi ve vitreus yoğun olduğunda yetersiz aspirasyon veya mikroorganizmanın odaklar halinde biriktiği yeri ıskalayabilme söylenebilir. Donahue ve ark. (77) vitreus biyopsisi örneklerinde %53, vitrektomi örneklerinde %74 pozitif kültür oranı bildirmişlerdir. Görme keskinliği ve ortam saydamlığı dikkate alındığında acil vitrektomi ile vitreus örnekleme arasındaki kıyaslanma EVÇ'nın esas hedefini oluşturmuştur. Bu çalışmada; acil vitrektominin sadece görme keskinliği düzeyinin ışık hissi pozitif olduğu gözlerde iyi sonuçlar sağladığı bulunmuştur (22). Aköz ve vitreus örnekleri kanlı agar, çikolata agarı, *Saboraud* dekstrozu agarı, tiyoglukonatlı et suyu, hemin ve vit-K katkılı anaerobik ortama ekilmelidir. Ayrıca Gram ve Giemsa boyamaları da yapılmalıdır. Bu işlemlerden sonra arta kalan örnek eşit hacimdeki %95'lik alkol ile karıştırılıp patolojik incelemeye gönderilmelidir. İdeal olan, ekim ve boyama işlemlerinin

mikrobiyoloji uzmanı ile oftalmoloğun birlikte çalışmaları ile ameliyathanede yapılmasıdır. Eğer bu mümkün değilse taşıma solüsyonlarının kullanılması, ekimlerin yine mümkün olan en erken zamanda yapılması gerekir. Bu sürenin 2 saati geçmemesi önerilir. Vitrektomi yapılmış ve laboratuara aktarımın uzayacağı durumlarda pratik bir alternatif, vitrektomi kasetinden alınan seyrelmiş materyalin 10 ml'lik miktarlarda kan kültürü şişelerine konmasıdır. Kan kültür şişesinde ona bağlı kendiliğinden inokulasyon yapan bir agar mevcuttur, bu şişede üreyen mikroorganizma 12-24 saat içinde agar üzerinde görünür hale gelecektir (77), (78).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), enfeksiyon ajanının DNA'sının incelenmesine olanak sağlayan, hızlı ve özgül bir tanı yöntemidir. PZR de ortama DNA polimeraz katılarak hedef DNA'nın milyon kez çoğaltılması sağlanır. Bu çoğalma sonucunda DNA problemleri ile rahatlıkla tanınabilir (79). PZR bakteri, virüs ve mantarların tanısında devrim niteliğindedir. Nükleik asitin ortamda bulunduğu ancak antijenin henüz ortaya çıkmadığı gizli enfeksiyonların tanısı ancak PZR ile mümkündür. Bu yöntemler günümüzde tanısı yapılan göz içi örneklerin sayısını arttırmış ve laboratuarda geçen süreyi oldukça kısaltmışlardır. Özellikle kültür negatif endoftalmilerde PZR sonuçları oldukça yardımcıdır. Böylece hastalara daha hızlı ve uygun tedavi uygulanır. Kültür sonuçları genellikle 48 saat içinde pozitifleşmektedir (80).

Yetersiz örnek alınması, steril endoftalmi durumunda ve zor üreyen mikroorganizma varlığında negatif kültür sonuçları ortaya çıkmaktadır.

2.1.9. Tedavi

Günümüzde endoftalmi tedavisini başlıca medikal ve cerrahi tedavi olarak iki grupta toplayabiliriz.

2.1.9.1. Medikal Tedavi

Endoftalmi tedavisinde en önemli nokta tedavinin hiç beklenmeden uygulanmasıdır. Öyle ki bazı olgularda saatler hatta dakikalar tedaviden elde edilecek görsel sonuç açısından önem kazanmaktadır. Medikal tedavinin temelini antibiyotik kullanımı oluşturmaktadır. Endoftalmilerde hızlı bir şekilde antibiyotik tedavisi gerektiği için, kültür sonuçlarını ve hatta Gram boyama sonuçlarını beklemek olanaklı değildir. Bir çok çalışma, cerrahi sonrası ve travma sonrası gelişen endoftalmilerde en sık görülen etkenin Gram pozitif mikroorganizmalar olduğunu göstermiştir. Ancak buna rağmen, hem Gram-pozitif, hem de Gram negatif mikroorganizmaları kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması gerekmektedir. Antibiyotiklerin veriliş yolları arasında sistemik, subkonjoktival ve intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulamalar söz

konusudur. Yapılan çalışmalara bakıldığında ne sistemik ne de subkonjoktival yolla verilen antibiyotiklerin göz içerisinde yeterli düzeyde ilaç konsantrasyonu oluşturmadığı gözlenmiştir (22), (81). Subkonjoktival antibiyotikler her ne kadar ön kamarada etkili düzeye ulaşsalar da vitreus içerisindeki tedavi dozları genellikle düşük kalmaktadır.

Sistemik ve subkonjoktival verilen antibiyotiklerin vitreus içerisinde yeterli doza ulaşamamasındaki en önemli neden retina damarlarında ve retina pigment epitel düzeyindeki hücreler arası sıkı bağlantılardan dolayı antibiyotiklerin vitreus içerisine yeterli konsantrasyonda geçememesidir. Bundan dolayı bu bariyerleri doğrudan geçerek antibiyotiklerin vitreus içine verilmesi, hemen verildiği anda vitreus içerisinde tedavi edici düzeyde bir antibiyotik konsantrasyonu elde edebilmek için ideal bir yoldur. Dolayısıyla akut enfeksiyöz endoftalmi ile gelen bir hastada uygun dozda intravitreal antibiyotik enjeksiyonunun derhal yapılabilmesi endoftalmi tedavisindeki en can alıcı noktayı oluşturmaktadır. Geçmiş dönemlerde endoftalmi tedavisinde değişik antibiyotikler kullanılmış olmasına rağmen, özellikle EVÇ'nin sonuçları yayınlanmasından sonra bugün endoftalmi tedavisinde kullanılacak antibiyotikler ve dozu, veriliş yolları konusunda genelde ortak bir tavır belirlenmiştir. EVÇ çalışması 1995 yılında yayınlanmış ve katarakt sonrası gelişen akut endoftalmilerdeki tedavi şekli ve seçenekleri konusunda yol gösterici olmuştur.

EVÇ çalışmasına göre antibiyotik tedavisi olarak verilen ilaçlar aşağıda belirtilmiştir:

Intravitreal

- Vankomisin 1mg/0.1ml
- Amikasin 0.4mg/0.1ml

Subkonjoktival

- Vankomisin 25mg/0.5ml
- Ceftazidim 100mg/0.5ml
- Deksametazon 6mg/0.25ml

Topikal

- Vankomisin 50mg/ml
- Amikasin 20mg/ml

Vitreus içerisine ilk uygulanması düşünülecek antibiyotik, vankomisindir. Polipeptid antibiyotiklerden biri olan vankomisinin vitreus içi enjeksiyon dozu 1mg/0.1ml olarak belirlenmiştir. EVÇ'de vankomisin gram pozitiflere %100 etkili bulunmuştur.

Metisiline dirençli bakteri grubuna ve özellikle de stafilokoklara etkilidir. Gram pozitiflerin vankomisine karşı direnç geliştirmeleri seyrekir. Gram negatiflere karşı ise kullanılabilecek en uygun antibiyotiklerin aminoglikozidler olduğu çok yaygın bir görüştür. Gentamisin 0.1mg/0.1ml veya amikasin 0.4mg/0.1ml olarak dozları belirlenmiştir. İntravitreal antibiyotik dozu retinal toksisiteden kaçınmak için iyi ayarlanmalıdır. Çünkü aminoglikozidlerde tedavi ve toksik doz arasındaki sınır oldukça dardır. (ör. gentamisin 200 mikrogram efektif, fakat 400 mikrogram toksiktir, makulada hasara neden olabilir). Dozlar iyi ayarlandığında bu olasılık düşüktür. Ancak bu konuda çok duyarlı davranmak gerekmektedir, doz ayarının çok hassas yapıldığı EVÇ'de bile 420 intravitreal amikasin uygulanan hastalardan bir hastada toksik maküler hasar geliştiği görülmüştür. EVÇ bütün hastalarına intravitreal amikasin ve vankomisin kullanmıştır. Aminoglikozidlerin kullanımına bağlı olarak, toksik retina etkilenmelerinin görülmesi nedeni ile son yıllarda, 3. kuşak sefalosporinlerden seftazidim, aminoglikozidlere alternatif olarak yaygın kullanılmaya başlanan bir antibiyotik olmuştur (82).

Seftazidimin etki spektrumu, hem Gram negatiflere, hem de pozitiflere yönelik olarak oldukça geniştir. Gram negatiflere yönelik etkinliği aminoglikozidler ile eşdeğerdir. Özellikle *P. Aeruginosa* üzerine etkilidir. Gram pozitiflerde ise stafilokoklara oldukça etkilidir. Seftazidimin asidik ve hipoksik ortamlarda etkinliğinin artış göstermesi, vitreus içi kullanımı bakımından önemli bir avantajdır. Vankomisin ve seftazidim kombinasyonu, intravitreal uygulamada, düşük toksisite riski ve geniş antimikrobiyal spektrumu ile en uygun tedavi olarak önerilebilir. Fakat bu iki antibiyotik, fiziki olarak geçimsiz olduklarından aynı şırıngada çöktürler oluşturmaktadır. Bu nedenle ayrı şırıngalarla verilmesi gerekir (83).

Topikal ve subkonjonktival antibiyotikler de intravitreal tedavinin yanında destek tedavisi olarak verilmelidir. Bu tedaviler ile ön segmentte yeterli antibakteriyel konsantrasyon hedeflenir. Önerilen topikal antibiyotik dozları vankomisin 50mg/ml ile amikasin 20mg/ml ya da seftazidim 100mg/ml'dir (22).

EVÇ'ye göre intravitreal antibiyotiklerle birlikte sistemik antibiyotik kullanımının akut ve subakut endoftalmilerde ek bir yararı olmadığı gösterilmiştir. İntravenöz amikasin ve seftazidim enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan grupta son görme keskinlikleri arasında önemli bir fark bulunamamıştır (22). Dördüncü nesil florokinolonlar Gram pozitif bakterilere karşı etkin olmalarından dolayı endoftalmi tedavisinde kullanılabilir. İlk kez Hariprasad ve ark. oral dördüncü nesil florokinolonların, kan retina bariyerini kolayca geçtiği için endoftalmi tedavisinde

kullanılabileceğini belirtmişlerdir (84). Daha sonraki çalışmalarda da topikal ve sistemik moksifloksasin ve gatifloksasinin, Gram pozitiflere yüksek etkinliği ve göze penetrasyonlarının iyi olmasından dolayı endoftalmi tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (84), (85), (86), (87).

Kortikosteroidler, inflamasyonu ve inflamasyonun retinaya yaptığı hasarı azaltmak için antibiyotik tedavisi ile birlikte topikal, intravitreal ve sistemik olarak kullanılabilir (88). İntravitreal steroidlerin enfeksiyöz endoftalmilerde inflamasyonu baskıladığı ancak görme keskinliği üzerine etkisi olmadığı hatta azalttığı gösterilmiştir (89). Etken olarak fungal patojen şüphesi olan olgularda kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

2.1.9.2.Cerrahi Tedavi

Vitrektomi sırasında enfeksiyöz ve inflame vitreusun uzaklaştırıldığı ve vitreus kavitesine antibiyotiklerin daha iyi dağıldığı düşünülmektedir. Eğer görüntüyü bozmuyorsa intraoküler lensin çıkarılması zorunlu değildir. EVÇ'ye göre, katarakt ameliyatından sonra 6 hafta içinde gelişen endoftalmilerde, başlangıçta görme keskinliği ışık persepsiyonundan daha iyi olan grupta, pars plana vitrektominin (PPV), vitreus biyopsisi ve intravitreal antibiyotik tedavisine üstünlüğü yoktur. Ancak başlangıçta görmesi ışık persepsiyonundan daha kötü olan grupta, son görme hemen PPV yapılan grupta belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (22).

Endoftalminin cerrahi tedavisinde klasik üç girişli pars plana vitrektomi uygulanır. Bu olgularda önce vitrektomi probu ile girilip infüzyon sıvısı açılmadan vitreustan proba bir miktar vitreus örneği alındıktan sonra infüzyon sıvısı açılmalı ve vitrektomiye devam edilmelidir. Yüksek kesim hızı bulunan vitrektomi aletleri ve retinada traksiyon oluşturmamak için yeni açılmış vitrektomi problemlerinin kullanılması önemlidir. Ayrıca vitreusun tümünün temizlenmesi arka hyaloidin tamamen retinadan ayrılması gibi işlemlere girilmemeli, retinaya çok fazla yaklaşılmamalı kısmi vitrektomi yapılmalıdır. Bu tür işlemler kırılabilir, iskemik ve inflame bir retinada rahatlıkla yırtık oluşturabilmekte ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Vitrektomi tamamlandığında intravitreal antibiyotik yapılmalıdır. Tam vitrektomi yapılırken doz %50 oranında azaltılır. EVÇ çalışmasında vitreus gövdesinin %50'sininin uzaklaştırılması amaçlanmıştır. Buna karşın Kaynak ve ark. (90) kısmi yerine tam vitrektomi yaparak, çevreleme bandı ve silikon tamponadını da içeren daha saldırgan cerrahi ile daha başarılı sonuç alınabileceğini ve ameliyat sayısının azaltılabileceğini bildirmişlerdir. Aras ve ark. (91) çalışmalarında retina dekolmanı ile komplike olmuş

olgularda, antimikrobik etkiye sahip silikonun kullanılmasının başarıyı arttırabileceğini belirtmişlerdir.

Katarakt ameliyatlarından sonra geç gelişen endoftalmiler, endoftalmilerin 2. en sık görülen türüdür. Semptomları daha hafiftir ve birincil etken *P. acnes*'tir. Bakteriler genellikle kapsül cebindeki yapışıklıklarda bulunduğu için kültür alınması zordur. Nüks oranının yüksek olması sorundur. Bu da arka kapsülotomi ile beraber vitrektomi ile azaltılabilir. Vitrektominin bir avantajı da kültür için yeterli örnek elde edilmesidir. Eğer tedavi başarılı ise GİL çıkartılmaz. Tedavi başarısız ise GİL'nin alınması veya kalması konusunda karar verilir. Arka kapsülotomi ile birlikte vitrektomi düşünülebilir. Eğer GİL yerinde kalacaksa 1 hafta intravenöz vankomisin ve sefazolin veya sefuroksim tedavisi uygulanır. Antimikrobiyal tedavi başarısız olursa GİL çıkartılır (15).

2.1.10.Prognoz

Endoftalmili olgularda kötü prognoz kriterleri; başlangıçta görme keskinliğinin düşük olması, maksimum dilatasyona rağmen küçük pupilla, rubeozis iridis varlığı, kırmızı refleksin alınamaması olarak sıralanabilir. Hastanın diyabetes mellitusunun olması da yine kötü prognoz lehinedir (92). Glokom, aferent pupilla defekti, kornea infiltratı, halka ülser de kötü prognoz ile ilişkili faktörlerdir (22).

Staphylococcus aureus, *Streptococcus* cinsi bakteriler, *Bacillus* cinsi bakteriler, *Pseudomonas*, *S.marcescens*, *Proteus* gibi bakteriler endotoksin, ekzotoksin ve proteazları ile hızlı progresif ve fulminan hastalığa neden olabilirler, son görme keskinlikleri daha kötüdür (22).

2.2.Vankomisin

2.2.1.Tarihçe

Antienfektif özelliğe sahip maddeler binlerce yıldır medikal alanda kullanılmaktadır. “Antibiosis” iddiasının ilk olarak 1871’de *Pasteur* tarafından ortaya atılmasının ardından, kemoterapinin modern çağının, 1930’larda penisilin ve sülfanamidlerin keşfi ve klinikte kullanımıyla başladığı kabul edilir. Son 10 yıl içinde gram-pozitif bakteriler (stafilokoklar, enterokoklar, piyojenik streptokoklar) giderek artan oranlarda karşılaşılan nazokomiyal patojenler haline gelmiştir (93). Beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklardaki artış nedeniyle glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (94). Vankomisin ilk olarak 1956’da bulunmuş ve penisilin dirençli

stafilokoklara karşı 1958'de klinik kullanıma girmiştir. Daha sonra toksisitesi nedeniyle ve dirençli stafilokoklara karşı etkili alternatiflerin (metisilin gibi) geliştirilmesiyle önemi azalmış, ancak MRSA'nın ortaya çıkması ile yeniden önem kazanmıştır (93).

En sık kullanılan glikopeptid antibiyotik vankomisindir. İlk kez *Borneo* topraklarında bulunan *Streptomyces orientalis*'ten izole edilmiştir.

2.2.2.Kimyasal Yapı

Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 1500 dalton olan trisiklik polipeptiddir. İki klorürlenmiş beta-hidroksi tirozin, 3 fenil-glisin kökü taşır. Fenilglisin köklerinden biri glikoz ve özel bir aminoşeker olan “*vancosamine*” den oluşan bir disakkarid ile değişmiştir.

2.2.3.Etki Mekanizması

Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder. Hücre duvarı sentezini engeller ve çoğalmakta olan bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Ayrıca sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirerek protoplast hasarı yapar. Ribonükleik asit (RNA) sentezini de etkileyerek antibakteriyel etkiye katkıda bulunur. Bu etki mekanizmalarından en önemlisi D-ala-D-ala'ya bağlanarak hücre duvarı sentezinin önlenmesidir (95).

Birden çok antibakteriyel etki mekanizması, vankomisine karşı direnç gelişmesinin beklenenden az olmasına yol açar. Vankomisin konsantrasyonu, Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin altına düşse bile antibakteriyel etkisi (post-antibiyotik etki) 2 saat kadar devam eder (93). İlk elde edildiğinde vankomisin içinde yüksek oranda (%30'a yakın) yabancı madde varken son yıllarda geliştirilen preparatlar büyük ölçüde saflaştırılmış ve bugünkü vankomisin hidroklorür haline getirilmiştir. Steril suda çözüldükten sonra yavaş intravenöz (iv) infüzyonla verilmelidir.

2.2.4.Emilim

Gastrointestinal kanaldan emilimi çok azdır. Tamamına yakını glomerüler filtrasyon yolu ile atılır. Çok az bir kısmı karaciğerde metabolize edilir ve aktif formda safraya geçer. Yarı ömrü böbrek fonksiyonları normal olan erişkinlerde 6-8 saat, yenidoğanlarda 5-10 saat, çocuklarda 4 saattir. Proteine bağlanma %10-55 kadardır ve önemli bir klinik farklılık oluşturmaz. Tavsiye edilen doz çocuklarda her 6 saatte bir 10mg/kg'dır.

Böbrek yetmezliği olanlarda vankomisin dozu glomerüler filtrasyon oranı ve dializ uygulanıp uygulanmamasına göre düzenlenmesi önerilir. Vücut sıvılarına dağılımı (plevral, asit, sinoviyal, perikardiyal gibi) iyidir, verilen dozun %80-90'ı ilk 24 saatte idrarla atılır. Meninks inflamasyonu yoksa beyin omurilik sıvısına geçmez, menenjitte yüksek dozlarda (15mg/kg/doz, günde dört kez) yeterli konsantrasyonlar sağlanır.

2.2.5. Antimikrobiyal Etkinlik

Vankomisin metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına son derece iyi etkinlik gösterir. Koagülaz negatif stafilokoklardan *Staphylococcus haemolyticus* için vankomisinin MİK ve Minimum Bazal Konsantrasyon (MBK) değerleri yüksektir.

Streptococcus pyogenes, B grubu streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae* (penisilin dirençli suşlar dahil), *Corynebacterium jeikeium* ve *Clostridium difficile* suşları vankomisine duyarlıdır. *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis* ve *Enterococcus faecalis* suşları genellikle vankomisinin serumda ulaşılabilen konsantrasyonları ile inhibe olur. Enterokok suşlarının %40-70'ine vankomisin ile gentamisin kombinasyonu sinerjik ve bakterisidal etkilidir (yüksek düzeyde gentamisin direnci gösteren izolatlar hariç).

Enterokoklarda vankomisin direncini kodlayan *Van A*, *Van B* ve *Van C* olmak üzere 3 tip gen tanımlanmıştır. En sık rastlanan direnç tipi *Van A*'dır ve hem vankomisin hem de teikoplanine dirençten sorumludur. Vankomisin veya teikoplaninin uzun süreli veya uygunsuz kullanımı glikopeptid dirençli enterokokların seleksiyonuna yol açabilir. Glikopeptid grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımının vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ve enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (94). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de enterokoklardaki vankomisin direncinde gözlenen dramatik artış nedeniyle "*Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*" tarafından uygun vankomisin kullanım ilkeleri belirlenmiştir. ABD'de klinik kullanımda olan tek glikopeptid antibiyotik vankomisinidir.

Parenteral vankomisinin primer olarak MRSA enfeksiyonlarında kullanılması gerekir ve MRSA'larla meydana gelen ciddi enfeksiyonlarda yada herhangi bir nedenle metisilin veya 1. kuşak sefalosporinlerin kullanılamadığı stafilokokal enfeksiyonlarda ilk tercih edilecek antibiyotiktir (94). Ayrıca iv katater ya da yabancı cisimlerle ilişkili kogülaz-negatif stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde en güvenilir ajandır.

2.2.6.Yan Etkileri

Vankomisin en sık rastlanılan yan etkileri ateş, titreme ve infüzyon yerinde flebittir (95). Özellikle dozun hızlı verilmesini takiben baş, boyun, toraks bölgelerini içine alan “red man” ya da “red neck” (*flushing*) sendromu görülebilir. Hipersensitiviteye bağlı makülopapüler ya da diffüz eritematöz döküntü gelişebilir. Özellikle cerrahi sırasında hızlı iv infüzyonu takiben şok gelişebilir. Reversibl lökopeni, trombositopeni, eozinofili ve lakrimasyon nadiren bildirilen yan etkileridir. İntravenöz vankomisin kullanımını takiben gelişen *C. Difficile* koliti olguları vardır.

Vankomisin diğer önemli bir yan etkisi nörotoksisitedir. Vankomisine bağlı nörotoksisite kendini 8. sinir (işitme) hasarı ve işitme kaybı ile gösterir. Tinnitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ilk bulgulardır. İlacın kesilmesini takiben işitmede düzelme olabilir. Ancak işitme kaybı genellikle progresif ve kalıcıdır.

Vankomisine bağlı gelişen en önemli istenmeyen etki nefrotoksisitedir. Daha saf olan yeni vankomisin preparatları ile daha az görülmekle birlikte, nefrotoksisite önemli yan etkilerinden biridir ve sıklığı %5-25 oranında bildirilmektedir (96). Sık tekrarlayan kullanım öyküsü, yüksek dozlara ulaşma ve aminoglikozidlerle kombine kullanım olmadığı sürece genellikle toksisite geriye dönüşümlüdür. Önlem için parenteral yoldan yüksek dozda vankomisin kullanımından kaçınılması ve diğer nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanıldığında serum düzeylerinin yakın takibi gerekir (97). Vankomisin ile indüklenen nefrotoksisitenin mekanizması hala tam olarak bilinmez.

2.2.7.Endoftalmi Tedavisinde Vankomisin Kullanımı

Sistemik doz: 3x500 mg intravenöz

Topikal doz: 50 mg/ml damla;

Subkonjonktival doz: 50 mg/ml

İntravitreal doz: 1mg/0.1ml olacak şekilde kullanılır.

2.3.Steroidler

Kortikosteroidler üveit tedavisinde kullanılan ana ilaçlardan biri olup, son 50 yıldır gözle ilgili inflamatuvar olaylarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Halen faydaları ve yan etkiler ile ilgili pek çok görüş olsa da, muhtemelen oftalmoloji pratiğinde en sık reçete edilen ilaçlardan biridir ve gerek güçlü etkileri gerekse hızlı etki etmesi ile halen oküler inflamasyon tedavisinin belkemiğini oluşturmaktadır (98).

2.3.1.Tarihçe

Oftalmolojide kortikosteroidler (KS) yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'in antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış (99), (100), ardından oküler inflamasyon ve neovaskülarizasyonda kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek doz KS'in sistemik yan etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır (101), (102). Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve diğerleri göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir (103).

Attenue tifoid aşısının enjeksiyonunu takiben endojen kortikosteroid salınımının elde edilmesiyle 1950 senesinde Ahrendshorst ve Falls tarafından yabancı proteinlerin sistemik uygulamasının terapötik etkileri tarif edilmiş ve bu uygulamanın geniş bir okuler hastalık spektrumundaki endikasyonları bildirilmiştir. Fakat bu proteinler ile endojen kortizol sentezlenmesinin provakasyonu sonucu bir dizi yan etki ile karşılaşmıştır. Daha sonra ekzojen adrenokortikotropin ve kortizon geliştirilmesini takiben ilacın pek çok antiinflamatuvar hastalıkta kullanımı yaygınlaşmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin enflamatuar oküler hastalıklarda kullanımı ise, Woods tarafından 1950 senesinde ACTH (Adrenokortiko Trofik Hormon) ve kortizon kullanımı ile başarılı sonuçlarını bildirdiği bir vaka serisi ile yaygınlaşmıştır. Bugün kortikosteroidler, özellikle anti-enflamatuar etkilerinden yararlanılmak üzere, topikal, enjektabl ve oral formları hem sık hem de yoğun olarak kullanılan ana ilaçlardır (98).

2.3.2.Genel Özellikler

Glukokortikoidler steroid hormonlar olup insanlardaki en önemli glukortikoid, adrenal korteks tarafından kolesterolden sentezlenen endojen glukokortikoid olan kortizol (hidrokortizon)'dur ve stres faktörü olmadığında günde ortalama 20 mg kortizol salgınır. Kortizolun salgınım hızı ACTH salgınım düzeyine bağlıdır; sabah erken ve yemeklerden sonra en yüksek seviyeye ulaşır. Kortizolun yarılanma ömrü normal koşullarda 60-90 dakikadır. Ağızdan alınan sentetik kortikosteroidler hızla ve tamamen emilirler, karaciğer tarafından metabolize edilirler ve idrarla atılırlar (104). Glukokortikoidler hücre içi fonksiyonlarını yerine getirmek üzere, hedef hücrelerde sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerle kompleks oluşturmak suretiyle etki ederler.

Kortikosteroidler çeşitli sitokinler ve enzimlerin sentezi üzerindeki etkileri ile moleküler düzeyde ve hücresel düzeyde olmak üzere iki tip mekanizma ile immunsupresyon oluşturlar (105). Kortikosteroidler özgül reseptörler ile birleşip bir kompleks oluşturduktan sonra bu oluşan reseptör-molekül bileşimi nükleusa girerek steroid responsif genlerle etkileşir, DNA transkripsiyonunu etkiler ve mRNA üretimini bozar. RNA sentezinin bozulması ise protein sentezi ve hücrenin fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, inflamatuvar sitokinlerin ve diğer mediatörlerin daha az üretilmesine yol açar. Kortikosteroidler aynı zamanda araşidonik asitin (AA) salınımını sağlayan ve PG ile lökotriensentaz yolağının ilk enzimi olan fosfolipaz A2'yi de inhibe eder. Kortikosteroidlerin bağışıklık sistemi üzerinde bu etkileri hem yerel hem de sistemik olarak ortaya çıkar.

Fare, kobay ve tavşanlar steroide duyarlı hayvanlar olarak bilinir ve bu hayvanların lenfositleri steroidler ile lizise uğrar. İnsanlarda ise sitotoksik değildir ve yüksek dozlarda bile immün hücreler yıkıma uğramaz. Bu nedenle immün sistemde oluşturdukları cevap ciddi olsa da geçicidir, doz ve kullanım süresi ile doğrudan bağlantılı olarak karşımıza çıkmaktadır. 24 saat içinde özellikle T hücrelerinin steroid verilmeden önceki seviyelere ulaştığı gözlenmiştir (104). Aslında kortikosteroidler etki gösterdikleri bölgedeki tüm hücreleri etkiler ama esas olarak nötrofiller ve lenfositler üzerindeki etkileri belirgindir.

Kortikosteroidler, kemik iliğinden dolaşıma geçen nötrofil sayısını arttıırırlar fakat bu hücrelerin damar duvarına tutunma (aderans) yeteneklerini ve diapedezi azaltırlar. Böylece nötrofillerde kanda sayıca artma olmasına rağmen bu hücreler inflamasyon bölgesine ulaşamazlar (106). Kortikosteroidlerin kullanımı ile bakterisidal etkinlikte azalma, gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtlarında azalma, lenfokin üretiminde azalma ve erken aşırı duyarlılık yanıtlarında azalma da meydana gelir. Antijen sunan hücrelerin '*Human Lökosit Antijeni*' (HLA) klas-II antijen ekspresyonunu, monosit ve makrofajlarda IL-1 sentezini ve *T-Helper* hücrelerinden lenfokin salınmasını baskılar. Ayrıca dolaşımdaki monositler, eosinofiller ve basofillerin miktarında da azalma olmaktadır (107).

