

PS-831 Deneysel Üveit Modelinde Fetuin'in Biyokimyasal Etkilerinin İncelenmesi

Tuba Bayram¹, Fatih Ulaş¹, Büşra Yaprak Bayrak², Serdal Çelebi¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bolu

²Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kocaeli

GİRİŞ-AMAÇ

Göz küresinin damar ve pigmentten zengin orta tabakası olan üveanın inflamasyonuna üveit denir (1). Üveit dünya çapında görme engelliliği ve körlüğün en önemli nedenlerinden biridir ve gelişmiş ülkelerde körlüğün %15'e kadar varan kısmından sorumludur (1).

Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) üveit inflamasyonunda anahtar rol oynayan mediatörlerdendir (2). Üveit mekanizmasına ait birçok bilgi, deneysel hayvan modellerinden elde edilmiştir (3). Deneysel üveit modellerinde, indüksiyon fazında, TNF- α 'nın ekspresyonu ve üretimi artar (2,3). Bu modeller aynı zamanda çeşitli ajanların tedavi etkinliğini ve güvenliğini gözlemlemek için iyi bir platform oluşturmaktadır (2,3).

Fetuin yaklaşık 60 kDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir (4,5). İnflamasyonda pozitif ya da negatif akut faz reaktanı olarak görev yapmaktadır (4,5). Normal dolaşım seviyelerine sahip yetişkinlerde (300-600 μ g/mL) negatif bir akut faz proteini olan fetuin yaralanma ve/veya enfeksiyon sırasında önemli ölçüde (% 30-50) azalır (6). İnflamasyon ve yaralanmaların akut fazında pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin arttığı görülürken; dolaşımdaki fetuin düzeyinin azaldığı görülmüştür (6). Dahası yüksek konsantrasyonlardaki fetuin anti-inflamatuar olarak hareket etmekte ve makrofaj kültürlerinde bakteriyel endotoksini ile uyarılmış pro-inflamatuar sitokinlerin [TNF- α , IL-1 ve nitrik oksit (NO)] üretimini inhibe etmektedir (6).

Çalışmamızda fetuinin deneysel immün üveit sıçan modelinde inflamasyona biyokimyasal etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM-GEREÇLER

Çalışmada, 200-250 g ağırlığındaki 8-10 haftalık erişkin erkek wistar albino sıçanlar kullandı. Deneklere, 22-24 °C sıcaklık ve %45-60 nemli odalarda, 12 saat aydınlıkta, 12 saat karanlıkta, herhangi bir yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın bakıldı.

Çalışmada kullanılan sıçanlar dört gruba ayrılmış (n=6) ve bütün hayvanlar deney sonuna kadar hayatta kalmıştır:

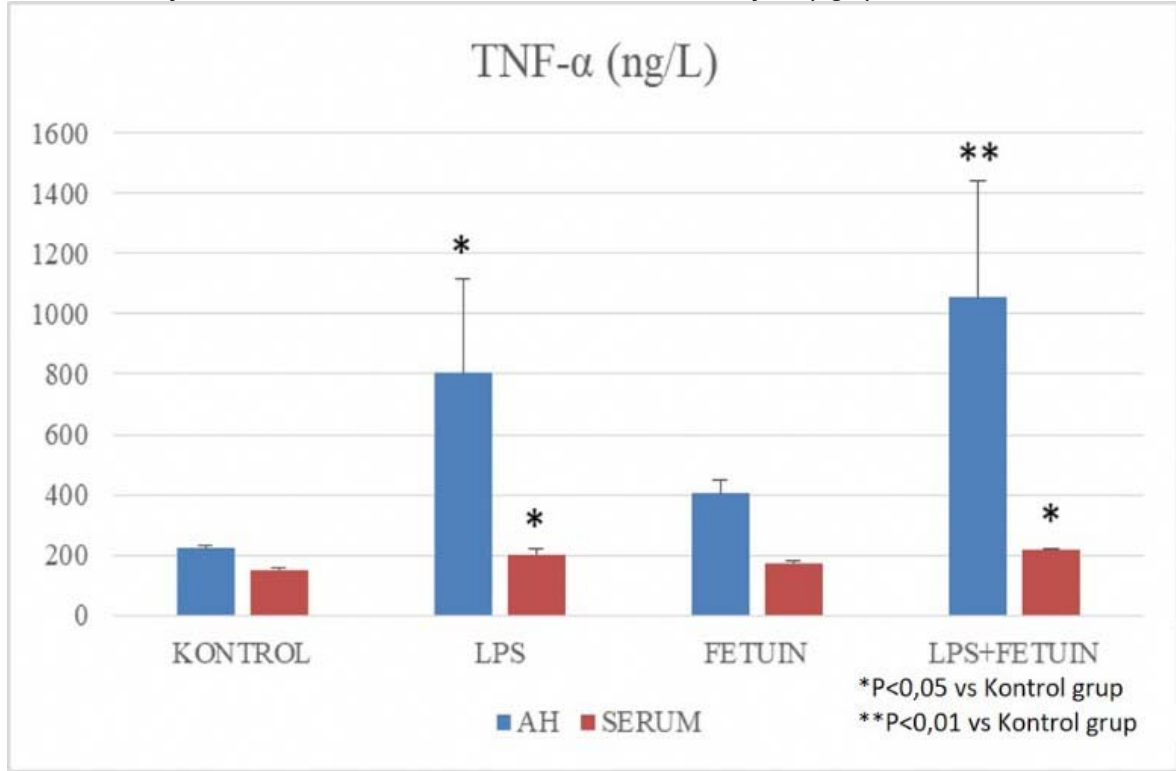
1. Kontrol grubuna serum fizyolojik intraperitoneal (ip) uygulanıp, sağlıklı kontrol olarak ayrılmıştır.
2. Sadece LPS grubuna 150 μ g/kg (ip) lipopolisakkarit (LPS) uygulanıp deneysel immün üveit oluşturulmuştur.
3. LPS+ Fetuin grubuna 150 μ g/kg (ip) LPS uygulanıp, ardından 100 mg/kg (ip) fetuin uygulanmıştır.
4. Sadece Fetuin grubuna LPS uygulaması yapılmaksızın sadece 100 mg/kg (ip) fetuin uygulanmıştır.

