

## Retinal İskemi-Reperfüzyon Modelinde Rekombinant İL-11'in Retinal Dokuya Etkisi

Azat ALINAK<sup>1</sup>, Tamer DEMİR<sup>a1</sup>, Burak TURGUT<sup>1</sup>, Nusret AKPOLAT<sup>2</sup>, Orhan AYDEMİR<sup>1</sup>, Nesrin DEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi, Immunoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma guinea pig modelinde retinal iskemi-reperfüzyon (I-R) hasarında retina üzerine Rekombinant İL-11 (rhIL-11)'in koruyucu etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 15 adet kobay randomize olarak her biri beş guinea pig içeren üç gruba ayrıldı: plasebo, sham ve tedavi (rhIL-11) grubu. Plasebo grubundaki kobaylara sadece günlük 0,1 cc salin solüsyonu intraperitoneal verildi. Her bir göze 90 dakika basınçla indüklenen iskemi periyodundan 1 saat önce ve 2 günlük reperfüzyon süreci boyunca sham grubundaki kobaylara günlük 0,1 cc salin solüsyonu ve tedavi grubundaki kobaylara ise günlük 5µg/kg rhIL-11 intraperitoneal olarak verildi. İkinci günün sonunda kobaylar sakrifiye edilerek tüm gruplardaki hayvanların her iki gözleri enükle edilip retinaları histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Histopatolojik olarak incelenen retina kesitlerinde iç pleksiform tabakanın kalınlığı, rhIL-11 grubunda hem plasebo hem de sham grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (sırasıyla p=1.000, p= 0.095). Ancak sham grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha kalın ölçülmüştür (p=0.032). Retinanın iç tabakalarındaki (internal limiting membran ve iç pleksiform tabaka) polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, sham grubunda plasebo grubuna (p=0.012) ve rhIL-11 grubuna göre anlamlı artmış bulunurken (p=0.032), rhIL-11 grubunda plasebo grubuna göre anlamlı fark bulunamadı (p=0.189).

**Sonuç:** Çalışmamızda retinal İ-R hasarında retinal dokuyu koruyucu etki gösteren rhIL-11, retinal İ-R hasarının engellenmesinde potansiyel alternatif bir ajan olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Reperfüzyon hasarı, iskemi, rekombinant İL-11

### ABSTRACT

#### The Effect of Recombinant IL-11 on Retina in Experimental Ischemia/Reperfusion Model

**Objective:** This experimental study was performed to investigate the protective effect of Recombinant IL-11 (rhIL-11) on retina tissue in the ischemia/reperfusion (I/R) injury in a guinea pig model.

**Materials and Methods:** In this study, fifteen guinea pigs were randomly divided to three groups that each one has five guinea pigs: placebo, sham and the treatment (rhIL-11) groups. The guinea pigs in the placebo group were only given 0,1 cc saline solution intraperitoneally. Pressure induced 90 minutes of retinal ischemia and 48 hours of reperfusion were established in the sham and treatment groups. Saline for the sham group and 5µg/kg of rhIL-11 for the treatment group were administered intraperitoneally daily. At the end of the reperfusion period eyes of the animals of all groups were sacrificed and were enucleated. Retinal tissues were evaluated histopathologically.

**Results:** The thickness of inner plexiform layer of retina in the treatment group was not shown significantly difference than placebo and sham (p=1.000, p= 0.095 respectively). However, in the sham group it was measured as significantly thicker than that of placebo group (p=0.032). The infiltration of the polymorphonuclear cells in the internal limiting membrane and inner plexiform layer of the sham group was significantly higher than those of the placebo (p=0.012) and treatment group (p=0.032). However, it was observed that there is no significant difference between treatment and placebo groups (p=0.189).

**Conclusion:** rhIL-11 that shows a protective effect in retinal I/R injury kept retinal tissue in our study, this may make it a potential alternative agent for the prevention of retinal I/R injury.

