

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

**DENEYSEL PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİ  
MODELİNDE OKTREOTİD'İN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Özge EVREN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER**

**ELAZIĞ  
2010**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

**Tez Danışmanı**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER, Sn. Doç. Dr. Tamer DEMİR, Sn. Doç. Dr.Orhan AYDEMİR, Sn.Yrd. Doç. Dr. Burak TURGUT başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER'e ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP, Proje No: 1612 ) tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

Proliferatif vitreoretinopati (PVR), retina dekolmanı cerrahisi sonrası başarısızlığın en sık ve en önemli nedenidir. Asıl tedavisi cerrahi olmakla birlikte, yüz güldürücü olmayan sonuçlar araştırmacıları adjuvan farmakolojik ajanları araştırmaya yöneltmiştir. Bu çalışmada intravitreal uygulanan oktreotidin PVR patogenezinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri ve PVR gelişimi üzerine olan etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmada, 21 adet pigmente kobay randomize olarak üç eşit gruba ayrılmıştır. Grup 1 kontrol grubu olarak belirlenmiş ve limbusun 1,5 mm gerisinden 0.2 ml salin solüsyonu intravitreal olarak uygulanmıştır. Grup 2 sham grubu olarak belirlenmiş ve aynı metodla 0.1 ml'de 0.07 IU dispase ve 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak uygulanmıştır. Tedavi grubu olarak belirlenen grup 3'deki deneklere ise yine aynı metodla 0.1ml'de 0.07 IU dispase ve 0.1 ml'de 1 mgr oktreotid intravitreal olarak uygulanmıştır. Deney süresi olan 10 hafta boyunca toplam iki kez oktreotid enjeksiyonu yapılmıştır. 10 haftanın bitiminde enükle edilen gözler ortadan ikiye diseke edilmiş; globun yarısı hematoksilen eozin ile boyanarak epiretinal membran oluşumu, internal limitan membranda bozulma, retinal fold varlığı ve ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından değerlendirmeye alınmış, diğer yarısının ise ELİSA yöntemiyle TGF  $\beta$ , IGF 1 ve PDGF değerleri belirlenmek üzere retinaları ayrılmıştır.

Tedavi gruplarının histopatolojik incelemesinde özellikle epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından anlamlı düzelme görülmüştür ( $p<0.05$ ). Tedavi grubunda retinal PDGF düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenirken ( $p<0.01$ ), TGF  $\beta$  ve IGF 1 düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak oktreotidin bütünüyle olmasa da oldukça etkin şekilde PVR'yi engelleyebileceği görülmüştür. Özellikle de PVR'nin adjuvan tedavisinde denenen diğer antiproliferatif ajanların yan etkileri göz önüne alındığında oktreotid daha güvenli ve etkili alternatif bir ilaç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** PVR, oktreotid, büyüme faktörleri

**ABSTRACT**  
**EFFECTS OF OCTREOTIDE IN EXPERIMENTAL**  
**PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY**

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is the most important reason of failure after retinal detachment surgery. Although real treatment is by means of surgery, negative consequences orientate researchers to search adjuvant pharmacologic agents. In this study, it is aimed to investigate the effect of octreotide on growth factors which have important roles on the pathogenesis of PVR.

In this study, number of 21 guinea pigs were randomly assigned to form three groups each including seven animals. Group 1 was defined as the control group and 0.2 ml saline solution was applied intravitreally in a location of 1.5 mm behind the limbus. Group 2 was defined as the sham group and 0.07 IU dispase in 0.1 ml and 0.1 ml saline solution were applied via the same route and 0.07 IU dispase in 0.1 ml and 1 mgr octreotide in 0.1 ml were applied intravitreally in Group 3 which was defined as the treatment group. Octreotide was applied twice during the experimental period. At the end of 10 weeks, eyes have been dissected sagittally through corneal apex to the optic nerve. After histopathologic preparation, formation of epiretinal membrane, corruption on internal limiting membrane, existence of retinal fold and caryopycnosis in ganglion cells were examined in every half of the eyes. The rest of the eyes were used to investigate the levels of retinal TGF  $\beta$ , IGF 1 and PDGF by ELISA.

In the treatment group, histopathologic examination revealed significant decrease in epiretinal membrane formation and internal limiting membrane corruption ( $p < 0.05$ ) and biochemical examination observed that significant decrease in the PDGF level ( $p < 0.05$ ). However no change was observed in the levels of IGF 1 and TGF  $\beta$  in the same group.

As the result, it has been observed that octreotide might partially inhibit PVR formation. Due to its lesser side effects, it might be a more reliable and effective drug in PVR when the side effects of the previous ones are taken into account.

**Key Words:** PVR, octreotide, growth factors

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi	3
1.2.2. Retina Kan Dolaşımı	7
1.2.3. Vitreus Anatomisi	7
1.2.4. Vitreus Fiziopatolojisi	8
1.2.5. Proliferatif Vitreoretinopati ( PVR )	10
1.2.5.1. PVR’de Etiyopatogenez	10
1.2.5.1.1. Enflamasyon Evresi	10
1.2.5.1.2. Proliferasyon Evresi	11
1.2.5.1.3. Kontraksiyon Evresi (Skar Oluşumu)	12
1.2.5.2. PVR’nin Sınıflandırması	13
1.2.5.3. PVR’nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri	17
1.2.5.4. Büyüme Faktörleri ve PVR	17
1.2.5.4.1. Epidermal Growth Faktör	18
1.2.5.4.2. Fibroblast Growth Faktör	18
1.2.5.4.3 Transforming Growth Faktör $\beta$	19
1.2.5.4.4. Platelet Derived Growth Faktör	19
1.2.5.4.5. İnsülin Like Growth Faktör- 1	19
1.2.5.5. PVR’de Tedavi	20
1.2.5.5.1. PVR’nin Cerrahi Tedavisi	20
1.2.5.5.2. PVR’de Farmakolojik Tedavi	22
1.2.5.5.2.1. Kortikosteroidler	22

1.2.5.5.2.2. Antiproliferatif Ajanlar	23
1.2.5.5.2.2.1. 5- Fluorourasil (5-FU)	23
1.2.5.5.2.2.2. Daunomisin	24
1.2.5.5.2.2.3. All- Trans- Retinol (atR)	24
1.2.5.5.2.2.4. Mitomisin C (Mit-C)	25
1.2.5.5.2.2.5. Karmustin (BCNU)	25
1.2.5.5.2.2.6. Tiotepa	25
1.2.5.5.2.2.7. Taksol	25
1.2.5.5.2.3. Ekstrasellüler Matriks Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar	25
1.2.5.5.2.3.1. Cis-hidroksiprolin (CHP)	25
1.2.5.5.2.3.2. Kolşisin	26
1.2.5.5.2.3.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	26
1.2.5.5.2.3.4. Prinomastat (Ag3340)	26
1.2.5.5.2.4. Gen Tedavisi	26
1.2.5.5.2.5. PVR Medikal Tedavisinde Denenmiş Diğer Ajanlar	27
1.2.6. Oktreotid	27
1.2.6.1. Oktreotidin Etki Mekanizması	28
1.2.6.2. Oktreotidin Kullanım Alanları	29
1.2.6.3. Oktreotidin Yan Etkileri	29
1.2.6.4. Oktreotidin Oftalmolojideki Yeri	29
1.2.7. Deneysel PVR Modelleri ve Dispase	30
1.2.7.1. İn Vitro Deneysel PVR Modelleri	30
1.2.7.2. İn Vivo Deneysel PVR Modelleri	31
<b>2.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
2.1. Anestezi Tekniği	33
2.2. Deneyin Uygulanışı	33
2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme	34
2.4. Homojenizasyon ve Biyokimyasal Değerlendirme	35
2.5. İstatistiksel Analiz	36

<b>3. BULGULAR</b>	<b>37</b>
3.1. Biyokimyasal İnceleme	37
3.2. Histopatolojik İnceleme	40
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>73</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Retina Cemiyeti Terminolojisi Komitesi'ne göre PVR sınıflandırması	15
<b>Tablo 2.</b> Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR sınıflandırması	15
<b>Tablo 3.</b> Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR evrelendirmesi	16
<b>Tablo 4.</b> Retinal PDGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	37
<b>Tablo 5.</b> Retinal TGF- $\beta$ düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	38
<b>Tablo 6.</b> Retinal IGF-1 düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	39
<b>Tablo 7.</b> Hematoksilen- Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme	44

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Retinanın histolojik kesiti	4
<b>Şekil 2.</b> Vitreus anatomisi	9
<b>Şekil 3.</b> Vitreus tabanı	9
<b>Şekil 4.</b> Çevresel kontraksiyon	16
<b>Şekil 5.</b> Retinanın öne yer değiştirmesi	16
<b>Şekil 6.</b> Retinal PDGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	37
<b>Şekil 7.</b> Retinal TGF- $\beta$ düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	38
<b>Şekil 8.</b> Retinal IGF-1 düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	39
<b>Şekil 9.</b> Epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma varlığı	40
<b>Şekil 10.</b> Retinal fold varlığı	41
<b>Şekil 11.</b> Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı	42
<b>Şekil 12.</b> Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı	43
<b>Şekil 13.</b> Kontrol grubunun histopatolojik görünümü	44
<b>Şekil 14.</b> Tedavi grubunun histopatolojik görünümü	45
<b>Şekil 15.</b> Sham grubunun histopatolojik görünümü	45

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AIDS</b>	: Akkiz immün yetmezlik sendromu
<b>atR</b>	: All trans retinol
<b>atRA</b>	: All trans retinoik asit
<b>BCNU</b>	: Karmustin
<b>c AMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>CHP</b>	: Cis- hidroksiprolin
<b>Cis RA</b>	: Cis-retinoik asit
<b>DMAH</b>	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>EGF</b>	: Epidermal growth faktör
<b>ELİSA</b>	: Enzyme Linked-İmmuno- Sorbent Assay
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth faktör
<b>FU</b>	: Fluorourasil
<b>FUR</b>	: Fluouridine
<b>GEP</b>	: Gastroenteropankreatik
<b>GH</b>	: Growth Hormon
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>HA</b>	: Hyaluronik asit
<b>HSV- tk</b>	: Herpes virüs timidin kinaz
<b>IGF</b>	: İnsulin-like growth faktör
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>LFK</b>	: Lazer fotokoagülasyon
<b>Mit-C</b>	: Mitomisin-C
<b>MMP</b>	: Matriks metaloproteaz
<b>MPP</b>	: Masif periretinal proliferasyon
<b>MPR</b>	: Masif preretinal retraksiyon
<b>MVR</b>	: Masif vitreus retraksiyonu
<b>PDGF</b>	: Platelet derived growth faktör
<b>PFK</b>	: Perflorokarbon

<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>PVR</b>	: Proliferatif vitreoretinopati
<b>RA</b>	: Retinoik asit
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>SÇG</b>	: Silikon Çalışma Grubu
<b>SMA</b>	: Düz kas aktinin
<b>SST</b>	: Spesifik hücre reseptörleri
<b>TA</b>	: Triamsinelon asetonid
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	: Transforming growth faktör alfa
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrotizan faktör alfa
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Giriş ve Amaç

Retinanın her iki yüzünde ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücrel proliferasyon ile kontrakte membranların oluşması olarak tanımlanan proliferatif vitreoretinopati (PVR), anormal bir yara iyileşmesi işlemi olarak görülebilir. Özel bir durum olmaktan çok çeşitli intraokuler bozukluklara ikincil gelişebilen bir doku cevabıdır (1-6).

Proliferatif vitreoretinopatinin klinik öneminin en iyi göstergesi retina dekolmanı cerrahisi sonrası başarısızlığın en sık nedeni (%75) olarak karşımıza çıkmasıdır. Günümüzde PVR, vitreoretinal cerrahide karşılaşılan en ciddi problemlerden birisi olmasının yanısıra, tüm dünyada ciddi görme kaybının en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (7).

Proliferatif vitreoretinopatinin tanımlanması uzun zaman öncesine dayanır. Ancak uzun yıllar boyunca yapılan ve halen süregelen yoğun araştırmalar sonucunda hastalığın patogenezi ve doğal seyrinin biraz daha aydınlatılabilmesiyle birlikte birçok terminoloji değişikliği de yapılagelmiştir. İlk kez 1934'de Gonin bu durumu retina yüzeyinin membranlar tarafından işgal edilmesi olarak tanımlamış ve preretinal organizasyon kavramını gündeme getirmiştir (8). Bununla birlikte, bugün anladığımız şekline en yakın olarak PVR'yi ilk tanımlayan kişinin Machemer olduğu kabul edilmektedir. Machemer ve ark. 1970'li yılların ilk yarısında maymunlarda yırtıklı retina dekolmanının doğal seyrini incelerken bazı gözlerde sabit retinal katlantıların geliştiğini farketmiş ve patolojik olarak vitreus kavitesi ve retina yüzeyinde hücre göçü sonucu oluşan membranların (vitreus membranları veya epiretinal membranlar) traksiyona yol açarak skleral çökertmeye rağmen retinanın yatışmasını engellediğini göstermişlerdir. Esas patolojinin vitreusta olduğunu düşünerek bu durumu masif vitreus retraksiyonu (MVR) veya masif preretinal retraksiyon (MPR) olarak isimlendirmişlerdir (9).

Daha sonra preretinal membran oluşumu göz önünde tutularak bu isimlendirme masif periretinal proliferasyon (MPP) olarak değiştirilmiştir (10). 1983 yılında Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi, herkesin üzerinde uzlaştığı ve yaygın olarak kullanılabilir bir tanım olarak proliferatif vitreoretinopati (PVR) terimini önermiştir ve bu terim halen yaygın olarak kabul görmektedir (11).

Proliferatif vitreoretinopati kendi başına bir klinik durum olmaktan öte, birçok iç veya dış etkenle tetiklenen bir grup intraoküler olayın son aşaması olarak algılanmalıdır. Travma gibi birtakım dış faktörlerle meydana gelebileceği gibi, yırtıklı retina dekolmanı mevcudiyetinde veya geçirilen dekolman cerrahisi sonrasında oluşabilmekte ve klinik durumu komplike ederek tedaviyi güçleştirmektedir. Travma sonrası oluşan PVR'nin izlediği seyir postoperatif PVR'ye göre bazı farklılıklar gösterir, çünkü travmanın meydana getirdiği üveitik reaksiyonun varlığı ve genellikle kan-göz bariyerindeki hasarın cerrahiye veya retinal yırtığa göre daha fazla olması travmatik PVR'in idaresini güçleştirmektedir. Bütün yırtıklı retina dekolmanlarının %5-10'unda PVR meydana gelirken bu oran penetran travma sonrası %25'e kadar yükselmektedir (12).

Proliferatif vitreoretinopatinin asıl tedavisi cerrahidir. Olguların hemen hepsinde pars plana vitrektominin yanı sıra intravitreal tampon maddelerin kullanılması, komplike olgularda da ileri tekniklerin, örneğin retinotomi ve retinektomilerin yapılması gerekmektedir. Cerrahi başarı hastalığın evresine göre değişmektedir. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda %60-80 oranlarında anatomik başarı bildirilirken fonksiyonel başarı oranı %30-40'larda kalmaktadır (12). PVR 'nin tedavisinde karşılaşılan güçlükler, birçok olguda birden fazla cerrahiye gerek duyulması ve tüm bunlara rağmen sonuçta ortaya çıkan körlük oranının azımsanamayacak derecede yüksek olması, araştırmacıları ideal PVR tedavisini araştırmaya yöneltmiştir. Bu nedenle bir yandan cerrahi teknolojilerde hızlı bir gelişme yaşanırken diğer yandan son 20 yıl içinde sonuç görme keskinliğini ve dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini artırmak için retina dekolmanı cerrahisini adjuvan medikal tedavi yöntemleri ile kombine ederek PVR gelişimini engelleme girişimleri gündeme getirilmiştir. Birçok farmakolojik ajanın PVR'ı engelleyici etkisi üzerinde çalışılmış, ancak gerek yeterince etkili olmaması ve gerekse toksisitesi nedeniyle bugüne dek araştırılmış olan ilaçlardan hiçbiri rutin kullanıma geçmemiştir. Bu çalışmada hastaların PVR gelişiminden korunmaları ve retina dekolmanı cerrahisi sonrasında PVR gelişiminin önlenmesi amacıyla oktreotidin etkinliği araştırılmıştır.

Oktreotid somatostatinin uzun etkili analogudur. Somatostatin; büyüme hormonu ve İnsülin Like Growth Faktör 1'in (IGF-1) doğal inhibitörüdür.

Nöroendokrin dokular ve gastrointestinal sistem tarafından oluşturulur. Tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), glukagon, insülin ve pankreatik egzokrin fonksiyonları içeren geniş inhibitör etkisi vardır. Direkt antiproliferatif etkisiyle, tümör büyüme fraksiyonunda azalmaya neden olur. Özellikle antiproliferatif etkisinden dolayı, PVR gelişiminde önemli yer tutan ve PVR membranlarının ana komponentini oluşturan retina pigment epitel (RPE) ve retinal endotel hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği bazı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Oktreotid aynı zamanda büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe etmektedir. Bazı yayınlarda PVR gibi proliferasyonla giden vitreoretinal hastalıkların engellenmesinde etkin olabileceği yorumu yapılmıştır. Ancak bu konuda hayvan PVR modelinde yapılan bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu deneysel çalışmada intravitreal uygulanan oktreotidin PVR patogenezinde önemli rolü olan büyüme faktörleri ve PVR gelişimi üzerine olan etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır (13-18).

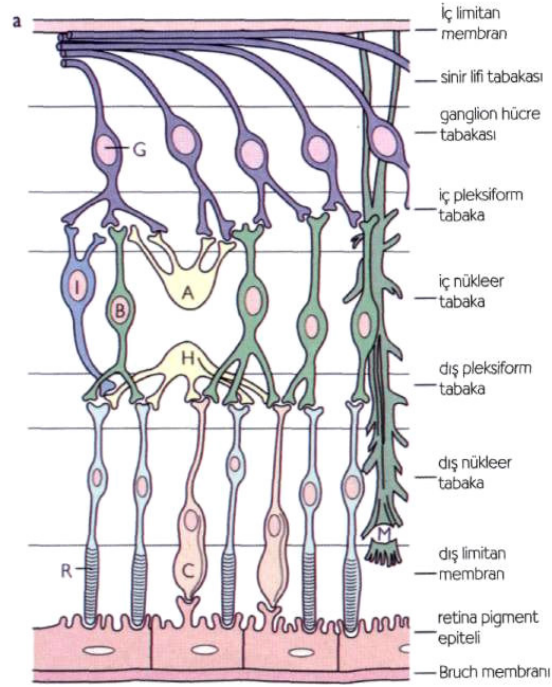
## **1.2. Genel Bilgiler**

### **1.2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi**

Santral sinir sisteminin göz içindeki devamı kabul edilen retina, embriyoda optik kapın iç ve dış tabakalarından farklılaşmış, ince, şeffaf yapıda, ışık sinyallerinin sinirsel iletiye dönüştürüldüğü, dolayısıyla görmenin sağlanması için en gerekli ve en önemli tabakadır (19). Retina, içte **duyusal retina** ve dışta **pigment epiteli** olmak üzere iki esas bölümden oluşan ve optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka bölümünü çevreleyen şeffaf bir dokudur. Ön tarafta silyer cisim epiteli olarak devam eder. Kalınlığı optik disk kenarında 0.56 mm, ora serratada 0.1 mm olup fovea merkezinde en incedir. Işık mikroskobu bulgularına dayanarak retina 10 ayrı kat olarak incelenir (Şekil 1)(20).

- 1) Retina pigment epiteli (RPE)
- 2) Fotoreseptörler
- 3) Dış limitan membran (fotoreseptörler arası zonula adherensler ve Müller hücrelerinin radyal çıkıntıları)
- 4) Dış nükleer tabaka (fotoreseptör çekirdekleri)
- 5) Dış pleksiform tabaka (fotoreseptör, bipolar, horizontal hücreleri sinaptik bağlantıları)
- 6) İç nükleer tabaka (bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücre

- çekirdekleri)
- 7) İç pleksiform tabaka (bipolar, amakrin, ganglion hücreleri sinaptik bağlantıları)
  - 8) Ganglion hücre tabakası (ganglion hücre çekirdekleri)
  - 9) Sinir lifi tabakası (ganglion hücre aksonları)
  - 10) İç limitan membran (Müller Hücreleri terminal uzantıları ve bazal membran)



**Şekil 1.** Retinanın histolojik kesiti (21). Ganglion hücreleri (G), amakrin (A), bipolar (B), iç pleksiform (I), horizontal (H), Müller hücreleri (M), rodlar (R) ve koniler (K)

**Retina pigment epitei;** tek katlı bir hücre tabakası olup, ön tarafta siliyer epitelin pigmentli katı olarak devam eder. Hücrelerin tepe kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle birbirlerine sıkıca bağlıdır ve kan-retina bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur. Gövde kısımlarında ise lipofusin granülleri vardır (22). Mikrovillusları sayesinde fotoreseptör hücrelerinin pigment içeren ışığa duyarlı dış segmentlerini sararlar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizlerler (23). RPE'nin görevleri arasında içerdikleri melanin granülleri sayesinde ışık saçılmalarını absorbe etmek, fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A

metabolizmasına katılmak, interfotoreseptör matriks içeriğini korumak, konilerin dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi sayılabilir (23). PVR patogenezinde RPE hücreleri kritik role sahiptir. Çeşitli nedenlerle kan retina bariyeri bozulduğunda vitreus boşluğuna geçen RPE hücreleri patolojik olarak çoğalarak kontraktıl membran yapıları oluştururlar. Bunun sonucunda da traksiyonel (fibrotik) retina dekolmanı gelişmesine neden olurlar (22).