Post enjeksiyon 24. saatte tüm hayvanlara ketamin (90 mg/kg) (ip) ve ksilazin (10 mg/kg) (ip) uygulanarak genel anestezi altında sağ gözlerinden ön kamara parasentezi (20-50 μ l/rat) yapıldı. Elde edilen aköz hümörlerin (AH) bir kısmı biyokimyasal TNF- α seviyeleri ölçümü için ayrıldı. Biyokimyasal analiz için ayrılan AH örnekleri -20 °C de saklandı. Ön kamara parasentezini takiben intrakardiyak yüksek doz anestezi yöntemiyle tüm hayvanlardan sağ kalpten kan alındı ve intrakardiyak puncture yöntemi ile hayvanlar kurban edildi. Alınan kanlar 1 saat bekletilip 2500 rpm 20 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar da daha sonra biyokimyasal inceleme için -20°C'de saklandı. Bu serumlar, AH'ler ile birlikte biyokimya analizi için soğuk zincir ile biyokimya laboratuvarına gönderildi. ELISA yöntemi ile elde edilen AH ve serum TNF- α seviyeleri Grafik 1 'de görülmektedir.

BULGULAR

Aköz hümörde ve serumda, LPS grubunda, TNF- α seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı kaydedildi (P<0,05) (Grafik 1). LPS+Fetuin grubunda ise hem AH'de hem de serumda, diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak en yüksek TNF- α düzeyleri ölçüldü (P<0.01) (Grafik 1). Fakat serum TNF- α seviyeleri açısından LPS ve LPS+Fetuin grupları arasında bir farka rastlanmamıştır (Grafik 1).

Grafik 1. Deneysel üveit modelinde AH'de ve serumda TNF- α düzeyleri (ng/L)



TARTIŞMA

Fetuinin sahip olduğu anti-inflamatuar etkiyle, oküler bir inflamasyon olan üveit tedavisi için yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülerek yapılan bu çalışmada, literatürden yola çıkılarak kullanılan 100 mg/kg dozunda fetuinin (7), deneysel immün üveit modelinde pro-inflamatuar etkisini saptadık. En yüksek inflamatuvar etkiyi ise LPS ile birlikte gösterdiğini ortaya koyduk.

SONUÇLAR

Bu çalışma fetuinin sadece anti-inflamatuar etki değil düşük inflamatuvar hastalık koşullarında, özellikle yüksek dozlarda pro-inflamatuar etki gösterdiğini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle 100 mg/kg doz fetuinin sıçanlarda akut endotoksin ile indüklenmiş üveitte tedavi edici bir ajan olarak kullanılması mümkün olmayabilir. Buna rağmen fetuinin, deneysel immün üveit modelde anti-inflamatuar etkisi olup olmadığını gösterebilmek için farklı dozlar ve zaman aralıklarında yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç doğmuştur.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Ophthalmology. Intraocular Inflammation and Uveitis. Section 9. San Francisco: 2017-2018.
2. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol*, 2015 Nov-Dec;60(6):575-89.
3. Giuliari GP, Sadaka A, Hinkle DM. Biologic agents in experimental autoimmune uveitis. *Int Ophthalmol*, 2014 Feb;34(1):145-56.
4. Yerlikaya KF, Mehmetoğlu İ. Fetuin-A ve Fizyopatolojik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*, 2012; 7(1):21-7.
5. Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2007; 17(4):124-8.
6. Sindhu S, Akhter N, Shenouda S, Wilson A, Ahmad R. Plasma fetuin-A/ α 2-HS-glycoprotein correlates

negatively with inflammatory cytokines, chemokines and activation biomarkers in individuals with type-2 diabetes. *BMC Immunology*, 2016; 17:33.

7. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*, 2012 Jun; 12(5):625-33. Review.