2.3.3.Etkileri

Kortikosteroidlerin genel etkileri (104):

- 1.Siklo-oksijenaz ve lipooksijenaz yolunun inhibisyonu
- 2.T hücreleri intra ve ekstravasküler alanda yeniden dağılırlar (özellikle yardımcı T hücreleri dolaşımın dışında kalır)

3. Kompleman düzeyi azalır
4. Nötrofil kemotaksisi azalır
5. Nötrofillerin kapiller endotele yapışmaları azalır
6. Makrofaj aktivitesi ve makrofaj inhibitör faktörüne cevabı azalır
7. Lokalize ve sirkulasyondaki monosit ve retikülosit hücre sayısı düşer
8. Kapiller geçirgenlik ve hücrel eksudasyonda azalma olur
9. Mast hücreleri, bazofil ve nötrofillerin degranülasyonunun engellenmesi neticesinde histamin, bradikinin, trombosit aktive edici faktör gibi mediatörlerin salınımı azalır

10. Lenfosit proliferasyonu engellenir
11. İnterlökin yapımı azalır
12. PG ve lökotrien (LT) sentezi azalır
13. Hücrel immün cevap baskılanır
14. Yara iyileşmesi gecikir
15. Kemik iliğinin baskılanması suretiyle eozinofil sayısı düşer

Oküler dokulara özel olarak ise (98):

- 1- Kan-aköz bariyerini stabilize eder
- 2- Fibrinoid eksudasyonu sınırlar
- 3- İnflamatuar korneal neovaskularizasyonu inhibe eder
- 4- Fibroblast farklılaşmasını inhibe eder
- 5- Epitel proliferasyonunu inhibe eder
- 6- Göz içi basıncını artırır
- 7- Katarakt gelişimini indükler

Tüm bu etkiler neticesinde inflamasyon bulgularının ortaya çıkması önemli derecede azalır. Fakat aynı antiinflamatuvar ve immün baskılayıcı özellikleri, bazı ciddi yan etkilerinden de sorumludur.

2.3.4. İntravitreal Uygulanan Steroidler

2.3.4.1. Triamsinolon Asetonid

Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilecek seçenek olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin *triamcinolone-acetonide* (TA); diyabetik maküler ödem (DMÖ)'de (108), (109), kalıcı psödotakik kistoid MÖ'de (110), üveitik kistoid MÖ'de (111), santal retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid MÖ'de (112), (108), eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında (113), (114) kullanılmıştır. Yapılan birçok çalışmada intravitreal (İV) TA'nın prezervan madde içermeyen preparatları

tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır (103), (115), (116), (117). İnsanlardaki erken sonuçlar, iatrojenik intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır (115). Modarres ve ark., 40 mg TA içeren 1/3'lük ampülün iatrojenik subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin retina pigment epiteli atrofisini tariflemişlerse de, hastanın en son görme keskinliğini 20/40 olarak bildirmişlerdir (118).

İntravitreal Uygulanan TA Komplikasyonları

-Göz içi basınç (GİB) artışı: GİB 4mg İVTA sonrası görülen en sık komplikasyondur (109, 110, 120, 121). Üç tane geniş seride GİB artışı %25-%41 arasında verilmiştir ve hepsi topikal medikasyonla kontrol altına alınmıştır (119), (120).

Artmış GİB'dan dolayı 1 hastada trabekülektomi uygulanmıştır (121).

-Katarakt: Yapılan bir randomize çalışmada istatistiksel olarak kontrol gurubundan daha yüksek oranda bildirilmese de, katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur ((109), (119).

-Psödohipopiyon: İVTA'nın ön kamaraya migrasyonu sonucu görülen komplikasyondur. En sık psödo fak ve afak hastalarda görülür ve enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkması steril vitrit ve endoftalmi tanısından uzaklaştırır. Periferik iridektomisi olan ve fakik gözlerde de görülebilir.

-Steril Vitrit: Vitrit ve hipopiyonla seyreden, kültür negatif inflamatuvar olaydır. Sadece izlemek yeterlidir. Bu durumu gerçek endoftalmiden ayırmak güçtür. Oranı yalışı %0.87'dir (122).

-Endoftalmi: İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı, %0,87'dir (123). Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir. 8 hastanın 3'ünde ışık hissi negatif olmuştur.

2.3.4.2.İntravitreal Fluosinolon Asetonid

Fluosinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 197 DMÖ olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2/1 oranında tedavi ve kontrol gurupları olarak ayrılmıştır. Tedavi gurubuna 0,5mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında hasta gurubunda %68,7,

kontrol gurubunda ise %27.5 oranında maküler kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Buna karşın ilaç gurubunda %43 katarakt, %8.7 glokom saptanmıştır (124), (125), (126).

2.3.4.3.İntravitreal “*Biodegradable*” Deksametazon Uygulaması

“*Biyodegradabl*” dexametazon (*Posurdex-Oculex DOS*) 700µg olarak uygulanmaktadır. Lazer uygulanmasına rağmen MÖ sebat eden 165 hastaya 700 veya 350µg'lık “*biodegradabl*” dexametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresan kaçacağında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır (124), (127).

2.3.5.Steroidlerin Yan Etkileri

Kortikosteroidlerin hem sistemik hem de topikal uygulamalarını takiben gözde çeşitli yan etkilerle karşılaşılabilir. Öte yandan kortikosteroidlerin sistemik kullanımı sonrası görülen sistemik yan etkileri açısından da uyanık olmak gerekir. Literatürde topikal steroid kullanımını takiben sistemik yan etki gelişimi de 1-2 vakada bildirilmiş olup bu hastalar genellikle sistemik absorpsiyon miktarının vücut kütlesine göre fazla geldiği çocuk hastalardır (128).Oral kortikosteroid kullanımı sırasında en sık karşılaşılan sistemik yan etkiler arasında, yüzde ve vücutta Cushingoid değişiklikler; ay dede yüzü, kilo alınması, yağ dağılımı bozukluğu, gastrointestinal irritasyon, akne oluşumu sayılabilir. Özellikle birlikte non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAID) kullanımı olan olgularda gastrik ülser riskinin 4 kez arttığı bildirilmiştir (129). Bu arada ani ilaç kesilmelerinde adrenal bez baskılanmasına bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Gün aşırı kullanımda bile 15 yaş altı çocuklarda pubertal gelişim bozuklukları tespit edilmiştir. Yine oral steroid kullanan hastalar enfeksiyon, hipertansiyon, sıvı tutulumu, sekonder diabetes mellitus, hiperlipidemi, aterosklerozis, osteoporoz, glokom ve katarakt yönünden sıkı izlem altında tutulmalıdır (128). Daha az rastlanan fakat daha önemli komplikasyonlar steroid tedavisinin kesilmesini veya doz azaltılıp yanına immunosupresif tedavinin eklenmesini zorunlu kılabilir. Bunlar pankreatit, kemiğin aseptik nekrozu, insüline bağımlı diabet, myopati ve psikozdur (107), (105). Kronik oküler inflamasyon nedeniyle sistemik steroid kullanan hastaların izleminde her 3 ayda bir vücut ağırlığı, sistemik kan basıncı ve kan şekeri; senelik lipid profili ve 3. ayın sonunda bir kez, sonrasında ise senelik kemik dansitesi ölçümü bakılmalıdır (129).

Sistemik kortikosteroid kullanımının oküler yan etkileri arasında sekonder glokom, arka kapsüler katarakt, santral seröz korioretinopati, gecikmiş yara iyileşmesi,

iris epitelinde mikrokistler ve papillödem sayılabilir. Topikal kortikosteroid tedavisinin de gözde oluşturduğu birtakım etkiler söz konusu olup bunlardan en çok bilinenlerinden biri katarakt oluşumudur. Katarakt gelişimi doz ve süre ile doğrudan bağlantılıdır. 5mg kadar küçük dozlarda ve iki ay gibi kısa süreler içerisinde bile oluştuğu gösterilmişse de genellikle beklenen 10mg/gün'lük dozun bir yıl süre ile kullanımında katarakt gelişmesidir ve bunun da olma olasılığı %6.4 ile %38 arasında değişmektedir (130).

Oral kortikosteroidlere olduğu kadar inhalasyon yolu ile alınan kortikosteroidlerde de katarakt gelişimi izlenmiş, "*Blue Mountain Eye Study*" de doza ve süreye bağımlı olarak inhale edilen kortikosteroidlerle arka subkapsüler katarakt gelişimi olduğu gösterilmiştir. Steroidlere bağlı katarakt gelişimi için birtakım hipotezler ileri sürülmektedir. Bunlardan bir tanesi steroid molekülünün kendisinin lens içinde lens parçacıklarının lizis artıkları ile kovalent bağlantıya girmesi ve bunun da lens opasitelerine yol açmasıdır. Bir diğer teoriye göre ise steroidler, lens epitelindeki sodyum-potasyum pompasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak, lens içinde su birikmekte ve lens proteinlerinin bozulmasına yol açmaktadır. Bunlardan başka yapılan çeşitli çalışmalarda, steroidlerin ön kamara sıvısında glikoz miktarını artırması, antioksidan olan askorbik asit miktarını düşürmesi, katyon geçirgenliğini artırması, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz inhibisyonu, ribonükleik asit dehidrogenaz inhibisyonu gibi yolların da etkili olabileceği düşünülmüştür. Lens epitelyal hücrelerinde spesifik steroid reseptörleri de saptanmıştır (104), (98). Kortikosteroidlerin katarakt kadar iyi bilinen yan etkilerinden biri de glokoma yol açmalarıdır. Bu konuda da pek çok teori öne sürülmektedir. Trabeküler ağda çok sayıda steroid reseptörü vardır ve bu reseptörlerin uyarılması sonucu karışık bir takım mekanizmalarla hücreler arasında matriks yapısında değişiklikler oluşmakta, Schlemm kanalı endoteli altında amorföz granüler materyal birikmekte, trabeküler aralıklar daralmakta ve artmış dışa akım direnci ile birlikte GİB'da yükselmektedir. Bir diğer teoriye göre ise; steroidler lizozomal enzimlerin glikozaminoglikanları (GAG) metabolize etmesini engelleyerek GAG'ların trabeküler ağda birikimine yol açmakta ve bu yolla göz tansiyonunun yükselmesine neden olmaktadır.

Steroid kullanımı ile oluşan GİB yükseklikleri ortaya çıkan yanıtlara göre "*high responders*", "*moderate responders*" ve "*non-responders*" olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. Burada önemli olan noktalar göz içi basınç yüksekliğinin tüm kullanım şekillerinde de görülebildiği, kullanılan steroidin gücü, sıklığı ve süresi ile ilişkili olduğu, tedavinin kesilmesini takiben GİB'in normale döndüğüdür (107), (104), (98). Katarakt ve glokomun yanı sıra, subkonjonktival enjeksiyondan sonra konjonktiva nekrozu görülmesi ve korneada stromal kalsifikasyonlar gibi yerel yan etkiler de bildirilmiştir. Özellikle fosfat formunda hazırlanmış topikal steroid preparatları ile bant şeklinde

stroma kalsifikasyonu ortaya çıkabilir. Yine topikal steroid uygulanması sonrası tüberküloz, herpes simpleks ve diğer viral, bakteriyel, fungal çeşitli enfeksiyonların aktivasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, midriyasis, ptosis görülebilir. Retina ve koroid embolilerinin oluşması ve santral seröz korioretinopati gelişimi de kortikosteroid tedavisi sırasında oluşan göze ait diğer yan etkiler arasında sayılabilir (107) ,(104).

2.3.6.Endoftalmide İntravitreal Steroid Kullanımı

Her enfeksiyon sürecinde olduğu gibi; vitreus içinde de endoftalmi sırasında bir konakçı cevabı ve buna bağlı yoğun inflamatuvar hücre göçü yaşanmaktadır. Dolayısı ile savunma mekanizmasının az çok devrede olması nedeni ile vitreus içinde çok yoğun bir hücre parçalanması yaşanmaktadır. Bu hücreler mikrobiyolojik ajanlar ve iltihabi hücrelerdir. Bunun sonucunda vitreus içinde çok yoğun hücre kalıntıları, toksik kalıntılar, proteolitik enzimler yer almaya başlar. Bütün bu gelişime paralel olarak vitreus içine verilen antibiyotikler de yoğun bir hücre (mikrobiyolojik ajan) ölümüne yol açarak ortamda toksik değeri çok yüksek bir biyolojik sekestr oluşumunu doğurur. Bunlar bir bakıma, konakçı tarafından inflamatuvar reaksiyon gösterilen antijenlerdir. Gerek bu hücre sekestrinin ve gerekse konakçı cevabın etkinliğinin, başta retina olmak üzere çevre dokulara yaptığı hasarı azaltmak için uygun dozlarda verilecek steroidler önemli bir görev yapmaktadır. Yani mikrobiyolojik ajanı öldürmek, iltihabın geçmesi anlamına gelmemekte, ölü mikrobiyolojik ajanlar ve kalıntıları da iltihap nedeni olarak ortamda bulunmaya devam etmektedirler. Ayrıca steroidlerin, intravitreal antibiyotik dağılımını hızlandırdığını varsayan görüşler de vardır (1).

Endoftalmilerde yıkıcı etki hem enfeksiyonun yol açtığı hasar, hem de vücudun savunma mekanizmalarının buna karşı verdiği immün yanıtın kaynaklandığından, enfeksiyonla birlikte inflamasyonu kontrol edebilmek için endoftalmilerde kortikosteroid ve antibiyotiklerin uyumlu bir şekilde kullanılması gerektiğine inanılmaktadır.

Literatürde intravitreal steroidlerin endoftalmi tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda bir biri ile tutarsız ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Steroidlerin potansiyel dezavantajları arasında enfeksiyon kontrol mekanizmalarını baskılamaları, toksik reaksiyona neden olabilmeleri ve enfeksiyonun progresyonunu maskeleyebilmeleri sayılabilir.

Kortikosteroidler, inflamasyonu ve inflamasyonun retinaya yaptığı hasarı azaltmak için antibiyotik tedavisi ile birlikte topikal, intravitreal ve sistemik olarak kullanılabilir (88). İntravitreal steroidlerin enfeksiyöz endoftalmilerde inflamasyonu baskıladığı ancak görme keskinliği üzerine etkisi olmadığı hatta azalttığı gösterilmiştir (89). Etken olarak fungal patojen şüphesi olan olgularda kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

2.4.Sepsis

2.4.1.Tanım

Sepsis, Yunanca çürüme anlamında olan sözcükten türetilmiştir. Eski çağlarda bir yaranın hava ile temasından sonra çürümesi ve kan akımına katılması ile bu tablonun oluştuğu inancı vardı. *Koch, Pasteur, Semmelweis* ve *Lister* enfeksiyon ile ilgili bilgileri açıkladıktan sonra bu enfeksiyonun sepsise neden olduğu görüşünü ilk ortaya atan kişiler olmuştur. Ondokuzuncu yüzyıldan sonra 1914 yılında Schottmueller çalışmaları ile sepsisin bakteri enfeksiyonuna bağlı olduğu kabul görmeye başlamıştır. Günümüzde sepsis, mikroorganizmaların ve toksinlerinin kan akımının içine girmesi ve genel inflamasyonun konak yanıtı ile birarada olması durumudur. Tablonun ilerideki olumsuz gelişmeleri hastanın çoklu organ yetersizlikleri ve ölüm ile sonuçlandığıdır. ACCP/SCCM konsensus konferansında sepsis, enfeksiyonun oluşturduğu sistemik inflamasyon yanıtı sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. Sepsis, homeostatik denge ile endotel disfonksiyonu kaybına neden olurken peşinden de kardiyosirkülatuar sistemin fonksiyonlarını ve aynı zamanda da hücre içi homeostazisi bozar. Organ disfonksiyonunun ve ölümün nedeni hücre hipoksisi ve apoptozis olmaktadır (131). Sepsisin dört safhası vardır (Tablo 3).

Tablo 3. Sepsinin Safhaları.

SIRS (Systemic Inflammatory response Syndrome)	Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında: ➤ Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ ➤ Kalp hızı >90 atım/dk ➤ Solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ➤ Lökosit $>12.000/\text{mm}^3$ veya $< 4.000/\text{mm}^3$ (ya da %10'dan fazlası immatür)
Sepsis	Açık bir enfeksiyona sistemik yanıt ve beraberinde iki ya da daha fazla SIRS kriteri
Ciddi Sepsis	Sepsisle birlikte organ disfonksiyonu, hipotansiyon veya laktik asidoz, oligürinin eşlik ettiği hipoperfüzyon tablosu ya da ensefalopati
Septik Şok	Sepsise bağlı hipotansiyon ($\text{SKB} < 90\text{mmHg}$ olması veya neden olmaksızın 40mmHg 'dan fazla düşmesi) ve yeterli sıvı resüsitasyonu sağlanmasına karşın, hipoperfüzyon anormallikleri

2.4.2.Patogenez

Ciddi sepsisin abartılmış inflamatuvar yanıtı pro-inflamatuvar sitokinler tarafından sürdürülür. Bu sitokinler, enfeksiyon veya endotoksinlere yanıtta monositler tarafından üretilen TNF- α ve IL-1'dir. Bu pro-inflamatuvar sitokinler, pan-endotelyal dağılmaya ve mikrovasküler hasara neden olur. TNF ve IL-1'in hipotansiyonda sinerjistik rol oynadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak durum bu kadar basit de değildir. Salınan daha birçok sitokinler de işin içine girmekte ve kaskad çok karmaşık bir hal almaktadır. Bu mekanizmalar nedeniyle sitokinleri bağlayan ya da inhibe eden bazı maddeler kullanılmıştır. Sonuçların bazı çalışmalarda başarılı, bazılarında ise başarısız olduğu öne sürülmüştür. IL-1 reseptör antagonistleri ve TNF monoklonal antikolarla yapılan Faz 3 çalışmalarında mortalite azalmamıştır. TNF reseptörlerinin çözünürlüğünün artması ise mortaliteyi artırmıştır. Çünkü endotoksin mononükleer hücrelerdeki reseptörlerle etkileşerek gücünü göstermekte ve pro-inflamatuvar sitokinleri tetiklemektedir. Antiendotoksin çalışmalar da mortaliteyi azaltmamıştır. Yüksek doz kortikosteroidler, nitrik oksid sentaz inhibisyonu yoluyla inflamatuvar sitokinlerin kopyalanmasını azaltarak ve NF- κ B'yi düşürerek sistemik inflamasyonu azaltabileceği gösterilmiştir.

Septik şok klasik olarak pro-inflamatuvar yanıtla ilişkili olmasına rağmen, hem pro-inflamatuvar yanıt, hem de anti-inflamatuvar yanıt bu tablonun patogenezinde rol oynar. Kompansatuvar anti-inflamatuvar yanıt (CARS=*Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome*), pro-inflamatuvar yanıtın başlangıcını izler ve sepsise bağlı ölümden rol oynar. CARS'ta sitokin reseptör antagonistleri ve eriyebilir sitokin reseptörleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin etkilerini nötralize etme kapasitesi olan moleküller inflamatuvar yanıtı zayıflatır. CARS'ın başlaması ile birlikte pro-inflamatuvar sitokinlerden anti-inflamatuvar sitokinlere doğru bir kayma görülür.

Anti-inflamatuvar sitokinler IL-10, IL-4, PGE2, IL-1 ve TNF- α 'nın eriyebilir inhibitörleridir. Lenfosit apoptozisi de CARS'ın bir diğer yüzüdür. Bu tablo bir immün baskılanma durumu oluşturur. CARS güçlü bir anti-inflamatuvar yanıt olduğu için, sepsiste uygulanan anti-inflamatuvar tedaviler derin bir immünsüpresyon ile karşılaşır ve bu nedenle de etkisiz olur. İmmünstimülasyon için uygulanan granülosit koloni-stimüle edici faktör CARS'lı hastalarda etkisiz olmaktadır. Ciddi sepsiste ölüm riskinin en önemli belirleyicilerinden biri de genetik etkenlerdir. Altered gene expression inflamasyonda ve hücrel disfonksiyonda önemli bir rol oynar. Genler sitokin kaskadı, endotelyal adezyon molekülleri ve nitrik oksid sentez inhibitörleri üzerinde etkilidir.

Sıcak şok proteinleri hücre ölümünün veya apoptozisin genetik programlanmasında muhtemelen en önemli rolü oynar. Akut organ disfonksiyonunun gelişimindeki olaylarda hızlandırılmış apoptozis en önemli gerekçedir. Genler tarafından belirlenen tek nükleotidlerin polimorfizmi immün yanıtın belirgin olarak yetersizleşmesi ile sonuçlanır. TNF 2 aleli TNF- α 'nın üretiminde bir polimorfizm yükselticidir. Polimorfizmin eşlik ettiği septik hastalarda ölüm riski yüksektir.

2.4.3.Klinik

Sepsisteki hastalarda tipik olarak ateş, taşikardi, takipne ve lökosit sayısında artış gibi sistemik inflamasyon bulguları vardır. Ciddi sepsiste kardiyovasküler, respiratuvar, renal, metabolik ve hematolojik işlev bozuklukları tabloya eşlik eder. Kardiyovasküler bulgular miyokard depresyonu, taşikardi ve hipotansiyondur. Hipotansiyon (OAB<65mmHg) doku hipoperfüzyonunun göstergesidir. Hipotansiyon olmaması muhtemel bir subklinik hipoperfüzyon olasılığını ekarte ettirmez. Septik şokta yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen hemodinamik desteği sürdürmek için vazoaaktif ajanlara gereksinim vardır. Respiratuvar sistem disfonksiyonları akut akciğer hasarı ve/veya akut respiratuvar distres sendromu sonucu akut solunum yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir.

Sepsise bağlı renal disfonksiyonlar (tipik olarak oligürik renal yetmezlik) olabilir. Tablo tam bir akut böbrek yetmezliği durumuna dönüşebilir. Santral sinir sistemi disfonksiyonları hafiften komaya kadar değişen ensefalopati şeklinde ortaya çıkar. Ensefalopati de kardiyovasküler, solunumsal ve renal yetmezlik gibi mortalitenin belirleyicisi değildir. Sepsiste karaciğer disfonksiyonları kolestazis ile ortaya çıkabilir ve inflamatuvar mediyatörlerin neden olduğu safra kanaliküllerinin işlev bozukluğu sonucu hafif hiperbilirübinemi vardır. Transaminazlarda hafif bir yükselme görülebilir; masif yükselme şok karaciğeri (iskemik hepatit) bulgusudur. Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi görülebilir. Endojen katekolaminler insülin salınımını inhibe eder, glukoneogenez artar; bu da daha önce diyabet olmaksızın glisemik kontrolde yetersizlikle sonuçlanır. Hematolojik bulgular; trombositlerin harap olması ve tüketim koagülopatisidir. Koagülopati tüm ciddi sepsisli hastalarda mevcuttur. Sepsisin tedavisinin ilk 24 saatinde hematolojik işlev bozukluğunun artması yüksek organ yetmezliği ve ölüm riski için belirleyicidir. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesi yüksek mortaliteye işaret eder (132).

2.4.4.Tedavi

Standart sepsis tedavisi; antibiyotik kullanımı, infeksiyon odağının uzaklaştırılması ve genel anlamda destek tedavisinden oluşmaktadır. Sepsiste yararlanılan destek tedavisi; vazoaaktif ajan kullanımı, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon, transfüzyon gibi çok yönlü yaklaşımları içermektedir (133). Sepsiste genel tedavi stratejisi pek çok diğer enfeksiyonda da olduğu gibi etkenin tespit edilip ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Gerekli antibiyotik tedavisi vakit geçirilmeden verilmeli ve hemodinamik açıdan hastayı desteklemek amacıyla hastanın kişisel özelliklerine uygun olarak gerekli sıvı desteği verilmelidir (134).

Sepsiste yeni tedavi yaklaşımları

Konağın immun yanıtını azaltmayı hedefleyen pek çok adjuvan terapi üzerinde çalışılmaktadır. Ancak immünolojik savunma mekanizmalarının son derece karmaşık olması, inflamatuvar süreçte pek çok etkileşimin olması gibi sebeplerle farmakolojik ilerlemeler oldukça zor olmaktadır (134), (135), (136).

Antisitokin Tedaviler

Anti-TNF- α antikorları: TNF- α sepsis patogenezinde anahtar medyatördür. Rekombinant humanize edilmiş fare Anti-TNF- α antikör preparatı (*Remicade* veya *Infliximab*) ve TNF-R: Fc füzyon proteini (*Enbrel* veya *Etanercept*) sepsis tedavisinde denenmiştir (137). Yine sepsisli hastalarda anti-TNF monoklonal antikoru; sitokin düzeylerine etkisi ve güvenilirlik açısından çalışılmış ve güvenilir olduğu, TNF düzeyi artan septik hastalarda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır (138). Sepsis patogenezinde rol oynayan önemli aracı TNF'dir. Randomize, klinik ve çok merkezli çalışmalar incelendiğinde; anti-TNF tedavisinin sepsisteki mortalitenin azaltılmasında yararlı olduğu görülmüştür. 2634 septik hastada fare anti-TNF antikoru kullanılarak yapılan bir çalışmada %3.6 oranında ölümlerin azaldığı gösterilmiştir (139).

Recombinant IL-1 reseptör antagonisti: Sepsis ve inflamasyonda diğer önemli sitokin IL-1'dir. Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti, iki adet büyük faz 3 çalışmaya katılmış olup etkili bulunmamıştır. Halen üzerinde çalışmalar devam etmektedir (138), (139). Kortikosteroidler ve *drotrecogin-A* kullanımda olan immunomodülatör tedavilerdir (134), (140).

2.5.Göze Özgül Bağışıklık Özellikleri

Göz, hem oküler yüzey vasıtasıyla dış çevre ile direk teması olduğu için, hem de internal bölümleri kan kaynaklı patojenlere açık olduğu için sürekli mikroorganizma istilasına maruz kalır. Bu mikroorganizmalara karşı spesifik ve nonspesifik savunma mekanizmaları ile karşı koyulur ve savunma sistemleri hem mekanik hem de kimyasal olarak gözü dış etkenlerden korur. Savunmasının çoğu eksternal yapıların (kapaklar, gözyaşı, konjonktiva, kornea) anatomik ve fizyolojik özelliklerine bağlı iken, yabancı madde bir kez göz içerisine girdiğinde savunma mekanizmaları gözün dış yüzeyinden daha az etkilidir ve yıkıcı etkiler ön plana geçer (141).

Göz içi inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar yanıt temelde iki şekilde; ya antijene özgül inflamatuvar yanıt şeklinde, ya da özgül olmayan inflamatuvar yanıt şeklinde, yani vücudun kendi dokularına karşı gelişen inflamatuvar yanıt şeklinde ortaya çıkmaktadır (107). Van Dooremaal 1870’li yıllarda, genetik olarak vücut ile bağdaşmayan tümör hücrelerinin ön kamaraya transplantı sonucu büyümeye devam ettiklerini, fakat aynı durumun subkutan veya vücudun diğer bölgelerine implantasyon ile izlenmediğini ilk kez deneysel olarak gözlemledikten yaklaşık 60 yıl sonra, 1948 yılında sir Peter Medawar “*immünolojik imtiyaz kavramı*” nı ilk kez ortaya koymuştur.

Ön kamara ile ilgili ilgili immün sapma (ACAID) terimi ise ilk defa 1980’li yıllarda Niederkorn, Streilein ve Shaddock tarafından kullanılmıştır (142), (143). İmmünojenik bir dokunun, immün cevabı yeterli olan bir konakta, uzun bir süre canlılığını koruyabildiği anatomik bölgelere ‘*immünolojik olarak imtiyazlı bölgeler*’ denir. Bu koruyucu mekanizma, normal fonksiyonunun devamı konağın yaşamı için gerekli olduğu bazı özelleşmiş organlara mahsustur. Göz de bunlardan biridir çünkü intraoküler inflamasyon iyi bir görme ile bağdaşmaz. Ayrıca kornea ve nörosensöryel retina gibi dokular yıkıcı bir inflamasyondan sonra kendilerini yenileyemezler. Bu nedenle oküler immün imtiyaz mekanizması patojenlere karşı, görme aksına ve görme için gerekli hücrelere zarar vermeyecek şiddette bir immün koruma sağlanması için gereklidir. Özellikle ön kamara, vitreus kavitesi ve subretinal boşluk gibi bölgelerde ve kornea, lens, pigment epiteli ve retina gibi dokularda varlığı açıkça ortaya çıkan immünolojik imtiyaz mekanizması, gözün ve immün sistemin, anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde özelleşmesi ile ortaya çıkmaktadır (143).

