

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

DENEYSEL PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİ
MODELİNDE TAKROLİMUS'UN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma UYAR

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Burak TURGUT

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

.....
.....
..... **Anabilim Dalı Başkanı**

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

.....

Yrd. Doç. Dr. Burak TURGUT

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ülkü ÇELİKER

Doç. Dr. Tamer DEMİR

Yrd. Doç. Dr. Burak TURGUT

TEŞEKKÜR

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

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Burak TURGUT'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

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

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

ÖZET

Regmatojen retina dekolman cerrahisinin en önemli başarısızlık nedeni PVR'dir. Günümüzde vitreoretinal cerrahideki gelişmelere rağmen PVR tedavisinde hala ciddi problemler mevcuttur. Bu nedenle yapılan labaratuvar ve klinik çalışmalar sonucunda farmakolojik adjuvan tedavinin proliferatif süreci değiştirip cerrahinin başarısını arttırabileceği görülmüştür. Bizim çalışmamızın amacı intravitreal takrolimusun büyüme faktörleri ve PVR gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda her biri yedi pigmentli kobay içeren üç grup oluşturuldu. Grup 1'deki (kontrol) kobaylara intravitreal 0,2 ml salin solüsyonu uygulandı. Grup 2'deki (sham) kobaylara PVR oluşturmak için intravitreal 0,1 ml'de 0,07 IU dispase ve 0,1 ml salin solüsyonu uygulandı. Grup 3'deki (tedavi) kobaylara intravitreal 0,1 ml'de 0,07 IU dispase ve 0,1 ml'de 25 mikrogram takrolimus enjekte edildi. Deney boyunca toplam beş defa intravitreal takrolimus enjeksiyonu yapıldı. PVR gelişimi için 10 haftalık süre beklenildi. Bu süre bitiminde gözler enükle edildi ve ikiye bölünerek gross patolojik incelemesi yapıldı. Gross patolojik incelemede PVR evreleri belirlendi. Enükle edilen globun yarısı histopatolojik olarak ERM oluşumu, retinal fold varlığı ve fotoreseptör hücrelerde bozulma açısından değerlendirildi. Globun diğer yarısının retinası ayrılarak ELİSA yöntemiyle TGF- β , PDGF, FGF düzeyleri değerlendirildi.

Ortalama PVR evreleri ağır PVR oranları açısından değerlendirildiğine tedavi grubunda sham grubuna göre anlamlı oranda düzelme görüldü. TGF- β , PDGF ve FGF düzeylerinde tedavi grubunda sham grubuna göre anlamlı derecede düşüş gözlemlendi. Histopatolojik düzeyde ERM oluşumu ve retinal fold varlığı açısından tedavi grubunda anlamlı düzelme olduğu görüldü. Fotoreseptör hücrelerde bozulma açısından tedavi ve sham grupları arasında farkın anlamlı olmadığı görüldü.

Bu çalışma intravitreal takrolimus uygulamasının PVR gelişimini baskılayabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar PVR proflaksisinde takrolimusun etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: PVR, takrolimus, büyüme faktörleri

ABSTRACT
EFFECTS OF TACROLIMUS IN EXPERIMENTAL PROLIFERATIVE
VITREORETINOPATHY

PVR is the most important reason for the failure of the rhegmatogenous retinal detachment surgery. Nowadays despite the improvements in vitreoretinal surgery, serious problems in the treatment of PVR are still present. Therefore, as a result of the laboratory and clinical studies, it is observed that pharmacological adjuvant treatment can change the proliferative process and increase the success of the surgery. The aim of our study is to investigate the effect of the intravitreal tacrolimus on growth factor and development of PVR.

In this study, each containing seven pigmented cavies of three groups were formed. 0.2 ml saline solution was applied intravitreally to the cavies in Group 1(Control). For the cavies in Group 2(Sham) in order to create PVR, 0,07 IU dispase in 0,1 ml and 0,1 ml saline solution was intravitreally applied. For the cavies in Group 3(Treatment), 0,07 IU dispase in 0,1 ml and 25 microgram tacrolimus in 0,1 ml were intravitreally injected. Total of five times intravitreal injection of tacrolimus was performed during the experiment. For the development of PVR, a period of 10 weeks passed. At the end of this period, eyes were enucleated and divided into two in order to perform gross pathological examination. The stages of PVR were identified during the gross pathological examination. Enucleated half of the globe was evaluated for the histopathologically ERM formation, the presence of retinal fold and impairment of photoreceptor cells. The retina of the other half of the globe was separated and by using ELISA method TGF- β , PDGF, FGF levels were evaluated.

The average PVR stages assessing in terms of severe PVR rates, it is observed that treatment group had been significantly improved compared to the sham group. TGF- β , PDGF, and FGF levels in the treatment group compared to sham group was significantly decreased. ERM formation and retinal fold in the presence of histopathological level in terms of significant improvement is seen in the treatment group. Photoreceptor cells in terms of degradation of a difference between treatment and sham groups were not statistically significant.

This study showed intravitreal tacrolimus application can suppress PVR development. These results suggest that in PVR prophylaxis tacrolimus may be effective.

Key Words: PVR, tacrolimus, growth factors

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAYSAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler.....	3
1.2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi	3
1.2.2. Retina Kan Dolaşımı	6
1.2.3. Vitreus ve Vitreoretinal Ara yüzey	7
1.2.4. Proliferatif Vitreoretinopati (PVR).....	9
1.2.4.1. PVR’de Etiyopatogenez	9
1.2.4.1.1. Vitreoretinal yapıların bütünlüğünün bozulması	9
1.2.4.1.2. Hücre migrasyonu	9
1.2.4.1.3. Hücre proliferasyonu.....	10
1.2.4.1.4. Hücre dönüşümü ve kontraksiyonu (membran kontraksiyonu) ..	10
1.2.4.1.5. PVR membranlarının stabilizasyonu	10
1.2.4.2. PVR’nin Sınıflandırması.....	11
1.2.4.3. PVR’nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri.....	16
1.2.4.4. Büyüme Faktörleri ve PVR	17
1.2.4.4.1. Epidermal Growth Faktör.....	17
1.2.4.4.2. Fibroblast Growth Faktör	18
1.2.4.4.3 Transforming Growth Faktör β	18
1.2.4.4.4. Platelet Derived Growth Faktör	19
1.2.4.4.5. İnsülin Like Growth Faktör- 1	19
1.2.4.5. PVR’de Tedavi	19
1.2.4.5.1. PVR’nin Cerrahi Tedavisi	19

1.2.4.5.2. PVR’de Farmakolojik Tedavi.....	21
1.2.4.5.2.1. Antienflamatuar Ajanlar	21
1.2.4.5.2.1.1. Kortikosteroidler	21
1.2.4.5.2.2. Antiproliferatif Ajanlar.....	22
1.2.4.5.2.2.1. 5- Fluorourasil (5-FU)	22
1.2.4.5.2.2.2. Daunomisin (Daunorubisin).....	22
1.2.4.5.2.2.3. All- Trans- Retinol (atR).....	23
1.2.4.5.2.2.4. Mitomisin C (MMC)	23
1.2.4.5.2.2.5. Karmustin (BCNU).....	24
1.2.4.5.2.2.6. Tiotepa	24
1.2.4.5.2.2.7. Taksol.....	24
1.2.4.5.2.3. Ekstrasellüler Matriks Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar	24
1.2.4.5.2.3.1. Cis-hidroksiprolin (CHP).....	24
1.2.4.5.2.3.2. Kolşisin	24
1.2.4.5.2.3.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	25
1.2.4.5.2.3.4. Prinomastat (Ag3340).....	25
1.2.4.5.2.4. Gen Tedavisi	25
1.2.4.5.2.5. PVR Medikal Tedavisinde Denenmiş Diğer Ajanlar	26
1.2.5. Takrolimus	26
1.2.6. Deneysel PVR Modelleri ve Dispare	28
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
2.1. Anestezi Tekniği	30
2.2. Deneyin Uygulanışı.....	30
2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme.....	31
2.4. Homojenizasyon ve Biyokimyasal Değerlendirme.....	32
2.5. İstatistiksel Analiz.....	33
3. BULGULAR.....	34
3.1. PVR Evrelendirmesi.....	34
3.2. Biyokimyasal İnceleme	36
3.3. Histopatolojik İnceleme.....	39
4. TARTIŞMA.....	42
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Retina Cemiyeti Terminolojisi Komitesi'ne Göre PVR Sınıflandırması	13
Tablo 2. Silikon Çalışma Grubu'na Göre PVR Sınıflandırması	14
Tablo 3. Silikon Çalışma Grubu'na Göre PVR Evrelendirmesi	14
Tablo 4. Fastenberg Evrelemesi	32
Tablo 5. Kontrol, sham ve tedavigrubunun PVR evreleri	34
Tablo 6. PVR evresinin ortalama değerleri ve ağır PVR değerlendirme	34
Tablo 7. Retinal TGF- β düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	36
Tablo 8. Retinal FGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	37
Tablo 9. Retinal PDGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	38
Tablo 10. Hematoksilen- Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Retinanın histolojik kesiti	4
Şekil 2. Vitreus anatomisi	8
Şekil 3. PVR'nin anterior ve posterior komponentleri	15
Şekil 4. Evre B PVR	15
Şekil 5. Evre C Tip 5 kontraksiyon	16
Şekil 6. Takrolimusun kimyasal formülü	27
Şekil 7. Tedavi grubundan evre 2 PVR'li fokal traksiyonu olan bir göz	35
Şekil 8. Sham grubundan evre 5 PVR'li total retina dekolmanlı bir göz	35
Şekil 9. Kontrol grubundan PVR'siz göz	36
Şekil 10. Retinal TGF- β düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	37
Şekil 11. Retinal FGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	38
Şekil 12. Retinal PDGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	39
Şekil 13. Kontrol grubunun histopatolojik görünümü	41
Şekil 14. Sham grubunun histopatolojik görünümü	41
Şekil 15. Tedavi grubunun histopatolojik görünümü	42

KISALTMALAR LİSTESİ

atR	: All trans retinol
atRA	: All trans retinoik asit
BCNU	: Karmustin
CHP	: Cis- hidroksiprolin
DLM	: Dış limitan membran
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal growth faktör
ELİSA	: Enzyme Linked-İmmuno- Sorbent Assay
ERM	: Epiretinal membran
FGF	: Fibroblast growth faktör
FU	: Fluorourasil
GH	: Growth Hormon
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
HSV- tk	: Herpes virüs timidin kinaz
IGF	: İnsulin-like growth faktör
İLM	: İç limitan membran
IL	: İnterlökin
KRB	: Kan retina bariyeri
MMC	: Mitomisin-C
MMP	: Matriks metalloproteaz
PDGF	: Platelet derived growth faktör
PVR	: Proliferatif vitreoretinopati
RA	: Retinoik asit
RNA	: Ribonükleik asit
RRD	: Regmatojen retina dekolmanı
RD	: Retina dekolmanı
RPE	: Retina pigment epiteli
SÇG	: Silikon Çalışma Grubu
TGF-α	: Transforming growth faktör alfa
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör alfa

1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Proliferatif vitreoretinopati (PVR), vitreus ve retinada hücre proliferasyonu ve retinanın her iki yüzeyinde membran oluşumu ile karakterize, aşırı ve anormal bir yara iyileşmesidir. Genellikle uzun süren retina dekolmanı (RD) veya dekolman cerrahisi sonrasında meydana gelir. Daha nadir olarak oküler travma sonrası, üveit, viral retinitler, proliferatif diabetik retinopati gibi kan retina bariyerinin bozulduğu durumlarda da ortaya çıkabilir. PVR'deki membranlar en yaygın olarak nöral retinanın iç yüzeyinde yerleşiktir, fakat subretinal alan ve silier cisim üzerinde de bulunabilir. Bu membranların kontraksiyonu, makula kırışıklığına, retinal yırtıklara, tekrarlayan RD ve oküler hipotoniye neden olabildiği gibi, retina yüzeyindeki hücre proliferasyonu ile de yıldız şeklinde katlantılar ve subretinal bantlara sebep olabilir. Görmeyi etkilemeyen sınırlı bir traksiyondan, maküler kırışıklık veya kapalı huni evresine ilerlemiş olarak hafif veya çok ileri klinik tablolar şeklinde görülebilir (1, 2).

Proliferatif vitreoretinopati terimi ilk defa 1983 yılında Amerika Retina Birimi Terminoloji Komitesi tarafından kullanılmıştır (3). Daha önceleri ise aynı tablo masif vitreus retraksiyonu (4), masif preretinal retraksiyon (5) ve masif preretinal proliferasyon (6) gibi değişik şekillerde adlandırılmıştır.

Proliferatif vitreoretinopati cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen halen RD cerrahisi sonrası başarısızlığın en sık nedenidir (%75) ve tüm regmatojen retina dekolmanlarının (RRD) %5-10'unda meydana gelir. Bu oran penetran travma sonrası %25'e çıkar (7). PVR'nin standart tedavisi vitreoretinal cerrahidir. Vitrektomiye ilaveten retinotomi/retinektomi ile birlikte intravitreal tampon maddelerinin kullanılması önerilmektedir. Cerrahi tekniklerin gelişmesiyle birlikte %60-80 anatomik başarı elde edilmesine rağmen fonksiyonel başarı %30-40'larda kalmaktadır (7). PVR'nin risk faktörlerini bilmek, dolayısıyla yüksek riskli hastaları tanımlamak ve profilaksi ya da farmakolojik tedavi için potansiyel adayları göstererek en uygun RD cerrahisini gerçekleştirmek gerekir. PVR cerrahisinden sonra görülen nüks RD'nin en sık sebebinin reproliferasyon olduğu ve bu reproliferasyonun farmakolojik tedavi ile engellenmesinin fonksiyonel başarıyı arttıracığı düşünülmektedir. Bunun yanısıra RD tamiri sonrası görülen fonksiyon

kaybının moleküler düzeyde anlaşılması ve buna yönelik tedavi de fonksiyonel başarının artırılmasına katkı sağlayabilir (8).

Proliferatif vitreoretinopati ve reprojilasyon gelişiminin engellenmesi amacıyla farmakolojik tedavinin araştırıldığı çalışmalarda daunomisin, retinoik asit, 5-Fluorourasil (5-FU) ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin kullanıldığı olgu serilerinden bazıları ümit vericidir ancak farmakoterapinin bir seçenek olarak klinikte kullanıma girmesi için daha çok deneyim gerekmektedir. Dolayısıyla PVR tedavisinde önümüzdeki yıllarda hedef anatomik başarı yanında fonksiyonel başarının da artırılmasıdır (9-11).

Proliferatif vitreoretinopati oluşumunda temel mekanizma hücre içi ve dışındaki uyarıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması; enflamasyon, hücre projilasyonu ve bunun sonucunda gelişen skatrizasyondur. Işık ve elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar hastalıkta retina pigment epitel (RPE) hücresi, makrofaj, fibroblastlar ve mikrogial hücrelerin rol oynadığını göstermiştir. Hücre dışı faktörlerden transforming growth factor-beta (TGF- β), platelet derived growth faktör (PDGF), fibroblast growth faktör (FGF), epidermal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörlerinin rol oynadığı, bunlardan en önemlisinin TGF- β olduğu bilinmektedir (12, 13).

Takrolimus (FK506, Prograf®) makrolid grubu bir laktondur. İlk defa 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis*'in fermentasyon ürünü olarak tespit edilmiştir. Siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibitörleri olarak adlandırılan güçlü immünosupresif ajanlardır. Siklosporin gibi takrolimus da esas olarak T hücrelerinin aktivasyonu ile etkileşime girerek immünosupresif etkisini gösterir. Takrolimusun bleomisinle ilişkili akciğer fibrozisinde TGF- β 'ya bağlı kollajen sentezini inhibe ettiği ve TGF- β Tip 1 reseptörünün ekspresyonunu suprese etmesi ile antifibrotik etkinliği gösterilmiştir (14). Takrolimusun kronik rejeksiyonda artan FGF'yi ve renal allograftlarda PDGF üretimini engellediği bildirilmiştir (15, 16). Ayrıca EGF reseptör sinyal iletiminin takrolimus tarafından bloke edildiği de rapor edilmiştir (17).

Bütün bu bilgiler ışığında bu deneysel çalışmada güçlü bir immünosupresif olan ve büyüme faktörleri üzerine inhibe edici etkisi gösterilmiş olan takrolimusun PVR gelişimi üzerine olan etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi

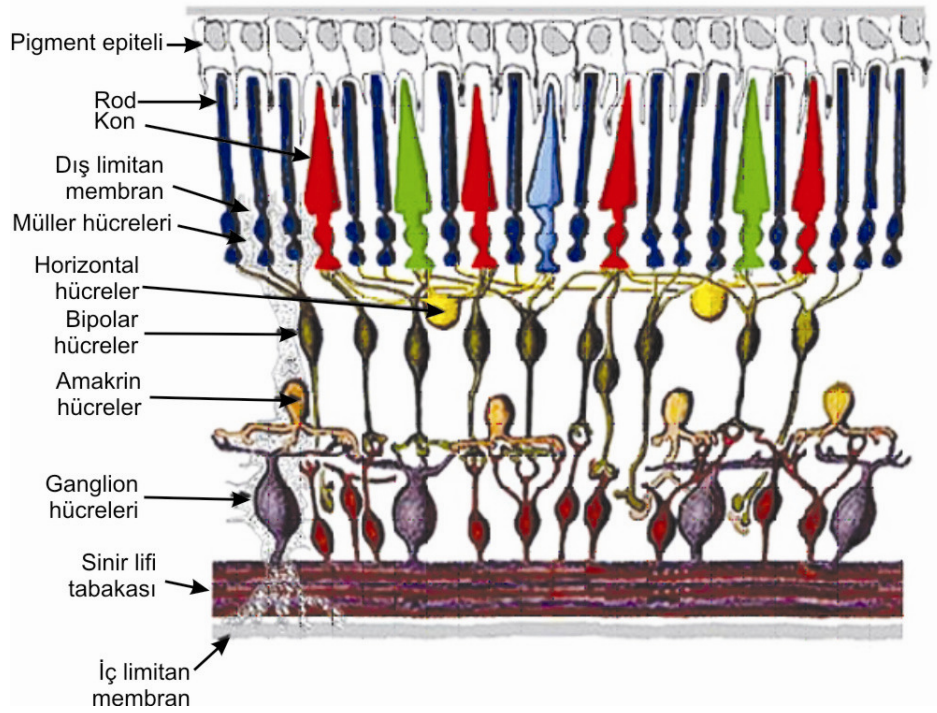
Retina gözün en iç tabakasını oluşturan ve nöroektodermden gelişen bir dokudur. Retina anatomik olarak santral retina (posterior) ve periferik retina (anterior) olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Anterior ve posterior retina ayrımı vorteks venlerinin skleraya giriş yerine göre yapılabileceği gibi, ekvatorun lokalizasyonuna göre de yapılabilir. Ancak anatomik ekvator vorteks venlerinin skleraya girdiği yerin iki disk çapı önünde bulunmaktadır.

