

BÖLÜM 14

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA GELİŞEBİLEN OKULER YÜZEY BOZUKLUĞUNUN TANI ve TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Murat KAŞIKCI¹
Özgür EROĞUL²

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), en yaygın sistemik otoimmün hastalıktır. Toplumun %1-2'sini etkilediği gözlenmiştir (1). Yıllar içinde, RA'nın moleküler açıdan anlaşılmasında çeşitli ilerlemeler kaydedilmiştir (2). RA sistemik bir hastalık olmasına rağmen, çoğu RA çalışması sinovyal ve kıkırdak dokularına odaklanmıştır. Kuru göz ile sonuçlanan oküler yüzey bozukluğunun immünolojisine ilişkin araştırmalar ancak son zamanlarda gelişmiştir (3-5).

Sistemik RA'da oküler yüzey bozuklukları, özellikle kuru göz dahil olmak üzere çeşitli hedef organları etkileyen patojenik mekanizmalar arasında benzerlikler bulunmaktadır. Ayrıca RA'da sistemik otoimmünite sırasında oküler yüzeye özgü immünopatojenik yollar da yer almaktadır. MR veya USG gibi gelişmiş görüntüleme araçları, eklemlere özgü inflamasyonun doğrudan görselleştirilmesini ve doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar (6). Gözyaşlarındaki sitokin seviyeleri, impresyon sitolojisi, konjonktivanın otomatik derecelendirmesi, hiperemi ve immün hücrelerin ve lenfatiklerin in vivo görüntülenebilmesi gibi oküler yüzey bozukluğunun şiddetini belirleyen araçlar, oküler yüzey immünolojisi çalışmalarını geliştirdi (7).

Oküler ve sistemik etkiler arasında paylaşılan yollar için, oküler yüzeyin erişilebilirliğinin sistemik patojenik mekanizmaları invaziv olmayan bir şekilde değerlendirmek için benzersiz bir fırsat sunabileceğini vurgulamak önemlidir. Bu bilgi, bir kez doğrulandığında, RA'da hastalık ilerlemesini izlemek ve hatta tahmin etmek için yararlı biyobelirteçler sağlayabilir.

¹ Uzm. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü, drmurtak10@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD.,
ozgur_erogul0342@gmail.com

OKÜLER YÜZEYİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Doğuştan gelen oküler adaptif bağışıklık sistemi, gözü patojenlere karşı korumakla görevlidir. Ancak, bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu, aşırı inflamasyon ve otoimmünitenin tetiklenmesine yol açar. Oküler yüzeyin hasar görmemesi için bir şekilde aşırı aktive olmuş bağışıklık sisteminin bastırılması gerekebilir.

Oküler yüzeyde doğuştan gelen bu bağışıklığı baskılamak için çeşitli immünolojik mekanizmalar çalışır (3-4). Bu mekanizmalar arasında anti-inflamatuar sitokin IL13'ün üretimi, HLA-DR (CLII), HLA-B7 ve CD40'ın baskılanması, oto-fagositoz ve otoreaktif antijenlerin sekestrasyonu sayılabilir. Merkezi korneanın avasküler durumu doğuştan gelen bağışıklık yollarının aktivasyonunu önlemeye yardımcı olur (8). RA'de ısı şok proteinleri olarak bilinen alarmin seviyelerinin kuru gözde yükseldiği saptanmıştır. S100A8 ve S100A9 proteinleri normal olarak insan kornea ve limbus epitel hücreleri tarafından eksprese edilir (9) ve kuru göz hastalarının gözyaşlarında yüksek oranda saptandığı gözlenmiştir (10). Ancak bu proteinler spesifik olarak sadece RA ve kuru göz hastalarında saptanmamıştır.

Oküler semptomları olmayan RA'lı kişilerde, merkezi ve periferik korneada antijen sunan Langerhans hücrelerinin sayısı, RA'sı olmayanlara daha yüksek bulunmuştur. Bu, bariz bir oküler yüzey bozukluğu olmasa dahi bağışıklık sistemindeki yüksek aktivasyon durumunun varlığını ispatlar (11). Böylece doğuştan aktive olmuş bağışıklık sisteminin varlığı oküler yüzey inflamasyonunu tetikleyerek klinik olarak idiyopatik kuru göze göre daha şiddetli olabilen bir tabloya neden olabilmektedir (12,13).