Aslında immünolojik imtiyaz iki ucu keskin bıçak gibidir. Bir tarafta dokuyu işgal eden organizmaya karşı yeterli immün koruma sağlanmaya çalışılırken öteki taraftan bu cevabın konak dokuya hasar verilmemesine çalışılmaktadır.

Göz içinde gelişen inflamatuvar olaylarda sadece göze özgü bazı işlevsel ve anatomik özelliklerin de devreye girmesi ile bağışıklık yanıtı biraz daha karmaşık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ön kamara kapalı bir sistem ve sıvı dolu olması nedeni ile; göz içinde yer alan immün sistem hücreleri arasında haberleşmeyi kolaylaştırıcı bir yapıya sahiptir. Aslında protein içeriği seruma göre daha düşük olmasına rağmen immünsupresif sitokinler, nöropeptidler, kompleman inhibitörleri gibi immün sistemi etkileyecek olan pek çok biyolojik etkenler içerir (107).

Aslında göz içinde yerleşmiş, gelişmiş bir lenfatik sistem yoktur. Bu yüzden ön kamaradaki antijenik maddelerin temizlenmesi trabeküler ağdaki endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından endositoz yoluyla olmakta ve buradan da venöz dolaşıma karışarak dalağa ulaşarak bağışıklık yanıtının oluşma süreci tamamlanmaktadır. Silier cisimdeki aralıklı yapıya sahip kapiller ağ; büyüklüklerine göre bazı parçacıkların geçişine izin verirken, pigmente ve nonpigmente epitel arasındaki hücreler arası sıkı bağlantılar, ön kamaraya makromolekül geçişine daha zorlu bir engel oluşturmaktadır. İriste epitelial tabaka altında, siliyer cisimde ise iki epitel tabakası arasında bol miktarda bulunan Langerhans hücrelerine benzer dendritik hücreler, göz içinde antijen sunan hücre görevini görmekte ve bunlar biraz önce de belirtildiği gibi gözü trabeküler ağ yolu ile terk ederek değişik bir bağışıklık yanıtının oluşmasına yol açmaktadır (144). Öte yandan normal şartlar altında iris, siliyer cisim ve gözün diğer internal yapılarında T veya B hücresi ile granülosit bulunmaz(145).

Vitreusun immün yapısı da ön üveaya çok büyük benzerlikler göstermekte, ama ek olarak vitreusun elektostatik olarak yüklü jel yapısı antijenler için bir depo görevi görebildiği gibi, lökositler için de uygun bir yapışma noktası olarak işlev görebilir. Ayrıca tip II kollajenden zengin olduğu için özellikle bu kollajene karşı bağışıklık yanıtının baskın olduğu hastalıklarda da bir otoantijen görevi de görebilir. Arka üveanın immünolojik özellikleri ise ön üveada olduğu kadar iyi bilinmemektedir. Burada da iyi gelişmiş bir lenfatik drenaj olmamasına rağmen, hem retina hem de koroid, antijen sunan hücreler açısından zengin bir yapıya sahiptir.

Retinanın tüm katları arasında dağılmış olan mikroglia hücreleri çeşitli uyarılar karşısında hem fiziksel özelliklerini değiştirme, hem de migrasyon yapabilme yetenekleri ile iyi bir antijen sunan hücre yeteneğindedirler.

Koroid ve koriokapillaris ise özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler açısından zengin bir yapıya sahiptir. Retina pigment epitelinin, sınıf II MHC moleküllerini içermesi, bu hücrelerin de immünolojik yanıtı oluşturmak üzere T hücreleri ile etkileşime girebildiklerini düşündürmektedir. Bir miktar mast hücresi bulunmasına rağmen

eozinofiller ve nötrofiller normal koşullarda bu bölgede izlenmemektedir. Ancak hastalık koşullarında hemen tüm enflamatuvar hücrelerin katılımı ile inflamasyonun oluştuğu bilinmektedir (107).

Retina

Retinada yer alan parankimal hücrelerden bazıları, örneğin Müller hücreleri T hücre çoğalması için engelleme görevi yapabilir, mikroglial hücreler ise antijene özgül T lenfositlerin apoptozisine neden olabilirler (107). Diğer yandan mikroglia hücrelerinin inflamasyon sırasında kısıtlı da olsa sınıf II MHC antijenlerini eksprese ettikleri gösterilmiştir. Yine retina pigment epitel hücreleri de yüzeylerinde küçük miktarlarda sınıf II MHC antijenlerini gösterirler ve hem antijen sunan hücre olarak, hem de salgıladıkları sitokinler aracılığıyla T hücre proliferasyonunu tetiklerler (144), (146). Subretinal boşluk, gözün bir başka immün ayrıcalıklı bölgesi olarak kabul edilmekte olup; deneysel olarak buraya uygulanan allojenik tümör hücreleri ve ovaalbumin enjeksiyonu ile bu hücrelerin immün cevap ile karşılaşmadan büyümeye devam etmeleri bu düşüncüyü desteklemektedir (147).

Deneysel üveit modellerinin oluşturulması ile ilgili çalışmalar yürütülürken; retinal özütlerin intradermal enjeksiyonu ile göz içinde belirgin olarak inflamasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Burada etken olan antijenin 50.000D ağırlığında fotoreseptörlerin dış segmentinde yer alan, Retinal S antijeni (*arrestin*) adı verilen bir protein molekülü olduğu tespit edilmiştir. Retinal S antijeninin yanı sıra *interfotoreseptör retinoid binding protein* (IRBP), *rhodopsin* ve *recoverin* de deneysel üveit oluşturmada kullanılan antijenik yapıda retina proteinleridir (107), (142), (146). Bir çalışmada hem normal bireylerin, hem de üveitli hastaların retinalarında, etkileşimleri sonrası hedef hücrede apoptoz oluşmasını tetikleyen Fas ve FasL moleküllerinin bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Yine herpes virüsün yol açtığı akut retina nekrozisli bir hastada yapılan korioretinal biopsi örneğinde; Fas ve FasL moleküllerinin çok az miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durum hakkında herpes virüsü tarafından üretimi kodlanan bir proteinin Fas-FasL etkileşimi ile oluşan apoptozisi önlediği ve bunun sonucunda ise lezyon bölgesine yoğun bir lökosit göçü olup çok gürültülü bir inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı ve retina nekrozu geliştiği şeklinde bir hipotez öne sürülmektedir (146).

2.6.Sitokinler

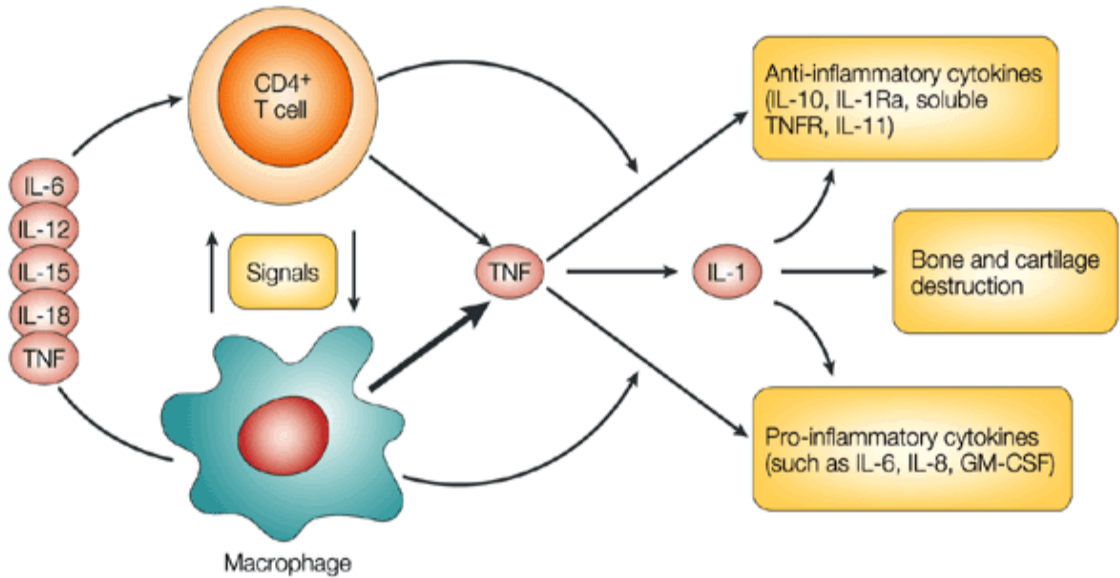
İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salgılandıkları zaman organizmada sistemik (**endokrin**) etkili ve/veya salgılandıkları hücre çevresindeki hücelere (**parakrin**) etkili veya doğrudan salgılandıkları hücreler üzerine (**otokrin**) etkili sitokinler aracılığı ile olur (106), (107). Sitokinler; immünolojik, lokal veya sistemik inflamatuvar ve onarıcı konak cevabını düzenleyen ve hücreler arasında sinyal görevi gören biyolojik mediatörlerdir. Bunlar, lenfositler tarafından salgılandıkları zaman *Lenfokinler*, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandığında ise *Monokinler*, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise *İnterlökin* olarak adlandırılmaktadır. Kemokin deyimi ise kemotaktik ve sitokin parçalarının birleştirilmesiyle üretilmiş olup bunlar, makrofaj ve monositleri enfeksiyon noktasına çekebilen bir grup sitokindir. Kemokinler reseptör aktivasyonu için gerekli olmak üzere N-terminallerindeki sistein kalıntısının lokalizasyonuna göre CC, CXC, C veya CX3C olarak sınıflandırılırlar.

Sitokinlerin molekül ağırlıkları 6.000 ile 60.000 arasında değişmekte olup peptid veya glikoprotein yapıdadırlar. Bunlar genel anlamda biyolojik yanıt değiştirici moleküller olup, çok düşük konsantrasyonlarda bile çok potentsdirler. Tek bir çeşit sitokinin aynı anda pek çok hücre tipi üzerinde büyüme ve farklılaşma gibi multipl etkileri olabilir (141), (148), (149). Sitokinler küçük proteinler olup kendine özgü aminoasit dizilimi ve hücre yüzeyi reseptörü mevcuttur. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etkili olmaktadır.

Sitokinler başlangıçta molekölün biyolojik etkisine göre isimlendirilmiştir. Örneğin lenfositleri aktive eden moleküllere "*interlökinler*" adı verilmiştir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalara göre IL-2'nin lenfositleri aktive ettiği, IL-1'in ise ateş, enflamasyon ve hemodinamik şoka neden olduğu bulunmuştur. IL-1'in biyolojik etkileri TNF'nin etkilerine benzemektedir. TNF, bazı tümörlerde nekroz yapmasına rağmen, primer biyolojik aktiviteleri arasında endotel hücre aktivasyonu, şok ve ölüm yer almaktadır. IL-1 ve TNF primer proinflamatuvar sitokinler olarak bilinmekte ve etkilerinde bir sinerjizm olduğu bildirilmektedir (71). Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hemen tüm sitokinlerin genleri eksprese olmaktadır. Bazı sitokinler konakçı yararına aktivite gösterirken, bazıları ise zararlı olabilmektedir. Sitokinlerle yapılmakta olan tedavilerde çok dikkatli olmak gerekmektedir. Uygulanan sitokinin dozu ve verilme zamanı çok önemlidir.

İnsanlara verilen bazı sitokinlerin primer biyolojik etkileri “proinflamatuvar” ve “antiinflamatuvar” olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Proinflamatuvar grupta; TNF, IL-1, IL-8, IL-9, makrofaj inflamatuvar protein (MIP), *granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör* (GM-CSF) yer alır. Antiinflamatuvar grupta; tranforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 bulunur (71). TNF ve IL-1 proinflamatuvar etki gösterirlerken, bir yandan da diğer proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu indüklemektedirler. IL-8, nötrofil aktive edici protein-1, IL-9 ve MIP nötrofil ve monosit kemotaktik sitokinler olup TNF ve IL-1 en fazla etkilenenler arasındadır (150). Bu sitokinler in-vivo olarak nötrofil migrasyonu ve degranülasyonunu uyarırlar. GM-CSF ve M-CSF primer olarak kemik iliği stimülanıdır, ayrıca nötrofil ve makrofajları aktive ederler ve TNF üretimini arttırırlar.

IL- 4 ve IL- 6 primer olarak B hücre stimülanı olup TNF ve IL-1 üretimini inhibe etmekte ve bu nedenle de antiinflamatuvar grupta yer almaktadır. IL-6 ayrıca hepatik akut faz proteinlerinin sentezini arttırmakta, bu proteinler de lipidleri ve bazı sitokinleri bağlamaktadır. TGF- β bir immunosupresif sitokin olup aynı zamanda IL-1 ve TNF’nin potent bir inhibitörüdür. IL-10 yapısal olarak *Epstein-Bar* virus proteinine bağlı bir sitokin olup lenfosit fonksiyonlarını baskılamakta ve IL-1 için gen ekspresyonunu azaltmaktadır.



Şekil 1. Makrofaj ve CD4-T hücrelerinin sitokinlerle interaksyonu (151). İnflamasyonun merkezinde TNF.

2.6.1.Sitokinlerin Görevleri

1.Lenfoid hücrelerinin aktivasyon, çoğalması ve farklılaşmasını sağlamak (spesifik immünite): IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16.

2.İmmün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak sureti ile regüle etmek: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF- β

3.İnflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak (Nonspesifik immünite)

Proinflamatuvar sitokinler: IL-1, IL-6, IL-8, IFN- α , IL5, TNF, IFN- γ

Kemokinler: IL-8, RANTES ("*regulated on activation normally T-cell express and secreted*"; eosinofil ve monosit kemotaksisi), *monosit kemoatraktan protein* (MCP) 1, 2, 3 (monosit kemotaksisi), *eotaksin* (eosinofil kemotaksisi), makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β) (T, B ile NK hücrelerinin kemotaksisi).

4.Kemik iliğine etki ile hemopoetik regülasyona katılmak: G-CSF, GM-CSF

5.Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınımlarına neden olmak.

Sitokinlerin başlıca yerel ve sistemik etkileri

Yerel etkileri: Endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip inflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu (hücrede solunumsal patlama, serbest oksijen radikalleri salınımı, degranülasyon, fagositoz ve sitotoksikite aktivasyonu), prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımı

Sistemik etkileri: Ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, NK aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışı (152).

2.6.2.Önemli sitokinlerden bazıları

TNF: 1975'li yıllarda, farelerde ve çeşitli in-vitro ortamlarda tümör lizisi yetenegine sahip yapılar olarak tanımlanmıştır.

İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran proteini olup, molekül ağırlığı 17 kd'dur (153). Esas olarak makrofajlar (TNF- α) ve T lenfositler (TNF- β) tarafından sentezlenerek nötrofillerin fagositoz ve öldürme etkinliklerini aktifleştirir. Gözdeki etkisi vasküler geçirgenlikte artış ve mononükleer hücre göçü şeklindedir (107), (148). Antijenin ön kamaraya girmesi ile gelişen inflamatuvar cevapta en erken ortaya çıkan mediatörün TNF- α olduğu düşünülmektedir.

TNF- α , *vazoaktif intestinal peptid* (VIP) sentezini indüklemekte, ICAM-1 ekspresyonunu ve T hücrelerinden IL-10 salınımı arttırmakta ve Fas aracılı apoptozise yönelik hücreleri sensitize etmektedir (154). TNF- α ; adezyon molekülleri ekspresyonunun up-regülasyonu, nötrofil aktivasyonu, kemokin sekresyonunun indüksiyonu ve NF- κ B sinyal iletim yolunun aktivasyonu gibi birçok proinflamatuvar ve immün modulator fonksiyonların medyatörüdür (155). Daha önceleri kaşektin olarak adlandırılan TNF'nin biyolojik özellikleri ve sistemik etkileri büyük ölçüde IL-1'e benzemektedir. TNF, düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir.

TNF'nin alfa ve beta olmak üzere iki yapısal formu mevcut olup TNF- α çoğunlukla monosit/makrofajlardan, TNF- β ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salınmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir. Sağlıklı bireylerde plazma TNF düzeyleri 0-35pg/ml arasında değişmektedir. TNF- α 'nın daha çok iltihabi olaylarda önemli rol oynadığı, enfeksiyöz ajan varlığında veya doku hasarında 4-8 saat içinde TNF artışı gözlenip 16-24 saatte en üst düzeye ulaştığı ve uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği rapor edilmektedir (156). TNF- α geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir ve TNF- α molekülü 157 aminoasit içerir. TNF- α ; IL-1, IL-6, kemokinleri ve TNF'nin kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir. TNF- α ; adezyon molekülleri ekspresyonunun up-regülasyonu, nötrofil aktivasyonu, kemokin sekresyonunun indüksiyonu ve NF- κ B sinyal iletim yolunun aktivasyonu gibi birçok proinflamatuvar ve immün modulator fonksiyonların medyatörüdür (155).

TNF'nin başlıca biyolojik etkileri; anjiogenez, ateş yapıcı etkinlik, hepatositleri etkileyerek akut faz reaktanlarının sentezini uyarmak, nötrofil adezyonunun artması, fibroblast ve mezenşimal hücre proliferasyonu, nöronların çoğalması ve fonksiyonlarının regülasyonu, T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonunun indüksiyonudur. Deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur. Damar düz kasını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. Bu etkiyi prostasiklin ve nitrik oksit (NO) gibi damar genişleticileri uyatarak indirekt yoldan yapar. İntravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır (157). TNF- α , NO sentezinde rol alarak anjiogenezin erken dönemlerinde vazodilatasyona yol açar (158). Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir.

Septik olgularda ise TNF düzeyinin hipotansiyon ve organ yetmezliğinin derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (159). Deney hayvanlarında oluşturulan Gram negatif sepsis ve şokta TNF düzeyinin hızla arttığı gösterilmiş ve bu endotoksin enjekte edilen insanlarda da saptanmıştır (160). Daha sonra yapılan çalışmalarda TNF'nin Gram pozitif sepsiste de üretildiği ve düzeyinin hipotansiyonun derecesiyle paralellik gösterdiği gözlenmiştir (161). Bu tablonun stafilokokal ekzotoksin yokluğunda bile ortaya çıktığının gösterilmesi, TNF yüksekliğinin endotoksin veya egzotoksin salınımından ziyade şok ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

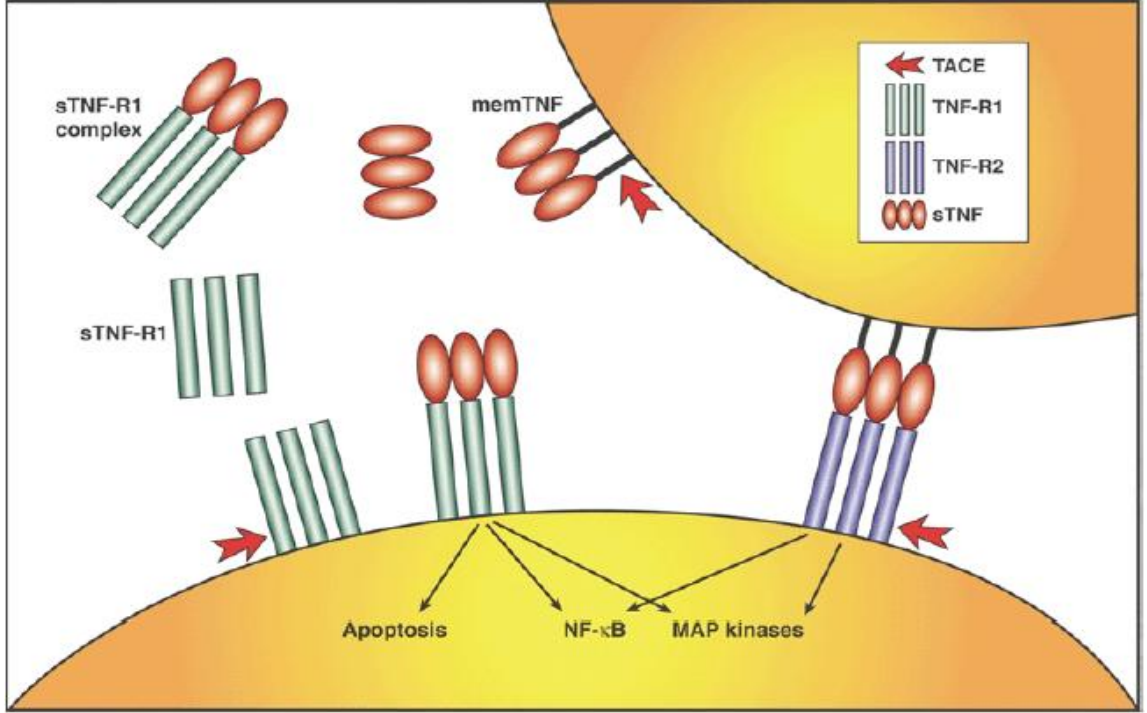
TNF sentezinin kontrolü ve Reseptörleri

Bloke edici siklooksijenaz ve histamin Tip-2 reseptörleri, endotoksin ile uyarılmış TNF sentezini artırırlar. Siklooksijenaz inhibitörleri ve histamin Tip-2 reseptör antagonistleri, histamin ve PG ile sağlanan sitokin sentezinin negatif sinyalini bloke etmektedirler. TNF'nin transkripsiyonu IL-4, IL-6 ve TGF- β ile baskılanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında, lipooksijenaz yolunu bloke eden ajanlar TNF sentezini azaltmaktadırlar. Ayrıca diyetle *eicosapentaenoic* yağ asidi konulmasıyla TNF sentezinde %70 azalma olduğu gösterilmiştir (162). TNF reseptör (TNFR) ailesine ait membrana bağlı reseptörler üzerinden etki gösterir. Her hücre yüzeyinde sayıları 1000 ile 10.000 arasında değişen TNF reseptörleri bulunmaktadır.

TNF reseptörü 80 kD ağırlığında bir glikoproteindir. Etkinliği doza bağımlıdır. TNF- α (kaşektin) ve TNF- β (lenfotoksin) iki form arasında aminoasit homolojisi çok düşüktür (%35), buna karşın reseptörleri ve etki mekanizmaları aynıdır (163). TNF- α prohormon şeklinde membrana entegre halde (memTNF) bulunur. Uyarılara yanıt olarak 26 kD'luk memTNF, bir TNF dönüştürücü enzim (TACE) tarafından yıkılır ve 17 kD'luk solubl TNF monomerleri (sTNF) meydana gelir. Bu monomerlerin 3'ünün bir araya gelmesiyle aktif olan homotrimerik yapı oluşur. Aktif form sTNF, hücre yüzeylerinde kendine uygun reseptöre bağlanmak üzere dolaşıma salınır.

TNF'nin molekül ağırlıklarına göre isimlendirilmiş 2 adet reseptörü vardır. Bunlardan 55kD'luk olan p55 (TNFR1) ve 75kD'luk olan ise p75 (TNFR2) olarak anılmaktadır. P55 birçok biyolojik etkinin başlamasında rol alır, p75'in ise sinyal oluşturucu bir etkisi yoktur, yardımcı reseptör görevi görmektedir. Her iki reseptör transmembran protein sınıfına ait olup ekstrasellüler kısmı TNF ile etkileşim sonucunda membrandan ayrılabilir. Bu özellik, reseptörleri TNF'nin oluşturduğu hasarlayıcı sinyal iletimini engellemeye yöneltmiştir.

Fizyolojik koşullarda bu reseptörlerin bir kısmı çözülmüş halde dolaşımda mevcuttur. Çözülmüş TNF reseptörleri (sTNFR) inflamasyonda dolaşımda artan TNF'yi nötralize etmektedir (Şekil-2) (164), (165).



Şekil 2. sTNF ve memTNF'nin TNF-R1 ve TNF-R2 aracılığı ile interaksyonu ve sinyalizasyon yolağının akışı. Kırmızı ok TACE ile ayrılma noktasını gösterir (166).

TNF'nin Biyolojik Etkileri

İmmünolojik Etkiler: TNF, T lenfositlerde IL-2 reseptör tanımlanmasını artırır ve lenfokin üretimini uyarır. Ayrıca B lenfositlerin çoğalmasına neden olarak antikor üretimini artırır. Makrofaj, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu, nötrofil kemotaksisini artırır. Monosit ve makrofajlarda PG, IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF yapımını uyarır (167).

Hematolojik Etkileri: TNF kemik iliğinde bazı öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılar. Endotelial prokoagülan aktiviteyi artırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açar (168).

Karaciğer Üzerine Etkileri: Ateş ve inflamasyona cevapta önemli rol oynayan akut faz reaktanlarının sentezini artırır. Kompleman C3 ve plazma bakır düzeyini artırırken, plazma demir ve çinko düzeylerini ve sitokrom P-450 düzeyini azaltır (168).

Vasküler Etkileri: Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut tübüler nekroz, yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir.

TNF infüzyonu ile oluşan hipotansiyon doza bağımlıdır (168). Septik şokta TNF; makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 yapımını artırır. Bu iki sitokinin sinerjistik özelliği tetiği çeken ilk mekanizma olup etkilerini bir dizi medyatörleri uyararak gösterirler. Bu medyatörler arasında IFN- γ , IL-6, trombosit aktive edici faktör ve kompleman ilk sıraları almaktadır.

Deney hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF'yi nötralize eden poliklonal antikorların verilmesi ile önlenemediği de gösterilmiştir (167).

Diğer Etkileri: TNF'nin bakteri, virus ve tümör hücreleri üzerine öldürücü etkileri vardır. Kemik dokusunda kollagenazı artırarak kemik rezorpsiyonuna yol açar. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz düzeyini azaltarak lipolizi artırır (167).

İnterlökin 1: Esas olarak makrofajlar tarafından üretilen ve pek çok hedef hücrenin farklılaşmasını ve özgül ürünler sentezlemesini sağlaması yanında; özellikle T Hücrelerini farklılaşma ve IL-2 üretme yönünden etkinleştiren bir proteindir. Endojen pirojen olup SSS üzerine IL-1'in etkisiyle ateş ortaya çıkar. PG sentezi gibi inflamatuvar cevapları indükler, lökositlerin endotel hücrelerinde adezyonunu sağlar ve vasküler geçirgenlikte artış sağlayarak PMNL ve makrofajların bölgeye göçüne neden olur (107), (148), (169), (170).

İnterlökin 2: Esas olarak T-helper hücreler tarafından üretilen bir protein olup T lenfositlerini üreme yönünden uyarır. Bazı üveitlerde tespit edilmiştir.

İnterlökin 4 ve 5: T-helper lenfositler tarafından üretilirler ve B hücrelerinin üreme ve farklılaşması üzerine etkilidirler. IL-4 ayrıca sınıf-II MHC ekspresyonunu artırır. Bu sitokinlerin Ig E üretimini şiddetlendirerek atopik ve vernal konjunktivite önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

İnterlökin 6: Makrofajlar ve *T-helper* lenfositler tarafından üretilirler ve B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, hipotalamusu etkileyerek ateş yapar ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerin üretilmesini tetikler (107), (148), (169).

İnterlökin 8: Monosit, makrofaj, lenfosit, vasküler endotel, dermal fibroblast, keratinosit, hepatosit, retina ve korneanın epitelinden salgınabilir ve PMNL için kuvvetli bir uyarandır (107), (170)

İnterlökin 10 ve 12: Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarına aracılık eden hücreler olan Th1 hücrelerin üremesini düzenler (171), (172). IL-10 sitokin sentezi üzerine inhibitör etkisi mevcuttur (107), (169).

İnterferonlar: Virüs replikasyonunu bloke eden ve birçok immünomodulatör işlev gösteren glikoproteinlerdir. IFN- α lökositlerden, IFN- β fibroblastlardan, IFN- γ ise Th1 lenfositler ve NK hücreler tarafından salgılanır.

IFN- α ile IFN- β güçlü antiviral etkiye sahip iken IFN- γ makrofaj, NK hücresi ve nötrofillerin fagositik etkinliğinin en güçlü etkinleştiricilerindendir. IFN- γ , inflamasyon sırasında ilk üretilen sitokinlerden biri olup deneysel modellerde, T lenfositlerinin retina gibi oküler dokular içine girişi için gereklidir (107), (148).

TGF- β (Transforme büyüme faktörü): Lökositler, T lenfositleri, fibroblast, RPE hücreleri ve silier cisim tarafından üretilmekte olup; gözde ön kamara bağışık sapma düzenleyicisidir. Hem normal, hem inflame oküler sıvılarda bulunur. Yara fibrozisine neden olur. Ayrıca T hücre ve makrofajların inflamatuvar işlevlerini inhibe eder (107), (169).

PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü): Trombositler, makrofajlar ve RPE hücreleri tarafından üretilmektedir. Gözde subretinal fibrozis ve inflamatuvar membranlarda etkin fibroblast proliferasyonuna yol açar.

Substance P: Oküler sinirler ve mast hücreleri tarafından üretilirler. Vasküler geçirgenlik artışı, lökosit göçü, ağrı ve fotofobiden sorumludurlar (107).