Histolojik olarak retina, sensoriyal retina ve RPE olmak üzere iki kısımda incelenir. Sensöriyal retina altta RPE'ye optik sinir ve ora serratada sıkıca bağlıdır. Diğer yerlerde bağlantı mevcut değildir ve bu iki tabaka arasında subretinal alan adı verilen potansiyel bir boşluk bulunur. Sensöriyal retinanın RPE'den ayrılmasına retina dekolmanı denir.

Sensöriyal retina perifere doğru gidildikçe incilir. Ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakında 0.56 mm'dir. Ayrıca makula merkezinde de incedir (0.1 mm). Sensoriyal retina ora serratada pigmentsiz siliyer cisim epiteli olarak, RPE ise pigmentli siliyer cisim epiteli olarak devam eder (18).

Histolojik olarak retina 10 ayrı kat olarak incelenir (Şekil 1) (19).

- 1-İç limitan membran (retinayı vitreustan ayıran glial hücre lifleri)
- 2-Optik sinir lifleri katı (üçüncü nöron aksonları)
- 3-Ganglion hücreleri katı (üçüncü nöron ganglion hücrelerinin nükleusları)
- 4-İç pleksiform kat (ikinci nöronun aksonları ile üçüncü nöronun dendritleri arasındaki sinaps yeri)
- 5-İç nükleer kat (ikinci nöron (bipolar hücreler), amakrin ve horizontal hücrelerin nükleusları)
- 6-Dış pleksiform kat (birinci nöron aksonları ile ikinci nöron dendritleri arasındaki sinaps yeri)
- 7-Dış nükleer kat (birinci nöronun yani koni ve basillerin hücre nükleusları)
- 8-Dış limitan membran (glial hücre uzantılarınca oluşturulan ve aralarından koni ve basillerin geçtiği tabaka)
- 9-Koni ve basiller (fotoresptörler)
- 10-Retina pigment epiteli



Şekil 1. Retinanın histolojik kesiti (19)

Retina Pigment Epiteli

Hegzagonal hücrelerden oluşan tek katlı bir tabakadır ve periferde siliyer cismin pigmentli epitel tabakası olarak devam eder. RPE hücreleri tepe kısımlarında hem zonula okludens, hem de zonula adherens ile birbirlerine sıkıca bağlanmıştır ve dış kan retina bariyerini (KRB) oluşturur. Bunun dışında fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagosite edilmesi, su ve iyonları aktif bir şekilde subretinal boşluktan dışarıya pompalanarak subretinal bölgenin sürekli kuruluşunun sağlanması, vitamin A metabolizması, ışık Emilimi ve ısı değişiminin sağlanması RPE'nin diğer görevleridir (19).

Proliferatif vitreoretinopati patogeneğinde RPE hücreleri çeşitli nedenlerle KRB bozulduğunda vitreus boşluğuna geçerek patolojik olarak çoğalır ve kontraktıl membran yapıları oluştururlar. Sonuçta traksiyonel (fibrotik) RD gelişmesine neden olurlar (20).

Duyusal Retina

Fotoreseptör hücreler ile bunların çeşitli bağlantıları bu tabakada yer almaktadır. Koni ve basiller retinanın ışığa duyarlı hücreleri olup sinir sisteminin

diğer son organları gibi davranırlar. İç ve dış segmentleri vardır. Dış segmentler mukopolisakkarit matriks ile sarılmıştır ve RPE ile temas halindedir. RPE ile fotoreseptör dış segmentleri arasında sıkı bağlantı veya diğer hücresele bağlantılar yoktur. Horizontal hücreler, koni ve rodler arasında sinaptik iletişimi sağlar. Vertikal yerleşimli bipolar hücreler ise fotoreseptörler ile ganglion hücreleri arasında sinaps sağlarlar. Ganglion hücrelerinin aksonları retina iç yüzeyine paralel hale gelerek sinir lifi tabakasını ve sonradan da optik siniri oluştururlar. Retinanın destek yapısını oluşturan Müller hücreleri dış limitan membrandan (DLM) iç limitan membrana (İLM) uzanırlar. Diğer glial hücrelerle (astroitler, mikroglialar ve oligodendrositler) birlikte retinanın destek ve beslenmesinde rol oynarlar (20). İLM, 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 (21).

Retina bölgeleri üç bölümde incelenebilir:

Makula

Makula anatomik olarak arka kutupta üst ve alt temporal vasküler arkadlarla sınırlandırılmış, optik sinirin temporal ve bir miktar inferiorunda bulunan alandır. Klinikte arka kutup olarak tanımlanan bu bölgeye makula denilmesinin nedeni (makula lutea: sarı nokta) sarı ksantofilik pigmentin bu bölgede depolanmasıdır. Lutein ve zeaksantin olarak adlandırılan bu pigmentler hem antioksidandır, hem de makuladaki kromatik aberasyonları engellemektedir (22).

Makula histolojik olarak periferik retinadan ganglion hücre tabakasının en az iki katlı olması ile ayrılır ve temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı 5.5 mm'dir (23).

Ora Serrata

Periferik retina ile siliyer cisim arasındaki sınır olan ora serrata retinanın ön ucudur. Ora serrata limbusa yaklaşık nazalde 5 mm temporalde ise 7 mm mesafede bulunur. Ora serratada duyuşal retinanın çok katlı yapısı aniden pigmentsiz siliyer epitele dönüşür (24). Bu bölgenin klinik önemi vitreus tabanının ora serratanın 1.5

mm önüne ve 2-3 mm arkasına uzamasından kaynaklanır. Vitreus çekintisi sıklıkla vitreus tabanının arka kenarında ortaya çıkarak bu bölgede retinal yırtıkların oluşumuna yol açabilmektedir (25).

Periferik Retina

Bu bölgede fotoreseptörler esas olarak basil hücreleridir. Koniler santral retinadakilerden daha kalın olup ganglion hücreleri de bu bölgede daha geniş ve tek katlı yapıdadır (20).

1.2.2. Retina Kan Dolaşımı

Retinanın iç ve dış katlarının arteriyel kaynakları farklıdır. Dış pleksiform tabakaya kadar olan dış retina katları koryokapillaristen, iç retina katları ise santral retinal arterden beslenir. Bazı gözlerde ise %20-30 oranında kısa posterior siliyer arter dallarından oluşan arter halkasından gelen silioretinal arter bulunur ve retina iç katlarını besler.

Santral retinal arter oftalmik arterin ilk dalıdır. Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı yarı yarıya azalır. Histolojik açıdan ise iç elastik lamelin kaybolduğu ve orta müsküler katın incelendiği görülür. Yani üst ve alt arkad ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık bu noktadan sonra histolojik olarak arterioldür. Retina kapillerlerinin arteriyoller arasında birçok bağlantı kurması nedeniyle kapiller yatakta kan akımının sürekli olması, meydana gelebilecek olası bir iskemiye en aza indirir.

Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, diyabet gibi venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve iç KRB'yi oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır (26).

Retinadaki venüller arteriyolleri 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 (26).

1.2.3. Vitreus ve Vitreoretinal Ara yüzey

Vitreus glob hacminin 4/5'ini kaplayan özelleşmiş bir bağ doku olup iki ana görevi vardır. Bunlardan biri göze gelen kuvvetleri absorbe edip çevre dokulara dağıtmak, diğeri ise göz için şeffaf bir ortam sağlamaktır. Vitreusun hacmi yaklaşık 4 cc ağırlığı 4 gr'dır (27,28). Dansitesi 1.0053-1.0089 g/ml dir ve suya yakındır. Refraktif indeksi 1.334'tür ve dalga boyu 300–1600 nm arasındaki (görünen ışığın % 90'ı) ışık demetlerini geçirir (29-31). Vitreus pH'sı 7.50 dir. Vitreusun % 99'u su, geri kalanı ise hyalüronik asit, kollajen ve iyonlardan oluşur. Gençlerde vitreusun %80'i jel, %20'si sıvı yapıdadır. Yaşlandıkça vitreusun sıvı hacmi %50'ye ulaşır (24).

Ön vitreus lensten dolayı konkavdır. Buraya patellar fossa denir. Patellar fossa Wieger'in hyaloidokapsüler ligamanı aracılığıyla lensle ilişkilidir. Bu ligamanın kopması sonucu ön vitreus dekolmanı meydana gelmektedir. Wieger ligamanının merkezinde Berger boşluğu bulunmaktadır.

Vitreus önde silier cismin pigmentsiz epiteline, arkada optik sinir çevresine sıkıca yapışıktır (32,33). Bazı bireylerde makula çevresinde ve retinal damarlarda yapışıklıklar bulunabilmektedir. Optik sinirde bir yapışıklık bulunmamaktadır. Buradaki potansiyel boşluğa Martegioni boşluğu adı verilir. Optik sinir çevresindeki sıkı yapışıklık zamanla zayıflayabilir ve optik sinir çevresinden ayrılabilir. Buna arka vitreus dekolmanı denirken ayrılan bu halka şeklindeki vitreus ise 'Weiss halkası' olarak adlandırılır (34-37).

Primer vitreus kalıntısı ve vasküler sistemin artığı olan Cloquet kanalı arkada Martegioni boşluğuna, önde ise lensin arkasındaki Berger noktasına kadar ulaşır (36,38). Bazen lensin arkasında kondanse olur ve buna Mittendorf lekesi denir. Cloquet kanalı asıl olarak horizontal meridyenin aşağısında bulunur ve S harfi şeklinde bir seyri vardır.

Vitreus tabanı yaklaşık 2.6 mm genişliğindedir. Ön sınırı ora serratanın 1-2 mm önünde, arka sınır ise 1-4 mm arkasında bulunur (18).

Vitreus korteksi ise yaklaşık 100 µm kalınlıktadır, ön ve arka hyaloidi içerir. Tüm vitreusu çevreler ve kollajen fibrilleri, hücreler, proteinler ve mukopolisakkaridlerin kondansasyonundan oluşur (39-42).

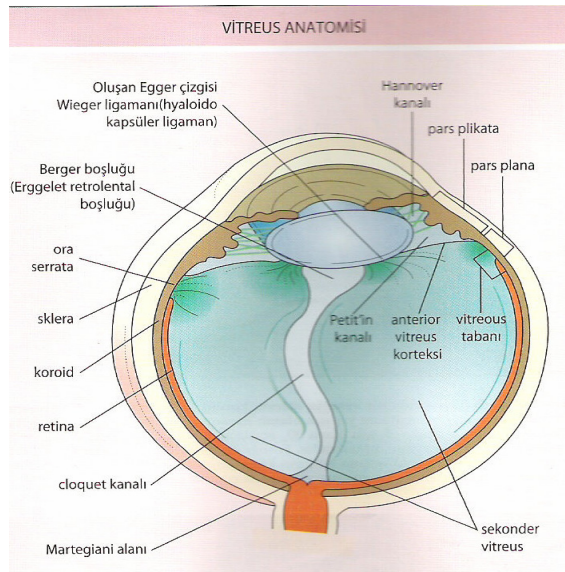
Vitreus yaşla likefiye olur yani içindeki su oranı artar. Bu yüzden vitreus korteksi retinadan ayrılabilir. Özellikle bu ayrılma arkadan başlar ve arka vitreus

dekolmanına neden olabilir. Ancak vitreus ile retinanın sıkı bağlantısının olduğu yerlerde ayrılma olmayacağı için bu çekinti vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı ile sonuçlanabilir (24).

Ani göz hareketlerinde vitreus diğer dokulara mekanik yastık gibi davranmaktadır ki bu özelliğin, vitreustaki kollajenin birbirine zayıf çapraz bağlanma gösteren, ancak hyaluronik asit (HA) ile doldurulan özgün vitreus çatısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vitreusun inflamasyonu ile meydana gelen vitritiste HA-kollajen çatısının antijen deposu gibi davranarak kronik ve/veya tekrarlayan enflamasyonlara neden olduğu bilinmektedir (43).

Vitreusta KRB ve kan-aköz bariyerinin yıkımı ile ortama salınan fibrin ve mitojenler anormal bir yara iyileşmesi oluşturarak traksiyonel membranlar ve PVR'ye neden olabilmektedir (43).

Normal vitreusun fizikokimyasal özellikleri membran oluşmasını önlemektedir. Vitreus içindeki inhibitör faktörlerin endotel hücreler, myofibriler hücreler ve fibroblastların proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir. Yakın zamanda FGF bağlayan proteinin vitreusta varlığı ve bu proteinin normal vitreusta FGF'nin antagonisti olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. Kısacası PVR'nin gelişmesi için normal vitreusun değişikliğe uğraması esastır (44-47).



Şekil 2. Vitreus anatomisi (24)

1.2.4. Proliferatif Vitreoretinopati (PVR)

1.2.4.1. PVR’de Etiyopatogenez

Proliferatif vitreoretinopati subretinal boşluk, retina yüzeyi ve vitreus içine hücre göçü, proliferasyonu sonucu retinanın her iki yüzeyinde membran formasyonu ile karakterize aşırı ve anormal bir yara iyileşmesidir. Genellikle uzun süren RD ve dekolman cerrahisi sonrasında meydana gelir (48). PVR en sık ve en şiddetli olarak inferior retinada görülmektedir. Bunun nedeninin yerçekimi olduğu düşünülmektedir (49). Kollajen üretimi ve kollajenöz membranların hücre aracılı kontraksiyonu RD ve görme kaybı ile sonuçlanır. Hücre proliferasyonu retinanın uğradığı hasar, KRB’deki bozulma ve düzenleyici büyüme faktörleri arasındaki etkileşim ile ilintilidir. PVR’nin tedavisinin doğru yapılabilmesi için patogenezinin iyi bilinmesi gerekmektedir (48).

PVR patogenezi 5 evrede incelenebilir:

1.2.4.1.1. Vitreoretinal yapıların bütünlüğünün bozulması

Klinik olarak anlamlı bir PVR’nin oluşabilmesi için tam kat bir retinal yırtık ve vitreus kavitesine RPE hücresinin salınımı gerekmektedir (50). Çünkü İLM hücrel migrasyonu önler. Ancak retinal yırtık 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 (50-52). Ayrıca İLM’nin tahrip olması astrositlerin de iç retinal yüzeyde birikmesine yol açmaktadır (53).

Sağlam bir gözde PVR oluşmamasının bir nedeni de sağlam vitreusta bulunan ve FGF bağlayıcı protein varlığıdır. FGF, RPE proliferasyonu ve RPE’nin fibroblasta dönüşümünü sağlayan büyüme faktörlerinden biridir. Vitreusun yapısı bozulunca FGF bağlayıcı protein miktarı azalır ve bu da PVR için davetiye çıkarır (46,47).

1.2.4.1.2. Hücre migrasyonu

Vitreoretinal yapıların bütünlüğü ve dolayısıyla KRB’nin bozulması sonucu serumda bulunan fibronektin, PDGF, TGF β , interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), FGF gibi birçok sitokin vitreusa geçer. Bu faktörler içerisinde özellikle fibronektin RPE hücreleri için kemotaktik olup, RPE hücre migrasyonunu uyarmaktadır (54,55). Fibronektin aynı zamanda hücrel yapılanmada da rol

oynayan önemli bir faktördür (55).

1.2.4.1.3. Hücre proliferasyonu

Normal şartlar altında RPE hücreleri ve glial hücreler dinlenme fazında olup aktif olarak proliferasyon olmazlar. Ancak termal veya mekanik hasara cevap olarak bu hücreler ve fibroblastik elemanlar hızla çoğalmaya başlarlar ve sonuçta kontraktıl ve opak membranların oluşumuna yol açarlar (51).

Retina pigment epitel hücrelerinin ve glial hücrelerin proliferasyonundan başlıca PDGF, TGF- β (en önemli) ve FGF sorumlu tutulmaktadır. PDGF'nin kaynağı bu bölgede bulunan bağ dokusu makrofajları ve kan-retina bariyerinin bozulmasına sekonder serum olarak gösterilmiştir (56). TGF- β 'nın kaynağı ise RPE'dir. PVR' li gözlerden alınan vitreus sıvılarında normal gözlerden alınan örneklerle kıyasla üç kat daha fazla TGF- β düzeyi saptanmıştır. TGF- β 'nin yara iyileşmesinde fibrozisin uyarılmasını, RPE hücrelerince kollajen ve fibronektin sentezini sağladığı belirtilmektedir (57).

1.2.4.1.4. Hücre dönüşümü ve kontraksiyonu (membran kontraksiyonu)

Retina pigment epitel hücreleri proliferasyon olduktan sonra fibroblastlara dönüşürler. Bu dönüşümün sorumlusu ise RPE hücrelerinin ekstraselüler matriks bileşenleri (kollajen ve bazı olgularda fibrin) ile temasıdır. RPE hücrelerinden oluşan bu fibroblastlar ayaksız uzantılara sahip olup etrafındaki kollajene tutunarak kontraksiyona neden olurlar. Bu yolla çok az sayıda RPE hücresi vitreus jelini kontrakte edebilir ve traksiyonel güç uygulayabilir (55). Çok az sayıda hücrenin meydana getirdiği bu kontraksiyona “hiposellüler jel kontraksiyonu” adı verilmiştir (58). RPE hücrelerinin yaptığı kontraksiyonun retinaya ve vitreusa yansımalarının nedeni fibronektin denilen ekstraselüler adeziv glikoprotein varlığına bağlıdır. Bu protein bağ dokusu ve hücreler arasında köprü görevi görmektedir (55).

1.2.4.1.5. PVR membranlarının stabilizasyonu

Fibroblastlara dönüşen RPE hücreleri ve o bölgede bulunan bağ dokusu makrofajları yeniden ekstraselüler matriksi ve skar dokusunu sentezlerler. Bu skar dokusu yeni oluşan membranlar olarak gözümüze çarpar ve vücudumuzun diğer yerlerindeki skar dokusuna benzer. Dolayısıyla bu skar dokusu kollajen gibi fibröz yapı proteinleri, laminin, fibronektin, vitronektin, tenaskin gibi adeziv glikoproteinler ve proteoglikanlar içerir. Preretinal membranların immünohistokimyasal

incelenmesinde tip I, II, III ve IV kollajen tiplerine rastlanmıştır (59,60). Kollajen PVR membranının ana çatısını oluşturmaktır (54). Ayrıca kollajen, PVR membranlarının matürasyonunu, membranların iskeletinin stabilizasyonunu ve gerilme direncini sağlamakta, aynı zamanda RPE hücre migrasyon ve metaplazisini de uyaramaktadır (45).

Fibronektinin hücreler arası yapışma, migrasyonu iletilme ve hücre iskelet proteinlerinin sentezini indüklemeye yeteneği vardır. Fibronektin ayrıca hücreler arası matriksin stabilizasyonunda mekanik olarak rol oynar (61).

Proliferatif vitreoretinopatinin en çok korkulan özelliği traksiyondur. Bu traksiyonel retina dekolmanına (TRD) neden olabildiği gibi bu traksiyonların cerrahi olarak temizlenmesi RD'nin rezolüsyonunu sağlayabilir (62). Bu yüzden PVR cerrahisinin amacı retinal yırtıkların etrafında koryoretinal yapışıklık oluşturmak ve retina üzerindeki traksiyonu rahatlatmak veya ortadan kaldırmaktır (63).