Bazı mekanizmalar, aktive olmuş bağışıklık sistemini bastırmak için çalışır. Bunlar, otoreaktif negatif T hücre klonları, konjonktivanın lamina propriasında baskılayıcı CD4⁺ düzenleyici T ve baskılayıcı CD8⁺ sitotoksik T hücreleri ile konjonktival epitelindeki hareketsiz dendritik veya Langerhans hücreleridir. Gözle ilişkili lenfoid doku tarafından verilen immüntolerans durumu, konjonktivanın derin stromasındaki olgunlaşmamış makrofajlar veya monositler tarafından da sürdürülür.

Oküler yüzey, mikrobiyal ajanlara ve diğer saldırılara karşı savunmada kritik bir role sahip olduğundan, bu kritik fizyolojik rolü tehlikeye atmamak için, bilinen hastalığa aracılık eden yolların etkileşimine dayalı olarak, otoimmün hastalıklar için reçete edilen lokal immüniteyi baskılamak için ideal bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

RA'da Oküler İnflamasyon

RA episklerit, kornea periferinde ülserli keratit, kornea erimeleri, nodüler sklerit, nekroza yol açan sklerit (skleromalazi perforans), konjonktival nodüller ve daha nadiren optik nörit, anterior iskemik optik nöropati ve retinal vaskülite neden olabilir (14). Bir çalışmada, 107 Skleritli 243 (%44) hastanın %14'ünde, ilk göz değerlendirmesi sonucunda sistemik hastalık varlığı gözlemlendi, ayrıca %8.4'ünde de izlem sırasında bir sistemik hastalık gelişti. Bu durumun, oküler yüzey komplikasyonlarının sistemik tanıyı kolaylaştırdığı veya daha erkene aldığı anlamına geldiğini söyleyebiliriz. Yine bu çalışmada en sık görülen romatizmal hastalık ise RA idi (skleritli 243 hastanın %15.2'si veya 37'si) (15).

RA'lı bazı hastalarda erken ve etkili tedavi sayesinde hastalık aktivitesi sadece 2-5 yıl sürebilir (16). Bununla birlikte, oküler yüzey bozukluğunun aktivite süresi ve RA'nın bu olgularda doğal seyri hala bilinmemektedir. Kuru göz, skleritten farklı olarak geç faz RA ile sınırlı olmayabilir. Oftalmologlar ile romatologlar arasındaki işbirliğinin daha fazla artması kaçınılmazdır ve ileri bir gelecekte bazı oküler belirtiler düzenli olarak revize edilen RA tanı kriterlerine dahil edilebilir (17).

RA'daki klinik oküler yüzey hastalığı varlıklarının her birini ayırt eden immünojenik tanı kriterleri sınırlıdır. İmmünojenik temelli gelişebilecek olan kuru göz hastalığı, RA'nın en sık karşılaşılan oküler bulgusudur (18).

KLİNİK

Oküler yüzey iltihabının en yaygın örneği kuru gözdür. Kuru göz, semptomlar, oküler yüzeyde potansiyel hasar, gözyaşı hiperosmolaritesi ve artmış inflamasyon ile ilişkili gözyaşı ve oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığıdır (19). Tetikleyici faktörlerin farklı olma olasılığına rağmen sistemik immünojenik faktörlerin ve hastanın endokrinolojik durumunun da önemli olduğu bulunmuştur. İnsan kuru gözünde, bağışıklık faktörlerinin rolü hem Sjögren hem de Sjögren olmayan sendromları kapsar, ancak bu faktörlerin birincil veya ikincil doğasının belirlenmesi gerekebilir (19).

RA ve kuru gözü olan bir hastada oküler yüzey hasarı ve görme bozukluğu genellikle idiyopatik kuru göze göre daha şiddetli olduğu gözlenmiştir. Kuru gözün patolojisinde, antijen sunan hücrelerin (APC'ler) afferent uzuvları ile immün yanıtın efferent uzuvları arasında olan düzensiz immün aracılı bir mekanizma sorumlu sayılabilir.