2.7.İnfliximab

TNF inhibitörleri ilk kez 1998 yılında FDA tarafından crohn hastalığı tedavisi için ruhsatlanmıştır. 1999 yılında ise bu molekülün erişkin RA tedavisinde kullanımına izin verilmiştir (173). TNF- α 'nın inhibisyonuna yönelik olarak üzerinde en çok durulan iki strateji; anti TNF- α monoklonal ab (mAb) ve solubl TNF- α reseptörleri (sTNFR) ile ilgili olanlardır. Her iki grup ilacın da hem solubl, hem de membrana bağlı TNF'leri bağlamaları ve fonksiyonlarını bu şekilde bloke etmelerine karşın, etki mekanizmaları birbirinden farklıdır (şekil 2). Örneğin, mAb sadece TNF- α 'yı bağladığı için TNF- α ve ona bağlı sitokinlerin aktivitelerini baskılar.

Solubl reseptörler ise TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α 'yı (LT- α) da bağlarlar. Diğer bir fark, anti-TNF mAb TNF- α 'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önleyerek her iki reseptöründe fonksiyonunu bloke etmektedir. Solubl reseptörler ise sadece bir reseptörün özelliklerine sahip olacak şekilde üretilmektedir. Hücre dışı mesafede olan bir TNF- α 'nın soluble reseptör veya mAb ile bağlanması için affinitenin, IgG tipinin, soluble reseptörlerin p75 veya p55 olmasının önemi yoktur. Membrana bağlı TNF- α ile bağlanma ise farklıdır. Membrana bağlı TNF- α tam olarak aktif formda bir sitokindir.

Prokürsör TNF- α , metalloproteaz "*TNF- α Converting Enzyme (TACE)*" tarafından parçalanır ve TNF- α olarak ortama salınır.

TACE makrofaj ve dentritik hücrelerde eksprese olan bir enzimdir ve çok çeşitli mekanizmalarla aktive olmaktadır. T lenfositlerinde ise TACE aktivasyonu etkin değildir. Bu nedenle T hücrelerinde sentez edilen TNF- α 'lar membrana bağlı olarak kalır. Makrofajlarda sentez edilenler ise TACE ile parçalanarak ortama salınırlar. Genel olarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin membran TNF- α eksprese ettikleri, makrofaj ve dentritik hücrelerin ise TNF- α 'yı sekrete ettikleri bilinmektedir. TNF- α 'nın aktif hale gelmesi için trimerik yapı oluşturması gerekir.

Yapılan çalışmalarda, membran TNF- α 'larında trimerik yapı oluşturduğu ve bu nedenle membrana bağlı TNF- α 'larda aktif formda oldukları gösterilmiştir. Membran TNF- α hücre-hücre iletişimde önemlidir. Sitokinlere bağlı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde hücre dışı boşlukta yer alan soluble sitokinden daha çok hücre-hücre arası iletişim ile aktivasyona sebep olan membran sitokinlerinin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bir hastalığın anti-TNF ilaçlar ile etkin tedavisi için membran TNF- α aktivitesinde baskılanması gereklidir (174).

Anti TNF- α monoklonal ab'ların prototipi IgG1 izotipindeki kimerik human/mouse anti TNF- α mAb'dur (cA2; infliksimab). İnsan IgG'li sabit bölge ve insan TNF- α 'a yüksek affinite gösteren **murin anti-TNF** değişken bölgesinden oluşur. İnfliksimab (*Remicade®*), ortalama molekül ağırlığı 149.100D olan şimerik IgG1 κ monoklonal antikorudur. TNF- α 'nın hem solubl hemde transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanır, böylece reseptörlerinin TNF- α 'ya bağlanmasını inhibe ederek etkisini nötralize eder. Yapılan in vitro çalışmalarda membran TNF- α eksprese eden hücrelerin infliksimab ile bağlanması sonucu komplemana bağlı hücre lizisi veya antikora bağlı sitotoksiste ile ölüme gittikleri gösterilmiştir. TNF- β (lenfotoksin)'ya bağlanmaz.

Çok sayıda in vitro incelemede infliximabın TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Infliximab, yapısal insan TNF- α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engeller; hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında, erozyonlu eklemlerin iyileşmesini sağlar. In vivo olarak infliximab, insan TNF- α 'sı ile stabil kompleksler oluşturur, bu süreç TNF- α 'da biyoaktivite kaybıyla paralel gider. İntravenöz infüzyonu takiben yarılanma ömrü 10 gün civarındadır. Doz bağımlı maksimum konsantrasyonu 5mg/kg infliximab infüzyonunu takiben 118 μ g/mL (Cmax) olarak saptanmıştır. Dolaşımdan temizlenmesi 10mL/h hızındadır. 12 hafta sonrasında kanda saptanamayacak kadar düşük konsantrasyondadır. Ancak 10mg/kg intravenöz konsantrasyonda beklenen terapötik konsantrasyon daha uzun süre etkiyi sağlar.

Akut faz inflamasyonda infliximab, C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 seviyelerini hızla düşürür. CRP ve IL-6 seviyeleri 2 haftada normale döner, ancak bazı hastalarda 8 haftaya kadar uzayabilir (175). TNF- α blokajı nedeniyle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır, endotelial hücre geçirgenliğini inhibe ederek lökosit göçünü önler, lökosit ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder ve nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller. Infliximab; fibroblast, endotel hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler ve epitelyal hücrelerin bioaktivitesini inhibe eder (176).

Tedaviye refrakter üveit, Behçet Hastalığı ile ilgili panüveitlerde, RA, psöriazis, sistemik vaskülitler, sarkoidoz ve Crohn Hastalığında intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. RA'li hastaların eklemlerinde TNF- α konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur. RA'de infliximab ile tedavi, inflamatuvar hücrelerin eklemdaki inflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanı sıra, hücresel adezyon, kimyasal çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır (175). İntestinal mukoza biyopsisi ile elde edilen lamina propria mononükleer hücrelerin incelenmesiyle, infliximab tedavisinin TNF- α ve IFN- α ekspresyonu yapabilen hücrelerin sayısında azalmaya yol açtığı görülmüştür. Yapılan ilave histolojik çalışmalar infliximabın, inflamatuvar hücrelerin ince barsakların tutulan bölgelerine infiltrasyonunu ve bu bölgelerdeki inflamasyon belirteçlerini azalttığını göstermiştir (177).

1-20mg/kg dozunda, doz bağımlı olarak etki gösterir. Yarı ömrü 8-10 gündür. İntravenöz olarak 3-20mg/kg dozları arasında uygulanan doz ile serum konsantrasyonu arasında lineer bir ilişki vardır. İlk dozu takiben ikinci ve altıncı haftalarda tekrarlayan infüzyonlar, tahmin edilebilir konsantrasyon zaman profili ile sonuçlanır. Dört ya da sekiz haftalık tedavi aralıklarında 3mg/kg veya 10mg/kg dozlarında sistemik birikim görülmemiştir (176). Kronik venöz yetmezliğe bağlı cilt ülserlerinin 10mg/ml dozunda topikal infliksimab tedavisine iyi cevap verdiği bildirilmiştir (178).

TNF- α inhibisyonu farelerde iskemik retinopatide neovaskülerizasyonu azaltır (179). Anti VEGF ilaçlara cevapsız neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda tekrarlayan intravitreal infliximab enjeksiyonu ile hastalarda düzelme görülmüştür (180). Yüksek doz sistemik steroid tedavisine cevapsız periferik ülseratif keratitli yaşlı bir hastada tekrarlayan intravenöz infliximab tedavisi ile ülserin iyileştiği bildirilmiştir (181). Yine Mooren ülserli tekrarlayan korneal perforasyonlar gelişen, konvansiyel immünsupresyon tedavisine cevapsız bir hastada intravenöz infliximab tedavisi ile başarı sağlandığı görülmüştür (182).

Dirençli korneal inflamatuvar hastalıklarda intravenöz infliksimab ile başarılı sonuçlar alındığını bildiren olgu sunumları bulunmaktadır. Infliximab tedavisinde infüzyon reaksiyonları, yanıt alınamaması, geç infüzyon reaksiyonları benzeri rahatsızlıklara neden olabilir. Özellikle immunsupresyon ile epizodik tedavi uygulanan hastalarda geç dönemde tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayabildiği bildirilmiştir (175). CH tedavisi alırken infliximabın kullanıldığı hastalarda lenfoma nadiren görülmüş olmasına rağmen, bu ilacın malignite oranlarını arttırdığına yönelik henüz elimizde net bir kanıt bulunmamaktadır (183).

Infliximab; TNF- α için spesifik bir monoklonal antikordur. TNF- α 'nın extraselüler, transmembran formlarının reseptörlerine bağlanarak etkisini nötralize eder, hücre içindeki reseptörüne bağlanmasını engeller. TNF- α 'nın programlanmış hücre ölümüne neden olur. RA, CH, Ülseratif Kolit, Ankilozan Spondilit, Psöriatik Artrit, Psöriazis, Behçet Hastalığı gibi hastalıklarda kullanılmaktadır.

Behçet Hastalığı; mukokütanöz, oküler, artiküler, vasküler, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi tutulumu olan kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Yoğun immunsupresif tedaviye rağmen, tekrarlayıcı oküler inflamasyon hastaların %70'inde oluşur ve kalıcı vizyon kaybına neden olur. Behçet Hastalığının oküler tutulumunda sistemik infliximab hızlı ve etkili yeni bir tedavidir. Oküler tutulumun olduğu 5 hastada yapılan çalışmada; sistemik infliximab tedavisi sonrası 24 saat içerisinde retinal infiltrat, vaskülit gibi bulgulara belirgin gerileme, 7 gün içerisinde ise tamamen supresyon görülmüştür (184).

Başarılı ve hızlı etkisi nedeni ile intravitreal infliximab uygulaması gündeme gelmiştir. Her grupta 4 tavşanın olduğu 7 gruba ayrılan bir çalışmada; intravitreal olarak uygulanan 2mg/0.1ml infliximab dozunun güvenilir olduğu gösterilmiştir (185). Güvenilirlik için yapılan benzer deneyler mevcuttur (186). 3 gruba ayrılan 33 tavşan ile yapılan diğer bir çalışmada deneysel olarak üveit modeli oluşturulmuş ve intravitreal 1mg/0.1ml dozunda uygulanan infliximabın etkinliği gösterilmiştir (187). *Anterior chamber-associated immune deviation* (ACAID) çalışmasında normal gözlerde; iriste ve koriokapillariste makrofajlar ve dentritik hücrelerin, retinada ise astrositlerin ve retina pigment epitelinin antijen sunucu özelliği gösterilmiştir.

Bakteriyel endoftalmide ise orbita içerisinde TNF- α , IL-1, IL-6; akut faz yanıtında ise PG ve kollojenazın varlığı gösterilmiştir. İntravitreal infliximab uygulaması güncel bir konudur. İntravitreal uygulamanın güvenilirliği için birçok çalışma mevcuttur.

Kronik non-enfeksiyöz üveiti olan 7 hastanın 10 gözüne 1.5mg/0.15mL dozunda intravitreal infliximab uygulanmış ve belirgin santral maküler ödemi olan, belirgin vizyon kaybı olan non-enfeksiyöz üveitlerde; santral retinal kalınlığı azaltılabileceği, sonuçta görme düzeyini artırabileceği sonucuna varılmıştır (188). Endoftalmilerde intravitreal infliximab uygulamasını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Endoftalmide; orbita içerisinde inflamasyonda merkezi role sahip TNF- α artışı birçok araştırmada gösterilmiştir. Enfeksiyöz endoftalmilerde bakteriyel harabiyetin yanında oluşan inflamasyon sürecinde kötü tabloda büyük önemi bulunmaktadır.

TNF- α sepsis patogeneğinde anahtar medyatördür. Rekombinant humanize edilmiş fare Anti-TNF antikor preparatı (*Remicade* veya infliximab) ve TNF-R: Fc füzyon proteini (*Enbrel* veya *etanercept*) sepsis tedavisinde denenmiştir (137). Yine sepsisli hastalarda anti-TNF monoklonal antikor; sitokin düzeylerine etkisi ve güvenilirlik açısından çalışılmış ve güvenilir olduğu ayrıca TNF düzeyi artan septik hastalarda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır (189). Sepsis patogeneğinde rol oynayan önemli aracı TNF'dir. Randomize, klinik ve çok merkezli çalışmalar incelendiğinde; anti-TNF tedavisinin sepsisteki mortalitenin azaltılmasında yararlı olduğu görülmüştür. 2634 septik hastada fare anti-TNF antikor kullanılarak yapılan bir çalışmada %3.6 oranında ölümlerin azaldığı gösterilmiştir (190).

Bu çalışmada tavşanlarda *S. epidermidis* ile oluşturulan deneysel endoftalmilerde intravitreal infliximab tedavisinin etkinliği incelenmiş; birçok yan etkisi olan intravitreal steroid enjeksiyonu ile ve tek başına uygulanan intravitreal vankomisin enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır. Grupların birindeki tavşan gözlerine ise sadece infliximab intravitreal olarak enjekte edilip histopatolojik inceleme için enfekte olmayan grup olarak alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK) ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Etik Kurulu onayları ile; Göz Hastalıkları, Histoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirildi. 25 adet sağlıklı tavşan çalışmaya alındı. Hepsisi eşit çevre koşullarını paylaştı ve tümü aynı tip yiyeceklerle beslendi. Her gruba aynı hazırlık, anestezi ve cerrahi teknik uygulandı. Klinik gözlem süresinde katarakt, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

3.1. Gruplar

Tavşanlar, her bir grupta 5 denek olacak şekilde randomize 5 gruba ayrıldı ve gruplara göre belirlenen ilaçlar tek doz olarak vitreusa enjekte edildi.

Grup 1: (Sham grubu) Bu grupta 0.1ml (10^3 CFU) *S.Epidermidis* orta vitreusa enjekte edildikten sonra herhangi bir tedavi uygulanmadı.

Grup 2: Bu grupta 0.1ml (10^3 CFU) *S.Epidermidis* orta vitreusa enjekte edildikten 72 saat sonra; 1mg/0.1ml vankomisin (*Vankomisin®*, *Abbott, Türkiye*) vitreusa enjekte edildi.

Grup 3: Bu grupta 0.1ml (10^3 CFU) *S.Epidermidis* orta vitreusa enjekte edildikten 72 saat sonra; 1mg/0.1ml vankomisin ve 1mg/0.1ml deksametazon vitreusa enjekte edildi.

Grup 4: Bu grupta 0.1ml (10^3 CFU) *S.Epidermidis* orta vitreusa enjekte edildikten 72 saat sonra; 1mg/0.1ml vankomisin ve 2 mg/0.1 ml (güvenilir doz) infliximab (*Remicade 100 mg*, *Schering Plough, United States*) vitreusa enjekte edildi.

Grup 5: Kontrol/nonenfekte grup olarak çalışmaya alındı.

Başka bir gruptaki tavşan gözlerine sadece 2mg/0.1ml infliximab enjekte edilip histopatolojik inceleme için enfekte olmayan grup olarak alındı.

3.2. Organizmanın Hazırlanması

Çalışma kapsamında kullanılan *S.epidermidis* suşu klinik izolatlardan elde edilmiştir. İlgili izolat klinikten laboratuvarımıza gönderilen sepsis ön tanılı hastaya ait kan kültürü izolatıdır. Otomatize kan kültürü sistemimizde 24 saat içerisinde üreyen suş saflaştırıldıktan sonra; hem *konvansiyonel* hem de *Vitec* otomatik bakteri izolasyon sisteminde tanımlandı.

Kullanılan izolatin antibiyotik disk duyarlılık profilinde metisilin ve vankomisin direncinin olmadığı görüldü. İzolatın %5 (*blood sheep agar*) koyun kanlı agar besiyerindeki 24 saatlik saf kültüründe $2.5 \text{ ml} \times 10^3$ colony-forming units (CFU) olacak şekilde, *Mc Farland* eşeline uygun olarak bakteri süspansiyonları inokülasyon amaçlı hazırlandı.

3.3.S.epidermidis Deneyisel Endoftalmi Hayvan Modelinin Oluşturulması ve İnfliximab, Vankomisin, Deksametazon İntravitreal Yoldan Uygulanması

Çalışmada 25 adet tavşan kullanıldı. Tavşanlara 50mg/kg i.m *ketamin hidroklorid* kullanılarak laboratuvar masasında anestezi uygulandı. Anestezi uygulamasını takiben, *S. Epidermidis* endoftalmi modeli oluşturmak için hazırlanan süspansiyonlardan 0.1ml (10^3 CFU *S.Epidermidis*) (191) korneal limbustan 2mm uzaklıktan (*pars plana*) 30G enjektör ile tavşanların sağ gözlerine intravitreal olarak orta vitreusa enjekte edildi. Hemen bir başka steril 30G enjektör ile parasentez yapılarak göz içi basıncı normalize edildi. Takiben göz içi basıncı kontrolleri yapıldı.

1.Gün yapılan muayenede; tavşanların sağ gözlerinde konjonktival ödem ve hiperemi, korneal ödem görüldü. 2.gün biomikroskopi ile tüm gözler muayene edildi. Tüm tavşanların sağ gözlerinde; kapak ve konjonktiva ödemi, konjonktival hiperemi ve reaksiyon, korneal ödem, iriste belirgin hiperemi ve vitreusların bulanık olduğu; deneysel endoftalmi tablosunun oluştuğu görüldü, fotoğraflar alındı.

4.gün biomikroskopik muayene tekrarlandı ve fotoğraflar alındı.

Yine 4.gün 2.Gruptaki tavşanların sağ gözlerine 1mg/0.1ml vankomisin korneal limbustan 2mm uzaklıktan (*pars plana*) 30G enjektör ile intravitreal olarak enjekte edildi.

3.Gruptaki tavşanların sağ gözlerine 1mg/0.1ml vankomisin ve 1mg/0.1ml deksametazon korneal limbustan 2mm uzaklıktan (*pars plana*) 30G enjektör ile intravitreal olarak enjekte edildi.

4.Gruptaki tavşanların sağ gözlerine 1mg/0.1ml vankomisin ve 2mg/0.1ml infliximab korneal limbustan 2mm uzaklıktan (*pars plana*) 30G enjektör ile intravitreal olarak enjekte edildi.

Bir gruptaki tavşan gözlerine sadece 2mg/0.1ml infliximab korneal limbustan 2mm uzaklıktan (*pars plana*) 30G enjektör ile intravitreal olarak enjekte edilip, histopatolojik inceleme için çalışmaya alındı.

5.Gün ve 6.Gün gözler tekrar muayene edildi. 7.Gün biomikroskopik muayeneler yapılarak fotoğraflar alındı.

9.Gün tüm grupta; deney süresi tamamlanan tavşanlara ötenazi uygulanarak enükleasyon yapıldı. Enükle edilen gözler hızla %10'luk formaldehit içerisinde konularak histopatolojik inceleme için laboratuvara iletilmiştir.

3.4. Klinik Değerlendirme

Endoftalmi bulgularının başlamasından itibaren indirekt oftalmoskopi ve biomikroskop kullanılarak tedavi bitimine kadar tavşanların ön ve arka segmentlerinin muayeneleri yapıldı. Klinik gözlemlerde denekler endoftalminin bulguları olan; kapak ve konjonktiva ödemi, hiperemi, eksüda, korneal bulanıklık ve opasite, iriste hiperemi, damarlardaki angorjman, sineşi, pupilin durumu, vitreusun inflamasyonu ve fundusun izlenebilirliğine göre ayrı ayrı değerlendirilip her denek için endoftalminin şiddeti belirlendi.

Günlük muayene bulguları kaydedilerek Pleyer ve ark.'larının tarif ettiği şekilde tedavilerin etkilerini değerlendirmek için konjonktiva, kornea, iris ve vitreustaki inflamasyon şiddetine göre tavşan gözlerinin 0-3 arasında bir değerle klinik skorlanması (Tablo 4) yapıldı (192).

Tablo 4. Endoftalminin klinik derecelendirme ile skorlanması.

Klinik Derecelendirme				
Skor	Konjonktiva	Kornea	İris	Vitreus
0	Normal	Şeffaf	Normal	Şeffaf
1	Hafif ödem	Fokal ödem	Hafif hiperemi	Viterus bulanık
2	Ödem ve hiperemi	Diffüz ödem	Belirgin hiperemi	Fundus detayı (-)
3	Yoğun reaksiyon	Opak	Sineşi ve irregülerite	Fundus reflesi (-)

3.5. Ötenazi

İlaç uygulamalarının ve günlük klinik gözlemlerin bitiminde; 9.Gün tüm gruplarda; deney süresi tamamlanan tavşanlara ötenazi uygulanarak enükleasyon yapılmıştır. Ötenazi 100mg/kg dozunda tiopental sodyum'un (*Pentothal sodium, Abbott*) intraperitoneal enjeksiyonu ile yapıldı ve bu şekilde sakrifiye edildi. Takiben histopatolojik inceleme için gözler enükle edildi ve hızla %10'luk formaldehit içerisinde konularak histopatolojik inceleme için laboratuvara iletildi.

3.6.Histopatolojik Değerlendirme

Parafin Kesitlerde Konvansiyonel Işık Mikroskop

Tüm gruplardaki tavşanlardan alınan gözler %4'lük formaldehit içerisinde 48-72 saat fikse edildikten sonra aşağıda belirtilen sıra ile doku takip işlemine alındı.

1. Akarsuda yıkama (4 saat)
2. %70'lik alkolde (*Merck*)[®] 1 gece bekletme
3. %80'lik alkolde 1 saat bekletme
4. %96'lık alkolde 1 saat bekletme
5. %96'lık alkolde 1 saat bekletme
6. %100'lük alkolde 1 saat bekletme
7. %100'lük alkolde 1 saat bekletme
8. Ksilende (*Merck*)[®] 10 dakika bekletme
9. Ksilende 10 dakika bekletme
10. Ksilende 10 dakika bekletme
11. Ksilen + boncuk parafin (*Merck*)[®] 60°C'lik etüvde 1 saat bekletme
12. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 1 saat bekletme
13. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 2 saat bekletme.

Dokular parafin bloklara gömülerek kesit alınması işlemlerine hazır hale getirildi. Parafin bloklardan mikrotom (*Leica RM2125RT*) ile 5 µm'lik kesitler cam lamalar üzerine alındıktan sonra aşağıda sıralanan işlemlere tabi tutularak boyama işlemi gerçekleştirildi.

1. 60 °C'lik etüvde bir gece bekleme
2. Ksilolde (20 dak.) bekletme
3. Ksilolde (10 dak.) bekletme
4. İki ayrı %96'lık alkol serisinde (5 dak.) bekletme
5. %80'lik alkolde (10 dak.) bekletme
6. Çeşme suyunda (1 dak.) yıkama
7. Hemotoksilen boyasında (10 dak.) bekletme
8. Asit-alkol karışımına batırılıp çıkarma
9. Eozin solüsyonunda (1 dak.) bekletme
10. Çeşme suyunda (1 dak.) yıkama
11. %80'lik alkolde (10 dak.) bekletme
12. İki ayrı %96'lık alkol serisinde (10 dak.) bekletme
13. Ksilol serilerinde (20 dak.) bekletme
14. Entellan ile kapatma işlemi gerçekleştirildi.

İncelemeye hazır hale gelen kesitler, *Olympus BH 40* marka kamera ataçmanlı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi.

H&E ile boyanan kesitlerde, kornea ve limbus, siliyer cisim, koroiddeki inflamasyon düzeyi, ön kamera ve vitreustaki fibrin, eksüdasyon ve nötrofil varlığına göre değerlendirilip ayrı ayrı skorlandı ve toplandı. Daha sonra her denek için endoftalminin şiddeti belirlendi. Histopatolojik inceleme skorlaması Meredith ve arkadaşlarına göre yapıldı (193) (Tablo 5).

Tablo 5. Histopatolojik skorlama skalası

Skor	Kornea ve limbus	Ön kamara	Siliyer cisim	Vitreus	Koroid	Retina
0	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Dekolman yok
1	Hafif inflamasyon	Fibrin, eksüda, hafif inflamasyon	Minimal inflamasyon	Yalnız fibrin ve eksüda	Hafif inflamasyon	Kısmi dekolman
2	Orta düzeyde inflamasyon	Fibrin,eksüda,orta düzeyde inflamasyon	Orta düzeyde inflamasyon	Kısmi infiltratla dolu	Orta düzeyde inflamasyon	Segmental dekolman
3	Şiddetli inflamasyon	Şiddetli inflamasyon	Şiddetli inflamasyon	Komple infiltratla dolu	Şiddetli inflamasyon	Total dekolman

3.7.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler *SPSS 17.0 software* programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar ve önem seviyeleri *one-way variance analiz (ANOVA)* testi ile belirlendi ve $p < 0.05$ seviyesindeki sonuçlar önemli kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda *Duncan çoklu karşılaştırma* testi uygulandı (194).

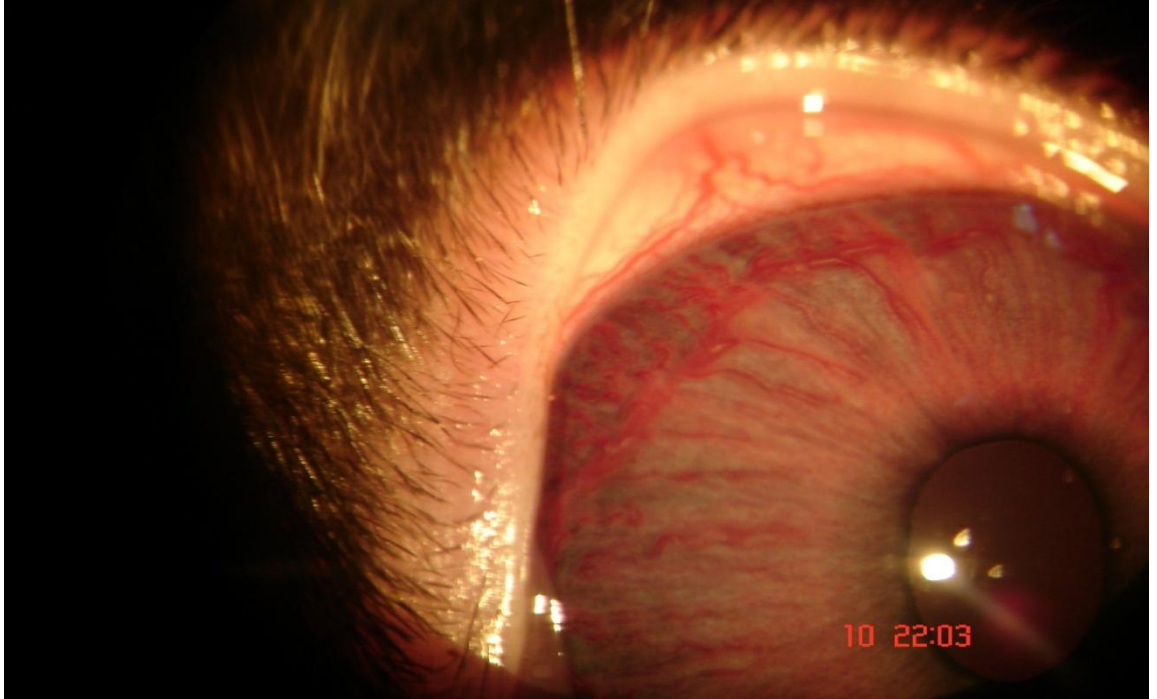
4. BULGULAR

Çalışma süresince tavşanlar her bir grupta 5 denek olacak şekilde; Grup 1 (Sham-endoftalmi grubu), Grup 2 (endoftalmi+intravitreal vankomisin grubu), Grup 3 (endoftalmi+intravitreal vankomisin ve deksametazon grubu), Grup 4 (endoftalmi+intravitreal vankomisin ve infliximab grubu), Grup 5 (kontrol/nonenfekte grup) olarak değerlendirilmiştir.