1.2.4.2. PVR'nin Sınıflandırması

Proliferatif vitreoretinopatinin sınıflandırılmasında en önemli faktörler, lokalizasyon ve epiretinal veya subretinal proliferasyonun yaygınlığıdır. İlk PVR sınıflandırması 1983 yılında Amerika Retina Birimi Terminoloji Komitesi tarafından yapılmıştır (Tablo 1) ve bazı eksiklikler olmasına rağmen pratik olduğundan günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Burada retina yırtıklarının lokalizasyonu ve sayısı, vitreoretinal traksiyonun lokalizasyonu, vitreus tabanının kontraksiyon derecesi, özellikle ön PVR dikkate alınmamıştır. Bu yüzden, bu sınıflandırma Silikon Çalışma Grubu (SÇG) tarafından PVR'nin ön formu da dahil edilerek yeniden sınıflandırılmıştır. SÇG'nin sınıflandırmasında, PVR'nin anterior ve posterior formu ayrı ayrı ele alınmıştır. Bu sınıflandırmada retinal huni şekli dikkate alınmamış bunun aksine yaygın, fokal ve subretinal proliferasyon olmak üzere, üç proliferasyon tipi tarif edilmiştir. SÇG'nin sınıflandırmasında orijinal sınıflandırmadaki A ve B evreleri değiştirilmemiştir (Tablo 2 ve 3) (64-67)

Minimal PVR olarak da bilinen evre A; pigmentli hücre proliferasyonunun sebep olduğu vitreus içinde pigment birikimi ile karakterizedir ve pek çok hastada tanı koymak zordur. Evre B- orta derecede PVR'de; retina yüzey kırışıklığı oluşur ve retina yırtıklarının kenarları bükülür veya düzensizdir. Evre C'de; tam kalınlıkta hareketsiz retinal katlantılar oluşur. İleri evre PVR-Evre D'de ise oluşan bu sabit

retinal katlantılar dört kadranı da kaplayarak fundus görüntüsü kapalı huni görünümünü alır ve optik sinir başı görülemez (66, 67).

Silikon Çalışma Grubu sınıflandırılmasında Evre D çıkarılmış, Evre C'ye ise PVR'nin yerleştiği yeri belirtmek üzere anterior ve posterior ayrımı eklenmiştir. Bunun dışında yaygınlığını belirtmek üzere de kadranlar yerine saatler (saat 1-12) kullanılmıştır (Tablo 2) (65). Evre C PVR sınıflaması içerdiği kontraksiyon, büzüşmenin tipine göre yapılabilir. Posterior PVR 3 tip kontraksiyonla karakterizedir. Tip 1 ya da fokal kontraksiyonda tek ya da birden fazla fokal retinal kontraksiyona neden olan odaklar mevcuttur. Her merkezden retinal katlantılar radyal tarzda uzanır (48, 66). Diffüz posterior kontraksiyon (tip 2) ise birbiriyle devamlılık gösteren retinal katlantılar ve bunların neden olduğu yaygın posterior retinal kontraksiyonla karakterizedir. Posterior sirkumferensiyal kontraksiyon radyal tarzda ora serrataya doğru uzanarak huni şeklinde bir yapıya neden olur (48).

Tip 3 veya subretinal kontraksiyon, anterior ya da posteriorda yerleşebilir ve subretinal PVR ile karakterize olup çeşitli formlara bürünebilir. Disk etrafında dairesel biçimde büzüşme yapan subretinal proliferasyon napkin ring yani peçete halkası olarak da adlandırılır. Subretinal dokuların neden olduğu diğer bir karakteristik görünüm de 'clothes line' olarak bilinen çizgisel katlantılardır (48).

Anterior PVR de 3 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar tip 3, 4, ve 5 olarak sınıflanmıştır. Esas olarak kontraksiyonun vektöryel yönü göz önüne alınarak bu sınıflama yapılmıştır. Primer vektöryel kuvvetin yanında görülen diğer vektörlerin de kombinasyonu her tip için karakteristik örnekler oluşur (48).

Tip 4 veya sirkumferensiyal kontraksiyon, ekvatorun önündeki diffüz PVR'nin kontraksiyonuyla ortaya çıkar ve posterior hyaloidin yapışma yeri hizasında retinada sirkumferensiyal tarzda irregüler katlantılar görülür. Membranın posteriorunda ise optik diske doğru uzanan bir dizi radyal retinal katlantılar vardır. Buna ek olarak gelişen ayrı bir traksiyon, retina yüzeyine dik olarak başlayıp vitreusun merkezine doğru uzanmasıyla anterior retinanın vitreus tabanına doğru çekilmesine neden olur. Bu tip bir PVR'de anterior retina tipik olarak düzleşmiş ve ortaya doğru çekilmiş iken posterior retinada radyal katlantılar dikkat çeker. SÇG'nin yaptığı sınıflamada yer alan ve tip 4 forma uyan diğer bir PVR şekli de 'perpendiküler kontraksiyon' olarak tanımlanmaktadır. Burada kontrakte olan arka

hyaloidin vitreus tabanının arka kenarına uyguladığı çekinti nedeniyle retinada düz sirküferensiyal bir katlantı meydana gelir. Bu tip PVR'de de anterior retina düzleşmiş ve ortaya doğru çekilmiş iken posterior retinada radyal katlantılar mevcuttur. Bu PVR şekli vitrektomi ameliyatlarından sonra da ortaya çıkabilir. Buradaki neden posterior hyaloidin tam olarak çıkarılmaması neticesinde periferik uçlarının halka şeklinde kontrakte olmasıdır (48, 66).

Vitreus tabanının arka kenarı yerleşim olarak farklılıklar gösterebilir. Yerleşim yeri PVR'deki prognozu etkiler. Eğer posterior hyaloid ora serrataya yakın şekilde posterior yerleşim gösteriyorsa burada oluşan membranların temizlenmesi zor olduğundan ameliyat sonrası tekrar edebilir. Posterior yerleşiminden dolayı da skleral çökertmeden yeterli gevşeme elde edilemez (48).

Tip 5 kontraksiyon retinanın öne yer değiştirmesi olarak adlandırılmaktadır. Sıklıkla vitrektomi sonrası veya penetran yaralanmalardan sonra görülür. Bazen de uzun süreli retina dekolmanlarında gelişebilir. Retinanın öne doğru yer değiştirmesi vitreus tabanının kontraksiyonuyla gelişir. Bunun zemininde vitrektomide tam olarak temizlenememiş vitreus yüzeyinde yerleşen ve proliferen olan hücrelerin kontraksiyonu vardır. Posterior vitreus tabanı anterior yapışma noktasına doğru dekole retinayla beraber yapışır. Eğer proliferatif doku silyer cisim proseslerine yapışarak arkaya doğru çekerse hipotoni de izlenebilir (48 66).

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

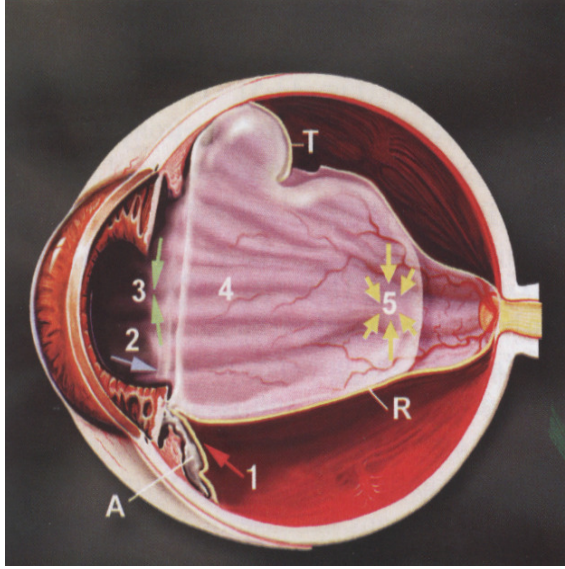
A	Vitreus bulanıklığı, vitreus pigment kümeleri
B	İç retinal yüzey kırışıklığı, yırtık kenarlarının kıvrılması, retinal katılık, damar kıvrımlanmasında artış.
C	Tam kat retinal katlantı
C1	Bir kadranda
C2	İki kadranda
C3	Üç kadranda
D	Dört kadrana fikse katlantı
D1	Geniş huni biçiminde
D2	Dar huni biçiminde
D3	Kapalı huni biçiminde (optik sinir başı görülmez)

Tablo 2. Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR sınıflandırması

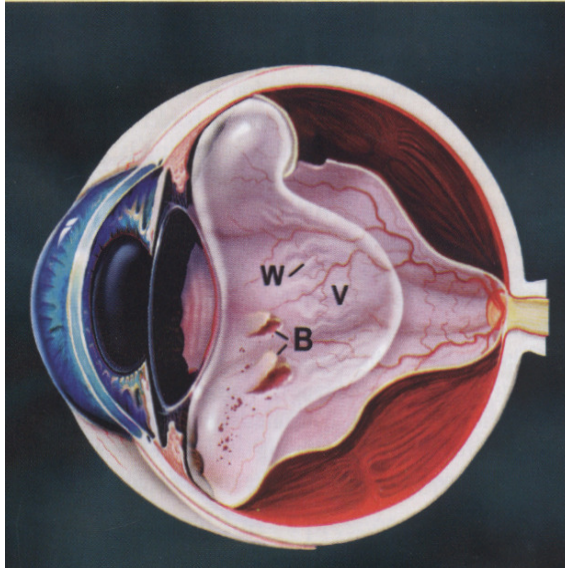
Evre	Klinik Özellikler
A	Vitreus bulanıklığı (Haze) Vitreusta pigment kümeleri (clump) İnferior retinada pigment grupları (cluster)
B	İç retinal yüzeyde kırışıklık Retinal yırtık kenarında kıvrılma Retinada rijidite (stiffness) Damarlarda kıvrım artışı Vitreus hareketlerinde azalma
Cp1-p12	Ekvatorun gerisinde yerleşmiş; Fokal, diffüz ya da sirküferensiyal tam kat katlantılar Subretinal bantlar
Ca1-a12	Ekvatorun önünde yerleşmiş; Fokal, diffüz ya da sirküferensiyal tam kat katlantılar Subretinal bantlar Bantlarla birlikte vitreus kondansasyonu

Tablo 3. Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR evrelendirmesi

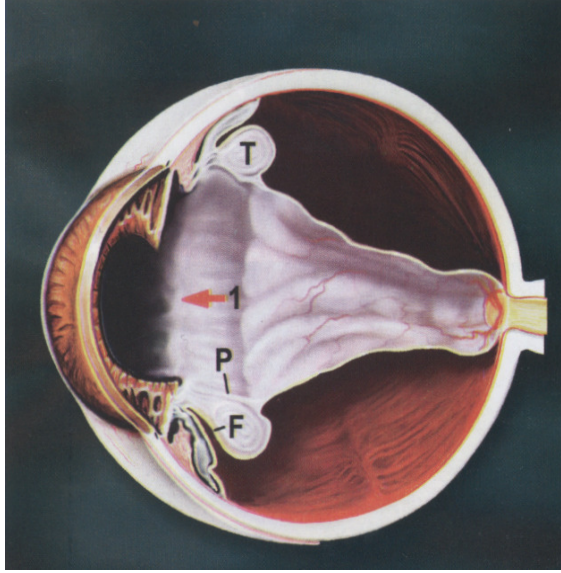
Tipi	Yerleşim	Klinik Bulgular
Fokal	Posterior	Vitreus tabanının arkasında yıldız şeklinde katlantılar
Diffüz	Posterior	Vitreus tabanının arkasında birbiriyle devamlılık gösteren yıldız şeklinde katlantılar
Subretinal	Posterior Anterior	Retina altında proliferasyon Disk yakınında halka şeklinde bantlar Güve yeniği görünümünde tabakalar
Çevresel	Anterior	Arka vitreus tabanı boyunca kontraksiyonla beraber retinanın santrale çekilmesi Periferel retinada gerginlik Arka retinada radyal katlantılar
Öne Çekilme	Anterior	Proliferatif doku nedeniyle vitreusun öne çekilmesi Silier prosesler gerilmiş yada membranla örtülmüş olabilir İris retraksiyonu bulunabilir



Şekil 3. PVR'nin anterior ve posterior komponentleri, (1) anteroposterior traksiyon; vitreus tabanının posterior kenarının anteriora yer değiştirmesi, (2) irisin posterioara retraksiyonu, (A) vitreus tabanının anteriora sirkumferensiyel traksiyonu, (3) vitreus tabanının posterior kenarının halka oluşturmaları, (4) retinanın radial foldları, (5) proliferatif vitreus membranlarının sebep olduğu anterior perpendiküler traksiyon, (R) huni şeklinde retina dekolmanı, (T) retinal yırtık (68).



Şekil 4. Evre B PVR (W) iç retinal yüzeyde kırışıklık, (B) düzensiz kenarlarla birlikte retinal yırtıklar, (V) retinal damarlarda tortusite (68).



Şekil 5. Evre C Tip 5 kontraksiyon (1) vitreus tabanının anteriora yer değiştirmesi, (P) proliferatif dokunun vitreus tabanının posterior kenarını anteriora çekmesi ve silyer cismin pars plikatası ve iris posterior yüzeyi ile birleşmesi, (T) anterior fold, (F) sirkumferensiyal fold (68).

1.2.4.3. PVR'nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri

Proliferatif vitreoretinopati saptanan gözlerde etyolojide en çok geçirilmiş RRD cerrahisi yatmaktadır. Çünkü RD cerrahisi proliferan hücrelerin vitreusa dökülmesine neden olur ve KRB'yi bozarak PVR oluşumunu kolaylaştırır (63). Postoperatif koroid dekolmanı, aşırı kriyopeksi ve laser fotokoagülasyon da aynı mekanizmalarla PVR oluşumuna neden olabilmektedir (57).

Dekolman, PVR'nin gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Preoperatif risk faktörleri arasında dev yırtık, geniş veya çok sayıda yırtık, afaki, preoperatif koroid dekolmanının varlığı, vitreus hemorajisi gelişen regmatojen veya traksiyonel RD, tekrarlayan veya kronik posterior üveitli gözlerdeki RD'ler mevcuttur (64, 69, 70).

Postoperatif PVR oluşumu için risk faktörleri; preoperatif PVR derecesi, intraoperatif ya da postoperatif vitreus hemorajisi, yoğun kriyoterapi, diatermi ya da fotokoagülasyon, tekrarlayan cerrahi müdahaleler, subretinal sıvı drenajı sırasında sıvı kaybı, tespit edilemeyen kapatılamayan retinal yırtıklar, steril hava ya da SF6 kullanımı ve postoperatif koroid dekolmanı ile ilişkili görülmektedir. PVR

ile birlikte olan intraoperatif faktörler arasında steril hava enjeksiyonu PVR riski yönünden tartışmalıdır. Başka bir önemli nokta da, bütün retinal yırtıklar cerrahi olarak başarılı bir şekilde kapatılsa bile postoperatif PVR gelişiminin tam olarak önlenemeyeceği ve oluşum sürecinin devam etmesidir (64, 69, 70).

Proliferatif vitreoretinopatinin risk faktörleri bilinmeli ve dolayısıyla yüksek riskli hastalar preoperatif tanımlanarak en uygun RD cerrahisi seçilmelidir. Aynı zamanda bu gözlerde, postoperatif PVR'yi önlemeye yönelik etkisi gösterilmiş farmakolojik tedavilerin kullanılması da çok büyük önem taşımaktadır.

1.2.4.4. Büyüme Faktörleri ve PVR

Ağırlıkları 4000-60 000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücrel aktiviteyi etkileyebilen proteinlerdir. Büyüme faktörleri, hücrel fonksiyonları jukstakrin, parakrin ve otokrin mekanizmalarla sağlar. Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir dizi sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz veya G proteiniyle eşleşen transmembran glikoproteinleri 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. İlgili reseptörlere bağlanan büyüme faktörleri deoksiribonükleik asitin (DNA) sentez fazını uyarır ve ardından hücre çoğalması gerçekleşir (71).

Büyüme faktörlerinin PVR patogeneğinde bütün basamaklarda düzenleyici rolleri olduğu düşünülmektedir. Kan-retina bariyeri bozulduktan sonra vitreusun içeriği değişmekte ve serum komponentleri buna eklenmektedir. Serum ve PVR gelişen gözlerin vitreusu RPE hücreleri için birer kemoatraktandır. PVR gelişen gözlerin vitreusunda TGF, FGF, EGF, İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) ve PVR membranlarında PDGF, FGF, EGF, IGF-1 seviyeleri yüksek düzeyde tespit edilmiştir (48).

1.2.4.4.1. Epidermal Growth Faktör

53 aminoasitlik bir polipeptittir. Birçok dokuda bulunur ve trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Hücrelerin çoğunda EGF'ye ait reseptörler bulunur. En çok sayıda reseptör epitel hücrelerinde bulunmakla beraber,

endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde de reseptörler vardır. Epitel, endotel hücreler ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. EGF reseptörü 175.000 dalton ağırlığında bir membran glikoproteini olup bu reseptörde EGF'nin yüksek ve düşük afinite ile bağlandığı bölgeler vardır. EGF'nin reseptörüne bağlanması ile tirozin kinaz aktive olur. Böylece fibronektin, hyaluronik asit gibi ekstraselüler matriks moleküllerinin salgılanmasına ve kontakt inhibisyonunun olmadığı hücrelerde çoğalmaya neden olan DNA sentezinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca angiogenezi ve kollagenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (72).

1.2.4.4.2. Fibroblast Growth Faktör

Mezenkimal hücreler için mitojen olduğu ilk olarak saptanan büyüme faktörlerinden FGF'nin asidik ve bazik (aFGF, bFGF) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Beyin, hipotalamus ve retina gibi nöral dokularda bulunan aFGF, 15 kDa mol ağırlığında tek zincirli bir polipeptiddir. bFGF ise damar endotel hücreleri dahil birçok mezodermal kökenli dokudan izole edilmiş, 146 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Molekül ağırlığı 16 kDa'dır. 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 artırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır. Ayrıca bazik FGF yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, kollajen, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır (73, 74).

1.2.4.4.3 Transforming Growth Faktör β

Trombositler, makrofajlar, lenfositler, kemik, böbrek gibi farklı dokulardan izole edilen TGF- β ailesi TGF- β 1, TGF β 2 ve TGF- β 3'den oluşan yaklaşık 25 kilodalton ağırlığında polipeptidlerdir. Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunurlar, hasarlanan bölgeye degranülasyonla salınırlar. Makrofajlar tarafından kendi üretimini otokrin yolla düzenler. Ayrıca monositleri uyarak FGF, PDGF, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. TGF- β , makrofajlar için kemotaktiktir; fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır. Ayrıca kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısı olarak bilinir ve kollajenazı aktive eden diğer faktörlerin uyarıcı etkisini azaltır. TGF- β fibroblastlarca fibronektin ve proteoglikan sentezini; keratinositlerce de fibronektin sentezini uyarır (75-77).

