

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

**DENEYSEL PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİ
MODELİNDE OKTRETOTİD VE İNFLİKSİMABİN SİTOKİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma SAVUR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Orhan AYDEMİR**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Orhan AYDEMİR

Danışman

Uzmanlık Tezi değerlendirme Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

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

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç Dr. Orhan AYDEMİR'e ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

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

Tez çalışmamın olgunlaşması için değerli katkılarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nevin İLHAN, Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Mustafa AKIN ve Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Selçuk İLHAN'a teşekkür ederim.

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

ÖZET

Proliferatif vitreoretinopati aktif sellüler proliferasyon ve traksiyonel retina dekolmanı gelişimiyle karakterize olan ciddi bir hastalık tablosudur. PVR tedavisinde cerrahi ekipman ve vitreoretinal cerrahi tekniklerindeki gelişmelere rağmen olguların birçoğunda sonuç görme keskinliği tatminkar değildir. Bu çalışmanın amacı intravitreal oktreotid ve infliksimabın PVR patogenezinde önemli rol oynayan sitokin düzeylerine ve PVR gelişimi üzerine olan etkinliğini araştırmaktır.

Yirmi sekiz adet pigmentli kobay her grupta 7 denek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup 1'e limbusun 1.5 mm gerisinden 0.2 ml serum fizyolojik intravitreal olarak uygulandı (kontrol). Grup 2'ye aynı metodla 0.07 IU/0.1 ml dispase ve 0.1 ml serum fizyolojik uygulandı (sham). Grup 3'e aynı metodla 0.07 IU /0.1 ml dispase ve 1 mg/0.1ml infliksimab uygulandı (infliksimab). Grup 4'deki kobaylara da aynı metodla 0.07 IU/0.01ml dispase ve 1 mg/0.1ml oktreotid uygulandı (oktreotid). Deney süresi boyunca grub 3 ve 4'e toplam iki kez aynı dozda intravitreal enjeksiyon yapıldı. PVR gelişimi için gerekli olan 10 haftalık süre beklenildi. Deney bitiminde gözler enükle edilip ikiye bölündü; globun yarısı hematoksilin-eozin ile boyanarak epiretinal membran oluşumu, ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı, fotoreseptör hücrelerinde bozulma ve retinal fold varlığı açısından histopatolojik olarak değerlendirmeye alınırken, diğer yarısının retinaları ayrılarak IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β ve PDGF düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

İnfliksimab grubunda histopatolojik olarak fotoreseptör hücrelerde bozulma ve epiretinal membran oluşumu açısından sham grubuna göre anlamlı düzelme olduğu izlendi ($p=0.031$, $p=0018$). Oktreotid grubunda ise sadece fotoreseptör hücrelerde bozulma açısından sham grubuna göre anlamlı düzelme olduğu izlendi ($p=0.031$). Retinal TNF- α , IL-1, IL-6 ve PDGF düzeyleri tedavi gruplarında sham grubuna göre anlamlı düşüş gösterirken ($p<0.05$), TGF- β düzeyindeki düşüş tedavi gruplarıyla sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak PVR patogenezinde önemli rol oynayan sitokin düzeylerini düşüren, intravitreal infliksimab ve oktreotid PVR gelişimini engelleyebilmektedir. Bu ilaçların PVR'nin profilaksisi ve tedavisinde adjuvan farmakolojik ajan olarak klinikte kullanıma girebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif vitreoretinopati, infliksimab, oktreotid

ABSTRACT

THE EFFECT OF INFLIXIMAB AND OCTREOTIDE ON CYTOKINE LEVELS EXPERIMENTAL PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY

Proliferative vitreoretinopathy is a serious disorder that is characterized by the active development of cellular proliferation and tractional retinal detachment. In the treatment of PVR in many cases the result for visual acuity is not satisfactory despite advances in surgical equipment and vitreoretinal surgical techniques. The aim of this study was to investigate the efficiency of intravitreal octreotide and infliximab on cytokine levels which plays important role in the pathogenesis of PVR and development of PVR.

Pigmented twenty-eight guinea pigs were divided into 4 groups each group consists of seven subjects. Group 1 (control) treated with 0.2 ml saline solution intravitreally from 1.5 mm behind the limbus. Group 2 (sham) was treated with 0.07 IU/0.1 ml dispase 0.1 ml saline solution using the same method. Group 3 (infliximab) was treated with 0.07 IU / 0.1 ml dispase and 1 mg/0.1ml infliximab using the same method. The subjects in group 4 (octreotide) was treated with 0.07 IU/0.01ml dispase and 1 mg/0.1ml octreotide using the same method. Group 3 and 4 was administered intravitreal injection of infliximab and octreotide for two times during the experiment. The 10-week period for formation of PVR awaited. Eyes were enucleated and divided into two sections, at the end of the experiment one half of the globe were stained with hematoxylin-eosin and evaluated for the epiretinal membrane formation, the presence of caryopycnosis in ganglion cells, deterioration of photoreceptor cells, and presence of retinal fold were examined histopathologically, on the other hand the other half of the globe was used for IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β and PDGF levels in the retina.

In the infliximab group significant improvement was observed histopathologically in terms of deterioration of photoreceptor cells and epiretinal membrane formation compared with sham group ($p = 0.031$, $p=0.018$). On the other hand in the octreotide group significant improvement was found only in terms of deterioration of photoreceptor cells compared with sham group ($p = 0.031$). Retinal TNF- α , IL-1, IL-6 and PDGF levels were significantly decreased in treatment groups compared to sham ($p < 0.05$). The decrease in the level of TGF- β was not statistically significant between treatment and the sham group ($p > 0.05$).

As a result, intravitreal infliximab and octreotide can inhibit the development of PVR and reduce levels of cytokine which play an important role in the pathogenesis of PVR. Further studies are needed to determine the usage of these drugs clinically for PVR prophylaxis and treatment as an adjuvant pharmacological agent.

Key words: Proliferative vitreoretinopathy, infliximab, octreotide

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Retinanın Anatomisi ve Histolojisi	3
1.1.1.1. Retinanın Tabakaları	3
1.1.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi	6
1.1.1.2.1. Makula	6
1.1.1.2.2. Ekvator	7
1.1.1.2.3. Ora Serrata	7
1.1.2. Retinanın Kan Dolaşımı	8
1.1.3. Retinanın Fizyolojisi	8
1.1.4. Vitreus Anatomisi	9
1.1.5. Vitreus Yapısı	10
1.1.6. Proliferatif Vitreoretinopati	11
1.1.6.1. PVR'de Etiyopatogenez	11
1.1.6.1.1. İnflamasyon Evresi	12
1.1.6.1.2. Proliferasyon Evresi	13
1.1.6.1.3. Kontraksiyon Evresi	13
1.1.6.2. İmmün Sistem ve PVR	14
1.1.6.3. PVR İnsidansı ve Klinik Risk Faktörleri	14
1.1.6.4. Proliferatif Vitreoretinopati Sınıflandırması	15
1.1.6.5. PVR'de Sitokin ve Büyüme Faktörlerinin Rolü	18
1.1.6.5.1. Sitokinler	18
1.1.6.5.1.1. Tümör nekrozis faktör- α	19
1.1.6.5.1.2. İnterlökin-1	20

1.1.6.5.1.3. İnterlökin-6	20
1.1.6.5.2. Büyüme Faktörleri	21
1.1.6.5.2.1. Fibroblast Growth Faktör	21
1.1.6.5.2.2. Platelet Derived Growth Faktör	22
1.1.6.5.2.3. Epidermal Growth Faktör	22
1.1.6.5.2.4. Transforming Growth Faktör- β	23
1.1.6.6. Proliferatif Vitreoretinopatide Tedavi	23
1.1.6.6.1. PVR'de Tedavi Prensipleri	24
1.1.6.6.1.1. PVR'de Cerrahi Tedavi	24
1.1.6.6.1.2. PVR'de Farmakolojik Tedavi	28
1.1.6.6.1.3. Gen Tedavisi	32
1.1.6.6.1.4. PVR Tedavisinde Diğer Çalışmalar	33
1.1.7. İnfliksimab	34
1.1.8. Oktreotid	35
1.1.9. Deneysel PVR Modelleri ve Dispase	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Deney Grupları	38
2.2. Anestezi Tekniği	38
2.3. Deneyin Uygulanışı	38
2.4. Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme	39
2.5. Homojenizasyon ve Biyokimyasal Değerlendirme	40
2.6. İstatistiksel Analiz	41
3. BULGULAR	42
3.1. Histopatolojik İnceleme Sonuçları	42
3.2. Biyokimyasal İnceleme Sonuçları	49
4. TARTIŞMA	55
5. KAYNAKLAR	66
6. ÖZGEÇMİŞ	93

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi'ne göre 1983 PVR Sınıflandırması	16
Tablo 2. Retina Cemiyeti 1991 PVR Sınıflandırması	16
Tablo 3. Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR Sınıflandırması	17
Tablo 4. Hematoksilen-Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme	47
Tablo 5. Biyokimyasal analiz sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Retinanın histolojik kesiti	4
Şekil 2.	Vitreus Anatomisi	8
Şekil 3.	Numaralar traksiyon tipini belirtir. 1: fokal epiretinal traksiyon, 2: yaygın epiretinal traksiyon, 3: subretinal traksiyon, 4: çevresel traksiyon, 5: anterior traksiyon	18
Şekil 4.	İnternal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran varlığının (n) gruplar arası karşılaştırması	43
Şekil 5.	Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığının (n) gruplar arası karşılaştırması	44
Şekil 6.	Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığının (n) gruplar arası karşılaştırması	45
Şekil 7.	Retinal fold oluşumunun (n) gruplar arası karşılaştırması	46
Şekil 8.	Kontrol grubunun histopatolojik görünümü.	48
Şekil 9.	Sham grubunun histopatolojik görünümü.	48
Şekil 10.	İnfliksımab grubunun histopatolojik görünümü.	49
Şekil 11.	Oktreotid grubunun histopatolojik görünümü.	49
Şekil 12.	Retinal TNF- α düzeyinin gruplar arası karşılaştırması	50
Şekil 13.	Retinal IL-1 düzeyinin gruplar arası karşılaştırması	51
Şekil 14.	Retinal IL-6 düzeyinin gruplar arası karşılaştırması	52
Şekil 15.	Retinal PDGF düzeyinin gruplar arası karşılaştırması	53
Şekil 16.	Retinal TGF- β düzeyinin gruplar arası karşılaştırması	54

KISALTMALAR LİSTESİ

aFGF	: Asidik fibroblast growth faktör
atRA	: All trans retinoik asit
ARA-C	: Sitozin arabinosid
BCNU	: Karmustin
bFGF	: Bazik fibroblast growth faktör
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
C3F8	: Perfloropropan
Cis RA	: Cis-retinoik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal growth faktör
ELİSA	: Enzyme Linked-İmmuno-Sorbent Assay
FAZ	: Foveal avasküler zon
FGF	: Fibroblast growth faktör
FU	: Fluorourasil
GAG	: Glikozaminoglikan
GM-CSF	: Granulocyte monocyte colony stimulating factor
HA	: Hyaluronik asit
HSV- tk	: Herpes virüs timidin kinaz
IGF	: İnsulin-like growth faktör
IL	: İnterlökin
İLM	: İnternal limitan membran
IU	: İnternational ünite
KNV	: Koroidal neovasküler membran
KRB	: Kan-retina bariyeri
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
Mit-C	: Mitomisin-C
MMP	: Matriks metaloproteaz
PDGF	: Platelet derived growth faktör
PDGFR	: Platelet derived growth faktör reseptör
PVR	: Proliferatif vitreoretinopati
RA	: Romatoid artrit
RD	: Retina dekolmanı

RRD	: Regmatojen retina dekolmanı
RNA	: Riboksi nükleik asit
RPE	: Retina pigment epiteli
SÇG	: Silikon Çalışma Grubu
SF6	: Sülfür heksaflörür
TA	: Triamsinolon asetonid
TGF-α	: Transforming growth faktör alfa
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör alfa
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

1. GİRİŞ

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) aktif sellüler proliferasyon ve traksiyonel retina dekolmanı (RD) gelişimiyle karakterize olan ciddi bir hastalık tablosudur. Proliferatif vitreoretinopatinin gelişmesinde retina dekolmanı ile birlikte olan vitreus değişiklikleri önemli rol oynamaktadır. PVR'de birçok hücre tipi vitreus boşluğuna girerek retina ve vitreusa yapışır. Yapışma sonrası bu hücreler çoğalarak miyofibroblast benzeri bir morfoloji kazanır, ekstraselüler matriks sentezler (ECM) ve sonuçta da kontrakte olurlar. Kollajen üretimi ve bu kollajenöz membranların hücre aracılı kontraksiyonu, traksiyonel RD ve görme kaybı ile sonuçlanır (1). PVR gelişiminde aşırı inflamatuvar reaksiyonunun rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2, 3). PVR, yırtıklı retina dekolmanı cerrahisinde başarısızlık nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (4, 5). PVR spesifik bir klinik patoloji olmaktan ziyade değişik etkenlerle oluşan birçok intraoküler bozukluğun eşlik ettiği bir klinik patolojidir. RD ve eşlik eden vitreus değişiklikleri PVR için en önemli faktör olmakla birlikte tek sorumlu neden değildir. PVR gelişim riskini arttıran bazı durumlar söz konusudur. Bunların anlaşılması yüksek riskli olguların tespit edilmesi ve tedavi planlanması açısından çok önemlidir. PVR gelişiminde şimdiye kadar yapılan çalışmaların ortaya koyduğu risk faktörleri şunlardır (6):

- Geçirilmiş yırtıklı RD cerrahisi (özellikle son iki ay içinde)
- Dev yırtıklar
- Multipl yırtık varlığı
- Travma
- Aşırı krioterapi, diatermi veya fotokoagulasyon yapılması
- Koroid dekolmanı, hemorajisi veya hasarı
- Preoperatif hafif PVR (evre A ve B) varlığı
- İntraoperatif ve postoperatif vitreus hemorajisi
- Afaki ve psödoafaki (arka kapsül intakt değilse)
- Subretinal sıvı drenajı sırasında vitreus kaybı
- Tekrarlayan cerrahiler
- Hava veya sülfür heksaflorür gazı (SF6) kullanımı
- Üveit
- Dekolmanın yaygınlığı

Yırtıklı retina dekolmanlarında PVR oranı %5-10 iken bu oran penetran travma sonrası %25'e kadar yükselmektedir (7).

Proliferatif vitreoretinopatinin standart tedavisi cerrahidir. Olguların hemen hepsinde vitrektomi gereklidir. İlerlemiş olguların cerrahi tedavisinde ileri tekniklerin örneğin retinotomi ve retinektomilerin yapılması ve intravitreal tampon maddelerin kullanılması gerekmektedir (8). PVR cerrahisinin hemen her aşaması teknik olarak güç ve karmaşıktır. Cerrahi ekipman ve vitreoretinal cerrahi tekniklerindeki 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. Bu nedenle sonuç görme keskinliğini ve dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini artırmak için retina dekolmanı cerrahisini adjuvan medikal tedavi yöntemleri ile kombine ederek PVR gelişimini önlemek söz konusu olabilir ve bu alan geniş bir araştırma konusunu oluşturmaktadır (7). Birçok farmakolojik ajanın PVR'yi engelleyici etkisi üzerinde çalışılmış, ancak gerek yeterince etkili olmaması ve gerekse toksisitesi nedeniyle bugüne kadar araştırılmış olan ilaçlardan hiçbiri rutin kullanıma geçememiştir.

Oktreotid; somatostatinin uzun etkili, sentetik bir oktapeptid türevidir. Somatostatin büyüme faktörlerinin inaktivasyonunu sağlayan tirozin fosfataz enziminin aktivasyonunu sağlayarak büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe etmektedir. 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. Bunun yanı sıra PVR etiopatogenezinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri üzerinde inhibitör etki göstermektedir (9-11).

İnfliksımab; Tümör nekrozis faktör-alfa'ya (TNF- α) yüksek affinite ile bağlanan insan murin monoklonal antikorudur. TNF- α blokajına bağlı olarak inflamatuvar mediatörlerin serum düzeylerini azaltır, lenfosit göçünü engeller ve vascular endothelial growth factor (VEGF) düzeylerini düşürür (12). TNF- α inhibisyonu farelerde iskemik retinopatide patolojik neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir (13).

Çalışmamızın amacı dispase ile indüklenen deneysel proliferatif vitreoretinopati modelinde daha önce etkinliği gösterilmiş olan intravitreal oktreotid ve henüz hiç çalışılmamış olan intravitreal infliksimabın interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF- α , Platelet-derived growth factor (PDGF) ve transforming growth factor-beta (TGF- β) düzeylerine etkisinin araştırılması ve infliksimabın PVR tedavisinde bir alternatif olup olamayacağının tespit edilmesidir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Retinanın Anatomisi ve Histolojisi

1.1.1.1. Retinanın Tabakaları

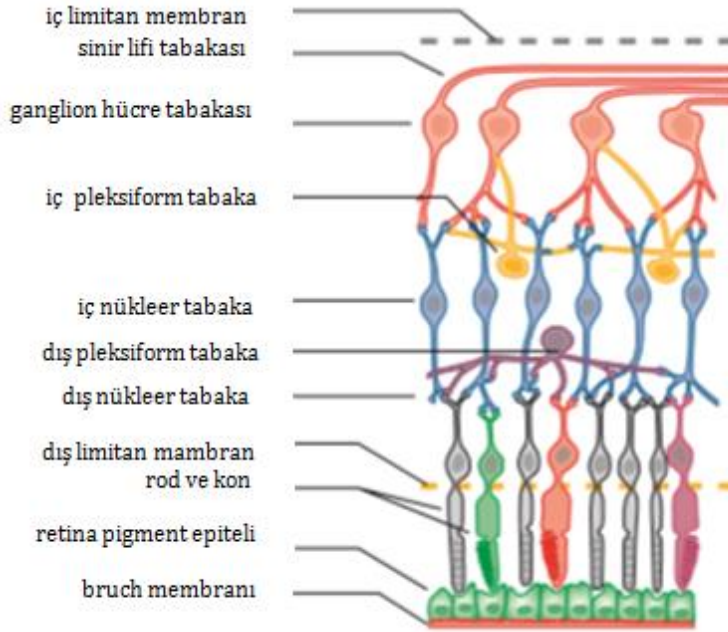
Retinanın dıştaki koroidden içteki vitreusa kadar histolojik olarak 10 tabakası vardır (Şekil-1):

- a. Retina pigment epiteli
- b. Fotoreseptör tabakası
- c. Dış limitan membran
- d. Dış nükleer tabaka
- e. Dış pleksiform tabaka
- f. İç nükleer tabaka
- g. İç pleksiform tabaka
- h. Ganglion hücreleri tabakası
- i. Sinir lifleri tabakası
- j. İç limitan membran (İLM)

a. Retina Pigment Epiteli

Tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin Bruch zarına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özellikleriyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanılır. Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. Mikrovillusları sayesinde fotoreseptör hücrelerinin pigment içeren ışığa duyarlı dış segmentlerini sararlar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizlerler (15). Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, pigment epitelinin dış kan-retina bariyerini (KRB) oluşturmasına yol açar (16). RPE

fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesinde çok önemli rol oynar. RPE hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Makula bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14 μ), periferdeki hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 μ) (17).



Şekil 1. Retinanın histolojik kesiti (14)

Proliferatif vitreoretinopati patogeneğinde 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 (8).

b. Fotoreseptör Tabakası

Birinci nöron olan 130 milyon basil ve 7 milyon koni hücrelerinin dış segmentleri tarafından oluşturulmuştur. Dış segment, fotoreseptörlerin RPE ile dış limitan membran arasındaki kısımdır. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

c. Dış Limitan Membran

Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Gerçek bir zar değildir. Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur.

Retinanın destek yapısını oluşturan Müller hücreleri dış limitan membrandan iç limitan membrana kadar uzanmaktadır. Diğer glial elemanlarla birlikte (astrositler,

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 (8, 18).

d. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

e. Dış Pleksiform Tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 μ olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında clivus'ta 50 μ 'u bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle katını oluştururlar.

f. İç Nükleer Tabaka

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve horizontal hücreler ile Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

g. İç Pleksiform Tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform katı ikinci nöron bipolar hücreler ile üçüncü nöron ganglion hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

h. Ganglion Hücreleri

Üçüncü nöron olan ganglion hücreleri katıdır. Foveolada bulunmaz. Merkezdekiler küçüktürler ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yaparlar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolar hücreyle sinaps yaparlar.

i. Sinir Lifleri Tabakası

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1.2 milyon dolayındaki ganglion hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de bu tabakada bulunur.

j. İç Limitan Membran

İç limitan membran, Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları tarafından oluşturulan Müller hücresi bazal membranıdır ve optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Optik disk ve fovea yüzeyinde, damarların üzerinde ve vitreus tabanında ince olup bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı ise

pürüzlüdür. Yine bu noktalarda kalınlaşma yerleri Gunn noktaları olarak adlandırılır ve vitreusa olan adhezyonu sıkıdır (19).

1.1.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina, ora serratada 0.1 mm, ekvator da 0.2 mm, optik sinir yakınında 0.56 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epitelinden potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoryel retina ora serrataya uzanır ve pars plana nonpigmente siliyer epitel ile devam eder. Retina pigment epiteline sadece optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Pigment epiteliyle sensoryel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoryel retina, retina pigment epitelinden ayrılır.

Retina oftalmoskopik olarak 3 bölgeye ayrılır:

- Makula (santral retina, arka kutup)
- Ekvator
- Ora serrata (20)

1.1.1.2.1. Makula

Makula lutea veya sarı nokta olarak adlandırılan bölge retinanın arka kısmında ksantofil pigmentinin toplandığı bölümdür. Özellikle lutein ve zeaksantinden oluşan karotenoidlerin burada toplanması santral makulaya sarı rengini vermektedir (21). Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı yaklaşık 5,5 mm'dir.

Makula topografik olarak 4 kısımdan oluşur;

Fovea: Optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşur. Foveada ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir ki bu kabaca komşu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. İç nükleer tabaka fovea kenarında iki sıra hücre şeklinde azalır. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir (22).

Foveola: 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile

çevrenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir. Foveola merkezine umbo ismi verilmektedir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlar. Umbonun çapı 150-200 mikrondur. Bu bölgede koni dansitesi yüksektir ve her mm² de 385.000 koni mevcuttur (22).

Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur (22).

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış ile karakterizedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal yapısı gözlenmektedir. Sinir lifi tabakası relatif olarak özellikle nazal kenar papillomakuler demette kalındır. Koni-basil oranı 1:1'dir (22).

Perifovea: Makula bölgesi periferik zonudur, parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye uzanır ki burada ganglion hücre tabakası diğer periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka halindedir. Bu bölgede koni-basil oranı 1:2'dir (22).

1.1.1.2.2. Ekvator

Makula ile ora serrata arasında kalan bölgedir. Burada basiller çoğunluktadır. Ekvator ora serratanın 6-8 mm arkasındadır. Makula ekvatorun 18-20 mm arkasında yer alır.

1.1.1.2.3. Ora Serrata

Ora serrata, retina ile silyer cisim arasındaki sınıra verilen addır. Temporalde 2.1 mm, nazalde 0.7-0.8 mm genişliğindedir. Ora serrata ismi bu zonun dişli görünümü nedeniyle verilmiştir. Bu dişli süreçler en fazla üst nazalde yoğunudur ve alt nazal, üst temporal ve alt temporal kadrana doğru gittikçe azalır.

Ora serrata nazalde temporal kadrana ile karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora 7 mm arkasındadır (22). Rektus kasları insersiyon yerleri ora serrata yakınındadır, sadece üst rektus insersiyonu istisna teşkil eder ki limbusun 7.7 mm gerisinde olup sıklıkla ora serrata arkasında

kalır. Ora serratadan optik sinire mesafe ortalama temporalde 32.5 mm, nazalde 27 mm, üst ve altta 31 mm'dir (22).

1.1.2. Retinanın Kan Dolaşımı

İnternal karotis arterden ayrılan oftalmik arterden kaynaklanan dört retinal arter dalı retinanın dört kadranını beslemektedir. Makula etrafındaki temporal dallar foveal avasküler zona kadar ulaşır. Retinada, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakasındaki yüzeyel kapillerler ile iç nükleer tabakada yerleşen daha yoğun derin kapiller pleksus mevcuttur. Fovea ve perifoveal bölgede bu kapiller ağ ince tek katlı bir tabakaya dönüşmüştür. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, diyabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir.

Retinadaki venüller arteriyelleri izlerler ve santral retinal veni oluşturarak optik disk bölgesinden gözü terk ederler. Venüller histolojik olarak tek katlı endotelden oluşmuşlardır. Ayrıca venler arterler ile çaprazlaştıkları bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar (23).

Kan-Retina Bariyeri

Kan-retina bariyeri iki ana yapıdan oluşur;

1-Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu iki retina pigment epiteli arasındaki sıkı bağlantılardan (zonula okludens, zonula adherens) oluşur.

2-İç Kan-Retina Bariyeri: Retinal kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur.

Foveanın en merkezdeki kısmı kapillerlerden yoksundur ve foveal avasküler zon (FAZ) olarak adlandırılır. Normal kişiler arasında FAZ'ın büyüklüğünün değişik olduğu düşünülmektedir. Fakat boyutları genellikle yaklaşık olarak 400-500 mikron çapındadır.