**Duyusal retina;** nükleer ve fibriler tabakadan oluşmaktadır (24);

Nükleer tabaka: Fotoreseptörlerin (koni ve basiller) nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka, ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakalarından oluşmaktadır (24)

Fibriler tabaka: Koni ve basillerin, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakalarından oluşmaktadır (24).

Koni ve basiller retinanın ışığa duyarlı hücreleri olup sinir sisteminin diğer son organları gibi davranırlar. İç ve dış segmentleri vardır. Dış segmentler mukopolisakkarit matriks ile sarılmıştır ve RPE ile temas halindedir. RPE ile fotoreseptör dış segmentleri arasında sıkı bağlantı veya diğer hücrel bağlantılar yoktur (22). Horizontal hücreler, koni ve basiller arasında sinaptik iletişimi sağlar. Bipolar hücreler vertikal yerleşmişlerdir ve fotoreseptörler ile ganglion hücreleri arasında sinaps sağlarlar. Ganglion hücrelerinin aksonları retina iç yüzeyine paralel hale gelerek sinir lifi tabakasını oluştururlar. Sinir lifi tabakası ise optik siniri oluşturmaktadır (22).

Horizontal hücreler büyük olasılıkla görsel uyarıların düzenlenmesinden sorumluyken, amakrin hücrelerin görme impulslarının integrasyonunda inhibe edici bir fonksiyonu olduğu sanılmaktadır (22).

Duyusal tabaka ile RPE arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa subretinal alan denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Klinik önemi patolojik durumlarda iki tabakanın birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açmasıdır (21).

Retinanın destek yapısını oluşturan Müller hücreleri dış limitan membrandan iç limitan membrana kadar uzanmaktadır. Diğer glial elemanlarla birlikte (astroitler, mikroglialar ve oligodendrositler) retinanın destek ve beslenmesinde rol oynarlar. PVR patogeneğinde Müller hücrelerinden köken alan retinadaki glial hücreler çoğalarak iç ve dış limitan membranların içinden geçebilirler. Böylece epiretinal ve subretinal membranları oluşturabilirler (22, 25).

İç limitan membran, Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarınca oluşturulan Müller hücresi bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı ise pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri gunn noktaları olarak adlandırılır. Bu noktalarda vitreusa olan adezyonu sıkıdır (26). Elektron mikroskopik incelemelerde ayrıca vitreus tabanı, ekvator ve foveada iç limitan membran ile Müller hücrelerinin sitoplazmaları arasında sıkı bağlantı plakları bulunmuştur. Klinik olarak vitreoretinal yüzey hastalıklarında bu sıkı bağlantılar sayesinde arka hyaloidin iç limitan membrana uyguladığı tanjansiyel veya ön-arka kuvvetlerin retinal değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (27).

Retina bölgeleri histolojik olarak üç bölümde incelenebilir:

**Ora serrata:** Retinanın ön ucudur. Limbusa yaklaşık olarak 6-8 mm mesafede yerleşmiştir. Nazal tarafta limbusa temporalden 1 mm daha yakındır. Burada duyuşal retinanın çok katlı yapısı aniden pigmentsiz siliyer epitele dönüşür. Klinik önemi vitreus tabanının ora serratanın 1.5 mm önüne ve 2-3 mm arkasına uzamasıdır. Vitreus çekintisi sıklıkla vitreus tabanının arka kenarında ortaya çıkarak bu bölgede retinal yırtıkların oluşumuna yol açabilmektedir (22, 25).

**Periferik retina:** Fotoreseptörler esas olarak basil hücreleridir. Koniler santral retinadakilerden daha kalın ve ganglion hücreleri de daha geniş ve tek kat olarak düzenlenmiştir (22).

**Santral retina (Makula):** Retinanın 6 mm çapındaki merkezi bölümüdür. Bu bölümde dış nükleer kattan itibaren iç katlarda sarı karotenoid bir pigment olan ksantofil (makula lutea) bulunur. Ayrıca ganglion hücreleri de birden fazla kat oluşturur. Makula santralindeki 1,5 mm çaplı çukur alana fovea santralis adı verilir. Optik diskin 3 mm temporal ve 0,8 mm inferiorunda yer alır. Merkezindeki 400 µm

çaplı alan ise foveola olarak bilinir. Bu bölgede fotoreseptörler esas olarak konilerdir. Kapiller yapı içermez ve sadece koriokapillaristen diffüzyonla beslenir (22).

### **1.2.2. Retina Kan Dolaşımı**

Retinanın dış pleksiform katta kadar uzanan dış bölgesini koriokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken iç kısmını da santral retinal arter ve dalları kanlandırır. Retina kapillerleri çoklu arterioler bağlantı içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta ise intraretinal ağ olmak üzere birbiri ile ilişkili iki kat oluştururlar (22)

Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde onlarla aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven de arterin girdiği yerden optik siniri terk eder (22).

### **1.2.3. Vitreus Anatomisi**

Vitreus; lens, arka kamara, silier cisim ve retina arasında yerleşen gözün en büyük hacimli iç yapısal elemanıdır. Erişkinde ortalama 4 mm<sup>3</sup> dür. Ağırlığı ise yaklaşık 4 gr' dır (28).

Vitreus yapısal olarak sıvı içeriği fazla hyalüranik asit matrikste asılı kollejen fibril ağından ibarettir ve %99'u sudur (22).

Vitreus ile retinanın komşuluklarını kalıcı kılan bağlantılar vitre tabanı ve optik sinir başında güçlüdür. Bu bağlantılar daha zayıf olmak üzere, lensin gerisindeki hyaloid fossa periferinde, pars plana silier epiteli yüzeyinde, retina damarları ve maküla düzleminde de gözlenmektedir (28).

Vitreus cisminin dıştaki yoğun kısmı kortikal vitreus olarak adlandırılır ve yaklaşık 100 µm kalınlığındadır (Şekil 2) (25). Kortikal vitreus, vitreusun lense ve retinaya komşu olan dış bölgesidir (22). Ön hyaloid yüz veya membran; ora serratanın önüne uzanan kortikal vitreustur. Ön hyaloid arka periferik lens yüzeyine Wiegert ligamenti (hyaloidokapsüler ligament, ligamentum pectinatum) aracılığıyla sıkıca yapışıktır. Lensin arka yüzeyi ile ön hyaloid yüzü arasındaki potansiyel boşluk ise Berger alanı olarak isimlendirilir. Yoğunlaşmış arka kortikal vitreus iç limitan membranla iç içe giren ve ondan ayırt edilemeyen arka hyaloid membranı oluşturur. Arka hyaloid optik sinire yapışmaz ve aradaki bu potansiyel boşluk Martegiani alanı olarak isimlendirilir (25).

Vitreusun retina ve pars planaya en güçlü yapışma noktası önde yerleşmiş olan vitreus tabanıdır (Şekil 3). Ora serratanın 1.5 mm önüne ve 2-3 mm arkasına uzanır. Klinik olarak, vitreus çekintisi sıklıkla vitreus tabanının arka kenarında ortaya çıkarak bu bölgede retinal yırtıkların oluşumuyla sonuçlanabilir (25).

Vitreusun merkezi kısmı santral vitreus olarak isimlendirilir ve daha az yoğun bir yapı olup daha az kollejen fibril içerir. Fötal hayatta lensten optik sinir başına doğru uzanan hyaloid kanal (Cloquet kanalı) içindeki hyaloid arter doğumdan hemen sonra kaybolur. Kanal ise yaşam boyu devam eder. Bazen arterinde güdük bir uç kısmı lens arka yüzüne yapışık olarak vitreusta dalgalanır. Bu yapışma noktası (Mittendorf lekesi) oftalmoskopide siyah bir leke olarak izlenir (22).

Genç vitreusun %80'i jel iken, kırk yaşından sonra likefiye olmaya başlar ve 70-80 yaşlarında vitreusun yarısı likefiye hale gelir (28).

#### **1.2.4. Vitreus Fizyopatolojisi**

*Vitreusun optik özellikleri:* Vitreusun kırıcılık katsayısı aköz hümore benzer ve 1.3349'dur. Vitreus dalga boyu 300-1400 nm'ler arası olan ışığın %90'ını geçirir (28).

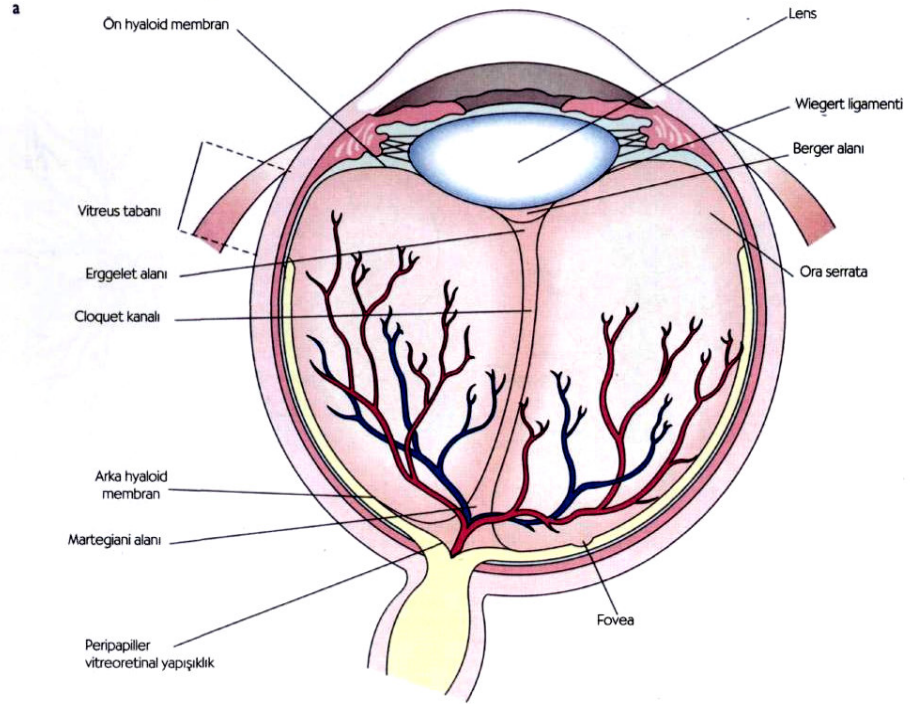
*Vitreusun mekanik özellikleri:* Ani göz hareketlerinde vitreus diğer dokulara mekanik yastık gibi davranmaktadır ki bu özelliğin, vitreustaki kollajenin birbirine zayıf çapraz bağlanma gösteren ancak hyaluronik asit (HA) ile doldurulan özgün vitreus çatısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (28).

*Vitreusun immünolojik özellikleri:* Vitritiste HA-kollajen çatının antijen deposu gibi davranarak kronik ve/veya tekrarlayan enflamasyonlara neden olduğu bilinmektedir (28).

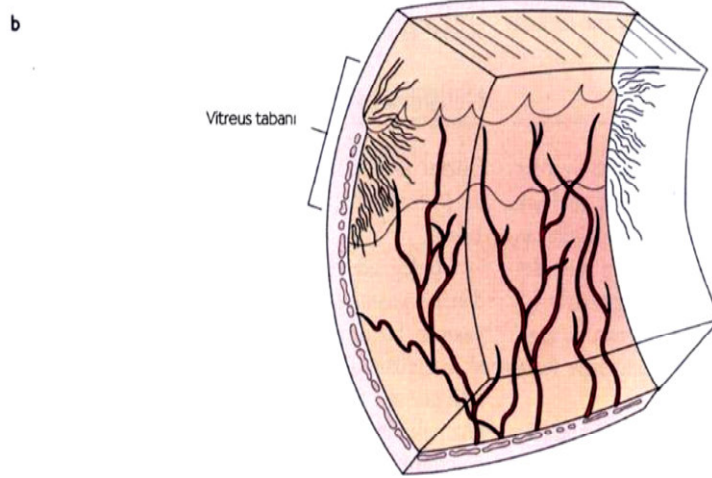
*Vitreustaki yabancı hücreler ve membranlar:* Vitreusta kan-retina ve aköz bariyer yıkımı ile ortama salınan fibrin ve mitojenler membran gelişimini sağlayan bir etmen olarak anormal bir yara iyileşmesi ile traksiyonel membranlar oluşturarak PVR ile sonlanabilmektedir (28).

Normal vitreusun fizikokimyasal özellikleri membran oluşmasını önler. Vitreus içindeki inhibitör faktörlerin endotel hücreler, myofibriler hücreler ve fibroblastların proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir. Yakın zamanda Fibroblast Growth Faktör (FGF) bağlayan protein vitreusta ortaya çıkarılmıştır. Bu proteinin normal vitreusta FGF'ün antagonisti olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir.

Kısacası PVR'nin gelişmesi için normal vitreusun değişikliğe uğraması esastır (29-32).



Şekil 2. Vitreus anatomisi (25)



Şekil 3. Vitreus tabanı (25)

## **1.2.5. Proliferatif Vitreoretinopati ( PVR )**

### **1.2.5.1. PVR'de Etiyopatogenez**

Proliferatif vitreoretinopati retinanın her iki yüzünde ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücresel proliferasyon ile kontrakte membran oluşmasıdır. Anormal bir yara iyileşmesi süreci olarak görülebilir (1-6). PVR spesifik klinik bir durum olmaktan çok çeşitli intraoküler bozukluklara sekonder gelişebilen bir doku cevabıdır. PVR'nin gelişmesinde retina dekolmanı ve birlikte olan vitreus değişiklikleri önemli rol oynamakla birlikte diyabetik retinopati ve travma da oluşumunu tetikleyebilmektedir (29).

Proliferatif vitreoretinopati; retina dekolmanına sebep olan retina yırtığının tetiklediği bir tamir süreci olarak da görülebilir. Bu tamir sürecinde en önemli faktör muhtemelen aşırı enflamatuar reaksiyondur. PVR'nin klinik önemi yırtıklı retina dekolmanı cerrahisinin en önemli başarısızlık sebebi olmasıdır (29, 33, 34).

Proliferatif vitreoretinopatinin patogenezi skar oluşumu ile sonuçlanan yara iyileşme sürecine benzerlik gösterir. Doku yaralanmasından sonra yani, retinada yırtık oluşup kan retina bariyerinin bozulmasıyla birlikte, yaranın tamiri için zincirleme bir reaksiyon başlar ve bu reaksiyon üç safhada tamamlanır; enflamasyon, proliferasyon ve skar oluşumu (35,36).

#### **1.2.5.1.1. Enflamasyon Evresi**

Lokalize bir reaksiyondur. Hasarlı dokuyu ortadan kaldırıp, ardından tamir için uygun ortamın oluşturulması sağlanır. Enflamasyon, yaralanmadan hemen sonra, kan retina bariyerin yıkılmasıyla başlar. Kan retina bariyerinin yıkılmasıyla birlikte retina pigment epiteli (RPE) dispersiyonunun yanı sıra inflamatuvar kan hücreleri ve proinflamatuvar serum elemanları vitreus boşluğuna geçer (7, 29, 36, 37). Lezyon yerinde trombositler aktive olur ve pıhtı teşekkül eder. Trombositlerden, monosit ve makrofajları harekete geçiren Platelet Derived Growth Faktör (PDGF), Transforming Growth Faktör- Beta (TGF- $\beta$ ), Epidermal Growth Faktör (EGF) ve diğerleri salınır. Yaralanmadan birkaç saat sonra lezyon yerine polimorf nüveli hücreler (PNH) gelir. PNH'ler makrofaj haline dönüşebilen dolaşımdaki kan monositlerini uyaran ilave sitokinler salarlar. Bu hücreler Fibroblast Growth Faktör (FGF) gibi yeni faktörleri oluştururlar (36).

Platelet-derived growth faktör hem RPE ve diğer hücre grupları için kemoatraktandır hem de bunların mitojenik özelliklerini arttırmaktadır. RPE hücreleri de astrosit, fibroblast ve monositler için atraktan rolü üstlenen maddeler salgılar. Makrofajlar ve RPE tarafından üretilen PDGF kendilerinin daha sonraki çoğalmasına yol açarak adeta sonsuz bir feed-back oluştururlar (22).

Müller hücreleri ve astrositlerin olaya katılmaları için retinanın bir şekilde hasara uğraması gerekmektedir. RPE hücrelerinin vitreusa ulaşması için de yine retinada lezyon ve özellikle delik tarzında değişimlerin gelişmesi lazımdır. Ancak travmalar sonrasında da silyer cisimden ve iris dokusundan pigment epitel hücreleri vitreus içine dökülmekte ve aynı değişimleri yapmaktadırlar. Vitreus içeriğindeki sıvıdan beslenmeye başlayan RPE hücreleri morfolojik değişiklikler göstermeye başlayarak PVR'nin ikinci evresi olan sellüler migrasyon ve proliferasyon dönemini başlatırlar (22).

#### **1.2.5.1.2. Proliferasyon Evresi**

Yara iyileşmesi sürecinin ikinci evresinde, başlıca fagositik hücreler olan makrofajlar, granülasyon dokusunun oluşmasına sebep olan bağ dokusu hücrelerinin proliferasyonunu ve toplanmasını tetiklerler (35, 38).

Retina pigment epiteli ve intraretinal glial hücreler normalde dinlenim evresindedirler ve aktif olarak çoğalmazlar. Bununla birlikte iskemik, termal veya mekanik hasarlara cevap olarak hızlı bir şekilde çoğalmaya ve opak, kontraktıl membranlar oluşturmaya başlarlar. RPE hücreleri tarafından üretilen TGF- $\beta$  da yara iyileşmesi ve fibrozis gelişimini arttırmaktadır (22).

Retina pigment epitel hücreleri PVR gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır. RPE hücreleri ortamdaki fibrin ve sitokinlerin (TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2) etkisi ile morfolojik ve davranışsal değişikliğe uğrayıp miyofibroblast benzeri mezenşimal konfigürasyon ve kontraktıl özellik kazanmaktadırlar. Bu değişim, epitel hücre karakteristiklerinin kaybı, hücre iskeletinde değişiklikler ve  $\alpha$ -düz kas aktininin ( $\alpha$ -SMA) sentezini kapsar ki  $\alpha$ -SMA miyoid değişimin göstergesidir (7, 29, 37).

Değişime uğrayan sadece RPE hücreleri değildir. Kandan geçen monositler de makrofajlara dönüşürler ve başta FGF olmak üzere birtakım sitokinler salgırlar ve bu maddeler miyofibroblastların proliferasyonunu stimüle ederler (39). Bu aşamada Müller hücrelerinin miyofibroblastlar üzerindeki

kontraksiyonu stimüle edici etkisi İnsülin Like Growth Faktör -1 (IGF-1) tarafından uyarılır. Devam eden bu süreçte makrofajlardan salgılanan FGF fibroblast proliferasyonunu uyarır ve fibroblastlar da geçici ekstrasellüler matriks yerine kalıcı matriksi oluşturan hücresel fibronektin ve kollajeni sentezlerler. PVR membranlarının immünohistokimyasal analizi bu dokularda interstisyel kollajenler olan Tip I ve II kollajen ve değişken miktarlarda da Tip III (vitreusa özgü) kollajen varlığını göstermiştir (7, 29, 37, 40).

Oluşan defektlerin tamirine yönelik bu çoğalma kontrolden çıkarak retina ön/arka yüzünde ve vitreusta patolojik boyutlara ulaşır. Vitreus kollejeni bu hücrelerin üreyip fibroblastik reaksiyon oluşturmaya iskelet görevi yapmaktadır (22).

Her ne kadar PVR'ye neden olan hücreler çok çeşitli tiplerde olabilirse de bunların elektron mikroskopik incelemelerinde hem fibroblast hem de düz kas hücrelerine benzer özellikleri olduğu saptanmıştır. Bunların organizmadaki olası görevi de yara yerlerinin yaklaştırılarak belli bir süre sonunda fibroblastlara dönüşüp aradaki boşluğu doldurmaktır. Aynı zamanda kollajen yığılmasına neden olarak lifleri kendilerine doğru çekip üçüncü evre olan kontraksiyona neden olurlar (22).

#### **1.2.5.1.3. Kontraksiyon Evresi (Skar Oluşumu)**

Yara iyileşmesinin üçüncü evresinde önceden oluşturulmuş doku yeniden düzenlenir. Bunun için ekstraselüler matriks reorganize olur, hücreler azalır ve sonuçta fibroblastların kontrakte olmasıyla granülasyon dokusu skar dokusu haline dönüşür (35).

Proliferatif vitreoretinopati membranları ilk oluştuğu zaman sahip oldukları hücresel yoğunluğu zamanla kaybederek bu hücrelerden salgılanan matriks proteinlerince daha zengin bir yapı kazanırlar. Matriks metalloproteinazların (MMP) hücre aracılı kollajen kontraksiyonunda ve dolayısı ile PVR patogenezinde görev aldıkları gösterilmiştir. PVR'li insan gözlerinde bunlardan MMP-2 ve MMP-9 yüksek miktarlarda tespit edilmiştir (7, 29, 37, 41).

Kontraksiyon evresinde çevre dokuların çekilmeleri, traksiyonel retina dekolmanı, retinal katlantılar gibi komplikasyonları arttırırken, korpus siliarenin kontraktıl etkisi ve oluşan siklitik membranlar nedeniyle fonksiyon görememesi sonucu fitizise kadar gidebilen bir süreç yaşanabilmektedir (22).

Bu evreler ve membran komponentleri ortaya konulmasına rağmen patobiyolojik süreçte etkin çok daha karmaşık, karşılıklı etkileşim içinde olan ve açığa çıkartılması gerekli mekanizmaların varlığı şüphesizdir (22).