1.2.4.4.4. Platelet Derived Growth Faktör

35000 dalton ağırlığında bir glikoprotein olan PDGF, iki disülfid bağıyla bağlanmış dimer yapısındadır. 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 uyartabilir. Tümörler, endotel hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler PDGF benzeri büyüme faktörleri salgırlar. Endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü PDGF ile uyarılır ve aynı zamanda fibroblastların TGF- β 'ya olan çoğalma cevabı PDGF ile arttırılır. Fibronektin varlığında PDGF-AA ve -BB epitel hücrelerinin kemotaksisini uyarmaktadır (71, 75, 77, 78).

1.2.4.4.5. İnsülin Like Growth Faktör- 1

İnsülin Like Growth Faktör-1 70 aminoasitten oluşan 7649 dalton ağırlığındaki bir polipeptid zinciridir. Hedef hücre yüzeyinde spesifik reseptörleri aracılığıyla etki eder. IGF-1'in karaciğer ve perifer dokulardan salınımı Growth Hormon (GH) aracılığıyla gerçekleşmekle birlikte doku hasarına cevap olarak lokal salınımı da mevcuttur. Lokal salınımı direkt olarak veya EGF, FGF, PDGF gibi diğer büyüme faktörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşir (79, 80).

1.2.4.5. PVR'de Tedavi

1.2.4.5.1. PVR'nin Cerrahi Tedavisi

Proliferatif vitreoretinopatide oluşan göz içi proliferasyonun şiddeti değişik derecelerde olup, vitreus bulanıklığı ve pigment topluluklarından, sert-huni şeklinde RD'ye kadar değişebilir. PVR'deki göz içi proliferasyonu, retina delikleri ve traksiyonların tedavisi sonucu retinanın yatıştırılmasıyla durabilir veya daha ileri safhalara kadar ilerleyebilir. Bu nedenle, PVR ile komplike retina dekolmanlarının tedavisinde, göz içi proliferatif olayları en az etkileyen yöntemlerin seçilmesi çok önemlidir. PVR'li bir göz değerlendirilirken, vitreus tabanı ve anterior retinadaki proliferatif değişiklikler dikkatli olarak incelenmelidir. Buradaki patolojiler, PVR cerrahisinin en önemli başarısızlık nedenlerinden biridir. Anterior PVR tablosu, vitreus tabanı ve anterior retinada yarı saydam membran, ora serrataya paralel dairesel retina kıvrımı ve periferik radial retina kıvrımları ile karakterizedir. Evre A-C2 arası PVR'li olguların tedavisinde ilk işlem olarak, klasik skleral çökertme yöntemleri tercih edilmelidir. Geniş-yüksek skleral çökertme ile retina yırtıkları

kapatılırken, lokalize sabit retina kıvrımlarının desteklenmesine de gayret edilmeli; gereken olgularda uygun göz içi gaz tamponadı da kullanılmalıdır. Ameliyat sırasında hipotoniye ve koroid dekolmanına yol açacak aşırı krioterapi ve boşaltıcı ponksiyon gibi göz içi proliferasyonunu artıran uygulamalardan kaçınılmalıdır (81, 82). Evre C3-D3 arası PVR'lı RD'lerin tedavisinde ise ilk işlem olarak, skleral çökertme ile birlikte vitreoretinal cerrahi yöntemleri uygulanmalıdır. Tek başına klasik RD cerrahisinin uygulanması yetersizdir. Vitrektominin bitiminde, perfloropropan gazı veya silikon yağı ile uzun süreli iç tamponat zorunludur. SÇG'nin verilerine göre, bu her iki tampon madde ile, genel olarak hastalara aynı oranlarda faydalı olunmaktadır (83). Bütün bu müdahalelere rağmen retina yatıştırılmaz ise ya membranlar tam olarak temizlenememiştir ya da retinada bir kısılma söz konusudur. Gevşetici retinotomi ve retinektomiler retinada kısılma ya da inkarserasyon nedeniyle retinanın yatıştırılamadığı durumlarda uygulanabilecek cerrahi yaklaşımlardır. Bu cerrahi tekniklere, daha az agresif olan diğer tüm cerrahi teknikler uygulanmasına rağmen retina hala yatıştırılamıyorsa başvurulmalıdır (84).

Retinotomi retinada delik açmak anlamına gelmektedir. Subretinal membranlar genellikle retinanın yatışmasını engellemezler, fakat retina yatıştırılamıyorsa membran üstünden, tercihen üst kadranslardan küçük bir retinotomi yapılarak subretinal membran bir forseps yardımıyla çıkarılabilir. Subretinal membranlar içinde çıkarılması en zor olanı napkin-ring adı verilen ve subretinal aralıkta halkasal tarzda 360 derece yerleşen membranlardır. Çepeçevre yerleşmeleri ve sıkı yapışık olmaları nedeniyle geniş retinotomiler gerekmektedir (84, 86).

Retinektomi bir retina parçasının cerrahi olarak çıkarılmasını tarif etmektedir. Retinektomi düşünüldüğünde yeterli ve doğru yerleşimde skleral çökertmenin yapılmış olması gerekmektedir. Mümkün olduğu kadar vitreus tabanındaki ve retina üzerindeki traksiyon kuvvetlerini azaltacak şekilde çökertme yapılmış ve retina yüzeyindeki membranlar temizlenmiş olmalıdır. Anteriorda yapılan sirküferensiyal retinektomiler radyal retinektomi ile kombine tercih edilebilir. Dev yırtıklarda olduğu gibi geniş retinektomilerde de intraoperatif perflorokarbon sıvısı kullanarak retina stabilize edilip yatıştırılabilir ve ardından endolazer uygulanabilir. Starfold veya retinal inkarserasyon durumlarında bu alanın etrafı dairesel tarzda endodiatemi uygulandıktan sonra bu bölge eksize edilerek çıkarılır. Tampon maddesi olarak da

silikon ya da uzun etkili gaz tamponadlar tercih edilmelidir. Retinektomi uygulamalarının da ciddi komplikasyonları vardır. Ameliyat sırasındaki en önemli komplikasyon hemorajidir. İyi bir endodiatermi uygulaması ile önemli ölçüde engellenebilir. Hipotoni ve beklenen görme düzeyinde azalma ve retinektominin kendisine ait olarak gelişen PVR de postoperatif önemli komplikasyonlardandır. Ancak doğru bir müdahale ile daha önceden müdahale edilemeyen ya da başarısız sonuçlar alınan gözlerin pek çoğunda faydalı bir görme elde edilebilir (84-87).

Sonuç olarak, tüm bunlar dikkate alınıp uygulanmasına rağmen, PVR'li gözlerde, en iyi şartlarda bile başarı oranları yüksek olmamaktadır. Başarılı olumsuz yönde etkileyen en öncelikli faktörlerin başında, nüks PVR gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, genelde % 60-80 oranında anatomik başarı bildirilmiştir. Bununla birlikte, görsel başarı ise çok daha düşüktür (7). 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.

1.2.4.5.2. PVR’de Farmakolojik Tedavi

1.2.4.5.2.1. Antienflamatuar Ajanlar

1.2.4.5.2.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler deneysel hayvan modellerinde vitreoretinal fibrozisi engelleyebildiği gösterilen ilk ajanlardır. Primer etkisi enflamatuar cevabı azaltması ve böylelikle KRB’lerin stabilize edilmesidir. Bu yolla enflamatuar mediatörlerin geçişini azaltırlar, ayrıca TNF- α ve IL-1 ekspresyonunu, T-lenfosit proliferasyonunu önlerler. PVR'nin erken dönemlerinde göz içine verildiklerinde RD gelişimini önleyebilirler. Tavşan PVR modellerinde intravitreal triamsinolonun RD oranını %77-90'dan %13-56'ya düşürdüğü bildirilmiştir. Vitrektomi sonunda triamsinolon enjeksiyonunun kontrol grubuna göre postoperatif enflamasyonu azalttığı, görme keskinliğini artırdığı, daha iyi ve net bir fundus görüntüsü sağladığı ve postoperatif KRB’yi stabilize ettiği gösterilmiştir (88-92).

İntravitreal kortikosteroid uygulamalarının enflamasyonu ve hücre proliferasyonunu engelleyerek PVR oluşumunu önleyebileceği düşünülse de triamsinolon asetonid ve diğer kortikosteroidlerle yapılan klinik çalışmalarda beklenen sonuçlar elde edilememiştir. Bunun nedeninin kortikosteroidlerin

antienflammatuar etkilerini enflamasyonun erken dönemlerinde yani klinik hastalık başlamadan önce göstermesi olduğu belirtilmiştir (93-96).

Deneyisel PVR modelinde triamsinolon ile birlikte bir antimetabolit olan daunomisin intravitreal olarak uygulanmış ve bu iki ilacın kullanılması ile proliferatif ve enflamatuvar süreçlerin baskılandığı ve PVR'nin önlendiği ortaya konmuştur (97). 5-FU ile kombine edilen triamsinolonun tavşanlarda endodiatemi ile uyarılan PVR'yi anlamlı bir şekilde azalttığı da gösterilmiştir (98).

1.2.4.5.2.2. Antiproliferatif Ajanlar

1.2.4.5.2.2.1. 5- Fluorourasil (5-FU)

5-Florourasil sistemik kanser tedavisinde kullanılan ajandır. Oftalmolojide hücre proliferasyonunu önleme amacı ile kullanılan ilk antimetabolittir. Bir pirimidin analogu olan 5-FU geri dönüşümsüz timidilat sentetaz inhibisyonu ile DNA ve ribonükleik asit (RNA) sentezini hücre siklusunun özellikle S fazında inhibe eder. Molekülün maksimum etkinliği, istirahatteki hücrelerden çok, hızlı proliferen olan hücreler üzerinde görülmektedir (99).

5-Florourasilin hayvan modellerinde PVR oranını azalttığı; bununla birlikte, tek ya da çoklu intravitreal enjeksiyonların, düşük dozlarda, fare retinalarında morfolojik ve elektrofizyolojik değişikliklere neden olmadığı gösterilmiştir (99-102).

Ciddi PVR'li hastalarda, cerrahi sonrası tek doz 10 mg 5-FU'nun iyi tolere edildiği, tek yan etkinin uzun süre devam eden kornea ödemi olduğu gözlemlenmiştir (103). Başka bir çalışmada, in vivo 30 dakika 5-FU'ya maruz kalan RPE hücrelerinde hücresel proliferasyonun kesintiye uğradığı görülmüştür (104). Yine ciddi PVR'li 22 hastada intravitreal ve subkonjonktival 5-FU'nun minimal yan etkilerle yaklaşık %60 anatomik başarı sağladığı bildirilmiştir. (99).

5-Florourasilin yan etkileri kullanımını kısıtlayan en önemli nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin korneal ve elektroretinografik değişiklikler, retinada ultrastrüktürel düzeyde serbest veya endoplazmik retikulumla bağlı bulunan ribozomların bir hafta sonra kaybolması olarak gösterilmiştir (102).

1.2.4.5.2.2.2. Daunomisin (Daunorubisin)

Streptomyces Peucetius'dan elde edilen bir antrasiklin antibiotik olan daunomisin akut lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Hücre siklusundan bağımsız olarak etki gösterdiğinden hücre proliferasyonunun inhibisyonu için kısa süreli

uygulama yeterli görülmektedir. Daunomisin deneysel PVR tedavisinde en yüksek potense sahip, ancak güvenli doz aralığı en dar olan ilaçlardan biridir. Tavşanlarda intravitreal 9 nmol daunomisinin RD insidansını %50 azalttığı, ancak bu dozda fotoreseptör dış segmentlerinde değişikliklerin, 30 nmol ve üzerindeki dozlarda ise retinal toksisitenin ortaya çıktığı bildirilmiştir (105, 106).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada ilk vitrektominin sonunda daunomisin infüzyonu ile 18 ay sonra gözlerin %73'ünde retinanın yatışık olduğu bildirilmiştir. Sadece cerrahi yapılan grup ile kıyaslandığında cerrahi ile birlikte daunomisin infüzyonu yapılanlarda bir yıl içinde reoperasyon oranı daha düşük bulunmuştur (sırayla %46 ve %35) (11).

Lipozomla kaplı daunomisinin ve polimer implantların serbest ilaca göre hafifçe daha etkili ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antrasiklinlerin karsinojenik potansiyeli nedeniyle bu özelliği az olan alkillenmiş türevleri de birçok çalışmada etkili bulunmuştur (107, 108).

1.2.4.5.2.2.3. All- Trans- Retinol (atR)

Vitamin A'nın lipofilik bir türevi ve fotoreseptör yolunun bir metabolitidir. All-transretinoik asit (all-tRA) ve 13-cis-retinoik asitin (cis-RA), RPE hücre proliferasyonunu güçlü şekilde inhibe ettiği ve belirgin sitotoksitesi olmadığı hayvan modelinde gözlemlenmiştir (109). Diğer bir çalışmada ise vitreoretinal cerrahi sonrası dört ay boyunca her gün 2x40 mg oral 13-cis-RA verilen hastalarda sadece cerrahi yapılanlara göre daha yüksek başarı bildirilmiştir. Tavşan PVR modelinde silikon yağı içinde verilen all-tRA'nın TRD gelişim riskini anlamlı ölçüde azalttığı ve polimer kaplı mikrosferler içinde iki aya kadar RD'yi önleyici etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Ancak PVR tedavisinde kullanılabilirliğini netleştirmek için geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir (10, 110,111).

1.2.4.5.2.2.4. Mitomisin C (MMC)

Mitomisin C DNA'yı çapraz bağla alkilleyerek DNA sentezini bozan antiproliferatif etkili bir ilaçtır. Hücre siklusunu S ve G2/M fazlarında durdurur. Daha yüksek dozlarda apoptotik hücre ölümünü indükler. İnsan RPE hücre proliferasyonu üzerinde doza bağlı antiproliferatif etkisi vardır. Tavşanlarda 1 mg dozunda nontoksik olduğu gösterilmiştir, ancak hücre canlılığı üzerindeki belirgin

etkileri nedeniyle retinal toksisitesinin yüksek olabileceği düşünülmektedir (112, 113).

1.2.4.5.2.2.5. Karmustin (BCNU)

Nitrozüreler grubundan alkilleyici bir ajan olan karmustinin (BCNU) deneysel bir çalışmada silikon yağı içinde intravitreal olarak 10 mg enjeksiyonunun RD insidansını %46 azalttığı bildirilmiştir. Fakat düşük dozlarda dahi retinada histopatolojik olarak toksisitesinin saptanması kullanımını kısıtlamıştır (112, 114).

1.2.4.5.2.2.6. Tiotepa

Sitostatik alkilleyici bir ajan olan tiotepanın deneysel PVR çalışmasında RPE hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve Tip I kollajen ağında kontraksiyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgularla PVR'nin engellemesinde uygun bir ajan olabileceği düşünülmüştür. (115).

1.2.4.5.2.2.7. Taksol

Bir çeşit mikrotübül stabilizatörü olan ve fibroblastların replikasyon, migrasyon ve kontraksiyonunu inhibe eden Taksol'ün deneysel PVR modellerinde TRD'yi azalttığı gösterilmiştir. Başka bir deneysel PVR modelinde intravitreal fibroblastlarla aynı zamanda verildiğinde üç gün arayla yapılan enjeksiyona oranla PVR'yi daha etkili bir biçimde önleyebildiği gösterilmiştir. Fakat yüksek dozlarda optik nöropati yapması dezavantajdır (112, 116).

1.2.4.5.2.3. Ekstrasellüler Matriks Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar

1.2.4.5.2.3.1. Cis-hidroksiprolin (CHP)

Bir prolin analogu olan Cis-Hydroxyproline (CHP) PVR oluşumu sırasında migrasyon ve proliferasyonda görevli hücre adezyon moleküllerini engelleyerek etki gösterir. Deneysel tavşan modelinde intravitreal CHP ile RD oranında %48 düşüş sağlanabilmiştir (112,117).

1.2.4.5.2.3.2. Kolşisin

Bitkisel bir alkaloid olan kolşisinin antifibrotik ve antienflamatuar etkinliği vardır. İn vitro çalışmalarda hücre proliferasyonu, migrasyonu ve kontraksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Deneysel PVR'li tavşan modelinde oral kolşisinin nüks oranını % 74'den %30'a indirdiği gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yoktur (118, 119).

1.2.4.5.2.3.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Antitrombotik ve fibronektin bağlayıcı etkilerinin yanısıra büyüme faktörlerine bağlanarak skleral fibroblastların ve RPE hücrelerinin proliferasyonunu önler. İntravitreal heparin infüzyonu ile postoperatif fibrin oluşumu önlenebilmekte, ancak intraoperatif hemoraji insidansı artmaktadır (120).

Hayvan çalışmalarında DMAH'ın TRD oranını azaltmada etkin olduğu ve 5 IU/ml infüzyon dozunda kullanımının toksik etki oluşturmadığı belirtilmiştir (121,122). 5-FU ve DMAH'nın PVR oluşumunun önlenmesinde değişik noktalardan etki ettiği varsayımından hareketle, bu iki ilacın sinerjistik etkisinin PVR oluşumunun önlenmesinde önemli rol alabileceği düşünülmüştür. Bu yoldan çıkarak yapılan bir çalışmada PVR riski yüksek hastalara PPV sırasında infüzyon solüsyonuna 5-FU (200 mg/ml) ve DMAH (clexan, 5 IU/ml) eklenmiştir ve en az altı ay takip sonucunda nüks oranının anlamlı şekilde düştüğü gözlemlenmiştir (123).

1.2.4.5.2.3.4. Prinomastat (Ag3340)

Matriks metalloproteinazlardan MMP-2 ve MMP-9'u selektif olarak inhibe eden Prinomastat (Ag3340) RPE hücre aracılı kollajen jel kontraksiyonunu bloke eder. Deneysel çalışmalarda PVR oluşumunun engellenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (124, 125).

1.2.4.5.2.4. Gen Tedavisi

Yapılan çalışmalar hücre kültüründe insan RPE hücrelerinde MYC geni ile indüklenen mitojenik yolun aktif olduğunu ve MYC gen ekspresyonunun bir C-MYC antisense oligonükleotid (c-myc-AS-ODN) ile bloke edilmesinin RPE hücre proliferasyonunu önleyebildiğini göstermiştir (126).

Diğer bir çalışmada ribonükleotid redüktaz enzimi olmayan mutant bir HSV-1 virüs klonu oluşturulmuş, bununla hücre kültüründe proliferen RPE hücreleri enfekte edilmiş ve 36 saat içinde enfekte RPE hücrelerinin %72'sinin öldüğü saptanmıştır (127). Başka bir çalışmada ise insan RPE hücreleri herpes simpleks virüs-timidin kinaz (HSV-tk) geni ile transdüksiyona uğratılmış ve 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 (128). Ancak PVR için gen tedavisi üzerinde daha çok çalışılması gerektiği aşîkardır.