1.1.3. Retinanın Fizyolojisi

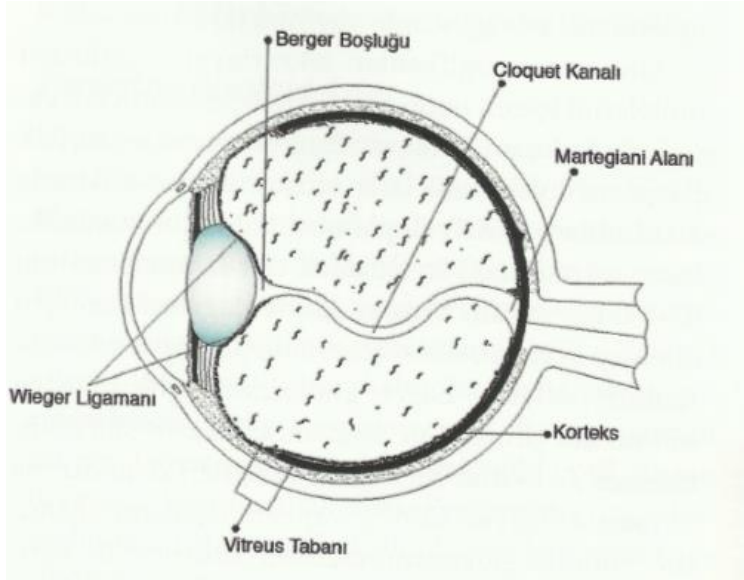
Makula keskin görme ve renkli görmeden sorumludur. Buradaki fotoreseptörler esas olarak koni hücreleridir. Santral foveada koni fotoreseptörü ve ganglion hücresi ile sinir lifi arasında bire bir ilişki söz konusudur, böylece keskin görme elde edilir. Retinada 120 milyon basil ve 1 milyon koni fotoreseptörü mevcuttur. Foveal koniler çok küçüktür ve hegzagonal olarak çok sıkışık yerleşmişlerdir. Foveadan uzaklaştıkça koniler büyür, daha seyrekleşir ve aralarındaki boşluklar basiller tarafından doldurulur. Foveal konilerin yüksek

yoğunluğuna rağmen foveanın küçüklüğü nedeniyle bütün konilerin ancak %1'i foveada yer almaktadır.

Koni ve basil fotoreseptörleri sensoryel retinanın damarsız dış tabakasında yer alır. Görme olayını başlatan kimyasal reaksiyonlar burada gerçekleşir. Her bir basil fotoreseptör hücresi opsin protein moleküllerinin 11-cis retinal ile birleşmesinden oluşmuş ışığa duyarlı görme pigmenti rodopsini içerir. Rodopsinin ışık absorpsiyon piki yaklaşık 500 nm'dedir ve burası ışık spektrumunun mavi-yeşil bölgesidir. Koni pigmentleri ise farklı opsin proteinlerine bağlanmış 11-cis retinalden oluşur. Kırmızı ışığa duyarlı koniler en fazla 570 nm dalga boyundaki ışıkla uyarılan eritrolab fotopigmentini içerirler. Yeşil ışığa duyarlı koniler klorolab (540 nm), mavi ışığa duyarlı koniler ise siyanolab (440 nm) pigmente sahiptir. Karanlıkta görme tamamen basil fotoreseptörlerle gerçekleşir. Görmenin bu karanlığa adapte durumunda farklı griler ayırtdedir, ancak renkler ayırtdilemez (21).

1.1.4. Vitreus Anatomisi

Vitreus göz hacminin %80'nini oluşturan şeffaf, damarsız, jel kıvamında bir yapıdır (8). Kollajen liflerin oluşturduğu iskeleti saran hyaluronik asit (HA) kümelerinden yapılmıştır. Bu saydam jel vitreus cisim 16.5 mm çapında bir küre şeklinde, önde lens arka yüzü, Zinn lifleri, siliyer cisim ve pars plana, arkada ise retinanın iç limitan membranı ve optik disk başı ile temas halindedir. Toplam hacmi 3.9 ml, ağırlığı 3.9 gr'dır. Kalınlığı 10-25 nm olan ve 22 nm aralıklarla dizilen kollajen lifler vitreusun iskeletini oluşturur. Kortikal vitreus denilen ve retinaya yakın olan kısımlarda kollajen fibril ve hyaluronik asit yoğunluğu çok daha fazla ve vitreus tabanı denilen pars plana ve siliyer epitel bölgesinde yapışıklık çok sıktır. Diğer sıkı yapışıklık gösterdiği bölgeler ise optik disk etrafı, fovea kenarı ve büyük damarlar üzerindedir. Vitreusun merkezi kısmı santral vitreus olarak isimlendirilir ve daha az yoğun bir yapı olup daha az kollajen fibril içerir. Önde vitreus ile lens ekvatorunun 1 mm arkasında daire şeklinde hyaloidokapsüler bağ veya Weigert ligamanı denen yapışma alanı izlenir. Bu bağın merkezide Berger noktası bulunur. Bu noktadaki boşluktan optik sinir başına uzanan Cloquet kanalı kollajen liflerden yoksun olup, primer vitreusun kalıntısıdır. Optik diske yaklaştığında huni şeklini alarak 3-4 mm'lik çapta Martegiani alanı denen glial yapışıklık bölgesini oluşturur (8) (Şekil-2).



Şekil 2. Vitreus Anatomisi (8)

1.1.5. Vitreus Yapısı

Vitreus iki önemli fonksiyonu olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Birincisi göz küresinin major hacmini sağlayan şeffaf ortam oluşturmak, ikincisi de göz küresine gelen kuvvetleri absorbe edip çevre göz dokularına yaymaktır. Vitreusun fiziksel yapısı hidrate hyaluronik asit molekülleri ve kollajenden oluşan jel şeklindedir. Hyaluronik asit, vitreusun viskozitesini ve kollajen ağın stabilizasyonunu sağlar. Vitreus %98 su ve %0.1 kolloid içerir. Kalan solid kısmı makromoleküller, organik ve inorganik materyaller oluşturur (8).

Vitreus cismindeki hücrelerin kollajen öncülleri ve glikozaminoglikan (GAG) sentezlediği gösterilmiştir. Bununla beraber retinal glial hücrelerin elektron mikroskopik incelemelerinde vitreal kollajene benzer kollajen ürettiği gösterilmiştir. Bu da vitreusun nöroektodermal kökenli olduğunun göstergesidir. Vitreusta en fazla bulunan kollajen tip II kollajendir ve vitreustaki kollajenin %60-75'ini oluşturur (8).

Vitreus kollajen lifleri; vitreus tabanında, siliyer cismin pars planasında ve optik disk etrafında sıkıca yapışıktır. Hyaluronik asit bir polisakkarittir. Fizyolojik pH'de hyaluronik asit vitreus jelinde sodyum hyaluronat tuzu olarak bulunur. Bu bileşik küre şeklindedir ve ağırlığına göre çok yüksek oranda su içerir. Kollajen ve HA'nın birbirlerine oranları vitreusun sıvı veya jel olmasını belirler. Kollajen lifler düşük miktarda ise vitreus sıvı, yüksek miktarda ise jel kıvamındadır. Jelin rijiditesi

kollajen içeriğinin fazla olduğu yerlerde fazladır. Kollajen lifler gerici kuvvetlere karşı direnç sağlar ve viskoelastik özellikler kazandırır.

Ani göz hareketlerinde vitreus diğer dokulara mekanik yastık gibi davranmaktadır ki bu özelliğin, vitreustaki kollajenin birbirine zayıf çapraz bağlanma gösteren, ancak HA ile doldurulan özgün vitreus çatısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (24). Vitreusun inflamasyonuyla meydana gelen vitritiste hyaluronik asit kollajen çatısının antijen deposu gibi davranarak kronik ve/veya tekrarlayan inflamasyonlara neden olduğu bilinmektedir (24). Vitreusta KRB ve kan-aköz bariyerinin yıkımı ile ortama salınan fibrin ve mitojenler anormal bir yara iyileşmesi oluşturarak traksiyonel membranlar ve PVR'e neden olabilmektedir (24).

Normal vitreusun fizikokimyasal özellikleri membran oluşmasını önler (25, 26). Vitreus içindeki inhibitör faktörlerin endotel hücreler, myofibriler hücreler ve fibroblastların proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir (27). PVR'nin gelişmesi için normal vitreusun değişikliğe uğraması esastır (25-27).

1.1.6. Proliferatif Vitreoretinopati

1.1.6.1. PVR'de Etiyopatogenez

Proliferatif vitreoretinopati aktif selüler proliferasyon ve traksiyonel retina dekolmanı gelişimiyle karakterize olan ciddi bir hastalık tablosudur. PVR tam anlamıyla retinanın her iki yüzünde ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücresel proliferasyon ile membran oluşması ve bu membranın büzüşmesidir (28). Klinik olarak anlamlı bir PVR'nin oluşabilmesi için tam kat bir retinal yırtık ve vitreus kavitesine RPE hücresinin salınımı gerekmektedir (29). Çünkü İLM hücresel göçü önler. Ancak retinal hasar oluşması sonucunda, retinanın bütünlüğünün bozulması ile çıplak kalan RPE hücreleri, gerek aktif migrasyon ile ve gerekse intraoküler sıvı migrasyonu ile pasif olarak vitreus kavitesine girer. Bu yüzden İLM ve KRB'de meydana gelen hasarın, PVR patogenezinde ilk önemli basamak olabileceği öne sürülmüştür (29-31). PVR patogenezi bir skar olarak yara iyileşme sürecine benzerlik gösterir. Doku yaralanmasından sonra yaranın tamiri için zincirleme bir reaksiyon başlar. PVR'de yara iyileşme süreci gibi üç safhada tamamlanır; inflamasyon, proliferasyon ve kontraksiyon oluşumu (32).

1.1.6.1.1. İnflamasyon Evresi

Bu evre herhangi bir nedenle kan-retina bariyerinin bozulması ve retina pigment epitel hücrelerinin dispersiyonun yanısıra inflamatuvar kan hücreleri ve proinflamatuvar serum elemanlarının vitreus boşluğuna geçmesi ile başlar (20, 33, 34). Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- α ve interferon-gama'nın (IF- γ) PVR'de arttığı bulunmuştur (35, 36). Fakat bu artış PVR derecesi ile uygunluk göstermemiştir (37). Vitreus hemorajisinde, kan hem kuvvetli bir inflamatuvar uyandır, hem de tüm serum faktörlerinin asıl kaynağıdır. Vitreus hemorajilerinde PVR'nin yüksek oranda görülmesi, serum faktörlerinin PVR oluşumunda büyük rol oynadığını göstermiştir (4, 38, 39).

Serumdan geçen trombositler; en iyi bilinenleri PDGF, TGF- β ve epidermal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. Yaralanmadan birkaç saat sonra lezyon yerine polimorf nüveli hücreler (PNH) gelir. PNH'ler makrofaj haline dönüşebilen dolaşımda bulunan kan monositlerini uyaran ilave faktörler salarlar. Trombositlere ilaveten aktive makrofajlarda TNF- α , IL-1, IL-6, IL8, IL-10, PDGF, TGF- β , Platellet activated growth faktör (PAF), Fibroblast growth faktör (FGF) ve EGF gibi büyüme faktörlerinin salınımına katkıda bulunur. TGF- β fibroblastların kollajen ve fibronektin sentezlemesini uyardığı gibi monositler için de bir kemoatraktandır. PDGF ise hem RPE hem de glial hücreler için kemoatraktan ve mitojendir. Fibronektin PVR patogenezindeki rolü en iyi bilinen proteinlerden biridir ve iki formu vardır: serum kaynaklı fibronektin ve hücresele fibronektindir. İnflamasyon evresinde mevcut olan serum kaynaklı fibronektin, fibrin ile birlikte geçici bir ekstrasellüler matriks oluşturmanın yanısıra diğer hücreler (RPE hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar) için kemotaktik rol oynar.

Retina pigment epitel hücreleri PVR gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır. Bu hücreler ortamdaki fibrin ve sitokinlerin (TGF- β 1 ve TGF- β 2) etkisi ile morfolojik ve davranışsal bir değişikliğe uğrayıp myofibroblast benzeri mezenşimal bir konfigürasyon ve kontraktıl özellik kazanmaktadırlar. Bu değişim, epitel hücre karakteristiklerinin kaybı, hücre iskeletinde değişiklikler ve alfa-düz kas aktininin (α -SMA) sentezini kapsar (20, 25, 34). RPE hücrelerinin metaplastik değişimle myofibroblast ve makrofaj benzeri bir morfoloji kazanabildiğinin gösterilmiş olması

PVR dokularında izlenen fibroblast ve makrofajların kökeni konusundaki tartışmaların sürmesine neden olmaktadır.

1.1.6.1.2. Proliferasyon Evresi

Temel olarak makrofajlardan salgılanan FGF fibroblast proliferasyonunu uyarır ve fibroblastlar 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 (vitreosa özgül) kollajen varlığını göstermiştir. Retina pigment epitel ve intraretinal glial hücreler normalde dinlenme evresindedirler ve aktif olarak çoğalamazlar. Bununla birlikte iskemik, termal veya mekanik hasarlara cevap olarak hızlı bir şekilde çoğalmaya ve opak, kontraktıl membranlar oluşturmaya başlarlar. RPE hücreleri tarafından üretilen TGF- β 'de yara iyileşmesi ve fibrozis gelişimini arttırmaktadır (8). Oluşan defektlerin tamirine yönelik bu proliferasyon kontrolden çıkarak retina ön/arka yüzünde ve vitreusta patolojik boyutlara ulaşır. Vitreus kollajeni bu hücrelerin üreyip fibroblastik reaksiyon oluşturmaya iskelet görevi yapmaktadır (8).

1.1.6.1.3. Kontraksiyon Evresi

Proliferatif vitreoretinopati membranları ilk oluştuğu zaman sahip oldukları sellüleriteyi zamanla kaybederek bu hücrelerden salgılanan matriks proteinlerince daha zengin bir yapı kazanırlar. PVR gelişiminde hem subretinal, hem epiretinal membranlar, hem de intraretinal fibrozis olduğu bilinmektedir ve bu membranların esas olarak iki hücre tipi içerdiği gösterilmiştir (glial hücreler ve fibroblastlar/myofibroblastlar). Glial hücreler periretinal membranların non-kontraktıl komponentlerinin oluşumundan sorumludur. Retinal hasarı takiben oluşan basit epiretinal membranlar astrositlerden oluşur ve kontraktıl özellik taşımazlar, ancak retina dekolmanının gelişmesi ve uzun süre devam etmesi diğer hücre tiplerinin ve matriks komponentlerinin de membran yapısına katılması ve kompleks epiretinal membranların oluşması ile sonuçlanır. Matriks metalloproteinazların (MMP) hücre aracılı kollajen kontraksiyonunda ve dolayısı ile PVR patogenezinde görev aldıkları gösterilmiştir (40). PVR'li insan gözlerinde bunlardan MMP-2 ve MMP-9 yüksek miktarlarda tespit edilmiştir (25, 34, 41). RPE hücreleri ve fibroblastlar bu membranların kontraksiyonu için gereklidir ve bu kontraksiyonu sağlayan Tip I

kollajeni sentezlerler. Bu kontraksiyonların klinik görünümüne yansımaları da birkaç şekilde olmaktadır; retinal kırışıklık, vasküler tortuosite, yırtık kenarlarında rulo görünümü, star-fold şeklinde retinal katlantılar, tam kat retinal katlantılar, huni biçiminde retina dekolmanıdır. Bunun neticesinde de, traksiyonel retina dekolmanı gelişir. Sonuç olarak PVR gelişimi yırtıklı RD'nin traksiyonel RD'ye dönüşümüne yol açarak tedaviyi güçleştirmektedir.

1.1.6.2. İmmün Sistem ve PVR

1990 yılında deneysel olarak 3 retina antijenine (opsin, antijen S ve interfotoreseptör retinoid bağlama proteini) karşı otoimmün cevabın gösterilmesinden sonra PVR'nin gelişmesinde immün sistemin rolü tartışılmaya başlanmıştır (42). O zamandan beri epiretinal membranlarda IgG, IgA, IgE, C1q, C3c, C3d, vitreusta HLA class II antijenler, subretinal sıvıda CD4, CD8, T ve B-lenfosit ve makrofajlarla ilgili pek çok araştırma yapılmıştır (43-47) PVR'li hastaların serumunda anti-S antijen antikorlarının varlığı PVR'nin patobiyolojisinde otoimmün reaksiyonunun sorumlu olabileceğini göstermiştir (48). Sonuç olarak; PVR'nin gelişmesinde immün sistemin rolü olabileceği, fakat hala bazı noktaların aydınlatılması gerektiği belirtilmektedir.

1.1.6.3. PVR İnsidansı ve Klinik Risk Faktörleri

Proliferatif vitreoretinopati bütün yırtıklı retina dekolmanlarının %5-10'unda görülür. Ortalama insidansı %7 dir (49). Bu insidans çeşitli klinik durumlarda artabilir. Retina Dekolmanı PVR'nin gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. 1990'lı yılların başından beri PVR'nin RD bölgesinin büyüklüğü, dev, büyük, çok sayıda veya bulunamayan yırtıklar, afaki, vitreus hemorajisi, ameliyat öncesi koroid dekolmanı, üveit, dekolmanın süresi, daha genç yaşlar ile ilişkili olduğu kabul edilmekteydi. Ancak ameliyattan sonra PVR insidansının artması ile ameliyattan önce PVR varlığı, ameliyat sırası ve sonrasında vitreus hemorajisi, koroid dekolmanı, hava veya SF6 kullanılması, aşırı kriyoterapi, diatermi, ışık koagülasyonu, nüks nedeniyle geçirilmiş ameliyatlara, subretinal sıvı drenajında vitreus kaybı, inkomplet arka vitreus dekolmanı, vitrektomi uygulanması, ameliyatın uzun sürmesi, lens metaryalinin gözde kalması, viskoelastik kullanımı, vitreusta protein konsantrasyonunun fazla olması, skleral çökertme ile muayene gibi risk faktörleri de listeye eklenmiştir (8). Çalışmaların bazılarının sonuçları birbiri ile

çelişkili olup, her faktörün olası rolünü anlamak mümkün değildir. Başka bir husus da; bütün retina yırtıkları başarılı bir şekilde kapatılsa bile postoperatif PVR gelişiminin tam olarak önlenememesidir (5, 49). PVR'nin risk faktörlerini bilmek ve dolayısıyla yüksek riskli hastaların tanımlanarak bunların profilaksi ya da farmakolojik tedavi için potansiyel adaylıklarını göstererek en uygun retina dekolman cerrahisini gerçekleştirmek gerekir.

Proliferatif vitreoretinopati de önemli bir nokta da, hastalığın süresidir (50). Bu süre, PVR'ye götüren bozuklukların başlaması ile PVR'nin yerleşmesi arasında geçen süredir. PVR, retina dekolman cerrahisinden ortalama 2 ay sonra oluşur (51). Bu süre hastalığın profilaksisi ve tedavisi için önemlidir (50).

1.1.6.4. Proliferatif Vitreoretinopati Sınıflandırması

Proliferatif vitreoretinopatinin evrelerinin tanımlanması amacıyla 1983 yılında uluslararası retina topluluğu terminoloji komitesi günümüzde de oldukça geniş kullanım alanı bulan PVR sınıflamasını oluşturmuştur (Tablo-1) (52). Ancak bu sınıflamanın kabul edilmesinden sonra yapılan çalışmalar PVR'yi oluşturan membranların yapı ve yerleşim yeri bakımından farklılıkları olduğunu göstermiştir. Membranların farklı özelliklerinin ortaya konulması aynı zamanda retina yüzeyinde ortaya çıkan değişik traksiyon güçlerinin de daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Membranların preretinal veya subretinal, fokal veya diffüz olması, ekvatorun önünde veya gerisinde yer alması, vitreus tabanının olaya katılıp katılmaması retina yüzeyinde ortaya çıkan traksiyon güçlerini, dolayısıyla dekolmanın klinik görünüm ve seyrini etkilediği anlaşılmıştır. Ayrıca PVR'nin daha iyi tanınması cerrahi tedavinin başarılı olma şansını da arttırmıştır. 1983'te kabul edilen PVR sınıflamasının bu derece ayrıntıya girmemesi nedeniyle, 1989'da silikon çalışma grubu (SÇG), 1991 yılında uluslararası retina topluluğu tarafından PVR yeniden sınıflandırılmıştır (Tablo 2-3), (53, 54).

SÇG'nin sınıflandırmasında, PVR'nin anterior ve posterior formu ayrı ayrı ele alınmıştır. Ek olarak yaygın, fokal ve subretinal proliferasyon olmak üzere üç proliferasyon tipi tarif edilmiştir. Daha önceki sınıflamadaki A ve B evreleri aynı kalmıştır. C evresi geliştirilmiş ve D evresi ise kaldırılmıştır.

Tablo 1. Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi'ne göre 1983 PVR Sınıflandırması

Evre	Derece	Klinik belirti
EVRE A	Minimal	Vitreusta bulanıklık ve pigment kümelenmesi
EVRE B	Orta	Retina yüzeyinde kırışıklık, sertleşme Yırtık kenarının kıvrılması Retina damarlarında tortuosite
EVRE C	Belirgin	Tam kalınlıkta sabit retinal katlantılar C1 C2 C3
EVRE D	Masif	Dört kadranda sabit retinal katlantı D1 D2 D3

Tablo 2. Retina Cemiyeti 1991 PVR Sınıflandırması

Evre	Klinik özellikler
EVRE A	Vitreus bulanıklığı Vitreusta pigment kümeleri (clump) İnferior retinada pigment birikimi
EVRE B	İç retinal yüzeyde kırışıklık Retinal yırtık kenarında kıvrılma Retinada kalınlaşma (stiffness) Damarlarda kıvrım artışı Vitreus hareketlerinde azalma
EVRE C	
Cp1-Cp12	Ekvator gerisinde yerleşmiş Fokal, diffüz ya da sirküferensiyel tam kat katlantılar, subretinal bantlar
Ca1-Ca12	Ekvatorun önünde yerleşmiş Fokal, diffüz ya da sirküferensiyel tam kat katlantılar, subretinal bantlar Bantlarla birlikte vitreus kondansasyonu

Proliferatif vitreoretinopati, ekvatorun ön veya arkasında olma özelliğine ve tiplerine ek olarak, SÇG sınıflandırmasında standart bir retinal şemada dökümanite edilir. Bu şemada kontraksiyonun tipi ve derecesi çizilir (Şekil-3). Ekvatorun

gerisinde yer alan kontraksiyonlar retina şemasına işlenirken fokal ve diffüz preretinal membranlar ve dairesel kontraksiyonlar için çarpı işaretleri, retina altı membranlar için kesikli çizgiler kullanılmaktadır. Ekvatorun önünde yer alan dairesel kontraksiyonların çizimi için çarpı işaretlerinden, vitreus tabanının öne çekilmesi (ön PVR) için de çarpı işaretleri ile beraber dışa bakan oklardan faydalanılmaktadır. Aynı zamanda bu membranların retina yüzeyindeki yayılımları da saat kadranı cinsinden ifade edilmektedir. Böylece ekvatorun önünde ve gerisindeki membranların çeşitleri ve retinaya yayılma dereceleri ayrı ayrı ifade edilmektedir (55).

Tablo 3. Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR Sınıflandırması

Evre	Yerleşim yeri*	Yayılım [⊠]	Kontraksiyon tipi	Özellikler
EVRE A				Vitreus bulanıklığı, pigment kümeleri
EVRE B				Retina yüeyinde kırışıklık, Damar kıvrımlanmalarında artış, Retinal yırtığın kenarının kıvrılması, Vitreus hareketinin azalması
EVRE C	Arka (P)	1-12	(1)Fokal	Yıldız şeklinde kıvrımlanma
	Arka (P)	1-12	(2)Diffüz	Birleşmiş yıldız şeklinde katlantılar, optik disk görülmeyebilir
	Arka/Ön (P/A)	1-12	(3)Subretinal	Disk yakınında anüller lifler, pigmentli veya pigmentless lifler, güve yeniği görünümü
	Ön (A)	1-12	(4)Çevresel	Retinanın merkeze doğru yer değiştirmesi ile birlikte vitreus tabanının kenarı boyunca kontraksiyon, periferik retinada gerilme, posterior retinada radyal katlantılar
	Ön (A)	1-12	(5)Öne yer değiştirme	Vitreus tabanının periferik retina boyunca değişik genişliklerde öne çekilmesi, silier cismin gerilmesi, silier cismin membranlarla örtülmesi, iris retraksiyonu

*:ekvatora göre yerleşim yeri, ⊠:saat kadranı cinsinden yayılım, P: Arka (Posterior), A: Ön (Anterior)



Şekil 3. Numaralar traksiyon tipini belirtir. 1: fokal epiretinal traksiyon, 2: yaygın epiretinal traksiyon, 3: subretinal traksiyon, 4: çevresel traksiyon, 5: anterior traksiyon

Proliferatif vitreoretinopatinin sınıflandırılması hastalığın biyolojik aktivitesi hakkında bilgi vermektedir ve bu aktivite prognozu ciddi etkiler. PVR'de inflamasyonunun mevcudiyeti ve ağırlığı dikkate alınarak ve diğer bilinmeyen yeni bilgilere ulaşıldıkça sınıflama daha modifiye edilebilir (56).

1.1.6.5. PVR'de Sitokin ve Büyüme Faktörlerinin Rolü

1.1.6.5.1. Sitokinler

Sitokinler immün ve inflamatuvar olaylara katılan, hücreler arasındaki etkileşimi düzenleyen, parakrin veya otokrin etkileri olan, çoğu 20-30 kDa ağırlığında bir grup peptid veya glikoproteinlerdir (57). Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlemektedir. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (58).

Sitokinlere başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

İmmün cevap oluşumunun ilk basamağında, antijeni yardımcı lenfosite sunan hücre tarafından IL-1 ve TNF- α gibi iki önemli sitokin salgılanır. Bu sitokinler, Th

lenfositin aktivasyonunda kostimülatör olarak iş görürler. IL-1, IL-6 ve TNF- α inflamasyonda lokal ve sistemik olarak rol oynar ve bu nedenle proinflamatuvar sitokinler olarak bilinirler. Proinflamatuvar sitokinlerin belli başlı etkileri, kapiller geçirgenliğin artırılması, nötrofil, kemotaksis, kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, adezyon moleküllerinin sentezlenmesi, ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu, nöropeptit salınımı, hücre aktivasyonu ve çoğalmasdır (59).