#### **1.2.5.2. PVR'nin Sınıflandırması**

Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi, 1983 yılında, herkesin üzerinde uzlaştığı ve yaygın olarak kullanılacak bir tanım olarak proliferatif vitreoretinopati (PVR) terimini önermiştir (11). Bu terim halen yaygın kabul görmektedir, ancak komitenin yaptığı sınıflandırma (Tablo 1) zaman içinde artan cerrahi tecrübeler neticesinde prognoz üzerinde son derece etkili olan bazı noktaları, özellikle de anterior yerleşimli proliferasyonlara bağlı periferik retinal traksiyonları içermediği gerekçesiyle tekrar gözden geçirilmiş ve Silikon Çalışma Grubu (SÇG) tarafından hazırlanan daha kapsamlı bir sınıflandırma gündeme gelmiştir (Tablo 2 ve 3). SÇG grubunun sınıflandırılmasında PVR'nin anterior ve posterior formu ayrı ayrı ele alınmıştır. Sınıflandırmada retinal huni şekli nazara alınmaz. Bunun aksine diffuz, fokal ve subretinal proliferasyon tipi tarif edilmiştir. SÇG'nin sınıflandırılmasında da retina cemiyetinin sınıflandırılmasındaki A ve B evreleri değişmemiştir (42-45).

Evre A veya minimal PVR; pigmentli hücre proliferasyonunun sebep olduğu vitreus içinde pigment birikimi ile karakterizedir. Buna tanı koymak pek çok hastada zordur. Evre B veya orta derecede PVR'de; retina yüzey kırışıklığı oluşur ve retina yırtıklarının kenarları bükülür veya düzensizdir. Evre C'de; tam kalınlıkta sabit retinal katlantılar oluşurken; Evre D'de oluşan bu sabit retinal katlantılar dört kadranı da kaplar, ileri dönemde fundus görüntüsü kapalı huni görünümünü alır ve optik sinir başı görülemez (44, 45).

Silikon Çalışma Grubu'nun sınıflandırmasında PVR anterior ve posterior formlara ayrılmış, ayrıca her form üç tipe bölünmüştür. Posterior formun birinci tipinde; postekvatoryal retinada lokalize olarak fokal kontraksiyonlar görülür. Radyal düzenli katlanmalar ve PVR sahasına doğru traksiyon gelişir. Posterior formun ikinci tipinde, retinada düzensiz katlanmalar ile diffüz kontraksiyon görülür. Retina anteriposterior yönde büzülür. Retinanın normal konveks yüzeyi çevresel yönde düzleşir. Ön retinada ora serrataya doğru pek çok radyal katlanmalar oluşur. Dik (perpendicular) traksiyonlar vitreusun merkezine doğru retinaı çeker ve dekolle

retina huni şeklinde optik disk üzerinde daralır. Posterior formun üçüncü tipinde ise subretinal kontraksiyonlar vardır. Subretinal membranlar optik disk etrafında 'peçete halkası (napkin ring) adı verilen anüler daralmalar oluşturur (25, 44, 45).

Anterior formun birinci tipinde posterior formun üçüncü tipinde olduğu gibi subretinal membranlar vardır. Anterior formun ikinci tipi veya çevresel anterior PVR'de (Retina Cemiyeti Sınıflandırmasında tip dört PVR'de) ise; vitreus tabanının hemen arkasında diffüz retinal büzüşmelerin oluşturduğu çevresel kontraksiyonlar vardır ve PVR sahasının arkasındaki retinada posterior hyaloidin yapışma yeri boyunca dik kontraksiyonlar oluşur. Bu koronal planda çevresel katlanma yapar. Anterior formun üçüncü tipi veya perpendiküler tip anterior PVR (Retina Cemiyeti Sınıflandırmasında tip beş PVR); tipik olarak vitrektomili veya penetran yaralanma geçiren gözlerde oluşur ve anterior kontraksiyonlar mevcuttur. Ön retina öne doğru çekilir (posterior hyaloidin anteroposterior kontraksiyonu sebebiyle). Şayet silier süreçler arasında bir yapışma varsa hipotoni gelişir. Eğer yapışma iris ile olursa, iris arkaya doğru çekilir. Ayrıca, anterior ve posterior komponentleri içine alan mikst tipler de vardır (Şekil 4 ve 5) (25, 44, 45).

Proliferatif vitreoretinopatinin anterior formunun tanımı SÇG'nun en önemli katkısıdır. Çünkü anterior PVR'nin prognozu ve tedavisi posterior PVR'den farklıdır. Retina Cemiyeti ve SÇG'nin sınıflandırması esas olarak anatomiktir. PVR'nin biyolojik aktivitesi hakkında veya PVR'nin ilerlemesinde rol oynayan risk faktörleri hakkında bilgi vermez. Ayrıca cerrahlar tedavi stratejisi yönünden basit bir anlayışa sahiptir. Bu anlayışa göre PVR minimal, orta derece ve ağır olmak üzere üç safhada değerlendirilir. PVR'de enflamasyonunun mevcudiyeti ve ağırlığı dikkate alınarak ve diğer bilinmeyen yeni bilgilere ulaşıldıkça sınıflama daha da modifiye edilecektir (46).

**Tablo 1.** Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi'ne göre PVR sınıflandırması

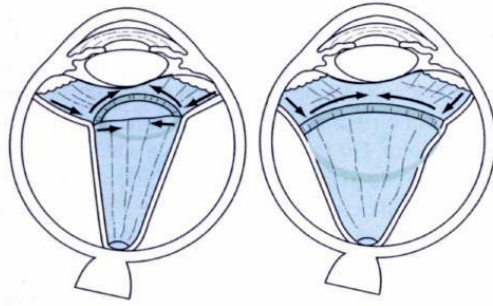
<b>PVR EVRESİ</b>	<b>BULGULAR</b>
EVRE A	Vitreus bulanıklığı ve pigment kümelenmesi
EVRE B	Retina yüzeyinde kırışıklık, sertleşme Yırtık kenarının kıvrılması Retina damarlarında tortuosite
EVRE C	Tam kalınlıkta sabit retinal katlantı C1: bir kadranda C2: iki kadranda C3: üç kadranda
EVRE D	Dört kadranda sabit retinal katlantı D1: geniş huni D2: dar huni D3: kapalı huni ( optik sinir başı görülemez )

**Tablo 2.** Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR sınıflandırması

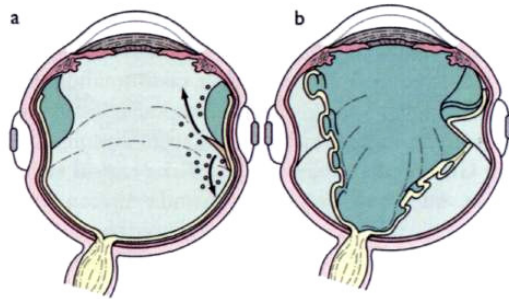
<b>NO</b>	<b>LOKALİZASYON VE KONTRAKSİYON TİPİ</b>	<b>BULGULAR</b>
1	<b>POSTERİOR</b> FOKAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yıldız şeklinde katlanma</li></ul>
2	<b>POSTERİOR</b> DIFFÜZ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Posterior retinada multipl düzensiz katlanma</li><li>• Retinanın arkaya doğru çekilmesi</li><li>• Optik diskin görülememesi</li></ul>
3	<b>POSTERİOR</b> SUBRETİNAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Optik disk etrafında retinanın peçete halkası şeklinde kabarması</li></ul>
4	<b>ANTERİOR</b> ÇEVRESEL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ön ve arka vitreus yüzeyindeki proliferatif dokunun vitreus tabanında halka oluşturması</li><li>• Ön retinada düzensiz radial katlanmalar</li></ul>
5	<b>ANTERİOR</b> PERPENDİKÜLER	<ul style="list-style-type: none"><li>• Retinanın posterior hyaloide yapıştığı yerde düzgün çevresel katlanma</li><li>• Ön retinanın vitreus kavitesine çekilmesi</li><li>• Huni görünümünde hareketsiz retina</li></ul>

**Tablo 3.** Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR evrelendirmesi

EVRE	KLİNİK BULGULAR
A	Vitreus bulanıklığı, vitreusta pigment kümeleri
B	İç retinada katlantılar, retinal yırtıkların kenarında rulo oluşumu
P	Posterior retinada retinal ve/veya subretinal membranların yıldız şeklinde veya diffüz kontraksiyonu
• P1: 1 kadran	
• P2: 2 kadran	
• P3: 3 kadran	
• P4 : 4 kadran	
A	Anterior retinada çevresel ve/veya dik ve/veya anterior traksiyon
• A1: 1 kadran	
• A2: 2 kadran	
• A3: 3 kadran	
• A4: 4 kadran	



**Şekil 4.** Çevresel kontraksiyon (tip 4, evre C PVR). Çevresel kontraksiyon arka hyaloidin insersiyosunun hemen arkasındaki proliferasyonun sonucudur. Retina merkeze doğru çekilir, anterior retinayı gerer ve posteriorda retinada kıvrımlara neden olur. Oklar kontraktıl kuvvetlerin yönünü göstermektedir (25).



**Şekil 5.** Retinanın öne yer değiştirmesi (tip 5, evre C PVR) (a) Vitrektomi ve skleral çöktürme sonrasında, retinada ve vitreus bazında hücrelerin proliferasyonu. (b) Vitreus bazının arkasındaki retinayı öne doğru çeken membranların sonuç kontraksiyonu (25).

### **1.2.5.3. PVR'nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri**

Yırtıklı retina dekolmanı ciddi görme kaybına neden olmaktadır. Tedavide, ağır görme kaybını önlemek için cerrahi yöntemlerle retinayı yatıştırmak esastır. Retina dekolmanı için yapılan cerrahi tedavi genellikle başarılıdır, başarısız retina dekolmanı cerrahisinin en sık rastlanan sebebi ise PVR'dir. PVR, yırtıklı retina dekolmanlarının yaklaşık olarak %5-10'unu komplike hale getirir ve tipik olarak cerrahi sonrası 6-8 haftada oluşur. Sonuç olarak PVR gelişimi yırtıklı retina dekolmanının traksiyonel retina dekolmanına dönüşümüne yol açarak tedaviyi güçleştirmektedir. Ancak uzun süreli retina dekolmanında da PVR oluşabileceğinden dolayı, daha önce cerrahi uygulanması PVR gelişimi için bir ön koşul değildir (12, 22, 25).

Proliferatif vitreoretinopati gelişimi için ön görülen risk faktörlerini iki grupta toplamak mümkündür:

a) Kontrol edilemeyen faktörler: Travma, dev yırtık, multipl yırtıklar, afaki, psödofaki, koroid dekolmanı, üveit, dekolmanın yaygınlığı ve preoperatif PVR varlığı (10, 42, 47)

b) Kontrol edilebilen faktörler: Yırtıklı retina dekolmanı cerrahisi, cerrahi sırasında aşırı krioterapi, diatermi ve fotokoagulasyon yapılması, intraoperatif ve postoperatif vitreus hemorajisi, subretinal sıvı drenajı sırasında vitreus kaybı, tekrarlayan cerrahiler, göz içine hava veya sülfür heksaflorür gazı verilmesi (10, 42, 47).

Özellikle kontrol edilebilen faktörler vitreoretinal cerrahlar açısından önemlidir. Çünkü retina dekolmanı cerrahisi esnasında yapılan agresif uygulamaların, PVR'ı indükleyebileceğini göz önünde bulundurmak, tedavisi son derece zor olan bu klinik durumu engelleyebilmek açısından son derece önemlidir.

PVR'nin risk faktörlerini bilmek ve dolayısıyla yüksek riskli hastaların tanımlanarak bunların profilaksi veya farmakolojik tedavi için potansiyel adaylıklarını göstererek en uygun tedavi şeklini belirlemek cerrahi başarı oranlarını arttıracaktır.

### **1.2.5.4. Büyüme Faktörleri ve PVR**

Büyüme faktörleri birçok hücre tarafından salgılanan, hücre çoğalmasını, göçünü ve hayatının devamını uyarın, bazı durumlarda ise bunları engelleyen

peptidlerdir. Hareketlerini otokrin, jukstakrin veya en yaygın biçimde parakrin mekanizmalarla gerçekleştirirler. Karşlarına gelen hücre yüzey reseptörleri tirozin kinaz veya G proteiniyle eşleşen transmembran glikoproteinleridir. İlgili reseptörlere bağlanan büyüme faktörleri deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinin sentez fazını uyarır ve ardından hücre çoğalması gerçekleşir (48). Göz, birçok büyüme faktörü için hedef doku konumundadır: Epidermal growth faktör (EGF), Platelet-derived growth faktör (PDGF), İnsulin-like growth faktör 1(IGF-1), Transforming growth faktör (TGF) - $\alpha$  ve - $\beta$ , Fibroblast growth faktör (FGF) bunların başlıcalarıdır (49).

#### **1.2.5.4.1. Epidermal Growth Faktör**

Epidermal Growth Faktör epitel hücreleri için potent bir mitojen olan, 6 kilodalton ağırlığında kompakt bir polipeptittir. EGF reseptörü 175.000 dalton ağırlığında bir membran glikoproteinidir. Reseptörde EGF'nin yüksek ve düşük afinite ile bağlandığı bölgeler vardır. EGF'nin reseptörüne bağlanması tirozin kinazı aktive eder. Fibronektin, hyaluronik asit gibi ekstraselüler matriks (ECM) moleküllerinin salgılanmasına ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerin çoğalmasına neden olan DNA sentezini uyarır. Reseptör fosforilasyonu, hücre göçüne yardımcı olan, hücre iskeletindeki aktinin yeniden düzenlenmesini de sağlar (50).

Proliferatif vitreoretinopati patogenezinde EGF, RPE hücreleri için aktive edici rol oynar. Ayrıca PVR'li hastaların cerrahi olarak çıkarılan epiretinal membranlarında varlığı gösterilmiştir (51).

#### **1.2.5.4.2. Fibroblast Growth Faktör**

Fibroblast Growth Faktör ailesi ortalama 18 kilodalton ağırlığında olan, 20 kadar heparin bağlayan, birçok dokuda çoğalma, farklılaşma, göç, ekstraselüler matriks depolanması ve anjiogenez gibi olayları düzenleyen protein grubudur. Parçalanmadan korunmak için düşük afiniteli heparan sülfat proteoglikanlarına tutunurlar ve hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanırlar. Asidik ve bazik FGF epitel, endotel ve stroma hücrelerinde mitojeniktir. PVR patogenezinde diğer büyüme faktörleri ile birlikte bazik FGF önemli rol oynamaktadır (52-54).

#### **1.2.5.4.3 Transforming Growth Faktör $\beta$**

Transforming Growth Faktör  $\beta$  ailesi TGF- $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3'den oluşan yaklaşık 25 kilodalton ağırlığında ve birçok doku tarafından üretilen polipeptidlerdir. TGF- $\beta$  dimerik, inaktif biçimde salgılanır ve latent büyüme faktörü havuzunu oluşturmak üzere ekstraselüler matrikse bağlanır. Gerektiğinde ekstraselüler matrikse bağlı enzimlerle aktif hale getirilir. TGF- $\beta$  ekstraselüler matriks aktivasyonu ve üretimi, hücre büyüme ve farklılaşması gibi cevaplara neden olur. TGF- $\beta$ 'nın enflamasyon odağına fibroblast, monosit ve makrofajları çekme özelliği de vardır. Bunların dışında interlökin bir (IL-1), interlökin altı (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler de epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler (55-57).

Transforming Growth Faktör  $\beta$  normal vitreusta inaktif formdadır. TGF-  $\beta$  düzeyleri PVR'li gözlerin vitreusunda yüksek düzeylerde bulunur ve intraokuler fibrosisin şiddetiyle ilintili olarak yükselir. PVR'de olduğu gibi, fibrozisle giden çeşitli hastalıklarda TGF-  $\beta$  kritik rol oynamaktadır (58-60).

#### **1.2.5.4.4. Platelet Derived Growth Faktör**

Platelet Derived Growth Faktör sistein bağlı, 35 kilodalton ağırlığında, A ve B zincirlerinden oluşmuş dimer yapısındadır. Bu faktör'ün -AA, -AB, -BB izomerleri vardır ve reseptörü heterodimerik ve monomerik formlarda bulunur. PDGF'nin reseptörüne bağlanması mitojenik etkileri indükler. PDGF-BB proteini epitel hücrelerinde üretilir ve en yüksek miktarda bazal membrana bağlanır. Endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü PDGF ile uyarılır. Fibronektin varlığında PDGF-AA ve -BB epitel hücrelerinin kemotaksisini uyarmaktadır. PDGF fibroblastların TGF- $\beta$ 'ya olan çoğalma cevabını artırır (48, 55, 57, 61).

Platelet Derived Growth Faktör önemli bir mitojen, kemoatraktan ve hücrel kontraksiyonda rol alan bir mediatördür. Bu özellikleriyle PVR'nin patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır (62- 67).

#### **1.2.5.4.5. İnsülin Like Growth Faktör- 1**

İnsülin Like Growth Faktör- bir (IGF-1) 70 aminoasitten yapılmış, 7649 dalton ağırlığında polipeptid zincirdir. %60 homolog yapı gösterir. Hedef hücre yüzeyinde spesifik reseptörleri aracılığıyla etki eder. IGF-1'in karaciğer ve perifer dokulardan salınımı Growth Hormon (GH) aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca doku

hasarına cevap olarak lokal salınımı da mevcuttur. Lokal salınımı direkt olarak veya EGF, FGF, PDGF gibi diğer büyüme faktörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşir (68, 69).

Farelerde yapılan bir çalışmada, IGF-1'in özellikle prematüre retinopatisinin proliferatif fazında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IGF-1; diğer proliferatif vitreoretinal hastalıklarda, PDGF ile birlikte, Müller hücrelerinin kontraksiyonu stimüle edici etkisini uyardığı bilinmektedir (40, 70, 71).

Bugün için PVR'nin patogenezinde aydınlığa kavuşmamış bazı noktalar olsa da büyüme faktörlerinin rolü kesin ve nettir, özellikle vitreus ve subretinal sıvıdan alınan örneklerde RPE hücrelerinin proliferasyonunda aktif rol alan beş önemli büyüme faktörünün: FGF, PDGF, IGF-1, TGF-  $\beta$  ve EGF olduğu gösterilmiştir (49, 51)

#### **1.2.5.5. PVR'de Tedavi**

##### **1.2.5.5.1. PVR'nin Cerrahi Tedavisi**

Proliferatif vitreoretinopatide cerrahi tedavinin amacı retina dekolmanı cerrahisi ile benzer şekilde, retinal yırtıklarını kapatmak ve traksiyonları rahatlatmaktır. Cerrahi olarak skleral çökertme, epiretinal membranların soyulması, vitreus tabanının temizlenmesi ve subretinal membranların kesilmesi veya çıkarılması gerekmektedir. İleri evre PVR'li gözlerde intravitreal gaz veya silikon yağı ile tamponad ve gevşetici retinotomi veya retinektomiler gerekli olabilir (29).

Proliferatif vitreoretinopatinin ciddiyeti tedaviyi belirlemede önemlidir. Genelde hafif ve orta derecedeki PVR'li olgularda yırtığın bulunup skleral çökertme ile kapatılmasıyla başarı sağlanabilir. Grade B ,C1 hatta C2 PVR'li olgularda skleral çökertme retinayı yatıştırmak için yeterli olabilmektedir (72, 73).

Ciddi PVR'li (evre C ve üstü) olgularda ise vitrektomi, membranektomi ve intraokuler tamponadların kullanılması gerekecektir. Pars palana vitrektomide öncelikle jel vitresun özellikle vitreus bazının olabildiğince temizlenmesi önemlidir. Bu olgularda zaten jel vitreusun büyük kısmının likefiye olduğu ve kalan jel vitreusun da ön vitreusta yer aldığı gözlenmektedir. Daha sonraki aşamada mevcut retinal traksiyonlar rahatlatılmalıdır. Bunun için öncelikle retina önü ve arkasındaki membranların temizlenmesi gerekmektedir. Ekvator gerisindeki preretinal membranlar genelde kolaylıkla soyulurlar. Buna karşın ön vitreustaki özellikle

vitreus bazındaki membranların temizlenmesi oldukça zordur. Fakat anatomik başarı için ön vitreusun temizliği son derece önemlidir. Önce arka preretinal membranlar temizlenip arka retina 1-2 mililitre sıvı perflorokarbon (PFK) verilerek sabitleştirildikten sonra da vitreus bazı temizlenebilir. Membranların arkadan öne soyulması retinal yırtıkların oluşumunu azaltacaktır (72, 74, 75).

Proliferatif vitreoretinopatide anatomik başarının sağlanması ve nükslerin engellenmesinde en önemli faktör vitreus bazının ve burada gelişmiş olan periferik retinayı çepeçevre çadır gibi iris arkasına doğru çekip kısaltan 'anterior loop' traksiyonların temizlenmesidir. Aynı zamanda periferik retinayı çepeçevre saran sirkumferansiyel traksiyonlar da retinal foldların bulunduğu bölgelerde yapılacak radial kesilerle rahatlatılmalıdır. Eğer anterior traksiyonlar tam anlamıyla rahatlatılıp retina serbestleştirilmezse takip döneminde hipotoni gelişme riski yüksektir (76-79).

Membranların soyulmasına rağmen retina yatışmazsa ek olarak skleral çevreleme ve çökertme uygulanarak özellikle alt yarıda kısalmış ve kalınlaşmış retinanın yatışmasına yardımcı olunur. Bazı olgularda retinanın parankim değişikliklerine bağlı kendi içinde yoğun bir kontraksiyon sonucu kısalması ve kalınlaşması söz konusudur. Bu durumda retinayı yatıştırmak için skleral çökertmenin yanı sıra gevşetici retinotomi veya retinektomilere ihtiyaç vardır.