RA'lı ve kuru gözü olan hastalarda sıklıkla lakrimal bezlerde lenfositik infiltrasyon ve asiner hücre yıkımı ile birlikte sekonder Sjögren sendromu gelişir. Bu kuru göz vakalarının klinik şiddeti, idiyopatik kuru gözdekinden daha fazla olmakla birlikte primer Sjögren sendromuna benzerdir. Bununla birlikte, RA'da lakrimal bezin lenfositlerle infiltrasyonu, primer Sjögren sendromlu hastalardan elde edilen lakrimal bezlerin mikroskopik incelemeleriyle ayırt edilememiştir (20). Bu özellikler, birden fazla sistemik otoimmün hastalıkta görülen kuru göze neden olan bazı otoimmün mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik temelli bir çalışmada, kuru gözü olan diğer hastalara göre RA'ın korneadaki tutulum paterni sıklıkla korneanın üst bölgesinde izlenmiştir. Bu tür klinik belirtiler, deneyimli bir klinisyeni altta yatan sistemik inflamasyonun hangi sistemik hastalığı işaret etmesi konusunda uyarabilir.

RA ile ilişkili kuru göz sendromlu hastalardan alınan gözyaşı sıvısını test etmek için 2D-DIGE (fark jel elektroforezi) proteomiklerini kullanan bir çalışma (21) idiyopatik kuru gözdekine benzer bir bulgu olan laktotransferrinin protein seviyelerinin aşağı regüle edildiğini bulmuştur (22). Buna karşılık, ekto-ADP ribosiltransferaz 5 öncüsü, Rho ile ilgili GTP bağlayıcı protein ve RhoJ öncüsü gibi üç proteinin ise yukarı regüle edildiği bulundu.

Korneanın ülserasyonu ve erimesi, şiddetli kuru göz de dahil olmak üzere, farklı etyolojili şiddetli oküler yüzey iltihabında da yaygındır. RA ve kornea ülserasyonu olan 13 hastanın kornea ve konjonktival biyopsi örneklerini değerlendiren bir çalışma, bu hastaların konjonktival epitel hücrelerinin HLA-DR ve DP antijenlerinin güçlü ekspresyonunu gösterdiğini buldu. Ek olarak, bu numunelerdeki kornea stromal fibroblastları, güçlü bir şekilde lizozomal elastaz eksprese etti. Araştırmacılar, bu elastazın kornea dokusunun bozulmasına aracılık ettiğini ve korneanın erimesine neden olduğunu belirttiler (23).

Sistemik 1 mg/kg metilprednizolon ve haftada 0,3 mg/kg metotreksat ile sistemik hastalık aktivitesi düzelene kadar tedavi edilen RA'lı 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, oküler muayene ve oküler immünite ile ilgili bulgulara sistemik tedaviden önce ve remisyondan sonra bakıldı. Sekonder Sjögren sendromu olan 12 hastada, kornea dendritik hücre yoğunluğu ve IL1 α , IL6, IL 8 ve TNF'nin gözyaşı seviyeleri sistemik tedaviden önce yükselmişti ve bu sitokin seviyelerinin, özellikle IL1 α ve IL6, RA tedavi edildikten sonra azaldığı tespit edildi. Sistemik tedavi, sekonder Sjögren sendromu olmayan RA'lı diğer 12 hastada bu parametreleri önemli ölçüde etkilemedi (24). Bu çalışma, RA'nın sistemik tedavisinin RA'nın oküler etkilerine fayda sağladığını göstermektedir, bu da sistemik ve oküler RA'da yaygın inflamatuvar mediatörlerin bulunduğunu düşündürmektedir.

RA'lı hastalarda eklemlerde (25) ve gözyaşında (24) TNF gibi inflamatuvar mediyatörler yükselir. RA'nın TNF'ye karşı bir monoklonal antikör olan infliksimab ile tedavisinden sonra sklerit ve periferik ülseratif keratit gibi RA'da görmeyi tehdit eden oküler yüzey hastalığında klinik iyileşme gösterilmiştir (26). Bu bulgu, diğer anti TNF ajanları (adalimumab, certolizumab ve golimumab) ile bu koşullarda iyileşme bulan diğer çalışmalar tarafından tekrar desteklenmiştir (27).