Sitokinler gözde retina pigment epiteli, Müller hücresi, kornea epiteli ve stroma hücreleri, lens epitel hücresi ve siliyer cisim epitel hücresi tarafından üretilmektedir. PVR patogeneğinde KRB'nin bozulması ile ortama salınan sitokinler inflamatuvar evreyi başlatmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-8, IL-1 ve IL-6 gibi birçok sitokin PVR'de artmış olarak bulunmuştur (35, 36).

1.1.6.5.1.1. Tümör nekrozis faktör- α

Kaşektin olarak bilinen TNF, inflamasyonda yer alan temel sitokinlerden birisidir. TNF'in aynı reseptöre bağlanan TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki ayrı formu vardır. Aralarındaki en önemli fark kaynaklandıkları hücrelerdir. TNF- α esas olarak monosit/makrofaj ve Kupffer hücrelerinden, TNF- β ise aktive T lenfositlerde yapılmaktadır. TNF geni 6. kromozomun kısa kolunda bulunur. TNF'ler sadece lipopolisakkarid (LPS) ile değil tümör promoterleri, virüsler ve mitojenler gibi diğer uyarılarla da uyarılabilir (60, 61).

İnterlökin-1 ve TNF- α sıklıkla simültane olarak sentezlenip salgılanırlar. IL-1 ve TNF mezenşial hücrelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollajen sentezini başlatırlar. TNF'nin doğal bağışıklık ve akut iltihap yanıtının oluşumunda önemli rolü bulunmaktadır. TNF- α 'nın direkt antiviral etki, immünomodülatör aktivite, virüsle enfekte hücrelere sitotoksik etki ile apoptoz ve multipl biyolojik fonksiyonlarla birlikte inflamasyon ve hücrel immün cevapta önemli role sahip olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (57, 62).

TNF- α 'nın diğer biyolojik etkinlikleri ise şu şekilde sıralanabilir (57, 62);

- a) Ateş
- b) Hepatosit aktivasyonu
- c) Nötrofil adezyonunun artması
- d) Anjiogenez

- e) Fibroblast ve mezenşimal hücre proliferasyonu
- f) Nöronların çoğalması ve fonksiyonlarının regülasyonu
- g) T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonunun indüksiyonu
- h) Akut faz reaktanlarının sentezini uyarmak

1.1.6.5.1.2. İnterlökin-1

Timosit yanıtını arttıran ve poliklonal aktivatör olarak başlıca aktive mononükleer fagositlerden türeyen bir polipeptiddir. Çok az oranda yapısal olarak bulunur ve genellikle bir uyarı sonucu salgılanırlar. TNF- α , bakteriyel lipopolisakkaritler ve mikroorganizmalar gibi birçok uyarı IL-1 yapımını arttırmaktadır. IL-1'in salınımını kortikosteroidler ve TGF- β engellerken, lökotrienler ise arttırmaktadır (57, 62).

İnterlökin-1 hücreler üzerinde genelde uyarıcı etki yapmaktadır. Aynı genler tarafından kodlanan IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki ayrı formu vardır. Bu iki formun biyolojik etkinlikleri ve reseptör afiniteleri aynıdır ve hücrede birlikte salınsalar da hücreler arasında salgılanma oranları farklıdır. Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL-1 β 'ye aittir (57, 62). IL-1 ve TNF- α düşük dozlarda lokal inflamasyonun mediatörleri iken, yüksek dozlarda salgılandıklarında dolaşıma geçerek endokrin etkiler oluştururlar ve akut faz yanıtının en önemli uyarıcılarıdır. Damar endotel hücrelerinde, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin artmasına yol açarak nötrofil ve eozinofillerin endotele yapışmasını sağlamaktadır. IL-1 tek başına doku hasarı oluşturmakta ancak LPS uyarısı ile salgılandığında TNF- α ile oluşturulan doku hasarını arttırmaktadır. IL-1, immünglobulin üretimi, karaciğer hücrelerinde akut faz cevabı, fagosit aktivasyonu, inflamasyon, ateş ve hemotopoezde önemli rol almaktadır (63, 64).

1.1.6.5.1.3. İnterlökin-6

İnterlökin-6, çeşitli hücrelerde birçok biyolojik aktivitesi olan 26 kD'luk bir sitokindir. IL-6 geni insanda 7.kromozomun üzerinde yer almaktadır. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisiyle mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri ve aktive T hücreleri tarafından sentez edilen glikoprotein yapısında bir sitokindir (58, 61). IL-6 inflamatuvar ve immün yanıtta akut faz reaksiyonunun önemli bir mediatörüdür. Fibrinojen, hemopeksin, α -1 kimotripsin, α -2

makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olmaktadır (58, 65). T hücrelerinin çoğalma ve farklılaşması, sitotoksik T lenfositlerin farklılaşması ve natural killer hücre aktivitesinin arttırılması gibi etkileri vardır. IL-6 ayrıca makrofaj farklılaşmasının uyarılmasında rol alır ve pirojenik etkisi de vardır. IL-6 karaciğer hücrelerinde akut faz cevabı oluşturur. Hematopoeze katkıda bulunurlar, α ve β olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır (57, 62, 64). Kauffmann ve ark. PVR'li hastaların serumunda IL-6 düzeyini yüksek bulmuş ve hastalığın şiddetiyle ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir (66).

1.1.6.5.2. Büyüme Faktörleri

Ağırlıkları 4.000-60.000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücrel aktiviteyi etkileyebilen proteinlerdir. Büyüme faktörleri hücrel fonksiyonları endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalarla sağlar. Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü bulunur. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı elde edilecek sonucu belirler.

Göz; EGF, PDGF, İnsulin-like growth faktör- 1(IGF-1), TGF- α , TGF- β ve FGF gibi birçok büyüme faktörü için hedef doku konumundadır (67).

1.1.6.5.2.1. Fibroblast Growth Faktör

Fibroblast growth faktör, mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Hem asidik fibroblast growth faktör (aFGF) hem de bazik fibroblast growth faktör (bFGF) olmak üzere iki tip fibroblast growth faktör tanımlanmıştır. Bazik FGF'nin damarlanmayı uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat fazladır. Endotelial hücreler FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Her iki tip FGF de endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır. Heparinin etkilerini güçlendirir. Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır. Hasarlı retina pigment epitelinden salınır (68). Retinal hücrelerin yaşama, göç,

değişim ve çoğalması için önemlidir (69). PVR patogeneğinde diğer büyüme faktörleri ile birlikte bFGF önemli rol oynamaktadır (70-72).

1.1.6.5.2.2. Platelet Derived Growth Faktör

Platelet derived growth faktör trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur. Otuz iki bin dalton ağırlığında bir glikoprotein olan PDGF, 2 disülfid bağıyla bağlanmış bölümden oluşur. A ve B adını alan bu üniteler %56 oranında benzerlik gösterirler. AA, AB ve BB şekillerinde ifade edilen faktörün her üç formunun biyolojik aktiviteleri temelde benzer olup B ünitesi mitogenezi biraz daha güçlü uyarabilir. Tümörler, endotel hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler PDGF benzeri büyüme faktörleri salgırlar. PDGF makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksis hem de mitogenezi uyarır. PDGF, kollajen, hyalüran ve fibronektin sentezini uyarır, ayrıca kollajenaz aktivitesini artırır. PDGF fibroblastların TGF- β 'ya olan çoğalma cevabını artırır (73-76). PDGF önemli bir mitojen, kemoatraktan ve hücrel kontraksiyonda rol alan bir mediatördür. Bu özellikleriyle PVR'nin patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır (77-82). PDGF ve reseptörlerinin varlığı immünohistokimyasal olarak vasküler ve avasküler epiretinal membranlarda gösterilmiştir (83). PDGF reseptörleri retina pigment epiteli ve retinal glial hücrelerde de bulunur (84).

1.1.6.5.2.3. Epidermal Growth Faktör

Epidermal growth faktör, epitel hücreleri için potent bir mitojen olan, 6 kD ağırlığında kompakt bir polipeptittir. Birçok dokuda bulunur ve trombosit degranülasyonu sırasında salınır. 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 ECM moleküllerinin salgılanmasına ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerin çoğalmasına neden olan deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini uyarır. Reseptör fosforilasyonu, hücre göçüne yardımcı olan, hücre iskeletindeki aktinin yeniden düzenlenmesini de sağlar (85). Epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir. Proliferatif vitreoretinopati patogeneğinde EGF, RPE hücreleri için aktive edici rol oynar.

Ayrıca PVR'li hastaların cerrahi olarak çıkarılan epiretinal membranlarında EGF varlığı gösterilmiştir (86).

1.1.6.5.2.4. Transforming Growth Faktör- β

Transforming growth faktör- β , trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunur ve hasarlanan bölgeye degranülasyonla salınır. Makrofajlar tarafından kendi üretimini otokrin yolla düzenler. Ayrıca monositleri uyararak FGF, PDGF, TNF- α , IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Hemen hemen tüm hücrelerin TGF- β için reseptörü vardır ve en azından teorik olarak TGF- β ile uyarılabilirler. TGF- β , makrofajlar için kemotaktiktir, fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır. TGF- β kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısı olarak bilinir. Ayrıca kollajenazı aktive eden diğer faktörlerin uyarıcı etkisini azaltır. TGF- β fibroblastlarca fibronektin ve proteoglikan sentezini, keratinositlerce de fibronektin sentezini uyarır. Yara kontraksiyonunda rol oynar. Matrisi organize edebilme özelliği nedeni ile remodeling olayında görev yapar. TGF- β tek başına endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederken, başka bir kofaktörle birlikte anjiogenezi stimüle eder. Ayrıca epitelial hücre proliferasyonunu uyarır. Bunların dışında IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler de epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler (74, 75, 87). TGF- β düzeyleri PVR'li gözlerin vitreusunda yüksek düzeylerde bulunur ve intraoküler fibrozisin şiddetiyle ilintili olarak yükselir. PVR'de olduğu gibi, fibrozisle giden çeşitli hastalıklarda TGF- β kritik rol oynamaktadır (88-90).

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 büyüme faktörlerinin FGF, PDGF, IGF-1, TGF- β ve EGF olduğu gösterilmiştir (67, 86).

1.1.6.6. Proliferatif Vitreoretinopati Tedavi

Vitreoretinal cerrahideki gelişmelere rağmen PVR'li olguların tedavisinde hala ciddi problemler mevcuttur. Bu tabloya genel olarak baktığımızda başarısızlığın en önemli nedeni ilk müdahalede özellikle ön vitreusun temizliğinde sabırlı bir cerrahi yaklaşımın uygulanmaması, dolayısıyla buna bağlı ameliyat sonrası nükslerin sıklığıdır. PVR'de sonucu etkileyen prognostik faktörler değişik şekilde karşımıza çıkabilir. Yırtıkların sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu önemli bir faktördür. Yırtık ne kadar büyük ve sayısı fazla ise postoperatif nüks PVR riski de o oranda

artmaktadır. Çünkü proliferasyona neden olan hücrelerin yırtık bölgelerinden vitreusa geçişi artmaktadır. Ayrıca yırtıkları kapatmak için uygulanan retinopeksi de (kriyoterapi veya laser fotokoagulasyonu (LFK)), özellikle kriyo uygulaması sonucu hem kan-retina bariyeri bozulmakta ve serum elemanları ortama salınmakta hem de RPE hücreleri serbest kalıp vitreusa dağılarak ameliyat sonrası nüks PVR gelişme riskini arttırmaktadırlar (91-95). Bundan dolayı retinopeksi için kriyo yerine LFK uygulanması ameliyat sonrası PVR riskini azaltmak için daha doğru olacaktır. Membranların lokalizasyonu bir diğer önemli faktördür. Genellikle subretinal membranların çok azı retinanın yatışmasında problem oluşturmaktadır (96, 97). Arka yerleşimli preretinal membranlar da genel olarak rahat soyulmaktadır. Fakat ön vitreusta, vitreus bazında gelişen proliferasyon ciddi sorun oluşturmaktadır. Vitreus bazında oluşan sirkumferensial kontraksiyonların bütün çabalara rağmen tamamen temizlenmesi genelde mümkün olmamaktadır. Önceki operasyonların sayısı başarıyı etkileyen bir diğer faktördür. Genelde hasta daha önce ne kadar çok sayıda ameliyat geçirdiyse sonuç o kadar kötü olmaktadır. Zira her bir operasyon kendi başına travmadır ve PVR riskini arttırmaktadır.

1.1.6.6.1. PVR'de Tedavi Prensipleri

1.1.6.6.1.1. PVR'de Cerrahi Tedavi

1.1.6.6.1.1.1. Skleral Çevreleme ve Çökertme

Vitreus traksiyonu sonucu gelişen retina yırtığının yol açtığı retina dekolmanının tedavisinde prensip traksiyonun ortadan kaldırılması ve retinadaki defektin kapatılmasıdır. Skleranın retina yırtığına doğru çökertilmesi ile beraber sklera, koroid ve pigment epitel retina yaklaşıyor ve göz küresinin içindeki anatomik ve fizyolojik koşullar değişmiş olur. Genelde hafif ve orta derecedeki PVR'li olgularda yırtığın bulunup skleral çökertme ile kapatılmasıyla başarı sağlanabilir. Evre B, C1 hatta C2 PVR'li olgularda skleral çökertme retinayı yatıştırmak için yeterli olabilmektedir. Bu olgularda yırtığın skleral çökertme ile kapatılmasından sonra sürpriz şekilde tüm retinanın yatıştığı hatta mevcut traksiyonların rahatlayıp bütün retinal foldların düzeldiğini görmek mümkündür (56, 98). Daha önce yapılan bir çalışmada evre B ve C PVR'li olgularda skleral çökertme ile %89.4 anatomik başarı sağlanabileceği gösterilmiştir (98). PVR'de skleral çökertme sadece yırtığı kapatmak amacıyla değil aynı zamanda özellikle vitreus bazındaki kontraksiyonlara

bağlı kısıлып kalınlaşmış retinaya sklerayı yaklaştırmak ve retinanın daha sonra yapılacak vitrektomi ile yatışmasına yardımcı olmak amacıyla da yapılır. Bu amaçla yapılması gereken lokalize skleral çökertme değil çepeçevre uygulanan skleral çevreleme ve çökertmedir.

1.1.6.6.1.1.2. Pars Plana Vitrektomi

Ciddi PVR'li (evre C2 ve üstü) olgularda vitrektomi ve intraokuler tamponadlar kullanılmaktadır. Pars plana vitrektomide öncelikle jel vitresun özellikle vitreus bazının olabildiğince temizlenmesi önemlidir. Daha sonraki aşamada mevcut retinal traksiyonlar rahatlatılmalıdır. Bunun için öncelikle retina önü ve arkasındaki membranların temizlenmesi gerekmektedir. Anatomik başarı için özellikle ön vitreusun temizliği son derece önemlidir. Vitreus bazı ve posterior retinadaki preretinal membranların soyulabilme kolaylığı olgudan olguya farklılık gösterir. Bazı olgularda rahatlıkla soyulabilmesine rağmen bazılarında tamamen soymak nerdeyse mümkün değildir. Bu olgularda yırtık gelişme riskinden dolayı membranın parçalara ayrılıp bırakılması daha doğru olacaktır. Glaser, ameliyat proliferasyon başladıktan kısa süre sonra yapıldığında soyma işleminin çok zor olduğunu buna karşılık proliferasyonun başlamasından 4-6 hafta sonra yani aktif proliferasyonun tamamlanmasından sonra yapılan müdahalelerde membranların daha rahat soyulduğunu savunmaktadır (56). İleri PVR'li olgularda ne kadar çaba sarfedilse de periferik retinadaki tüm traksiyonların rahatlatılması genelde mümkün olmayacağından özellikle alt yarının skleral çevreleme veya çökertme ile desteklenmesi önemlidir.

Proliferatif vitreoretinopatide subretinal fibröz proliferasyon genelde bantlar şeklindedir. Nadiren membranöz yapıda veya optik sinir çevresinde halka şeklinde gelişen proliferatif bantlar olabilir. Subretinal bantlar ya da membranların çok azı retinanın yatışmasını engellemekte bundan dolayı da çok azında müdahale gerekmektedir. Traksiyon oluşturan subretinal bantlar ise bant üzerinde bir noktadan diatermi ile retinal delik oluşturulup kesilerek bırakılabilir ya da forsepsle uzaklaştırılır (96). Buna karşın optik sinir çevresinde halka şeklinde oluşmuş subretinal proliferasyonların mutlaka temizlenmesi gerekmektedir. Bunun için geniş retinotomiye ihtiyaç vardır. Bu durumda retinotomi olabildiğince periferden ve sirkumferensiyel tarzda yapılmalıdır (99, 100)

1.1.6.6.1.1.3. Retinotomi ve Retinektomiler

Membranların soyulmasına rağmen retina yatışmazsa ikinci aşamada skleral çevreleme ve çöktürme uygulanarak özellikle alt yarıda kısalmış kalınlaşmış retinanın yatışmasına yardımcı olunur. Bazı olgularda retinanın parenkim değişikliklerine bağlı kendi içinde yoğun bir kontraksiyon sonucu kısalması ve kalınlaşması söz konusudur. Bu durumda retinayı yatıştırmak için skleral çöktürme yanısıra gevşetici retinotomi veya retinektomilere ihtiyaç vardır. Bu amaçla çok değişik gevşetici retinotomi teknikleri önerilmiştir (100).

Retinotomi önündeki retina yatıştırılıp LFK yapılabileceği gibi genelde önde kalan retina kısmı çok geniş değilse tamamen vitrektomi probu ile uzaklaştırılmalıdır. Retinektomi sonrası geçiş alanda RPE açıkta kaldıysa hipotoni gelişme riski mevcuttur. Aynı şekilde ekvator gerisinde tüm membranların soyulmasına rağmen gergin kalınlaşmış yatışmayan retina varsa posterior gevşetici retinotomiler yapılabilir. Bu teknik olarak daha kolaydır. Retinal inkarserasyonlar bir diğer retinotomi endikasyonunu oluşturmaktadır. Skleral çöktürmeye rağmen yatışmayan olgularda inkarserasyon arkasından yarım ay şeklinde retinotomi yapılarak mevcut retinal foldlar ve traksiyonlar rahatlatılır (100). Diğer yandan nokta şeklinde ve daha arka yerleşimli inkarserasyonlarda inkarserasyonun tam ortasına diatermi uygulanıp retina pensetle hafifçe çekilirse tüm retina serbestleşir, foldlar düzelir ve retina yatışır. Böylece inkarserasyon etrafında çepeçevre yapılacak retinotomiye göre çok daha dar alanda retinal defekt oluşur. Aslında genel prensip olarak retinotomi ve retinektomilerden olabildiğince kaçınılmalı ve diğer yöntemlerle retina yatıştırılamıyorsa (skleral çöktürme ve membranların soyulması) son çare olarak retinotomiye başvurulmalıdır.

1.1.6.6.1.1.4. Retinanın Yatıştırılması ve Retinopeksi

Bütün bu işlemler yapıp retina tamamen serbestleştirildikten sonra sıra retinanın yatıştırılıp yırtık çevrelerine retinopeksi uygulanmasına gelmektedir. Bu aşamada dekole retinanın yatıştırılmasında değişik yöntemler kullanılabilir. Arka kutupta retinal yırtığı olan olgularda mevcut yırtıktan veya yırtık olmadığında papilla üst nazalinden yapılacak retinotomiden ya da uzun silikon uçlu kanülle anterior yırtıktan arka kutba doğru girilerek hava sıvı değişimi yapılır ve subretinal sıvı bu retinotomilerden aspire edilerek retina yatıştırılır (101-104). Retinanın

yatıştırılmasından sonra mevcut bütün yırtıkların çevresine retinopeksi uygulanmalıdır. Retinopeksi genellikle LFK ile yırtık çevresine 2-3 sıra olacak şekilde uygulanır. Retinal traksiyonlar tamamen rahatlatıldıysa 2-3 sıra LFK koryoretinal yapışma için yeterli olacaktır. Aşırı LFK uygulanırsa hem postoperatif nüks PVR (daha çok premaküler membran oluşumu şeklinde) hemde özellikle skleral çevreleme bölgesine yapılan yoğun LFK'da hipotoni oluşumu gündeme gelecektir (105).

1.1.6.6.1.1.5. İntraoküler Tamponadların Uygulanması

Sonraki aşamada intraoküler tamponadlar kullanılarak yırtık çevrelerinde kalıcı yapışıklık oluşana kadar retinanın yatışık kalması sağlanır. İntraoküler tamponad olarak genleşebilen uzun süreli gazlar veya silikon yağı kullanılır. Birçok çalışmada silikon yağı kullanımı ile başarılı anatomik sonuçlar bildirilmiştir (106-108).

Gazlarda erken postoperatif dönemde göz içi basıncı yükselmelerini engellemek için vitreusta genleşmeyen hava/gaz oranını elde etmek önemlidir. Bu oran SF6 için %18-20, perfloropropan (C3F8) için %14-15'tir. Kullanılacak tamponad tercihinde en önemli faktör cerrahın alışkanlıklarıdır. Silikon çalışma grubunun yaptığı araştırmada anatomik ve görsel başarı açısından silikon-C3F8 arası anlamlı fark bulunmazken, SF6 ile elde edilen başarının silikona göre daha düşük olduğu saptanmıştır (109, 110). Sonuçta SF6'nın gözde kalış süresi daha kısa sürdüğü için PVR'yi engelleme şansının daha az olduğu buna bağlı başarı oranının düştüğü dolayısıyla kullanılacak tamponadın en az 2-3 ay süre ile gözde kalmasının önemli olduğu yorumu getirilmiştir (109, 110). Silikon yağı alımının zamanlaması konusunda cerrahlar arasında görüş birliği yoktur. Teorik olarak retina yatışık korioretinal skar dokusu oluşuktan sonra retinal traksiyonlar yoksa silikon yağı alınmalıdır. Bu koşullar altında, bazı cerrahlar intravitreal enjeksiyondan 3-6 ay sonra silikon yağını geri almayı önerirken (106, 111) bazı cerrahlar ise 6 ila 30 ay arasında beklemeyi önerirler (112, 113). Sadece 6-8 hafta beklemenin yeterli olacağını iddia edenler de bulunmaktadır, keza bu görüştekiler 6-8 haftanın proliferatif sürecin durulup korioretinal adezyonların oluşması için yeterli bir süre olacağını söylemektedirler (114).

Sonuç olarak bütün her şeye rağmen PVR'de en iyi şartlarda bile başarı oranları çok yüksek değildir. Başarıyı etkileyen en öncelikli faktörlerin başında nüks PVR gelmektedir. Yapılan çalışmalarda genelde %70-75 oranında anatomik başarı bildirilmiştir (106, 111-120). Buna rağmen görsel başarı ise çok daha düşüktür. Silikon çalışma grubu C3F8 tamponadı uygulanan gözlerde %73, silikon uygulanan gözlerde %64 oranında anatomik başarı bildirirken olguların sadece %25'inde 20/200 den daha iyi görme elde etmişlerdir. Nükslerden dolayı olguların %16-60'ı birden fazla ameliyata ihtiyaç duymaktadır (110, 112, 116, 117, 121). Dolayısıyla bu olgularda PVR'yi tedavi etmenin yanısıra PVR gelişmesini de engellemek gerekmektedir. Bu konuyla ilgili olarak üzerinde çalışılan farmakolojik ajanlar henüz rutin klinik kullanıma girmese de gelecek için ümit vermektedir.

1.1.6.6.1.2. PVR'de Farmakolojik Tedavi

1.1.6.6.1.2.1. Antiinflamatuvar İlaçlar

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin inflamasyonu baskıladıkları yıllardır bilinmektedir. İntravitreal kortikosteroid uygulamasının göz içi proliferasyonu engellediği Machemer ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Triamsinolon, inflamatuvar reaksiyonları baskılayıcı özelliği ile göz içi inflamasyon ve reaksiyonlarında kullanılmaktadır. PVR'nin medikal tedavisinde antiinflamatuvar olarak kullanılan kortikosteroidler kan-retina bariyerini stabilize ederek inflamasyon mediatörlerinin geçişini azaltırlar, ayrıca TNF- α ve IL-1 ekspresyonunu ve T-lenfosit proliferasyonunu önlerler. PVR'nin erken dönemlerinde göz içine verildiklerinde RD gelişimini önleyebilirler. Erken dönemde intraoküler uygulamada etkisi sistemik uygulamadan fazladır, nedeni intraoküler uygulandığında direkt mitozun engellenmesi ve çevre dokuda inflamatuvar reaksiyonun baskılanmasıdır. 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 (123). İntravitreal sürekli salımlı 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 (124).

1.1.6.6.1.2.2. Antiproliferatif ilaçlar

1.1.6.6.1.2.2.1. 5-Fluorourasil

5-Fluorourasil insanlarda kullanımı en geniş ölçüde çalışılmış antiproliferatif ilaçtır (125-127). Bununla birlikte bu ilacın birçok yan etkiye sahip olması ve ilacın gerçek klinik etkinliği hakkında şüpheler bulunması klinikte kullanım girişimlerini sınırlandırmıştır. Bir antimetabolit olan 5-FU, floridli pirimidindir yani bir pirimidine analogudur ve geri dönüşümsüz olarak timidilat sentetaz enzim inhibisyonu ile DNA sentezini inhibe eder. 5-FU'nun etkisi döneme özgüdür ve özellikle S fazında etkilidir. Molekülün maksimum etkinliği istirahatteki hücrelerden çok hızlı proliferasyon olan hücreler üzerinde görülmektedir (125). Yüksek dozlarda 5-FU'nun kornea opasifikasyonu, fotoreseptör dış segment ve ribozom kaybı ve elektoretinografide b-dalga kaybı gibi yan etkileri mevcuttur (128). Antiproliferatiflerin intraoperatif olarak tek doz halinde vitreus içine verilmesi durumunda en önemli problemlerden biri ilacın yeterince uzun süre göz içinde kalamamasıdır.