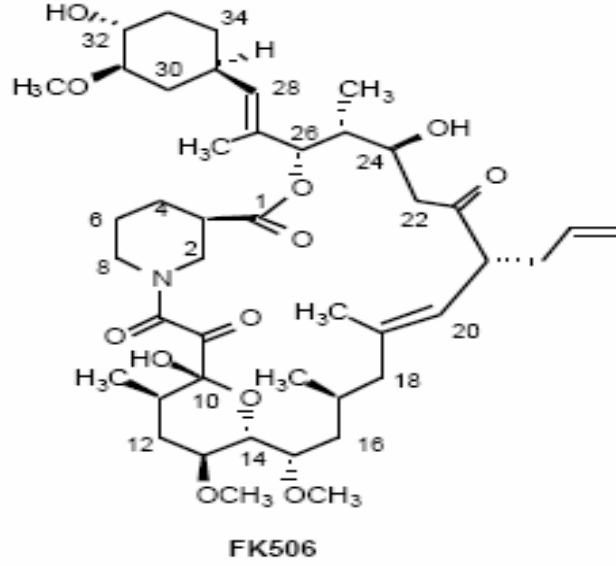
1.2.4.5.2.5. PVR Medikal Tedavisinde Denenmiş Diğer Ajanlar

Proliferatif vitreoretinopati patogenezinin değişik aşamalarına etki eden bahsettiğimiz farmakolojik ajanlar dışında başka tedavi yöntemleri de araştırılmıştır. Bu tedaviler arasında antidepresan etkili hiperisin, RPE hücrelerine doza bağlı etki gösteren askorbik asit, fibrinolitik etkili doku plazminojen aktivatörü, radyoterapi, kalsiyum antagonistlerinden nilvadipin, genleri ve proteinleri hasara uğratarak proliferasyonu baskılayan hipertermi oluşturulması, insan fibroblastları üzerindeki çeşitli faktörlerin mitojenik etkilerini azalttığı gösterilen IL-4 ve interferon gama, PDGF antagonisti trapidil, tripanosidial etkili suramin denenmiştir. Çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda denenilen tedavilerin hiçbirinin etkinliği kesinleştirilememiştir (129-139).

Günümüzde PVR tedavisinde göz içi tamponadlarla birlikte farmakolojik ajanların kullanılması vitrektomide olumlu gelişmeler sağlamıştır. PVR'nin medikal tedavisinde amaç re proliferasyonu önleyerek bir anlamda profilaksi yapmak, iyileşme ve fonksiyonların korunmasını sağlamaktır (140). Ancak hastalığın medikal tedavisinde kullanılan ilaçların intravitreal terapötik dozunu sağlamadaki güçlükler, göz içi dokulara toksisiteleri gibi sorunlar henüz tam olarak çözümlenememiştir. Antiproliferatif ajanlar retina pigment epiteli, fotoreseptör ve ganglion hücreleri gibi bölünme özelliği olmayan hücrelere çok az etkili olsalar da, bu ilaçların retina ve diğer göz içi dokulara toksisiteleri PVR'de medikal tedavinin en önemli sorunlarından (12). Farmakolojik ilaçların PVR tedavisinde kullanılabilirliğini netleştirmek için geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

1.2.5. Takrolimus

Takrolimus (FK506, Prograf®) makrolid grubu bir laktondur. İlk defa 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis*'in fermentasyon ürünü olarak elde edilmiştir. Siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibitörleri olarak adlandırılan güçlü immunosupresif ajanlardır. Takrolimus'un kimyasal formülü $C_{44}H_{69}NO_{12}.H_2O$ 'dur (Şekil 6).



Şekil 6. Takrolimus'un kimyasal formülü.

Siklosporin gibi takrolimusun emilimi de büyük ölçüde değişken olduğundan kan konsantrasyonları çeşitlilik gösterebilir ve biyoyararlanımı %5-67 arasında (ortalama %29) değişir (141). Pediatrik hastalarda klirensi fazla olduğu için daha yüksek dozlar gerekebilir (142). Takrolimus, barsaktan emilimi takiben kana geçtikten sonra öncelikle albumin gibi plazma proteinlerine bağlanır, eritrositler ve lenfositlerde dağılır. Bu nedenle kan konsantrasyonu plazmadan 10-30 kat daha yüksektir. Takrolimus atılmadan önce neredeyse tamamen metabolize edilir. Siklosporin gibi takrolimus da temel olarak CYP3A4 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Ana metabolizma yolları demetilasyon ve hidrosilasyondur (143). Ana metabolizma ürünü olan 31-O-demetil-takrolimus immünosupresif etkiye sahiptir. İlacın kan dozunun sadece % 1'i böbreklerden, büyük kısmı ve metabolitleri feçesle atılır (144).

Takrolimus esas olarak T hücrelerinin aktivasyonu ile etkileşime girerek immünosupresif etkisini gösterir ve T hücrelerine girdikten sonra FK506 binding proteine bağlanır. Bu kompleks kalsinörin fosfatı inhibe eder. Kalsinörin fosfatı T hücrelerinin nükleer faktörünün aktivasyonunda görev alır. T hücrelerinin nükleer faktörü, T hücrelerinden sitokin üretilmesi için gerekli transkripsiyon faktörüdür ve kalsinörin takrolimus tarafından bloke edilmesi İL-2,-3,-4,-5, İnterferon- γ , TNF- α , Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), İL-2 ve -7 gibi T

hücresi kaynaklı sitokinlerin üretiminin tamamen durmasına neden olur (145).

Siklosporin ve takrolimusun ilaç etkileşimleri benzerdir. CYP3A4 enzim sisteminin aktivitesini azaltan ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, eritromisin, diltiazem, verapamil, danazol, metilprednizolon takrolimus konsantrasyonunda artışa neden olur. Aksine CYP3A4 aktivitesini arttıran fenobarbital, alüminyum hidroksit, deksametazon, rifampin ve sodyum bikarbonat takrolimus konsantrasyonunu azaltır (146).

Takrolimus tedavisi alanlarda nefrotoksisite, nörotoksisite, kardiyomiyopati, anemi, kronik diare, diabet, allerjik reaksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyonlar bildirilmiştir. Siklosporine göre hiperkolesterolemi ve hipertansiyon daha az görülür; ancak gingival hiperplazi ve hirsutizm rapor edilmemiştir (147).

Takrolimus esas olarak karaciğer ve böbrek gibi solit organ transplantasyonlarında immünosüpresan ajan olarak kullanılmaktadır ve özellikle steroide dirençli red reaksiyonlarında etkilidir (148). Takrolimusun fokal ve yaygın iskemide nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (149). Takrolimusun tedaviye dirençli romatoid artritte de etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (150). Atopik dermatitte takrolimus kremin kullanımı onaylanmıştır (151). Behçet hastalığının pulmoner, oftalmik, mukokutanöz komplikasyonlarında, 0.1-0.15 mg/kg dozunda oral takrolimus kullanılmasıyla, akciğer biyopsilerinde vaskülariteye ait bulguların kaybolduğu üveit ve mukokutanöz lezyonların iyileştiği gösterilmiştir (152, 153).

Takrolimusun deneysel üveit modellerinde intravitreal uygulanan 25 mikrogram ve altındaki değerlerinin toksik olmadığı gösterilmiştir (154). Yine intravitreal takrolimus uygulaması sonrası vitreusta iki hafta süreyle etkinliğinin korunduğu gösterilmiştir (155).

1.2.6. Deneysel PVR Modelleri ve Dispase

Günümüzde 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 (140).

İn vitro yapılan çalışmalarda RPE hücrelerinin proliferasyonu için ya enükle edilmiş hayvan gözlerinin vitreusu ya da 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 (156-159).

İn vivo PVR modellerinde intravitreal RPE hücreleri, trombositler, fibroblastlar, homolog makrofajlar, dermal fibroblastlar, homolog koroidal fibroblast hücreleri, plateletten zengin plazma enjeksiyonu kullanılmıştır. Deneysel PVR modellerinden cerrahi uygulama yapılanlar ise lensektomi ve vitrektomiye takiben ekvator hizasında alt nazal ve alt temporal kadranlarda endodiatemi ile retina deliği geliştirilerek yapılması dışında, retinotomi ve parsiyel vitrektomi veya retinal kriopeksi ile de PVR modeli oluşturulmuştur. Travmatik PVR modeli ise pars planadan 5 mm'lik kesi yapıldıktan sonra intravitreal otolog kan enjeksiyonu yapılarak uygulanmıştır. Bütün bu yöntemlerin yanında adenovirüslerin direk subretinal, intravitreal enjeksiyonu veya adenovirüsle enfekte RPE hücrelerinin intravitreal enjeksiyonu kullanılmıştır (156).

Dispase bacillus polymyxa'dan elde edilen nötral bir proteazdır. Deneysel çalışmalarda hücre toplama ve doku ayrıştırılmasında kullanılan dispase RPE'de bazal membranı 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 RD oluşturarak PVR benzeri tabloya yol açarlar. PVR geliştirmede etkin dozun 0.05-0.07 U olduğu ve gelişim süresinin de ortalama 8-10 hafta olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda dispase ile oluşturulan deneysel PVR modeli kullanılmıştır. 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 (160-163).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

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

Kobaylar her bir grupta yedi denek olacak şekilde randomize olarak üç gruba ayrıldı;

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Sham grubu (PVR geliştirilen grup)

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

2.1. Anestezi Tekniği

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

2.2. Deneyin Uygulanışı

Takrolimus (FK-506) (Prograf® 5mg/ml ampul Astellas Pharma, Tokyo, Japonya), solüsyonu 0.1 mililitrede 25 mikrogram takrolimus olacak şekilde salin solüsyonu kullanılarak hazırlandı. Toz halinde 25 IU Dispase içeren flakon (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN; Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA), 0.1 mililitrede 0.07 IU dispase olacak şekilde salin solüsyonu ile sulandırıldı. İlaçların hazırlanması esnasında sterilizasyon kurallarına özen gösterildi. Endoftalmi profilaksisi için deney süresince yapılan tüm intravitreal uygulamalar öncesinde deneklerin hepsinde göz çevresi % 10'luk povidon iyot ile silindi, sonra konjonktiva yüzeyine enjektörle %5'lik povidon iyot uygulaması yapıp en az üç dakika beklendi ve konjonktiva yüzeyi salin solüsyonu yardımıyla temizlendi.

Tedavi grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G iğneli enjektör ile girildi ve 0.1 ml vitreus aspire edildi (vitreus tap). İğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 U dispase ve 25 mikrogram/0,1ml takrolimus solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. Dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için 10

hafta (70 gün) beklenildi (162,163). Takrolimusun vitreusta kalış süresinin ortalama 14 gün olduğu dikkate alınarak, bu süre içerisinde toplam beş defa intravitreal takrolimus enjeksiyonu yapıldı. Takrolimusun ilk enjeksiyonu dispase ile eş zamanlı yapılırken, diğer enjeksiyonlar ilk enjeksiyondan sonra iki hafta arayla beş defa uygulandı (154, 155).

Sham grubundaki yedi deneğin sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G enjektör ile girilerek aynı metodla vitreus tap uygulandı. İğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 U dispase ve 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. Salin solüsyonu enjeksiyonuyla tedavi grubuna benzer şekilde göz içerisine 0.2 ml volüm verilmesi amaçlandı. Dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli olan 10 hafta (70 gün) süresince beklenildi. Tedavi grubuna benzer şekilde diğer enjeksiyonlarla birlikte 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi.

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

2.3. Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme

Onuncu haftanın bitiminde histopatolojik değerlendirme ve PVR evrelendirmesi yapılmak üzere gros inceleme için deneklerin intravitreal uygulama yapılan sağ gözleri enükle edildi. 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 ikiye diseke edildi. Diseksiyon sonrası RD ve PVR mevcudiyeti açısından değerlendirilerek Fastenberg sınıflamasına göre PVR evrelendirmesi yapıldı. Evre 3 ve üzeri ağır PVR olarak değerlendirildi (164). Her göz için bir PVR skoru belirlendi (Tablo 4). Diseke edilen parçalardan biri Hematoksilen-Eozin boyama yöntemiyle incelenmek üzere % 10' luk formaldehit solusyonuna koyuldu.

Tablo 4. Kobay gözlerinde PVR evrelendirmesi için kullanılan Fastenberg sınıflaması

PVR Evresi	Tanım
Evre 1	İntravitreal membran
Evre 2	Fokal traksiyon, lokalize vasküler değişiklikler, hiperemi, dilatasyon, damar elevasyonu
Evre 3	Vaskülarize retinanın (medüller ışın) lokalize dekolmanı
Evre 4	Yaygın retina dekolmanı, peripapiller retina dekolmanı
Evre 5	Total retina dekolmanı, retinal katlantılar ve holler

Patolojik inceleme için, her bir örnekten, retina tabakasını içeren üç kesit alındı. Rutin takip işlemi sonrasında tüm örnekler parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan kesitlerden hazırlanan Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyütmede incelendi. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda tarife göre; İLM’de devamlılığın kaybı ve ayrılma İLM’de bozulma olarak değerlendirildi. İLM içerisinde iğsi hücrelerin varlığı epiretinal membran (ERM) oluşumu olarak yorumlandı ve ERM’deki kontraktilitenin neden olduğu çekilmeler retinal fold olarak değerlendirildi. Fotoreseptör hücrelerinin polarite kaybı fotoreseptör hücrelerde bozulma olarak değerlendirildi. (165).

2.4. Homojenizasyon ve Biyokimyasal Değerlendirme

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

Homojenize edilmiş retina dokusundaki, PDGF, bFGF ve TGF- β düzeyleri Enzyme Linked- Immuno-Sorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümlerde

Uscn Life bFGF (Uscn life Science & Technology Co. , Ltd. Wuhan, China) kiti kullanılarak retinada bFGF düzeyi (pg/ml), İnvitrogen TGF- β (Invitrogen Corporation, Carlsbad, USA) kiti kullanılarak retinada TGF- β düzeyi (pg/ml) ve Quantikine PDGF (R&D Systems, Inc. , Minneapolis, USA) kiti kullanılarak retinada PDGF düzeyi (pg/ml) ölçüldü.

2.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 11 (SPSS 11.0, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis Varyans Analizi, 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..

3. BULGULAR

3.1. PVR Evrelendirmesi

Kobayların enükle edilen sağ gözlerinin gros incelemesine göre yapılan PVR evrelendirmesi Tablo 5'te gösterilmiştir.

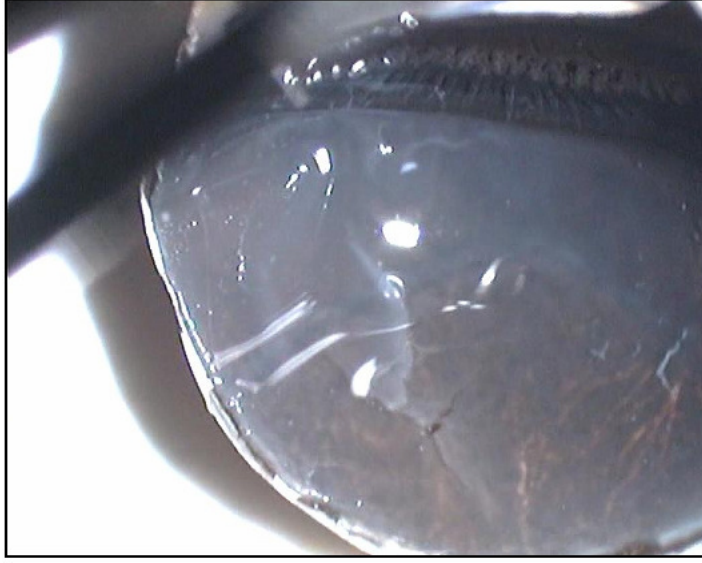
Tablo 5. Kontrol, sham ve tedavi grubunun PVR evreleri

No	Kontrol PVR Evresi	Sham PVR Evresi	Tedavi PVR Evresi
1	0	3	3
2	0	4	3
3	0	5	2
4	0	2	0
5	0	5	0
6	0	3	2
7	0	4	0

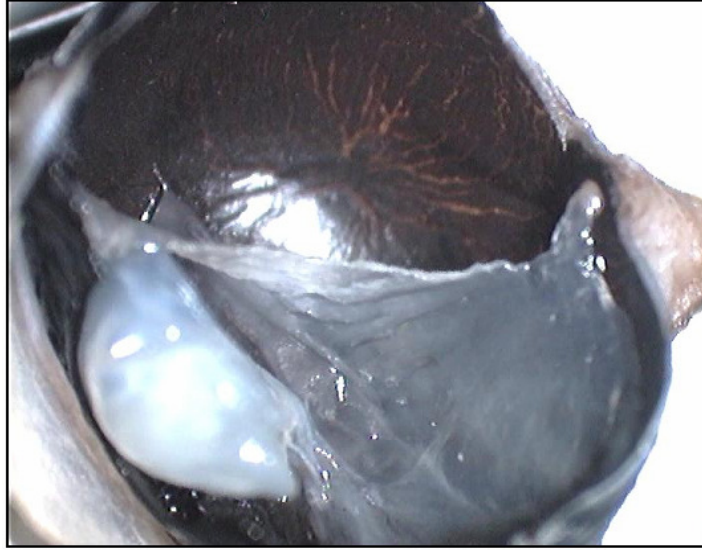
Kontrol grubunda PVR izlenmedi Sham grubunun ortalama PVR evresi 3.7 ± 1.1 iken tedavi grubunun ortalama evresi 1.4 ± 1.3 idi.. Sham grubu ile tedavi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). Aynı zamanda hem sham hem de tedavi grubunda ortalama PVR evresi açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğu izlendi ($p<0.05$). Ağır (evre 3 ve üzeri) PVR gelişimi tedavi grubundaki gözlerin %28.6'sında izlenirken sham grubunda bu oran %85.7 idi. Sham grubu ile tedavi grubu ağır PVR gelişimi açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ağır PVR gelişimi açısından kontrol grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0.231$), kontrol grubu ile sham grubu kıyaslandığında sham grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6. PVR evresinin ortalama değerleri ve ağır PVR değerlendirilmesi

	Grup 1 Kontrol (n= 7)	Grup 2 Sham (n=7)	Grup 3 Tedavi (n=7)
Ortalama PVR evresi $\pm$ SD	0	3.7 ± 1.1	1.4 ± 1.3
Ağır PVR varlığı (Evre 3 ve üzeri) (%)	%0	%85.7	%28.6



Şekil 7. Tedavi grubundan evre 2 PVR'li fokal traksiyonu olan bir göz



Şekil 8. Sham grubundan evre 5 PVR'li total retina dekolmanlı bir göz



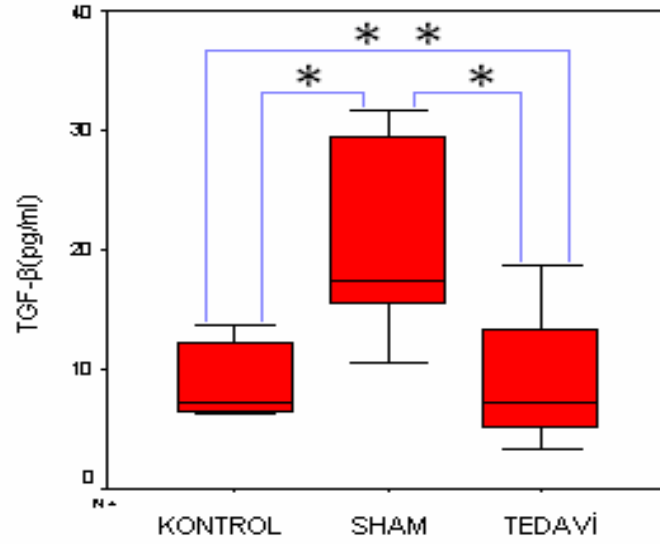
Şekil 9. Kontrol grubundan PVR'siz göz

3.2. Biyokimyasal İnceleme

Ortalama TGF- β düzeyleri sham grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında sham grubunda kontrol grubuna göre TGF- β düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.004$). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında, tedavi grubundaki ortalama TGF- β düzeyinde düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.03$). Kontrol grubu ve tedavi grubu ortalama TGF- β düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve tedavi grubunun ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerine yaklaştığı görüldü ($p=1.0$). Çalışma gruplarının TGF- β düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir, karşılaştırmaları Şekil 10'da yapılmıştır.