Ayrıca, RA'da yer alan bazı bağışıklık elemanları, oküler yüzeyde de bulunabilir. RA ile ilişkili otoimmün keratiti olan hastalarda gözyaşlarındaki IL17 seviyeleri yükselmiştir (28). Bununla birlikte, RA ile ilişkili kuru göz hastalarında serumda IL17 seviyeleri, kronik graft versus host hastalığı olanlara kıyasla artmamıştır (29). Bu bulgular, oküler yüzeydeki inflamasyonun sadece sistemik RA nedeniyle dolaşımdaki sitokinlerin yukarı regülasyonunun bir sonucu olmadığını, aynı zamanda lokal immün yanıtların da dahil olduğunu açıklar. Aslında, T_H17 hücre aktivasyonuna yol açan karmaşık bir olaylar dizisi olabilir. Ne yazık ki, T_H17 yolunda yer alan belirli moleküller oküler yüzeyde eklemdeki kadar iyi karakterize edilmemiştir.

Retinal vaskülit, RA'nın bir özelliği olmamasına rağmen, RA'lı hastalarda retinal vasküler çap, iki klinik temelli çalışmada (30) ve bir popülasyon temelli çalışmada sistemik inflamatuvar faktörlerle ilişkilendirilmiştir (31). Bunun nedeni bu hastalarda intraoküler inflamasyonun artması değil, artan C reaktif protein seviyeleri idi (30). Daha geniş retinal damarları olan gözler, daha dar damarları olan gözlerle göre daha yüksek serum C reaktif protein, IL6 ve amiloid A seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (31).

Oküler ve Sistemik İmmünoloji

Lenfositlerin farklılaşması ve oküler yüzey çalışmalarında bulunan ilgili sitokinlerin ekspresyonu, daha önce RA'daki sistemik çalışmalarda tarif edilmiştir (32). Ayrıca oküler yüzeyde doku hasarını indükleyen hastalık araçları aynı zamanda eklemi etkileyen (Fas, IL2, IL-6, IL-8, , TGF β , TNF, matriks metalloproteinaz [MMP], nitrik oksit, reaktif oksijen, türleri gibi) hastalıklardır (33).

Bazı moleküller (TL R, IL-1R) oküler ve sistemik RA olmak üzere her iki sistemde de değerlendirilmesine karşılık (34-36), bazı moleküllerin ((örneğin, TAM veya Tyro 3, Axl ve Mer) (37) değerlendirilmesi sistemik açıdan yapılmasına rağmen oküler yüzeyde henüz yapılmamıştır. Hem oküler yüzeyde hem de eklemde T hücrelerinin aktivasyonu ile üretilen sitokinlerin bazıları (IL 6, IL 12, IFN γ) iyi bilinmektedir (38-39), ancak diğer moleküller oküler yüzeyde değerlendirilmemiştir (IL 23 ve IL17).

Oküler yüzeyin iltihaplanmasında gözdeki immünolojik tolerans değişir. Giderek artan bir şekilde, kuru gözde oküler yüzeyin iltihaplanmasında T_H17 hücrelerinin rolü olduğu düşünülmekle birlikte RA'da bazı düzenleyici noktalar araştırılmamış ve sistemik inflamasyon çalışmaları temelinde önerilmiştir.

RA'daki sistemik inflamasyonun oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğu hala aydınlanmamıştır. 30'u kuru gözü olan ve 57'si olmayan RA'lı 87 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (40), gözyaşı ozmolaritesinin RA aktivite skoru (DAS28) ile ilişkili olduğu, ancak C reaktif protein veya romatoid faktör konsantrasyonları ile ilişkili olmadığı bulundu. Bu bulgular, gözyaşı iltihabı belirteçlerinin seviyelerinin sistemik hastalık göstergeleri ile aynı zamansal profili izleyip izlemediğini belirlemek için uzunlamasına bir çalışma gerekli olmasına rağmen, oküler yüzey iltihabının RA'daki sistemik hastalığın yönetiminde bir miktar öngörücü değeri olabileceğini düşündürmektedir.