Tavşanlarda intravitreal serbest 5-FU injeksiyonu traksiyonel RD gelişme oranını %90'dan %55'e indirirken lipozom kaplı 5-FU ile bu oran %32'de kalmış ve toksisite izlenmemiştir (129). Olumsuz yönleri ise 2 hafta kadar oftalmoskopik görüntü netliğini bozması ve göz içinde migrasyon göstermesi olarak bulunmuştur (129, 130).

Birçok yan etkiye sahip olması ve ilacın gerçek klinik etkinliği hakkında şüpheler bulunması klinikte kullanım girişimlerini sınırlandırmıştır.

1.1.6.6.1.2.2.2. Antrasiklinler

Antrasiklinler antibiotikler grubuna dahil olan antiproliferatif ajanlardır. Hücre siklusundan bağımsız olarak proliferasyonu ve migrasyonu durdururlar. DNA'ya bağlanarak replikasyon ve transkripsiyonu önleme, serbest radikal oluşumu, membran etkileri ve metal iyon şelasyonu gibi etki mekanizmaları vardır. Aynı zamanda RPE hücreleri üzerinde apoptotik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (131). Daunomisin (daunorubisin) deneysel PVR tedavisinde en yüksek potense sahip, ancak güvenli doz aralığı en dar olan antrasiklin grubu ilaçlardan biridir. Tavşanlarda intravitreal 9 nmol daunomisinin RD insidansını %50 azalttığı, ancak 30 nmol ve

üzerindeki dozlarda retinal toksisitenin ortaya çıktığı ve hatta 9 nmol ile dahi fotoreseptör dış segmentlerinde değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir (132-135). Wiedemann ve ark. (136) travmatik PVR'li hastalarda intravitreal olarak silikon yağı veya gaz enjeksiyonu öncesi 15 hastada daunomisin infüzyonu kullanmışlar ve 14'ünde anatomik başarı sağlamışlar, hastalarının tamamında görme keskinliğinde postoperatif artma gözlemlemişlerdir. Wiedemann ve ark. (137) başka bir kontrollü, multisenter, randomize çalışmasında adjuvan daunorubisin tedavisinin ciddi PVR'li 282 olguda, tedavi grubunun %62.7'sinde, kontrol grubunun ise % 54.1'inde ilk operasyon sonunda anatomik başarı sağladığı fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir. Olguların postoperatif görme keskinlikleri ve komplikasyonlar yönünden farklı olmadıklarını, bununla beraber tedavinin reoperasyon sayılarını azaltmada etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

1.1.6.6.1.2.2.3. Metotreksat

Folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve riboksi nükleik asit (RNA) sentezi için gerekli pürin bazlarının sentezini durdurur. S fazındaki hücreler için sitotoksiktir. Tavşan RPE hücrelerinin ve kornea fibroblastlarının proliferasyonunu %19 oranında inhibe edebildiği gösterilmiştir (138).

1.1.6.6.1.2.2.4. Mitomisin-C

İnsan RPE hücre proliferasyonu üzerinde doza bağımlı bir antiproliferatif etkisi vardır. DNA'yı çapraz bağla alkilleyerek sentezini bozan, antibiotikler grubundan bir ilaçtır. Hücre siklusunu S ve G2/M fazlarında durdurur. Daha yüksek dozlarda apoptotik hücre ölümünü indükler. Tavşanlarda 1 mg dozunda toksik olmadığı gösterilmiştir, ancak hücre yaşayabilirliği üzerindeki belirgin etkileri nedeniyle retinal toksisitesinin yüksek olabileceği düşünülmektedir (139).

1.1.6.6.1.2.2.5. Diğer antiproliferatif ajanlar

Karmustin (BCNU)

Nitrozürelere grubundan bir alkilleyici ajandır. Bir mililitre silikon yağı içinde 10 mg BCNU enjeksiyonu ile tavşanlarda RD insidansında %46 oranında azalma bildirilmiştir. Ancak düşük dozlarda dahi retinada histopatolojik olarak dezorganizasyon saptanmıştır (140).

Sitozin arabinozid (ARA-C)

Antimetabolitler grubundan bir pirimidin analogudur. DNA sentez ve onarımını bozar. Lipozom içinde tavşanlarda traksiyonel RD oranını kontrollere göre %46 oranında azaltılabilmektedir (141).

Tiotepa

Sitostatik alkilleyici bir ajandır. İn vitro RPE hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve Tip I kollajen ağında kontraksiyonu azalttığı gösterilmiştir (142, 143).

Etoposid (vp16)

Bitkisel kökenli bir antiproliferatif ajandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Primatlarda vitrektomi infüzyon sıvısında 5-FU, tiotepa ve vinkristin ile 40 mg/ml konsantrasyonunda kullanıldığında retinal toksisite izlenmemiştir (143).

Vinkristin

Bitkisel kaynaklıdır. Mitozun metafaz aşamasında mikrotübüllerden oluşan mitoz içciklerinin oluşumunu önler. Primatlarda 5-FU ile kombine edilerek infüzyon sıvısında verilen 0.02 mg/ml vinkristin güvenli bulunmuş ancak konsantrasyon 0.1 mg/ml'ye yükseltildiğinde toksik etkiler gözlenmiştir (143).

Taksol

Bir çeşit mikrotübül stabilizatörü ve fibroblastların replikasyon, migrasyon ve kontraksiyon inhibitörü olan taksolün deneysel PVR modellerinde traksiyonel dekolmanı azalttığı gösterilmiştir (144).

Topoizomeraz I inhibitörleri

Camptothecin ve β -lapachone klasik stabil bir DNA-topoizomeraz kompleksinin oluşmasına neden olur ve serbest DNA oluşumunu önlerler. RPE hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü indükler.

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 analoglarının da RPE hücre proliferasyonunu inhibe edici etkileri gözlenmiştir (145-156). Bunlardan ginkgo biloba, herbimisin A, somatostatin

analogları ve radyoterapi tavşanlarda denenmiş, diğerleri ise sadece in vitro ortamlarda çalışılmıştır.

1.1.6.6.1.2.3. Ekstrasellüler Matriks Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar

a. D-penisillamin

Metal intoksikasyonlarında kullanılan şelatör bir ajandır. Ekstrasellüler mesafede prokollajen molekülünün kollajene çapraz bağlanmasını önler. Deneysel travmatik PVR'de intaoküler inflamasyonu azalttığı, ancak düşük dozda RD insidansını artırdığı bildirilmiştir (157).

b. Kolşisin

İntrasellüler prokollajenin ribozomal sentezini inhibe eder. Ayrıca sentezlenmiş prokollajenin ekstrasellüler mesafeye sekresyonunu önler. Hücre içindeki mikrotübülleri parçalayarak hücre proliferasyon ve migrasyonunu önler. Tavşanlarda oral kolşisinin RD gelişimini %74'den %30'a düşürebildiği gösterilmiştir (158).

c. Argatroban

Spesifik bir trombin inhibitörü olan argatroban tavşanlarda vitrektomi ve lensektomi sonrası infüzyonu ile ön kamara, pupil ve ön vitreusta postoperatif fibrin oluşumunu azalttığı gözlenmiştir (159).

c. Heparin

Antitrombotik ve fibronektin bağlayıcı etkilerinin yanısıra büyüme faktörlerine bağlanarak skleral fibroblastların ve RPE hücrelerinin proliferasyonunu önler. İntravitreal heparin infüzyonu ile postoperatif fibrin oluşumu önlenilmekte, ancak intraoperatif hemoraji insidansı artmaktadır (160).

d. Prinomastat (Ag3340)

Matriks metalloproteinazlardan MMP-2 ve MMP-9'u selektif olarak inhibe eden prinomastat RPE aracılı kollajen jel kontraksiyonunu da doza bağımlı olarak bloke etmektedir (161).

1.1.6.6.1.3. Gen Tedavisi

Schubert ve ark.'nın (162) bir çalışmada insan RPE hücreleri retrovirüs yoluyla verilen ve aynı zamanda intihar geni olarak da bilinen 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.

1.1.6.6.1.4. PVR Tedavisinde Diğer Çalışmalar

All transretinoik asid (all-RA) ve 13-cis-retinoik asidin (cis-RA) tamamen olmasa bile RPE proliferasyonu inhibisyonu (inhibisyon oranı %89-90) yaptığı ve belirgin sitotoksitesi olmadığı hayvan modelinde gözlemlenmiştir (163).

Askorbik asitin vital adult retina pigment epitel hücreleri üzerinde doza bağımlı etkiye sahip olduğu ve inkübe edilen adult retina pigment epitel hücrelerini reversibl olarak 2 mmol konsantrasyonun üzerine çıktığında inhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu sonucun PVR tedavisinde yeni ufuklar açabileceği düşünülmektedir (164).

Bir lineer akseleratör yardımıyla elektronlarla radyasyon uygulaması deneysel çalışmalarda iyi sonuçlar vermiş (165) fakat insanlar üzerindeki sonuçları çok etkili bulunmamıştır (166).

Birçok spesik antiproliferatif, antiinflamatuvar ajan in vitro olarak araştırılmaktadır. İnterleukin-4 aktive makrofajlardan inflamasyon ve proliferasyon için salınan önemli mediatörlerin salınımını bloke etmede etkin bir ajan olarak gösterilmiştir (167).

Nilvadipine gibi kalsiyum antagonistleri DNA sentezinde önemli bir komponent olan kalsiyumun intraselüler artışını önleyip antiproliferatif bir ajan olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (168).

Genleri, membranları ve kromozomal proteinleri zarara uğratarak hücre proliferasyonunu baskıladığı bilinen hipertermi yine deneysel çalışmalarda, RPE hücrelerinde hücre proliferasyonunu önlediği gözlemlenmiştir (169).

Güçlü bir immüsupressan olan takrolimusun deneysel çalışmada PVR gelişimini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu etkisini hem antiinflamatuvar hem de antiproliferatif etki ile gösterdiği düşünülmüştür (170).

İnterferon- γ 'nın in vitro çalışmalarda PDGF, EGF ve FGF gibi insan fibroblastları üzerindeki çeşitli faktörlerin mitojenik etkilerini azalttığı kanıtlanmıştır (171). Buna ek olarak spesifik bir PDGF antagonisti olan trapidilin glial hücre proliferasyonunu etkin bir biçimde kontrol edebildiği (172) ve yine bir tripanosidal

ilaç olan suraminin birçok büyüme faktörünün kendi reseptörlerine bağlanmalarını önleyerek hayvan deneylerinde deneysel PVR'yi önlediği gösterilmiştir (173).

Günümüze kadar pek çok ajan PVR profilaksisi için in vitro ve in vivo olarak denenmiştir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda kullanılan ajanların retinal ve oküler toksisitesi nedeniyle kullanımları kısıtlı kalmıştır. Bu durum, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmaya yönlendirmiştir. Oküler ve sistemik toksisitesi olmayan ve PVR'yi engelleyebilecek ideal farmakolojik ajanın bulunması için geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

1.1.7. İnfliksımab

İnfliksımab, spesifik olarak TNF- α 'yı hedef alan bir şimerik IgG1 κ monoklonal antikorudur. Ortalama molekül ağırlığı 149.100 daltondur. İnfliksımabın Fc bölgesi insan protein yapısında iken, Fab bölgesi fare kökenlidir. TNF- α 'nın hem solubl hemde transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanır böylece reseptörlerinin TNF- α 'ya bağlanmasını inhibe ederek etkisini nötralize eder. Ek olarak infliksımabın kompleman fiksasyonu yada antikor bağımlı sitotoksosite yoluyla, TNF- α üreten hücrelerin lizisine neden olduğu, in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. TNF- β 'ya (lenfotoksin- α) bağlanmaz. TNF- α blokajı nedeniyle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır, endotelial hücre geçirgenliğini inhibe ederek lökosit göçünü önler, lökosit ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder ve nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller. İnfliksımab; fibroblast, endotel hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler ve epitelyal hücrelerin bioaktivitesini inhibe eder (174).

İnfliksımab, FDA tarafından ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, çocukluk çağı Crohn hastalığı, psöriazis, psöriatik artrit, romatoid artrit (RA) ve ülseratif kolit için endikasyon almış bulunmaktadır. Tedaviye refrakter üveit, Behçet hastalığı ile ilgili panüveitlerde, RA, psöriazis, sistemik vaskülitler, sarkoidoz ve Crohn hastalığında intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Üveit hastalarındaki klinik etkilerini, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın blokajına bağlı olarak inflamatuvar mediatörlerin serum düzeylerini azaltma, lenfosit göçünü engelleme ve vasküler endotelial büyüme faktör düzeylerini düşürme gibi çeşitli yollarla gösterdiği düşünülmektedir (174). Yüksek doz sistemik steroid tedavisine cevapsız periferik ülseratif keratitli yaşlı bir hastada tekrarlayan intravenöz infliksımab

tedavisi ile ülserin iyileştiği bildirilmiştir (175). Yine Mooren ülserli tekrarlayan korneal perforasyonlar gelişen, konvansiyel immüsupresyon tedavisine cevapsız bir hastada intravenöz infliksimab tedavisi ile başarı sağlandığı görülmüştür (176).

Tümör nekrozis faktör- α inhibisyonu farelerde iskemik retinopatide neovaskülarizasyonu azaltır (177). Anti-VEGF ilaçlara cevapsız neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda tekrarlayan intravitreal infliksimab enjeksiyonu ile hastalarda düzelme görülmüştür (178). Olson ve ark. (179) ratlarda oluşturdukları koroidal neovasküler membran (KNV) modelinde intravitreal infliximabı 0.15 mg/ml, 1.5 mg/ml, 15 mg/ml dozunda uygulamış ve 1.5mg/ml - 15mg/ml dozunda sırasıyla %11-%68 oranında KNV büyümesini engellediğini göstermişlerdir. Tek doz infliksimab eneksiyonunun 118 μ g/ml'lik serum konsantrasyon düzeyi oluşturduğu ve ortalama yarılanma ömrünün 8,5-9 gün olduğu bildirilmiştir.

1.1.8. Oktreotid

Somatostatinin sentetik bir analogudur. Oktapeptid yapısındadır. Doğal hormona göre etki süresi daha uzun ve potansiyel etkisi daha yüksektir. Büyüme hormonu sekresyonunun inhibisyonunda somatostatinden 20 kez daha güçlüdür ve akromegalinin tedavisindeki kullanımı iyi bilinmektedir (180). Büyüme hormonunun salgılanmasını regüle etmekten başka ön hipofizden trotiropin, prolaktin ve daha az derecede de adrenokortikotropin salgılanmasını engellediği saptanmıştır. Oktreotid ayrıca T hücre proliferasyonunu azaltarak mitozu inhibe etmekte ve immun sistemi baskılamaktadır. Direkt antiproliferatif etkisi de mevcuttur. 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 kontraktilitesini ve besinlerin emilimini engellemektedir (181-183).

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 (182, 184- 190).

Deneysel kornea neovaskülarizasyon modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda oktreotidin neovaskülarizasyonu engelleyici etkisi olduğu gösterilmiş ve korneada

neovaskularizasyonla 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 (191-193).

Glokom cerrahisinde ise oktreotidin yara iyileşmesini kortikosteroidler ve mitomisine benzer şekilde azalttığıın gösterilmesi ilacın glokom cerrahisinde kullanımını gündeme getirmiştir (194).

Yapılan deneysel çalışmalarda somatonerjik 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 RPE hücrelerini ve büyüme faktörleri tarafından indüklenen koryokapiller endotel hücrelerini inhibe ettiği ve retinal neovaskularizasyonu 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 (195-200). Bir çalışmada ağır nonproliferatif diabetik retinopati veya erken proliferatif diabetik retinopatili toplam 22 hastaya konvansiyonel diabet tedavisine veya ilave olarak subkutan enjekte edilen oktreotid grubuna randomize edilmiştir. Oktreotid grubunda bir hastaya panretinal fotokoagulasyon gerekirken, diğer grupta 9 gözde fotokoagulasyon uygulanmıştır (201).

1.1.9. Deneysel PVR Modelleri ve Dispase

Proliferatif vitreoretinopati gelişimi günümüzde retina dekolman cerrahisi sonrası başarısızlığın en önemli nedenlerindedir. PVR'nin tedavisinde başarıyı artırabilmek için hastalığın hücrel ve moleküler düzeydeki temel mekanizmasını çözmeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Bu amaçla yeni tedavi yöntemleri geliştirmeyi hedefleyen in vivo ve in vitro birçok deneysel PVR modeli üzerinde çalışılmıştır (202). İn vitro yapılan çalışmalarda RPE hücrelerinin proliferasyonu için ya enükle edilmiş hayvan gözlerinin vitreusu yada organ kültürlerindeki retina eksplantları kullanılmıştır. Diğer bir modelde ise fare organ kültürlerinde yaşatılan

retinal eksplantlar PDGF'ye maruz bırakılarak, PDGF'nin glial hücreler üzerindeki proliferatif etkisi kaydedilmiş ve retinal kontraksiyonla ilişkilendirilmiştir (203-205).

Labrador retriever köpeğinde gelişen kalıtsal retinal displazisi, vitreal traksiyon sonrasında yırtıklı retina dekolmanı gelişimi ve proliferatif sürece girmesi yönünden spontan bir PVR modeli oluşturmaktadır (206). Bu köpeklerde yapılan çalışmalarda dekolman retina üzerinde geç dönemde retina pigment epitel hücreleri, silier epitel ve glial hücrelerden oluşan fibrosellüler membran oluşumu tespit edilmiştir (206). Köpekte rastlanan PVR modeli, insandaki postoperatif patolojiden bir miktar ayrılmakla beraber tek spontan modeli oluşturmaktadır. Lensektomi ve vitrektomiyi takiben ekvator hizasında alt nazal ve alt temporal kadranlarda endodiatermi ile retina deliği geliştirilerek elde edilen deneysel PVR modeli sık olarak çalışılmıştır (207). Daha sık olarak kullanılan bir diğer yöntem ise intravitreal olarak optik disk önüne fibroblast veya trombosit enjeksiyonu olmuştur (208). Retinotomi ve parsiyel vitrektomi veya retinal kriopeksi ile de PVR modeli oluşturulmuştur.

Dispase, *bacillus polymyxa*'dan elde edilen nötral bir proteazdır. Deneysel çalışmalarda hücre toplama ve doku ayrıştırılmasında kullanılan dispase RPE'yi bazal membrandan ayırır. Vitreoretinal yüzeyde adezyonda önemli yeri olan ve İLM'nin komponenti olan Tip IV kollejen ve fibronektini selektif olarak yıkar. RPE hücrelerinin devamlılığında önemli bir yer tutan bazal membranın ayrılması ile RPE hücreleri vitreus boşluğuna dökülerek, vitreusta kontraktıl membranlar ve retina dekolmanı oluşturarak PVR benzeri tabloya yol açarlar. Dispase'in ekstraselüler matriks üzerine etkisi doğal matriksmetallopreteinazlara benzer olabilir, ayrıca yara iyileşme sürecinde PDGF salınımı, plazminojen plazmin sisteminin aktivasyonunu ve fibrin oluşumunu başlatabilir. Dispase modelinde PVR gelişiminden multipl yollar ve etkileşimler sorumlu tutulmuştur. PVR geliştirmede etkin dozun 0.05-0.07 U olduğu ve gelişim süresinin de ortalama 8-10 hafta olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dispase ile oluşturulan PVR modeli Frenzel ve ark. tarafından geliştirilmiş, tüm pahalı ve ileri teknoloji gerektiren modellere alternatif bir yöntemdir. Uygulamasının kolay ve ucuz olması bu yöntemi avantajlı kılmaktadır (209-211).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Patoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarının katkıları ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları ortalama 500 gram olan 28 adet pigmente kobayın tek gözü kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu.

2.1. Deney Grupları

Denekler her grupta yedi kobay olacak şekilde randomize olarak 4 gruba ayrıldı;

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Sham grubu (PVR geliştirilen grup)

Grup 3: İnflksimab grubu (PVR geliştirilip, inflksimab uygulanan grup)

Grup 4: Oktreotid grubu (PVR geliştirilip, oktreotid uygulanan grup)

2.2. 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.

2.3. 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 1mg/0.1ml oktreotid olacak şekilde serum fizyolojik yardımıyla hazırlandı. Konsantre toz halinde bulunan inflksimab (Remicade® 100 mg flakon; Schering Plough Co, County Cork, İrlanda) serum fizyolojik ile 1mg/0.1 ml olacak şekilde hazırlandı. Toz halinde 2 mg dispase içeren flakon ise (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Almanya) 0.1 mililitrede 0.07 IU dispase olacak şekilde serum fizyolojik yardımıyla hazırlandı. İlaçların hazırlanması esnasında sterilizasyon kurallarına uyuldu. Endoftalmi profilaksisi 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 serum fizyolojik ile yıkandı.

Oktreotid ve infliksimab grubundaki kobayların sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G iğneli enjektör ile girildi ve 0.1 ml vitreus aspire edildi (vitreus tap). Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan oktreotid grubuna 0.07 IU/0.1 ml dispase ve 1mg/0.1 ml oktreotid intravitreal olarak enjekte edildi. İnfliksimab grubuna ise aynı metodla 0.07 IU/0.1ml dispase ve 1mg/0.1 ml infliksimab intravitreal enjekte edildi. Vitreus tap işlemiyle göz içinde oluşacak 0.2 ml volüm etkisini minimize etmek amaçlandı. Oktreotid ve infliksimabın vitreusta kalış sürelerinin ortalama 35-40 gün olduğu dikkate alınarak, bu süre içerisinde toplam iki kez intravitreal enjeksiyon yapıldı. Oktreotid ve infliksimabın ilk enjeksiyonu dispase ile eş zamanlı yapılırken, ikinci enjeksiyon ilk enjeksiyondan 35 gün sonra uygulandı (212-215).

Sham grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G enjektör ile girilerek aynı metodla 0.1 ml vitreus tap işlemi uygulandı. Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 IU/ 0.1 ml dispase ve 0.1 ml serum fizyolojik solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. Serum fizyolojik enjeksiyonuyla tedavi grubuna benzer şekilde göz içerisine 0.2 ml volüm verilmesi amaçlandı. 35. günde tedavi gruplarına benzer şekilde aynı işlem 0.1 ml serum fizyolojik kullanılarak tekrarlandı.

Sham ve tedavi gruplarındaki deneklerin gözünde enjeksiyonla oluşan mekanik etkiyi kontrol grubunda da sağlamak amacıyla kontrol grubundaki yedi kobayın sağ gözüne aynı yöntemle 0.1 ml vitreus tap yapıp 0.2 ml serum fizyolojik intravitreal olarak enjekte edildi. 35. günde tedavi gruplarına benzer şekilde aynı işlem 0.1 ml serum fizyolojik kullanılarak tekrarlandı.

Tüm gruplarda dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli süre olan 10 hafta (70 gün) boyunca beklenildi (210, 211).

2.4. Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme

Onuncu haftanın bitiminde 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 geçen sagittal düzlem doğrultusunda iki parçaya ayrıldı. Parçalardan biri

hematoksilen-eozin boyama yöntemiyle incelenmek üzere %10'luk formaldehit solusyonuna konuldu. 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 hematoksilen-eozin boyalı preparatlar ışık mikroskobunda (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 içsi hücrelerin varlığı epiretinal membran oluşumu olarak yorumlandı ve epiretinal membrandaki kontraktilitenin neden olduğu çekilmeler retinal fold olarak değerlendirildi. Fotoresptör hücrelerinin polarite kaybı fotoresptör hücrelerde bozulma, ganglion hücre nükleuslarının büzülmesi ve bazofili artışı ise ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı olarak değerlendirildi (216).

2.5. 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 ependorf tüplerine konuldu ve derin dondurucuda -80°C'de biyokimyasal inceleme gününe kadar muhafaza edildi. Derin dondurucudan çıkarılan dokuların soğuklukları muhafaza edilerek cam tüplere aktarıldı. Doku örneklerinin gramı başına 9 ml 0.01M fosfat tamponu olacak şekilde eklendi (1:9; w/v). Tüm prosedürler +4°C'de sürdürüldü ve ardından üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde Bullet Blender doku Homojenizatörü (Next Advanced Inc, Averill Park, NY) kullanılarak homojenizasyon işlemi gerçekleştirildi. Homojenize örnekler +4°C'de 1500 xg'de 10 dakika santrifüj edilerek üstteki süpernatantı alındı ve tekrar santrifüj edilerek temiz bir lizat oluşturuldu. Homojenize edilmiş retina dokusundaki, TNF- α , IL-1, IL-6, PDGF ve TGF- β düzeyleri Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle ölçüldü. TNF- α (Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012, ABD), IL-1 β (Boster biological Technology, Ltd), IL-6 (Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012, ABD), PDGF-AB (Boster biological Technology, Ltd), TGF- β 1 (Boster biological Technology, Ltd) kitleri kullanılarak retinadaki düzeyleri (pg/ml) belirlendi.