Tablo 7. Retinal TGF- β düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

Gruplar	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortalama $\pm$ SD (pg/ml)
Kontrol	6.25	13.63	9.17 $\pm$ 3.4
Sham	10.56	31.8	21.4 $\pm$ 8.7
Tedavi	3.28	18.73	9.41 $\pm$ 5.96

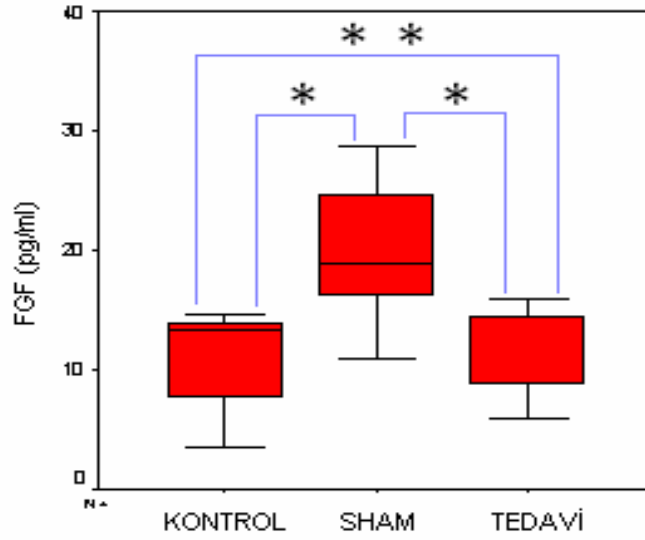


Şekil 10. Retinal TGF- β düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması. * $p < 0.05$ ** $p > 0.05$

Ortalama bFGF düzeylerinin sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.026$). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ortalama bFGF düzeylerinin sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.011$). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda ortalama bFGF'nin daha yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.902$). Çalışma gruplarının bFGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir, karşılaştırmaları Şekil 11'de yapılmıştır.

Tablo 8. Retinal bFGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

Gruplar	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortalama $\pm$ SD (pg/ml)
Kontrol	3.51	14.62	10.64 $\pm$ 4.93
Sham	10.87	28.77	20.08 $\pm$ 6.8
Tedavi	5.82	15.85	11.03 $\pm$ 3.94

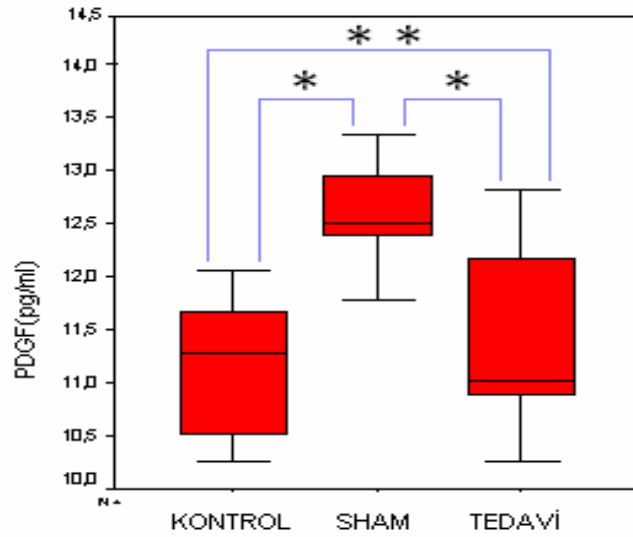


Şekil 11. Retinal FGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması. * $p < 0.05$ ** $p > 0.05$

Sham grubu ile kontrol grubu arasında PDGF değerleri karşılaştırıldığında; sham grubunun ortalama PDGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi ($p < 0.05$). Sham grubu ile tedavi grubu ortalama PDGF değerleri karşılaştırıldığında sham grubunda ortalama PDGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile tedavi grubunun ortalama PDGF değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p = 0.62$), tedavi grubunun ortalama değerlerinin kontrol grubuna yaklaştığını tespit edildi. Çalışma gruplarının PDGF düzeylerinin maksimum, minimum ve ortalama değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir, karşılaştırmaları Şekil 12’de yapılmıştır.

Tablo 9. Retinal PDGF düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

Gruplar	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortalama $\pm$ SD (pg/ml)
Kontrol	10.25	12.05	11.13 $\pm$ 0.73
Sham	11.79	13.33	12.61 $\pm$ 0.51
Tedavi	10.25	12.82	11.46 $\pm$ 0.95



Şekil 12. Retinal PDGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması. * $p < 0.05$ ** $p > 0.05$

3.3. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik olarak yapılan incelemede; retinal fold oluşumu kontrol grubunda yedi deneğin hiçbirinde (%0) izlenmedi. Sham grubunda retinal fold yedi deneğin beşinde (%71.4), tedavi grubunda ise yedi denekten birinde (%14.3) görüldü. Sham grubu ve kontrol grubu arasında histopatolojik örnekler karşılaştırıldığında retinal fold oluşumu gözlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında retinal fold oluşumunun yine sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0.122$). Ancak kontrol grubu ve tedavi grubundaki deneklerin retinal fold oluşumu açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

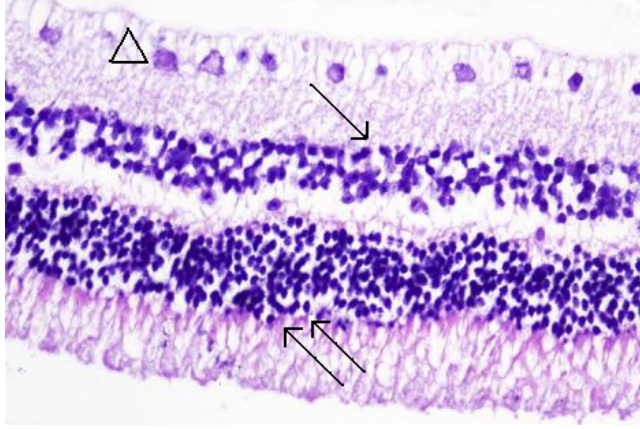
Gruplar arasında yapılan histopatolojik incelemede; İLM'de bozulma ve ERM oluşumu kontrol grubunda yedi denekten hiçbirinde (% 0) görülmezken, sham grubunda yedi deneğin altısında (% 85.7), tedavi grubunda ise yedi deneğin ikisinde (% 28.6) izlendi. Sham grubu ile kontrol grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında İLM'de bozulma ve ERM oluşumu izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az denekte İLM'de bozulma ve ERM oluşumu gözlemlendi ($p<0.05$). ERM oluşan ve İLM'de bozulma izlenen denek sayıları açısından kontrol grubu ile tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0.231$).

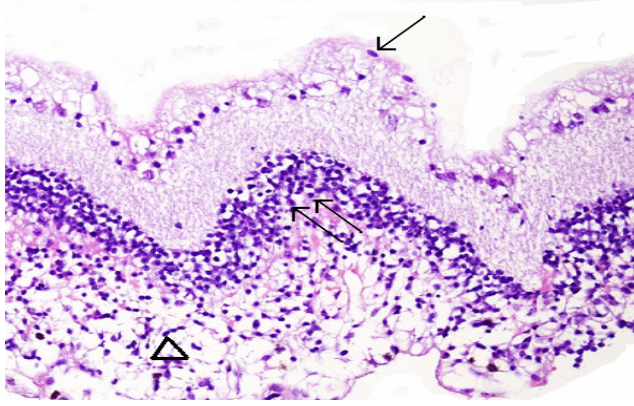
Histopatolojik olarak yapılan incelemede fotoreseptör hücrelerde bozulma, kontrol grubunda yedi deneğin hiçbirinde (%0) izlenmezken, sham grubunda yedi deneğin altısında (%85.7), tedavi grubunda ise yedi deneğin üçünde (%42.9) görüldü. Sham grubu ile kontrol grubunun retina örnekleri arasında karşılaştırma yapıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha az denekte fotoreseptör hücrelerde bozulma izlendi ($p=0.133$). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.096$). Hemotoksilen-Eozin boyama ile histopatolojik bulgular (ERM oluşumu, İLM'de bozulma, retinal fold varlığı, fotoreseptörlerde bozulma) tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hematoksilen- Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme

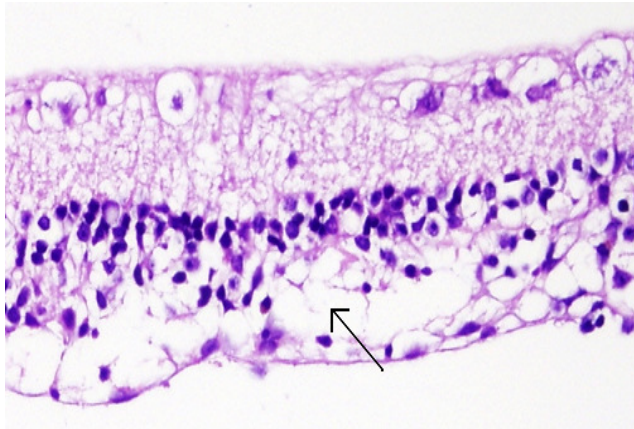
	Grup 1 Kontrol (n= 7)	Grup 2 Sham (n=7)	Grup 3 Tedavi (n=7)
Epiretinal membran ve internal limitan membranda bozulma varlığı (%)	%0	%71.4	%28.6
Retinal fold varlığı (%)	%0	%71.4	%14.3
Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı (%)	%0	%85.7	%42.9



Şekil 13. Kontrol grubunun histopatolojik görünümü. (Ganglion hücre tabakası (Δ), iç nükleer tabaka (→), dış nükleer tabaka (⇒), (HEX400).



Şekil 14. Sham grubunun histopatolojik görünümü. Epiretinal membranda iğsi hücreler (→), kontraktıl epiretinal membranın neden olduğu retinal foldlar (⇒), fotoreseptör hücrelerde bozulma (Δ), (HEX 400).



Şekil 15. Tedavi grubunun histopatolojik görünümü. Fotoreseptör hücrelerde bozulma (→), (HEX 400).

4. TARTIŞMA

Vitreoretinal cerrahi tekniklerdeki hızlı gelişmelere rağmen, PVR, hala nüks RRD'na sebep olan en önemli komplikasyondur. PVR'yi tedavi etmek için sıklıkla birden çok cerrahi gerekmektedir ve sonuç görme keskinlikleri yüz güldürücü olmamaktadır. Nihai anatomik başarının %90'nın üzerinde olduğu PVR serilerinde bile görsel başarı düşük seviyelerde kalmaktadır. Bu sonuçlar PVR'de cerrahi teknik açısından oldukça başarılı bir düzeye varıldığı halde fonksiyonel başarı için daha çok yol katedilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu sebeple, PVR'nin dolayısıyla da RRD nükslerinin önlenmesinde, en modern ekipmanla, en iyi şekilde uygulanmış bir vitreoretinal cerrahinin yanısıra; farmakolojik ek tedavilere de ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüze kadar kullanılan farmakolojik ajanlardan PVR'nin önlenmesinde başarılı olanlar olsa da toksik etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlı düzeyde kalmıştır. PVR'de alternatif tedavi yöntemleri üzerinde çalışılması amacıyla çeşitli in vivo PVR modelleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, çoğunlukla PVR'de varlığı tespit edilen faktörler ve hücrelerin intravitreal verilmesiyle veya lensektomi, vitrektomi gibi çeşitli cerrahi yöntemlerle deneysel PVR modelleri oluşturulmuştur. Bu modeller içinde en yaygın kullanılan fibroblastların ve RPE hücrelerinin intravitreal enjeksiyonudur. İntravitreal verilen hücrelerin tipi ve sayısı oluşturulan RD ve membran formasyonuna yön vermektedir. Deneysel PVR'de oluşturulan bir diğer model ise fibroblast veya RPE ile kombine olarak uygulanan intravitreal platelet enjeksiyonudur. Hücresel elemanların kullanılmadığı yöntem olarak bilinen deneysel PVR modeli ise, retina traksiyonunda potansiyel bir kaynak olan PDGF ve fibronektinin vitreusa enjeksiyonundan oluşmaktadır (162).

Proteolitik bir enzim olan dispasenin intravitreal verilmesiyle oluşturulan yeni bir PVR modeli, ilk olarak Frenzel ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu modelde oluşturulan PVR, insanlardaki vitreus kavitesinde mikroskopik düzeyde değişikliklerle meydana gelen PVR formuna benzetilmeye çalışılmıştır. Dispase nonspesifik nötral bir metalloproteinazdır ve yaygın olarak hücre ürünleri oluşturmak, dokuları ayrıştırmak için kullanılmaktadır. İntravitreal dispase uygulamasıyla oluşturulan deneysel PVR modelinde vitreoretinal yüzey bütünlüğünün bozulması sonucunda ortama dökülen RPE hücrelerinin ve diğer faktörlerin vitreus kavitesine doğrudan fiziksel teması sağlanmıştır. Dispase ile

oluşturulan PVR modelinin avantajları arasında endojen hücreler ve faktörlerle oluşturulması nedeniyle insanlardaki PVR formasyonuna daha çok benzemesi bulunmaktadır. Aynı zamanda dispase ucuz ve kolay ulaşılabilir bir enzim olması yönüyle de avantajlıdır. İntravitreal enjeksiyon uygulanabilirliği nedeniyle deneysel cerrahi manuplasyonlara göre daha az travmatik ve kolay uygulanabilir bir prosedürdür (162). Biz bütün bu avantajları ile PVR'nin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarda çok kullanılan yöntemlerden biri olan dispase modelini kullandık.

Dispase modelinin en önemli dezavantajı ise katarakt gelişimidir. Katarakt gelişimi nedeniyle deney süresi boyunca fundusun görüntülenmesi zorlaşmaktadır (166). Bizim çalışmamızda da intravitreal dispase uygulamasından iki hafta sonra katarakt oluştuğu gözlenmiştir.

Takrolimus (FK-506); makrolid lakton grubu immünsüpresif bir ajandır ve siklosporin gibi organ nakillerinde rejeksiyonu önlemede kullanılan potent bir T lenfosit süpresörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, topikal ve sistemik uygulanan takrolimusun, inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde, doku reddinin önlenmesinde, Behçet Hastalığı'nda enflamasyonun baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Takrolimus da siklosporin gibi, kalsinörin yolunu inhibe ederek immünosupresif etkinlik gösterir. Kalsinörin yolu, apoptozis ve anjiyogenezisde de görev almaktadır. Kalsinörin, hedef proteinlerden fosfat gruplarını ayıran, kalsiyum aktivasyonu yapan bir enzimdir ve sitokinlerin transkripsiyonel aktivasyonunda temel rol oynamaktadır. Takrolimus kalsinörin inhibisyonu yaparak, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu ve başta IL-2 olmak üzere IL-4, IL-5 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe etmektedir. Dolayısıyla kalsinörin yolu immünosupresyon için başlıca hedeftir. Sistemik kullanımda ortaya çıkan glukoz intoleransı, nefrotoksisite, hipertansiyon ve nörotoksisite gibi yan etkilerinin topikal takrolimus uygulamasında görülmediği bildirilmiştir (167). Bizim çalışmamızda da sistemik yan etkilerini azaltmak amacıyla lokalize bir kullanım olan intravitreal uygulamayı tercih ettik. Tedavi grubuna, önceki çalışmalarda retinaya toksik etkisinin görülmediği doz olan 25 mikrogram takrolimus intravitreal olarak enjekte edildi.

Daha önce deneysel PVR modellerinde ilaç etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle kontrol grubu ve çalışma grubunda TRD gelişme oranlarının

farkı ilacın etkinliğini gösteren en önemli kriter olarak alınmıştır. Daha objektif değerlendirme olanağını sağlayan PVR evrelendirmeleri öncelikle 1982’de Fastenberg ve ark., daha sonra 1987’de Hida ve ark. tarafından gündeme getirilmiştir (164, 168). Hida evrelendirmesinde Fastenberg evrelendirmesinden farklı olarak TRD’nin kapsadığı retina alanı disk çapı baz alınarak değerlendirmeye katılmaktadır.

Fastenberg ve Hida evrelendirmeleri kontrol grubu ve çalışma grubunu oluşturan gözlerin oftalmoskopik ve gros patolojik incelemesine dayanmaktadır. Özerdem ve ark.’nın çalışmalarında ise enükleasyon ve fiksasyondan 48 saat sonra yine göz küreleri disseke edilmek suretiyle retinanın gros patolojik incelemesi yapılmış, ancak önceki çalışmalardan farklı olarak her yarı-retina için değil, her bir göz için Fastenberg evrelendirmesine göre tek PVR skoru belirlenmiştir (97-99, 124, 125, 169, 170). Bu yöntem bizim çalışmamızda da esas alınmıştır. Özerdem ve ark.’nın çalışmasında dispase ile PVR indüksiyonundan 12 hafta sonra enükleee edilen gözlerde kontrol grubunda ortalama PVR evresi 3.57, prinomastat kullanılan tedavi grubunda ise 2.62’dir. Bizim çalışmamızda ise aynı değerler sham grubunda 3.7, takrolimus verilen tedavi grubunda ise 1.4 olarak bulunmuştur. Ağır PVR, Özerdem ve ark.’nın çalışmasında kontrol grubundaki tavşanların %76’sında, tedavi grubunun ise %51’inde gelişirken bu oranlar bizim çalışmamızda sırasıyla %85.7 ve %28,6 olarak bulunmuştur. Kullanılan denek sayıları farklı ve gruplar daha küçük olmakla birlikte elde edilen değerlerin bu iki çalışmada karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir ve bu da çalışmamızın güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunu düşündürmektedir.