Retinotomi retinada delik açmak anlamına gelmektedir. Subretinal membran nedeniyle retina yatıştırılamıyorsa membran üstünden, tercihen üst kadranlardan küçük bir retinotomi yapılarak subretinal membran bir forseps yardımıyla çıkarılabilir. Retinektomi ise bir retina parçasının cerrahi olarak çıkarılmasını tarif etmektedir. Temel prensip olarak retinotomiler olabildiğince sirkumferensial tarzda yapılmalı radial kesiler tercih edilmemelidir. Aynı şekilde eğer retinotomi yapılmaya karar verildiyse retinadaki traksiyonları ve gerginliği tamamen rahatlatacak miktarda retinotomi yapmaya özen gösterilmelidir. Çünkü yetersiz yapılmış retinotomi traksiyonları rahatlatılmamış yırtık demektir. Anterior gevşetici retinotomilerde önce diatermi ile ortalama 200 mikron çaplı ardışık yanıklar oluşturulduktan sonra makas veya vitrektomi probu ile diatermi çizgisinin ön kısmından retina kesilir. Aslında genel prensip olarak retinotomi ve retinektomilerden olabildiğince kaçınılmalı ve diğer yöntemlerle retina yatıştırılamıyorsa (skleral çökertme ve membranların soyulması) son çare olarak retinotomiye başvurulmalıdır. Zira retinotomiler retinal,

koroidal hemoraji, hipotoni, fitizis ve postoperatif yüksek repliferasyon riski gibi birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir (80-84).

Retinanın yatıştırılmasından sonra mevcut bütün yırtıkların çevresine iki veya üç sıra olacak şekilde endolazer fotokoagülasyon uygulanmalıdır. Retinal traksiyonlar tamamen rahatlatıldıysa yapılan iki veya üç sıra lazer fotokoagülasyon (LFK) koryoretinal yapışma için yeterli olacaktır. Aşırı LFK uygulanırsa hem postoperatif nüks PVR (daha çok premaküler membran oluşumu şeklinde) hem de özellikle skleral çevreleme bölgesine yapılan yoğun LFK'da hipotoni oluşumu gündeme gelecektir (85).

Sonraki aşamada intraokuler tamponadlar kullanılarak yırtık çevrelerinde kalıcı yapışıklık oluşana kadar retinanın yatışık kalması sağlanır. İntraokuler tamponad olarak genişlebilen uzun süreli gazlar veya silikon yağı kullanabiliriz. Bir çok çalışmada silikon yağı kullanımı ile başarılı anatomik sonuçlar bildirilmiştir (86-88).

Proliferatif vitreoretinopati cerrahisinin hemen her aşaması teknik olarak güç ve karmaşıktır. Cerrahi ekipman ve vitreoretinal cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle son yıllarda başarı oranları artmıştır. Ancak olguların birçoğunda mevcut olan kistoid maküla ödemi, maküler pucker veya subretinal membranlar nedeniyle anatomik başarı çoğunlukla fonksiyonel başarıyı beraberinde getirmemekte ve sonuç görme keskinliği tatminkar olmamaktadır (7). Bu nedenle farmakolojik adjuvan maddeler kullanılarak PVR tedavisinde başarı oranlarının yükseltilmesi, PVR gelişim riskinin yüksek olması öngörülen gözlerde PVR gelişiminin engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu konuda üzerinde çalışılan antiproliferatif ajanlar henüz klinik kullanıma girmese de gelecek için ümit vaat etmektedir.

#### **1.2.5.5.2. PVR'de Farmakolojik Tedavi**

##### **1.2.5.5.2.1. Kortikosteroidler**

Proliferatif vitreoretinopati patogenezi temelinde kurulan hipotezlere dayanarak, kortikosteroidler bu hastalığın medikal tedavisinde umut verici ajanlar olarak görüldüler. Fibroblastların büyümesi üzerine kortikosteroidlerin inhibitör etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (89, 90).

Dekzametazon alkolün otolog doku kültürü fibroblastlarında deneysel intraoküler proliferasyonu engelleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (91). Buradan

yola çıkarak intravitreal kortikosteroid uygulamalarının inflamasyonu ve dolayısıyla hücre proliferasyonunu engelleyerek PVR oluşumunu önleyebileceği yorumu yapılmıştır. Triamsinolon asetonid ve diğer kortikosteroidler önce hayvanlarda sonra insanlarda denenmiş fakat klinik sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır. Kortikosteroidlerin antiinflammatuar etkilerini inflamasyonun erken dönemlerinde yani klinik hastalık başlamadan önce göstermesi etkisizliğinin en önemli nedeni olarak belirtilmiştir (5, 34, 92-95).

Pars plana vitrektomi cerrahisi sonunda intravitreal 10-20 mg kristalin kortikosteroid kullanılarak intraoküler komplikasyonlarını ve etkinliğini inceleyen kontrollü bir çalışmada kortikosteroid verilen grupta intraoküler inflamasyonun daha az olarak gözlendiği ve PVR tedavisinde potansiyel ek bir ilaç olabileceği belirtilmiştir (96).

İntravitreal sürekli salımlı (sustained-release) triamsinolon asetonid (TA) ve 5-fluorourasil (5-FU) TA/5-FU bileşiminin deneysel PVR tedavisinde etkinliğini ve farmakokinetiğini belirlemek için yapılan bir çalışmada ise bu bileşkenin hayvan modelinde PVR'nin ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (97).

#### **1.2.5.5.2.2. Antiproliferatif Ajanlar**

##### **1.2.5.5.2.2.1. 5- Fluorourasil (5-FU)**

Proliferatif vitreoretinopatinin medikal tedavisi konusunda üzerinde en çok çalışılmış maddelerden biri olan 5-fluorouracil (5-FU), antimetabolitler grubundan bir pirimidin analogudur. Hücre içinde aktif metaboliti olan 5-fluouridine (5-FUR) dönüşerek RNA ve DNA sentezini önlemektedir. 5-Fluorourasil'in hayvan modellerinde PVR oranını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (98-100).

İnsan çalışmalarında ciddi PVR'li gözlerde vitrektomi ile kombine intraoküler ve perioküler 5-FU'nun %60 oranında anatomik başarı (retina yatışıklığı) ile sonuçlandığı bildirilmiştir (101).

Antiproliferatif maddelerin tek doz halinde vitreus içine verilmesi durumunda ilacın yeterince uzun süre göz içinde kalmaması nedeniyle yavaş salınım sistemleri gündeme gelmiştir. Bunlar lipozomlar ve yıkılabilen implantlardır. Tavşanlarda intravitreal lipozom kaplı 5-FU'nun serbest forma göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (102).

Bununla birlikte bu ilacın birçok yan etkiye sahip olması ve ilacın gerçek klinik etkinliği hakkında şüpheler bulunması klinikte kullanım girişimlerini sınırlandırmıştır. Yüksek dozlarda fotoreseptör dış segment kaybı ve elektroretinografide b-dalga kaybı gibi yan etkileri mevcuttur (103).

#### **1.2.5.5.2.2.2. Daunomisin**

Bir antrasiklin antibiotik olan daunomisin akut lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Hücre siklusundan bağımsız olarak etki gösterir, bu sebeple hücre proliferasyonunun inhibisyonu için kısa süreli uygulama yeterli görülmektedir. İn vitro 10 dakika uygulama ile 7.5 µg/ml konsantrasyonda fibroblastların ve RPE hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (104).

Yapılan bir çalışmada travmatik PVR'li hastalarda intravitreal olarak silikon yağı veya gaz enjeksiyonundan önce daunomisin infüzyonu yapılmış ve anatomik başarı elde edildiği gözlemlenmiştir (105). Başka bir kontrollü, çok merkezli, randomize çalışmada ise adjuvan daunomisin tedavisinin ciddi PVR'li hastalarda bir yıl içinde reoperasyon oranını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (106).

DeneySEL PVR tedavisinde en yüksek güce sahip, ancak güvenli doz aralığı en dar olan ilaçlardan biridir. Tavşanlarda yapılan çalışmada intravitreal 15 nmol daunomisin retina dekolmanı oluşumundan korunmada etkili olduğu bildirilmiş ve klinik kullanımda vitrektomi ile eş zamanlı intravitreal kullanılan daunomisin PVR gelişimi oranını azaltabileceği yorumu yapılmıştır (107, 108).

#### **1.2.5.5.2.2.3. All- Trans- Retinol (atR)**

All-trans-retinol (atR), vitamin A'nın lipofilik bir türevi ve fotoreseptör yolunun bir metabolitidir, RPE hücre proliferasyonunu ve transformasyonunu önleyici etkisi vardır. Tavşan PVR modelinde silikon yağı içinde verilen all-trans-retinoik asidin (atRA) traksiyonel retina dekolmanı gelişim riskini anlamlı olarak azalttığı ve polimer kaplı mikrosferler içinde iki aya kadar retina dekolmanını önleyici etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Yine hayvanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada all transretinoik asid (atRA) ve 13-cis-retinoik asidin (cis-RA) bütünüyle olmasa bile RPE proliferasyonunu inhibe ettiği ve belirgin sitotoksitesinin olmadığı gözlemlenmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada ise vitreoretinal cerrahi sonrası dört ay boyunca her gün 2×40 mg oral 13-cis-RA verilen hastalarda sadece cerrahi yapılanlara göre daha yüksek başarı bildirilmiştir (109-114).

#### **1.2.5.5.2.2.4. Mitomisin C (Mit-C)**

Mitomisin-C'nin insan RPE hücre proliferasyonu üzerinde doza bağımlı bir antiproliferatif etkisi vardır. DNA'yı çapraz bağla alkilleyerek sentezini bozar. Daha yüksek dozlarda apoptotik hücre ölümünü indükler. Hayvan deneylerinde RPE hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisi olduğu gösterilen Mit-C'nin PVR tedavisinde etkili olabileceği yorumu yapılmıştır (114-116).

#### **1.2.5.5.2.2.5. Karmustin (BCNU)**

Karmustin (BCNU) nitrozürelere grubundan bir alkilleyici ajandır. Bir ml silikon yağı içinde 10 mg BCNU enjeksiyonu ile tavşanlarda retina dekolmanı insidansında %46 azalma bildirilmiştir. Ancak düşük dozlarda dahi retinada histopatolojik olarak dezorganizasyon yaptığı saptanmıştır (114, 117).

#### **1.2.5.5.2.2.6. Tiotepa**

Tiotepa sitostatik alkilleyici bir ajandır. İn vitro RPE hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve Tip I kollajen ağında kontraksiyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak PVR'nin engellemesinde uygun bir ajan olabileceği yorumu yapılmıştır (118).

#### **1.2.5.5.2.2.7. Taksol**

Primer etki mekanizması mikrotübül stabilizasyonudur. Hücre siklusunu G2 ve M fazlarında durdurarak replikasyon ve migrasyonu etkin bir biçimde önler ve fibroblast kontraksiyonunu inhibe eder. Çözünürlüğü düşük olduğundan silikon yağı içinde göz içine verilebilir. Deneysel PVR modelinde fibroblastlarla aynı anda verildiğinde üç gün arayla yapılan enjeksiyona oranla PVR'yi daha etkili bir biçimde önleyebildiği gösterilmiştir. Ancak yüksek dozlarda optik nöropati yapabildiği bildirilmektedir (114, 119).

### **1.2.5.5.2.3. Ekstrasellüler Matriks Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar**

#### **1.2.5.5.2.3.1. Cis-hidroksiprolin (CHP)**

Cis-hidroksiprolin (CHP) bir prolin analogudur. Prokollajen yapımını inhibe eder. CHP'nin in vitro RPE proliferasyonunu, kollajen sentezini ve migrasyonu önlediği gösterilmiştir. Tavşan modelinde intravitreal CHP ile retina dekolmanı oranında %48 düşüş sağlanabilmiştir (114,120).

#### **1.2.5.5.2.3.2. Kolşisin**

Oral olarak kullanımı, uygulama kolaylığı getirmiştir. Gut hastalığı tedavisinde kullanılan mikrotübül depolimerizasyonu hücrelerin migrasyonu, kontraksiyonu ve proliferasyonunu engelleyen bir ilaçtır. Farelerde PVR'li regmatojen retina dekolmanında nüks oranının % 74'den %30'a indirdiği gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde kullanımı ile ilgili sonuçlar yoktur (121,122).

#### **1.2.5.5.2.3.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)**

Vitrektomi cerrahisi sonrasında kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu fibrin oluşumu meydana gelmektedir. Fibrin ise PVR için bir çatı görevi üstlenmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), hücre migrasyonu ve proliferasyonu için bir stimulan olan fibrin formasyonunu önler. Bir klinik çalışmada DMAH'nin hem daha az hematolojik problemlere yol açtığı hem de vitrektomi sonrası fibrin oluşumunu önlediği gösterilmiştir. 5 IU/ml infüzyon dozunda kullanımının toksik etki oluşturmadığı belirtilmiştir (123).

İntravitreal heparin infüzyonu ile postoperatif fibrin oluşumu önlenilmekte, ancak intraoperatif hemoraji insidansı artmaktadır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada 5-FU ile düşük moleküler ağırlıklı heparin kombine edildiğinde kontrol grubuna göre postoperatif PVR insidansının %26.4'ten %12.6'ya düşürülebildiği gösterilmiştir (124).

#### **1.2.5.5.2.3.4. Prinomastat (Ag3340)**

Prinomastat (Ag3340) matriks metalloproteinazlardan MMP-2 ve MMP-9'u selektif olarak inhibe eder ve RPE aracılı kollajen jel kontraksiyonunu da bloke eder. Deneysel PVR modellerinde PVR'yi engelleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (125, 126).

#### **1.2.5.5.2.4. Gen Tedavisi**

Yapılan bir çalışmada insan RPE hücreleri herpes simpleks virüs-timidin kinaz (HSV-tk) geni ile transdüksiyona uğratılmış ve ardından gansiklovir tedavisi uygulanmıştır. Gansiklovir HSV-tk geni taşıyan hücreleri doz ve zamana bağlı olarak öldürmüştür. Bu çalışma gen tedavisinin PVR'de uygulanabilirliğini göstermesi açısından önemlidir (127).

Başka bir çalışmada PVR patogeneğinde rol alan PDGF reseptörünün aPDGFR olduğu gösterilmiş ve bundan yola çıkarak hücre içi kısmı olmayan

dominant negatif aPDGFR geninin (TaR), PDGF'e bağı kollajen jel kontraksiyonunu ve retina dekolmanını azalttığını göstermişlerdir (54).

#### **1.2.5.5.2.5. PVR Medikal Tedavisinde Denenmiş Diğer Ajanlar**

Antiproliferatif etkileri bilinen bu ilaçlar dışında bir antihipertansif olan minoksidil, kalsiyum kanal blokerleri olan verapamil ve diltiazem, kolesterol sentez inhibitörü olan lovastatin, siklooksijenaz inhibitörleri olan asetilsalisilik asit, indometasin ve meklofenamat, antidepresan olan hiberisin, antioksidan olan ginkgo biloba ve vitamin E, tirozin kinaz inhibitörleri olan genistein ve herbimisin A, somatostatin analogları (oktreotid ve somatulin) ve radyoterapinin de RPE hücre proliferasyonunu inhibe edici etkileri gözlenmiştir. Bunlardan ginkgo biloba, herbimisin A, somatostatin analoglarından somatulin ve radyoterapi tavşanlarda denenmiş, diğerleri ise sadece in vitro ortamlarda çalışılmıştır (14, 39, 128-136).

Proliferatif vitreoretinopati profilaksisi için önerilen birçok farmakolojik ajandan bahsedilmiştir, ancak bu ilaçların birçoğunda karşılaşılan problem terapötik dozlarda ortaya çıkan, retina ve diğer oküler dokuları etkileyebilen toksisitedir. Bu toksik etkiler, şimdiye dek yapılan çalışmaların çoğunda kısıtlayıcı faktör olmuştur. Bu durum, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmaya yönlendirmiştir. Oküler ve sistemik toksisitesi olmayan ve PVR'yi engelleyebilecek ideal farmakolojik ajanın bulunması için geniş çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmada bu bulgulardan hareketle PVR tedavisinde, intravitreal uygulandığında bir miligram ve daha az dozlarda oküler toksisitesi olmayan ancak PVR gelişimi üzerindeki etkinliği daha önce in vivo çalışılmamış bir ajan olan oktreotidin kullanımını gündeme getirmek amaçlanmıştır (137, 138)

#### **1.2.6. Oktreotid**

Oktreotid somatostatinin uzun etkili, sentetik bir oktapeptid türevidir. Somatostatinin yarılanma ömrü kısa olduğundan stabil ve güçlü bir forma dönüştürülmesi 1982'de Bauer ve ark tarafından başarılmış ve uzun etkili, metabolik yıkıma dirençli sentetik analog olan oktreotid geliştirilmiştir (139).

Somatostatin ise büyüme hormonu ve IGF-1'in doğal inhibitörüdür. Nöroendokrin dokular ve gastrointestinal sistem (GİS) tarafından oluşturulur. Patolojik olarak artmış bulunan büyüme hormonu, gastroenteropankreatik (GEP) endokrin sistemdeki serotonin ve peptit salgılanmasını inhibe eder. Büyüme

hormonunun salgılanmasını regüle etmekten başka ön hipofizden troitropin, prolaktin ve daha az derecede de adrenokortikotropin salgılanmasını engellediği saptanmıştır. Doğrudan antiproliferatif etkisiyle tümör büyüme fraksiyonunda azalmaya neden olur. Gastrointestinal sistemde ve pankreasta, endokrin ve sinir hücreleri tarafından sentezlenip salgılandığında nörokrin, parakrin ve otokrin yollarla glandüler salgılanmayı, sinir iletimini, düz kas kontraktilesini ve besinlerin emilimini engellemektedir (13, 139,140).

Somatostatinin lokal veya sistemik olarak uygulanmasında doku proliferasyonunu, migrasyonunu, fibrozisi, yeni damar oluşumunu ve yara iyileşmesini engellediği bildirilmiş, antiproliferatif etkisi in vitro ve in vivo şartlarda pek çok çalışmada gösterilmiştir (140-147). PVR; etiyopatogenezinde de bahsedildiği gibi kabaca anormal bir yara iyileşmesi süreci olarak kabul edilirse lokal olarak uygulanan (intravitreal) oktreetidin bu süreçte olumlu etkisi olabileceği düşünülebilir.

#### **1.2.6.1. Oktreetidin Etki Mekanizması**

Somatostatin büyüme faktörlerinin inaktivasyonunu sağlayan tirozin fosfataz enziminin aktivasyonunu sağlayarak büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe etmektedir (16, 17).

Somatostatinin etkileri spesifik hücre reseptörleri (sst) aracılığıyla olmaktadır. Tüm somatostatin reseptörleri guanin bağlayıcı proteinin de dahil olduğu bir eşleşme mekanizması ile adenilat siklaza fonksiyonel olarak bağlıdır ve potasyum kanalları aktive ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları inhibe olmaktadır. Somatostatinin beş ayrı reseptör alt tipi mevcuttur. İlaç sst-2, sst-3 ve sst-5 reseptörü ile ve muhtemelen hücre içi kalsiyum metabolizmasını etkileyerek farklı bir mekanizmayla hücre proliferasyonunu engellemektedir. Ancak retinada sst-3 ve sst-5 oldukça sınırlı miktarda bulunduğundan retinadaki etkinliği sst-2 aracılığıyla olmaktadır Oktreetid aynı zamanda IGF-1 ile uyarılmış DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu siklik adenozin monofosfattan (cAMP) bağımsız bir yolla engellemektedir. Sonuçta somatostatin bazı dokularda hem santral olarak büyüme hormonunun salınımını, hem periferik olarak IGF-1 aktivitesini engellemekte ve doğrudan en az üç farklı hücre içi sinyal iletimini etkileyerek hücre proliferasyonunu ve sekresyonunu düzenlemektedir. Klinik kullanıma ilk sunulan somatostatin olan oktreetid,

somatostatine göre büyüme hormonu, glukagon ve insülin salınımını daha güçlü engellemekte ve cilt altı uygulamayı takiben plazma yarı ömrü iki saat olmaktadır (144,148-150).

#### **1.2.6.2. Oktreotidin Kullanım Alanları**

Oktreotidin kabul edilmiş endikasyonları; büyüme hormonu, troitropin ve adrenokortikotropin salgılayan ve/veya cerrahi sonrası tekrarlayan pitüiter adenomlar, pankreatik ada hücreli tümörler ve metastatik karsinoid tümörlerdir. Relatif endikasyonları arasında ise akut özafagus varis kanaması, pankreatik ve enterik fistüller, elektif pankreas cerrahisi sonrası komplikasyonların engellenmesi, sekretuar ve akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili diyare sayılmaktadır. İlaç ayrıca kanserlilerde ağrının tedavisinde, nöroendokrin tümörlerde özellikle de akromegalide, adenokarsinomlarda, üst gastrointestinal sistem kanamalarında etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise hipertrofik kardiyomyopatilerde sol ventrikül kitle artışını geriletmediği görülmüştür (147, 148, 151- 153).

#### **1.2.6.3. Oktreotidin Yan Etkileri**

Somatostatin sistemik uygulamasında karşılaşılan en önemli yan etkileri gastrointestinal sistemi tutanlardır. İştahsızlık, bulantı, kusma, kramp şeklinde karın ağrıları, karında şişkinlik, bağırsakta aşırı gaz, gevşek dışkı, ishal ve steatore, kronik aktif gastrit, safra taşı oluşumu, akut hepatit bunların başlıcalarıdır. Ayrıca vitamin B12 supresyonu allerjik dermatit ve vücut ağırlığında minimal azalma görülebilecek diğer yan etkilerdir (147, 151, 153, 154).

#### **1.2.6.4. Oktreotidin Oftalmolojideki Yeri**

Oftalmolojide oktreotidin yaygın olarak kullanıldığı herhangi bir hastalık olmamakla birlikte özellikle antiproliferatif ve antianjiyojenik etkilerinden dolayı oftalmolojide kullanımına ilişkin yoğun araştırmalar devam etmekte ve gelecek için ümit vaat etmektedir.