**Key words:** Reperfusion injury, ischemia, recombinant IL-11

**D**okularda iskemi kritik bir zaman dilimini aşarsa; ardışık birtakım kimyasal olaylar oluşmakta ve bu olaylar hücre disfonksiyonu, interstisyel ödem, hücresel hasar ve en sonunda hücre ölümüne yol açmaktadır (1). İskemi hasarının giderilmesi için, bu kritik zaman diliminde dokunun tekrar oksijenize olması şarttır (2). Retina, iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon

periyoduna son derece duyarlıdır. Her iki duruma bağlı olarak hücre hasarı ve ölümü kaçınılmazdır. Genel olarak reperfüzyon inflamatuvar mediatörlerin sentezini, oksijen kaynaklı serbest radikalleri, lipid mediatörlerini ve kan kaynaklı hücrelerin aktivasyonunu indüklemektedir (3).

Rekombinant İL-11'in biyolojik aktivitesi proinflamatuvar

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Tamer DEMİR, Fırat Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye  
e-mail: tamerperumay@yahoo.com

sitokinlerden Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin-1 $\beta$  (İL-1 $\beta$ ) ve nitrik oksit (NO) sentezini inhibe etmesi, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu stimüle etmesi ve bağ dokuyu koruyucu etkisi sonucu görülmektedir (4).

Daha önceki çalışmalarda iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesi amacıyla bir çok ajan kullanılmıştır. Çalışmamızda, deneysel olarak oluşturduğumuz retinal iskemi-reperfüzyon hasarında, E. Coli'den rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen rhIL-11'in retina dokusu üzerindeki koruyucu etkisini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ortalama ağırlığı 500 gram olan 15 adet albino kobay çalışmaya alındı. Çalışma süresince denekler, çalışmanın yapıldığı kuruma ait Deneysel Araştırma Merkezi'nde uygun besleme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu ve Etik Kurul izni ile hayvanların bir gözü kullanılarak çalışma gerçekleştirildi. Kobaylar, her bir grupta 5 denek olacak şekilde randomize üç gruba ayrıldı. Her gruba standart hazırlık, anestezi ve cerrahi teknik uygulandı.

1. Grup (Plasebo grubu): Bu gruptaki kobaylara çalışma süresince sadece günlük 0,1 cc salin solüsyonu intraperitoneal verildi, iki gün sonra hayvanlar dekapite edildi ve her iki göz enükle edildi (n=5).
2. Grup (Sham grubu): Kobaylara her iki gözde 90 dakika basınçla indüklenen iskemi peryodundan 1 saat önce ve 2 günlük reperfüzyon süreci boyunca 0,1 cc salin solüsyonu intraperitoneal olarak verildi, iki gün sonra hayvanlar dekapite edildi ve her iki göz enükle edildi (n=5).
3. Grup (rhIL-11 Grubu): Kobaylara her iki gözde 90 dakika basınçla indüklenen iskemi peryodundan 1 saat önce ve 2 günlük reperfüzyon süreci boyunca 5 $\mu$ g/kg Rekombinant İL-11 intraperitoneal olarak verildi, iki gün sonra hayvanlar dekapite edildi ve her iki göz enükle edildi (n=5).

### Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramüsküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı. İşlem öncesi deneklerin kornealarına % 0,5'lik proparakain hidroklorid damlatıldı, deneklere solunum ve kan basıncı desteği sağlanmadı.

### İskemi-Reperfüzyon indüksiyonu ve Cerrahi Teknik

Bütün deneklerin iki gözü çalışma kapsamına alınmış olup, her bir gruptaki deneklerin bir gözü biyokimyasal inceleme için, diğer gözü ise histopatolojik inceleme için kullanıldı. Deneklerde retinal iskemi oluşturmak amacıyla, 1 litrelik salin solüsyonu şişesine ucunda insülin iğnesi olan serum seti takılıp bu insülin iğnesi ile temporal limbustan ön kamaraya girildi. Göz içi basıncı 150 mmHg olacak şekilde serum şişesi aniden 204 cm yüksekliğe çıkartılarak tespit edildi ve bu yükseklikte 90 dakika süreyle tutuldu. Doksan dakikalık basınçla indüklenmiş iskemi peryodu sonrası serum şişesi göz seviyesine indirilerek, göz içi basıncı normal seviyeye düşürüldü ve takiben iğne ön kamaradan çekildi. Doksan dakikalık iskemi peryodundan sonra denekler 2 gün reperfüzyon peryodunda bırakıldı. İkinci günün sonunda tüm deneklere intrakardiyak 50 mg/kg thioental sodyum (Pentothal Sodium, Abbot, Türkiye) verilerek kobaylar sakrifiye edildi

ve gözler enükle edildi. Her grupta deneklerden enükle edilen gözler histopatolojik işleme tabi tutulmuştur. Histopatolojik inceleme için alınan gözler, % 10'luk formaldehid içine hızla konularak patoloji laboratuvarına iletildi ve patoloji laboratuvarına gönderilen gözlerin hangi gruba ait olduğu belirtilmedi.

### Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik incelemeye alınan gözler % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Tespit sonrası optik sinir ve kornea tepesinden sagittal olarak bir bistüri yardımıyla tüm göz küresini içerecek şekilde ikiye bölünerek rutin doku takip işlemine tabi tutuldu. Daha sonra dokular parafin bloklara gömülüp 5 mikronluk kesitler alındı. Kesitler Hemotoksilen-Eosin boyası ile boyandı. Preparatlar Olympus Bx50 marka ışık mikroskobu ile randomize olarak incelendi. Histopatolojik incelemede tüm preparatlarda optik diskin nazal tarafında diskten 2 mm mesafedeki iç pleksiform tabaka kalınlığı oküler mikrometre yardımıyla ölçüldü. Retinal tabaka boyunca internal limitan membran ve iç pleksiform tabakalarda 10 büyük büyüme alanında PNL infiltrasyonu değerlendirilerek sayıldı, ortalama standart sapmaları hesaplandı ve 400X büyütmede fotoğrafları çekildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS for Windows (ver. 13.0) paket programı ile yapıldı. Her grubun kendi içindeki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

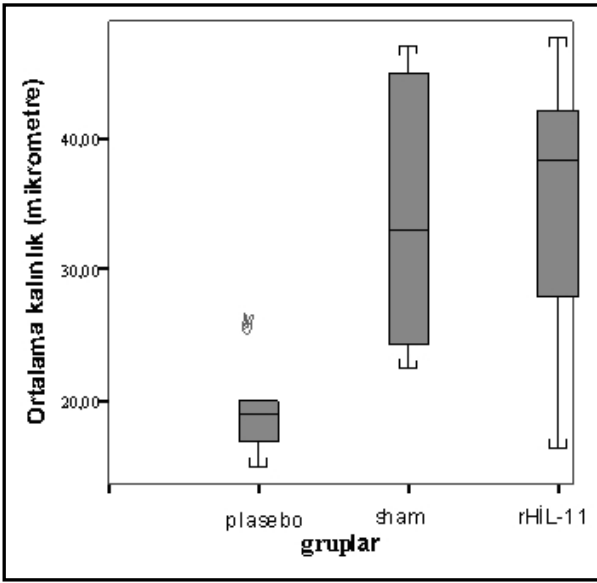
Histopatolojik olarak incelediğimiz retina kesitlerinde iç pleksiform tabakanın kalınlığı, rhIL-11 grubunda hem plasebo hem de sham grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (sırasıyla p=1.000, p=0.095). Ancak sham grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha kalın ölçülmüştür (p=0.032) (Tablo 1) (Şekil 1).

Retinanın iç tabakalarındaki (internal limitan membran ve iç pleksiform tabaka) PNL infiltrasyonu, sham grubunda plasebo grubuna (p=0.012) ve rhIL-11 grubuna göre anlamlı artmış bulunurken (p=0.032), rhIL-11 grubunda plasebo grubuna göre anlamlı fark bulunamadı (p=0.189) (Tablo 2) (Şekil 2).

Histopatolojik incelemeye alınan gözlerin 400X büyütmede çekilmiş fotoğrafları Şekil 3-5'de izlenmektedir.