Çeşitli deneysel çalışmalarda intravitreal veya oral yoldan kullanılan ilaçlarla RD gelişiminin farklı oranlarda inhibe edilebildiği gösterilmiştir. Chandler ve ark. ile Tano ve ark. tavşan PVR modellerinde intravitreal triamsinolonun RD oranını %77-90’dan %13-56’ya düşürdüğünü bildirmişlerdir (88, 90- 92). Tavşanlarda 5-FU enjeksiyonunun uygulandığı çalışmalardan birinde, intravitreal 5-FU’nun RD insidansını %74’ten %32’ye indirdiği gösterilmiştir (99, 100). Diğer bir çalışmada ise tavşanlarda intravitreal serbest 5-FU enjeksiyonu TRD gelişme oranını %90’dan %55’e indirirken, lipozom kaplı 5-FU ile bu oran %32’de kalmıştır (171). Daha önce yapılan çalışmalarda RD insidansını, tavşanlarda intravitreal 9 nmol daunomisininin %50 oranında, silikon yağı içinde 10 mikrog. BCNU enjeksiyonunun %46 oranında,

intravitreal cis-hidroksiprolinin ise %48 oranında azalttığı bildirilmiştir (114, 117, 172). Lemor ve ark. ise tavşanlarda oral kolşisinin RD gelişimini %74'den %30'a düşürebildiğini göstermişlerdir (118). Fastenberg PVR evrelendirme göz önünde bulundurulduğunda, belirgin TRD gelişiminin evre 3 ve üzeri PVR'li gözlerde mevcut olduğunu söylemek mümkündür. Çalışmamızda intravitreal takrolimusun ağır PVR oranını, yani belirgin TRD oranını sham grubuna göre %85.7'den %28.6'ya düşürdüğü görülmüştür. Dolayısıyla mevcut çalışmada takrolimusun PVR engelleyici etkisinin, güçlü bir antiinflamatuvar olan triamsinolon, her biri son derece güçlü antiproliferatif ajanlar olan 5-FU, daunomisin, BCNU ve güçlü birer antikontraktil madde olan cis-hidroksiprolin ve kolşisin ile kıyaslanabilir olduğu görülmektedir; ancak bu sonucun başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Proliferatif vitreoretinopati, enflamasyonla alevlenen bir skarlaşma olarak düşünülmektedir. Vitreus kavitesinde; hücresel proliferasyonu uyaran, fibronektin ve bazı büyüme faktörleri gibi, potansiyel ekstrasellüler faktörler bulunmaktadır. Büyüme faktörleri PVR'nin patogenezindeki hücrelerin kemotaksis, proliferasyon, kontraksiyon ve ekstrasellüler matriks oluşumunda temel rol almaktadır. PVR gelişen gözlerin vitreusundan ve subretinal sıvılarından aspire edilen hücrelerde TGF- β , FGF, EGF ve IGF-1; PVR'de gelişen ERM'lerde ise PDGF, FGF, EGF ve IGF-1 seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir. Retina yırtığından sonra KRB'nin yıkılmasıyla, vitreusa serum komponentlerinden fibronektin, inflamatuvar sitokinler, kompleman ve büyüme faktörleri sızmaktadır. Bunlar arasında en iyi bilinenleri PDGF, TGF- β ve EGF'dir (20, 48).

Büyüme faktörlerinden özellikle PDGF, RPE hücreleri ve glial hücreler için hem kemoatraktandır, hem de bunların mitojenik özelliklerini arttırmaktadır. Makrofajlar ve RPE hücreleri tarafından üretilen PDGF bu hücrelerin çoğalmasına yol açarak sonsuz bir geri beslenme döngüsü oluşturmaktadır. RPE hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PDGF, FGF, EGF ve IGF-1'in RPE hücre proliferasyonunu ve DNA sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir (112). Yapılan iki farklı çalışmada, takrolimusun renal allogreftlerde PDGF üretimini engellediği, fibroblastlarda PDGF ve EGF'ye bağlı DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (16, 173). Bir diğer çalışmada ise parsiyel renal ablasyon sonrası glomerüloskleroz geliştirilen ratlarda takrolimusun PDGF ve TGF- β 'yı inhibe ettiği bildirilmiştir (174). Proliferatif

vitreoretinopati patogenezinin hemen her aşamasında etki gösteren PDGF'nin, PVR membranlarında yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. RPE hücreleri ve glial hücreler için kemoatraktan ve mitojenik etkiye sahip olan PDGF, RPE hücrelerinin proliferasyonu da sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda PDGF'nin sham grubunda kontrol ve tedavi grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubu ve tedavi grubu arasındaki farkın PDGF seviyesi açısından anlamlı olmadığı izlendi. PVR'nin patogenezinde anahtar bir rol oynayan PDGF seviyesinin intravitreal takrolimus ile düşürülerek RPE hücrelerinin çoğalmasını engelleyebileceğini ve PVR tedavisinde olumlu gelişmeler sağlanabileceğini düşünebiliriz.

Transforming growth factor- β ise fibroblastların kollajen ve fibronektin sentezlenmesini uyardığı gibi monositler için de bir kemoatraktandır. RPE hücreleri PVR gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır. Bu hücreler TGF- β 'nın etkisiyle morfolojik ve davranışsal bir değişikliğe uğrayıp myofibroblast benzeri mezenşimal bir yapı ve kontraktıl özellik kazanmaktadır (112). Yapılan çalışmalarda takrolimusun bleomisinle ilişkili akciğer fibrozisinde TGF- β 'ya bağlı kollajen sentezini inhibe ettiği ve TGF- β Tip 1 reseptörünün ekspresyonunu suprese etmesi ile antifibrotik etkinliği gösterilmiştir (14). Başka bir çalışmada ise renal iskemi reperfüzyon hasarı geliştirilen ratlarda takrolimus verilen grupta TGF- β ekspresyonunun anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir (175). TGF- β yara iyileşmesinde fibrozisi, RPE hücreleri tarafından kollajen ve fibronektin sentezini artırır. Aynı zamanda PVR'de RPE hücrelerini değişikliğe uğratarak kontraktıl özellik kazandırır. Biz de çalışmamızda PVR'de önemli rol oynayan TGF- β 'nın retinal seviyesini değerlendirdik. Çalışmamızda TGF- β seviyesinin tedavi grubunda sham grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu ile tedavi grubu arasında ise TGF- β açısından anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. Takrolimusun TGF- β üzerinden PVR'nin patogenezinde yer alan kollajen sentezi ve fibronektin sentezini inhibe ederek PVR'yi önleyebilmesi olasıdır.

Tamir işleminin proliferasyon fazında etkili olan FGF ise temel olarak makrofajlardan salgılanır. FGF, fibroblastların proliferasyonunu uyarır ve dolayısıyla geçici ekstraselüler matriks yerine kalıcı ekstraselüler matriksin sentezlenmesini sağlar. Bu durum preretinal ve intravitreal membranların oluşumuna neden olur.

PVR'nin son aşamasında, membranlar kontrakte olurlar. Bunun neticesinde de, TRD gelişir (20, 112). Takrolimusun kronik rejeksiyonda artan FGF'yi de baskıladığı gösterilmiştir (15). Yapılan bir çalışmada rat allogreftlerinin klinik rejeksiyonunun engellenmesinde tedavi için verilen takrolimusun, FGF ve TGF- β 'yı mRNA seviyesinde inhibe ettiği gösterilmiştir (176). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer büyüme faktörü olan FGF, PVR'de RPE hücre proliferasyonunu, RPE'nin fibroblasta dönüşümünü ve kalıcı ekstraselüler matriks sentezlenmesiyle ERM'lerin oluşumunu sağlamaktadır. Çalışmamızda takrolimusla tedavi edilen grupta sham grubuna göre FGF seviyesinin anlamlı düzeyde düştüğü görüldü. Yine kontrol grubu ile tedavi grubu arasında FGF düzeyinde anlamlı farkın olmayışı tedavinin başarısını göstermektedir. Dolayısıyla PVR'de RPE proliferasyonu ve ERM oluşumuna sebep olan FGF üzerinde takrolimusun etkili bir inhibisyon yapabileceği kanaatindeyiz.

Yara iyileşmesi ve fibrozisinde rol oynayan, PVR'nin patogeneğinde açıkça etkili olduğu görülen büyüme faktörleri PVR profilaksi ve tedavisinde önemli bir hedef olabilir.

Çeşitli çalışmalarda intravitreal dispasenin 0.05 Ü/ml üzerindeki değerlerle deneysel PVR modeli oluşturulmuştur. PVR modelleri üzerinde histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede ERM oluşumu, İLM devamlılığında bozulma, retinal fold oluşumu ve fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenmiştir. İntravitreal olarak verilen dispase İLM'de bulunan tip 4 kollajen ve fibronektinin yıkılmasıyla bazal membran devamlılığının bozulmasına ve RPE hücrelerinin vitreusa dökülmesine sebep olmuştur. Dolayısıyla 10 hafta sonunda PVR formasyonu oluşumunu sağlamışlardır (162, 165). Çalışmamızda deneklere 0.07 Ü/ml intravitreal dispase uyguladıktan 10 hafta sonra enükle edilen gözlerin parafin kesitleri histopatolojik olarak da değerlendirildi. Epiretinal membran oluşumu, İLM'de devamlılık kaybı, fotoreseptör hücrelerde bozulma ve retinal fold oluşumu değerlendirildi. Çalışmamızda tedavi grubunda ERM oluşumu ve İLM'de devamlılık kaybının sham grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Kontrol grubu ile tedavi grubu arasındaki farkın ise anlamlı olmadığı izlendi. Böylelikle takrolimusun PVR'nin temelini oluşturan ERM oluşumu ve İLM'de devamlılık kaybını anlamlı derecede düzelttiği histopatolojik olarak da gözlemlendi.

Bu çalışmada PVR'nin histopatolojik olarak değerlendirilen diğer bir özelliği de retinal fold oluşumudur. Retinal fold oluşumunun tedavi grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi. Yine kontrol grubu ile tedavi grubu arasında retinal fold oluşumu açısından anlamlı farkın olmadığı görüldü. Biz çalışmamızda retinanın yatıştırılmasında aşılması gereken problemlerden biri olan retinal fold oluşumunun intravitreal takrolimus uygulamasıyla önemli oranda azaldığını gözlemledik.

Fotoreseptör hücrelerde kaybın ise tedavi grubunda sham grubuna göre daha düşük olduğu fakat farkın anlamlı olmadığı görüldü. Yine de yapılan değerlendirmede fotoreseptör hücre bozulması görülen preparatlar arasında tedavi grubundaki fotoreseptör hücre bozulma oranının sham grubundaki preparatlardakine göre daha az olduğu görülmüştür. Tedavi grubundaki düzelmede anlamlı farkın görülmemesi denek sayısının az olmasının istatistiğe yansımaları olarak düşünüldü. Genel anlamda değerlendirildiğinde, deneysel PVR modelinin tedavisinde uygulanan intravitreal takrolimusun PVR patogenezinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri üzerine inhibe edici etkisinin anlamlı olduğu izlendi. Bu etki histopatolojik düzeyde de saptandı.

Takrolimus T hücre supresörü ve kalsinörin inhibitörü olarak bilinen etkili bir antienflamatuar ajandır. T hücre kaynaklı sitokinlerin İL-2-3-4-5-6-7-8, interferon gama, TNF alfa ve GM-CSF üretiminin durmasına yol açması ve enflamasyonu kuvvetli biçimde baskılaması güçlü antienflamatuar etkinliğini göstermektedir (145). PVR patogenezinde, kapiller yaralanma sonucunda KRB'nin büyük çapta yıkımı ve hasarlı hücrelerden salınan fazla miktardaki sitokinler rol oynamaktadır. Proenflamatuar sitokinler PVR membranlarında ve PVR vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu sitokinler arasında interferon gama, TNF alfa, İL-1-6-8 bulunmaktadır (48). Aynı zamanda matriks metalloproteinazların (MMP) hücre aracılı kollajen kontraksiyonu yaptıkları ve dolayısıyla PVR patogenezinde görev aldıkları gösterilmiştir. PVR'li gözlerde MMP-2 ve MMP-9 yüksek miktarda tespit edilmiştir (48). Takrolimus'un hepatik uydu hücrelerinde MMP-9 üretimini baskıladığı saptanmıştır (177, 178). Bütün bu bilgiler ışığında takrolimusun büyüme faktörleri üzerindeki inhibe edici etkisinin yanında, PVR'nin patogenezinde KRB'nin yıkılmasıyla başlayan enflamatuar safhasına da etki edebileceğini ve PVR'yi

başlangıçtan itibaren engelleyebileceğini düşünebiliriz. Ancak bunun için bahsedilen sitokinlerin seviyelerinin ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kullanılan denek sayısının az olması, intravitreal takrolimus uygulamasında vitreusta etkinliğinin iki hafta süreyle sınırlı olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonların gerekmesi çalışmamızı kısıtlayan sebeplerdir. Pratikte tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar hemoraji ve endoftalmi açısından risk faktörü oluştursa da çalışmamızda intravitreal enjeksiyonlar gerekli sterilite kurallarına uygun olarak yapılmıştır ve hiçbir denekte endoftalmi ve hemoraji gözlenmemiştir.

Sonuç olarak PVR'nin patogenezinde, inflamasyon ve proliferatif evre iki önemli aşamadır. Takrolimusun güçlü bir antienflamatuvar olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, aynı zamanda büyüme faktörleri üzerine inhibe edici etkisinin gösterilmesiyle takrolimusun antiproliferatif etkisinin olabileceği de görülmüştür. Böylece takrolimusun PVR'nin profilaksi ve tedavisinde en önemli aşamalar olan enflamasyon ve proliferasyon üzerinde çift yönlü etki edebileceğini düşünebiliriz. Ancak PVR'nin takrolimus ile farmakolojik tedavisinde fonksiyonel başarı sağlamada kullanılabilirliğini netleştirmek için geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerektiği açıktır.

5. KAYNAKLAR

1. Peyman GA, Schulman JA: Intravitreal Surgery. 2nd ed. Prentice Hall International Inc. 1994:923-947.
2. Önal M, Özdemir Y, Aslan Ö. Retina güncel tanı ve tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği, Ankara 2008: 289-297.
3. The Retina Society Terminology Committee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1983;90: 121-125.
4. Havener, WH: Massive vitreous retraction. Ophthal Surg 1973;4:22-67
5. Tolentino FI, Schepens CL, Freeman HM. Massive preretinal retraction: A biomicroscopic study. Arch Ophthalmol 1967;78: 16-22.
6. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of Intraocular Proliferations With Intravitreal Steroids Am Oph Soc 1979; 77: 171-180.
7. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy developments in adjunctive treatment and retinal pathology. Eye 2002; 16: 369-374.
8. Lewis H, Aaberg TM, Abrams GW. Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1991; 111: 8-14.
9. Wickham L, Bunce C, Wong D, McGurn D, Charteris DG. Randomized controlled trial of combined 5-Fluorouracil and low-molecular-weight heparin in the management of unselected rhegmatogenous retinal detachments undergoing primary vitrectomy. Ophthalmology 2007;114: 698-704.
10. Fekrat S, de Juan E Jr, Campochiaro PA. The effect of oral 13-cis-retinoic acid on retinal redetachment after surgical repair in eyes with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1995; 102: 412-8.
11. 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: 550-9.
12. Demircan N, Polat S, Yağmur M, Özbilgin MK, Kaya M, Varinli İ. İntravitreal 5-Fluorourasil'in retinada neden olduğu ultrastrüktürel değişiklikler. T Klin Oftalmoloji 1996;5:221-226.

- 13.** Ryan S J. Traction retinal detachment (XLIX Edward Jackson Memorial Lecture). *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 1-20.
- 14.** Nagano J, Iyonaga K, Kawamura K, Yamashita A, Ichiyasu H, Okamoto T. Use of tacrolimus, a potent antifibrotic agent, in bleomycin-induced lung fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 460-469.
- 15.** Walgenbach KJ, Kalff JC, Sonmez Alpan E, Hirner A, Bauer AJ. Upregulation of basic fibroblast growth factor during chronic rejection of rat intestinal allografts and its downregulation by FK 506. *Transplant Proc* 1998; 30: 2587.
- 16.** Savikko J, Taskinen E, Von Willebrand E. Tacrolimus inhibits platelet-derived growth factor ligand and receptor induction as well as rejection changes in rat renal allografts during long-term follow-up. *Transplant Proc* 2002; 34: 1382.
- 17.** Lopez-Ilasaca M, Schiene C, Küllertz G, Tradler T, Fischer G, Wetzker R. Effects of FK506-binding protein 12 and FK506 on autophosphorylation of epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 9430-9434.
- 18.** Ryan SJ. Traction retinal detachment. XLIX Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1993; 115.
- 19.** Newel WF: *Ophthalmology Principles and Concepts*, The C.V,Mosby Company. 7 th ed. 1992;23-31.
- 20.** Aydın P, Akova YA. (editörler). *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, Ankara 2001: 339-366.
- 21.** Federman JL, Gouras P. *Retina and Vitreus*, chapter 2: Anatomy. Podos SM and Yanoff M. (editors). *Textbook of Ophthalmology*, Mosby, 1994: 1-19.
- 22.** Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res* 2000; 71: 239–245.
- 23.** Kozart DM. Anatomic Corralates of the Retina (ch 1). Benson EW, Parrish II RK. *Diseases of the Retina, Glaucoma (vol 3)* İn: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane’s foundations of Clinical Ophthalmology*. USA: Lippincott-Raven; 1995: 445-449.
- 24.** Wilkinson CP, Rice TA. *Michels Retinal Detachment* 2nd ed.MOSBY, 1997; 773-897.
- 25.** Peyman AG, Meffort AS, Conway MD. *Vitreoretinal Cerrahi Teknikleri*. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, Şentürk F. (Çeviri editörleri). İstanbul. Hayat Tıp Kitapçılık Yayınları, 2008.

26. Vaughan and Asbury' general ophthalmology, anatomy&embryology of the eye, Lange 2004;14-15.
27. Kaynak S. Vitreus hemorajilerinde tedavi zamanlaması. Retina-Vitreus 1995;3:268-269.
28. Okun E. Gross and microscopic pathology in autopsy eyes. Part III. Retinal breaks without detachment. Am J Ophthalmol 1961; 51: 369-391.
29. Richards O, Hague E. Vitreous as removed with large and small needles. Am J Ophthalmol 1963; 55:151.
30. Yanoff M, Duker JS. Vitreous anatomy and pathology. Ophthalmology 2004;1029-1037.
31. Haiman MH, Burton TC, Brown CK. Epidemiology of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1982; 100: 289-292.
32. Salzmann M. The Anatomy and Histology of the Human Eyeball. Brown EVL (trans): Chicago, University of Chicago Press, 1912;15-50.
33. Jaypee Textbook of Ophthalmology 2002;1: 22-28
34. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas of Clinical Ophthalmology. Third edition 2005:364-366.
35. Schepens C. Clinical aspects of pathologic changes in the vitreous body. Am J Ophthalmol 1954;38:8.
36. Özçetin H. Vitroretinal Cerrahi. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:3. Vitreusun anatomi, histoloji ve fizyolojisi. 2005:1-8.
37. Goldman H. Biomicroscopy of the vitreous body. Arch Ophthalmol 1954; 127: 334.
38. Friedenwald J, Stiehler R. Structure of the vitreous. Arch Ophthalmol 1935;14:789.
39. Fine B, Tousimis A. The structure of the vitreous body and the suspensory ligaments of the lens. Arch Ophthalmol 1961; 65:95.
40. Hogan M. The vitreous, its structure and relation to the ciliary body and retina. Invest Ophthalmol 1963;2:418.
41. Berman E, Michaelson I. The chemical composition of the vitreous body as related to age and myopia. Exp Eye Res 1964;9:3
42. Fine B. Retinal structure: Light and electronmicroscopic observations. In McPherson A (ed): New and Controversial Aspects of Retinal Detachment. New York, Harper & Row, 1968;150-165.