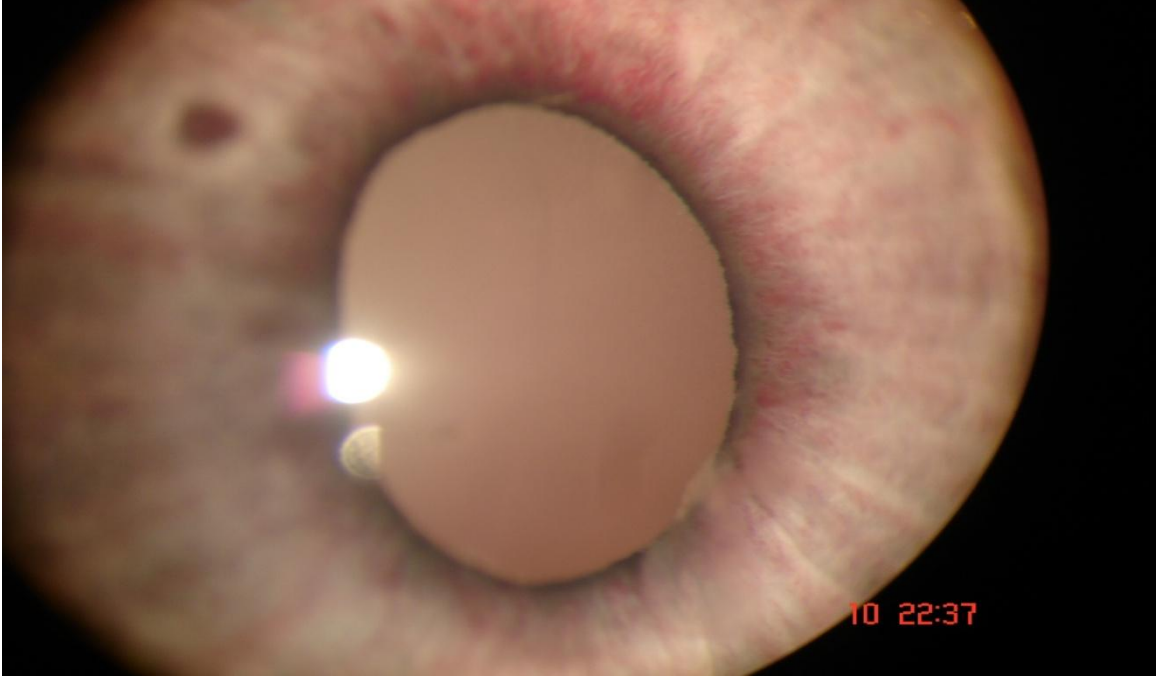
4.1.Klinik Bulgular

S.Epidermidis inokülasyonundan sonra 1.gün yapılan klinik değerlendirmede konjonktival ödem ve hiperemi, korneal ödem görüldü. 2.gün biomikroskopi ile tüm gözler muayene edildi. Tavşanların sağ gözlerinde kapak ve konjonktiva ödemi, konjonktival hiperemi ve reaksiyon, korneal bulanıklık ve opasite, iriste belirgin hiperemi ve vitreusların bulanık olduğu; deneysel endoftalmi tablosunun olduğu görüldü, fotoğraflar alındı.

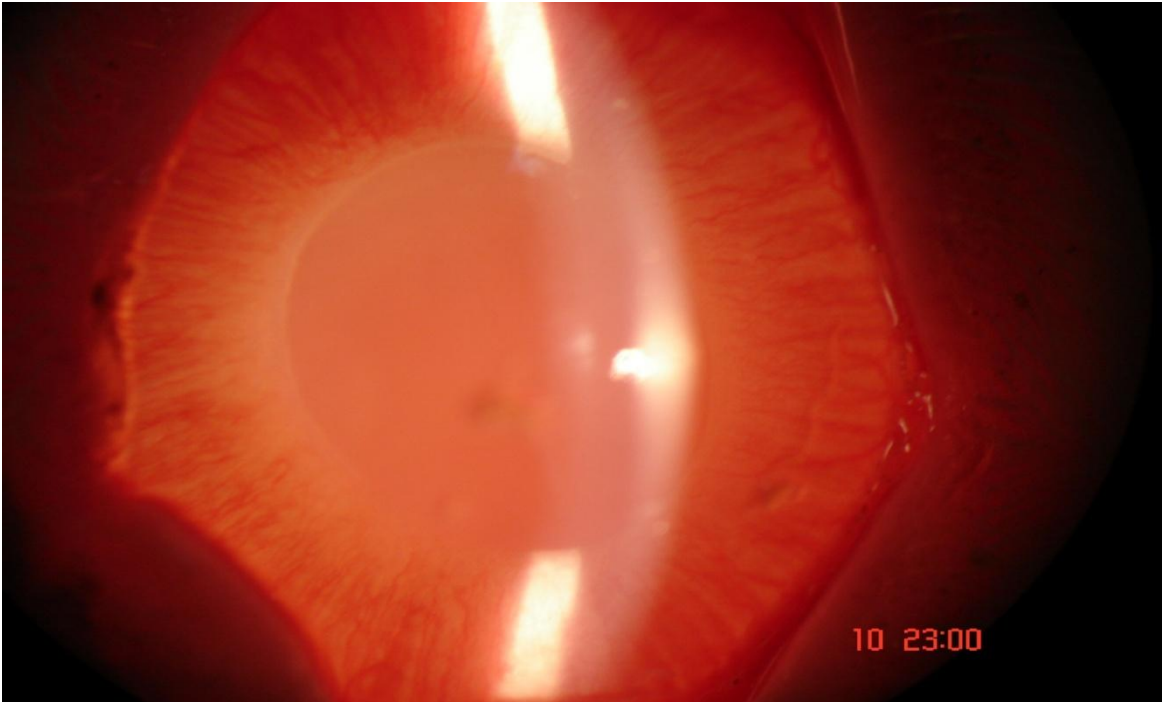
Endoftalmi tablosu oluştuktan sonra rastgele seçilen bazı deneklerin klinik görünümü:



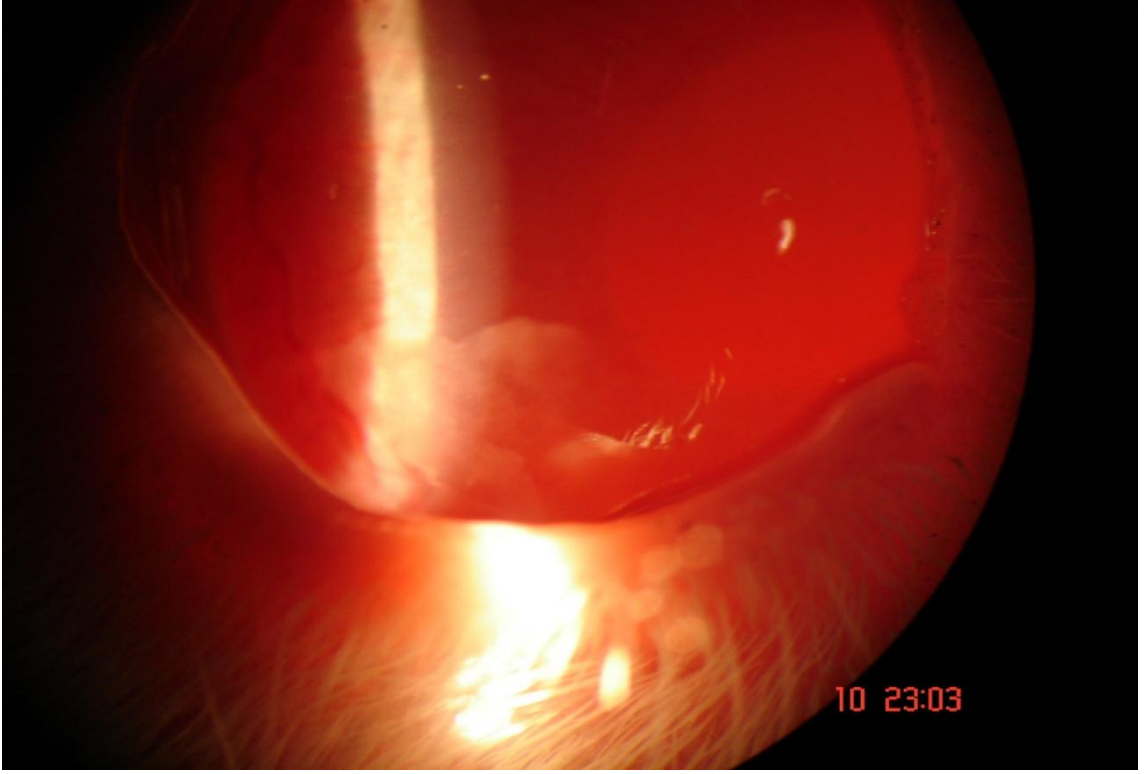
Şekil 3. Endoftalmi tablosu oluştuktan sonra; iriste belirgin vasküler yapılar görülmekte.



Şekil 4. Ön kamarada reaksiyon, iristeki vasküler yapılar belirgin, vitreusun bulanık olduğu endoftalmi tablosu.



Şekil 5. Korneal ödem, ön kamarada yoğun reaksiyon, vitreus bulanık olarak görülmekte.

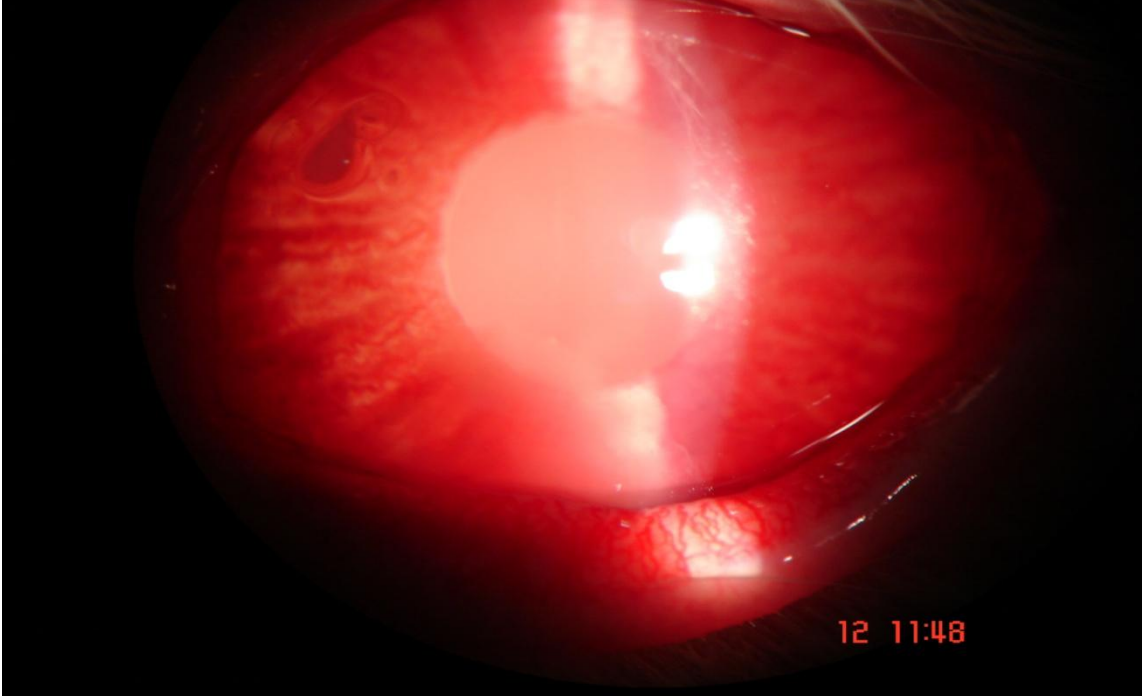


Şekil 6:Kornea ödemli, ön kamarada yoğun reaksiyon; ağır endoftalmi tablosu görülmekte.

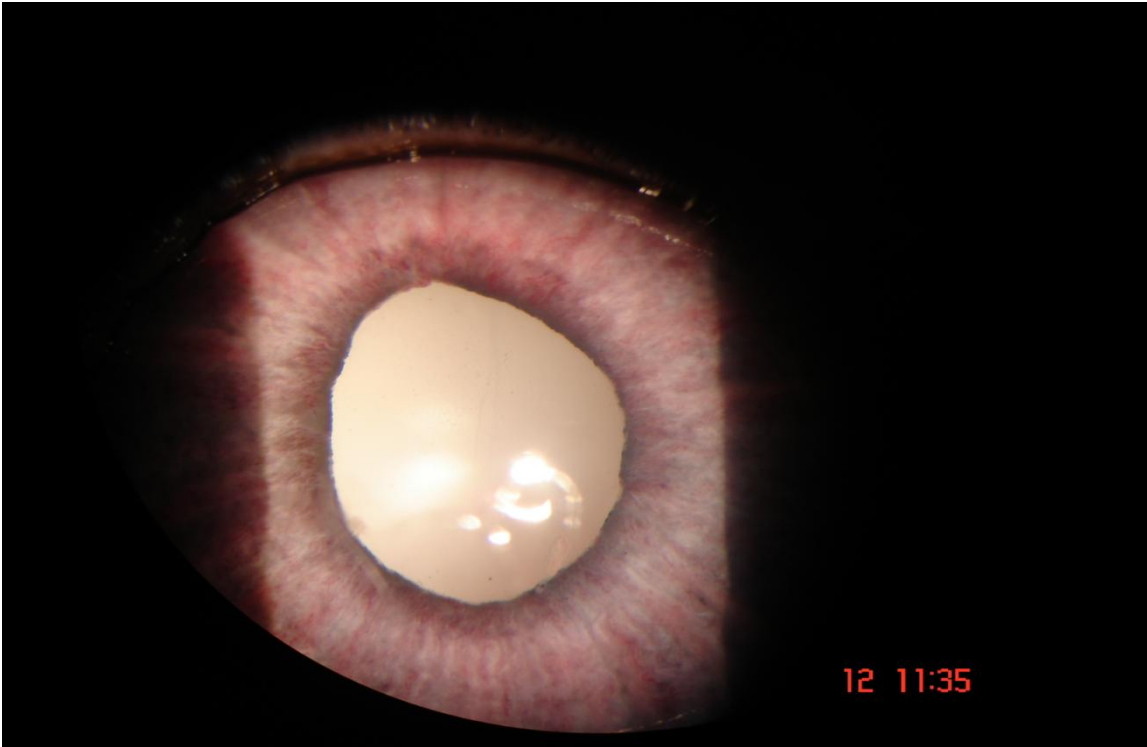
4.gün biomikroskopik muayeneler tekrarlandı ve fotoğraflar alındı:



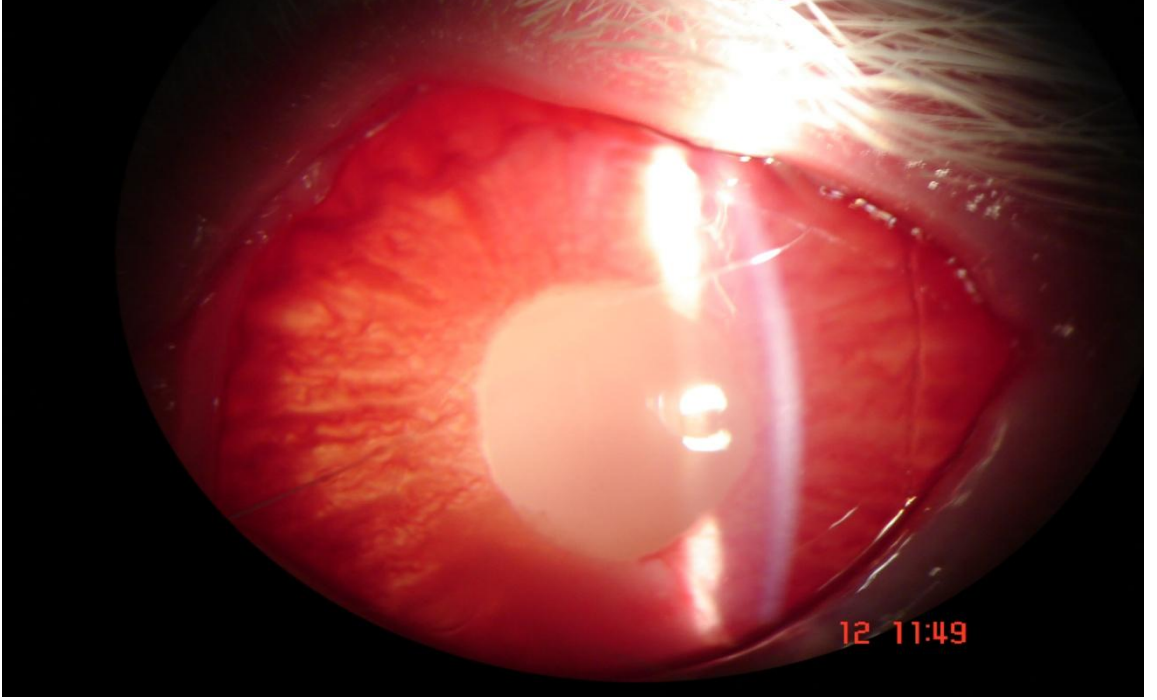
Şekil 7. Kapak aralığında sekresyon, vasküler yapılar belirgin, fundus reflesi seçilememekte.



Şekil 8. Kornea ödemli, ön kamarada yoğun reaksiyon, vitreus yoğun olarak görülmekte.



Şekil 9. Vasküler yapılar belirgin, fundus reflesi alınamamakta.



Şekil 10. Kornea ödemli, vasküler yapılar belirgin, ön kamarada yoğun reaksiyon, vitreus yoğun olarak görülmekte.

Yine 4.gün 2.Gruptaki tavşanların endoftalmi olan sağ gözlerine 1mg/0.1ml vankomisin intravitreal olarak enjekte edildi.

3.Gruptaki tavşanların endoftalmi olan sağ gözlerine 1mg/0.1ml vankomisin ve 1mg/0.1ml doksameton intravitreal olarak enjekte edildi.

4.Gruptaki tavşanların endoftalmi olan sağ gözlerine 1mg/0.1ml vankomisin ve 2mg/0.1ml infliximab intravitreal olarak enjekte edildi.

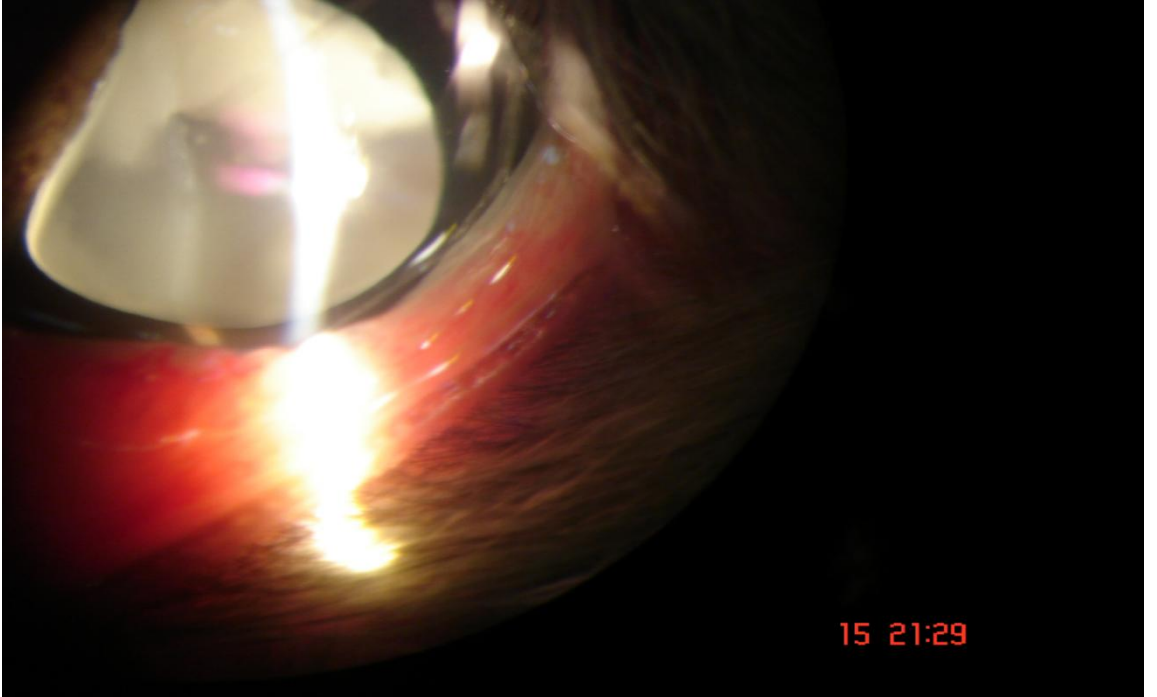
5.gün ve 6.gün klinik muayene tekrarlandı.

7.gün biomikroskopik muayeneler yapılarak fotoğraflar alındı.

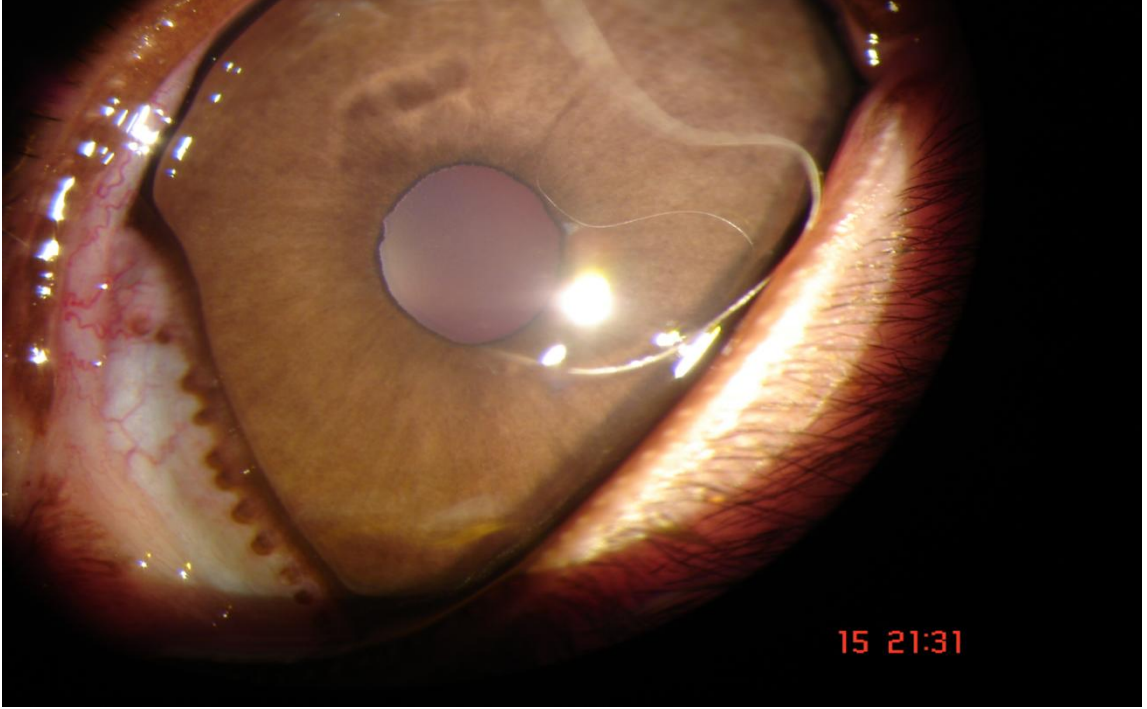
7.gün rastgele seçilen bazı deneklerin klinik görünümü:



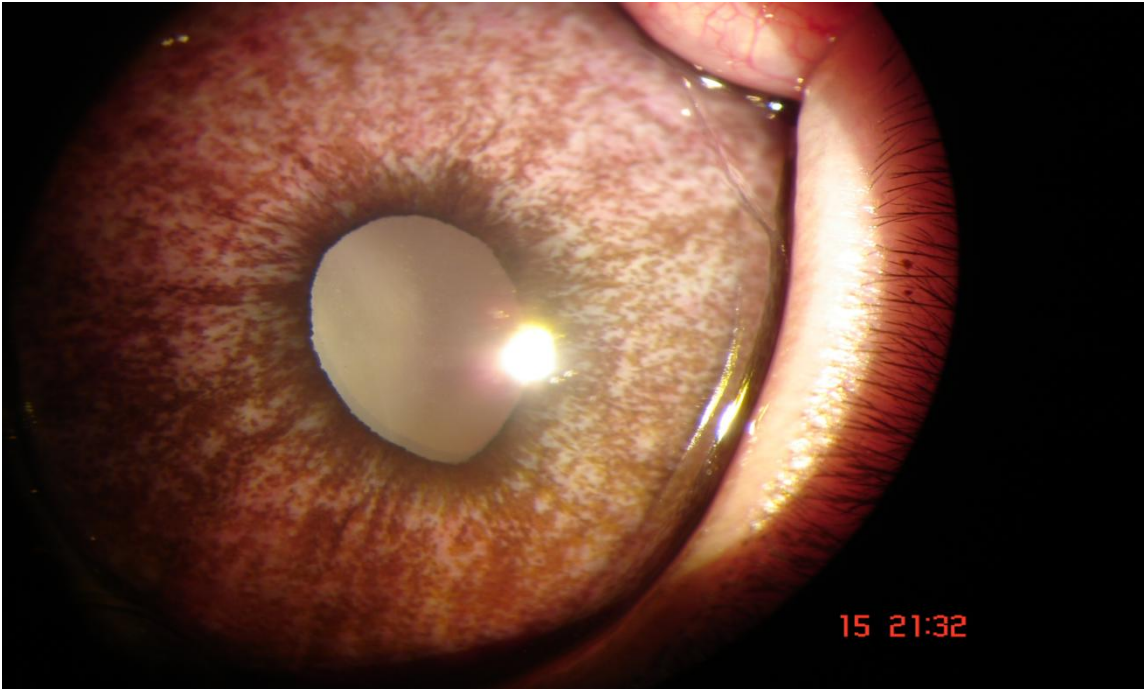
Şekil 11. Tedavi sonrasında kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, fundus reflesi seçilebilmekte.



Şekil 12. Kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, vitreustaki yoğunluk azalmış, fundus reflesi alınmaya başlanmış.



Şekil 13. Kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, fundus reflesi seçilebilmekte.



Şekil 14. Kornea saydam, ön kamarada reaksiyon yok, fundus reflesi seçilmeye başlamış.

Klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik olarak yapılan skrolama sonucunda ortalamalar alındığında; Grup 2-vankomisin grubunda ortalama klinik skor 7.6, Grup 3-vankomisin+dexametazon grubunda ortalama klinik skor 6, Grup 4-vankomisin+infiximab grubunda ise ortalama klinik skor 5.8 bulundu. Vankomisin+İnfiximab verilen grubun sadece vankomisin verilen ve vankomisin+dexametazon verilen gruba göre daha düşük ortalama klinik skora sahip olduğu görüldü.

Ortalama Klinik Skrolama:

2.Grup (vankomisin): Ortalamalar alındığında; konjonktival skor 4/3, korneal skor 5/3, iris skoru 5/3, vitreus skoru (3+)

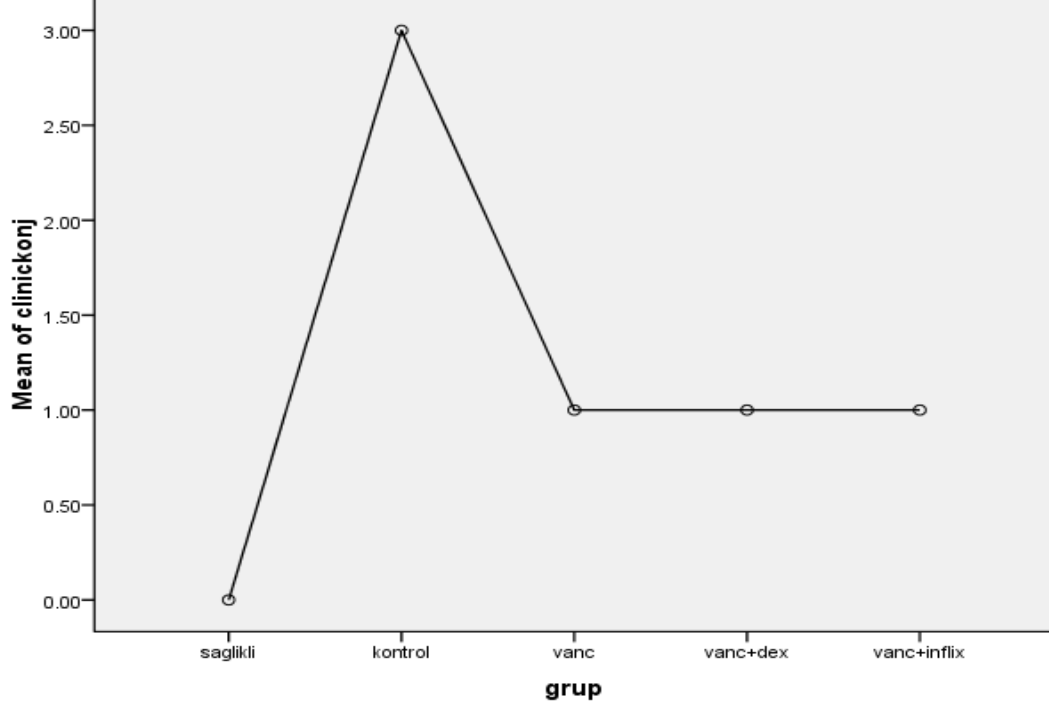
3.Grup (vankomisin + dexametazon): Ortalamalar alındığında; konjonktival skor 1, korneal skor 1, iris skoru 5/3, vitreus skoru (7/3)

4.Grup (vankomisin + infliximab): Ortalamalar alındığında; konjonktival skor 4/3, korneal skor 1, iris skoru 1, vitreus skoru (5/2) olarak bulundu.

Tablo 6. Gruplardaki klinik skorların istatistiksel olarak karşılaştırılması.