İdeal olan, oküler yüzeyin global bir immün profili, tedavi öncesi ve sonrası değişiklikler de dahil olmak üzere uzunlamasına izlenmelidir. Oküler yüzeyin lokal immün bozuklukları hakkında bilgi, bu tür araştırmalar, yeni bir RA tanısı koymak, RA'nın erken kontrolünü kolaylaştırmak veya giderek artan bir şekilde RA'yı desteklemek için romatolojik sevk ihtiyacına işaret eden biyobelirteçleri ortaya çıkarabileceğinden faydalı olabilir. sistemik bağlamda değerlendirilen topikal ilaçların kullanımı. Ek olarak, sklerit eklem hastalığından önce ortaya çıkabileceğinden, gözdeki moleküler inflamasyon mekanizmaları eklemlerdeki ve diğer organlardaki patojenik mekanizmaları tanımlayabilir.

TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

RA'da farklı oküler yüzey tutulumu tipleri için farklı tedavi seçenekleri vardır. (14) RA'ya bağlı kornea erimesi olan hastalarda agresif sistemik antiinflamatuvar tedavi oküler morbiditeyi azaltabilir (41). Hafif ila orta derecede kuru göze sahip RA hastalarında, bol topikal suni gözyaşı damlaları ile semptomatik tedavi yapılabilir ancak bu tedavinin yeterli olmadığı durumlarda da topikal siklosporin tedavisi uygulanarak siklosporinin antiinflamatuvar etkisinden faydalanılabilir (14). RA'da görülen kuru gözün, hastanın yaşam kalitesini (18) ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmesini önemli ölçüde etkilediği bulunmuştur (42).

Oküler yüzey hastalığının çeşitli formlarının mevcut tedavisinde kortikosteroid ve siklosporinin önemli yeri vardır. (14) Artan topikal kortikosteroidlerin kullanımı göz içi basıncını arttırarak glokoma yola açar ve bu da görmeyi tehdit edebilir (43). Oküler yüzeyin daha şiddetli etkilendiği tablolarda otolog serum veya plazma kullanımı ile anti-inflamatuvar ve immünosupresif ilaçların kulla-

nımı gerekebilir. MMP, doksisisiklin gibi ilaçlar tarafından inhibe edilebilir (44). Doksisisiklin, kuru göze bağlı inflamasyonda T hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir (45). Ancak bu mevcut tedavilerin hiçbiri; şiddetli kornea epitelyopatisine sahip kuru göz, periferik ülseratif keratit veya sklerit gibi RA'daki daha şiddetli oküler yüzey iltihabı için maalesef yeterli değildir. Bu şiddetli belirtiler klinik bir zorluk olmaya hala devam etmektedir.

RA'da keşfedilen potansiyel terapötik stratejiler, altta yatan patojenik mekanizmaların örtüşmesi durumunda RA ile ilişkili oküler durumların tedavisinde rol oynayabilir. Örneğin, inhibitör etanersept veya immünoglobulin kullanan anti-TNF stratejileri, RA'da oküler yüzey iltihabının tedavisinde kullanılabilir (46). Bir B hücre belirteci ve CD20'ye karşı bir monoklonal antikor olan Rituksimab'ın RA'ya bağlı gelişen sklerit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (47).

Rituksimab kuru gözü tedavi etmek için rutin olarak kullanılmamasına rağmen, bir çalışmada primer sjögren sendromunda 4 haftalık tedaviden sonra 6 hastanın 3'ünde kuru göz semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (48). Sjögren sendromlu iki hastaya lenfoma nedeniyle, diğerlerine ise Sjögren sendromunun dirençli doğası nedeniyle rituksimab başlandı. Bu ankete RA'lı 14 hasta dahil edilmiş olmasına rağmen, kuru gözün klinik sonucu bildirilmemiştir. Sjögren sendromunda kuru göz için rituksimabın güvenliği ve tolere edilebilirliğine ilişkin çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz II klinik deneyi Ocak 2013'te tamamlandı (49), ancak sonuçlar henüz yayınlanmadı.