43. Sobacı G. Vitreusun Anatomi, Embriyoloji, Biyokimya, Histoloji, Fizyoloji ve Patofizyolojisi, Özçetin H (Ed). Vitreoretinal Cerrahi. İstanbul: Scala Basım Yayım, 2005: 1-17.
44. Ryan SJ. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. Am J Ophthalmol 1985; 100: 188-193.
45. 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.
46. Raymond L, Jacobson B. Isolation and identification of stimulatory and inhibitory cell growth factors in bovine vitreous. Exp Eye Res 1982; 34: 267-286.
47. Hanneken A, Baird A. Soluble forms of the high-affinity fibroblast growth factor receptor in human vitreous fluid. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 1192-1196.
48. Sobacı G. Vitreoretinal Cerrahi. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:3. Proliferatif Vitreoretinopati (PVR). 2005: 123-138.
49. Sindh AK, Glaser BM, Lemor M, Michels RG. Gravity-dependent distribution of retinal pigment epithelial cells dispersed into the vitreous cavity. Retina 1986;14: 417-424.
50. Wilkinson CP, Rice TA, Michels RG. Retinal detachment. 2nd ed. Mosby Company. 1997; 678-677.
51. Peyman GA, Schulman JA. Intravitreal Surgery. Appleton and Lange. USA 1994;13: 587-629.
52. Campochiaro PA, Glaser BM. Mechanism involved in retinal pigment epithelial cell chemotaxis. Arch Ophthalmol. 1986;104: 277-280.
53. Campochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM. Serum contains chemoattractants for human retinal epithelial cells. Arch Ophthalmol 1984;102: 1830-1833.
54. Campochiaro PA, Glaser BM. PDGF is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells. Arch Ophthalmol 1985;103: 576-579.
55. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B. Proliferative Vitreoretinopathy: The mechanism of the development of vitreoretinal traction. Ophthalmology 1987;94: 327-332.
56. Gilbert C, Hiscott P, Unger W, McLeod D. Inflammation and formation of epiretinal membranes. Eye 1988;2: 40-51.

57. Lean SJ: Proliferative vitreoretinopathy. In: Ryan SJ and Wilkonson CP eds. Principles and practice of Ophthalmology. WB Saunders Company. 1994; 1110-1121.
58. Barr CC, Blumenkranz MS. New substances in the treatment of PVR. *Ophthalmol Clin North Am* 1989;96: 801-810.
59. Jerdan JA, Pepose JS, Michels RG, Hayashi H, Bustras S, Sebag M, et al. Proliferative Vitreoretinopathy Membranes: An immunohistochemical study. *Ophthalmology* 1989;96: 810-820.
60. Campochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM. The extracellular matrix of human retinal pigment epithelial cells in vivo and its synthesis in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27: 1615-1621.
61. Schwartz D, De La Cruz ZC, Green WR, Michels RG. Proliferative Vitreoretinopathy: Ultrastructural study of retrolental membranes removed by vitreous surgery. *Retina* 1988;8: 275-281.
62. Cangemi FE, Pitta CG, Schwartz PL. Spontaneous resolution of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982;93: 92-95.
63. Machemer R, Laguna H. Pigment epithelium proliferation in retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1975;80: 1-23.
64. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: An overreview. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 3-18.
65. The Silicone Study Group. Proliferative Vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 593-595.
66. Lean JS, Stern WH, Irvine A, Azen SP. The Silicone Study Group. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the Silicone Study. *Ophthalmology* 1989; 96: 756-771.
67. Machemer R, Aaberg TM, Freeman M. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 159-165.
68. Benjamin F. Boyd, Samuel boyd (editörler). *Retinal and vitreoretinal surgery. Highlights of ophthalmology*, Panama 2002: 459-476.
69. Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 237-241.

70. Pastor JC, de la Rua ER, Martin F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology: *Progress Retinal Eye Res* 2002;21: 127-144.
71. Jones SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-5567.
72. 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.
73. 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.
74. Wilson SE, Schultz GS, Chegini N, Weng J, He YG. Epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, transforming growth factor beta, acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, and interleukin-1 proteins in the cornea. *Exp Eye Res* 1994; 59: 63-72.
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. Honma Y, Nishida K, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 on in vitro rabbit corneal epithelial cell proliferation promoted by epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, or hepatocyte growth factor. *Exp Eye Res* 1997; 65: 391-396.
77. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio RJr, Hong JW, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 625-637.
78. 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.
79. Wang HS, Chard T. The role of insulin like growth factor 1 and Insulin like growth factor binding protein in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-16.

80. Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 821–833.
81. Glaser BM. Surgery for proliferative vitreoretinopathy. Ryan SJ (editor) . *Retina, The CV Mosby*, St. Louis 1989; 3: 2265-2280.
82. Chang S, Lincoff H, Özmert E. Management of retinal detachment with moderate PVR. Freeman HM, Tolentino Fi (editors): *Proliferative Vitreoretinopathy (PVR)*. New York, Springer-Verlag 1989: 54-59.
83. Emin Özmert Komplike retina dekolmanlarında vitreoretinal cerrahi, *Oftalmoloji* 1993; 373-4
84. Abrams GW. Retinotomies and retinectomies. Ryan SJ (editor). *Retina*. St Louis, Mosby, 1989; 3: 317-346.
85. Machemer R, Mc Cuen BW, de Juan EJr. Relaxing retinotomies and retinectomies. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 7-12.
86. Haut J, Monin C, Larricart P. Study of a new series of large relaxing retinotomies. *Ophthalmologica* 1989; 198: 35-39.
87. Özçetin H. Vitreoretinal Cerrahi. *Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları*. 1. Baskı, İstanbul: Scala Basım Yayım, 2005: 123-136.
88. Tano Y, Chandler D, McCuen BW, Machemer R. Glucocorticoid inhibition of intraocular proliferation after injury. *Am J Ophthalmol* 1981;91: 184-189.
89. McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chanler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91: 785-788.
90. Chandler DB, Rozakis G, de Juan E Jr, Machemer R. The effect of triamcinolone acetonide on a refine experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985;99: 686-690.
91. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetoneide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-816.
92. Chandler DB, Hida T, Sheta S, Proia AD, Machemer R. Improvement in efficacy of corticosteroid therapy in an animal model of proliferative vitreoretinopathy by pretreatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 259-265.

93. 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.
94. Ryan SJ. Traction retinal detachment. XLIX Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 1-20.
95. 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.
96. Garcia-Layana A, Hernando MT, Manzananas L, Pastor JC. Tratamiento profilactico de la vitreoretinopatia proliferante. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1991; 60: 315-322.
97. Hui YN, Hu D. Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with daunomycin and triamcinolone based on the time course of the disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237: 601-605.
98. Berger AS, Cheng CK, Pearson PA, Ashton P, Crooks PA, Cynkowski T, et al. Intravitreal sustained-release corticosteroid-5-fluorouracil conjugate in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2318-2325.
99. Blumenkranz MS, Hernandez E, Ophir A, Norton EWD. 5-Fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology* 1984 91: 122-130.
100. Blumenkranz MS, Ophir A, Glaflin AJ, Hajek A. Fluoro-uracil for the treatment of massive perineu'rial proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982 94: 458-467.
101. Ward T, Hartzer M, Blumenkranz M, Lin L. A comparison of 5-fluorouridine and 5-fluorouracil in an experimental model for the treatment of vitreoretinal scarring. *Gurr Eye Res* 12: 1993: 397-401.
102. 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.
103. Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of 5-fluorouracil in vitrectomy cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227: 565-8.

104. Kon CH, Occleston NL . Foss A, Sheridan C, Aylward GW, Khaw PT. Effects of single short-term exposure of human retinal pigment epithelial cells to thiotepa or 5-fluorouracil: implications for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:554-60.
105. Wiedemann P, Sorgente N, Bekhor C, Patterson R, Tran T, Ryan SC. Daunomycin in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: effective doses in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:719-725.
106. Steinhorst UH, Hatchell DL, Chen EP, Machemer R. Ocular toxicity of daunomycin: effect of subdivided doses on the rabbit retina after vitreous gas compression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231: 591-594.
107. Steinhorst UH, Chen EP, Freedman SF, Machemer R, Hatchell DL. Growth inhibition of human Tenon's capsule fibroblasts and rabbit dermal fibroblasts with non-carcinogenic N-alkylated anthracyclines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 232: 347-354.
108. Steinhorst UH, Chen EP, Machemer R, Hatchell DL. N,Ndimethyladriamycin for treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: efficacy and toxicity on the rabbit retina. *Exp Eye Res* 1993;56: 489-495.
109. Wu WC, Hu DN, Mehta S, Chang YC. Effects of retinoic acid on retinal pigment epithelium from excised membranes from proliferative vitreoretinopathy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21: 44-54.
110. Nakagawa M, Refojo MF, Doi M, Tolentino F. Retinoic acid in silicone and silicone-fluorosilicone copolymer oils in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2388-2395.
111. Veloso AS Jr, Kadrmas EF, Larrosa JM, Sandberg MA, Tolentino F, Refojo MF. 13-cis-retinoic acid in silicone-fluorosilicone copolymer oil in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1997; 65: 425-434.
112. Bozan E, Gürelik G. Proliferatif Vitreoretinopati Tedavisinde Yeni Deneyisel Ajanlar. *Retina Vitreus* 2004; 12: 214-223.
113. 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.

114. Arroyo MH, Refojo MH, Araiz JJ, Tolentino FI, Cajita VN, Elner VM. Silicone oil as a delivery vehicle for BCNU in rabbit proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1993; 13: 245-250.
115. 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.
116. Daniels SA, Coonley KG, Yoshizumi MO. Taxol treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 513-516.
117. Yoo JS, Sakamoto T, Spee C, Kimura H, Harris MS, Hinton DR, Kay EP, Ryan SJ. Cis-hydroxyproline inhibits proliferation, collagen synthesis, attachment and migration of cultured bovine retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 520-528.
118. Lemor M, Yeo JH, Glaser BM. Oral colchicine for the treatment of experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1986; 8: 1226-1229.
119. Berman DH, Gombos GM. Proliferative vitreoretinopathy: does low-dose colchicine have an inhibitory effect? A controlled study in humans. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 268-272.
120. 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.
121. Iverson DA, Katsura H, Hartzer MK, Blumenkranz MS. Inhibition of intraocular fibrin formation following infusion of low molecular weight heparin during vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 405-409.
122. Blumenkranz MS, Hartzer MK, Iverson D. An overview of potential applications of heparin in vitreoretinal surgery (review]. *Retina* 1992;12:571-4.
123. Asaria RHY, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Khaw PT, Aylward GW. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:1179-1183.

124. 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.
125. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Keefe K, Pham T, Soules K, Appelt K, Freeman WR. The effect of prinomastat (AG3340), a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, on posttraumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 20-23.
126. Capeans C, Pineiro A, Dominguez F, Loidi L, Buceta M, Cornea C, et al. A c-myc antisense oligonucleotide inhibits human retinal pigment epithelial cell proliferation. *Exp Eye Res* 1998;66: 581-589.
127. Wong CA, Jia W, Matsubara JA. Experimental gene therapy for an in vitro model of proliferative vitreoretinopathy. *Can J Ophthalmol* 1999;34: 379-384.
128. 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.
129. Gao Q, Hui Y, Wang Y. Yan Ke Xue Bao. Effects of hypericin on traumatic proliferative vitreoretinopathy in rabbits. *Yan Ke Xue Bao* 2002 ;18: 240-245.
130. 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.
131. Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA, Sneyder RW, Gren GD, Devenyi RG, et al. Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:1055-1058.
132. Kuriyama S, Ohuchi T, Yoshimura N, Honda Y, Hiraoka M, Abe M. Evaluation of radiation therapy for experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbits. *Graefes Arch Glin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 101. 552-555.
133. Binder S, Bonnet M. Velikay M, Gerard JP, Stolba U, Wedrich A, et al. Radiation therapy in proliferative vitreoretinopathy. A prospective randomized study. *Graefes Arch Glin Exp Ophthalmol* 1994; 232:211-214.

134. 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-p, interleukin-1, and prostaglandin-E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:3803-3807.
135. 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.
136. 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.
137. Olesza EL. Inhibition of mitogenic activity of PDGF, EGF and FGF by interferon gamma. *Exp Cell Res* 1988; 179:575-580.
138. 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.
139. Souza OF, Sakamoto T, Kimura H, Koda RP, Gabrielian K, Spee C, et al. Inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbits by suramin. *Ophthalmologica* 1995; 209:211-216.
140. Davis PA, Parrish RK. Antiproliferative agents. In: Albert DM, Jacobiec FA, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:1085- 91.
141. Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, Abu-Elmaqd K, Furakawa H, Imventerza O, et al. Pharmacokinetics of FK 506 following oral administration: a comparison of FK 506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23: 931-933.
142. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, Tzakis AG, Venkataramanan R, Abu Elmaqd K, et al. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2763-2773.
143. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404-430.
144. Alak AM, Moy S. Biological activity of tacrolimus (FK506) and its metabolites from whole blood of kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29: 2487-2490.

145. Miyata S, Ohkuba Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.
146. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.
147. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-1380.
148. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30: 1216-1218.
149. Takamatsu H, Tsukada H, Noda A, Kakiuchi T, Nishiyama S, Nishimura S, Umemura K. FK506 attenuates early ischemic neuronal death in a monkey model of stroke. *J Nucl Med* 2001; 42: 1833-1840.
150. Miyata S, Ohkubo Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.
151. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 165-170.
152. Koga T, Yano T, Ichikawa Y, Oizumika K, Mochizuki M. Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behçet's disease. *Chest* 1993;104: 309-311.
153. Sakane T, Mochizuki M, Inaba G, et al: A phase II trial of FK 506 (tacrolimus) on refractory uveitis associated with Behçet's disease and allied conditions. *Ryumachi* 1995;35: 802-813.
154. Li S, Tang S, Li W, Li D. Experiment study of retinal ultrastructure after intravitreal FK506. *Yan Ke Xue Bao* 2004;20:34-38.
155. Oh-i K, Keino H, Goto H, Yamakawa N, Murase K, Usui Y, Kezuka T, et al. Intravitreal injection of Tacrolimus (FK506) suppresses ongoing experimental autoimmune uveoretinitis in Rats. *Br J Ophthalmol* 2007;91: 237-42.
156. Agrawal RN, He S, Spee C, Cui JZ, Ryan SJ, Hinton DR. In Vivo Models of Proliferative Vitreoretinopathy. *Nature Protocols* 2007; 2: 67-77.
157. Forrester JV, Docherty R, Kerr C, Lackie JM. Cellular proliferation in the vitreous: the use of vitreous explants as a model system. *Invest Opht Vis Sci* 1986; 27: 1085-1094.

158. Jin M, He S, Worpel V, Ryan SJ, Hinton DR. Promotion of adhesion and migration of RPE cells to provisional extracellular matrices by TNF- α . Invest Opht Vis Sci 2000; 41: 4324-4332.
159. Gamulescu MA. TGF- β 2 induced myofibroblastic differentiation of human pigment epithelial cells: regulation by extracellular matrix protein and HGF. Exp Eye Res 2006; 83: 212-222.
160. Matsumara T. Tissue dispersion, cell harvest and fluid suspension culture by the use of bacterial neutral protease. Jpn J Exp Med 1975; 45: 377-382.
161. Stenn KS, Link R, Moellmann G. Dispase a neutral protease from *Bacillus polymxa*, is a powerful fibronectinase and type 4 collagenase. J Invest Dermatol 1989; 93:287-290.
162. Frenzel E, Neely KA, Walsh AW, Cameron JD. A new model of proliferativevitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 2157-2164.
163. 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.
164. Fastenberg DM, Diddie KR, Sorgente N, Ryan SJ. A comparison of different cellular inocula in an experimental model of massive periretinal proliferation. Am J Ophthalmol 1982;93: 559-564.
165. Dongqing Z, Hui C, Xun X. Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. Current Eye Res 2006; 31: 935-946.
166. Kralinger MT, Kieselbach GF, Voigt M, Hayden B, Hernandez E, Fernandez V, Parel JM. Experimental model for proliferative vitreoretinopathy by intravitreal dispase: limited by zonulolysis and cataract. Ophthalmologica 2006; 220: 211-216.
167. Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Takrolimus ve dermatolojide kullanımı. Türkderm 2002; 36: 152-156.
168. Hida T, Chandler DB, Sheta SM. Classification of the stages of proliferative vitreoretinopathy in a refined experimental model in the rabbit eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1987;225:303-307.
169. Rubsamen PE, Davis PA, Hernandez E, O'Grady GE, Cousins SW. Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with a biodegradable intravitreal implant fort he sustained release of fluorouracil. Arch Ophthalmol 1994;112:407-413.

170. Yang CS, Khawly JA, Hainsworth DP, Chen SN, Ashton P, Guo H, et al. An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 69-77.
171. Joondeph BC, Peyman GA, Khoobehi B, Yue BY. Liposome-encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg* 1988; 19: 252-256.
172. 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.
173. Richter A, Davies DE, Alexander P. Growth inhibitory effects of FK506 and cyclosporin A independent of inhibition of calcineurin. *Biochem Pharmacol* 1995; 49:367-73.
174. Hamar P, Peti-Peterdi J, Szabó A, Becker G, Flach R, Rosivall L, et al. Interleukin-2-Dependent Mechanisms Are Involved in the Development of Glomerulosclerosis after Partial Renal Ablation in Rats. *Exp Nephrol* 2001;9:133-141.
175. Jain S, Bicknell GR, Nicholson ML: Tacrolimus has less fibrogenic potential than cyclosporin A in a model of renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 2000; 87:1563-1568.
176. Fealy MJ, Most D, Huie P, Wolf M, Sibley RK, Morris RE, et al. Association of down-regulation of cytokine activity with rat hind limb allograft survival. *Transplantation* 1995;59:1475-80.
177. Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yokoyama T, et al. Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells. *Life Sci* 2006; 78: 2510-2515.
178. Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Aoyagi T, Kawabe Y, Nanamura M, et al. FK506 suppresses the stimulation of matrix metalloproteinase 13 synthesis by interleukin-1beta in rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett* 2005; 98: 194-199.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Mersin’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Mersin’de, lise öğrenimimi Maraş’da tamamladım. 2004 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2005 yılı nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD’da ihtisas eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.