2.6. İstatistiksel Analiz

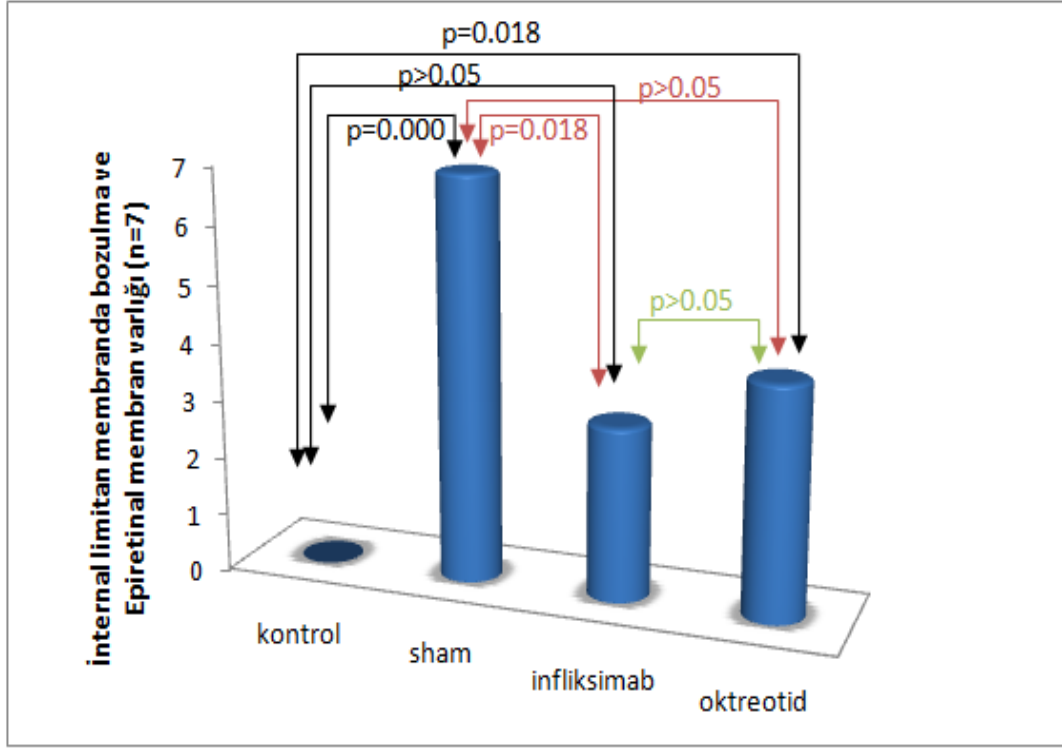
Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 16 (SPSS 16.0, Chicago, IL, ABD) paket programı ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis Varyans Analizi yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Mann Whitney U testi uygulandı. Katagorik veriler için Chi-Square testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerin çizimi Windows 2008 işletim sistemi ile yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Histopatolojik İnceleme Sonuçları

Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preparatlarda yapılan histopatolojik incelemede; internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu kontrol grubundaki yedi denekten hiçbirinde saptanmazken (%0), sham grubundaki yedi deneğin tümünde (%100), infliksimab grubunda yedi deneğin üçünde (%42.9), oktreotid grubunda ise yedi deneğin dördünde (%57.1) mevcuttu. Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri histopatolojik olarak karşılaştırıldığında internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p=0.000$). İnfliksimab grubu, kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında; infliksimab grubundaki internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.018$, $p>0.05$). Oktreotid grubu, kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında oktreotid grubunun internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu açısından sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalma gösterdiği ve bu oranın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu izlendi ($p>0.05$, $p=0.018$). İnfliksimab grubu ile oktreotid grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Histopatolojik bulgular tablo 4'de özetlenmiş olup, epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından şekil 4'de gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

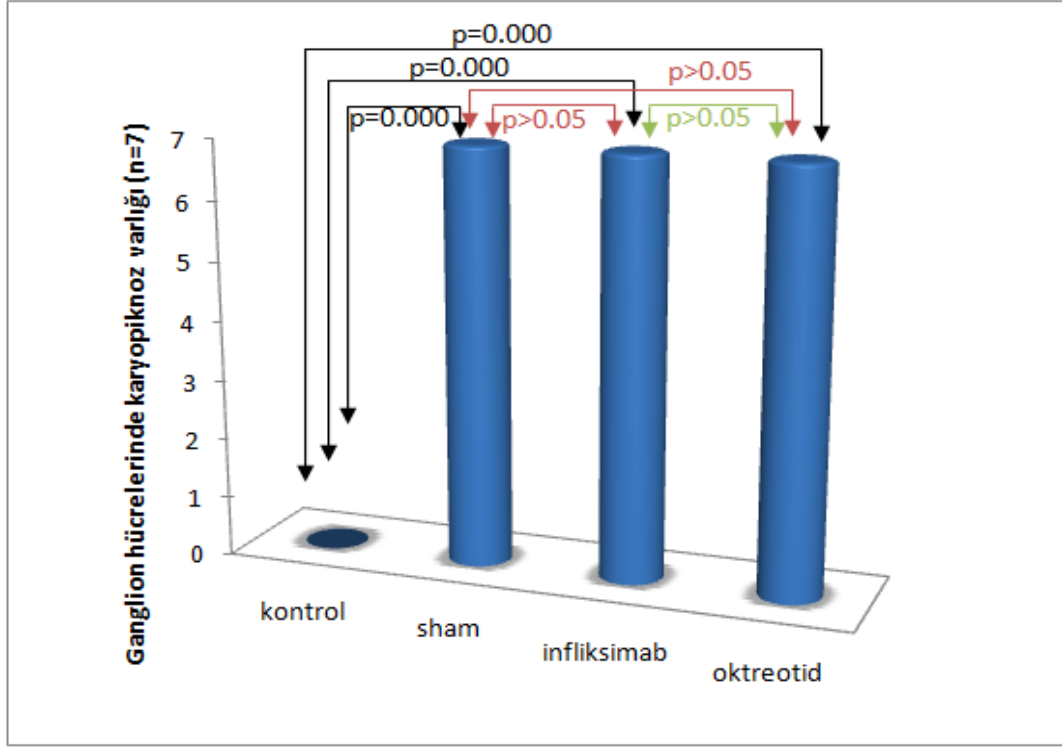


Şekil 4. İnternal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran varlığının (n=7) gruplar arası karşılaştırması

Gruplar içinde ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından değerlendirme yapıldığında; kontrol grubunda yedi deneğin hiçbirinde ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı izlenmezken (%0), sham grubu, infliksimab grubu ve oktreotid grubunda yedi deneğin tümünde (%100) ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşumu gözlemlendi. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise kontrol grubu ve sham grubunun retina örnekleri ganglion hücrelerinde karyopiknoz açısından karşılaştırıldığında sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p=0.000). İnfliksimab grubu ganglion hücrelerindeki karyopiknoz açısından sham ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla denekte izlenen karyopiknoz varlığı sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.000, p>0.05). Oktreotid grubunun, sham ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında da ganglion hücrelerindeki karyopiknoz, sham grubuna göre anlamlı olmayan, kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı olan fark izlendi (p>0.05, p=0.000). İnfliksimab ve oktreotid grubu kendi aralarında ganglion hücrelerindeki karyopiknoz

açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Histopatolojik bulgular tablo 4'de özetlenmiş olup, ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından şekil 5'te gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

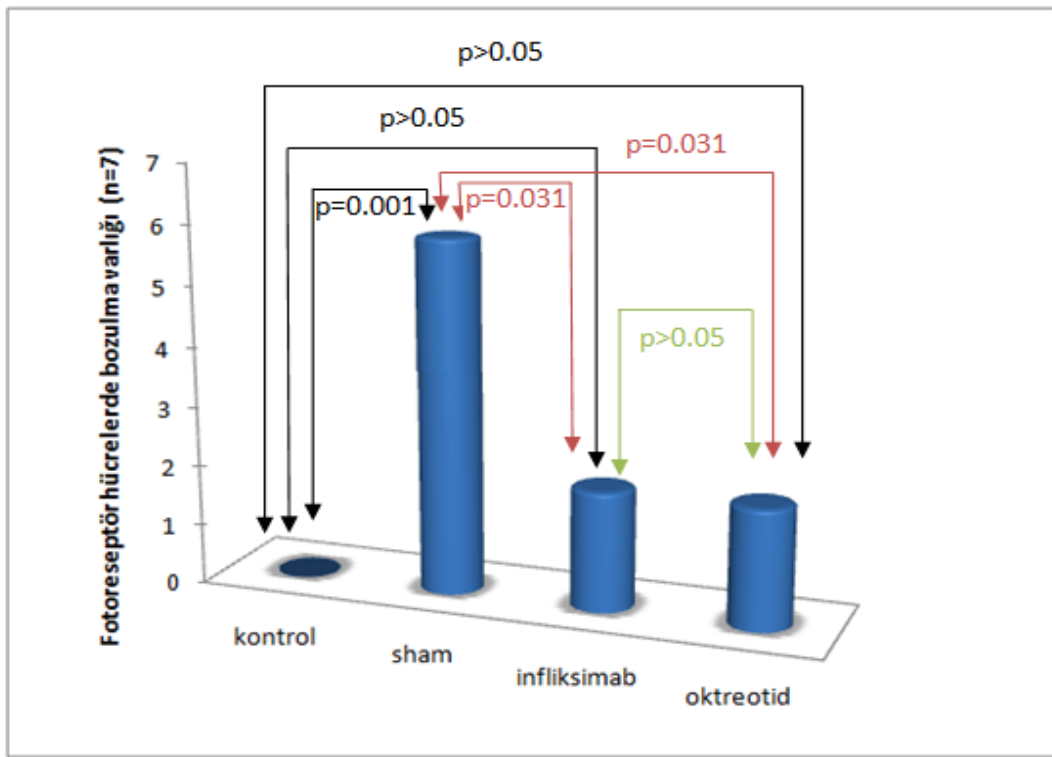


Şekil 5. Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığının (n=7) gruplar arası karşılaştırması

Gruplar içinde fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, kontrol grubunda yedi deneğin hiçbirinde (%0) fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenmezken, sham grubunda yedi deneğin altısında (%85.7), infliksimab ve oktreotid gruplarında ise yedi deneğin ikisinde (%28.6) fotoreseptör hücrelerde bozulma olduğu görüldü. Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p=0.001$). İnfliksimab grubunun kontrol ve sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında infliksimab grubundaki fotoreseptör hücrelerindeki bozulmanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu izlenirken sham grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p>0,05$, $p=0.031$).

Benzer şekilde oktreotid grubunun kontrol ve sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında da oktreotid grubundaki fotoreseptör hücrelerindeki bozulmanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu izlenirken sham grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p>0.05$, $p=0.031$). İnflksimab ve oktreotid gruplarındaki fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayıları arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Histopatolojik bulgular tablo 4'de özetlenmiş olup, fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı açısından şekil 6'da gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

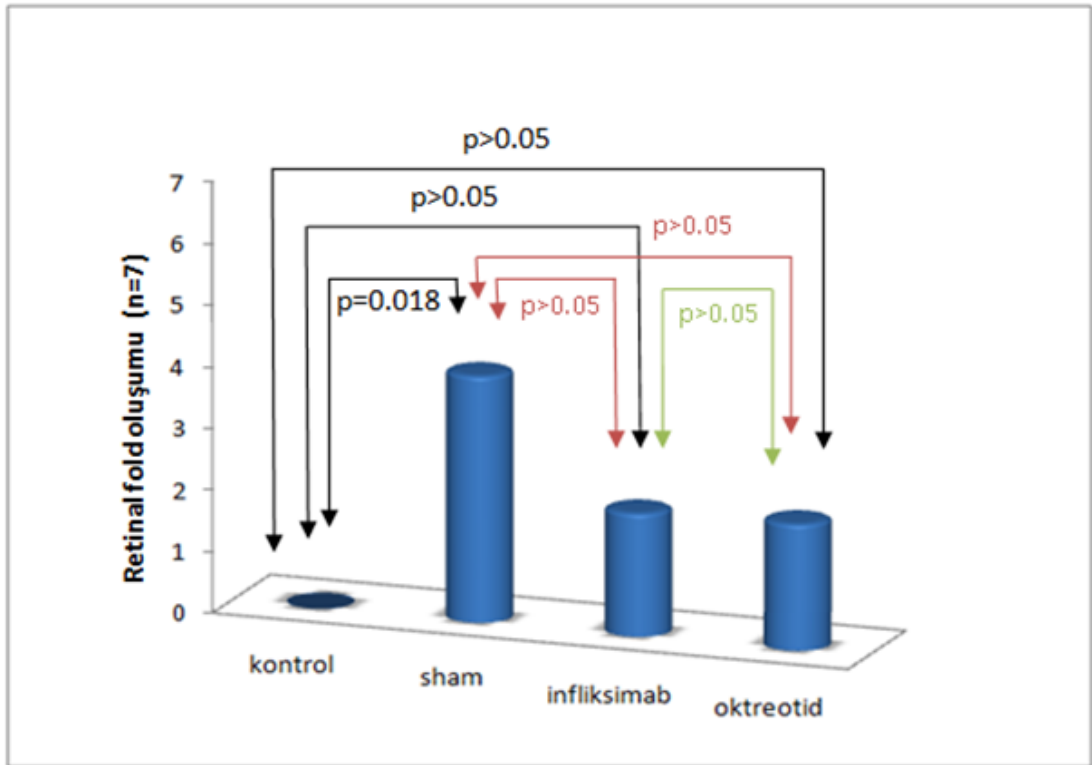


Şekil 6. Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığının gruplar arası karşılaştırması (n=7)

Gruplar içinde retinal fold oluşumu açısından değerlendirme yapıldığında; kontrol grubunda yedi deneğin hiçbirinde (%0) retinal fold oluşumu izlenmezken, sham grubunda yedi deneğin dördünde (%57.1), inflksimab ve oktreotid gruplarında ise yedi deneğin 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 ($p=0.018$). İnflksimab grubu kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında, inflksimab grubunda izlenen retinal fold oluşumunun kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde fazla olarak geliştiği ve bu oranın sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde az olduğu izlendi ($p>0.05$, $p>0.05$). Benzer şekilde oktreotid grubunun kontrol ve sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında retinal fold oluşumunun kontrol grubuna göre fazla, sham grubuna göre ise daha az izlenmesine rağmen sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$, $p>0.05$). İnflksimab grubunun retinal fold oluşumu açısından oktreotid grubu ile yapılan karşılaştırmasında da farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

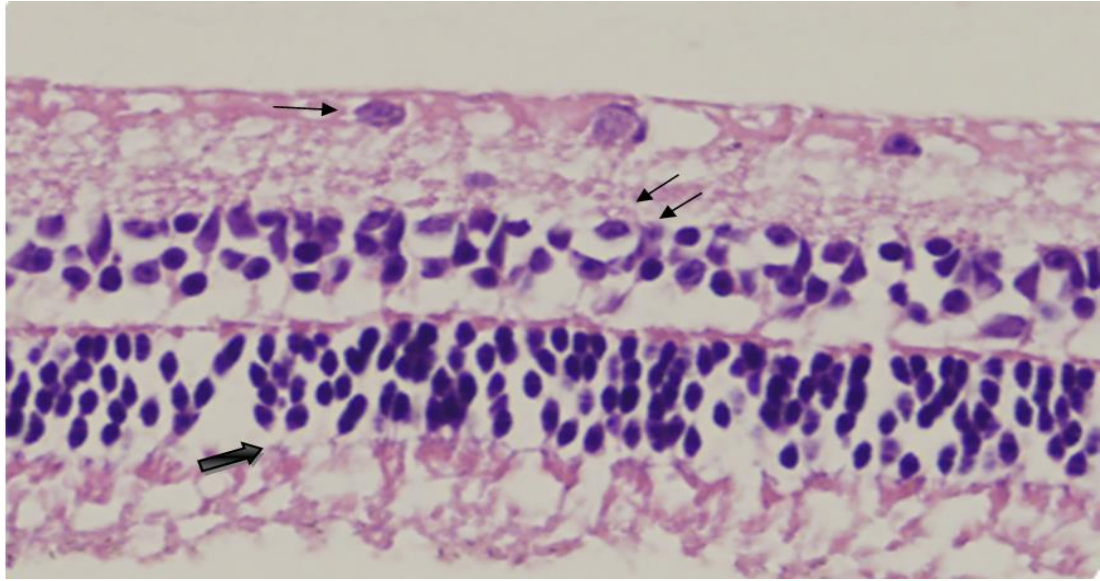
Histopatolojik bulgular tablo 4'de özetlenmiş olup, retinal fold varlığı açısından şekil 7'de gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.



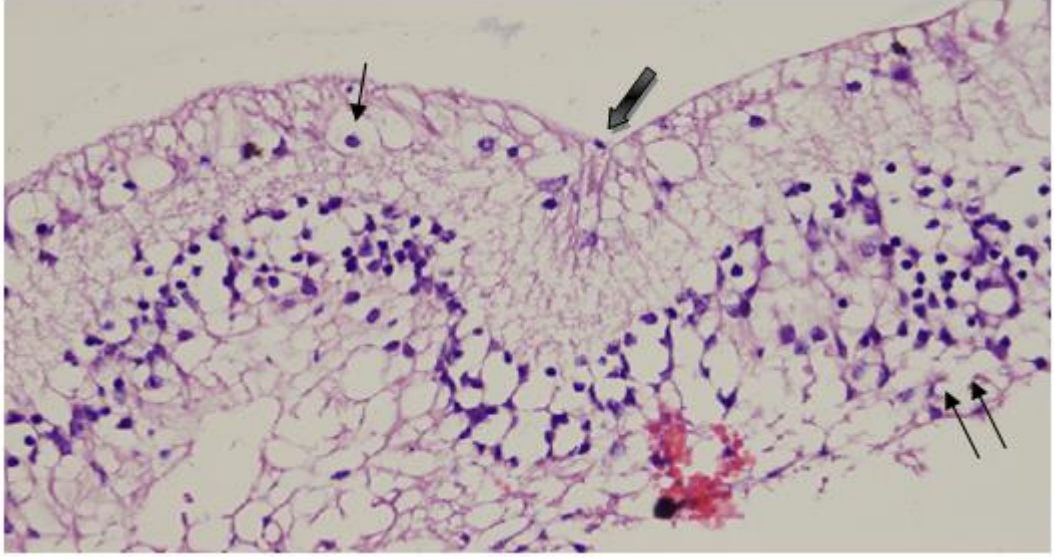
Şekil 7. Retinal fold oluşumunun (n=7) gruplar arası karşılaştırması

Tablo 4. Hematoksilen-Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme

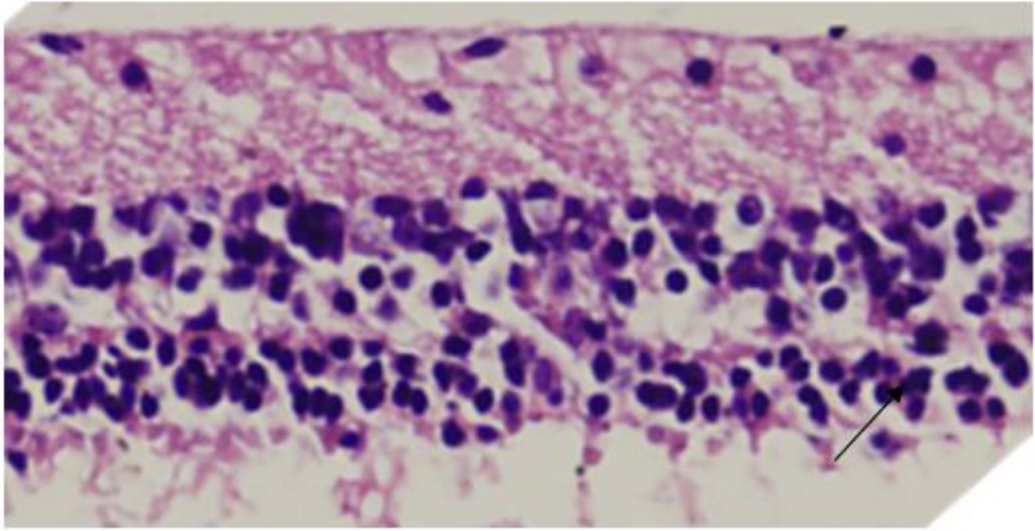
	Grup 1	Grup2	Grup 3	Grup 4
	Kontrol	Sham	İnflksimab	Oktreotid
	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
Epiretinal membran ve internal limitan membranda bozulma varlığı	%0	%100	%42.9	%57.1
Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı	%0	%100	%100	%100
Fotoreseptör hücrelerinde bozulma varlığı	%0	%85.7	%28.6	%28.6
Retinal fold varlığı	%0	%57.1	%28.6	%28.6



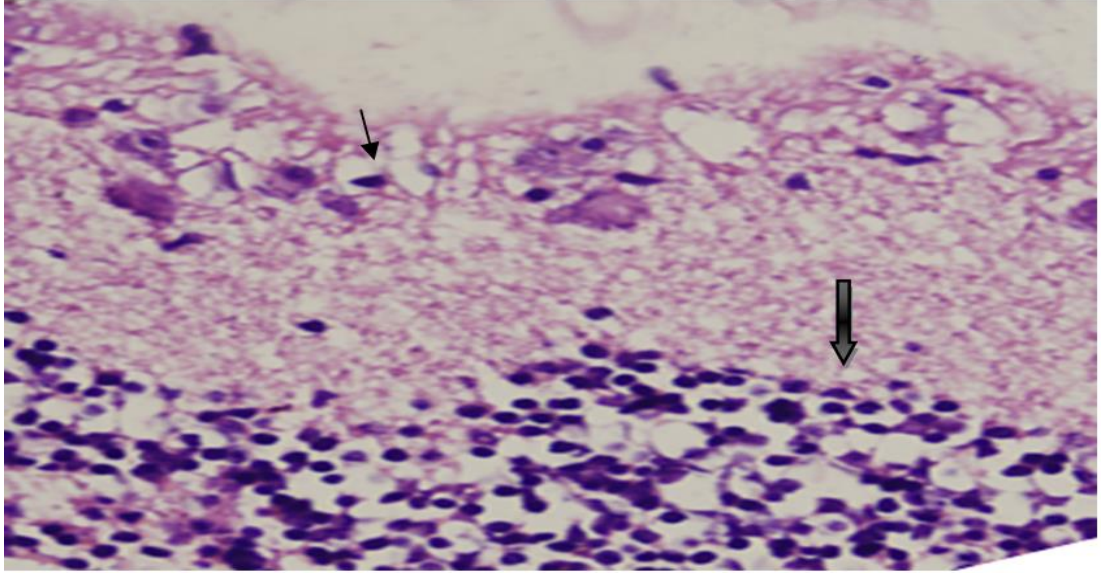
Şekil 8. Kontrol grubunun histopatolojik görünümü. Ganglion hücre tabakası (→), iç nükleer tabaka (⇒), dış nükleer tabaka (⇨), (HEX400).



Şekil 9. Sham grubunun histopatolojik görünümü. Epiretinal membranda iğsi hücreler ve kontraksiyonunun neden olduğu retinal foldlar (**⇒**), ganglion hücre tabakasında karyopiknozis (**→**), fotoreseptör hücrelerde bozulma (**⇨**), (HEX400)



Şekil 10. İnfliksimab grubunun histopatolojik görünümü. Fotoreseptör hücre tabakasında hafif bozulma (**→**) (HEX400).



Şekil 11. Oktreotid grubunun histopatolojik görünümü. Ganglion hücre tabakasında karyopiknozis (→), fotoreseptör hücrelerde bozulma (➡) (HEX400)

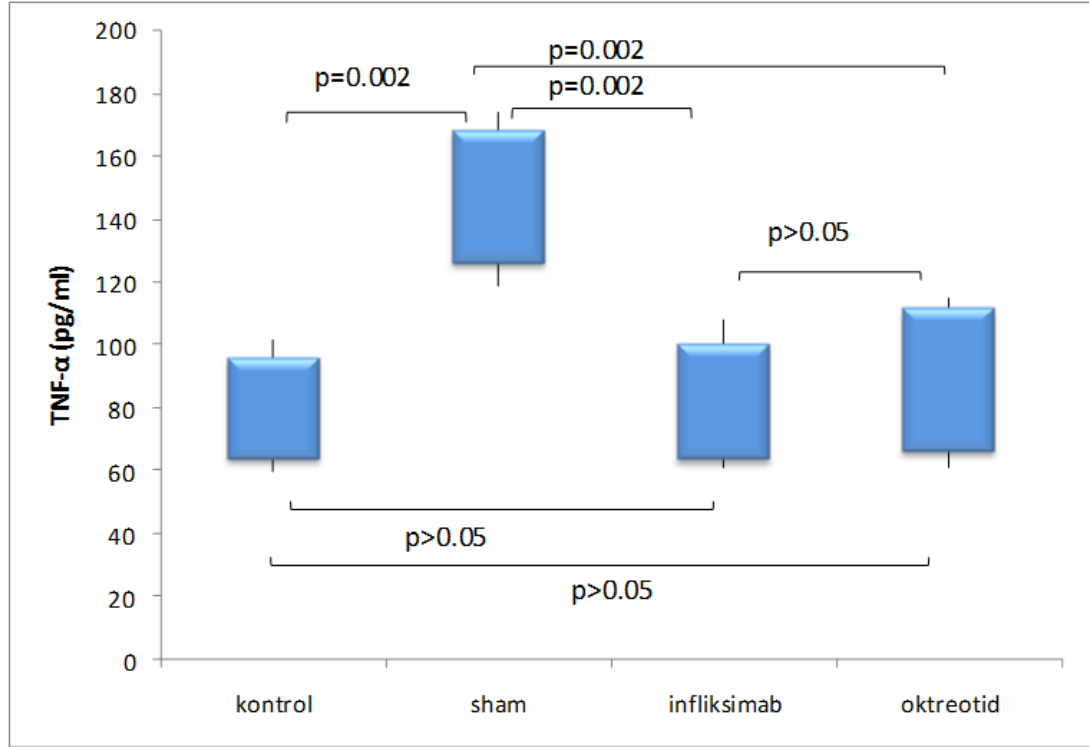
3.2. Biyokimyasal İnceleme Sonuçları

Tüm gruplara ait biyokimyasal değerlendirmede tespit edilen TNF- α , IL-1, IL-6, PDGF ve TGF- β düzeylerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları tablo 5'te verilmiştir.

Gruplar TNF- α düzeyi açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu ve sham grubunun ortalama retinal TNF- α düzeyinde, sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme olduğu saptandı ($p=0.002$). İnfliksımab ve oktreotid grubundaki TNF- α düzeyleri sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu izlenirken, kontrol grubu düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.002$, $p=0.002$, $p>0.05$, $p>0.05$). İnfliksımab ve oktreotid grubunun TNF- α düzeyi karşılaştırıldığında, infliksımab grubunda TNF- α düzeyi daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol grubu, sham grubu, infliksımab grubu ve oktreotid grubunun retinal TNF- α düzeylerinin ortalama değeri tablo 5'de özetlenmiş olup, şekil 12'de istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır.