IL1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), iltihabı önlemek için umut verici bir yaklaşımdır (36) ve göz damlası olarak uygulandığında, bir fare kuru göz modelinde iltihabın ve semptomlarının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (50), (51). Bu örnekler, daha önce IL-1Ra'nın eklemlere (52) enjekte edilmesiyle RA tedavisinde kullanılan ve şimdi oküler yüzeyde kullanılan bir bağışıklık stratejisini göstermektedir. Fosfodiesteraz tip-4 ile tedavi, deneysel bir kuru göz hayvan modelinde T_H17 hücre aracılı oküler yüzey iltihabını azalttığı gösterilmiştir (53).

Lökosit kaçışını antagonize etmek için, bir faz III çalışmasında kuru gözde küçük molekülü bir LFA-1 inhibitörü değerlendirilmiştir (54). Sinyal yollarını hedeflemek bir başka umut verici yöntem olabilir; örneğin sitokin sinyali, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri tarafından baskılanabilir (55). Bir JAK inhibitörü olan tofacitinib (CP690550), kuru göz hastalığı olan hastalarda yapılan bir faz I/II denemesinde kuru göz belirtilerini, semptomlarını ve gözyaşı proinflatuar belirteçlerini azaltmada güvenli ve etkili bulunmuştur (56,57). Oküler yüzeyin korunması için, MMP aktivasyonunu inhibe edebilen trehaloz gibi karbonhidratların da faydalı olabileceği görülmüştür (58). Bu tedavilerin toksisitesi, topikal

uygulama kullanılarak sınırlandırılabilir. Kuru gözden kaynaklanan kornea epitelioyopatisi olan ve görme ile ilişkili yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan RA'lı hastalarda, eklem hastalığı olmasa bile bu tedaviler kullanılmalıdır.

SONUÇ

RA'yı sadece bir eklem hastalığı olarak düşünmemek gerekir. Son yıllarda tedavi-deki başarılarla rağmen, oküler yüzeydeki immün yanıtın doğasına ilişkin sorular hala devam etmektedir. Örneğin, oküler yüzey iltihabı olan RA'lı hastalarda gözün lenfoid dokusunda birincil bir kusur var mı? Eklem hastalığı olmadığında neden oküler yüzey fenotipi T hücrelerinin adaptif transferi ile aktarılabilir? Bu nedenle, RA'lı hastalarda oküler yüzeyin immünolojisinin evrimini incelemek değerlidir.

Retinal kan damarlarının görüntülenmesindeki ilerlemeler, gözdeki subklinik inflamasyonun noninvaziv izlenmesi ve bu yaklaşımı sistemik inflamasyonun olası bir göstergesi olarak kullanma olasılığını ortaya çıkardı. Bu önlemler rutin olarak kullanılmadan önce, daha uzunlamasına araştırma ve duyarlılık ve özgüllüğün belirlenmesi gereklidir.

Heyecan verici yeni keşifler, RA ve oküler yüzey hastalığı olan hastaların tedavisinde umut vaat etmiştir. Oküler yüzeyin enfeksiyöz keratit gibi yabancı bir durumla komplike olmaması şartıyla, oküler yüzeydeki immünolojik bozukluklar RA'da sistemik immün faktörlerle etkileşime girerek farklı oküler yüzey inflamatuvar fenotipleri oluşturabilir. RA'nın doğal seyrinin bu yönü, daha fazla çalışma ve işbirliği gerektirir ve hastalara oftalmolog ve romatologlar tarafından multidisipliner bir yaklaşım gerekir Bir veya daha fazla bağışıklık yolundaki spesifik moleküler müdahale, oküler yüzey iltihabını azaltmada artan bir etkiye sahip olabilir ve bu nedenle klinik sonuçları iyileştirebilir. Oküler yüzey hastalığında doku hasarının lokalizasyonu nedeniyle yeni tedavilerin topikal ve lokal uygulanması etkili olabilir ve böylece sistemik yan etkiler de azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis (RA) in Ontario, Canada. *Arthritis Rheum.* 2014;66(4): 786–793.
2. Albani S, Koffeman EC, Prakken B. Induction of immune tolerance in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(5): 272–281. doi:10.1038/nrrheum.2011.36
3. Barabino S, Montaldo E, Solignani F, et al. Immune response in the conjunctival epithelium of patients with dry eye. *Exp. EyeRes.* 2010;91(4): 524–529. doi: 10.1016/j.exer.2010.07.008
4. Knop N, Knop E. Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the eye-associated lymphoid tissue. *Dev. Ophthalmol.* 2010;45: 23–39. doi: 10.1159/000315017
5. Stern ME, Schaumburg, CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int. Rev.*