**Tablo 1: Bütün gruplardaki iç pleksiform tabaka kalınlıkları (mikrometre).**

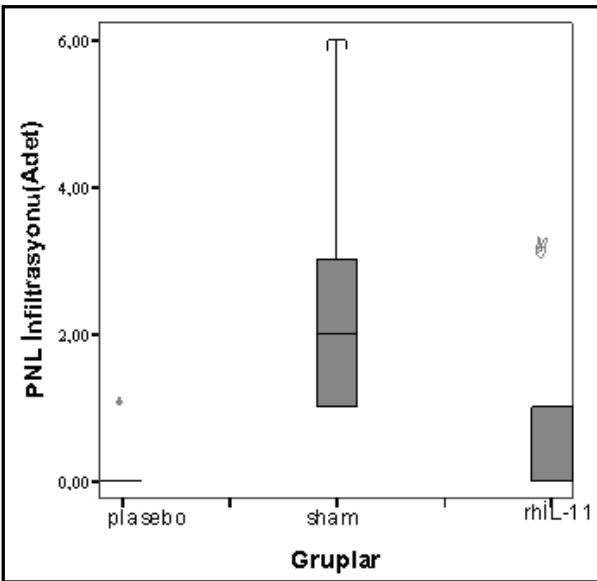
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Plasebo	19.2 $\pm$ 3.76	15	25
Sham	34.36 $\pm$ 11.36	22.5	47
rhIL-11	34.50 $\pm$ 12.34	16.5	47.6



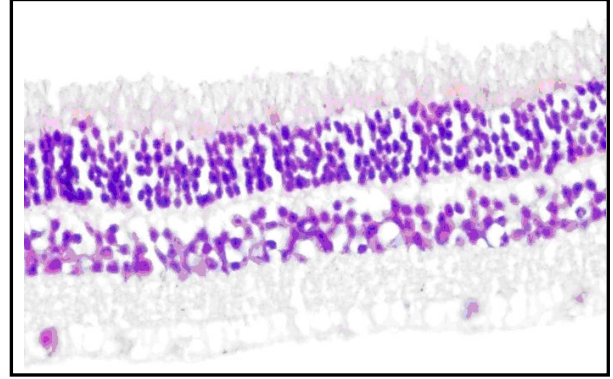
**Resim 1.** İç pleksiform tabaka kalınlığının gruplar arasında karşılaştırılması. Retinal kalınlık rhIL-11 grubunda sham grubu ve plasebo grubuna göre anlamlı farklı bulunmamıştır ( $p=1,00$ ,  $p=0,095$ ).

**Tablo 2:** Bütün gruplardaki polimorfonükleer lökosit (PNL) infiltrasyonunun (adet olarak) değerleri.

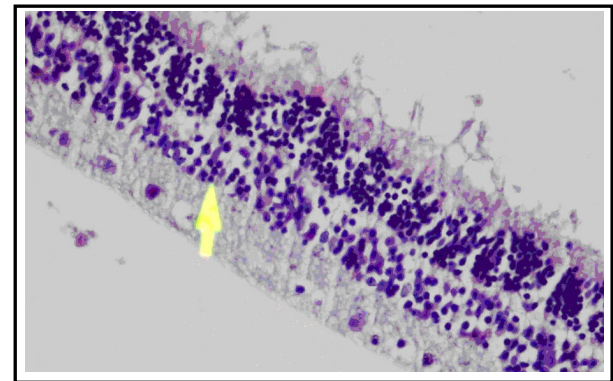
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Plasebo	0.2 $\pm$ 0.44	0	1
Sham	2.40 $\pm$ 2.07	1	6
rhIL-11	1.00 $\pm$ 1.22	0	3



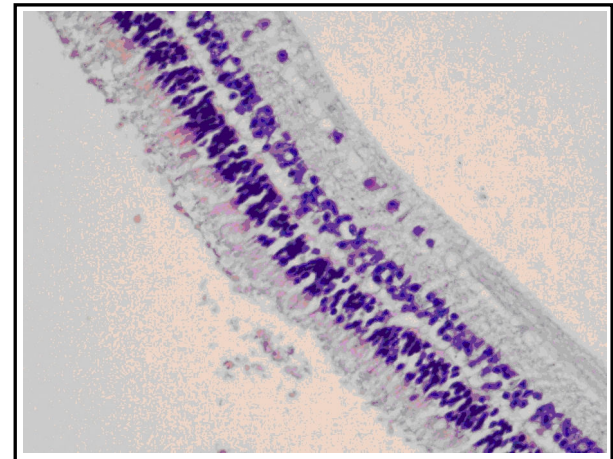
**Resim 2.** PNL İnfiltrasyonunun gruplar arasında karşılaştırılması. PNL infiltrasyonu rhIL-11 grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p=0,032$ ), plasebo grubu ile anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,189$ ).