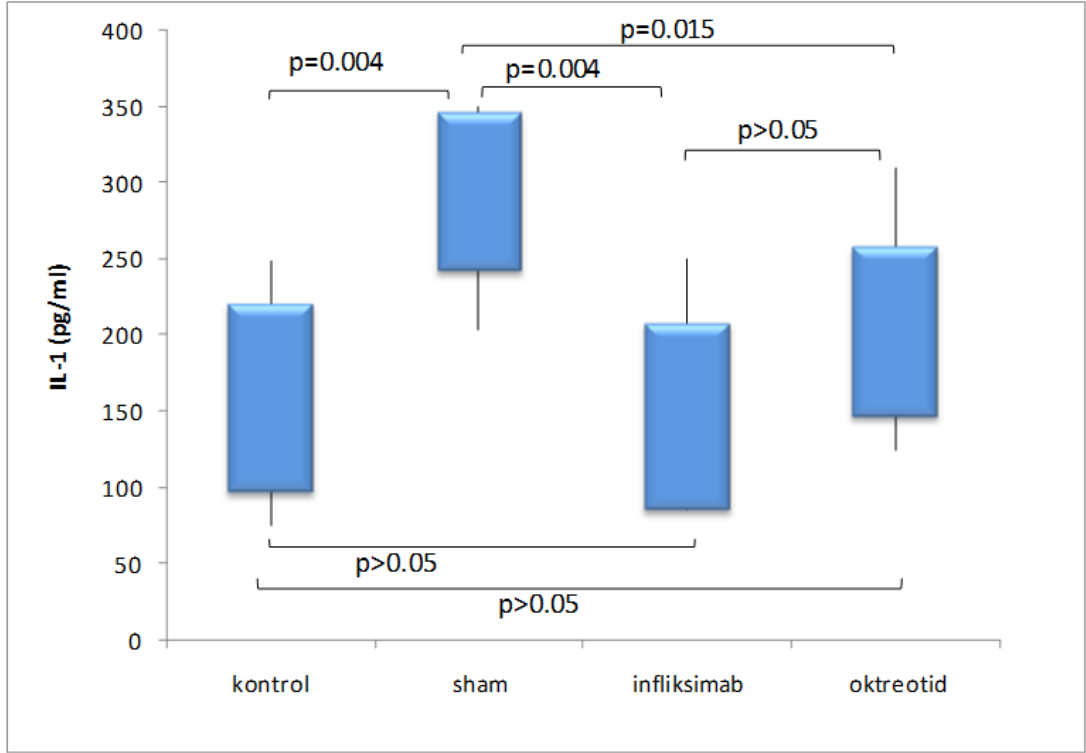
Tablo 5. Biyokimyasal analiz sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri

	TNF-α (pg/ml)	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	PDGF (pg/ml)	TGF-β (pg/ml)
Kontrol	80.44 \pm 16.13	158.85 \pm 61.53	93.36 \pm 41.82	53.28 \pm 10.94	34.40 \pm 25.20
Sham	147.25 \pm 21.58	294.31 \pm 52.09	203.80 \pm 46.45	86.36 \pm 12.61	64.80 \pm 30.88
İnflksimab	83.47 \pm 17.85	146.81 \pm 61.81	101.49 \pm 36.25	52.29 \pm 14.31	43.91 \pm 23.28
Oktreotid	89.39 \pm 23.67	202.36 \pm 56.00	137.55 \pm 46.67	56.78 \pm 14.65	51.14 \pm 24.91



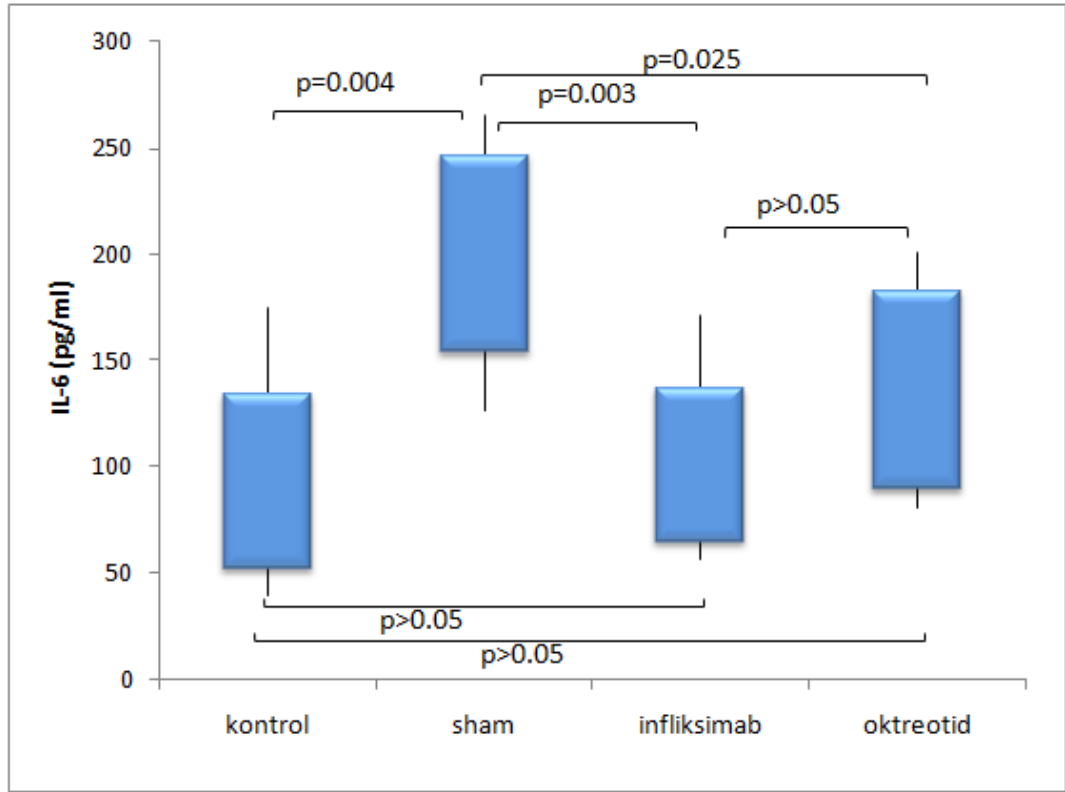
Şekil 12. Retinal TNF- α düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

Gruplar arası IL-1 düzeyi karşılaştırıldığında; ortalama IL-1 düzeyinde sham grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme gösterdiği izlendi (p=0.004). İnflksimab ve oktreotid grubundaki IL-1 düzeylerinin sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu izlenirken, kontrol grubu düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.004, p=0.015, p>0.05, p>0.05). İnflksimab ve oktreotid grubunun IL-1 düzeyi karşılaştırıldığında, inflksimab grubunda IL-1 düzeyi daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Kontrol grubu, sham grubu, inflksimab grubu ve oktreotid grubunun retinal IL-1 düzeylerinin ortalama değeri tablo 5'de özetlenmiş olup, şekil 13'de istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır.



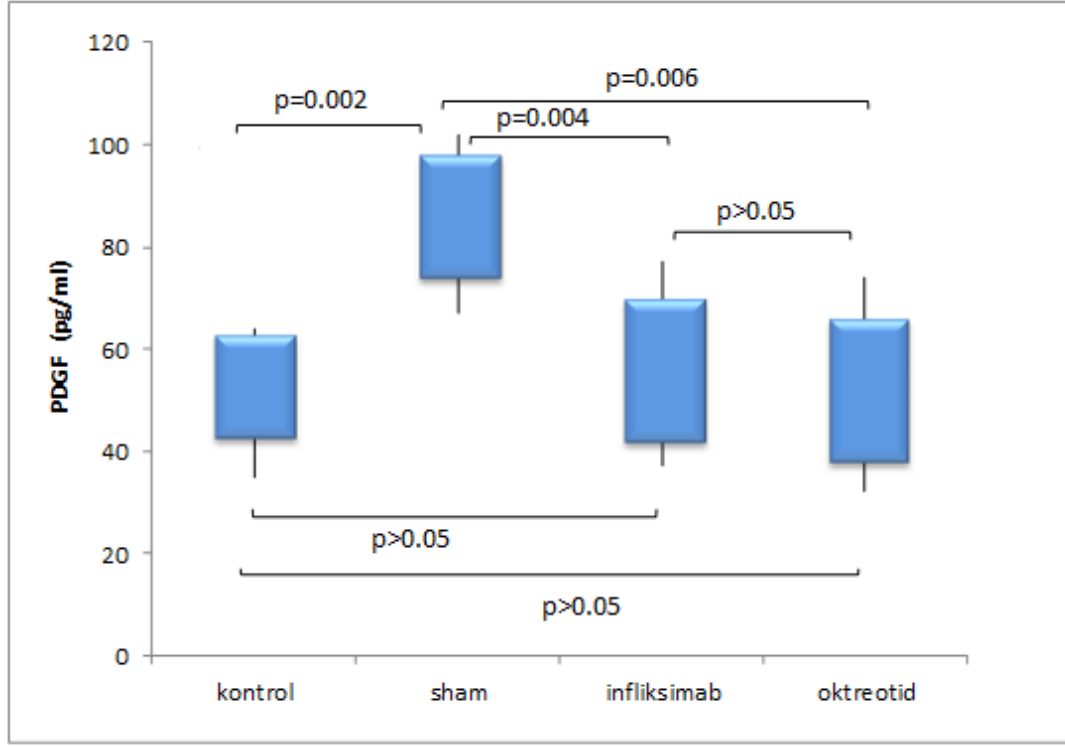
Şekil 13. Retinal IL-1 düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

Gruplar arası IL-6 düzeyi karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve sham grubunun ortalama IL-6 düzeyi sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.004$). İnfliksımab ve oktreotid grubundaki IL-6 düzeylerinin sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken, kontrol grubu düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.003$, $p=0.025$, $p>0.05$, $p>0.05$). İnfliksımab ve oktreotid grubunun IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında, infliksımab grubunda IL-6 düzeyi daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol grubu, sham grubu, infliksımab grubu ve oktreotid grubunun retinal IL-6 düzeylerinin ortalama değeri tablo 5'de özetlenmiş olup, şekil 14'de istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır.



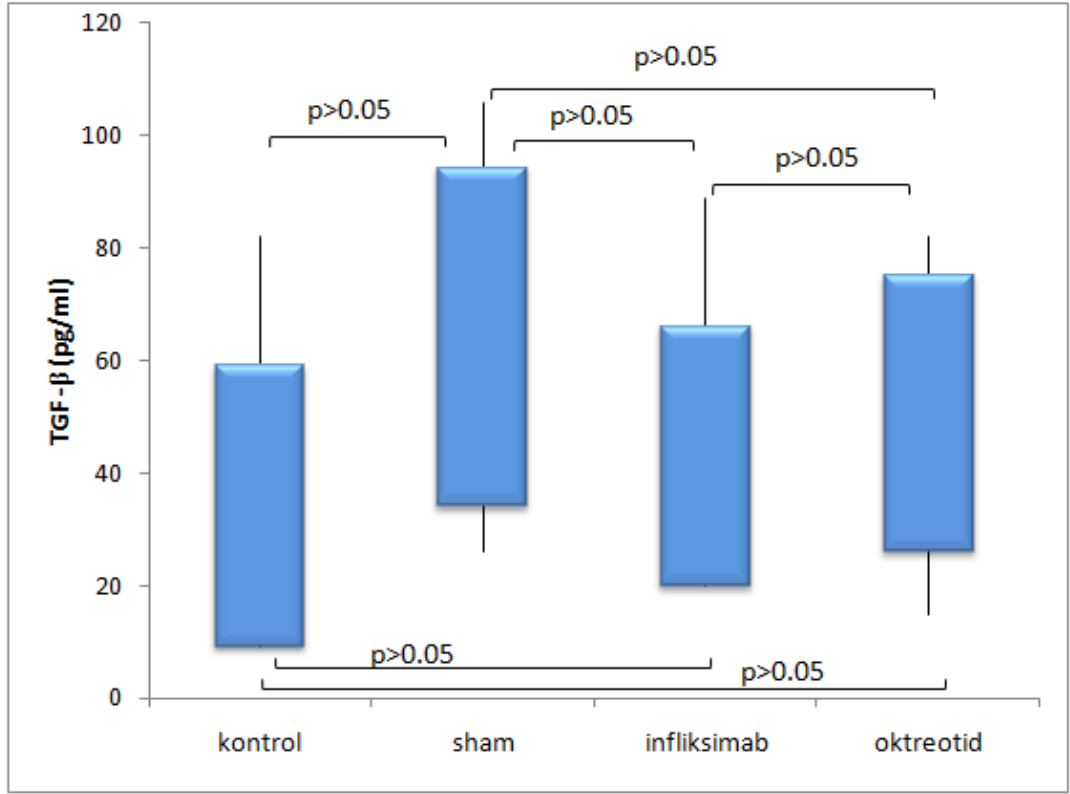
Şekil 14. Retinal IL-6 düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

Gruplar PDGF düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve sham grubunun ortalama retinal PDGF düzeylerinin, sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.002$). İnfliksımab ve oktreatid grubundaki PDGF düzeylerinin, sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu izlenirken, her iki grubun kontrol grubu düzeyleri ile yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.004$, $p=0.006$, $p>0.05$, $p>0.05$). İnfliksımab ve oktreatid grubunun PDGF düzeyleri karşılaştırıldığında, infliksımab grubunda PDGF düzeyi daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol grubu, sham grubu, infliksımab grubu ve oktreatid grubunun retinal PDGF düzeylerinin ortalama değeri tablo 5'de özetlenmiş olup, şekil 15'de istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır.



Şekil 15. Retinal PDGF düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

Gruplar TGF- β düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve sham grubunun ortalama retinal TGF- β düzeyleri, sham grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sham grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında, tedavi gruplarında ortalama retinal TGF- β düzeyinde düşme olduğu saptandı, ancak bu düşüşün de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Kontrol grubu ve tedavi grupları ortalama retinal TGF- β düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tedavi gruplarının ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Kontrol grubu, sham grubu, infliksimab grubu ve oktreotid grubunun retinal TGF- β düzeylerinin ortalama değeri tablo 5'de özetlenmiş olup, şekil 16'da istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır.



Şekil 16. Retinal TGF- β düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

4. TARTIŞMA

Proliferatif vitreoretinopati, vitreoretinal cerrahi tekniklerinde ve ekipmanındaki gelişmelere rağmen RD'nin en önemli nüks sebebini oluşturmaktadır. Primer RD cerrahi sonuçlarının açıklandığı son serilerde, PVR insidansı %5.1 ile %11.7 arasında değişmektedir (49, 217-222). Silikon çalışma grubunun yayınladığı II. raporda, silikon yağı kullanılan ve daha önce PPV geçirmiş gözlerde %61 anatomik başarı elde edilmiştir (109). Yine SÇG'nin yayınladığı III. raporda, daha önce gaz ile tampon edilmiş vitrektomize gözlerde %67 total retinal yatışıklık elde edilmiştir (223). Proliferatif vitreoretinopati ile komplike regmatojen retina dekolmanı (RRD) cerrahisinde, anatomik başarı oranları da giderek artmıştır. Lewis ve ark. (224) PVR'li gözlerde posterior retinal yatışma oranlarını, ilk PPV ile % 90, nüks gelişen RD'lerde yapılan ikinci PPV ile % 86 olarak açıklamışlardır. Bununla birlikte, PVR'yi tedavi etmek için sıklıkla birden çok cerrahi müdahale gerekmekte ve sıklıkla sonuç görme keskinlikleri yüz güldürücü olmamaktadır (224). Bu sebeple, PVR'nin dolayısıyla da RRD'lerdeki nükslerin önlenmesinde, en modern ekipmanla, en iyi şekilde uygulanmış bir vitreoretinal cerrahi yetersiz kalmakta ve PVR'nin oluşumunun engellenmesi için ek farmakolojik tedavilerin de gerektiği düşünülmektedir. PVR gelişiminin engellenmesi veya azaltılması için oküler ve sistemik toksisitesi olmayan, etkili ve uygulanabilir, kabul edilmiş bir tedavi protokolu henüz oluşturulamamış olmakla birlikte umut verici çalışmaların bulunması ile orta vadede çözüm olabileceği kanaatindeyiz.

İdeal ek farmakolojik ajanın bulunması için öncelikle PVR gelişimindeki patofizyolojik mekanizmanın bilinmesi ve gelişim evrelerinin anlaşılması, tedavi basamaklarının planlanmasında kritik öneme sahiptir. PVR gelişimi temel olarak inflamasyon, proliferasyon, kontraksiyon evrelerinden oluşsa da bu patolojik süreçte yer alan hücreler, sitokinler ve mediatörler tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. PVR patofizyolojisinin anlaşılması ve adjuvan farmakolojik ajanın bulunabilmesi için günümüze kadar birçok in vivo ve in vitro PVR modeli üzerinde çalışılmıştır. Lensektomi ve vitrektomiyi takiben ekvator hizasında alt nazal ve alt temporal kadrantlarda endodiatermi ile retina deliği geliştirilerek elde edilen deneysel PVR modeli sık olarak çalışılmıştır (207). Daha sık olarak kullanılan bir diğer yöntem ise intravitreal olarak optik disk önüne fibroblast veya trombosit enjeksiyonu olmuştur

(208, 225). Retinotomi ve parsiyel vitrektomi veya retinal kriopeksi ile de PVR modeli oluşturulmuştur. Biz ise çalışmamızda deneysel PVR modelini oluşturmada insanlardaki PVR formasyonuna benzerliğinin yüksek olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle daha önce denenmiş ve etkinliği kanıtlanmış olan dispase kullandık (210, 226).

İnfliksımab spesifik TNF- α monoklonal antikordur. Etki mekanizması olarak transmembran TNF- α 'yı ve yanısıra solubl halde bulunan TNF- α 'yı yüksek afiniteyle spesifik olarak bağlar ve TNF- α 'nın reseptörleriyle etkileşimini bloke ederek biyolojik aktivitesini nötralize eder. İnfliksımab TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini insan fibroblastlarının, endotel hücrelerinin, nötrofillerin, B/T lenfositlerin ve epitel hücrelerinin kullanıldığı çeşitli in vitro biyoölçümlerde inhibe etmektedir (227). İnfliksımab TNF- α blokajı nedeniyle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır, endotelial hücre geçirgenliğini inhibe ederek lökosit göçünü önler, lökosit ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder ve nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller. İnfliksımab Behçet hastalığıyla ilişkili panüveitlerde, romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. TNF- α monoklonal antikoru olan infliksımab oküler olarak inflamasyona sekonder gelişen kuru göz semptomlarının tedavisinde ve tiroid orbitopatinin göz bulgularının tedavisinde faydalı bulunmuştur (228, 229). Adan ve ark. (230) yaptıkları çalışmada 23 yaşında diffüz subretinal fibrosis sendromlu bir olguda intravenöz uyguladıkları infliksımabın yeni damar oluşumunu engelleyerek subretinal fibrozisi önlediğini göstermiştir. Pham ve ark. (231) yaptıkları çalışmada periferik ülseratif keratitli Crohn hastası olan 3 olguda intravenöz uygulanan infliksımabın inflamasyonda ve ağrıda azalma, görme keskinliğinde de artış sağladığını bildirmiştir. İnfliksımabın yara iyileşmesini geciktirici etkisinden dolayı cerrahi sonrası skar gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür ve glokom filtran cerrahisinde deneysel hayvan çalışmasında kullanıldığında postoperatif fibrozisin önlenmesinde başarılı bulunmuştur (232).

Oktreotid somatostatinin sentetik bir analogudur. Doğal hormona göre etki süresi daha uzun ve potansiyel etkisi daha yüksektir. Büyüme hormonu sekresyonunun inhibisyonunda somatostatinden 20 kez daha güçlüdür ve akromegalinin tedavisindeki kullanımı iyi bilinmektedir (180). Birçok çalışmada

antioksidan, antiproliferatif, antiödem, antiadhezif ve serbest radikal temizleyici etkileri gösterilen oktreotidin, fibrozisin gelişiminde rol oynayan TGF- β 1'i inhibe ettiği bildirilmiştir (198). Oftalmolojide ise glokom cerrahisinde, korneal neovaskülarizasyonda, proliferatif retinopatide, yaşa bağlı maküla dejeneresansında etkili olabileceği konusunda çeşitli yayınlar mevcuttur (194-201). Somatostatinin ayrıca antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu da bilinmektedir (233).

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda inflamasyon, proliferasyon ve skar oluşumu evrelerini içeren PVR gibi karmaşık bir süreçte daha önce antiproliferatif etkisi üzerinde in vivo ve in vitro çalışılmış olan oktreotid ile daha önce PVR'de hiç çalışılmamış olan infliksimab kullanıldı. Oktreotid ve infliksimab için retinal toksisite izlenmeyen intravitreal 1mg doz tercih edildi (212, 234).

PVR'de kan-retina bariyerinin bozulup, RPE hücre dispersiyonu ile birlikte inflamatuvar kan hücreleri ve proinflamatuvar serum elemanlarının vitreus boşluğuna geçmesiyle ilk aşama olan inflamatuvar safha başlar. Nötrofil, monosit, makrofaj, lenfosit gibi inflamatuvar hücreler bu süreçte kritik rol oynar. Onarım sürecinin merkezinde sitokinler, büyüme faktörleri ve önemli proteolitik enzimler rol alır. Proinflamatuvar sitokinlerin belli başlı etkileri, kapiller geçirgenliğin artırılması, nötrofili, kemotaksis, kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, adezyon moleküllerinin sentezlenmesi, ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu, nöropeptit salınımı, hücre aktivasyonu ve çoğalmasıdır (59). Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-8, IL-1 ve IL-6 gibi birçok sitokin PVR'de artmış düzeyde bulunmuştur (35, 36). Çeşitli çalışmalarda PVR'li gözlerin vitreus, subretinal sıvı ve preretinal membranlarındaki büyüme faktörlerinin varlığı ele alınmıştır. PVR'de vitreus ve subretinal sıvıdan elde edilen hücresel aspiratta TGF- β 1, EGF, IGF-1, aFGF varlığı gösterilmiştir (86). Robbins ve ark'nın (235) yaptığı çalışmada ise PVR'de PDGF ve PDGF reseptörleri (PDGFR) immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da oluşturduğumuz PVR modelinde IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β ve PDGF gibi mediatörler sham grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu durum bize dispase ile oluşturulan PVR modelinde IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β ve PDGF gibi mediatörlerin PVR patogenezinde önemli rol aldığını ve bu mediatörlerin salınımının engellenmesinin PVR proflaksisi ve tedavisinde yardımcı olacağını düşündürmektedir.

TNF- α 'nın multipl biyolojik fonksiyonlarla birlikte inflamasyon ve hücrel immün cevapta önemli role sahip olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. TNF- α , monosit ve nötrofiller için kemotaktik bir ajandır. Fagositozu, endotele yapışmayı, süperoksit türevlerinin salınımını ve insan endotel doku kültürlerinde prokoagulan aktiviteyi uyarmaktadır. Fibroblast ve mezenşial hücelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollajen sentezini başlatır. Ayrıca IL-1, IL-6, interferon, TGF, GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor) ve PDGF gibi sitokinlerin yapımını artırır. Bunların dışında IL-1, IL-6 ve TNF- α epitel göçünde indirekt olarak etkili olabilmektedirler. TNF- α , fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu direkt olarak uyararak sağlam ve inflamatuvar dokuların yeniden şekillenmesinde büyüme faktörü etkisi yapar (236). TNF- α 'nın PVR'de artmış olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (35, 36). Tüm bu bilgiler TNF- α 'nın hem inflamasyon hem proliferasyon hem de remodelingde rol aldığını göstermektedir. Limb ve ark. (237) PVR'li hastaların vitreus örneklerinde solubl TNF-reseptörleri ve TNF- α düzeylerini inceledikleri çalışmada TNF-reseptör düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit etmiş, bu durumu PVR'nin şiddeti, önceki cerrahi hikayesi ve retina dekolmanının süresi ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca proliferatif retinopatide vitreus solubl TNF-reseptör düzeylerinin yüksek olmasının TNF- α aktivitesinin göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (237). Bizim çalışmamızda ise retinal TNF- α düzeyi sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme göstermiştir. Bu durum dispase'in PVR geliştirmede etkinliğini desteklemekte ancak PVR evrelemesi yapılamadığı için TNF- α 'nın PVR şiddeti ile ilişkisi değerlendirilememiştir. PVR'de cerrahiye ek olarak denenmiş olan kortikosteroidlerin IL-1, TNF- α ekspresyonunu azaltıp kan-retina bariyerini stabilize ederek etkili olduğu daha önce gösterilmiştir (123). Bizim çalışmamızda da TNF- α düzeyleri hem infliksimab hem de oktrotid grubunda sham grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Infliksimab grubunda TNF- α düzeyindeki azalma infliksimabın PVR'de inflamasyonu baskılamada etkili olduğunu göstermektedir. Günel ve ark.'ı (238) yaptıkları deneysel ameliyat sonrası karın içi yapışıklık modelinde 10 gün süreyle subkutan 25 μ g/kg/gün dozunda uygulanan oktrotidin sıçanlarda portal vendeki TNF- α düzeylerini azalttığını göstermişlerdir. Oktrotidin ameliyat sonrası karın içi yapışıklık oluşumunu intestinal sitokin üretiminin yönlendirdiği

mekanizmaları etkileyerek azalttığı bildirilmiştir (238). Bizim çalışmamızda da oktreotid grubundaki TNF- α düzeyindeki azalma oktreotidin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Tümör nekrozis faktör- α ile birlikte yapı olarak farklı ancak benzer biyolojik aktivitelere sahip başka bir sitokin olan IL-1 de endotel hücrelerinden bu hücelere yeni fonksiyonlar kazandıran proteinlerin salınımına yol açmaktadır. TNF- α , bakteriyel lipopolisakkaritler ve mikroorganizmalar gibi birçok uyarı IL-1 yapımını arttırmaktadır. IL-1 nötrofil, monosit ve in vitro RPE hücreleri için kemotaktik olup birçok dokuda proliferatif yanıtı uyarır (239). Bu sitokinin RPE ve kornea epitel hücreleri dahil olmak üzere oküler hücreler tarafından üretildiği gösterilmiştir (240, 241). IL-1 inflamasyon, travma ve PVR sırasında oküler sıvılarda tespit edilmiştir (242). IL-1'in intravitreal uygulanmasının KRB'yi bozarak PVR gelişim sürecinde önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür (243). Kosnosky ve ark (244) yaptığı bir çalışmada IL-1'in oküler proliferatif hastalıklarda anormal ekstraselüler matriks remodelingini uyardığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da sham grubundaki IL-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunması PVR patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Her iki tedavi grubunda ise IL-1 düzeyinin azalarak kontrol grubu düzeylerine yaklaştığı ve bu düşüşün özellikle infliksimab grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. IL-1 düzeyindeki azalma infliksimab grubunda daha fazla olsa da oktreotid grubu ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgulardan yola çıkarak her iki ilacın da IL-1 düzeyini düşürerek KRB'ni stabilize etmekte etkili olduğu düşünülebilir.