DeneySEL kornea neovaskülarizasyon modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda oktreotidin neovaskülarizasyonu engelleyici etkisi olduğu gösterilmiş ve korneada neovaskülarizasyonla giden hastalıklarda kullanılabileceğinden bahsedilmiştir. Lens epitel hücreleri üzerinde yapılan in vitro bir çalışmada okterotidin proliferasyonu engelleyici etkisi olduğu gösterilmiş ve özellikle diabetik hastalarda katarakt

cerrahisi sonrası gelişen arka kapsül kesafeti ve ön kapsül kontraksiyonunu önleyici etkisinden yararlanılabileceği bildirilmiştir (155- 157).

Glokom cerrahisinde ise oktreotidin yara iyileşmesini kortikosteroidler ve mitomisine benzer şekilde azalttığına gösterilmesi ilacın glokom cerrahisinde kullanımını gündeme getirmiştir (158- 160).

Yapılan deneysel çalışmalarda somatonejrik sistemin retina fizyolojisindeki rolü tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda oktreotidin nöroprotektif etkisinden bahsedilmektedir. Retinal iskemi reperfüzyon modelinde oktreotidin retinal hasarı engelleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Özellikle antiproliferatif etkisinden dolayı, PVR gelişiminde önemli yer tutan retina pigment epitel hücrelerini ve büyüme faktörleri tarafından indüklenen koryokapiller endotel hücrelerini inhibe ettiği ve retinal neovaskülarizasyonu azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Bunlardan yola çıkarak ilacın proliferasyonla giden retinopatilerde, ciddi diyabetik retinopatide ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca antiproliferatif etkisinden dolayı progresif Graves- Basedow Oftalmopatisinin tedavisinde de kullanılabileceği bildirilmiştir (15, 18, 142, 161-169).

Oktreotidin yukarıda bahsedilen özellikleri göz önünde bulundurulduğunda PVR patogenezinin anahtar basamağı kabul edilen RPE hücre proliferasyonunu inhibe edebileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra PVR etiopatogenezinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri üzerinde inhibitör etki göstermektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak oktreotidin PVR gelişimini engelleyecek etkinlik gösterebileceği düşünülmüş ve bu çalışma planlanmıştır.

### **1.2.7. Deneysel PVR Modelleri ve Dispase**

Proliferatif vitreoretinopati patogenezi halen tam olarak çözümlenememiş multifaktöryel etkenlerin rol aldığı ve körlükle sonuçlanan bir oküler hastalıktır. Deneysel PVR modelleri bu hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında ve tedavi tiplerinin geliştirilmesinde bize yardımcı olması açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla in vivo ve in vitro pek çok deneysel PVR modelleri geliştirilmiştir (170).

#### **1.2.7.1. İn Vitro Deneysel PVR Modelleri**

İn vitro modellerde genellikle RPE hücre kültürü kullanılmaktadır. RPE hücreleri insanlardan, tavşanlardan, ineklerden, kobaylardan, ratlardan ve farelerden

izole edilmektedir. İn vitro hücre proliferasyonu için enükle edilmiş hayvan gözlerinin vitreus örnekleri kullanılmaktadır. Ölümden sonra en fazla dört saat geçmiş hayvanların gözleri enükle edilerek taze vitreus örneği elde edilip, vitreus örnekleri 35 mm çaplı plastik Petri kaplarına veya 16 mm çaplı tabaklara koyularak, 37 derecede kültüre edilmiş çeşitli hücre örnekleri vitreus jeli içine bırakılmakta ve sekiz günlük periyotta vitreus jeli üzerinde olan etkileri incelenmektedir. Kontraksiyon zamanla vitreus jelinin kapladığı alandaki değişiklikle veya vitreus jelinin kalınlığındaki değişim ile değerlendirilmektedir. Hali hazırda en sık kullanılmakta olan in vitro deneysel PVR modeli budur (171- 176).

Bundan başka kullanılan iki tip in vitro model daha bulunmaktadır. Bunlardan ilki hayvan tenon kapsülü fibroblastlarından veya insan RPE hücrelerinden elde edilen hücre kültürünün organ kültürlerinde yaşatılan retinal eksplantlara ekilmesi ile oluşturulan PVR modelidir. İkincisi ise fare organ kültürü modelidir. İkinci modelde fareden elde edilen organ kültüründe yaşatılan retinal eksplantlar büyüme faktörlerine maruz bırakılarak (PDGF), büyüme faktörlerinin glial hücreler üzerindeki proliferatif etkisi kaydedilmekte ve retinal kontraksiyonla ilişkilendirilmektedir (170).

### **1.2.7.2. İn Vivo Deneysel PVR Modelleri**

Çeşitli çalışmalarda kullanılan yirmibeşe yakın deneysel in vivo PVR modeli bulunmaktadır. Bu deneysel modelleri özetleyecek olursak üç grupta toplamak mümkündür (170):

1) Kültüre edilmiş hücre enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel PVR modellerinde otolog fibroblast hücreleri (sağlam olan diğer gözden alınır), homolog fibroblast hücreler (deri biyopsisinden kültüre edilir), endotel hücreleri, kondrositler, embriyonel hücreler, otolog RPE hücreleri, homolog RPE hücreleri, insan RPE hücreleri, makrofajlar, konjonktival fibroblastlar ve plateletten zengin plazma kullanılmaktadır. Kültürde özel tekniklerle çoğaltılan bu hücreler intravitreal olarak deney hayvanlarına enjekte edilmektedir.

2) Cerrahi müdahale gerektiren deneysel PVR modelleri:

- Sadece lens ekstraksiyonu ve vitrektomi ile anterior PVR oluşturulan model
- Retina dekolmanı ve RPE soyulması ile PVR oluşturulan model

- Pars plana boyuca skleraya yaklaşık sekiz milimetre boyutlarında çevresel insizyon uygulanıp otolog kan enjeksiyonu yapılarak travmanın taklit edildiği model
- Retinal kriopeksi, lensektomi, vitrektomi gibi cerrahi müdahalelere ek olarak intravitreal kültüre edilmiş RPE enjeksiyonu ile kombine edilen PVR modelleri
- Retinal hole oluşturularak IL1 enjeksiyonunun kombine edildiği model şeklinde özetlenebilir. Ancak çeşitli çalışmalarda bu modellerin modifiye edildiği veya kombine edildiği görülmektedir.

### 3) Diğer modeller:

- Transgenik PDGF'nin (PDGF ile uyarılmış fotoreseptör hücreleri) intravitreal enjeksiyonu ile traksiyonel retina dekolmanı oluşturulması
- Adenovirüslerle enfekte edilmiş RPE hücrelerinin intravitreal enjeksiyonu
- Adenovirüslerin subretinal veya intravitreal enjeksiyonu
- İnavitreal dispase ile oluşturulan model sayılabilir (170).

Tüm bu modellerde PVR gelişimi için ortalama iki ile on haftalık bekleme süreci gerekmektedir.

Dispase ile oluşturulan PVR modeli Frenzel ve ark. tarafından geliştirilmiş, tüm bu pahalı ve ileri teknoloji gerektiren modellere alternatif bir yöntemdir. Uygulamasının kolay ve ucuz olması bu yöntemi avantajlı kılmaktadır. Dispase *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen proteolitik bir enzimdir (nötral proteaz). Deneysel çalışmalarda hücre toplama ve doku ayrıştırılmasında kullanılmaktadır. Dispase retinada; bazal membranın yapısında bulunan tip 4 kollejen ve fibronektini selektif olarak yıkmaktadır. Bazal membran ise RPE hücrelerinin devamlılığında önemli bir yer tutmaktadır. Devamlılığı bozulan RPE hücreleri vitreus boşluğuna dökülmekte; böylece vitreusta kontraktıl membranlar ve retina dekolmanı oluşturarak PVR benzeri tabloya yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda PVR geliştirmede etkin dozun 0.05- 0.07 U olduğu ve gelişim süresinin de ortalama 8- 10 hafta olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda dispase ile oluşturulan deneysel PVR modeli kullanılmıştır (177- 180).

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları' nın katkıları ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları ortalama 500 gram olan 21 adet pigmente kobayın tek gözü kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu.

Denekler her grupta yedi kobay olacak şekilde randomize olarak 3 gruba ayrıldı;

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Sham grubu (PVR geliştirilen grup)

Grup 3: Tedavi grubu (PVR geliştirilip, oktreotid uygulanan grup)

### 2.1. Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramusküler 50 miligram/kilogram ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile 6 miligram/kilogram ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı. İşlem öncesi deneklerin gözlerine %0.5'lik proparakain hidroklorid damla (Alcaine, Alcon, Türkiye) damlatıldı.

### 2.2. Deneyin Uygulanışı

Toz halinde bulunan 10 mg oktreotid (Sandostatin LAR 10 mg flakon, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre), içeriğinde 12.5 mg sodyum karboksimetilselüloz ve 15 mg mannitol olan özel çözücü yardımıyla çözüldükten sonra 0.1 mililitresinde 1 mg oktreotid olacak şekilde salin solüsyonu yardımıyla hazırlandı. Toz halinde 25 IU dispase içeren flakon ise (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN; Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) 0.1 mililitrede 0.07 IU dispase olacak şekilde salin solüsyonu yardımıyla hazırlandı. İlaçların hazırlanması esnasında sterilizasyon kurallarına uyuldu. Endoftalmi proflaksisi için deney süresince yapılan tüm intravitreal uygulamalar öncesinde deneklerin hepsinde glob etrafı %10 povidon iodin ile temizlendikten sonra konjonktiva yüzeyine %5'lik povidon iodin uygulaması yapıp en az üç dakika beklendi ve konjonktiva yüzeyi salin solüsyonu yardımıyla yıkandı.

Tedavi grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G iğneli enjektör ile girildi ve 0.1 ml vitreus aspire edildi (vitreus tab). Aynı iğne

globdan uzaklaştırılmadan 0.07 U dispase ve 1 mg oktreotid intravitreal olarak enjekte edildi. Vitreus tab işlemiyle göz içinde oluşacak 0.2 ml volüm etkisini minimize etmek amaçlandı. Dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli süre olan 10 hafta (70 gün) boyunca beklenildi (179, 180). Oktreotidin vitreusta kalış süresinin ortalama 35 gün olduğu dikkate alınarak, bu süre içerisinde toplam iki kez intravitreal oktreotid enjeksiyonu yapıldı. Oktreotidin ilk enjeksiyonu dispase ile eş zamanlı yapılırken, ikinci enjeksiyon ilk enjeksiyondan 35 gün sonra uygulandı (137, 138).

Sham grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G enjektör ile girilerek aynı metodla 0.1 ml vitreus tab işlemi uygulandı. Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 U dispase ve 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. Salin solüsyonu enjeksiyonuyla tedavi grubuna benzer şekilde göz içerisine 0.2 ml volüm verilmesi amaçlandı. Dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli olan 10 hafta (70 gün) süresince beklenildi. 35. günde tedavi grubuna benzer şekilde ikinci bir enjeksiyonla 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi.

Tedavi ve sham grubundaki deneklerin gözünde enjeksiyonla oluşan mekanik etkiyi kontrol grubunda da sağlamak amacıyla kontrol grubundaki yedi kobayın sağ gözüne aynı yöntemle 0.2 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. 35. günde tedavi grubuna benzer şekilde aynı işlem 0.1 ml salin solüsyonu kullanılarak tekrarlandı.

### **2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme**

Onuncu haftanın bitiminde histopatolojik değerlendirme için yapılacak enükleasyon işlemi öncesinde deneklerin intravitreal uygulama yapılan sađ gözlerinden PVR evrelendirmesi amacıyla fundus fotoğraflaması yapılması planlandı. Enükleasyon işlemi öncesinde deneklere intramüsküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 6 mg/kg ksilazin hidroklorid kombinasyonu uygulandı. Enükle edilen gözler kornea santrali ve optik sinirden gečen sagittal düzlem doğrultusunda ikiye diseke edildi. Diseke edilen parçalardan biri hematoksilen- eozin boyama yöntemiyle incelenmek üzere % 10' luk formaldehit solusyonuna koyuldu.

Patolojik inceleme için, her bir spesimenden, retina tabakasını içeren 3 kesit alındı. Rutin takip işlemi sonrasında tüm spesimenler parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan kesitlerden hazırlanan hematoksilin-eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyütmede incelendi. Literatürde daha önce yapılan çalışmalardaki tarife göre; internal limitan membranda devamlılığın kaybı ve ayrılma internal limitan membranda bozulma olarak değerlendirildi. İnternal limitan membran içerisinde iğsi hücrelerin varlığı epiretinal membran oluşumu olarak yorumlandı ve epiretinal membrandaki kontraktilitenin neden olduğu çekilmeler retinal fold olarak değerlendirildi. Fotoreseptör hücrelerinin polarite kaybı fotoreseptör hücrelerde bozulma, ganglion hücre nükleuslarının büzülmesi ve bazofili artışı ise ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı olarak değerlendirildi (181).

#### **2.4. Homojenizasyon ve Biyokimyasal Değerlendirme**

Globun diğer yarısı biyokimyasal değerlendirme için kullanıldı. Vitreus dokusu sellülöz süngerler ile temizlendikten sonra, ameliyat mikroskobu yardımıyla retina dokusu koroidden ayrılarak tüplere koyuldu ve derin dondurucuda -80°C'de biyokimyasal inceleme gününe kadar muhafaza edildi. Derin dondurucudan çıkarılan dokuların soğuklukları muhafaza edilerek cam tüplere aktarıldı. Dokuların üzerine 1/20 oranında dilüsyon amaçlı soğuk fosfat tamponu (0.2 M, pH:7.4) eklendi. Daha sonra dokular yine soğuklukları muhafaza edilerek, Ultra Turrax T25 Basic (IKA Labortechnik, Almanya) homojenizatöründe 16.000 devir/dakika hızda homojenize edildi. Elde edilen homojenat +4°C'de soğutmalı santrifüjde 45 dakika süreyle 3500 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant elde edildi.

Homojenize edilmiş retina dokusundaki, PDGF, IGF-1 ve TGF- $\beta$  düzeyleri Enzyme Linked- Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümlerde Quantikine IGF-1 (R&D Systems, Inc. , Minneapolis, ABD) kiti kullanılarak retinadaki IGF-1 düzeyi (pg/ml), Biosource TGF- $\beta$  (Invitrogen Corporation, Carlsbad, ABD) kiti kullanılarak retinadaki TGF- $\beta$  düzeyi (pg/ml) ve Quantikine PDGF (R&D Systems, Inc. , Minneapolis, ABD) kiti kullanılarak retinadaki PDGF düzeyi (pg/ml) belirlendi.

## **2.5. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 11 (SPSS 11.0, Chicago, IL, ABD) paket programı ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis Varyans Analizi yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Mann Whitney U testi uygulandı. Katagorik veriler için Chi- Sguare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerin çizimi ve istatistiksel analiz Windows 2007 işletim sistemi ve SSPS v. 11.0 paket programı ile yapıldı.

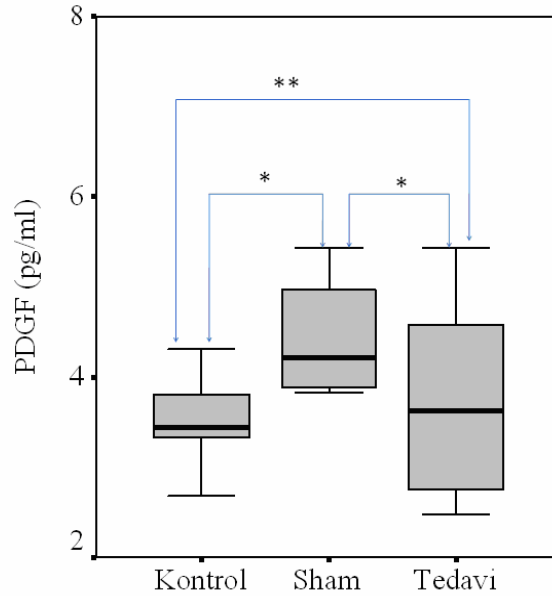
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Biyokimyasal İnceleme

Kontrol grubu ile sham grubunun ortalama PDGF değerleri karşılaştırıldığında; sham grubunda PDGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile tedavi grubu ortalama retinal PDGF değerleri açısından karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda retinal PDGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile tedavi grubunun ortalama retinal PDGF değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p=0.937$ ), tedavi grubunun ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerine yaklaştığı tespit edildi. Kontrol grubu, sham grubu ve tedavi grubunun retinal PDGF düzeylerinin maksimum, minimum ve ortalama değerleri tablo 4’de özetlenmiş olup, şekil 6’da karşılaştırmaları yapılmıştır.

**Tablo 4.** Retinal PDGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

Gruplar	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortalama $\pm$ SD (pg/ml)
Kontrol	2.69	3.82	3.35 $\pm$ 0.36
Sham	4.00	7.02	4.87 $\pm$ 1.18
Tedavi	2.49	5.44	3.50 $\pm$ 1.10



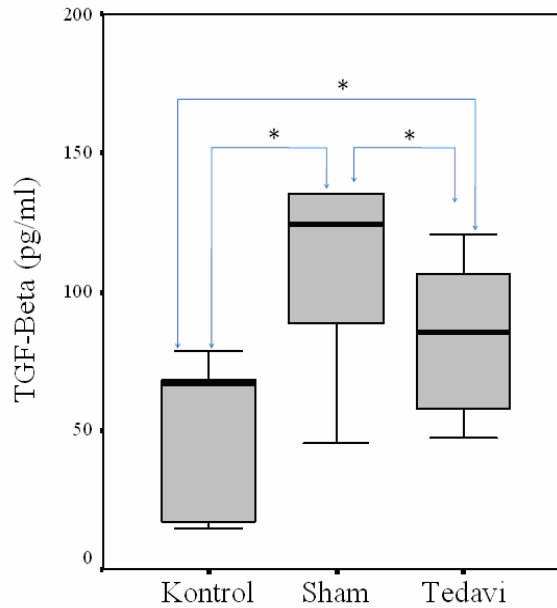
**Şekil 6.** Retinal PDGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.\*  $p< 0.05$

\*\* $p>0.05$

Kontrol grubu ve sham grubunun ortalama retinal TGF- $\beta$  düzeyleri karşılaştırıldığında sham grubunda kontrol grubuna göre ortalama retinal TGF- $\beta$  düzeyinde yükselme olduğu saptandı, ancak bu yükselme istatistiksel olarak anlamlılık sınırları içinde değildi ( $p=0.056$ ). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında, tedavi grubunda ortalama retinal TGF- $\beta$  düzeyinde düşme olduğu saptandı, ancak bu düşüşün de istatistiksel olarak anlamlılık sınırları içinde olmadığı görüldü ( $p=0.273$ ). Yine kontrol grubu ve tedavi grubu ortalama retinal TGF- $\beta$  düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve tedavi grubunun ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerine yaklaşmış olduğu görüldü ( $p=0.329$ ). Kontrol grubu, sham grubu ve tedavi grubunun retinal TGF- $\beta$  düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 5’de özetlenmiş olup, şekil 7’de karşılaştırmaları yapılmıştır.

**Tablo 5.** Retinal TGF- $\beta$  düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

Gruplar	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortalama $\pm$ SD (pg/ml)
<b>Kontrol</b>	14.84	78.94	49.24 $\pm$ 30.74
<b>Sham</b>	34.78	135.64	121.21 $\pm$ 61.69
<b>Tedavi</b>	47.66	120.56	89.90 $\pm$ 30.47

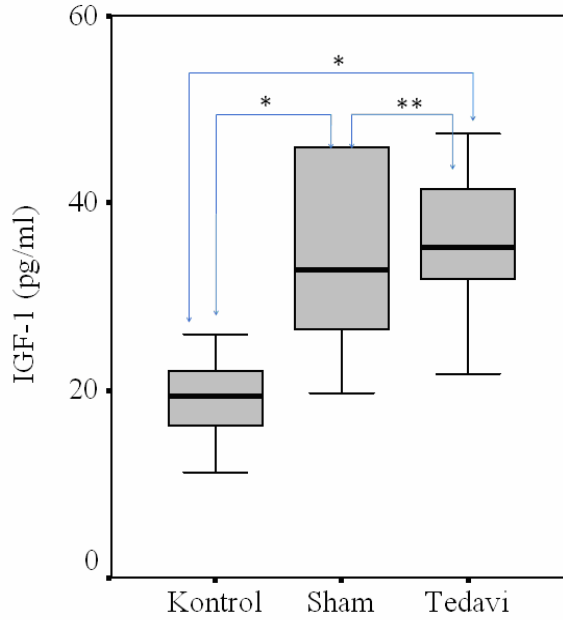


**Şekil 7.** Retinal TGF- $\beta$  düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması. \* $p>0.05$

Ortalama retinal IGF-1 düzeyleri için; sham grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme mevcuttu ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p=0.731$ ). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu, sham grubu ve tedavi grubunun retinal IGF-1 düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 6’da özetlenmiş olup, şekil 8’de karşılaştırmaları yapılmıştır.