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Clinic Konjonctiva	Between Groups	14.400	4	3.600	.	.
	Within Groups	.000	10	.000		
	Total	14.400	14			
Clinic Cornea	Between Groups	14.667	4	3.667	55.000	.000
	Within Groups	.667	10	.067		
	Total	15.333	14			
Clinic Iris	Between Groups	14.400	4	3.600	27.000	.000
	Within Groups	1.333	10	.133		
	Total	15.733	14			
Clinic Vitreus	Between Groups	18.400	4	4.600	8.625	.003
	Within Groups	5.333	10	.533		
	Total	23.733	14			

Klinik olarak gruplar konjonktiva açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

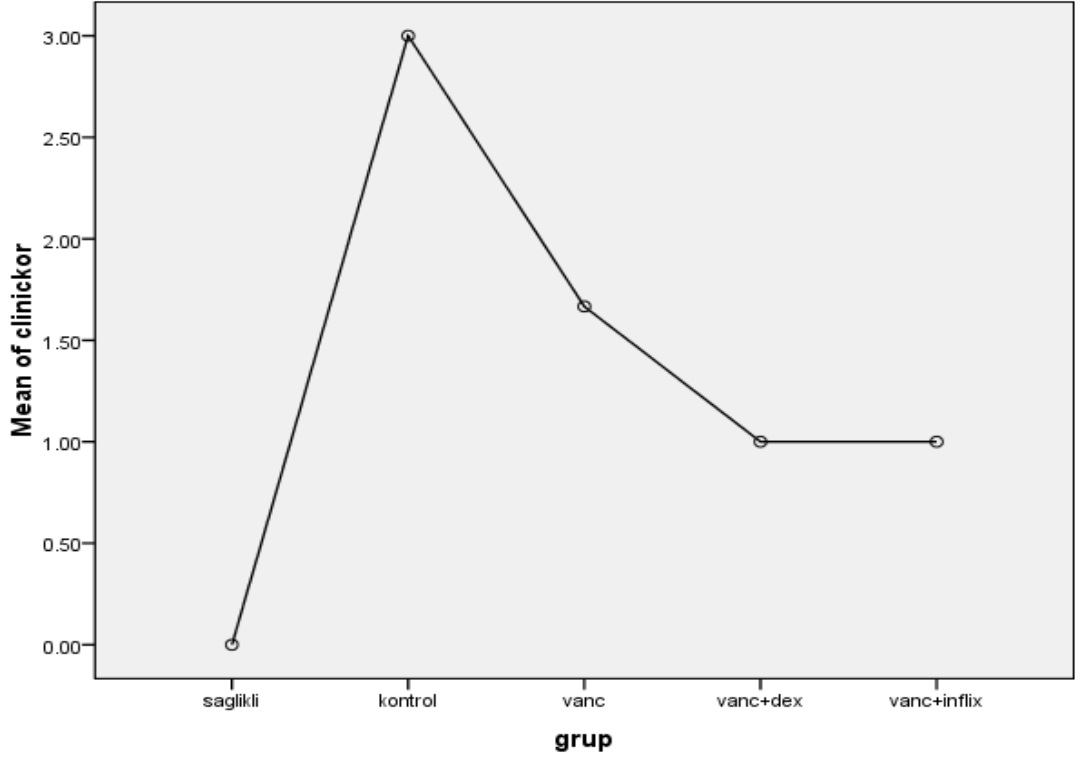


Şekil 15. Gruplardaki klinik konjonktival skorların karşılaştırılması.

Klinik olarak gruplar kornea açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Çoklu karşılaştırma testi Duncan yapılarak gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vankomisin+dexametazon ve vankomisin+infiximab gruplarının birbiri ile eşdeğer olduğu, vankomisin grubundan ise istatistiksel olarak çok önemli farkın olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tablo 7. Gruplardaki klinik kornea skorlarının karşılaştırılması.

Klinik Kornea					
Duncan ^a					
Grup	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Sağlıklı	3	.0000			
Vankomisin+Deksametazon	3		1.0000		
Vankomisin+İnfiximab	3		1.0000		
Vankomisin	3			1.6667	
Kontrol	3				3.0000

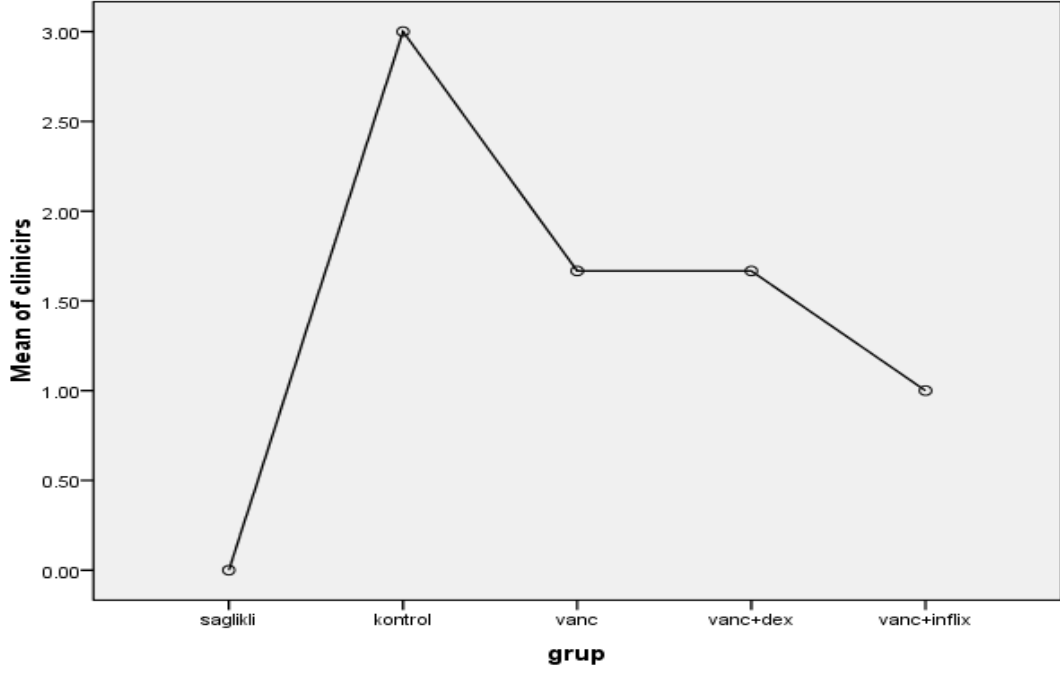


Şekil 16. Gruplardaki klinik korneal skorların karşılaştırılması.

Klinik olarak tedavi grupları kendi aralarında iris açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Çoklu karşılaştırma testi Duncan yapılarak gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vankomisin+dexametazon, vankomisin+infliximab ve vankomisin grupları arasında istatistiksel olarak çok önemli farkın olduğu görüldü ($p<0.001$).

Tablo 8. Gruplardaki klinik iris skorlarının karşılaştırılması.

Klinik İris				
Duncan ^a				
Grup	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Sağlıklı	3	.0000		
Vankomisin+İnfliksimab	3		1.0000	
Vankomisin	3		1.6667	
Vankomisin+Deksametazon	3		1.6667	
Kontrol	3			3.0000

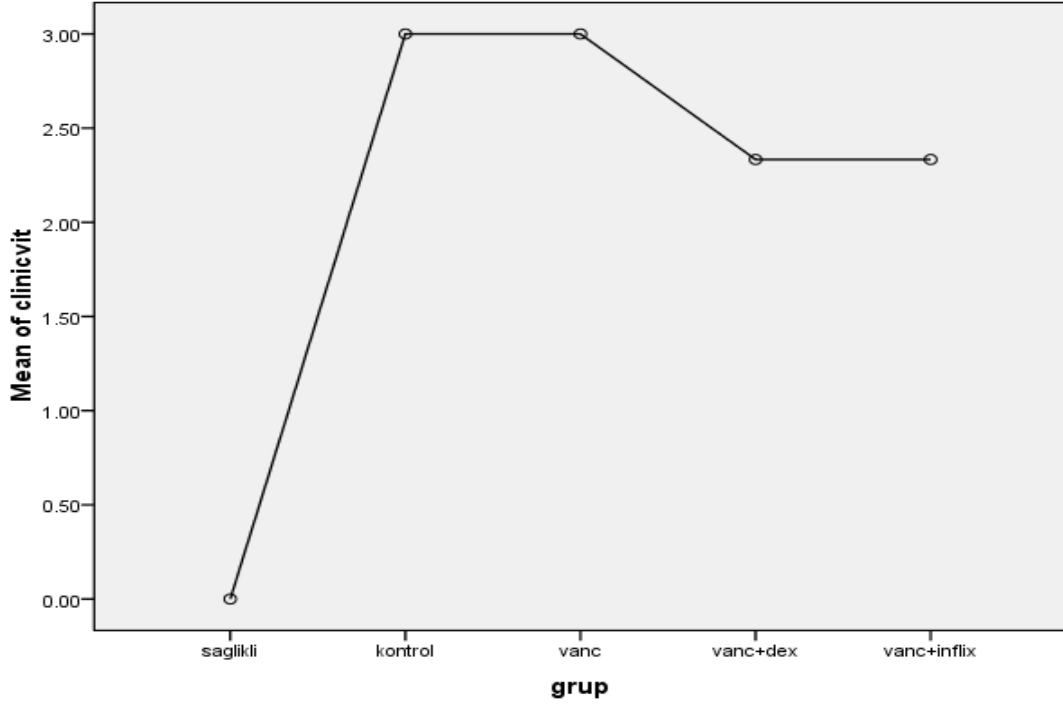


Şekil 17. Gruplardaki klinik iris skorlarının karşılaştırılması.

Klinik olarak tedavi grupları kendi aralarında vitreus açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Çoklu karşılaştırma testi Duncan yapılarak gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vankomisin+dexametazon, vankomisin+infliximab ve vankomisin grupları arasında istatistiksel olarak farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 9. Gruplardaki klinik vitreus skorlarının karşılaştırılması.

Klinik Vitreus			
Duncan ^a			
Grup	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Sağlıklı	3	.0000	
Vankomisin+Deksametazon	3		2.3333
Vankomisin+İnflksimab	3		2.3333
Kontrol	3		3.0000
Vankomisin	3		3.0000



Şekil 18. Gruplardaki klinik vitreus skorlarının karşılaştırılması.

4.2.Histopatolojik Bulgular

Grupların histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

Histopatolojik skorlamada ortalama alınarak skorlama yapıldı.

Histopatolojik skorlama sonucunda vankomisin grubunda ortalama histopatolojik skor 12, vankomisin ve dexametazon grubunda ortalama histopatolojik skor 7, vankomisin ve infliximab grubunda ise ortalama histopatolojik skor 6 olarak bulundu. Vankomisin+İnfliximab verilen grubun sadece vankomisin verilen ve vankomisin+dexametazon verilen gruba göre daha düşük ortalama histopatolojik skora sahip olduğu görüldü.

Ortalama Histopatolojik Skorlama

2.Grup (vankomisin)

Ortalamalar; kornea ve limbusta orta düzeyde inflamasyon (2+), ön kamarada şiddetli inflamasyon (3+), siliyer cisimde orta düzeyde inflamasyon (2+), vitreus kısmi infiltratla dolu (2+), koroidde şiddetli inflamasyon (3+) olarak değerlendirildi.

3.Grup (vankomisin ve dexametazon)

Ortalamalar; kornea ve limbusta hafif inflamasyon (1+), ön kamarada hafif inflamasyon (1+), siliyer cisimde minimal inflamasyon (1+), vitreus kısmi infiltratla dolu (2+), koroidde orta düzeyde inflamasyon (2+) olarak değerlendirildi.

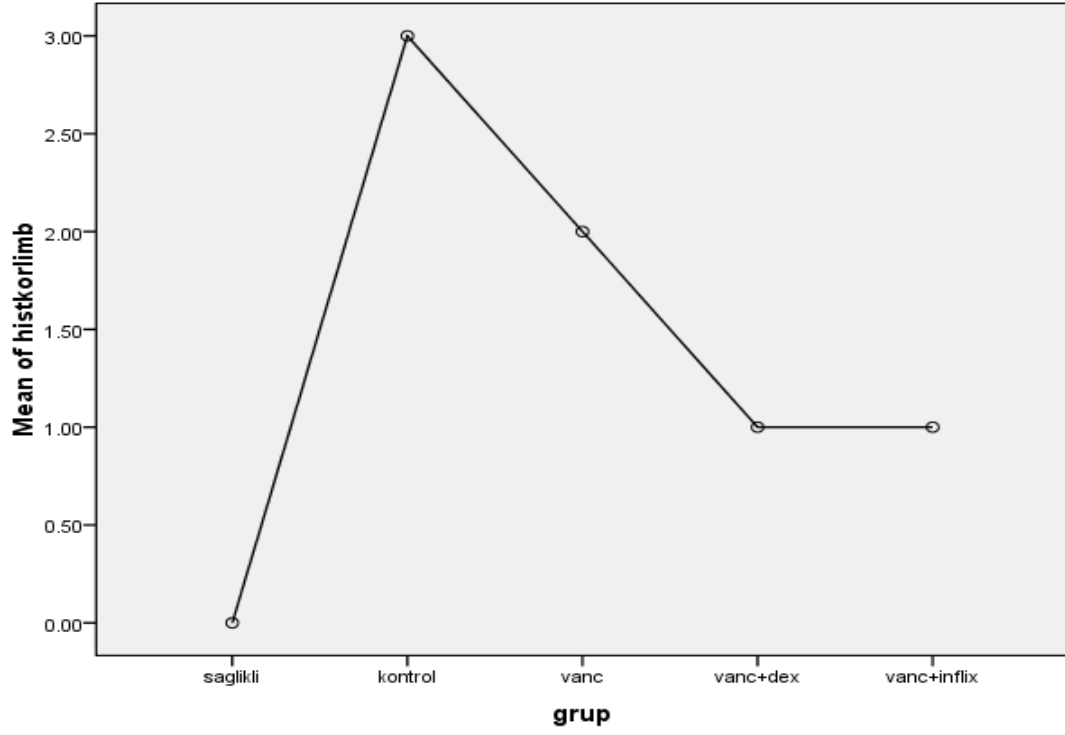
4.Grup (vankomisin ve infliximab)

Ortalamalar; kornea ve limbusta hafif inflamasyon (1+), ön kamara normal (0), siliyer cisimde minimal inflamasyon (1+), vitreus kısmi infiltratla dolu (2+), koroidde orta düzeyde inflamasyon (2+) olarak değerlendirildi.

Histopatolojik olarak gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$)

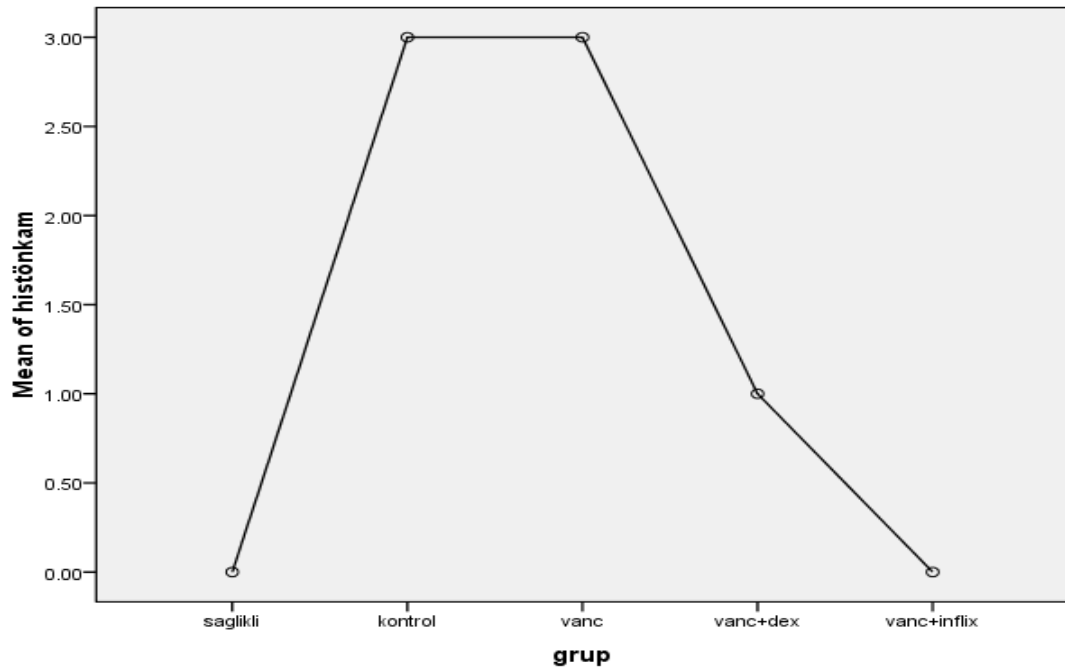
Tablo 10. Gruplardaki histopatolojik skorların istatistiksel olarak karşılaştırılması.

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Cornea and Limbus	Between Groups	15.600	4	3.900	.	.
	Within Groups	.000	10	.000		
	Total	15.600	14			
Anterior chamber	Between Groups	27.600	4	6.900	.	.
	Within Groups	.000	10	.000		
	Total	27.600	14			
Ciliary body	Between Groups	15.600	4	3.900	.	.
	Within Groups	.000	10	.000		
	Total	15.600	14			
Vitreus	Between Groups	14.400	4	3.600	.	.
	Within Groups	.000	10	.000		
	Total	14.400	14			
Coroid	Between Groups	18.000	4	4.500	.	.
	Within Groups	.000	10	.000		
	Total	18.000	14			



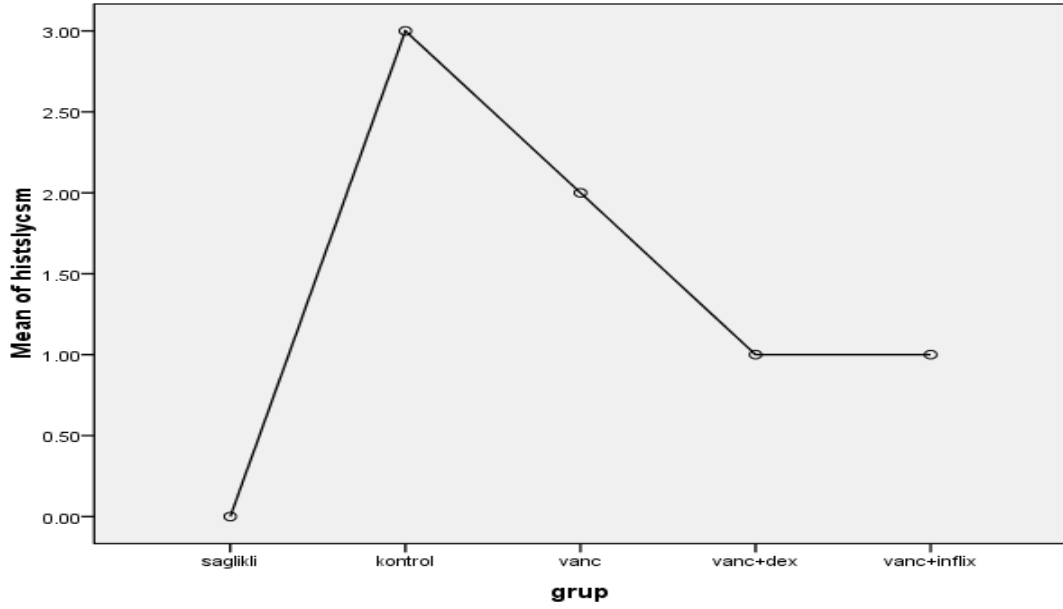
Şekil 19. Graplardaki histopatolojik kornea ve limbus skorlarının karşılaştırılması.

Histopatolojik olarak tedavi grupları kendi aralarında kornea ve limbus açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).



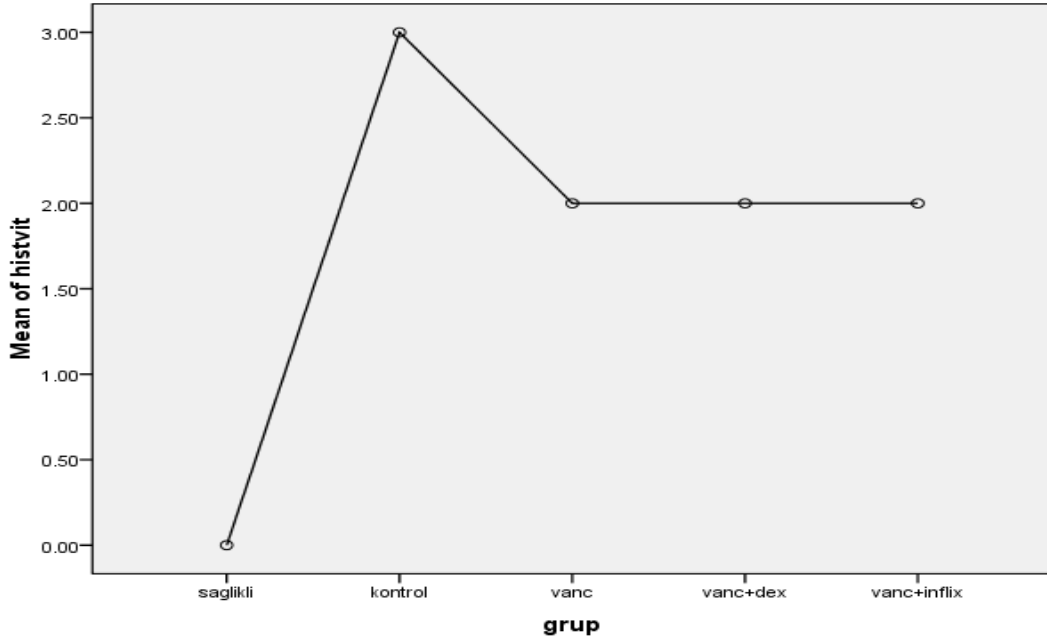
Şekil 20. Graplardaki histopatolojik ön kamara skorlarının karşılaştırılması.

Histopatolojik olarak tedavi grupları kendi aralarında ön kamara açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).



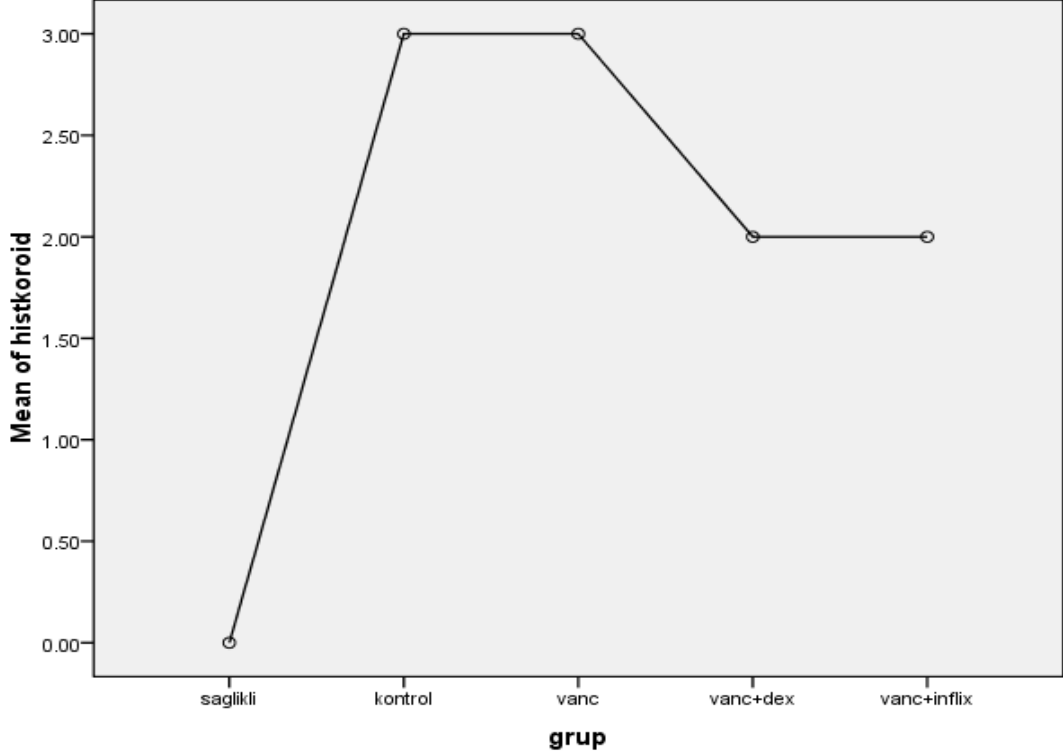
Şekil 21. Gruplardaki histopatolojik siliyer cisim skorlarının karşılaştırılması.

Histopatolojik olarak tedavi grupları kendi aralarında siliyer cisim açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).



Şekil 22. Gruplardaki histopatolojik vitreus skorlarının karşılaştırılması.

Histopatolojik olarak tedavi grupları kendi aralarında vitreus açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).



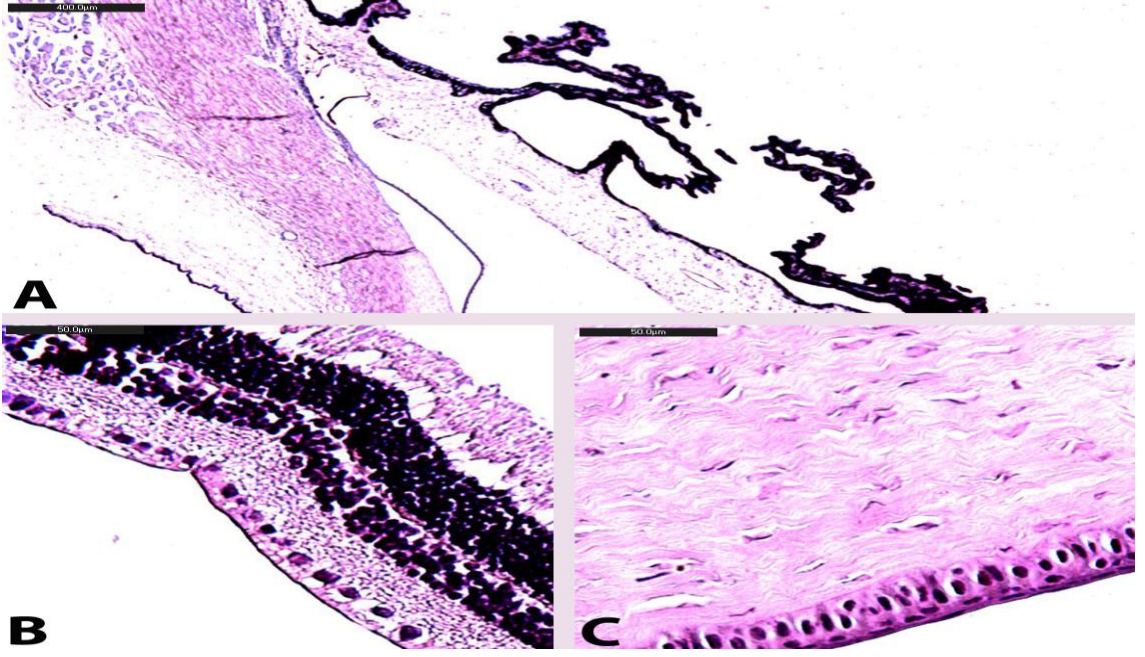
Şekil 23. Gruplardaki histopatolojik koroid skorlarının karşılaştırılması.

Histopatolojik olarak tedavi grupları kendi aralarında koroid açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

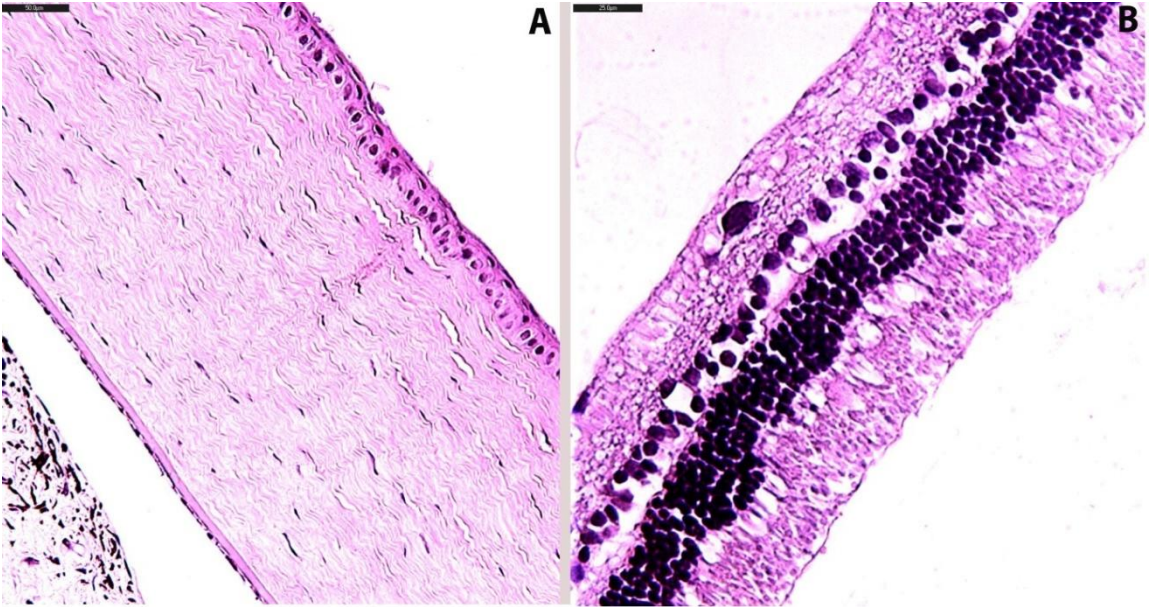
H&E ile boyanan kesitler, kornea ve limbus, siliyer cisim, koroiddeki inflamasyon düzeyi, ön kamera ve vitreustaki fibrin, eksüdasyon ve nötrofil varlığına göre değerlendirilip ayrı ayrı skorlandı ve toplandı. Daha sonra her denek için endoftalminin şiddeti belirlendi. Histopatolojik inceleme skorlaması Meredith ve arkadaşlarına göre yapıldı (193) (Tablo 5).