İnterlökin-6 inflamatuvar ve immün yanıtta akut faz reaksiyonunun önemli bir mediyatörüdür. Çeşitli çalışmalar sitokin ile uyarılmış insan RPE hücreleri tarafından IL-6'nın gen ekspresyonunu ve sekresyonunu bildirmiştir (245, 246). Kon ve ark. (247) RRD nedeniyle vitrektomi yapılan 140 hastanın vitreus örneklerini analiz etmiş ve özellikle yüksek IL-6 düzeyini PVR için önemli risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Bu şekilde PVR için risk taşıyan hastaların tespit edilerek bu hastalarda adjuvan intravitreal farmakolojik ajan kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Kauffmann ve ark.'nın (66) yaptığı bir çalışmada PVR'li hastaların vitreus örneğinde IL-6 düzeyinin arttığı bulunmuş ve bu sitokinin PVR patogenezinde rol aldığını, hastalığın şiddetiyle arasında pozitif korelasyon izlendiğini ileri sürmüşlerdir. Bizim

çalışmamızda da TNF- α tarafından salınımı uyarılan IL-6 düzeyinin sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği izlenmiş ve bu durum IL-6'nın daha önceki PVR çalışmalarındaki rolünü desteklemiştir. Ancak IL-6'nın PVR şiddetiyle korelasyon gösterip göstermediğinin tespiti için geniş kapsamlı ileri çalışmalara gereksinim vardır. Günal ve ark.'ı (233) yaptıkları deneysel ameliyat sonrası karın içi yapışıklık modelinde 10 gün süreyle subkutan 25 μ g/kg/gün dozunda uygulanan oktreotidin sıçanlarda portal vendeki IL-6 düzeylerini azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da oktreotid grubunda IL-6 düzeyinin kontrol grubuna yakın değerlere düştüğü izlenmiştir. Li ve ark. (228) yaptığı deneysel kuru göz modelinde de topikal kullanılan infliksimabın IL-6 düzeyinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da IL-6 infliksimab grubunda anlamlı derecede azalma göstermiştir. IL-6 düzeyi TNF- α ve IL-1 gibi infliksimab grubunda daha fazla azalma gösterse de bu oran oktreotid grubundan anlamlı olarak farklı değildi.

Çalışmamızdaki tedavi gruplarında TNF- α , IL-1, IL-6 düzeylerinde izlenen azalma, infliksimab kadar oktreotidin de proinflamatuvar sitokinlere etkisini göstermektedir. Bu durum her iki ajanın da inflamasyon aşamasında etkili olduğunu ve bu etkilerini muhtemelen kan-retina bariyerini stabilize ederek gösterdiklerini düşündürmektedir.

TGF- β apoptoz, migrasyonu, farklılaşmayı, ECM sentezini, immün hücre fonksiyonu gibi önemli biyolojik cevapları düzenleyen multifonksiyonel bir sitokindir (248). TGF- β karaciğer sirozu, pulmoner fibrozis, sistemik skleroz gibi fibröz hastalıklarda doku kontraksiyonunun önemli bir nedenidir (249). Ekstraselüler matriksi organize edebilme özelliği nedeni ile remodeling olayında görev yapar. TGF- β proliferatif diabetik retinopati ve PVR'li hastaların vitreusunda ve proliferatif membranlarında tespit edilmiştir (250-252). PVR'de olduğu gibi, fibrozisle giden çeşitli hastalıklarda TGF- β kritik rol oynamaktadır (88-90). İkon ve ark. (253) TGF- β 'nin vitreusta hücre sel kontraksiyonun başlamasından sorumlu önemli ajan olduğunu ve bu yanıtın PDGFR ile devam edeceğini rapor etmişlerdir. TGF- β düzeyleri PVR'li gözlerin vitreusunda yüksek düzeylerde bulunur ve PVR'nin şiddetiyle anlamlı olarak korelasyon gösterir (250, 254). Evren ve ark.'nın (255) yaptığı PVR modelinde TGF- β düzeyi düşük bulunmuş, bu düşüklüğün dispase ile oluşturulan PVR'nin şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim

çalışmamızda ise retinal TGF- β düzeyi sham grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksek olmasına rağmen bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Çalışmamızdaki TGF- β düzeyinin sham grubunda artmış olması bu büyüme faktörünün PVR patogenezinde rol aldığını göstermektedir. TGF- β 'nin insan retinasında β 1, β 2, β 3 olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. Bazı çalışmalarda PVR patogenezinin TGF- β 2 alt tipi sorumlu tutulmaktadır (250, 256). Bizim çalışmamızda TGF- β 'nin kontrol grubuna göre sham grubunda artmış olması, ancak bu artışın iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak kadar yüksek olmaması, dispase ile oluşturulan PVR modelinde şiddetli düzeyde fibrozis gelişmediğini gösterebileceği gibi PVR patogenezinin asıl sorumlu olan TGF- β alt tipinin farklı olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için TGF- β 'nin farklı alt tiplerinin PVR'deki rolünü değerlendiren ileri çalışmalar gereklidir. Yapılan çalışmalarda oktreotidin TGF- β 'yi inhibe ederek peritoneal fibrozisi engellediği ve hipertrofik kardiyomyopatlilerde sol ventrikül kitle artışını geriletmediği gösterilmiştir (190, 257). Glokomatöz gözlerde aköz içindeki artmış TGF- β seviyeleri, in vivo ve in vitro olarak anti TGF- β antikörlerinin skarlaşmayı önleyen bir etki sağlaması ilacın glokom cerrahisinde kullanılmasının önemini gündeme getirmiş ve Akyol ve ark.'nın (194) yaptığı çalışmada oktreotidin yara iyileşmesini kortikosteroidler ve mitomisine benzer şekilde azalttığı bildirilmiştir. İnfliksımabın TNF- α 'yı inaktive ederek TGF- β düzeyini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (258, 259). Çalışmamızda da TGF- β tedavi gruplarında her ne kadar sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermemiş olsa da oktreotid ve infliksımab ile tedavi edilen gruplarda TGF- β düzeyinin kontrol grubu düzeylerine düştüğü ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görülmüştür. Bu durum bize infliksımab ve oktreotidin daha önce yapılmış çalışmalardaki gibi TGF- β düzeyini azaltmada etkili olabildiğini göstermektedir. Ancak her iki ilacında PVR patogenezinin asıl sorumlu olan TGF- β düzeyleri ile olan ilişkisini net bir şekilde ortaya koymak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Proliferatif vitreoretinopati patogenezinin hemen her aşamasında etki gösteren PDGF'nin, PVR membranlarında yüksek düzeyde olduğu gösterilmiş ve insanlarda eksiz PVR membranlarında PDGF reseptörleri tespit edilmiştir (235, 260). PDGF epiretinal membran, subretinal membran hücreleri, RPE ve glial hücreler tarafından

salgılanabilir ve PVR patogeneğinde önemli rol oynar. TGF- β dolaylı olarak PDGFR'yi aktive ederek PDGF sentez ve salınımını teşvik eder (261-263). TGF- β 'nin vitreusta başlattığı hücresele kontraksiyon PDGFR ile devam etmektedir (253). PDGF fibronektin varlığında RPE hücreleri için kuvvetli kemotaktik faktör olarak bilinmektedir (77, 264). PDGF-B'ye spesifik bağlanan aptamerin tek doz intravitreal enjeksiyonu rho/PDGF-B farelerde retina dekolmanı ve epiretinal membran formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (265). Annunziata ve ark. (266) samotostatin ve analoglarının PDGF ile indüklenen endometrial hücre proliferasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Aman ve ark. (267) tarafından in vitro yapılan bir çalışmada oktreotidin PDGF tarafından uyarılan RPE proliferasyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Wollin ve ark. (268) aortik allogreft modelinde TNF- α blokajının PDGF mRNA'yı greft içinde güçlü bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir. Çalışmamızda retinal PDGF düzeyi sham grubunda kontrol ve tedavi gruplarından anlamlı derecede yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Oktreotid ve infliksimab grubundaki PDGF düzeylerinin kontrol grubuna yaklaşmış olduğu hatta infliksimab grubunun ortalama değerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Oktreotid ve infliksimab kendi aralarında karşılaştırıldığında ise retinal PDGF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı izlenmiştir. Bu sonuç bize infliksimabın da antiinflamatuvar etkisinin yanında antiproliferatif etkiye de sahip olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız, infliksimabın TNF- α blokajı ile PDGF'yi düşürerek RPE hücrelerinin çoğalmasını ve PVR'nin birçok aşamasını engelleyebileceğini gösterilmekte ve PVR tedavisinde adjuvan farmakolojik ajan olarak kullanılabilceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca PVR'nin histopatolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada dispase ile PVR geliştirilen grupta epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma olduğu gözlenmiş ve epiretinal membranda oluşan iğsi hücrelerin kontraksiyon yaparak retinal fold oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (210). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise PVR'de epiretinal membran oluşumu ve retinal foldların yanı sıra fotoreseptör hücrelerde bozulma ve ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı tanımlanmıştır (216). Bizim çalışmamızda da tüm grupların retinal örnekleri ganglion hücrelerindeki

karyopiknoz, epiretinal membran oluşumu, fotoreseptör tabakada bozulma ve retinal fold oluşumu açısından hemotoksilen-eozin ile boyanarak incelenmiştir.

Kontrol grubu ganglion hücrelerindeki karyopiknoz varlığı açısından; sham grubu, infliksimab grubu ve oktreetid grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük izlendi. Epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma varlığı kontrol grubu ile sham grubu arasında karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi, sham grubundaki deneklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu bulunmuştur. İnfliksımab ve oktreetid grubunun sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında infliksımabın epiretinal membran oluşumunu oktreetide göre anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Oktreetidin ise epiretinal membran oluşumunu önlemede etkisinin az olduğu saptanmıştır. Bu sonuç bize epiretinal membran oluşumunu önleme açısından infliksımabın oktreetide göre daha güçlü olduğunu göstermektedir. Bu sonuç infliksımabın antiinflamatuvar etkisinin güçlü olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, fotoreseptör hücrelerindeki bozulma sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durum çalışmamızdaki PVR modelinin dispase ile etkili bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir. İnfliksımab ve oktreetid gruplarında ise sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeyde fotoreseptör hücrelerinde bozulma mevcuttu. Bu durum her iki ilacın da fotoreseptör hücre tabakasındaki bozulmayı etkili şekilde azalttıklarını göstermektedir. Retinal fold oluşumunun da sham grubundaki deneklerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. Retinal fold oluşumu infliksımab ve oktreetid gruplarında sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Bunun nedeni ilaçların retinal fold oluşumunu önlemede yetersiz olmasından ziyade PVR modelimizdeki retinal fold oluşumunun düşük olmasından kaynaklanabilir. Çünkü her iki tedavi grubundaki retinal fold oluşumunun kontrol grubu değerlerine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca epiretinal membranda oluşan iğsi hücrelerin kontraksiyon yaparak retinal fold oluşumuna neden olduğu düşünülürse, çalışmamızda infliksımabın daha fazla olmak üzere her iki ilacın da epiretinal membran oluşumunu azaltması retinal fold gelişimini de azaltabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik infliksimab romatizmal ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır ve eş zamanlı olarak retina ve inflamatuvar göz hastalıklarında olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Oküler hastalıklardaki olumlu etkileri nedeniyle sistemik yan etkileri ekarte etmek ve lokal etkiyi arttırmak için intravitreal uygulama gündeme gelmiştir. Markomichelakis ve ark. (269) Behçet hastağıyla ilişkili üveiti olan 15 hastaya 1mg/0.05 ml intravitreal infliksimab uygulamışlardır. Hastalarda görme keskinliğinin arttığını ve santral maküler kalınlığın azaldığını rapor etmişlerdir. İntravitreal infliksimab uygulanan hastaların hiç birinde oküler ve ekstraoküler yan etki görülmemiştir. Farvardin ve ark. (270) konvansiyonel tedaviye cevapsız noninfeksiyöz üveitli 7 hastaya 1.5mg/0.15ml intravitreal infliksimab uygulamış ve infliksimabın maküla ödemi azalttığını, görme keskinliğini arttırdığını ancak etkisinin geçici olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlara gerek olabileceğini rapor etmişlerdir (271). Theodossiadis ve ark. (272) daha önce ranibizumab tedavisi almış yaşa bağlı maküla dejeneresansı olan 3 hastaya intravitreal infliksimab uygulamış ve görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmişlerdir . Wu ve ark. (273) yaptığı retrospektif çalışmada daha önce anti-VEGF tedavisi almış diabetik maküler edemi olan 39 gözün 15 tanesine 1mg/0.05ml infliksimab, 19'una 2mg/0.1 ml infliksimab, 5 göze ise 2mg/0.1 ml adalimumabı intravitreal olarak uygulamışlar, infliksimab gruplarında maküla kalınlığının azaldığını, adalimumab grubunda ise değişmediğini saptamışlardır. Hiç bir grupta görme keskinliğinde artış saptanmamış ve 2mg infliksimab grubunda şiddetli intraoküler inflamasyon izlenmiştir.

İntravitreal infliksimab üzerinde yapılan *off-label* çalışmalarda infliksimab maküler ödem, yaşa bağlı maküla dejeneresansı ve üveitte etkili gibi görünse de ilacın intravitreal kullanımının en önemli kısıtlayıcısı bazı hastalarda izlenen oküler inflamasyondur. Bu yan etkinin birçok çalışmada doz ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda intravitreal infliksimab retinaya toksik etkisinin izlenmediği 1mg dozunda kullanılmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da intravitreal 1mg dozunda intraoküler inflamasyon izlenmemektedir (269-274).

Sonuç olarak PVR gibi inflamasyonla başlayıp proliferasyonla devam eden patolojik süreci önlemede daha önce antiproliferatif etkisi olduğu gösterilen oktreotidin ve ilk kez çalışılmış olan infliksimabın etkili olduğu görülmüştür.

İnfliksımab ve oktreotid grupları hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak karşılaştırıldığında infliksımab biraz daha etkili gibi görünse de aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnfliksımabın daha etkili gibi görünmesinin nedeninin monoklonal TNF- α blokajı yaparak proinflamatuvar sitokin salınımı üzerine daha güçlü etki göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu etki ile kan-retina bariyerini stabilize ederek PVR gelişimini, ilk basamağı olan inflamasyon aşamasında engellediğı düşünölmektedir. Çalışmamızda infliksımabın büyüme faktörleri üzerine olan etkisine bakıldığında infliksımabın da oktreotid kadar antiproliferatif etki gösterdiği izlenmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında inflamasyonla giden birçok oküler hastalıkta *off-label* olarak intravitreal uygulama ile denenmekte olan infliksımabın PVR'nin profilaksisi ve tedavisinde adjuvan farmakolojik ajan olarak kullanılması düşünölebilir. Ancak bu durumun tam olarak ispat edilebilmesi için geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: an overview. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 3-18.
2. Limb GA, Alam A, Earley O, Green W, Chignell AH, Dumonde DC. Distribution of cytokine proteins within epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Current Eye Research* 1994; 13: 791-798.
3. Moysidis SN, Thanos A, Vavvas DG. Mechanisms of inflammation in proliferative vitreoretinopathy: from bench to bedside. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 815937.
4. 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.
5. Cowley M, Conway BP, Campochiaro PA, Kaiser D, Gaskin H. Clinical Risk Factors for Proliferative Vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1147-1151.
6. Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21: 127-144.
7. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye* 2002; 16: 369-374.
8. O'dwyer PA, Akova YA. (editörler). *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2011: 611-645.
9. 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.
10. Baldysiak-Figiel A, Lang GK, Kampmeier J, Lang GE. Octreotide prevents growth factor-induced proliferation of bovine retinal endothelial cells under hypoxia. *J Endocrinol* 2004; 180: 417-424.
11. 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.

12. Centacor Inc. Prescribing information for Remicade for IV injection. Malvern (PA), USA; Nov 1999.
13. Gardiner TA, Gibson DS, de Gooyer TE, de la Cruz VF, McDonald DM, Stitt AW. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2005; 166: 637-644.
14. Schlote T, Rohrbach JM, Grueb M, Mielke J. *Anatomy. M. Grueb (editor). Pocket Atlas of Ophthalmology*. Thieme, 2006.
15. 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.
16. Flynn HW et al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
17. Williams PL, Warwick R. *Gray's Anatomy*. London: Churchill Livingstone, 1980: 1163-1176.
18. 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.
19. Federman JL, Gouras P. Retina and Vitreous, chapter 2. *Anatomy. Podos SM and Yanoff M (editors). Textbook of Ophthalmology*. Mosby, 1994: 1-19.
20. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Second Edition, St. Louis: Mosby, 2004.
21. Karaçorlu SA, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 559-586.
22. O'dwyer PA, Akova YA (editörler). *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2011: 513-535.
23. Riordan-Eva P, Whitcher JP. *Vaughan&Asbury's General ophthalmology. Anatomy&embryology of the eye*. 17. Baskı, USA: McGraw-Hikk Companies, 2008.

24. Sobacı G, Vitreusun Anatomi, Embriyoloji, Biyokimya, Histoloji, Fizyoloji ve Patofizyolojisi. Özçetin H (Editör). Vitreoretinal Cerrahi. İstanbul: Scala Basım Yayım, 2005: 1-17.
25. Ryan SJ. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 188-193.
26. 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.
27. Raymond L, Jacobson B. Isolation and identification of stimulatory and inhibitory cell growth factors in bovine vitreous. *Exp Eye Res* 1982; 34: 267-286.
28. Glaser BM, Lemor M. Pathobiology of proliferative vitreoretinopathy, in Ryan SJ (editor). *Retina*. Second edition, St Louis: CV Mosby 1994; 2249-2263.
29. Wilkinson CP, Rice TA, Michels RG. *Retinal detachment*. Second edition, Mosby Company 1997: 678-677.
30. Peyman GA, Schulman JA. *Intravitreal Surgery*. Appleton and Lange. USA 1994;13: 587-629.
31. Campochiaro PA, Glaser BM. Mechanism involved in retinal pigment epithelial cell chemotaxis. *Arch Ophthalmol* 1986;104: 277-280.
32. Wilkins KB, Kulwin DR. Wound healing. *Ophthalmology* 1979; 86: 507-510.
33. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 373-384.
34. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management and adjunctive treatment. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 953-960.
35. Elnér SG, Elnér VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1995; 14: 1045-1053.

36. Limb GA, Little BC, Meager A, Ogilvie JA, Wolstencroft RA, Franks WA, et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 1991; 5: 686-693.
37. Abrams G, Glazer L. Proliferative vitreoretinopathy, in Freeman WR (editor). *Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy*. New York: Raven Press Ltd, 1993: 279-297.
38. Scott JD. Pathogenesis of PVR with analysis of events leading to recurrent retinal detachment, in Heimann K, Wiedemann P (editors). *Proliferative Vitreoretinopathy*. Heidelberg: Kaden, 1989: 150-153.
39. Goldaracena MB, Pastor JC, Saornil MA, García Layana A, De la Fuente F. Creacion de un modelo eficaz de VRP. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1994; 67: 127-134.
40. Kon CH, Occleston NL, Charteris D, Daniels J, Aylward GW, Khaw PT. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1524-1529.
41. Sethi CS, Bailey A, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 654-666.
42. Broekhuysse RM, Rademakes AJ, Van Vugt AH, Winkens HJ. Autoimmune responsiveness to retinal IRBP, S-antigen and opsin in proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1990; 50: 197-202.
43. Ruprecht KW, Medenblik-Frysch S, Handel A. Results of pseudophakic retinal detachment surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991; 198: 518-521.
44. Baudouin C, Fredj-Revgrobellet D, Gordon WG, Baudouin F, Peyman G, Lapalus P, et al. Immunohistologic study of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 593-598.
45. Tang S, Scheiffarth OF, Wildner G, Thureau SR, Lund OE. Lymphocytes, macrophages and HLA-DR expression in vitreal and epiretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy. An immunohistochemical study. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1: 176-179.
46. Charteris DG, Hiscott P, Grieson I, Lightman S. Proliferative vitreoretinopathy. Lymphocytes in epiretinal membranes. *Ophthalmology* 1992; 99: 1364-1367.

47. Charteris DG, Hiscott P, Robey HL, Gregor ZJ, Lightman SL, Grierson I. Inflammatory cells in proliferative vitreoretinopathy subretinal membranes. *Ophthalmology* 1993; 100: 43-46.
48. 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.
49. Girard P, Mimoun G, Kurpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina* 1994; 14: 417-424.
50. Mietz H, Heimann K. Onset and recurrence of proliferative vitreoretinopathy in various vitreoretinal diseases. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 874-877.
51. 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.
52. The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; 90: 121-125.
53. Lean JS, Stern WH, Irvine A, Azen SP. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the Silicone Study. The Silicone Study Group. *Ophthalmology* 1989; 96: 756-771.
54. Machemer R, Aaberg TM, Freeman M, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 159-165.
55. Ovalı T. *Retina Dekolmanı*. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2001.
56. Glaser BM. Surgery for proliferative vitreoretinopathy, in Ryan SJ (editor). *Retina*. Second edition, St Louis: CV Mosby, 1994: 2265-2280.
57. Kılıçturgay K. *Sitokinler. İmmünoloji*. 2. Baskı, Bursa: Güneş-Nobel Kitabevleri, 2000: 175-177.

58. Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775-786.
59. Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (editörler). *Klinik Romatoloji*. 1. Baskı, İstanbul: Deniz matbaası, 1999: 39-46.
60. Gonzales-Amaro R, Garcia-Monzon C, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R, Alonso JL, Yagüe E, et al. Induction of tumor necrosis factor alpha production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J Exp Med* 1994; 179: 841-848.
61. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 6th edition. Elsevier Philadelphia, 2007: 267-301.
62. Güner I, Bayındır OD. Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1997; 17: 65-74.
63. Rutanen EM. Cytokines in reproduction. *Ann Med* 1993; 25: 343-347.
64. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth* 1996; 77: 11-16.
65. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
66. Kauffmann DJ, van Meurs JC, Mertens DA, Peperkamp E, Master C, Gerritsen ME. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 900-906.
67. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, MaCauley S, Van Setten G, Chegini N. Growth factors and ocular wound healing. *Eye* 1994; 8: 184-187.
68. Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3178-3188.
69. Guillonneau X, Régnier-Ricard F, Laplace O, Jonet L, Bryckaert M, Courtois Y, Mascarelli F. Fibroblast growth factor (FGF) soluble receptor 1 acts as a natural inhibitor of FGF2 neurotrophic activity during retinal degeneration. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 2785-2802.

70. 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.
71. 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: 63-71.
72. 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.
73. Jones SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-5567.
74. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio R Jr, Hong J, 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Chan CM, Chang HH, Wang VC, Huang CL, Hung CF. Inhibitory effects of resveratrol on PDGF-BB-induced retinal pigment epithelial cell migration via PDGFR β , PI3K/Akt and MAPK pathways. *PLoS One* 2013;8: 56819.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. Seo MS, Okamoto N, Viores MA, Viores SA, Hackett SF, Yamada H, et al. Photoreceptor-specific expression of platelet-derived growth factor-B results in traction retinal detachment. *Am J Pathol* 2000; 157: 995-1005.
83. Viores SA, Henderer JD, Mahlow J, Chiu C, Derevjanik NL, Larochelle W, et al. Isoforms of platelet-derived growth factor and its receptors in epiretinal membranes: immunolocalization to retinal pigmented epithelial cells. *Exp Eye Res* 1995; 60: 607-619.
84. Chen YS, Hackett SF, Schoenfeld CL, Viores MA, Viores SA, Campochiaro PA. Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 919-926.
85. 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.
86. Baudouin C, Fredj-Reygrobelle D, Brignole F, Negre F, Lapalus P, Gstaad P. Growth factors in vitreous and subretinal fluid cells from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 1993; 25: 52-59.
87. Honma Y, Nishida K, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of transforming growth factor-beta1 and -beta2 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.
88. Pfeffer BA, Flanders KC, Guérin CJ, Danielpour D, 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.

89. Bornstein P. Thrombospondins as matricellular modulators of cell function. *J Clin Invest* 2001; 107: 929-934.
90. 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.
91. Campochiaro PA, Bryan JA, Conway BP, Jaccoma EH. Intravitreal chemotactic and mitogenic activity. Implication of blood-retinal barrier breakdown. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1685-1687.
92. Campochiaro PA, Gaskin HC, Vinorez SA. Retinal cryopexy stimulates traction retinal detachment formation in the presence of an ocular wound. *Arch ophthalmol* 1987; 105: 1567-1570.
93. Campochiaro PA, Kaden IH, Vidaurri-Leal J, Glaser BM. Cryotherapy enhances intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Arch ophthalmol* 1985; 103: 434-436.
94. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B. Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 1987; 94: 327-332.
95. Singh AK, Glaser BM, Lemor M, Michels RG. Gravity-dependent distribution of retinal pigment epithelial cells dispersed into the vitreous cavity. *Retina* 1986; 6: 77-80.
96. Charles S. *Vitreous Microsurgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981.
97. Machemer R. Surgical approaches to subretinal strands. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 81-85.
98. Chang S, Lincoff H, Özmert E, Weinberger D, Maris PJG. The management of retinal detachment with moderate PVR. Freeman HM, Tolentino Fi (editors). *Proliferative Vitreoretinopathy (PVR)*. New York: Springer-Verlag, 1989: 54-59.
99. Glaser BM. Treatment of giant retinal tears combined with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 1193-1197.
100. Abrams GW. Retinotomies and retinectomies. Ryan SJ (editor). *Retina*. Vol 3. St Louis: Mosby, 1989: 317-346.