**Tablo 6.** Retinal IGF-1 düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

Gruplar	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortalama $\pm$ SD (pg/ml)
<b>Kontrol</b>	11.21	29.65	19.05 $\pm$ 5.06
<b>Sham</b>	19.75	76.93	39.15 $\pm$ 20.49
<b>Tedavi</b>	21.74	47.59	35.93 $\pm$ 8.86

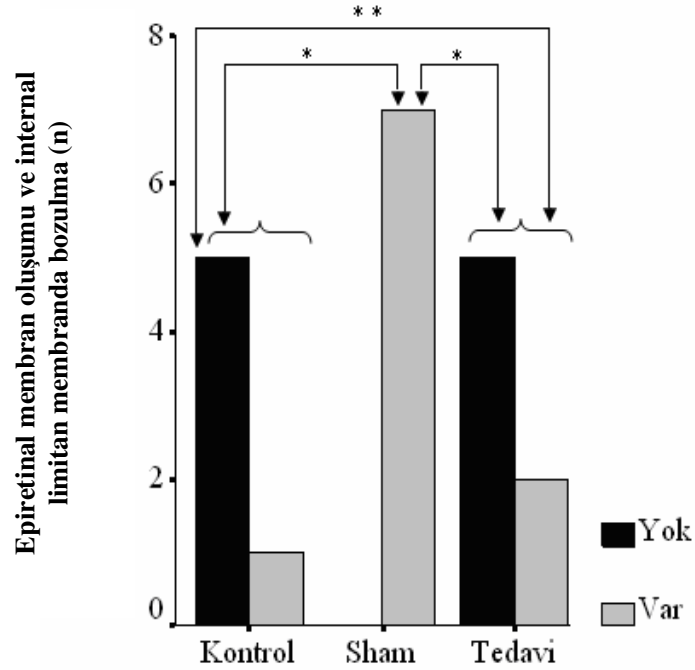


**Şekil 8.** Retinal IGF-1 düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

\* $p<0.05$  \*\* $p>0.05$

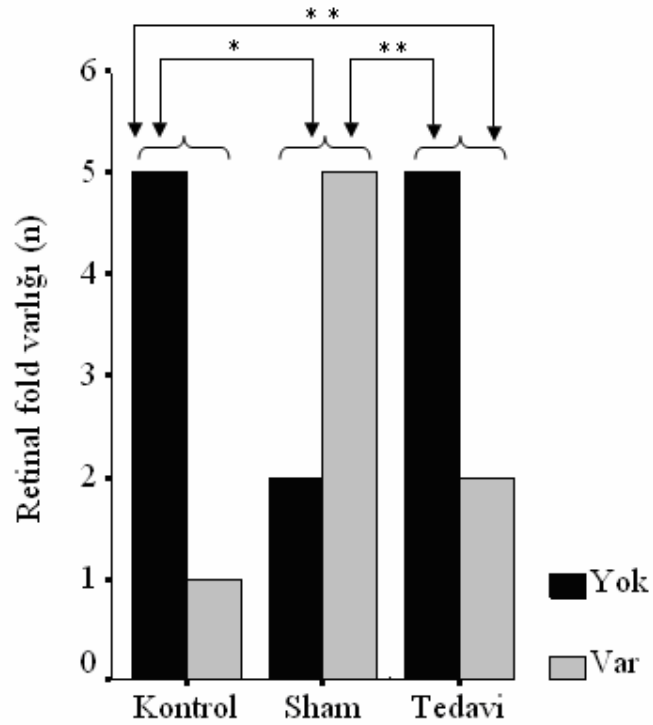
### 3.2. Histopatolojik İnceleme

Hematoksilen eozin ile boyanmış preperatlarda yapılan histopatolojik incelemede; internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu kontrol grubunda yedi denekten birinde (%16.7) saptanırken, sham grubundaki yedi deneğin tümünde (%100), tedavi grubunda ise yedi deneğin ikisinde (%28.6) mevcuttu. Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az denekte internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu gözlemlendi ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında epiretinal membran oluşum ve internal limitan membranda bozulma izlenen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p=0.626$ ). Histopatolojik bulgular tablo 7’de özetlenmiş olup, epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından şekil 9’da gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.



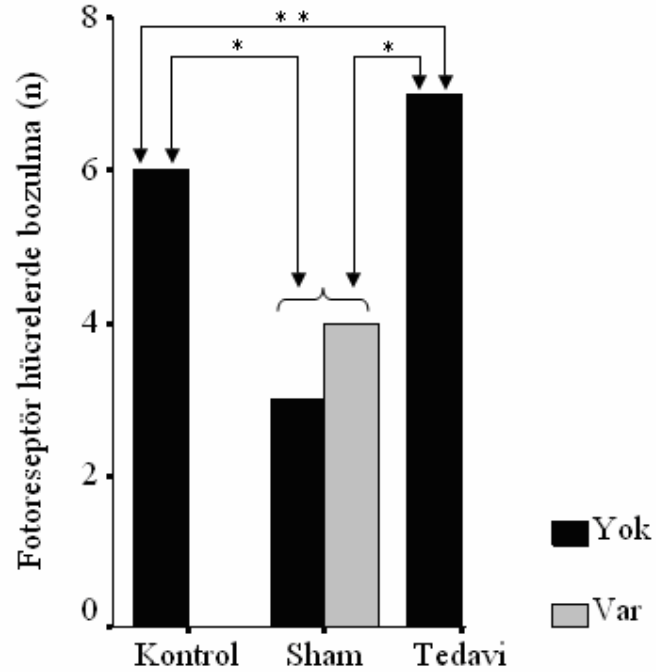
Şekil 9. Epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma varlığı (n). \*  $p<0.05$  \*\* $p>0.05$

Gruplar içinde retinal fold oluşumu açısından değerlendirme yapıldığında; kontrol grubunda yedi deneğin birinde (%16.7) retinal fold oluşumu izlenirken, sham grubunda yedi denekten beşinde (%71.4), tedavi grubunda ise yedi denekten ikisinde (%28.6) retinal fold oluşumu gözlemlendi. Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında retinal fold oluşumu gözlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise bu iki grupta retinal fold oluşan denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p = 0.122$ ). Ancak kontrol grubu ve tedavi grubundaki deneklerin preparatları retinal fold oluşumu açısından karşılaştırıldığında, tedavi grubundaki deneklerin histopatolojik bulgularında kontrol grubuna yakınlaşma olduğu ve kontrol grubu ve tedavi grubu arasında retinal fold oluşan denek sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ( $p = 0.626$ ). Histopatolojik bulgular tablo 7’de özetlenmiş olup, retinal fold varlığı açısından şekil 10’da gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.



Şekil 10. Retinal fold varlığı (n) \*  $p < 0.05$  \*\* $p > 0.05$

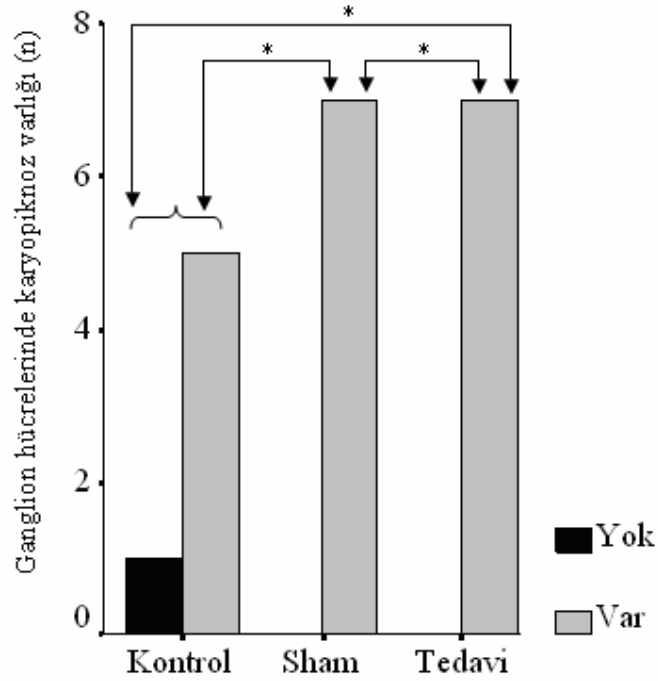
Gruplar içinde fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, kontrol grubunda ve tedavi grubunda yedi deneğin hiçbirinde (%0) fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenmezken, sham grubunda yedi deneğin dördünde (%57.1) fotoreseptör hücrelerde bozulma olduğu görüldü. Kontrol grubu ile sham grubunu retina örnekleri karşılaştırıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az denekte fotoreseptör hücrelerde bozulma izlendi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>1$ ). Histopatolojik bulgular tablo 7’de özetlenmiş olup, fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı açısından şekil 11’de gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.



**Şekil 11.** Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı (n) \*  $p<0.05$  \*\* $p>0.05$

Gruplar içinde ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, kontrol grubunda yedi deneğin beşinde (%83.3)

ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı izlenirken, sham grubu ve tedavi grubunda yedi deneğin tümünde (%100) ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşumu gözlemlendi. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise kontrol grubu ve sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında ganglion hücrelerinde karyopiknoz gelişen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0.280$ ). Benzer şekilde sham grubu ve tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada ( $p>1$ ); kontrol grubu ve tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada da ( $p=0.200$ ) ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşan denek sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Histopatolojik bulgular tablo 7’de özetlenmiş olup, ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından şekil 12’de gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.



**Şekil 12.** Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı (n) \*  $p>0.05$

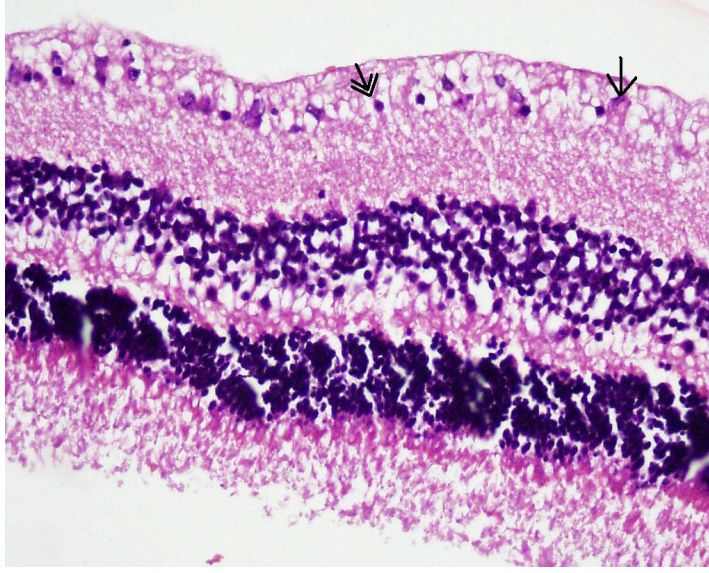
**Tablo 7.** Hematoksilen- Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme

	<b>Grup 1 Kontrol (n= 7)</b>	<b>Grup 2 Sham (n=7)</b>	<b>Grup 3 Tedavi (n=7)</b>
<b>Epiretinal membran ve internal limitan membranda bozulma varlığı</b>	%16.7	%100	%28.6
<b>Retinal fold varlığı</b>	%16.7	%71.4	%28.6
<b>Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı</b>	%0	%57.1	%0
<b>Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı</b>	%83.3	%100	%100

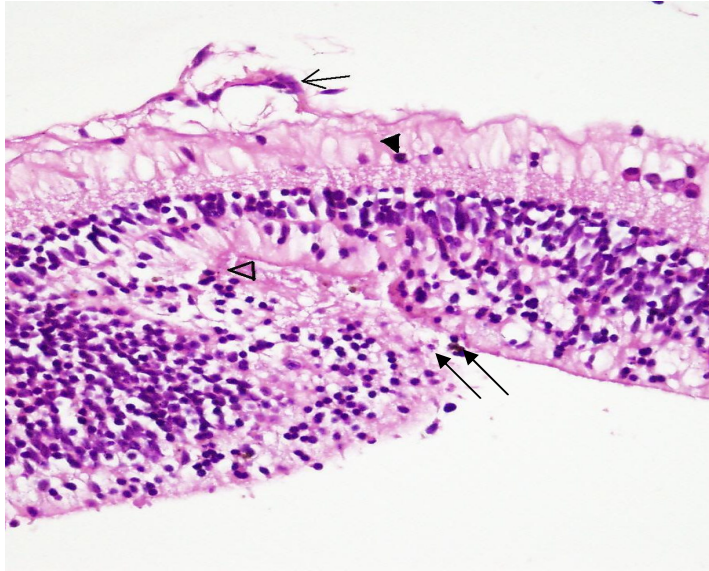
Enükleasyon öncesi PVR evrelendirmesi amacıyla planlanan fundus fotoğraflaması dispase uygulanmasından yaklaşık iki hafta sonra gelişen katarakt nedeniyle yapılmadı.



**Şekil 13.** Kontrol grubunun histopatolojik görünümü. (İnternal limitan membran (Δ), ganglion hücre tabakası (G), iç nükleer tabaka (→), dış nükleer tabaka (çift ok), (HEX400).



**Şekil 14.** Tedavi grubunun histopatolojik görünümü. Normal bir ganglion hücresi (→) ve karyopiknozis izlenen bir ganglion hücresi (çift ok), (HEX400).



**Şekil 15. Sham grubunun histopatolojik görünümü.** (Epiretinal membranda iğsi hücreler (→), ganglion hücre tabakasında karyopiknozis (▲), kontraktıl epiretinal membranın neden olduğu retinal foldlar (⇨), fotoreseptöt hücrelerde bozulma (polarite kaybı) (▲), (HEX400).

#### 4. TARTIŞMA

Proliferatif vitreoretinopati günümüz vitreoretinal cerrahisindeki tüm gelişmelere rağmen hala başedilmesi en zor problemlerden biridir. Tedavi edilmesi son derece güç olup karmaşık cerrahi tekniklerin ve göz içi tampon maddelerin kullanımını gerektirmektedir. Tüm uğraşlar sonucunda cerrahi olarak anatomik başarı elde edilse dahi, fonksiyonel başarının elde edilmesi son derece güç olmaktadır. Bu nedenle araştırmalar bir yandan cerrahi tekniklerin geliştirilmesi yönünde ilerlerken bir yandan da PVR gelişiminin engellenmesi arayışları üzerinde yoğunlaşmaktadır ve şu an için etkin bir profilaktik tedavi yöntemi mevcut değildir.

Proliferatif vitreoretinopati ile ilgili yapılmış çalışmaların büyük bir çoğunluğu in vitro hücre kültürü veya in vivo hayvan deneyleri şeklindedir. Klinik çalışmaların sayısı son derece azdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ilacın etkinliğini değerlendirebilmek için öncelikle deneysel bir PVR modeli oluşturmak gerekmektedir. Kontrol grubu ile PVR gelişimini engelleyeceği öngörülen ilacın verildiği grup arasındaki iyileşme oranlarının karşılaştırılması tüm bu çalışmaların ortak temelini oluşturmaktadır.

Hayvanlarda PVR oluşturmak için kullanılan iki temel protokol mevcuttur. Bunlardan ilki Ophir ve Blumenkarz tarafından tanımlanmış kültüre edilmiş dermal fibroblastların vitreus içine enjeksiyonunu içeren deneysel PVR modelidir(100). Diğeri ise cerrahi müdahale gerektiren Iverson tarafından tanımlanmış olan modeldir. Bu deneysel PVR modelini oluşturmak için deneklerde lensektomi ve kor vitrektomi yapıp endodiatemi ile retinada hol oluşturmak gerekmektedir(182). İki temel deneysel PVR protokolü bulunmakla beraber birçok araştırmacı genellikle insanlardaki PVR gelişimini daha iyi simüle edebilmek ve daha yüksek oranda PVR elde edebilmek amacıyla bu modelleri modifiye ederek veya tamamen farklı modeller geliştirerek, çok çeşitli protokoller oluşturmayı tercih etmişlerdir. Örneğin de Souza ve ark. (183) Blumenkranz'ın modelini vitrektomize gözlerde uygulamıştır. Hui ve ark. (184) ise PVR modeli oluşturmak için fibroblast yerine aktive edilmiş homolog makrofajları göz içine injekte etmiştir. Stern ve ark. (185) lensektomi ve vitrektomiden iki hafta sonra eğer traksiyonel retina dekolmanı gelişmemişse hücre kültüründe çoğaltılmış retina pigment epitel hücrelerini göz içine injekte ederek traksiyonel retina dekolmanı oluşturmuştur. Van Bocksmeer ve ark. (186) ön kamara

parasentezinden sonra vitreus içine kültüre edilmiş homolog koroidal fibroblast injekte ederken Cleary ve Ryan (187) penetran göz travması oluşturarak travmatik PVR modeli geliştirmişlerdir. Bunun için pars planadan bir mikrovitreoretinal (MVR) bıçakla girip, lens ve periferik retinayı koruyarak vitreusun prolabe olmasını sağlamışlardır. Yara yerini aralıklı olarak sütüre ettikten sonra göz içine otolog serum injekte etmişlerdir. Chandler ve ark. (188) ise intraoküler basınç en az 20 mmHg olacak şekilde perfloropropan gazını göz içine vererek vitreusun tamamen ayrışmasını temin ederek kültüre edilmiş fibroblast injeksiyonu ile PVR oluşturmuştur. Bu modeli modifiye eden Nakagawa ve ark. (109) gaz kompresyonundan sonra göz içine tavşan konjonktival fibroblastları ve trombositler zengin plazma injekte etmiştir.

Tüm bu deneysel PVR modellerinin ortak noktası fibroblastların hücre kültürlerinde çoğaltılarak RPE hücrelerinin vitreus boşluğuna döküldüğünde yaptığı etkiyi elde etmektir. Ancak hepsi de yüksek teknolojide laboratuvar şartları gerektiren pahalı yöntemlerdir.

Özerdem ve ark. (125) ile Frenzel ve ark. (179) deneysel çalışmalarında PVR indüksiyonu için intravitreal dispase uygulamışlardır. Dispase Bacillus polymyxa'dan elde edilen proteolitik bir enzimdir (nötral proteaz). Deneysel çalışmalarda hücre toplama ve doku ayrıştırılmasında kullanılır (177). Retinada basal membranın yapısında bulunan tip dört kollajen ve fibronektini selektif olarak yıkmaktadır. Bazal membran RPE hücrelerinin devamlılığında önemli bir yer tutmaktadır (178). Devamlılığı bozulan RPE hücreleri vitreus boşluğuna dökülmekte; böylece vitreusta kontraktıl membranlar ve retina dekolmanı oluşturarak PVR benzeri tabloya yol açmaktadır (179). Bu yöntem minimal travmatize edici olması, uygulaması kolay ve maliyetinin ucuz olması nedeniyle daha avantajlıdır. Çalışmamızda dispase ile oluşturulan deneysel PVR modeli kullanılmıştır.

Bu deneysel PVR modelinin dezavantajı Kralinger ve ark.'nın (189) çalışmalarında belirttiği gibi katarakt ve lens subluksasyonu gelişimi nedeniyle deney süresince fundus görüntülenmesine engel oluşmasıdır. Ancak senkronize olarak lensektominin yapılmadığı diğer deneysel PVR modellerinde de katarakt gelişimi söz konusu olduğundan, bu durumun sadece dispasenin neden olduğu toksik reaksiyonla değil aynı zamanda PVR'nin patogeneğinde oluşan proliferatif değişikliklerle de

ilişkili olabileceği düşünülmektedir (189). Çalışmamızda da dispase uygulamasından yaklaşık iki hafta sonra tüm deneklerde katarakt oluşumu gözlemlenmiştir.

Proliferatif vitreoretinopati gelişiminde can alıcı aşama retina pigment epitel hücrelerinin ve bu hücrelerin transformasyonu ile oluştuğu varsayılan miyofibroblastların çoğaldığı ve kontraksiyon yapabilen membranlar oluşturduğu proliferasyon evresidir. Bu yüzden PVR profilaksisi konusunda en çok antiproliferatif ajanlar üzerinde durulmaktadır. Nitekim sistemik malignansilerin tedavisinde kullanılan birçok antiproliferatif ilaç PVR'nin önlenmesi için deneysel veya klinik olarak kullanılmıştır. Son derece potent ilaçlar mevcut olmakla birlikte yol açtıkları ciddi retina toksisitesi nedeniyle yaygın kullanıma girememişlerdir (103, 108, 114, 133).

Toksik etkileri azaltmak üzere göz içi yavaş salınım sistemleri önerilmiştir ve halen bu amaca yönelik araştırmalar sürmektedir. Ancak, bu uygulamaların da birtakım olumsuzlukları vardır. Örneğin lipozomal sistemler göz içine verildikten sonra iki hafta kadar oftalmoskopik görüntü netliğini bozmakta ve göz içinde migrasyon gösterebilmektedirler. İlacı içine hapsederek yavaş salınım sağlayan polimerik implantların en önemli dezavantajı ise implant çevresinde inflamatuvar/fibroproliferatif bir reaksiyon oluşumudur. Dekolmana yol açtığı bildirilmese de implantasyon bölgesinde traksiyon oluşumu gözlenmiştir. İmplantasyon bölgesinden vitreusa hafif bir hemoraji olması ve minimal astigmatizm diğer olumsuzluklardır (102, 190).

Çalışmamızda daha önce etkinliği in vivo PVR modellerinde çalışılmamış olan oktreotid kullanılmıştır. Son yıllarda değişik alanlarda kullanılmaya başlanılan oktreotidin 5-FU, mitomisin C, daunomisin gibi güçlü antiproliferatif ajanlarla karşılaştırıldığında sistemik ve lokal yan etkilerinin daha hafif olması ilacın önemini arttırmaktadır (103, 108, 114, 133,147). Yapılan yayınlarda oktreotidin intravitreal verildiğinde 1 mg veya daha az dozlarda retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir (137, 138). Bundan yola çıkarak var olan sistemik yan etkilerini de minimize etmek amacıyla intravitreal uygulama tercih edilmiştir.