Korneal inflamasyon; stromal hücreler arası eozinofil artışı ile lenfosit, nötrofil gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonuna göre değerlendirildi.

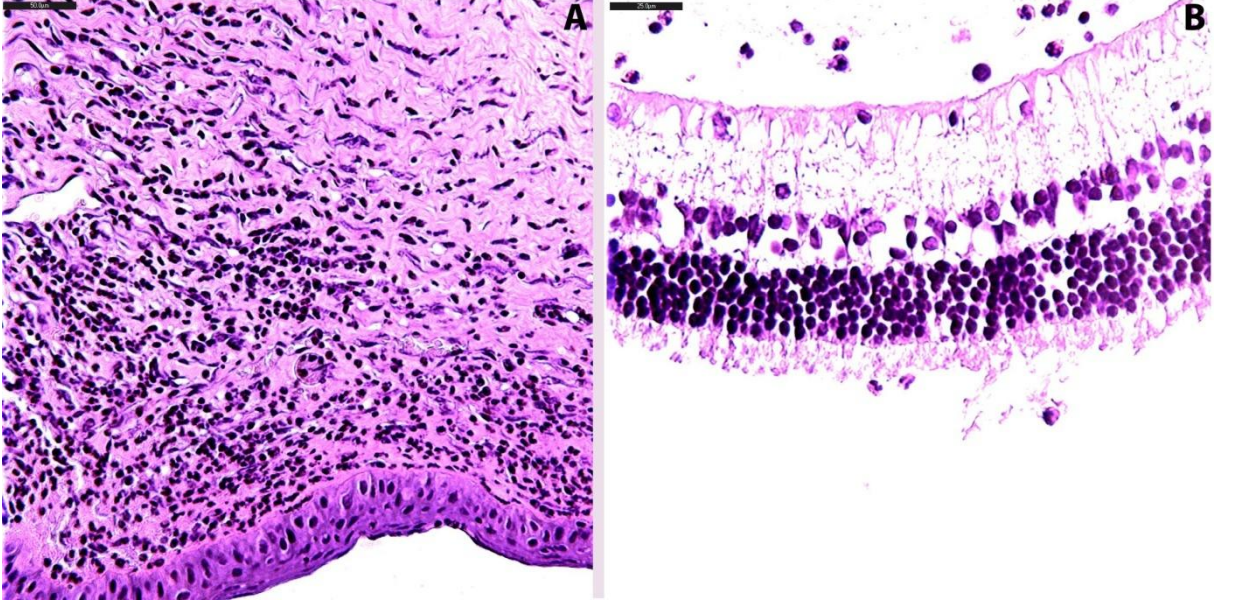
Retinal dejenerasyonda ise; koni ve basil hücrelerinde dezenformasyon ile retina tabakaları arasında geçiş düzensizliği değerlendirildi.



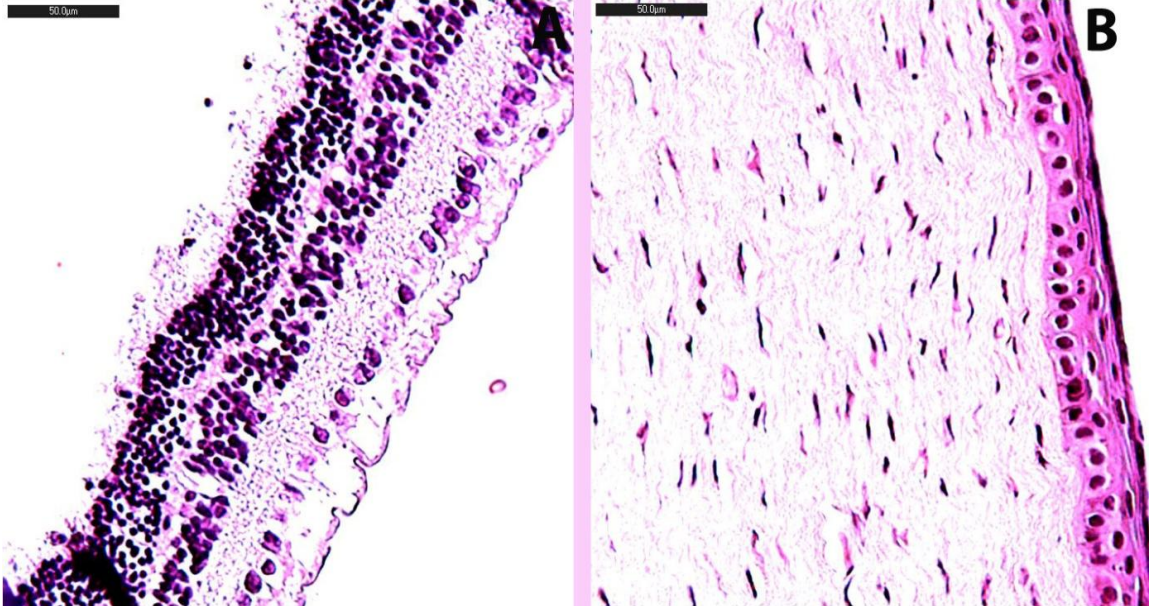
Şekil 24: Sağlıklı gruba ait göz kesiti. Boya: H&E. A: Küçük büyütmede sklera, siliyer uzantılar, limbus, B: Retina, C: Kornea. Deneklerin tamamında (n=5) yapılan incelemede genel yapının korunduğu görülmektedir (Şekil 24 A). Retina (Şekil 24 B) ve korneada (Şekil 24 C) herhangi bir patolojik değişiklik izlenmemektedir.



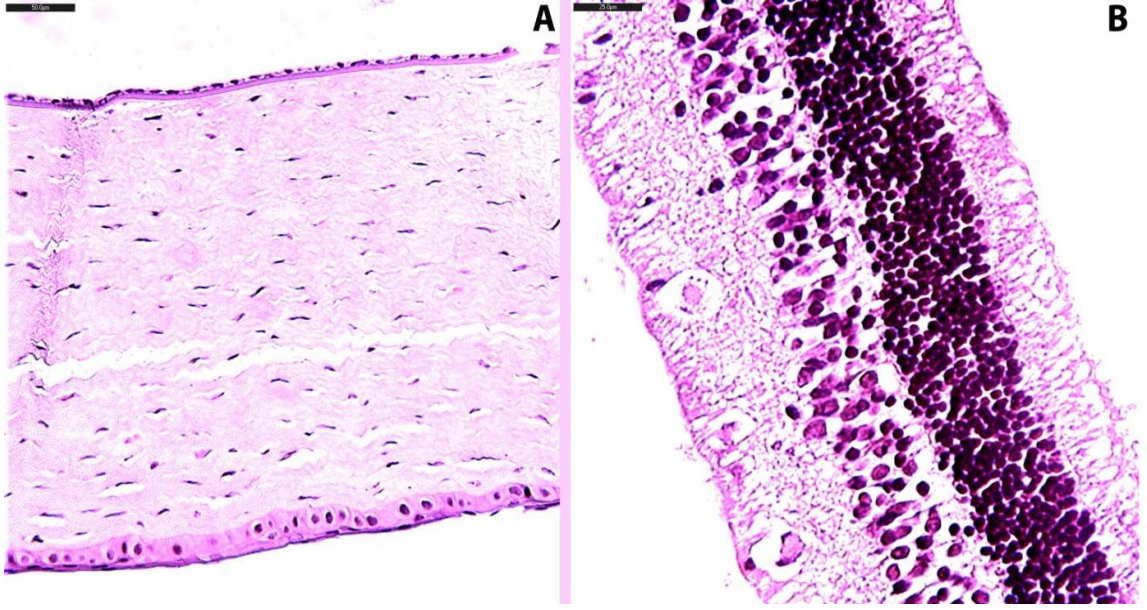
Şekil 25: İntravitreal infliksimab uygulamasına ait göz kesiti. Boya: H&E. A: Kornea, B: Retina. Deneklerin tamamında (n=5) yapılan incelemede; korneanın genel yapısının korunduğu ve epitelde yer yer vakuoler boşlukların varlığı görülmektedir (Şekil 25 A). Retinada gangliyon hücre sayısında bir azalışın olduğu izlenmektedir (Şekil 25 B).



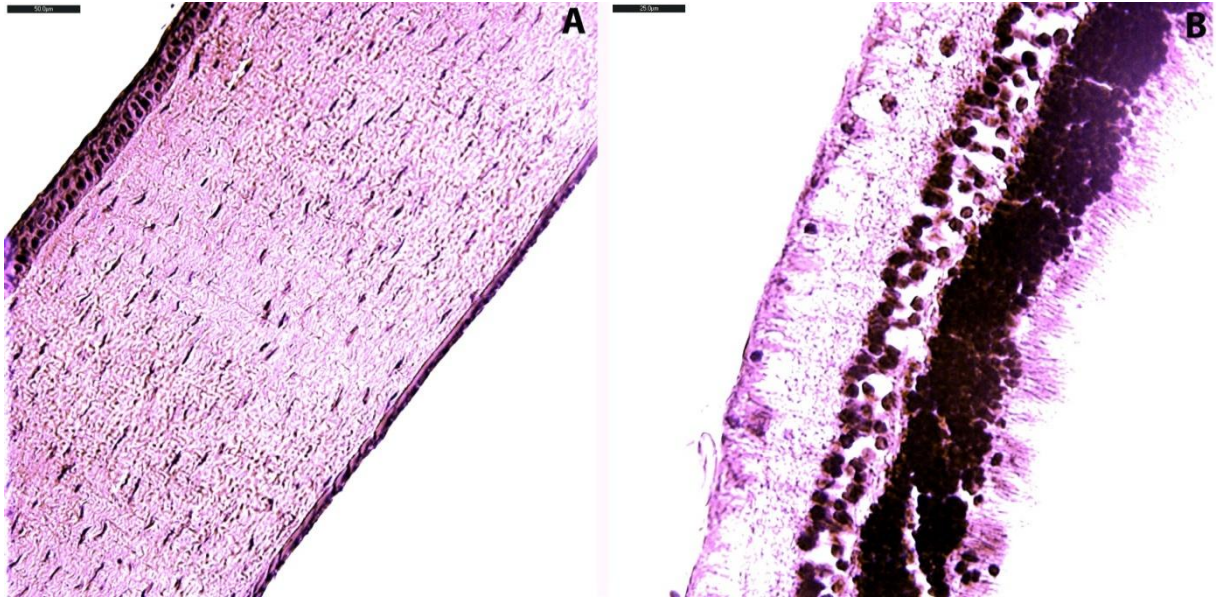
Şekil 26: Grup 1-Endoftalmi (sham) grubuna ait göz kesiti. Boya: H&E. A: Kornea, B: Retina Deneklerin tamamında (n=5) yapılan incelemede; korneada şiddetli inflamasyon varlığı dikkat çekmektedir (Şekil 26 A). Retinada dejenerasyonun varlığı görülmektedir (Şekil 26 B).



Şekil 27: Grup 2-Vankomisin grubuna ait göz kesiti. Boya: H&E. A: Retina, B: Kornea Deneklerin tamamında (n=5) yapılan incelemede; korneada şiddetli inflamasyon varlığı dikkat çekmektedir (Şekil 27 B). Retinada dejenerasyonun varlığı görülmektedir (Şekil 27 A).



Şekil 28: Grup 3 -Vancomisin + dexametazon grubuna ait göz kesiti. Boya: H&E. A: Kornea, B: Retina. Deneklerin tamamında (n=5) yapılan incelemede; retinada dejenerasyon ve korneada inflamasyon görülmemekle birlikte, kornea epitel (Şekil 28 A) ve retina gangliyon hücrelerinde (Şekil 28 B) yer yer vakuolleşme görülmektedir.



Şekil 29: Grup 4- Vancomisin+İnfliksımab grubuna ait göz kesiti. Boya: H&E. A: Kornea, B: Retina. Deneklerin tamamında (n=5) yapılan incelemede; retinada dejenerasyon ve korneada inflamasyon görülmemekle birlikte, kornea epitel (Şekil 29 A) ve retina gangliyon hücrelerinde (Şekil 29 B) yer yer vakuolleşme görülmektedir.

5.TARTIŞMA

Endoftalmi, göz içi cerrahi, perforan yaralanma ya da endojen enfeksiyon sonrası gelişebilecek ciddi ve yıkıcı bir komplikasyondur. Endoftalmi ve postoperatif enfeksiyonlar, etkili antibiyotiklerin geliştirilmesi, asepsi-antisepsi kurallarının uygulanması, cerrahi aletlerin gelişmesi ve cerrahi sürelerinin kısalması gibi nedenlere bağlı olarak önemli derecede azalmıştır. Özellikle son yıllarda vitreoretinal cerrahinin gelişmesi ve intravitreal antibiyotiklerin artan kullanımı ile endoftalmili gözlerin prognozları daha iyi olmaya başlamıştır. Endoftalmili gözlerin görsel ve anatomik prognozunu etkileyen faktörler; endoftalmiye sebep olan organizmaların virülansı, inflamasyonun şiddeti, şikâyetlerin başlamasından uygun tedaviye kadar geçen zaman ve eşlik eden hasarlardır (195).

Ancak görülme sıklığının azalmasına rağmen özellikle postoperatif endoftalmilerin çok hızlı ve yıkıcı seyretmesi nedeniyle halen günümüz göz cerrahisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Endoftalmi göz hekimlerinin büyük korkusu olmakla birlikte; asepsi-antisepsi kurallarının gelişmesi, tek kullanımlık malzemenin yaygınlaşması, antibiyotiklerin daha yaygın ve bilinçli kullanımı, ameliyat öncesi hazırlık, ameliyatta kullanılan mikrocerrahi teknikler ve ameliyat sonrası bakım koşullarının iyileştirilmesi ile ihmal edilebilir oranlara düşürülmüştür.

ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons; Avrupa Katarakt ve Refraktif Cerrahi Derneği) endoftalmi profilaksi çalışmasında endoftalmi sıklığını %0.025 olarak saptamıştır (8). Forster ve ark. endoftalmi tanısı konulan 340 olgunun 78'inde pozitif kültür sonuçları elde etmiş, bunların %58'inde Gram pozitif bakteri üretilmiş ve en sık *S.epidermidis* tespit edilmiştir (21). Yine postoperatif bakteriyel endoftalmi etyolojisinde %70 oran ile ilk sırada Koagülaz (-) stafilokoklar bulunmaktadır (20). Çalışmamızda deneysel endoftalmi modeli oluşturmak için intravitreal olarak 0.1ml (10^3 CFU *S.Epidermidis*) (191) tavşan gözlerine uygulanmıştır.

Endoftalmi tedavisinde en önemli nokta tedavinin hiç beklenmeden uygulanmasıdır. Medikal tedavinin temelini antibiyotik tedavisi oluşturmakta, hem Gram-pozitif, hem de Gram negatif mikroorganizmaları kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması gerekmektedir. Bariyerleri doğrudan geçerek antibiyotiklerin vitreus içine verilmesi, hemen verildiği anda vitreus içerisinde tedavi edici düzeyde bir antibiyotik konsantrasyonu elde edebilmek için ideal bir yoldur. EVÇ çalışmasına göre Vankomisin 1mg/0.1ml intravitreal olarak verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda da deneysel endoftalmi modeli oluşturulduktan sonra aynı dozda vankomisin (1mg/0.1ml) intravitreal olarak enjekte edilmiştir. Her enfeksiyon sürecinde olduğu gibi; vitreus içinde de endoftalmi sırasında bir konakçı cevabı ve buna bağlı yoğun inflamatuvar hücre göçü yaşanmaktadır. Dolayısı ile savunma mekanizmasının az çok devrede olması nedeni ile vitreus içinde çok yoğun bir hücre parçalanması yaşanmaktadır. Bu hücreler mikrobiyolojik ajanlar ve iltihabi hücrelerdir. Bunun sonucunda vitreus içinde çok yoğun hücre kalıntıları, toksik kalıntılar, proteolitik enzimler yer almaya başlar. Bütün bu gelişime paralel olarak vitreus içine verilen antibiyotikler de yoğun bir hücre (mikrobiyolojik ajan) ölümüne yol açarak ortamda toksik değeri çok yüksek bir biyolojik sekestr oluşumunu doğurur. Bunlar bir bakıma, konakçı tarafından inflamatuvar reaksiyon gösterilen antijenlerdir.

Antibiyotik ile enfektif ajan etkisiz hale getirilse de gözde asıl harabiyeti inflamasyon oluşturmaktadır. Yani mikrobiyolojik ajanı öldürmek, iltihabın geçmesi anlamına gelmemekte, ölü mikrobiyolojik ajanlar ve kalıntıları da iltihap nedeni olarak ortamda bulunmaya devam etmektedirler. Bu nedenle endoftalimde etkili antibiyotik tedavisinin yanında etkili anti-inflamatuvar tedavininde acil olarak uygulanması gerekmektedir. Gerek hücre sekestrinin ve gerekse konakçı cevabın etkinliğinin, başta retina olmak üzere çevre dokulara yaptığı hasarı azaltmak için uygun dozlarda verilecek steroidler önemli bir görev yapmaktadır. Endoftalmilerde yıkıcı etki hem enfeksiyonun yol açtığı hasar, hem de vücudun savunma mekanizmalarının buna karşı verdiği immün yanıtın kaynaklandığından, enfeksiyonla birlikte inflamasyonu kontrol edebilmek için endoftalmilerde kortikosteroid ve antibiyotiklerin uyumlu bir şekilde kullanılması gerektiğine inanılmaktadır.

Literatürde intravitreal steroidlerin endoftalmi tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda bir biri ile tutarsız ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Steroidlerin potansiyel dezavantajları arasında; enfeksiyon kontrol mekanizmalarını baskılamaları, toksik reaksiyona neden olabilmeleri, glokom, katarakt ve enfeksiyonun progresyonunu maskeleyebilmeleri sayılabilir (109). İntravitreal steroidlerin enfeksiyöz endoftalmilerde inflamasyonu baskıladığı ancak görme keskinliği üzerine etkisi olmadığı hatta azalttığı gösterilmiştir (89). İntravitreal triamsinolon asetonidin insanlardaki erken sonuçları, iatrojenik intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır (115). Göz içi basınç (GİB) artışı İVTA sonrası en sık görülen komplikasyondur (109, 110, 120, 121). Üç tane geniş seride GİB artışı %25-%41 arasında verilmiştir (119), (120). Artmış GİB'dan dolayı 1 hastada trabekülektomi uygulanmıştır (121).

Yapılan bir randomize çalışmada katarakt gelişimi ikinci sıklıkta gelişen komplikasyondur (109), (119). İVTA sonrası kültür pozitif endoftalmi insidansı %0,87'dir (123). Görme keskinliği sonuçları yüz güldürücü değildir. Sekiz hastanın 3'ünde ışık hissi negatif olmuştur. Modarres ve ark., TA içeren 1/3'lük ampülün iatrojenik subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin retina pigment epiteli atrofisini göstermişlerdir (118). *Fluosinolon asetonid* implantı için 197 DMÖ olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2/1 oranında tedavi ve kontrol gurupları olarak ayrılmıştır. Tedavi gurubuna 0,5mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında hasta gurubunda %68.7, kontrol gurubunda ise %27.5 oranında maküler kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Buna karşın ilaç gurubunda %43 katarakt, %8.7 glokom saptanmıştır (124), (125), (126). Lazer uygulanmasına rağmen MÖ sebat eden 165 hastaya 700µg'lık *biodegradabl* deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. Uygulamada ilacın en az 3 ay süren floresan kaçağında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır (124), (127). Çalışmamızda deneysel endoftalmi tablosu oluşturulan gruplardan birine karşılaştırma amacı ile 1mg/0.1ml deksametazon vitreusa enjekte edilmiştir.

Klinik gözlemler ile korele; endoftalmide 24 Saat içerisinde, hastalık şiddetinin ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun zirve yaptığı, proinflamatuvar sitokinlerin maksimuma ulaştığı gözlemlenmiştir. *S. epidermidis* ile yapılan deneysel endoftalmi çalışmasında; vitreus içerisinde TNF- α , IL-1 β , IFN- γ gibi sitokinlerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (28). TNF- α ; adezyon molekülleri ekspresyonunun up-regülasyonu, nötrofil aktivasyonu, kemokin sekresyonunun indüksiyonu ve NF- κ B sinyal iletim yolunun aktivasyonu gibi birçok proinflamatuvar ve immün modulator fonksiyonların medyatörüdür (155).

TNF'nin başlıca biyolojik etkileri; angienez, ateş yapıcı etkinlik, hepatositleri etkileyerek akut faz reaktanlarının sentezini uyarmak, nötrofil adezyonunun artması, fibroblast ve mezenşimal hücre proliferasyonu, nöronların çoğalması ve fonksiyonlarının regülasyonu, T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonunun indüksiyonudur. İnflamatuvar bir süreç olan endoftalmide de diğer inflamatuvar olaylarda olduğu gibi TNF- α merkezi role sahiptir (151). Antijenin ön kamaraya girmesi ile gelişen inflamatuvar cevapta en erken ortaya çıkan mediatörün TNF- α olduğu gösterilmiştir (196).

Endoftalminin inflamatuvar bir süreç olması ve inflamasyonda merkezinde TNF- α 'nın bulunması nedeni ile tedavide enfeksiyonun kontrolü kadar inflamasyonun baskılanmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Günümüzde tedavide inflamasyon kontrolü için intravitreal olarak steroidler kullanılmaktadır. Steroidlerin iyi bilinen ve sonuçları göz için hiç de iyi olmayan birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Kortikosteroidler birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmalarına rağmen yan etkilerinin fazla olması nedeniyle bunların kullanımını azaltacak tedavi arayışları vardır.

Anti TNF- α monoklonal ab'ların prototipi IgG1 izotipindeki kimerik human/mouse anti TNF- α mAb'dur (cA2; *infliksimab*, *Remicade*®). TNF- α 'nın hem solubl hemde transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanır, böylece reseptörlerinin TNF- α 'ya bağlanmasını inhibe ederek etkisini nötralize eder. Yapılan çalışmalarda membran TNF- α eksprese eden hücrelerin infliksimab ile bağlanması sonucu komplemana bağlı hücre lizisi veya antikora bağlı sitotoksiste ile ölüme gittikleri gösterilmiştir (175).

TNF inhibitörleri ilk kez 1998 yılında FDA tarafından Crohn Hastalığı tedavisi için ruhsatlanmıştır. 1999 yılında ise bu molekülün erişkin RA tedavisinde kullanımına izin verilmiştir (173). Infliximab TNF- α blokajı nedeniyle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır, endotelial hücre geçirgenliğini inhibe ederek lökosit göçünü önler, lökosit ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder ve nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller (176). Infliximab; fibroblast, endotel hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler ve epitelyal hücrelerin bioaktivitesini inhibe eder (176).

Tedaviye refrakter üveit, Behçet Hastalığı ile ilgili panüveitlerde, RA, psöriazis, sistemik vaskülitler, sarkoidoz ve Crohn Hastalığında intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. RA'li hastaların eklemlerinde TNF- α konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur (175). RA'de infliximab ile tedavi, inflamatuvar hücrelerin eklemdaki inflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanı sıra, hücreler adezyon, kimyasal çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır (175). Behçet Hastalığı oküler tutulumun olduğu 5 hastada yapılan çalışmada; sistemik infliximab tedavisi sonrası 24 saat içerisinde retinal infiltrat, vaskülit gibi bulgulara belirgin gerileme, 7 gün içerisinde ise bu bulguların tamamen düzeldiği görülmüştür (184).

Infliximab; TNF- α için spesifik bir monoklonal antikordur. TNF- α 'nın extraselüler, transmembran formlarının reseptörlerine bağlanarak etkisini nötralize eder, hücre içindeki reseptörüne bağlanmasını engeller. TNF- α 'nın programlanmış hücre ölümüne neden olur. Yüksek doz sistemik steroid tedavisine cevapsız periferik ülseratif keratitli yaşlı bir hastada tekrarlayan intravenöz infliximab tedavisi ile ülserin iyileştiği bildirilmiştir (181). Yine Mooren ülserli tekrarlayan korneal perforasyonlar gelişen, konvansiyel immünsupresyon tedavisine cevapsız bir hastada intravenöz infliximab tedavisi ile başarı sağlandığı görülmüştür (181).

TNF- α sepsis patogeneğinde anahtar medyatördür. Rekombinant humanize edilmiş fare Anti-TNF antikor preparatı (*Remicade* veya infliximab) ve TNF-R: Fc füzyon proteini (*Enbrel* veya etanercept) sepsis tedavisinde denenmiştir (137). Yine sepsisli hastalarda anti-TNF monoklonal antikor; sitokin düzeylerine etkisi ve güvenilirlik açısından çalışılmış ve güvenilir olduğu, ayrıca TNF düzeyi artan septik hastalarda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır (189). Randomize, klinik ve çok merkezli çalışmalar incelendiğinde; anti-TNF tedavisinin sepsisteki mortalitenin azaltılmasında yararlı olduğu görülmüştür. 2634 septik hastada fare anti-TNF antikorunu kullanılarak yapılan bir çalışmada %3.6 oranında ölümlerin azaldığı gösterilmiştir (190).

Intravitreal infliximab uygulaması güncel bir konudur. Başarılı ve hızlı etkisi nedeni ile intravitreal infliximab uygulaması gündeme gelmiştir. Kronik non-enfeksiyöz üveiti olan 7 hastanın 10 gözüne 1.5mg/0.15ml dozunda intravitreal infliximab uygulanmış ve belirgin santral maküler ödemi olan, belirgin vizyon kaybı olan non-enfeksiyöz üveitlerde; santral retinal kalınlığı azaltılabileceği, sonuçta görme düzeyini artırabileceği sonucuna varılmıştır (188).

Anti VEGF ilaçlara cevapsız neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda tekrarlayan intravitreal infliximab enjeksiyonu ile hastalarda düzelme görülmüştür (180). Her grupta 4 tavşanın olduğu 7 gruba ayrılan bir çalışmada; intravitreal olarak uygulanan 2mg/0.1ml infliximab dozunun güvenilir olduğu gösterilmiştir (185). Güvenilirlik için yapılan benzer deneyler mevcuttur (186).

Çalışmamızda güvenilirliği açıklanan 2mg/0.1ml infliximab intravitreal olarak enjekte edilmiştir. 3 gruba ayrılan 33 tavşan ile yapılan diğer bir çalışmada deneysel olarak üveit modeli oluşturulmuş ve intravitreal 1mg/0.1ml dozunda uygulanan infliximabın etkinliği gösterilmiştir (187) .

Literatürde endoftalmili bir gözde infliximabın intravitreal olarak uygulandığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda tavşanlarda *S. epidermidis* ile oluşturulan deneysel endoftalmilerde intravitreal infliximab tedavisinin etkinliği incelenmiş; birçok yan etkisi olan intravitreal steroid enjeksiyonu ile ve tek başına uygulanan intravitreal vankomisin enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda vankomisin + infliximab verilen grubun sadece vankomisin verilen ve vankomisin + dexametazon verilen gruba göre daha düşük ortalama klinik skora sahip olduğu görülmüştür. Klinik skorlamanın vankomisin + infliximab grubunda, vankomisin ve vankomisin + dexametazon grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Vankomisin + infliximab verilen grubun sadece vankomisin verilen ve vankomisin + dexametazon verilen gruba göre daha düşük ortalama histopatolojik skora sahip olduğu görülmüştür. Histopatolojik olarak gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. Korneal inflamasyon ve retinal dejenerasyon; Grup 4'te (vankomisin + infliximab uygulanan), Grup 3 (vankomisin + dexametazon uygulanan) ve Grup 2'ye (sadece vankomisin uygulanan) göre anlamlı derecede az görülmüştür.