- Immunol.* 2013;32(1): 19–41. doi: 10.3109/08830185.2012.748052
6. Kloppenburg M, Kwok W. Hand osteoarthritis—a heterogeneous disorder. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8(1):22–31. doi:10.1038/nrrheum.2011.170
 7. Teoh SC, Dick AD. Diagnostic techniques for inflammatory eye disease: past, present and future: a review. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1): 41.
 8. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature.* 2006;443(7114): 993–997. doi: 10.1038/nature05429
 9. Li J, Riau A, Setiawan M, et al. S100A expression in normal corneal-limbal epithelial cells and ocular surface squamous cell carcinoma tissue. *Molecular Vision.* 2011;17(245-246): 2263–2271.
 10. Zhou L, Beuerman R, Chan CM, et al. Identification of tear fluid biomarkers in dry eye syndrome using iTRAQ quantitative proteomics. *J. ProteomeRes.* 2009;8(11): 4889–4905.
 11. Marsovszky L, Resch MD, Nemeth J, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis. *Innate Immunity.* 2013;19(4):348–354. doi:10.1177/1753425912461677
 12. Lee SY, Petznick A, Tong L. Associations of systemic diseases smoking and contact lens wear with severity of dry eye. *Ophthalmic Physiological Optics.* 2012;32(6): 518–526.
 13. Nataneli N, Chai JSM. Images in clinical medicine: Bilateral corneal perforation. *N.Engl. J. Med.* 2014;370(7): 650. doi: 10.1056/NEJMicm1303823
 14. Artifoni M, Rothschild PR, Brezin A, et al. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2014;10: 108–116 .
 15. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, et al. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology.* 2004;111(3): 501–506.
 16. Ollier WE, Harrison B, Symmons D. What is the natural history of rheumatoid arthritis? Best Practice Research Clinical Rheumatology. 2001;15(1): 27–48. doi:10.1053/berh.2000.0124
 17. Humphreys JH, Symmons DP. Post publication validation of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: where do we stand? *Current Opinion Rheumatology.* 2013;25(2):157–163.
 18. Fujita M, Igarashi T, Kurai T, et al. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5): 808–813.
 19. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop. *OculSurf.* 2007;5(2): 75–92.
 20. Markovitz E, Perry Z, Tsumi E, et al. Ocular involvement and its' manifestations in rheumatoid arthritis patients. [Hebrew]. *HarefuahMedicine.* 2011;150:713–718.
 21. Angayarkanni N, Aluru SV, Tatu U, et al. Tear specific potential protein biomarker identification by 2D-DIGE based proteomics in dry eye syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Association of Research in Vision and Ophthalmology.* 2013;54(15):4308.
 22. Danjo Y, Lee M, Horimoto K, et al. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1994;72(4):433–437.
 23. Saal J, Fritz P, Zymela B, et al. Keratomalacia in rheumatoid arthritis: immuno histologic and enzyme histochemical studies. *Zeitschriftfur Rheumatologie.* 1991;50(3):151–159.
 24. Villani E, Galimberti D, Papa ND, et al. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: Cytokine and in vivo confocal microscopy study. *Innate Immun.* 2013;19(4):420–427.
 25. Sommerfelt RM, Feuerherm AJ, Jones K, et al. Cytosolic phospholipase A2 regulates TNF-induced production of joint destructive effectors in synoviocytes. *PLOS ONE.* 2013;8(12):e83555. doi: 10.1371/journal.pone.0083555. eCollection 2013.
 26. Hata M, Nakamura T, Sotozono C, et al. Atypical continuous keratitis in a case of rheumatoid arthritis accompanying severe scleritis. *Cornea.* 2012;31(12):1493–1496.
 27. Karampetsou MP, Liossis SN, Sfrikakis PP. TNF- α antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM.* 2010;103(12): 917–928.
 28. Kang MH, Kim MK, Lee HJ, et al. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J KoreanMedSci.* 2011;26(7): 938–944.