**Resim 3.** Plasebo grubu kobay retinası sagital kesiti. Salim retina görünümü (400X).



**Resim 4.** Sham grubu kobay retinasında iç pleksiform tabakada (ok) PNL infiltrasyonu (400X).



**Resim 5.** rhIL-11 grubu kobay retinası sagital kesiti. PNL izlenmemektedir (400X).

## TARTIŞMA

Retinanın iskemik hasarında serbest radikallerin rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (3, 5, 6). Serbest radikaller; membran lipidlerini peroksidasyona uğratarak, hücrede proteinlerin, karbonhidratların, nükleik asit ve DNA'nın yapısını değiştirerek, kalsiyum dengesini bozarak, aspartat ve glutamat gibi uyarıcı aminoasitlerin salınımını uyularak doku hasarına yol açmaktadır (5, 7). Yoneda ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada, İL-1 $\beta$ 'nin sıçan retinasında oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarında önemli rol oynadığı ve İL-1 $\beta$  reseptör antagonistleri ile iskemik hasarın engellendiği saptanmıştır (8).

İskemiye maruz bırakılan glial hücrelerin TNF- $\alpha$  sentezleyerek retinal gangliyon hücrelerinin ölümünü hızlandırdığı bilinmektedir. TNF- $\alpha$  da iskemik retina hasarında önemli rol oynayan NO sentezini uyarmaktadır (6). Nitrik oksit; süperoksit ve peroksinitrit radikalleri ile etkileşime girerek lipid peroksidasyonu ile hücre membran yapısını bozar ve iskemik hasarı meydana getirmektedir (9). Fazla miktarda NO üretimi retinal iskemi sonrası nöronal hasara neden olmaktadır (10). Sonuç olarak, TNF- $\alpha$  nın retina gangliyon hücrelerinde apoptozisi indükleyen bir mesajcı olduğu düşünülmektedir (6).

Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )'nin İ-R hasarında koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (11). TGF- $\beta$  kronik iltihabi olaylarda fibrozis gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (12). Furuyoshi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glokomatöz optik disk başında reaktif ısı şok proteini olan  $\alpha$ B-crystalin düzeylerinin artmış olduğunu bulmuşlardır (13). TGF- $\beta$ 'nin nötralizan antikorlarının kullanımı ile  $\alpha$ B-crystalin düzeylerinin azaldığı ve İ-R hasarından hücrelerin korunduğu gösterilmiştir (14).

İskemi-reperfüzyon hasarında retinal İL-6 düzeyinin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (15). İL-6, İL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  salınımını artırırken TNF- $\alpha$  da pozitif feedback ile İL-6 üretimini artırmaktadır (16). İskemi-reperfüzyon İL-6'nın hızlı salınımına neden olmaktadır (17). İskemi-reperfüzyon hasarında İL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , İnterferon- $\gamma$  (İFN- $\gamma$ ), TGF- $\beta$  ve İL-6'nın seviyesinin arttığı ve iç retina tabakalarındaki dejenerasyona aracılık ettiği rapor edilmiştir (18).

Moreland ve arkadaşları rhIL11'in proinflamatuvar sitokinleri ve NO seviyelerini azalttığını bildirmişlerdir (19). 178 aminoasitli 18 kDa ağırlığında pleiotropik bir polipeptit olan rhIL-11'in TNF- $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  ekspresyonunu azaltarak koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (4). rhIL-11 inflamasyonu baskılayıcı etkisini İFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , İL-1 $\beta$ , İL-6 ve NO sentez ekspresyonunu azaltarak yaptığı gösterilmiştir (20). Bir çalışmada rhIL-11'in Heat Shock Proteini 25'in ekspresyonunu artırarak intestinal epitelyal hasarlarda sitoprotektif etkisini oksidatif stresi azaltarak etki gösterdiği tespit edilmiştir (21). rhIL-11'in sitokin düzeylerinin azaltmasının olası mekanizması; MHC Klas I ve II antijen sunucu hücreleri inhibe etmesi olabileceği öne sürülmüştür. Bir diğer olası mekanizma ise İFN- $\gamma$  gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve bu yolla inflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , İL-1 $\beta$ , İL-6 düzeylerinin baskılanmasıdır (22). Başka bir yayında İL-11 düzeyinin artışıyla TGF- $\beta$  seviyelerinin azaldığı gösterilmiş-

tır. rh-İL-11'in birçok inflamatuvar medyatör üzerine inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir. Bu medyatörler TNF- $\alpha$ , İnterlökin-12, İnterlökin-1, TGF- $\beta$  ve NO'ı içermektedir. Ayrıca aktive T hücrelerinden İFN- $\gamma$  ve İnterlökin-2 salınımını da inhibe etmektedir (23).