101. Hanneken AM, Michels RG. Surgical treatment of PVR. Freeman HM, Tolentino FI (editors). Proliferative Vitreoretinopathy (PVR). New York: Springer Verlag, 1988: 60-69.
102. Aaberg TM. Management of anterior and posterior proliferative vitreoretinopathy. XLV. Edward Jackson memorial lecture. Am J Ophthalmol 1988; 106: 519-532.
103. Fynn HW Jr, Davis JM, Parel JM, Lee WG. Applications of a cannulated extrusion needle during vitreoretinal microsurgery. Retina 1988; 8: 42- 49.
104. Tolentino FI, Freeman HM. Management of posterior PVR. Freeman HM, Tolentino FI (editors). Proliferative Vitreoretinopathy (PVR). New York: Springer Verlag, 1988: 46-53.
105. Yoshizumi MÖ, Kreiger AF, Sharp DM. Massive peri-retinal proliferation following prophylactic treatment of retinal breaks. Trans Ophthalmol Soc NZ 1983; 35: 33-36.
106. 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.
107. Yeo JH, Glaser MB, Michels RG. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. Ophthalmology 1987; 94: 1109-1113.
108. Acar MA, Ünlü N, Hazirolan D, Demir MN, Üney GÖ, Örnek F. Conventional surgery for complicated retinal detachment in silicone oil-filled eyes. Eur J Ophthalmol 2011; 21: 290-295.
109. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Oil Study Report 2. Arch Ophthalmol 1992; 110: 780-792.
110. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. Arch Ophthalmol 1992; 110: 770-779.
111. McCuen BW 2nd, de Juan E Jr, Landers MB 3rd, Machemer R. Silicone oil in vitreoretinal surgery. Part 2: Results and complications. Retina 1985; 5: 198-205.

112. Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology* 1988; 95: 870-876.
113. Lucke KH, Laqua H. *Silicone Oil in the Treatment of Complicated Retinal Detachments*. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
114. Gonvers M. Temporary silicone oil tamponade in the management of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 239-245.
115. Chang S, Coleman DJ, Lincoff H, Wilcox LM Jr, Braunstein RA, Maisel JM. Perfluoropropane gas in the management of proliferative vitreoretinopathy, *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 180-188.
116. Cox MS, Trese MT, Murphy P. Silicone oil for advanced proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 646-650.
117. de Bustros S, Michels RG. Surgical treatment of retinal detachments complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 694-699.
118. Gonvers M. Temporary use of intraocular silicone oil in the treatment of detachment with massive periretinal proliferation. Preliminary report, *Ophthalmologica* 1982; 184: 210-218.
119. Grey RH, Leaver PK. Silicone oil in the treatment of massive preretinal retraction. I. Results in 105 eyes. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 355-360.
120. Hanneken AH, Michels RG. Vitrectomy and scleral buckling methods for proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1988; 95: 865-869.
121. Ho PC, McMeel JW. Retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy: Surgical results with scleral buckling, closed vitrectomy, and intravitreal air injection. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 584-587.
122. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 171-180.

123. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-1067.
124. 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.
125. Blumenkranz MS, Hernandez E, Ophir A, Norton EW. 5-Fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology* 1984; 91: 122-130.
126. Blumenkranz MS, Ophir A, Glafkin AJ, Hajek A. Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 458-467.
127. Ward T, Hartzler M, Blumenkranz M, Lin LR. A comparison of 5-fluorouridine and 5-fluorouracil in an experimental model for the treatment of vitreoretinal scarring. *Curr Eye Res* 1993; 12: 397-401.
128. Stern WH, Guerin CJ, Erickson PA, Lewis GP, Anderson DH, Fisher SK. Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 43-51.
129. Joondeph BC, Peyman GA, Khoobehi B, Yue BY. Liposome-encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg* 1988; 19: 252-256.
130. Assil KK, Hartzler M, Weinreb RN, Nehorayan M, Ward T, Blumenkranz M. Liposome suppression of proliferative vitreoretinopathy. Rabbit model using antimetabolite encapsulated liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2891-2897.
131. Hueber A, Weller M, Welsandt G, Kociok N, Kirchhof B, Esser P. Characterization of daunorubicin-induced apoptosis in retinal pigment epithelial cells: modulation by CD95L. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2851-2857.
132. Wiedemann P, Kirmani M, Santana M, Sorgente N, Ryan SJ. Control of experimental massive periretinal proliferation by daunomycin: dose-response relation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 220: 233-235.

133. Wiedemann P, Sorgente N, Bekhor C, Patterson R, Tran T, Ryan SJ. Daunomycin in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. Effective doses in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 719-725.
134. Khawly JA, Saloupis P, Hatchell DL, Machemer R. Daunorubicin treatment in a refined model of proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 464-467.
135. Steinhorst UH, Hatchell DL, Chen EP, Machemer R. Ocular toxicity of daunomycin: effects of subdivided doses on the rabbit retina after vitreous gas compression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 591-594.
136. 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.
137. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, Heimann K. Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. Daunomycin Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 550-559.
138. Sunalp M, Wiedemann P, Sorgente N, Ryan SJ. Effects of cytotoxic drugs on proliferative vitreoretinopathy in the rabbit cell injection model. *Curr Eye Res* 1984; 3: 619-623.
139. 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.
140. 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.
141. Hajek AS, Parrish RK 2nd, Mallick KS, Gressel M. In vitro inhibition of ocular cell proliferation with ara-C: blockage of the antiproliferative effect with 2'-deoxycytidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 1010-1012.
142. 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.
143. Barrada A, Peyman GA, Case J, Fishman G, Thomas A, Fiscella R. Evaluation of intravitreal 5-fluorouracil, vincristine, VP 16, doxorubicin and thiotepa in primate eyes. *Ophthalmic Surgery* 1984; 15: 767-769.
 144. Daniels S, Coonley K, Yoshizumi M. Taxol treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 513-516.
 145. 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.
 146. 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.
 147. Capeans C, Pineiro A, Pardo M, Carneiro C, Blanco MJ, Vinuela JM, et al. Role of inhibitors of isoprenylation in proliferation, phenotype and apoptosis of human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 188-198.
 148. Kahler CM, Kieselbach GF, Reinisch N, Troger J, Göttinger W, Wiedermann CJ. Fibroblast growth-promoting activity in proliferative vitreoretinopathy: antagonism by acetylsalicylic acid. *Eur J Pharmacol* 1994; 262: 261-269.
 149. Baudouin C, Ettaiche M, Imbert F, Droy-Lefaix MT, Gastaud P, Lapalus P. Inhibition of pretretinal proliferation by free radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. *Exp Eye Res* 1994; 59: 697-706.
 150. Tahara Y, Sakamoto T, Oshima Y, Ishibashi T, Inomata H, Murata T, et al. The antidepressant hypericin inhibits progression of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1999; 19: 323-329.
 151. Larrosa JM, Veloso AA Jr, Leong FL, Refojo MF. Antiproliferative effect of intravitreal alpha-tocopherol and alpha-tocopheryl-acid-succinate in a rabbit model of PVR. *Curr Eye Res* 1997; 16: 1030-1035.

152. Yoon HS, Rho SH, Jeong JH, Yoon S, Yoo KS, Yoo YH. Genistein produces reduction in growth and induces apoptosis of rat RPE-J cells. *Curr Eye Res* 2000; 20: 215-224.
153. Imai K, Loewenstein A, Koroma B, Grebe R, de Juan E Jr. Herbimycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 440-447.
154. Luo Q, Peyman GA, Conway MD, Woltering EA. Effect of a somatostatin analog (octreotide acetate) on the growth of retinal pigment epithelial cells in culture. *Curr Eye Res* 1996; 15: 909-913.
155. 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.
156. Leschey KH, Hines J, Singer JH, Hackett SF, Campochiaro PA. Inhibition of growth factor effects in retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 1770-1778.
157. McGuigan LJ, Quigley HA, Luttly G, Enger C, Young E. The effects of D-penicillamine and daunorubicin on conjunctival fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 112-118.
158. Lemor M, Yeo JH, Glaser BM. Oral colchicine for the treatment of experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1226-1229.
159. Maeno T, Tano Y, Mano T, Takenaka H. Argatroban inhibits intraocular fibrin formation after vitrectomy in rabbits. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1401-1405.
160. Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA, Judge TK, Pinto GL. Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1272-1276.
161. 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.

162. 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.
163. Wu WC, Hu DN, Mehta S, Chang YC. Effects of retinoic acid on retinal pigment epithelium from excised membranes from proliferative vitreoretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21: 44-54.
164. Heckelen A, Hermel M, Kondring B, Schrage NF. Ascorbic acid reversibly inhibits proliferation of retinal pigment epithelial cells. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 564-568.
165. Kuriyama S, Ohuchi T, Yoshimura N, Honda Y, Hiraoka M, Abe M. Evaluation of radiation therapy for experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 552-555.
166. Binder S, Bonnet M, Velikay M, Gerard JP, Stolba U, Wedrich A, Hohenberg H. Radiation therapy in proliferative vitreoretinopathy. A prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 211-214.
167. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 3803-3807.
168. Nomoto A, Mutoh S, Hagihara H, Yamaguchi I. Smooth muscle cell migration induced by inflammatory cell products and its inhibition by a potent calcium antagonist, nilvadipine. *Atherosclerosis* 1988; 72: 213-219.
169. Ohuchi T, Kuriyama S, Yoshimura N, Honda Y, Hiraoka M, Abe M. Suppression of human retinal pigment epithelial cell proliferation by hyperthermia. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 873-875.
170. Turgut B, Uyar F, Ustundag B, Celiker U, Akpolat N, Demir T. The impact of tacrolimus on growth factors in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2012; 32: 232-241.
171. Oleszak EL. Inhibition of mitogenic activity of PDGF, EGF and FGF by interferon-gamma. *Exp Cell Res* 1988; 179: 575-580.

172. Kuratsu J, Ushio Y. Antiproliferative effect of trapidil, a platelet-derived growth factor antagonist, on a glioma cellline in vitro. *J Neurosurg* 1990; 73: 436-440.
173. 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: 211-216.
174. Prescribing information for Remicade for IV injection. Malvern, USA 1999: 136-146.
175. Riazi-Esfahani M, Peyman GA, Aydin E, Kazi AA, Kivilcim M, Sanders DR. Prevention of corneal neovascularization: evaluation of various commercially available compounds in an experimental rat model. *Cornea* 2006; 25: 801-805.
176. Saw VP, Cornelius N, Salama AD, Pusey C, Lightman SL. Infliximab therapy for aggressive mooren ulceration. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 734.
177. Gardiner TA, Gibson DS, de Gooyer TE, de la Cruz VF, McDonald DM, Stitt AW. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2005; 166: 637-644.
178. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfrikakis PP, Vergados IA, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 825-830.
179. Olson JL, Courtney RJ, Mandava N. Intravitreal infliximab and choroidal neovascularization in an animal model. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1221-1224.
180. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-1082.
181. Pless J. From somatostatin to Sandostatin: history and chemistry. *Digestion* 1993; 54: 7-8.
182. Seydel SA, Miller JH, Sarac TP, Ryan CK, Chey WY, Sax HC. Octreotide diminishes luminal transport activity, which is reversed by epidermal growth factor. *Am J Surg* 1996; 172: 267-271.

183. Ezzat S, Mehmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 245-249.
184. Danesi R, Agen C, Benelli U, Paolo AD, Nardini D, Bocci G, et al. Inhibition of experimental angiogenesis by somatostatin analogue octreotide acetate (SMS 201-995). *Clin Cancer Res* 1997; 3: 265-272.
185. Mallet B, Vialettes B, Haroche S, Escoffier P, Gastaut P, Taubert JP, Vague P. Stabilization of severe proliferative diabetic retinopathy by long-term treatment with SMS 201-995. *Diabete Metab* 1992; 18: 438-444.
186. Pavlovic M, Saiag P, Lotz JP, Marinho E, Clerici T, Izrael V. Regression of sclerodermatous skin lesions in a patient with carcinoide syndrome treated by octreotide. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1207-1208.
187. Chen F, O'Dorisio MS, Herman G, Hayes J, Malarkey WB, O'Dorisio TM. Mechanism of action of long-acting analogs of somatostatin. *Regul Pept* 1993; 44: 285-295.
188. 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.
189. Thompson JS, Nguyen B, Harty RF. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. *Arch Surg* 1993; 128: 385-389.
190. Günal AI, Işık A, Celiker H, Eren O, Celebi H, Günal SY, Lüleci C. Short term reduction of ventricular mass in primary hypertrophic cardiomyopathy by octreotide injections. *Heart* 1996; 76: 418-421.
191. Pawlikowski M, Melen- Mucha G. Perspectives of new potential therapeutic applications of somatostatin analogs. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 21-27.
192. 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.

193. 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.
194. Akyol N, Demir T, Kükner A, Çolakoğlu N. Effects of systemic octreotide, local mytomycin-c and local corticosteroids on wound-healing reaction after glaucoma surgery. *Int Ophthalmol* 2001; 24: 235-241.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. Spraul CW, Baldysiak- Figiel A, Lang GK, Lang GE. Octreotide inhibits growth factor-induced bovine choriocapillary endothelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 227-231.
199. 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.
200. Celiker U, Ilhan N. Nitric oxide and octreotide in retinal ischemia-reperfusion injury. *Doc Ophthalmol* 2002; 105: 327-338.
201. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHoff R, Caballero S, Estes KS. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2000; 23: 504-509.
202. Agrawal RN, He S, Spee C, Cui JZ, Ryan SJ, Hinton DR. In Vivo Models of Proliferative Vitreoretinopathy. *Nature Protocols* 2007; 2: 67-77.

203. Forrester JV, Docherty R, Kerr C, Lackie JM. Cellular proliferation in the vitreous: the use of vitreous explants as a model system. *Invest Ophth Vis Sci* 1986; 27: 1085-1094.
204. 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 Ophth Vis Sci* 2000; 41: 4324-4332.
205. Gamulescu MA, Chen Y, He S, Spee C, Jin M, Ryan SJ, Hinton DR. Transforming growth factor beta2-induced myofibroblastic differentiation of human retinal pigment epithelial cells: regulation by extracellular matrix proteins and hepatocyte growth factor. *Exp Eye Res* 2006; 83: 212-222.
206. Blair NP, Dodge JT, Schmidt GM. Rhegmatogenous retinal detachment in Labrador retrievers. II. Proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 848-54.
207. Iverson D, Dailey W, Hartzer M. Pars plana lensectomy, vitrectomy and transvitreous diathermy in the rabbit eye: a model of PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 856-857.
208. Garcia-Layana A, Pastor JC, Saornil MA, Gonzalez G. Porcine model of proliferative vitreoretinopathy with platelets. *Curr Eye Res* 1997; 16: 556-563.
209. Stenn KS, Link R, Moellmann G, Madri J, Kuklinska E. Dispase a neutral protease from *Bacillus polymxa*, is a powerful fibronectinase and type IV collagenase. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 287-290.
210. Frenzel E, Neely KA, Walsh AW, Cameron JD, Gregerson DS. A new model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2157-2164.
211. 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.
212. Liang C, Peyman GA, Conway MD, Woltering EA. Retinal toxicity of intravitreal octreotide in the rabbit. *Can J Ophthalmol* 1997; 32: 229-232.
213. 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.

214. Giansanti F, Ramazzotti M, Vannozzi L, Rapizzi E, Fiore T, Iaccheri B et al. A pilot study on ocular safety of intravitreal infliximab in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1151-1156.
215. Giansanti F, Ramazzotti M, Giuntoli, Virgili G, Vannozzi L, Degl'Innocenti D, and Menchini U. Intravitreal infliximab clearance in a rabbit model: different sampling methods and assay techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5328-5335.
216. Zhu D, Chen H, Xu X. Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. *Current Eye Res* 2006; 31: 935-946.
217. Speicher MA, Fu AD, Martin JP, von Fricken MA. Primary vitrectomy alone for repair of retinal detachments following cataract surgery. *Retina* 2000; 20: 459-464.
218. Duquesne N, Bonnet M, Adeleine P. Preoperative vitreous hemorrhage associated with rhegmatogenous retinal detachment: a risk factor for postoperative proliferative vitreoretinopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 677-682.
219. Greven CM, Sanders RJ, Brown GC, Annesley WH, Sarin LK, Tasman W, Morgan TM. Pseudophakic retinal detachments. Anatomic and visual results. *Ophthalmology* 1992; 99: 257-262.
220. Gartry DS, Chignell AH, Franks WA, Wong D. Pars plana vitrectomy for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment uncomplicated by advanced proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 199-203.
221. Bonnet M, Fleury J, Guenoun S, Yaniali A, Dumas C, Hajjar C. Cryopexy in primary rhegmatogenous retinal detachment: a risk factor for postoperative proliferative vitreoretinopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 739-743.
222. Heimann H, Bornfeld N, Friedrichs W, Helbig H, Kellner U, Korra A, Foerster MH. Primary vitrectomy without scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 561-568.
223. McCuen BW, Azen SP, Stern W, Lai MY, Lean JS, Linton KL, Ryan SJ. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes severe proliferative vitreoretinopathy. *Silicone Study Report 3. Retina* 1993; 13: 279-284.

224. Lewis H, Aaberg TM, Abrams GW. Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 8-19.
225. Nakagawa M, Refojo MF, Marin JF, 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.
226. 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.
227. Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, Le J, Woulfe DS, Probert L, et al. The Mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine* 1995; 7: 15-25.
228. Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea* 2012; 31: 25-31.
229. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005; 24: 117-119.
230. Adan A, Sanmarti R, Burés A, Casaroli-Marano RP. Successful treatment with infliximab in a patient with Diffuse Subretinal Fibrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 533-534.
231. Pham M, Chow CC, Badawi D, Tu EY. Use of infliximab in the treatment of peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 183-188.
232. Uçar D, Ocakoğlu Ö, Solakoğlu S. Tavşan gözlerinde cerrahi yara iyileşme sürecinde lokal TNF-alfa inhibisyonunun konjonktiva ve tenon fibroblast aktivitesine etkisinin histolojik olarak incelenmesi (Deneysel ön çalışma). *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2009; 39: 197-204.
233. Matucci-Cerinic M, Borrelli F, Generini S, Cantelmo A, Marcucci I, Martelli F, et al. Somatostatin-induced modulation of inflammation in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1687-1693.

234. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, Charonis A, Agrogiannis G, Kavantzaz N, Vergados IA. Intravitreal administration of the anti-TNF monoclonal antibody infliximab in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 273-281.
235. Robbins SG, Mixon RN, Wilson DJ, Hart CE, Robertson JE, Westra I, et al. Platelet-derived growth factor ligands and receptors immunolocalised in proliferative retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3649-3663.
236. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Biochem* 1991; 202: 3-14.
237. 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.
238. Günel Ö, Deniz M, Aslaner A, Ghadourı S. The Effect of Octreotide on Portal Vein and Peritoneal Fluid Cytokine Levels, in Postoperative Adhesion Prevention. *Turkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2006; 26: 252-257.
239. Kirchof B, Kirchof E, Ryan SJ, Dixon JFP, Barton BE, Sorgente N. Macrophage modulation of retinal pigment epithelial cell migration and proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 60-66.
240. Alexander JP, Bradley JMB, Gabourel JD, Acott TS. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 2520-2528.
241. Shams NB, Sigel MM, Davis RM. Interferon-gamma, Staphylococcus aureus, and lipopolysaccharide/silica enhance interleukin-1 beta production by human corneal cells. *Reg Immunol*. 1989; 2: 136-148.
242. Davis JL, Jalkh AE, Roberge F, Caspi R, Flynn HW Jr, Schepens CL, Nussenblatt RB. Subretinal fluid from human retinal detachment contains interleukin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 396.
243. Ferrick MR, Thureau SR, Oppenheim MH, Herbort CP, Ni M, Zachariae CO, et al. Ocular inflammation stimulated by intravitreal interleukin-8 and interleukin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 1534-1539.

244. Kosnosky W, Li TH, Pakalnis VA, Fox A, Hunt RC. Interleukin 1-beta changes the expression of metalloproteinases in the vitreous humor and induces membrane formation in eyes containing preexisting retinal holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 4260-4267.
245. Kuppner MC, McKillop-Smith S, Forrester JV. TGF-beta and IL-1 beta act in synergy to enhance IL-6 and IL-8 mRNA levels and IL-6 production by human retinal pigment epithelial cells. *Immunology* 1995; 84: 265-271.
246. Holtkamp GM, Van Rossem M, de Vos AF, Willekens B, Peek R, Kijlstra A. Polarized secretion of IL-6 and IL-8 by human retinal pigment epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 34-43.
247. Kon CH, Occleston NL, Aylward GW, Khaw PT. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 Mar; 40: 705-712.
248. Massagué J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791.
249. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor b in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
250. Connor TB Jr, Roberts AB, Sporn MB, Danielpour D, Dart LL, Michels RG, et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 levels in the eye. *J Clin Invest* 1989; 83: 1661-1666.
251. Kita T, Hata Y, Kano K, Miura M, Nakao S, Noda Y, et al. Transforming growth factor- β 2 and connective tissue growth factor in proliferative vitreoretinal diseases: possible involvement of hyalocytes and therapeutic potential of rho kinase inhibitor. *Diabetes* 2007; 56: 231-238.
252. Bochaton-Piallat ML, Kapetanios AD, Donati G, Redard M, Gabbiani G, Pournaras CJ. TGF-beta1, TGF-beta receptor II and ED-A fibronectin expression in myofibroblast of vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2336-2342.
253. Ikuno Y, Kazlauskas A. TGFbeta1-dependent contraction of fibroblasts is mediated by the PDGFalpha receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 41-46.

254. Kita T, Hata Y, Arita R, Kawahara S, Miura M, Nakao S, et al. Role of TGF-beta in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 17504-17509.
255. Evren O, Turgut B, Celiker U, Ates K. The impact of octreotide in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61: 109-114.
256. Dieudonné SC, La Heij EC, Diederer R, Kessels AG, Liem AT, Kijlstra A, Hendrikse F. High TGF-beta2 levels during primary retinal detachment may protect against proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4113-4118.
257. Günel 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.
258. Staroslawska E, Czarnocki KJ, Koziol-Montewka M, Donica H, Magrys A. Effect of infliximab on the levels of TNF-alpha and TGF-beta in the whole blood cultures of irradiated patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 291-297.
259. Regatieri CV, Dreyfuss JL, Melo GB, Lavinsky D, Farah ME, Nader HB. Dual role of intravitreal infliximab in experimental choroidal neovascularization: effect on the expression of sulfated glycosaminoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5487-5494.
260. Cassidy L, Barry P, Shaw C, Duffy J, Kennedy S. Platelet derived growth factor and fibroblast growth factor basic levels in the vitreous of patients with vitreoretinal disorders. *B J Ophthalmol* 1998; 82: 181-185.
261. Bategay EJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF, Ross R. TGF- beta induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell* 1990; 63: 515-524.
262. Bronzert DA, Bates SE, Sheridan JP, Lindsey R, Valverius EM, Stampfer MR, et al. Transforming growth factor-beta induces platelet-derived growth factor (PDGF) messenger RNA and PDGF secretion while inhibiting growth in normal human mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 981-989.

263. Seifert RA, Coats SA, Raines EW, Ross R, Bowen-Pope DF. Platelet-derived growth factor (PDGF) receptor alpha-subunit mutant and reconstituted cell lines demonstrate that transforming growth factor-beta can be mitogenic through PDGF A-chain-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 1994; 269: 13951-13955.
264. Smith-Thomas L, Richardson P, Parsons MA, Rennie IG, Benson M, MacNeil S. Additive effects of extra cellular matrix proteins and platelet derived mitogens on human retinal pigment epithelial cell proliferation and contraction. *Curr Eye Res* 1996; 15: 739-748.
265. Akiyama H, Kachi S, Silva RL, Umeda N, Hackett SF, McCauley D, et al. Intraocular injection of an aptamer that binds PDGF-B: a potential treatment for proliferative retinopathies. *J Cell Physiol* 2006; 207: 407-412.
266. Annunziata M, Luque RM, Durán-Prado M, Baragli A, Grande C, Volante M, et al. Somatostatin and somatostatin analogues reduce PDGF-induced endometrial cell proliferation and motility. *Hum Reprod* 2012; 27: 2117-2129.
267. Amann J, Kaven C, Spraul CW, Lang GK, Lang GE. Effect of octreotide combined with growth factors on proliferation of RPE cells in vitro. *Ophthalmologe* 2000; 97: 737-741.
268. Wollin M, Abele S, Bruns H, Weyand M, Kalden JR, Ensminger SM, Spriewald BM. Inhibition of TNF-alpha reduces transplant arteriosclerosis in a murine aortic transplant model. *Transpl Int* 2009; 22: 342-349.
269. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 534-541.
270. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010; 30: 1530-1535.
271. Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 628-631.

272. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, Vergados IA, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 825-830.
273. Wu L, Hernandez-Bogantes E, Roca JA, Arevalo JF, Barraza K, Lasave AF. Intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2011; 31: 298-303.
274. Arias L, Caminal JM, Badia MB, Rubio MJ, Catala J, Pujol O. Intravitreal infliximab in patients with macular degeneration who are nonresponders to antivasular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010; 30: 1601-1608.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Gaziantep'te doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gaziantep'te tamamladım. 2007 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2009 yılı nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.