29. Oh JY, Kim MK, Choi HJ, et al. Investigating the relationship between serum interleukin-17 levels and systemic immune-mediated disease in patients with dry eye syndrome. *Korean J. Ophthalmol.* 2011;25(2):73–76.
30. Okada M, Wong TY, Kawasaki R, et al. Retinal venular calibre is increased in patients with autoimmune rheumatic disease: a case-control study. *Current Eye Research.* 2013;38(6): 685–690.
31. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124(1):87–94.
32. Chen J, Li J, Gao H, et al. Comprehensive evaluation of different T-helper cell subsets differentiation and function in rheumatoid arthritis. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012: 535361. doi: 10.1155/2012/535361
33. Choi HM, Lee YA, Yang HI, et al. Increased levels of thymosin beta4 in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis: association of thymosin β 4 with other factors that are involved in inflammation and bone erosion in joints. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2011;14(4):320–324.
34. Zhang L, Che C, Lin J, et al. TLR-mediated induction of pro inflammatory cytokine IL-32 in corneal epithelium. *Current Eye Research.* 2013;38(6): 630–638.
35. Zhang L, Lu R, Zhao G, et al. TLR-mediated induction of pro-allergic cytokine IL-33 in ocular mucosal epithelium. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(9): 1383–1391.
36. Cawthorne, C. et al. Biodistribution, pharmacokinetics and metabolism of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) using [18 F]-IL1RA and PET imaging in rats. *British Journal Pharmacology.* 2011;162(3)- 659–672.
37. O'Neill LA. TAMpering with Toll-like receptor signaling. *Cell.* 2007;131(6): 1039–1041.
38. Choi W, Li Z, Oh HJ, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. *Current Eye Research.* 2012;37(1): 12–17.
39. Pierer M, Rossol M, Kaltenhauser S, et al. Clonal expansions in selected TCR BV families of rheumatoid arthritis patients are reduced by treatment with the TNF α inhibitors etanercept and infliximab. *Rheumatol Int.* 2011;31(8): 1023–1029.
40. Schargus M, Wolf F, Tony HP, et al. Correlation of tear film osmolarity and rheumatic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea.* 2014;33(12): 1257–1261.
41. Knox Cartwright NE, Tole DM, Georgoudis P, et al. Peripheral ulcerative keratitis and corneal melt: a 10-year single center review with historical comparison. *Cornea.* 2014;33(1): 27–31.
42. Tong L, Waduthantri S, Wong TY, et al. Impact of symptomatic dry eye on vision-related daily activities: the Singapore Malay Eye Study. *Eye (London).* 2010;24(9): 1486–1491.
43. Petznick A, Tong L, Chung R, et al. Autologous plasma eye drops prepared in a closed system: a treatment for dry eye. *Eye (London).* 2013;27(9): 1102.
44. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(3): 325–334.
45. Liu J, Kuszynski CA, Baxter BT, et al. Doxycycline induces Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in Jurkat T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;260(2): 562–567.
46. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Current Opinion Ophthalmol.* 2008;19(6): 535–540.
47. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3): 223–225.
48. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6): 913–920.
49. US National Library of Medicine. Clinical Trials. gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740948?term=NCT00740948&rank=1> (2013).
50. Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, et al. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(1): 63–71.
51. Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6): 715–723.

52. Brown C, Toth A, Magnussen R. Clinical benefits of intra-articular anakinra for persistent knee effusion. *J Knee Surg.* 2011;24(1): 61–65.
53. Sadrai Z, Stevenson W, Okanobo A, et al. PDE4 inhibition suppresses IL-17-associated immunity in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7): 3584–3591.
54. Semba, C. P. et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology.* 2014;121(2): 475-483. doi:10.1016/j.ophtaha.2013.09.015.
55. West K. CP-690550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. *Current Opin Investig Drugs.* 2009;10(5): 491–504.
56. Huang JF, Yafawi R, Zhang M, et al. Immuno modulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-_{690,550}) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119(7): e43–e50. doi: 10.1016/j.ophtaha.2012.03.017.
57. Melissa Liew SH, Nichols KK, Klammerus KJ, et al. Tofacitinib (CP-_{690,550}), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7): 1328–1335.
58. Li J, Roubeyx C, Wang Y, et al. Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Mol. Vis.* 2012;18: 317–329.