İskemi-reperfüzyonun retinada meydana getirdiği hasar retinanın kalınlığını değerlendirilerek ölçülmektedir (24). Hughes yaptığı çalışmada basınçla indüklenmiş iskemik retina hasarında iç retinal dolaşımın tamir mekanizmalarındaki yetersizlik nedeniyle iç retina tabakalarının (özellikle iç pleksiform tabaka) hasara daha duyarlı olduğunu bildirmiştir (25). İskemiye maruz bırakılan retinalar incelendiğinde ciddi ödem, vakuolize boşluklar ve lökosit infiltrasyonu daha çok retinanın iç tabakalarında izlenmiştir (26). Çalışmamızda retinal İ-R hasarının bir göstergesi olarak tüm gruplarda iç pleksiform tabakanın kalınlığını veya bir başka deyişle retinal ödemi değerlendirdik. Buna göre sham grubunda plasebo grubuna göre iç pleksiform tabakayı daha kalın ölçtük (p=0.003). Ancak rhIL-11 grubunda sham grubuna göre iç pleksiform tabakanın kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (p=0.08). Bu durumda rhIL-11'in retinal kalınlığı yani retinal ödemi azaltmadığını düşünmekteyiz. Bunun nedeni retinal ödemin azaltılabilmesi için gereken reperfüzyon ve tedavi süresinin yedi günden daha fazla olması olabilir (27).

Reperfüzyon periyodu boyunca retinal venlerde ve kapillerlerde önemli miktarlarda lökosit birikmektedir. Reperfüzyondan 12 saat sonra lökosit kümelenmesi maksimum değerine ulaşmaktadır. Reperfüzyon hasarında nötrofil lökositlerden salgılanan proteolitik enzimler, PAF ve araşidonik asit metabolitleri doku zedelenmesine yol açmaktadır. Vasküler endoteldeki adhezyon molekülleri bloke edilerek lökosit-endotel iletişimi bozulabilmekte ve iskemi sonrası retinal atrofi önlenebilmektedir (27). Çalışmamızda gruplar ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak incelenmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Buna göre reperfüzyonun ikinci gününde retinal iç tabakalarda (iç limitan membran ve iç pleksiform tabakalar) rhIL-11 grubunda sham grubuna göre lökosit infiltrasyonunun daha az olduğu izlenmiştir (p=0.032). Tsujikawa ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada 60 dakika retinal iskemi sonrası reperfüzyon başlamadan beş dakika önce P selektin veya ICAM-1 monoklonal antikorunu uygulanarak lökosit infiltrasyonu araştırılmış ve her iki antikorun uygulandığı grupta lökosit birikiminin engellendiği gözlenmiştir (28).

Sonuç olarak; rhIL-11'in iskemik retina hasarında retinanın iç tabakalarındaki PNL infiltrasyonunu önleyici etkisi iskemik retina hastalıklarında kullanılabilir bir ajan olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Granger DN, Hallwart ME, Parks DA. Ischemia reperfusion injury role of oxygen derived free radicals. Acta Physiol Scand 1986; 548 (Suppl.): 47-53.
2. Barry MC, Grace PA. Ischaemia reperfusion injury. Surgery 1997; 15: 68-72.
3. Conger JD, Weil JV. Abnormal vascular function following ischemia-reperfusion injury. J Invest Med 1995; 43: 4311-4342.
4. Cotreau MM, Stonis L, Strahs A, Schwertschlag US. A multiple-dose, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic study of oral recombinant human interleukin-11 (oprelvekin). Biopharm Drug Dispos 2004; 25: 291-296.
5. Kwon B, Youn BS, Kwon BS. Functions of newly identified members of the tumor necrosis factor receptor/ligand superfamilies in lymphocytes. Curr Opin Immunol 1999; 11: 340-345.