Sonuç olarak inflamasyonu baskılayıcı etkisinin steroidlere nazaran daha iyi olduğu kanıtlanmış olan, ayrıca korneal ve retinal toksisitesinin minimal olduğu tespit edilen infliximabın; endoftalmi tedavisinde vankomisin ile kombine olarak kullanılmasının bu hastalığın tedavisinde doğru bir seçenek olabileceği kanaatine vardık.

6.SONUÇ

Klinik olarak değerlendirildiğinde intavitreal infliximab uygulamasının, steroid uygulamasına göre hem ortalama skor, hemde istatistiksel olarak daha üstün olduğu görüldü.

Klinik değerlendirme sonrası gruplar konjonktiva açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı, kornea açısından karşılaştırıldığında; vancomisin + dexametazon ve vancomisin + infliximab gruplarının birbiri ile eşdeğer olduğu, vancomisin grubundan ise istatistiksel olarak çok önemli farkın olduğu görüldü ($p<0.001$). İris skorları açısından gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vancomisin + dexametazon, vancomisin + infliximab ve vancomisin grupları arasında istatistiksel olarak çok önemli farkın olduğu görüldü ($p<0.001$). Gruplar vitreus açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vancomisin + dexametazon, vancomisin + infliximab ve vancomisin grupları arasında istatistiksel olarak farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Ortalama klinik skorlama vankomisin grubunda 7.6, vankomisin + dexametazon grubunda 6, vankomisin ve infliximab grubunda ise 5.8 olarak bulundu. Klinik skorlamanın vankomisin + infliximab grubunda, vankomisin ve vankomisin + dexametazon grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0.001$).

Histopatolojik olarak gruplar kornea ve limbus açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Gruplar ön kamara açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Gruplar sliyer cisim açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Gruplar vitreus açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Gruplar koroid açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Ortalama histopatolojik skorlama vankomisin grubunda 12, vankomisin + dexametazon grubunda 7, vankomisin + infliximab grubunda ise 6 olarak bulundu. Vankomisin + infliximab verilen grubun sadece vankomisin verilen ve vankomisin + dexametazon verilen gruba göre daha düşük ortalama histopatolojik skora sahip olduğu görüldü. Histopatolojik olarak gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Histopatolojik olarak sağlıklı grupta yapılan incelemede genel yapının korunduğu görüldü. Retina ve korneada herhangi bir patolojik değişiklik izlenmedi. İntravitreal infliksimab uygulamasına ait gruptaki incelemede; korneanın genel yapısının korunduğu ve epitelyal hücrelerde yer yer vakuoler boşlukların varlığı görüldü. Retinada gangliyon hücre sayısında bir azalışın olduğu izlendi.

Endoftalmi (sham) grubunda yapılan incelemede; korneada şiddetli inflamasyon varlığı belirgindi ve retinada dejenerasyonun varlığı görüldü.

Vankomisin grubunda yapılan incelemede; korneada şiddetli inflamasyon varlığı belirgindi ve retinada dejenerasyonun varlığı görüldü. Vankomisin + dexametazon grubunda yapılan incelemede; retinada dejenerasyon ve korneada inflamasyon görülmemekle birlikte, kornea epitelinde ve retina gangliyon hücrelerinde yer yer vakuolleşme görüldü. Vankomisin + infliksimab grubunda yapılan incelemede; retinada dejenerasyon ve korneada inflamasyon görülmemekle birlikte, kornea epitel hücrelerinde ve retina gangliyon hücrelerinde yer yer vakuolleşme görüldü ($p<0.001$).

Korneal inflamasyon ve retinal dejenerasyon; Grup 4'te (vankomisin + infliximab uygulanan), Grup 3 (vankomisin + dexametazon uygulanan) ve Grup 2'ye (sadece vankomisin uygulanan) göre anlamlı derecede az görüldü ($p<0.001$).

Endoftalimde ortaya çıkan sitokinler retinaya ve korneaya toksik etkilidir. Çalışmamızda infliximabın sitokinlerin sebep olduğu retinal ve korneal toksisiteyi ortadan kaldırdığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Prospektif daha geniş çalışmalarda; inflamasyonu baskılamak ve oküler harabiyeti önlemek amacıyla infliximabın güvenilir doz aralığında rahatlıkla uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Aydın P, Dwyer O, Akova AYDIN Y. Endoftalmide Klinik, Tanı ve Tedavi Yöntemleri 2011.
2. Marx Jeffrey L, Yanoff M, OukerJay S. Endophthalmitis: Textbook of Ophthalmology; 2004.
3. Theodore F H. Bacterial Endophthalmitis After Cataract Surgery. Little Brown And Co Boston1964.
4. Allen HF, Mangiaracine AB. Bacterial endophthlmitis after cataract extraction: A study of 22 infections in 20.000 operations. Arch Ophthalmol. 1964;72:454-62.
5. Olson RJ. Reducing the risk of postoperative endophthalmitis. Surv Ophthalmol 2004;49:55-61.
6. Fine IH. Clear corneal incisions. Int Ophthalmol Clin. 1994;34:59-72.
7. Jeng BH, Kaiser PK, Lowder CY. Retinal vasculitis and posterior pole "hypopyons" as early signs of acute bacterial endophthalmitis. Am J Ophthalmol. 2001;131:800-2.
8. Endophthalmitis Study Group , European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Profilaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery:results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. Cataract and Refract Surg. 2007;33:978-88.
9. Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, J N. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. Ophthalmology. 1998;105:1004-10.
10. Eifrig CW, Flynn HW Jr, Scott IU NJ. Acute-onset postoperative endophthalmitis:Review of incidence and visual outcomes (1995–2001). Ophthalmic Surg Lasers. 2002;33:333–78.
11. Boldt HC, Pulido JS, Blodi CF, Folk JC, TA W. Rural endophthalmitis. Ophthalmology. 1989;96:1722-36.
12. Thompson JT, Parver LM, Enger CI, Miler WF, PE. L. Infectious Endophthalmitis After Penetrating Injuries With Retanied Intraocular Foreign Bodies. Ophthalmology 1993;100:1468-74.
13. Menon J RI. Endogenous Pseudomonas endophthalmitis in an immunocompetent patient,a case for early diagnosis and treatment. Eye. 2000;14:253-4.

- 14.Okada AA, Johnson RP, Liles W P, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis, Report of a tenyear retrospective study. *Ophthalmology*. 1994;101:832-8.
- 15.Peyman G, Lee, P, Seal, DV. Endophthalmitis, diagnosis and management. Taylor & Francis, London. 2004;1:270.
- 16.Kanski JJ. Acute Bacterial Endophthalmitis 2007.
- 17.Henry IC, Rozas D. Bacterial growth from anterior chamber fluid aspirates using different irrigating solutions in phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;31:884.
- 18.Montan PG, Koranyi G, Setterquist HE, Stridh A, Philipson BT, K W. Endophthalmitis after cataract surgery: Risk factors relating to technique and events of the operation and patient history. *Ophthalmology*. 1998;105(A retrospective case-control study):2171- 7.
- 19.Speaker M, Milch F, Shah M, Eisner W, Kreis wirth B. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1991;98:639-50.
- 20.Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis. Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:1-17.
- 21.Forster R, Abbott RL, Gelender H. Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1980;87:313-9.
- 22.Group EVS. Results of the endophthalmitis vitrectomy study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmology*. 1995;114:1479-96.
- 23.Sunaric-Megavand G, Pournaras CJ. Current approach to postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:1006-15.
- 24.Godley BF, Folk JC. Retinal hemorrhages as an early sign of acute bacterial endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1993;116:247-9.
- 25.Deborah Pavan L. Endophthalmitis *Manual of Ocular Diagnosis and Therapy*. 1994;1:150-86.
- 26.Jaffe NS, Jaffe MS, Jaffe GF. Endophthalmitis in cataract surgery it's complications Ed. The CV Mosby Co St Louis. 1990;22:506-42.
- 27.Carlson AN, Koch DD. Endophthalmitis following Nd:YAG laser posterior capsulotomy. *Ophthalmol Surg*. 1988;19:168-70.

28. Petropoulos IK, Vantzou CV, Lamari FN, Karamanos NK, Anastassiou ED, NM. P. Expression of TNF-alpha, IL-1beta, and IFN-gamma in Staphylococcus epidermidis slime-positive experimental endophthalmitis is closely related to clinical inflammatory scores. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 244(10):1322-8.
29. Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, J. N. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. *Ophthalmology*. 1998; 105:1004-10.
30. Kattan HM, Flynn HW Jr, Pflugfelder SC, Robertson C, RK. F. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology*. 1991;98:227-38.
31. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:613-20.
32. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* 2005;112:1388-94.
33. Cooper BA, Holekamp NM, Bohigian G, PA. T. Case-control study of endophthalmitis after cataract surgery comparing scleral tunnel and clear corneal wounds. *Am J Ophthalmol* 2003;136:300-5.
34. Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr, Unonius N, D. M. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2004;137:38-42.
35. Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, Matsumoto M, Yanagisawa S, Watanabe K, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery. Effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:20-6.
36. Doft BH. The endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:487-9.
37. Mamalis N, Kearsley L, Brinton E. Postoperative endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:14-8.
38. Manners TD, Chitkara DK, Marsh PJ, Stoddart MG. Anterior chamber aspirate cultures in small incision cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1995;79:878-80.
39. Srinivasan R, Tiroumal S, Kanungo R, Natarajan MK. Microbial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:2173-6.
40. McDonnell PJ, Taban M, Sarayba M, Rao B, Zhang J, Schiffman R, et al. Dynamic morphology of clear corneal cataract incisions. *Ophthalmology* 2003;110:2342-8.

41. Colleaux KM, Hamilton WK. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2000;35:373-8.
42. Busbee BG. Endophthalmitis: a reappraisal of incidence and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:286-91.
43. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, et al. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 1996;103:650-6.
44. Ciulla TA, Beck AD, Topping TM, Baker AS. Blebitis, early endophthalmitis and late endophthalmitis after glaucoma-filtering surgery. *Ophthalmology*. 1997;104:986-95.
45. Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H, Culbertson W. Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. *Ophthalmology*. 1985;92:964-72.
46. Kangas TA, Greenfield DS, Flynn HW Jr. Delayed-onset endophthalmitis associated with conjunctival filtering blebs. *Ophthalmology*. 1997;104:746-52.
47. Waheed S, Ritterband DC, Greenfield DS. New patterns of infecting organisms in late bleb-related endophthalmitis: a ten year review. *Eye*. 1998;12:910-5.
48. Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP et al. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:943-9.
49. Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. 1998; 43:193-224.
50. Abu el-Asrar AM, al-Amro SA, al-Mosallam AA. Post-traumatic endophthalmitis: causative organisms and visual outcome. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9:21-31.
51. Duch-Samper AM, Chaques-Alepuz V, Menezo JL, Hurtado-Sarrio M. Endophthalmitis following open-globe injuries. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9:59-65.
52. Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28:185-94.
53. Marak GE. Phacoanaphylactic endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1992;36:325-39.
54. Nelson DB, Donnenfeld ED, Pery HD. Sterile endophthalmitis after suturless cataract surgery. *Ophthalmology*. 1992;99:1655.
55. Chandler PA. Problems in diagnosis and treatment of lens-induced uveitis and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;125:873-5.
56. Lesk MR, Ammann H, Marcil G, Vinet B LL, Sebag M. The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol* 1993;114:623-8.

57. Courtney RH. Endophthalmitis with secondary glaucoma accompanying absorption of the crystalline lens. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:355-69.
58. Chishti M, Henkind P. Spontaneous rupture of anterior lens capsule (phacoanaphylactic endophthalmitis) *Am J Ophthalmol.* 1970;69:264-70.
59. Lubin JR, Albert DM, Weinstein M. Sixty-five years of sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1980;87:109-21.
60. Ng EW, Baker AS, D'Amico DJ. Postoperative endophthalmitis: risk factors and prophylaxis. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:109-30.
61. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER. Vitreous and aqueous penetration of orally administered gatifloxacin in humans. *Arch Ophthalmol* 2003;121::345-50.
62. Vafidis GC, Marsh RJ, Stacey AR. Bacterial contamination of intraocular lens surgery. *Br J Ophthalmol.* 1984;68:520-3.
63. McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, Shine WE. Fourth-generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology* 2006;113:955-9.
64. Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W. Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation. A case-report study. *Ophthalmology* 1995;102:1925-31.
65. Gills JP. Filters and antibiotics in irrigating solution for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1991;17:385.
66. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW. ESCRS Endophthalmitis Study Group. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:407-10.
67. Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, Steel DH, Allen D. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-51.
68. Axer-Siegel R, Stiebel-Kalish H, Rosenblatt I, Strassmann E, Yassur Y, Weinberger D. Cystoid macular edema after cataract surgery with intraocular vancomycin. *Ophthalmology* 1999;106:1660-4.
69. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:324-33.
70. Feys J, Salvanet-Bouccara A, Emond JP, Dublanchet A. Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:894-7.

71. Schlech BA, Blondeau J. Future of ophthalmic anti-infective therapy and the role of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% (VIGAMOX). *Surv Ophthalmol* 2005;50:64-7.
72. Stroman DW, Dajcs JJ, Cupp GA, Schlech BA. In vitro and in vivo potency of moxifloxacin and moxifloxacin ophthalmic solution 0.5%, a new topical fluoroquinolone. *Surv Ophthalmol* 2005;50:16-31.
73. Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, Romanowski EG, Mah FS, Ritterband DC, et al. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:500-5.
74. Jager RD, Timothy N, Coney J, Keenan HA, Ariegg P, Aiello LP. Endophthalmitis as a complication of intra-vitreous injection: a systemic review. Presented at ARVO, Ft lauderdale. 2004, abs, 2001.
75. Dacey MP, Valencia M, Lee MB. Echographic findings in infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1325-33.
76. Barza M, Pavan PR, Doft BH, Wisniewski SR, Wilson LA, Han DP, et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in post-operative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1142-50.
77. Donahue SP, Kowalsky RP, Jeward BH, Friberg TR. Vitreous cultures in suspected endophthalmitis. Biopsy or vitrectomy. *Ophthalmology* 1993;100:452-25.
78. Parke WB II, Brinton GS, Ed. Tabbara KF, Jyndiuk RA. Endophthalmitis. in: *Infections of the eye*. Little Brown and Co Boston chap. 1986;35:563-85.
79. Mistlberger, Ruckhofer J, Raithel E, Muller M, Alzner E, Egger SF, et al. Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1064-9.
80. Okhravi N, Adamson P, Matheson MM, Towler HM, Lightman S. PCR-RFLP mediated detection and speciation of bacterial species causing endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1438-47.
81. Boyle GL, Gwon AE, Zinn KM, et al. Intracocular penetration of carbenicillin after subconjunctival injection in man. *Am J Ophthalmol* 1972;73:754-9.
82. Kwok AK, Hui M, Pang CP, Chan RC, Cheung SW, Yip CM., et al. An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media: implications for use in treating endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1182-8.
83. Lifshitz T, Lapid-Gortzak R, Finkelman Y, Klemperer I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. *Br J Ophthalmol* 2000;84:117.

- 84.Kampougeris G, Antoniadou A, Kavouklis E, Chryssouli Z, Giamarellou H. Penetration of moxifloxacin into the human aqueous humour after oral administration. *Br J Ophthalmol* 2005;89:628-31.
- 85.Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, Dick JD. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* 2005;112:1992-6.
- 86.Katz HR, Masket S, Lane SS, Sall K, Orr SC, Faulkner RD, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005;24:955-8.
- 87.Vedantham V, Lalitha P, Velpandian T, Ghose S, Mahalakshmi R, Ramasamy K. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. *Eye* 2006;20:1273-8.
- 88.Maxwell DP Jr, Brent BD, Diamond JG, Wu L. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1991;98:1370-5.
- 89.Harris MJ. Visual outcome after intravitreal steroid use for postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:240-1.
- 90.Kaynak S, Oner H, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: Comparison of two techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1-4.
- 91.Aras C, Ozdamar A, Karacorlu M, Ozkan S. Silicone oil in the treatment of endophthalmitis associated with retinal detachment. *International Ophthalmol* 2002;24:147-50.
- 92.Doft BH, Wisniewski SR, Kelsey SF, Fitzgerald SG. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group Diabetes and postoperative endophthalmitis in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:650-6.
- 93.Lebblecioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003:293-311.
- 94.Mandell GL, Bennett JE, Mandell RD, Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases. Douglas and Bennett's Sixth Edition ,USA. 2005;1:417-23.
- 95.Murray PR, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC. Manual of Clinical Microbiology 8th Edition , USA. 2003;1:1053-4.
- 96.Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *MBiol Pharm Bull*. 2003;26(6):876-9.

- 97.Kayaalp O. Kayaalp. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 25 yıl, Ankara, Feryal Matbaacılık. 2002;10:282-3.
- 98.Sherif Z. Corticosteroids in ophtalmology: past-presen-Future. *Ophtalmologica* 2002;216:305-15.
- 99.Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, et al. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103:708-11.
- 100.Hefferman JT, Futtelman S, Kalina RE. Dexamethasone inhibition of experimental endothelial cell proliferation in retinal venules. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17:565-8.
- 101.Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-80.
- 102.Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:131-6.
- 103.Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, at el. The clearance of intravitreal triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol.* 1982;93:415-7.
- 104.Budak K, Tutkun İT, Önal S, Oto S, Yılmaz G, Aydın P. Non-steroid antienflamatuar ilaçlar, Enflamatuar hastalıklarda sistemik immünsupresif ve immunomodülatör tedavi. *Oftalmik ilaçlar, Oftalmolojide antimetabolit tedavi, Topikal kortikosteroidler* Ankara: Güneş Kitabevi. 2003;1:135-64, 259-67.
- 105.Zierhut M. Uveitis Therapy, Stuttgart: Aeolus Pres. 1993;2:175.
- 106.Kılıçturgay K. İmmünolojiye giriş. Bursa: Güneş Kitabevi. 1991;2:150.
- 107.Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. Ankara: Atlas Kitabevi. 2002;1:1-481.
- 108.Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, at el. Intravitreal injection of triamcinolone acetate for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:57-61.
- 109.Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, at el. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
- 110.Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, at el. Intravitreal triamcinolone acetate for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:27-33.
- 111.Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, at el. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2001;108:765-72.

- 112.Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 2002;86:247-8.
- 113.Group TE. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline Report no:19 1995 Sep;13 (9):1144-55.
- 114.Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, M.S.et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmol. 1992;99:753-9.
- 115.Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. Ann Ophthalmol. 1977;9:737-40.
- 116.McCuen BW II, Bessler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol. 1981;91:785-8.
- 117.Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, et al. Clearance of triamcinolone from vitreous. Arch Ophthalmol. 1985;103:1567-9.
- 118.Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA. Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. Ophthalmic Surg Lasers. 1998;29:935-8.
- 119.Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2000;20:244-50.
- 120.Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. Austr N Z J Ophthalmol. 1999;27:431-2.
- 121.Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. Ophthalmol. 2001;108:765-72.
- 122.Moshfeghi DM. Complications of Intravitreal Steroids, AAO Subspecialty Day. The Retina Debates 2003. 2003:65-8.
- 123.Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. . Am J Ophthalmol. Forthcoming.
- 124.Saatci AO. Diabetik Makulopatiye Medikal Tedavi. Ret-Vit:2004.12: özel sayı:267-70.
- 125.Pearson PA. The steroid device. The CDS study. 2003;AAO Subspecialty Day Anaheim, California:14-5.
- 126.Ip MS. Fluocinolone implant for DME 5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) 2004;Monte Carlo, Monaco:11 -4.

127. Julio HA. The steroid device. AAO Subspecialty, Day Anaheim, California. 2003; The Oculex study: 14- 5.
128. Gaudio P. A review of evidence guiding the use of CS in the treatment of intraocular inflammation. *Ocular Immunol Inflamm* 2004;12(3):169-92.
129. Jabs DA. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.
130. Carnahan MC. Ocular complications of topical, periocular and systemic corticosteroids *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:478-83.
131. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst. Pathophysiology of sepsis and MOF *Textbook of Critical Care*. 2005;5:1249.
132. Dilek Özcengiz. Seminer notları.
133. Witt MD, Chu LA, In: Bongard FS, Sue DY, . *Yogun Bakım Hastalarında enfeksiyonlar. Yogun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı*, Ankara: Güneş Kitabevi. 2004; 2:391-5.
134. Amersfoort ESV, Berkel TJC, Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms involved in bacterial sepsis and sepsis shock. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16:379-14.
135. Brueckmann M, Hoffmann U, Dvortsak E. Drotrecogin alfa (activated) inhibits NF-kappa B activation and MIP-1-alpha release from isolated mononuclear cells of patients with severe sepsis. *Inflamm Res* 2004;53:528-33.
136. Tsitou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005;11(3):76-85.
137. EMEA. Opinion of the committee for proprietary medicinal products on the granting of a marketing authorisation for infliximab. EMEA, London, ANNEX 1. 1999; CPMP/1478/99-EN; EMEA/H/C/240.
138. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Department of Pulmonary. *Cleveland Clinic Foundation* 21(3):318-27.
139. Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):121-5.
140. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel Strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine*. 2003;9(5):517-24.
141. Friedlaender MH. Allergy and immunology of the eye. New York: Raven Press. 1993;2:1-325.
142. Streilein JW. Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA Cell Biol*. 2002 May-June;21(5-6):453-9.

143. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(11):879-89.
144. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999;18(3):357-70.
145. McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol*. 1997 Nov-Dec;42(3): 233-46.
146. Gregerson DS. Immune privilege in the retina. *Ocul Immunol Inflamm* 1998 Dec;6(4):257-67.
147. Kijlstra A. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:3-11.
148. Lewinson W, Jawetz E. İmmünoloji. Çeviri Editörü: İsmail H Dünder İstanbul: Barış Kitabevi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Appleton ve Lange. 1998;5:327-400.
149. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Saunders. 2003;5:243-75.
150. Oppenheim JJ, Matsushyima K, Yoshimura T, Leonard EJ, Neta R. Relationship between interleukin1 (IL-1), Tumor necrosis faktor (TNF) and neutrophil attracting peptide (NAP-1). *Agent Actions* 1989;26:1340.
151. MF. Development of anti-TNF therapy for RA. *Nature Reviews Immunol*. May 2002; 2:364-71.
152. Kültürsay N. Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı - perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46(4):299-307.
153. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of TNF-a/cachectin. *Lab Invest*. 1991;64:724- 42.
154. Ferguson TA. The molecular basis of ACAID. *Ocul Immunol Inflamm*. 1997 Sep;5(3):213-5.
155. Cogan DG. Corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1962;1: 253-61.
156. Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S. The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1.5. *immunol* 1987;139:1861.
157. Zengin N OS, Gündüz K. . Oküler neovaskülerizasyonunda büyüme faktörlerinin rolü. *Oftalmoloji* 1993;3:385-9.
158. Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. *Pharmacol Rev* 2000;52:237-68.

- 159.Damas P, Reuter CA, Gysen P. Tumor necrosis factor and interleukin 1 serum levels during severe sepsis in humans. Crit-Care-Med 1989;17:975-8.
- 160.Michie HR, Manogue KR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoksin administration. N Engl J Med. 1988;318:1481-6.
- 161.Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. Nelson Textbook of pediatrics Philadelphia: WB Saunders Co. 1987:422-7.
- 162.Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. N Engly J Med 1989;320:265-71.
- 163.Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C DP, Terr AI, ed. Cytokines. Basic and Clinical Immunol. 1994:105-23.
- 164.Vasalli P. The pathophysiology of TNFs. Ann Review of Immunol 1992;10:411-52.
- 165.Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology. WB Saunders Company Philadelphia 1994:240-61.
- 166.Ian K Campbell. Molecular targets in immune-mediated diseases: the case of TNF and RA. Immunology and Cell Biology. 2003;81:354–66.
- 167.Stites DP, Terr AI. Basic and clinical immunology Connecticut: Appleton and Lange Co. 1991;3:78-92.
- 168.Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF) Science 1985;230:630.
- 169.Roitt I, Brostoff J, Male D, Mosby. Immunology. 3 ed London. 1993;1:1-25.16.
- 170.Rao NA, Yanoff M, Duker JS, Mosby. Uveitis and other intraocular inflammations. Ophtalmology,Philadelphia. 2004;2:1105-238.
- 171.Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. J Anat. 2005;206(3):271-85.
- 172.Turul T EF. Dostu düşmanı ayıran bir immünite bileşeni:TLR. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;35:114-8.
- 173.Jenkins, John K. MD, Hardy, Kenneth J. MD. Biological modifier therapy for the treatment of RA symposium: a new century of antirheumatic therapy The Am J of the Medical Sciences April 2002;323:197-205.
- 174.Mikulst R, Moreland L W. TNF blockade in the treatment of RA: infliximab versus etanercept January 2001;2:1:75-84.
- 175.Rutgeerts P, Assche VG, Vermeire S. infliximab therapy for inflammatory bowel disease seven years on. Alimentary Pharmacology &Therapeutics. 2006;23:451-63.

176. Centacor Inc. Prescribing information for Remicade for IV injection. Malvern (PA), USA. Nov 1999.
177. Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1893-6.
178. Streit M, Belezney Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J*. 2006;3: 171-9.
179. Gardiner TA, Gibson DS, de Gooyer TE, de la Cruz VF, McDonald DM, Stitt AW. Inhibition of Tumor Necrosis Factor- Improves Physiological Angiogenesis and Reduces Pathological Neovascularization in Ischemic Retinopathy. *Am J Pathol* 2005;166:637-44.
180. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfrikakis PP, Vergados IA, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:825-30.
181. Riazi-Esfahani M, Peyman GA, Aydin E, Kazi AA, Kivilcim M, Sanders DR. Prevention of Corneal Neovascularization Evaluation of Various Commercially Available Compounds in an Experimental Rat Model. *Cornea* 2006;25:801–5.
182. Saw VP, Cornelius N, Salama AD, Pusey C, Lightman SL. Infliximab therapy for aggressive mooren ulceration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:734.
183. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 50. Lymphoma in rheumatoid arthritis. 2004:1740-51.
184. Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001 Jul 28;358(9278):295-6.
185. Panagiotis G. Theodossiadis, Vasilios S. Liarakos, Petros P. Sfrikakis, Alexander Charonis. Intravitreal administration of the anti-TNF monoclonal antibody Infliximab in the rabbit 10 August 2008.
186. Fabrizio Giansanti, Matteo Ramazzotti, Lorenzo Vannozzi, Emilio Rapizzi, Tito Fiore, Barbara Iaccheri, et al. A Pilot Study on Ocular Safety of Intravitreal Infliximab in a Rabbit Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. March 2008 49:3:1151-6
187. Hamid Hosseini, Akbar Safaei, Mohammad R. Khalili, Behdokht Nowroozizadeh, Masoometh Eghtedari, Mohsen Farvardin, et al. Intravitreal infliximab in experimental endotoxin-induced uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2009.19(5):818 - 23

188. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. Department of Ophthalmology, Poostchi Ophthalmology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran Retina. 2010 Oct;30(9):1530-5.
189. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Department of Pulmonary. Cleveland Clinic Foundation 21(3):318-27.
190. Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis. Crit Care Med, update on clinical trials and lessons learned. 2001 Jul;29(7 Suppl):121-5.
191. Wen-jiang Ma, Xiao-rong Li, Ying-xin Li, Zhi-xiao Xue, Hui-juan Yin, Hui Ma. Antiinflammatory effect of low-level laser therapy on Staphylococcus epidermidis endophthalmitis in rabbits. Springer-Verlag London Ltd. 2011.
192. Player U, Mondino BJ, Adamu SA, Pitchekian-Halabi H, Engstrom RE, Glasgow BJ. Immune response to Staphylococcus epidermidis- induced endophthalmitis in a rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33:2650-63.
193. Meredith TA, Aguilar HE, Miller MJ, Gardner SK, Trabelsi A, Wilson LA. Comparative treatment of experimental Staphylococcus epidermidis endophthalmitis Study Group. Arch Ophthalmol. 1990;108:857-60.
194. IBM. SPSS 17.0. 2012.
195. D'Amico DJ, Noorily SW, In: Albert DM, Jacobiec FA. Postoperative endophthalmitis. Principles and Practice of Ophthalmology Philadelphia:WB Saunders Co. 1994:1159-69.
196. Elif Demirkılınc. Oküler immunoloji. Seminer notları. 2006.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Stafilokok Epidermidis İle Oluşturulan Deneysel Endoftalmilerde İntravitreal
İnfliximab Uygulamasının Etkinliği**

Dr.Osman ÖNDAŞ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 16.6.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.12.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 14.12.2012
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Orhan ATEŞ
Jüri Başkanı : Prof. Dr. Orhan BAYKAL
Jüri Üyesi : Prof. Dr. İbrahim KOÇER
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Hüsnü KÜRŞAD
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Orhan ATEŞ
Jüri Üyesi : Doç.Dr.İlknur AKYOL SALMAN


Prof. Dr.Orhan BAYKAL
GÖZ Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK -2012
ERZURUM