Bilindiği gibi PVR'ın gelişimi esnasında RPE hücre dispersiyonunun yanı sıra inflamatuvar kan hücreleri ve proinflamatuvar serum elemanları vitreus boşluğuna geçer. Serumdan geçen trombositler en iyi bilinenleri PDGF, TGF- $\beta$  ve EGF olan

büyüme faktörlerini salgırlar. TGF- $\beta$  fibroblastların kollajen ve fibronektin sentezlemesini uyardığı gibi monositler için de bir kemoatraktandır. PDGF ise hem RPE hem de glial hücreler için kemoatraktan ve mitojendir. (7, 29, 37). RPE hücreleri ortamdaki fibrin ve sitokinlerin ( TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 ) etkisi ile morfolojik ve davranışsal değişikliğe uğrayıp myofibroblast benzeri mezenşimal konfigürasyon ve kontraktıl özellik kazanırlar. Proliferasyon evresinde temel olarak makrofajlardan salgılanan FGF fibroblast proliferasyonunu uyarır ve fibroblastlar da geçici ekstrasellüler matriks yerine kalıcı matriksi oluşturan hücresel fibronektin ve kollajeni sentezlerler. Ayrıca bu aşamada Müller hücrelerinin kontraksiyon stimüle edici etkisi IGF-1 tarafından uyarılmaktadır (40). PVR gelişiminde bir çok etkenin rol oynadığı bilinmekle beraber özellikle lokal büyüme faktörlerinin çok önemli bir yeri olduğu dikkati çekmektedir. Büyüme faktörleri üzerine inhibe edici etkisi olduğu bilinen ajanların PVR'yi önleyebileceği düşüncesinden yola çıkarak oktreotidin PVR gelişimi üzerindeki etkinliğini belirlemek amacıyla çalışmamızda dispase ile PVR oluşturduğumuz deneklere intravitreal oktreotid uygulanmıştır. Daha öncede bahsedildiği gibi RPE hücrelerinin vitreus boşluğuna geçerek proliferasyonu tetiklemesi PVR gelişiminde can alıcı aşamadır. Yapılan in vitro bir çalışmada oktreotidin büyüme faktörlerinden bir kısmını inhibe ederek retina pigment epitel hücre proliferasyonunu engellediğinin gösterilmesi PVR'yi de engelleyebileceğini düşündürmektedir (18, 191).

Oktreotid asıl etkinliğini IGF 1 üzerinden göstermektedir ve IGF-1 ile uyarılmış DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu engellemektedir. Bazı dokularda hem santral olarak büyüme hormonunun salınımını, hem periferik olarak IGF-1 aktivitesini engellemekte ve doğrudan en az üç farklı hücre içi sinyal iletimini etkileyerek hücre proliferasyonunu ve sekresyonunu düzenlemektedir (144,148). PVR gibi proliferasyonla giden vitreoretinal hastalıklarda IGF 1'in potansiyel rolü üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada, IGF-1'in özellikle prematüre retinopatisinin proliferatif fazında etkili olduğu gösterilmiştir (70). Ayrıca in vitro yapılan çalışmalarda IGF-1'in proliferatif diabetik retinopatide PDGF ile birlikte, Müller hücrelerinin kontraksiyonu stimüle edici etkisini uyardığı gösterilmiştir (40, 71). Mukherjee ve ark. (192) tarafından yapılan yine in vitro bir çalışmada IGF 1'in RPE hücreleri üzerinde traksiyonu

stimüle edici etkisi olduğu gösterilmiş ve PVR gibi fibrokontraktıl hastalıklarda önemli fizyopatolojik role sahip olabileceği yorumu yapılmıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda PVR oluşturulan deneklerde retinada IGF 1 düzeylerine ve oktreotidin etkinliğine bakılmıştır. Beklenildiği gibi kontrol grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında sham grubunda IGF 1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu görülmüştür. Bu bulgumuz IGF 1'in PVR'deki potansiyel rolünü destekler niteliktedir. Ancak tedavi grubu sham grubu ile karşılaştırıldığında IGF 1 düzeylerindeki beklenen düşüş tespit edilememiştir. Tedavi grubunda kontrol grubundaki değerlere yaklaşma olmaması hatta tedavi grubu değerlerinin sham grubu değerlerine daha yakın olması bize intravitreal olarak uygulanan oktreotidin IGF 1 üzerinde etkin olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca oktreotidin antiproliferatif etkinliğinin kanıtlandığı yayınlarda çoğunlukla sistemik yüksek doz uygulama tercih edilirken bizim çalışmamızda sistemik yan etkileri minimize etmek amacıyla intravitreal uygulama tercih edilmiştir. İntravitreal uygulamamızda retinaya toksik olmadığı gösterilmiş en yüksek doz olan 1 mg'ın kullanılmasıyla elde edilen etkinliğin önceki sistemik uygulamalarla karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeyde kaldığı görülmektedir (137, 138). Oktreotidin özellikle IGF 1 üzerinden etki ediyor olması ve IGF 1 üzerinde beklenen inhibisyonu sağlayamaması retina için toksik olmayan 1 mg'lık intravitreal dozun IGF 1 üzerindeki inhibe edici etkinlik için yeterli olmadığını düşündürmüştür. Bu nedenle IGF 1 inhibisyonu için daha yüksek dozların deneneceği retinal toksisite çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

Çeşitli çalışmalarda oktreotidin yara iyileşmesinde görev alan major büyüme faktörlerinden biri olan TGF- $\beta$ 'yı indirekt olarak regüle edebileceğinden bahsedilmektedir. Günal tarafından yapılan çalışmalarda peritoneal fibrozisin oktreotid tarafından TGF- $\beta$ 'yı inhibe ederek engellediği ve hipertrofik kardiyomiyopatilerde sol ventrikül kitle artışını geriletlediği gösterilmiştir (147, 193, 194). Glokomatöz gözlerde aköz içindeki artmış TGF- $\beta$  seviyeleri ve in vivo ve in vitro olarak anti TGF- $\beta$  antikorlarının skarlaşmayı önleyen bir etki sağlaması ilacın glokom cerrahisinde kullanılmasının önemini gündeme getirmiş ve Akyol ve ark.'nın yaptığı çalışmada oktreotidin yara iyileşmesini kortikosteroidler ve mitomisine benzer şekilde azalttığı bildirilmiştir (158-160). Çeşitli çalışmalarda TGF-  $\beta$

düzeylerinin PVR'li gözlerin vitreusunda yüksek düzeylerde bulunduğu ve intraokuler fibrozisin şiddetiyle ilintili olarak yükseldiği gösterilmiş ve PVR'de olduğu gibi, fibrozisle giden çeşitli hastalıklarda TGF-  $\beta$ 'nin kritik rol oynadığı bildirilmiştir (58-60). Bizim çalışmamızda PVR oluşturulan deneklerde TGF-  $\beta$  düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiş ancak bu artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmanın amaçları arasında PVR'nin derecesiyle TGF  $\beta$  düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak bulunmamaktadır ancak TGF  $\beta$  seviyelerinin fibrozisin şiddetiyle ilişkili olarak yükseldiğinin daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olması bizim uyguladığımız deneysel PVR modelinin öncekilere oranla daha hafif düzeyli fibrozise yol açmış olabileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubu, sham grubu ve tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmesi de rakamsal olarak tedavi grubundaki değerlerin kontrol grubuna oldukça yakın olduğu, sham grubundaki değerlerin ise bu iki gruba oranla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu da tedavi grubunda intravitreal olarak uygulanan oktreotidin TGF- $\beta$  düzeyleri üzerinde inhibe edici etkinlik gösterdiğini, ancak bu etkinliğin kısıtlı seviyede kaldığını düşündürmüştür.

Oktreotidin büyüme hormonu ve IGF 1 üzerindeki inhibe edici etkinliği üzerine literatürde çok fazla yer verilmesine rağmen PDGF üzerindeki inhibe edici etkinliği ile ilgili kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Somatostatinin büyüme faktörlerinin inaktivasyonunu sağlayan tirozin fosfataz enziminin aktivasyonunu sağlayarak büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe ettiğinin gösterilmesi, bir büyüme faktörü olan PDGF üzerine de inhibe edici etkinlik sağlayacağını düşündürmektedir. (16, 17). PDGF önemli bir mitojen, kemoatraktan ve hücrel kontraksiyonda rol alan bir mediatördür ve bu özellikleriyle PVR'nin patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (62- 67). Çalışmamızda PVR oluşturulan deneklerde PDGF düzeylerinde belirgin artış olduğu görülmüş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgumuz PDGF'nin PVR'nin patogenezindeki potansiyel rolünü destekler niteliktedir. Aman ve ark. (191) tarafından in vitro yapılan bir çalışmada oktreotidin PDGF tarafından uyarılan RPE proliferasyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak oktreotidin PDGF üzerinde inhibe edici etkinliği ile ilgili in vivo bir çalışma literatürde

bulunmamaktadır. Çalışmamızda PVR oluşturulan deneklerde uygulanan oktreotidin PDGF üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Sham grubu ve tedavi grubu karşılaştırıldığında tedavi grubunda PDGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. Tedavi grubu değerlerinin kontrol grubuna çok yaklaştığı tespit edilmiş ve bu iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması bu dozda intravitreal uygulanan oktreotidin PDGF değerleri üzerinde inhibe edici etkinlik gösterdiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ayrıca oktreotidin büyüme faktörleri üzerindeki inhibe edici etkisinin histopatolojik olarak yansması da değerlendirilmiştir. Frenzel ve ark. (179) tarafından yapılan çalışmada 0.07 IU ve üzerinde dispase ile PVR geliştirilen grupta epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma olduğu gözlenmiş ve epiretinal membranda oluşan iğsi hücrelerin kontraksiyona neden olarak retinal fold oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi, epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma sham grubundaki deneklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Retinal fold oluşumunun yine sham grubundaki deneklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular bize 0.07 IU dispase'in PVR geliştirmede optimal olarak etkin olduğunu göstermiştir. Oktreotidin tedavi grubunda sağladığı histopatolojik düzelmeyi değerlendirmek amacıyla sham grubu ve tedavi grubundaki deneklerin preperatları arasında epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından yapılan değerlendirmede tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelmeye izlenmiştir. Retinal fold oluşumunda ise tedavi grubu ve sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuç bize oktreotidin özellikle retinal fold oluşumu üzerinde engelleyici etkisinin olmadığını düşündürsede, histopatolojik değerlendirmede elde edilen rakamsal sonuçlara rağmen bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemeyişi her bir grup için denek sayılarının minimal tutulmasının istatistiksel sonuçları etkilemiş olmasıyla açıklanabilir. Çünkü retinal fold oluşumu açısından gruplar arası ortalama değerlere bakıldığında tedavi grubu değerlerinin aslında kontrol grubu değerlerine oldukça yakın olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında ise retinal fold oluşumu yönünden tedavi grubu ile kontrol

grubu arasında da fark olmaması bizde oktreotidin retinal fold oluşumunu kısmen de olsa engelleyeceği kanaatini uyandırmıştır.

Dongqing ve ark. (181) yaptığı çalışmada PVR'de epiretinal membran oluşumu ve retinal foldların yanı sıra fotoreseptör hücrelerde bozulma ve ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı tanımlanmıştır. Çalışmamızda fotoreseptör hücrelerdeki bozulma sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Preperatlarda fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın çoğunlukla epiretinal membran oluşumu ile paralel olduğu gözlenmiştir. Buna göre fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın PVR'deki değişikliklere sekonder ortaya çıkan bir patolojik değişiklik olabileceği düşünülmüştür. Yine epiretinal membran oluşumunda gözlemlendiği gibi fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın da tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterdiği kaydedilmiştir. Özellikle epiretinal membranın retinaya doğrudan traksiyon yaparak bu bozulmaya neden olduğu, epiretinal membran oluşumu engellenirse fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanında engellenebileceği sonucuna varılmıştır. Anatomik olarak PVR oluşumunda başarı kazanılsa da fonksiyonel şifa için fotoreseptör hücrelerin sağlıklı olması gerekmektedir. Oktreotidin epiretinal membran oluşumunu engelleyerek fotoreseptör hücrelerin intakt kalmasını sağladığı, bundan yola çıkarak oktreotidin anatomik başarıya yardım etmesinin yanında fonksiyonel başarının elde edilmesinde de etkin olabileceği yorumu yapılmıştır.

Ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşumu açısından değerlendirme yapıldığında ise her üç grupta da ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı gözlemlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Ganglion hücrelerindeki karyopiknozun iskeminin bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada karyopiknozun değerlendirilmesinin amacı sıvıların belirli volümde göz içine verilmesinin PVR üzerine etkileri dışında volüm etkisiyle iskemiye neden olup olmayacağını belirlemek ve bu durumu PVR'nin etkisinden ayırmaktır. Gerçekten de farmakolojik olarak herhangi bir toksik etkisi olmayan salin solüsyonunun da kontrol grubunda karyopiknoza neden olduğunun görülmesi volüm etkisinin neden olduğu göz içi basıncı artışının iskemiye neden olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu çalışmanın esas amacı değişik volümlerin göz üzerindeki etkinliğini belirlemek olmadığından karyopiknoz oluşturmayacak ilaç volümünü belirlemek için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak biyokimyasal değerlendirmede intravitreal 1 mg dozda uygulanan oktreotidin IGF 1 üzerine etkin olamadığı, ancak TGF- $\beta$  üzerinde kısmen PDGF üzerinde ise oldukça kuvvetli şekilde etkin olduğu görülmüştür. Bu etkinin histopatolojik yansıması ise özellikle epiretinal membran oluşumu ve fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın azalması şeklinde olmuştur. Bu çalışmada oktreotidin bütünüyle olmasa da oldukça etkin şekilde PVR'yi engelleyebileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle de PVR'nin adjuvan tedavisinde denenen diğer antiproliferatif ajanların yan etkileri göz önüne alındığında oktreotid daha güvenli ve etkili alternatif bir ilaç olabilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Glaser BM, Lemor M. Pathobiology of Proliferative Vitreoretinopathy. Ryan SJ ( editor ). Retina 2nd ed. St Lous, CV Mosby, 1994: 2249-2263.
2. Miller B, Miller H, Patterson R, Ryan SJ. Effect of vitreous on retinal wound healing. Arch Ophthalmol 1986; 104: 281- 285.
3. Peyman GA, Shulman JA (editors). Vitreous Substitutes. East Norwalk, Appleton and Lange, 1995: 1-52.
4. Scott JD. Pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy with analysis of events leading to recurrent retinal detachment. Heimann K, Wiedemann P. (editors): Proliferative Vitreoretinopathy. Heidelberg, Kaden, 1989: 150-153.
5. Weller M, Wiedemann P, Heimann K. Proliferative vitreoretinopathy. Is it anything more than wound healing at the wrong place? Int Ophthalmol 1990; 14: 105- 117.
6. Wiedemann P, Weller M. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy. Acta Ophthalmol 1988; 189: 3- 15.
7. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol 1995; 79:953-960.
8. Wolfensberger TJ, Gonin J. Pioneer of retinal detachment surgery. Indian J Ophthalmol 2003; 51: 303-308.
9. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. Am Oph Soc 1979; 77: 171-180.
10. Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 1997; 115: 237-241.
11. The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1983; 90: 121-125.
12. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. Eye 2002; 16: 369-374.
13. Ezzat S, Mehmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 245- 249.

14. Spraul CW, Kawen CK, Kampmeier JK, Lang GK, Lang GE. Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. *Curr Eye Res* 1999; 19: 483-490.
15. Baldysiak- Figiel A, Lang GK, Kampmeier J, Lang GE. Octreotide prevents growth factor induced proliferation of bovine retinal endothelial cells under hypoxia. *Journal of Endocrinology* 2004; 180: 417- 424.
16. Cool DE, Andreassen PR, Tonks NK, Krebs EG, Fischer EH, Morgolis RL. Cytokinetic failure and asynchronous nuclear division in BHK cells overexpressing a truncated protein-tyrosine-phosphates. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 5422-5426.
17. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero BS, Mansour M, Pepine CJ. Localization of insulin-like growth factor-I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 89: 1511-1517.
18. Luo Q, Peyman GA, Conway MD, Woltering EA. Effect of somatostatin analog (octreotide acetate) on the growth of retinal pigment epithelial cells in culture. *Curr Eye Res* 1996; 15: 909- 913.
19. Kayalı H. Gözün Gelişimi. Kayalı H. (editör). *İnsan Embriyolojisi*. Ankara, Renk Ofset Matbaacılık; 1987: 282-290.
20. Miller SLH. *Embryology and Anatomy*. Miller SLH (editor): *Parsons' Diseases of the eye*. Churchill Living-Stone, Edinbourg, 1984: 3-19.
21. Wilkinson CP, Rice TA. (editors). *Michel's Retinal Detachment* 2nd ed. Mosby, St Louis, USA, 1997: 29-33.
22. Aydın P, Akova YA. (editörler). *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, Ankara 2001: 339-366.
23. Marmor MF. Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. In Marmor MF, Wolfensberger TJ (editors). *The Retinal Pigment Epithelium*. New York, Oxford University Press 1998; 3-97.
24. Newel WF. *Ophthalmology Principles and Concepts*. Newel WF. (editor). Mosby Company. 7th ed. 1992; 23-31.

25. Peyman AG, Meffort AS, Conway MD. Vitreoretinal Cerrahi Teknikleri. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, Şentürk F. (Çeviri editörleri). İstanbul Hayat Tıp Kitapçılık Yayınları, 2008.
26. Federman JL, Gouras P. Retina and Vitreus, chapter 2: Anatomy. Podos SM and Yanoff M. (editors). Textbook of Ophthalmology, Mosby, 1994: 1-19.
27. Foos RY. Ultrastructural features of posterior vitreous detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1975; 196: 103-104.
28. Sobacı G, Vitreusun Anatomi, Embriyoloji, Biyokimya, Histoloji, Fizyoloji ve Patofizyolojisi, Özçetin H (Ed). Vitreoretinal Cerrahi. İstanbul: Scala Basım Yayım, 2005: 1-17.
29. Ryan SJ. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. Am J Ophthalmol 1985; 100: 188-193.
30. Vidauri-Leal J, Hohman R, Glaser BM. Effect of vitreous on morphologic characteristics of retinal pigment epithelial cells. A new approach to the study of proliferative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1220-1223.
31. Raymond L, Jacobson B. Isolation and identification of stimulatory and inhibitory cell growth factors in bovine vitreous. Exp Eye Res 1982; 34: 267-286.
32. Hanneken A, Baird A. Soluble forms of the high-affinity fibroblast growth factor receptor in human vitreous fluid. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 1192-1196.
33. Aguirreberia A, Saornil MA, Giraldo A, Pastor JG. Incidencia de la vitreoretinopatía proliferante (VRP) en el desprendimiento de retina regmatogénico. Arch Soc Esp Oftalmol 1986; 51: 229-234.
34. Ryan SJ. Traction retinal detachment. XLIX Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1993; 115: 1-20.
35. Wilkins KB, Kulwin DR. Wound healing. Ophthalmology 1979; 86: 507-510.
36. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy and retinal degeneration. Surv Ophthalmol 1992; 36: 373-384.

37. Yanoff M, Duker JS (editors). *Ophthalmology* 2nd ed. Mosby, Spain, 2004; 1002-1006
38. Bonnet M. Clinical findings associated with the development of postoperative PVR in primary rhegmatogenous retinal detachment. Heimann K, Wiedemann P (editors). *Proliferative Vitreoretinopathy*. Heidelberg, Kaden 1989; 8-20.
39. Kahler CM, Kieselbach GF, Reinisch N, Troger J, Gottinger W, Wiedermann CJ. Fibroblast growth-promoting activity in proliferative vitreoretinopathy: antagonism by acetylsalicylic acid. *Eur J Pharmacol* 1994; 262: 261-269.
40. Hardwick C, Feist R, Morris R, White M, Angus R, Guidry C. Tractional force generation by porcine muller cells stimulation by growth factors in human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2053- 2063.
41. Sethi CS, Bailey A, Luthert PJ, Chong NHV. Matix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 654-666.
42. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: An overreview. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 3-18.
43. The Silicone Study Group. Proliferative Vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 593-595.
44. Lean JS, Stern WH, Irvine A, Azen SP. The Silicone Study Group. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the Silicone Study. *Ophthalmology* 1989; 96: 756-771.
45. Machemer R, Aaberg TM, Freeman M. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 159-165.
46. Glaser BM. Surgery for proliferative vitreoretinopathy. Ryan SJ (editor). *Retina*. 2nd ed. St Louis, CV Mosby, 1994: 2265-2280.
47. Pastor JC, de la Rúa ER, Martin F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology: *Progress Retinal Eye Res* 2002;21:127-144.
48. Jones SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-5567.

49. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, MaCauley S, Van Setten G, Chegini N. Growth factors and ocular wound healing. *Eye* 1994; 8: 184-187.
50. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284: 31-53.
51. Baudouin C, Fredj- Reygrobellet D, Brignole F, Negre F, Lapalus P, Gastaud P. Growth factors in vitreous and subretinal fluid cells from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 1993; 25: 52-59.
52. Dinbergs ID, Brown L, Edelman ER. Cellular response to transforming growth factor-beta1 and basic fibroblast growth factor depends on release kinetics and extracellular matrix interactions. *J Biol Chem* 1996; 271: 29822-29829.
53. Wilson SE, Schultz GS, Chegini N, Weng J, He YG. Epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, transforming growth factor beta, acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, and interleukin-1 proteins in the cornea. *Exp Eye Res* 1994; 59: 63-72.
54. Ikuno Y, Kazlauskas A. An in vivo gene therapy approach for experimental proliferative vitreoretinopathy using the truncated platelet derived growth factor alpha receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 2406-2411.
55. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 113-129.
56. Honma Y, Nishida K, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 on in vitro rabbit corneal epithelial cell proliferation promoted by epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, or hepatocyte growth factor. *Exp Eye Res* 1997; 65: 391-396.
57. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio RJr, Hong JW, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 625-637.