6. Tezel G, Wax MB. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2000; 20: 8693-8700.
7. Schmidt M, Giessel A, Laufs T, et al. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina. *J Biol Chem* 2003; 278: 1932-1935.
8. Yoneda S, Tanihara H, Kido N, et al. Interleukin-1beta mediates ischemic injury in the rat retina. *Exp eye res* 2001; 73: 661-667.
9. Geyer O, Almog J, lupu-meiri M, Lazar M, Oron Y. Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett* 1995; 374: 399-402.
10. Sharma HS, Alm P, Westman J. Nitric oxide and carbon monoxide in the brain pathology of heat stres. *Prog Brain Res* 1998; 115: 297-333.
11. Ahn KS, Sethi G, Aggarwal BB. Simvastatin potentiates TNF-alpha induced apoptosis through the down-regulation of NFkappa B-dependent antiapoptotic gene products: Role of I kapa B alpha kinase and TGF-beta-activated kinase-1. *Journal of Immunology* 2007; 178: 2507-2516.
12. Kathleen C. Flanders, Maryland James K. Burmester. Medical Applications of Transforming Growth Factor- $\beta$ . *CM&R* 2003; 1: 13-20.
13. Furuyoshi N, Furuyoshi M, May CA, et al. Vascular and glial changes in the retrolaminar optic nerve in glaucomatous monkey eyes. *Ophthalmologica* 2000; 214: 24-32.
14. Yu AL, Fuchshofer R, Bikre M, et al. Hypoxia/reoxygenation and TGF- $\beta$  increase  $\alpha$ B-crystallin expression in human optic nerve head astrocytes. *Experimental Eye Research* 2007; 84: 694-706.
15. Sanchez RN, Chan CK, Garg S, et al. Interleukin-6 in retinal ischemia reperfusion injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4006- 4011.
16. Sun Z, Klein AS, Radaeva S, et al. In vitro interleukin-6 treatment prevents mortality associated with fatty liver transplants in rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 202- 215.
17. Herrmann O, Tarabin V, Suzuki S, et al. Regulation of body temperature and neuro-protection by endogenous interleukin-6 in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 406-415.
18. Hangai, M, Yoshimura, N, Honda, Y. Increased cytokine gene expression in rat retina following transient ischemia. *Ophthalmic Res* 1996; 28: 248-254.
19. Moreland L, Gugliotti R, King K, et al. Results of a phase-I/II randomized, masked, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in the treatment of subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3: 247-252.
20. Peterson RL, Wang L, Albert L, Keith JC Jr, Dorner AJ. Molecular effects of recombinant human interleukin-11 in the HLA-B27 rat model of inflammatory bowel disease. *Lab Invest* 1998; 78: 1503-1512.
21. Ropeleski MJ, Tang J, Walsh-Reitz MM, Musch MW, Chang EB. Interleukin-11-induced heat shock protein 25 confers intestinal epithelial-specific cytoprotection from oxidant stress. *Gastroenterology* 2003; 124: 1358-1368.
22. Tsujikawa A, Ogura Y, Hiroshiba N, et al. Retinal ischemia-reperfusion injury attenuated by blocjing of adhesion molecules of vascular endothelium. *IOVS* 1999; 40: 1183-1190.
23. Trepicchio WL, Bozza M, Pedneault G, Dorner AJ. Recombinant human IL-11 attenuates the inflammatory response through down-regulation of proinflammatory cytokine release and nitric oxide production. *J Immunol* 1996; 157: 3627- 3634.
24. Weber M, Said SM, Hicks D, Dreyfus H, Sahel JA. Monosialoganglioside GM1 reduces ischemia-induced injury in the rat retina. *IOVS* 1996; 37: 266-273.
25. Hughes WF. Quantitation of ischemic damage in the rat retina. *Exp Eye Res* 1991; 53: 573-582.
26. Ishihara M, Nakano T, Ohama E, Kawai Y. Postschemic reperfusion in the eyes of young and a ged rats. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 125-132.
27. Ogura Y. In vivo evaluation of leukocyte dynamics in the retinal and choroidal circulation. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 322-323.
28. Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of DL-8, MCP-1, and bFGF by TNF-alpha in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 409-413.

Kabul Tarihi: 01.02.2009