58. Pfeffer BA, Flanders KC, Guerin CJ, Danielpour D and Anderson DH. Transforming growth factor beta 2 is the predominant isoform in the neural retina, retinal pigment epithelium, choroid and vitreous of the monkey eye. *Exp Eye Res* 1994; 59: 323-333.
59. Bornstein P. Thrombospondins as extracellular modulators of cell function. *J Clin Invest* 2001; 107: 929-934.
60. Hinton DR, He S, Jin ML, Barron E, Ryan SJ. Novel growth factors involved in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 2002; 16: 422-428.
61. Jester JV, Huang J, Petroll WM, Cavanagh HD. TGF beta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGF beta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res* 2002; 75: 645-657.
62. Hinton DR, He S, Graf K, Yang D, Hsueh WA, Ryan SJ, Law RE. Mitogen activated protein kinase activation mediates PDGF directed migration of RPE cells. *Exp Cell Res* 1998; 239: 11-15.
63. Limb GA, Hollifield RD, Webster L, Charteris DG, Chignell AH. Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1586-1591.
64. Campochiaro PA, Sugg R, Grotendorst G, Hjelmeland LM. Retinal pigment epithelial cells produce PDGF-like proteins and secrete them into their media. *Exp Eye Res* 1989; 49: 217-227.
65. Andrews A, Balciunaite E, Leong FL, Tallquist M, Soriano P, Refojo M, Kazlauskas A. Platelet-derived growth factor plays a key role in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2683-2689.
66. Ikuno Y, Leong FL, Kazlauskas A. Attenuation of experimental proliferative vitreoretinopathy by inhibiting the platelet-derived growth factor receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3107-3116.
67. Seo MS, Okamoto N, Viores MA, Viores SA, Hackett SF, Yamada H, Yamada E, Derevjanik NL, LaRochelle W, Zack DJ, et al. Photoreceptor-specific expression of platelet-derived growth factor-B results in traction retinal detachment. *Am J Pathol* 2000; 157: 995-1005.

68. Wang HS, Chard T. The role of insulin like growth factor 1 and Insulin like growth factor binding protein in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-16.
69. Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 821–833.
70. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999; 5: 1390–1395.
71. Guidry C, Mamballikalathil I, Mann C. Tractional force generation by porcine muller cells development and differential stimulation by growth factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 456-468.
72. Glaser BM. Surgery for proliferative vitreoretinopathy. Ryan SJ (editor). *Retina, The CV Mosby, St. Louis* 1989; 3: 2265-2280.
73. Chang S, Lincoff H, Ozmert E. Management of retinal detachment with moderate PVR. Freeman HM, Tolentino Fi (editors): *Proliferative Vitreoretinopathy (PVR)*. New York, Springer-Verlag 1989: 54-59.
74. Michels RG. Surgery of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1984; 4: 63-83.
75. Hanneken AM, Michels RG. Surgical treatment of PVR. Freeman HM, Tolentino Fi : *Proliferative Vitreoretinopathy (PVR)*. New York, Springer Verlag, 1988; 60-69
76. Azen SP, Irveni AR, Davis MD. The validity and reliability of photographic documentation of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1989; 96: 352-357.
77. Aaberg TM. Management of anterior and posterior proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 519-532.
78. De Juan EJr, Mc Cuen BW. Management of anterior vitreous traction in proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1989; 9: 258-262.
79. Effert R. Extracapsular cataract extraction with phacoemulsification and pars plana vitrectomy with silicone oil tamponade in one session. *Klin Monatsbl Augenheikd* 1992; 210: 244-246.

80. Abrams GW. Retinotomies and retinectomies. Ryan SJ (editor). Retina. St Louis, Mosby, 1989; 3: 317-346.
81. Machemer R, Mc Cuen BW, de Juan EJr. Relaxing retinotomies and retinectomies. Am J Ophthalmol 1986; 102: 7-12.
82. Haut J, Monin C, Larricart P. Study of a new series of large relaxing retinotomies. Ophthalmologica 1989; 198: 35-39.
83. Fynn HW Jr, Davis JM. Applications of a cannulated extrusion needle during vitreoretinal microsurgery. Retina 1988; 8: 42-49.
84. Özçetin H. Vitreoretinal Cerrahi. Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları. 1. Baskı, İstanbul: Scala Basım Yayım, 2005: 123-136.
85. Yoshizumi MO, Kreiger AF, Sharp DM. Massive preretinal proliferation following prophylactic treatment of retinal breaks. Trans Ophthalmol Soc 1983; 35: 33-36.
86. Lucke KH, Foerster MH, Laqua H. Long -term results of vitrectomy and silicone oil in 500 cases of complicated retinal detachments. Am J Ophthalmol 1987; 104: 624-633.
87. Yeo JH, Glaser MB, Michels RG. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. Ophthalmology 1987; 94:1109-1113.
88. McCuen BW, de Juan EJr, Landers MB. Silicone oil in vitreoretinal surgery results and complications. Retina 1985; 5:198-205.
89. Sugita G, Tano Y, Machemer R. Experimental neovascularization of the retina. Int Ophthalmol 1980; 2: 33-37.
90. Ruhmann AG and Berliner DL. Effect of steroids on growth of mouse fibroblasts in vitro. Endocrinology 1965; 76: 916-918.
91. Rozen VB, Chernin LS. Effect of different doses of glucocorticosteroids on growth of monolayer cultures of connective tissue. Fed Proc 1974; 24: 861-865.
92. Koerner F, Merz A, Gloor B, Wagner E. Postoperative retinal fibrosis a controlled clinical study of systemic steroid therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1982; 219: 268-271.
93. Garcia-Layana A, Hernando MT, Manzanos L, Pastor JC. Tratamiento profilactico de la vitreoretinopatia proliferante. Arch Soc Esp Oftalmol 1991; 60:315-322.

94. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-816.
95. Chandler DB, Hida T, Sheta S, Proia AD, Machemer R. Improvement in efficacy of corticosteroid therapy in an animal model of proliferative vitreoretinopathy by pretreatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 259-265.
96. Jonas JB, Hayler JK, Jonas SP. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-1067.
97. Yang CS, Khawly JA, Hainsworth DP, Chen SN, Ashton P, Guo H, Jaffe GJ. An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 69-77.
98. Ward T, Hartzler M, Blumenkranz M, Lin L. A comparison of 5-fluorouridine and 5-fluorouracil in an experimental model for the treatment of vitreoretinal scarring. *Gurr Eye Res* 1993; 12: 397-401.
99. Binder S, Riss B, Skorpik C, Kulnig W. Inhibition of experimental intraocular proliferation with intravitreal 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 221:126-129.
100. Ophir A, Blumenkranz MS, Claflin AJ. Experimental intraocular proliferation and neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 450-457.
101. Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A, Norton EWD. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology* 1984; 91:122-130.
102. Joondeph BC, Peyman GA, Khoobehi B, Yue BY. Liposome-encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surgery* 1988; 19: 252-256.
103. Stern WH, Guerin CJ, Erickson PA, Levvis GP, Anderson DH, Fisher SK. Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 43-51.
104. Wiedemann P, Sorgente N. Daunomycin in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy effective doses in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 719-721.

105. Wiedemann P, Lemmen K, Schmiedl R, Heimann K. Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 10-14.
106. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, Heimann K. Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 550-559.
107. Khawly JA, Saloupis P, Hatchell DL, Machemer R. Daunorubicin treatment in a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 464-467.
108. Steinhorst UH, Hatchell DL, Chen EP, Machemer R. Ocular toxicity of daunomycin: effects of subdivided doses on the rabbit retina after vitreous gas compression. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 591-594.
109. Nakagawa M, Refojo MF, Doi M, Tolentino F. Retinoic acid in silicone and silicone-fluorosilicone copolymer oils in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2388-2395.
110. Veloso AS Jr, Kadmas EF, Larrosa JM, Sandberg MA, Tolentino F, Refojo MF. 13-cis-retinoic acid in silicone-fluorosilicone copolymer oil in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1997; 65: 425-434.
111. Fekrat S, Juan E Jr, Campochiaro PA. The effect of oral 13-cis retinoic acid on retinal redetachment after surgical repair in eyes with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1995; 102: 412-418.
112. Wu WC, Hu DN, Mehta S, Chang YC. Effects of retinoic acid on retinal pigment epithelium from excised membranes from proliferative vitreoretinopathy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21: 44-54.
113. Deshpande AA, Tabatabay C, Hughes PM and Gurny R. Therapeutic applications of retinoids in ophthalmology. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 157: 1-15.
114. Bozan E, Gürelik G. Proliferatif vitreoretinopati tedavisinde yeni deneysel ajanlar. *Retina Vitreus* 2004; 12: 214-223.

115. Kang SG, Chung H, Yoo YD, Lee JG, Choi Yi, Yu YS. Mechanism of growth inhibitory effect of Mitomycin-C on cultured human retinal pigment epithelial cells: apoptosis and cell cycle arrest. *Curr Eye Res* 2001; 22: 174-181.
116. Yamaguchi K, Tomita H, Sugano E, Nakazawa T, Tamai M. Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor, PD98059, inhibits rat retinal pigment epithelial cell replication by cell cycle arrest. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 634-639.
117. Arroyo MH, Refojo MH, Araiz JJ, Tolentino Fi, Cajita VN, Elnor VM. Silicone oil as a delivery vehicle for BCNU in rabbit proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1993; 13: 245-250.
118. Kon CH, Occleston NL, Foss A, Sheridan C, Aylward GW, Khaw PT. Effects of single, short term exposures of human retinal pigment epithelial cells to thiotepa or 5-fluorouracil: implications for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 554-560.
119. Daniels SA, Coonley KG, Yoshizumi MO. Taxol treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 513-516.
120. Yoo JS, Sakamoto T, Spee C, Kimura H, Harris MS, Hinton DR, Kay EP, Ryan SJ. Cis-hydroxyproline inhibits proliferation, collagen synthesis, attachment and migration of cultured bovine retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 520-528.
121. Lemor M, Yeo JH, Glaser BM. Oral colchicine for the treatment of experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1986; 8: 1226-1229.
122. Berman DH, Gombos GM. Proliferative vitreoretinopathy: does low-dose colchicine have an inhibitory effect? A controlled study in humans. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 268-272.
123. Iverson DA, Katsura H, Hartzler MK, Blumenkranz MS. Inhibition of intraocular fibrin formation following infusion of low molecular weight heparin during vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 405-409.
124. Asaria RHY, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Khaw PT, Aylward GW. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:1179-1183.

125. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, Chaidhawangul S, Keefe K, McDermott CD, et al. The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 2000; 20: 447-453.
126. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Keefe K, Pham T, Soules K, Appelt K, Freeman WR. The effect of prinomastat (AG3340), a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, on posttraumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 20-23.
127. Schubert CA, Kimura H, Spee C, Hinton DR, Gordon EM, Anderson WF, Ryan SJ. Retrovirus-mediated transfer of the suicide gene into retinal pigment epithelial cells in vitro. *Curr Eye Res* 1997; 16: 656-662.
128. Baudouin C, Ettaiche M, Imbert F, Droy-Lefaix MT, Gastaud P, Lapalus P. Inhibition of preretinal proliferation by free radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. *Exp Eye Res* 1994; 59: 697-706.
129. Baudouin C, Imbert F, Ettaiche M, Gastaud P. Evaluation of antiproliferative effects of the somatostatin analogue somatuline in a rabbit model of traction retinal detachment. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 357-365.
130. Capeans C, Pineiro A, Pardo M, Carneiro C, Blanco MJ, Vinuela JM, Sanchez Salorio M, Dominguez F. Role of inhibitors of isoprenylation in proliferation, phenotype and apoptosis of human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 188-198.
131. Handa JT, Murad S, Jaffe GJ. Inhibition of human RPE cell proliferation and lysyl hydroxylase activity by hydroxy derivatives of minoxidil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 463-469.
132. Hoffman S, Gopalakrishna R, Gundimeda U, Murata T, Spee C, Ryan SJ, Hinton DR. Verapamil inhibits proliferation, migration and protein kinase C activity in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 1998; 67: 45-52.
133. Imai K, Loevvenstein A, Koroma B, Grebe R, de Juan EJ. Herbimycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 440-447.

134. Larrosa JM, Veloso AS Jr, Leong FL, Refojo MF. Antiproliferative effect of intravitreal alfa-tocopherol and alfa-tocopheryl-acic-succinate in a rabbit model of PVR. *Curr Eye Res* 1997; 16: 1030-1035.
135. Tahara Y, Sakamoto T, Oshima Y, Ishibashi T, Inomata H, Murata T, Hinton DR, Ryan SJ. The antidepressant hypericin inhibits progression of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1999; 19: 323-329.
136. Yoon HS, Rho SH, Jeong JH, Yoon S, Yoo KS, Yoo YH. Genistein produces reduction in growth and induces apoptosis of rat RPE cells. *Curr Eye Res* 2000; 20: 215-224.
137. Liang C, Peyman GA, Conway MD, Woltering EA. Retinal toxicity of intravitreal octreotide in the rabbit. *Can J Ophthalmol* 1997; 32: 229-232.
138. Robertson JE, Westra I, Woltering EA, Winthrop KL, Barrie R, O' Dorisio TM, Holmes D. Intravitreal injection of octreotide acetate. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13: 171-177.
139. Pless J. From somatostatin to Sandostatin: History and chemistry. *Digestion* 1993; 54 (Suppl. 1) : 7-8.
140. Seydel SA, Miller JH, Sarac TP, Charlotte KR, Cjey WY. Octreotide diminishes luminal transport activity, which is reversed by epidermal growth factor. *Am J Surg* 1996; 172: 265-271.
141. Danesi R, Agen C, Benelli U, Di Paulo A, Nardini D. Inhibition of experimental angiogenesis by somatostatin analogue octreotide acetate (SMS 201-995). *Cancer Res* 1997; 3: 265-272.
142. Mallet B, Vialettes B, Haroche S, Escoffier P, Gastaut P. Stabilization of severe proliferative diabetic retinopathy by long-term treatment with SMS 201-995. *Diabet & Metabolism* 1992; 18: 438-444.
143. Pavlovic M, Saiag P, Lotz JP, Clerici T, Izrael V. Regression of sclerodermatous skin lesions in a patient with carcinoide syndrome treated by octreotide. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1207-1208.

144. Chen F, O'Dorisio MS, Herman G, Hayes J, Malarkey WB, O'Dorisio TM. Mechanism of action of long-acting analogs of somatostatin. *Regulatory Peptides*. 1993; 44: 285-295.
145. Parmar H, Bogden A, Mollard M, de Rouge B, Phillips RH, Lightman SL. Somatostatin and somatostatin analogues in oncology. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 95-115.
146. Thompson JS, Nguyen B, Harty RF. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. *Arch Surg* 1993; 128: 285-289.
147. Günal AI, Işık A, Celiker H, Eren O, Celebi H. Short term reduction of ventricular mass in primary hypertrophic cardiomyopathy by octreotide injections. *Heart* 1996; 76: 418-421.
148. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *The N Engl J Med* 1996; 334: 246-253.
149. Brecha NC. Peptide and peptide receptor expression and function in the vertebrate retina. Chalupa LM and Werner JS. (editors). *The Visual Neurosciences*. The MIT Press, Cambridge (MA) 2003; 334-354.
150. Thermos K. Functional mapping of somatostatin receptors in the retina: a review. *Vision Res* 2003; 43: 1805-1815.
151. Plöckinger U, Liehr RM, Quabbe HJ. Octreotide long term treatment of acromegaly: effect of drug withdrawal on serum growth hormone/insulin like growth factor-1 concentrations and serum gastrin/24-hour intragastric pH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 157-162.
152. Penn DR, Judith AP, Krain J. Octreotide: a new non-opiate analgesic for intrathecal infusion. *Pain* 1992; 49: 13-19.
153. Saltz L, Bonnie T, Buckley M, Hefferman B, Niedzwiecki D. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244-248.
154. Gonzales-Martin JA, Donnay S, Morillas J, Gomez-Aparicio C, Garcia-Cano J, Perez-Vigara G, Rolden A. Acute liver injury and octreotide. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2434-2435.

155. Pawlikowski M, Melen- Mucha G. Perspectives of new potential therapeutic applications of somatostatin analogs. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 21-27.
156. Demir T, Celiker U, Kükner A, Mogulkoç R, Celebi S, Celiker H. Effect of octreotide on experimental corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 386-390.
157. Baldysiak- Figiel A, Jong- Hesse YD, Lang GK, Lang GE. Octreotide inhibits growth factor- induced and basal proliferation of lens epithelial cells in vitro. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 1059-1064.
158. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta 2 antibody: a new glaucoma antiscarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2225-2234.
159. Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994; 59: 723-727.
160. Akyol N, Demir T, Kükner A, Çolakoğlu N. Effects of systemic octreotide, local mytomycine-c and local corticosteroids on wound healing reaction after glaucoma surgery. VI. Congress of European Glaucoma Society. Final Programme and Abstracts 2000; 25: 129-130.
161. Casani G, Catalani E, Dal Monte M, Bagnoli P. Functional aspects of the somatostatinergic system in the retina and the potential therapeutic role of somatostatin in retinal disease. *Histol Histopathol* 2005; 20: 615-632.
162. Spraul CW, Kawen CK, Kampmeier JK, Lang GK, Lang GE. Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. *Curr Eye Res* 1999; 19: 483-490.
163. Ou Y, Zhang S, Xu X, Wang H, Li J, Zhou F, Wei F. Octreotide inhibits choroidal neovascularization in rats. *Ophthalmic Res* 2009; 42: 36-42.
164. Spraul CW, Baldysiak- Figiel A, Lang GK, Lang GE. Octreotide inhibits growth factor-induced bovine choriocapillary endothelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp* 2002; 240: 227-231.
165. Meng RH, Yang L, Sun L, Zhang WY. The experimental study of octreotide suppressing retinal neovascularization. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005; 41: 423-427.

166. Weill CL. Somatostatin prevents natural motoneuron cell death in embryonic chick spinal cord. *Dev Neurosci* 1991; 13: 377-381.
167. Celiker U, Ilhan N, Ozercan I, Demir T, Celiker H. Octreotide reduces ischaemia-reperfusion injury in the retina. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 395- 400.
168. Celiker U, Ilhan N. Nitric oxide and octreotide in retinal ischemia-reperfusion injury. *Doc Ophthalmol* 2002; 105: 327-338.
169. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 571-580.
170. Agrawal RN, He S, Spee C, Cui JZ, Ryan SJ, Hinton DR. In Vivo Models of Proliferative Vitreoretinopathy. *Nature Protocols* 2007; 2: 67-77.
171. Jin M, He S, Worpel V, Ryan SJ, Hinton DR. Promotion of adhesion and migration of RPE cells to provisional extracellular matrices by TNF- alpha. *Invest Opht Vis Sci* 2000; 41: 4324-4332.
172. Gamulescu MA. TGF- $\beta$ 2 induced myofibroblastic differentiation of human pigment epithelial cells: regulation by extracellular matrix protein and HGF. *Exp Eye Res* 2006; 83: 212-222.
173. Forrester JV, Docherty R, Kerr C, Lackie JM. Cellular proliferation in the vitreous: the use of vitreous explants as a model system. *Invest Opht Vis Sci* 1986; 27: 1085-1094.
174. Blumenkranz MS, Hartzler MK. The mechanism of action of drugs for the treatment of vitreoretinal scarring. *Retina* 1994; 3: 2281-2300.
175. Kimura H. Retrovirus mediated suicide gene transduction in vitreous cavity of the eye: feasibility in prevention of PVR. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 799-808.
176. Lean JS, Zee VD, Ryan SJ. Experimental model of PVR in vitrectomized eye: effect of silicone oil. *Br J Opht* 1984; 68: 332-335.
177. Matsumara T. Tissue dispersion, cell harvest and fluid suspension culture by the use of bacterial neutral protease. *Jpn J Exp Med* 1975; 45: 377-382.

178. Stenn KS, Link R, Moellmann G. Dispase, a neutral protease from *Bacillus polymyxa*, is a powerful fibronectinase and type 4 collagenase. *J Invest Dermatol* 1989; 93:287-290.
179. Frenzel E, Neely KA, Walsh AW, Cameron JD. A new model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2157-2164.
180. Valeria Canto SM, Gallo JE, Dodds RA and Suburo AM. A mouse model of PVR induced by dispase. *Exp Eye Res* 2002; 77: 491-504.
181. Dongqing Z, Hui C, Xun X. Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. *Current Eye Res* 2006; 31: 935-946.
182. Iverson D, Dailey W, Hartzler M. Pars plana lensectomy, vitrectomy and transvitreal diathermy in the rabbit eye: a model of PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 856-857.
183. De Souza OF, Sakamoto T, Kimura H, Koda RP, Gabrielian K, Spee C, Ryan SJ. Inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbits by suramin. *Ophthalmologica* 1995; 209: 212-216.
184. Hui YN, Liang HC, Cai YS, Kirchoff B, Heimann K. Corticosteroids and daunomycin in the prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 109-114.
185. Stern WH, Lewis GP, Erickson PA, Guerin CJ, Anderson DH, Fisher SK, O'Donnell JJ. Fluorouracil therapy for proliferative vitreoretinopathy after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 33-42.
186. Van Bocksmeer FM, Martin CE, Thompson DE, Constable IJ. Taxol for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1140-1147.
187. Cleary PE, Ryan SJ. Experimental posterior penetrating eye injury in the rabbit. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 306-311.
188. Chandler DR, Rozakis G, de Juan E, Machemer R. The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 686-690.

- 189.** Kralinger MT, Kieselbach GF, Voigt M, Hayden B, Hernandez E, Fernandez V, Parel JM. Experimental model for proliferative vitreoretinopathy by intravitreal dispase: limited by zonulolysis and cataract. *Ophthalmologica* 2006; 220: 211-216.
- 190.** Assil KK, Hartzer M, VVeinreb RN, Nehorayan M, Ward T, Blumenkranz M. Liposome suppression of proliferative vitreoretinopathy. Rabbit model using antimetabolite encapsulated liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;31: 2891-2897.
- 191.** Amann J, Kaven C, Spraul CW, Lang GK, Lang GE. Effect of octreotide combined with growth factors on proliferation of RPE cells in vitro. *Ophthalmologie* 2000; 97: 737-741.
- 192.** Mukherjee S. and Guidry C. The Insulin-Like Growth Factor System Modulates Retinal Pigment Epithelial Cell Tractional Force Generation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:1892-1899.
- 193.** Günal AI, Duman S, Sen S, Unsal A, Terzioğlu E, Akçiçek F, Basci A. By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solution. *J Nephrol* 2001; 14:184-189.
- 194.** Cunliffe IA, Rees RC, Rennie, IG. The effect of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on the proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 31-35.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

1978 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 2003 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 yılı nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD'da ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.