



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BEYOĞLU GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİLİ REGMATOJEN RETİNA DEKOLMANI PATOGENEZİNDE OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ

Dr. Mehmet Onur ER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BEYOĞLU GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİLİ REGMATOJEN RETİNA DEKOLMANI PATOGENEZİNDE OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEMİN ROLÜ

Dr. Mehmet Onur ER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Özgür Artunay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2021

TEŞEKKÜR

İyi bir göz hekimi olarak yetişmemiz ve en iyi şartlarda ihtisas yapabilmemiz için bütün imkanların bize sunulması konusunda sürekli çalışan; Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin her yönden tam donanımlı bir merkez olarak çalışmasını sağlayan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Muhittin Taşkapılı' ya;

Birçok göz hekiminin yetişmesinde büyük katkısı olan; mesleki deneyimleri ile bizleri aydınlatan, özellikle kornea ve refraktif cerrahi alanındaki engin bilgilerinden faydalanabildiğimiz değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet Demirok'a;

Her zaman yanımızda olduğunu hissettiren asistanı olarak ayrıcalıklı olduğumu düşündüğüm özellikle glokom alanındaki engin bilgi ve tecrübelerini bize sabırla öğretmeye çalışan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Tekin Yaşar'a;

Tezimi hazırlama sürecinde yardımını hiç esirgemeyen kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile hepimize yol gösterici ve destek olan, retina başta olmak üzere oftalmolojinin bütün alanları ile ilgili bizlere çok şey öğreten tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Halil Özgür Artunay'a;

Asistanlığımın ilk gününden bugüne kadar her sorunumda yanına hiç çekinmeden gittiğim, ilk cerrahi vakalarımızı elimizden tutarak büyük bir özveri ve sabırla yaptıran,çalışma disiplinine,akademik bilgisine ve karakterine hayranlık duyduğum, meslek hayatımda her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr.Ayşe Çiğdem Altan'a;

Beraber çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, bizlerin eğitimi için her zaman inanılmaz çaba gösteren ,enerjisine ve yaptığı işe saygısına hayran kaldığım, asistanların akademik ve bilimsel alanlarda ilerlemesini gönülden destekleyen abimiz değerli hocam Sayın Doç.Dr.Yusuf Yıldırım'a ;

Özellikle ön segment cerrahisi alanındaki bilgi ve tecrübelerini bizimle hiç çekinmeden paylaşan, zorlu cerrahi vakalarda hep yanımızda olduğunu bilerek rahatladığımız,beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım ablam Sayın Op.Dr.Nilay Kandemir Beşek'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileriyle beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve her anlamda tecrübelerinden faydalandığım adını sayamadığım tüm hocalarıma ve uzmanlarıma;

Uzmanlık tezimde üzerine araştırma yaptığım gerekli materyallerin analizi için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyokimya Laboratuarını kullanmamıza vesile olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD başkanı Sayın Prof. Dr.Fatih Gültekin ve çalışmanın laboratuar analizi kısmında aktif rol alarak örneklerin kısa sürede çalışılmasını sağlayan Araştırma Görevlisi Sayın Sibel Kuraş'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım başta çok özverili ameliyathane hemşirelerimize, servis hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personellerimize, uzmanlık eğitimi sürecine beraber başlayıp aynı yolu birlikte yürüdüğüm eşkıdemlerim Dr.Damla Leman Bektaşoğlu,Dr.Orçun Sönmez ve Dr.Uğur Tunç başta olmak üzere beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma ;

Bu günlere gelmemde şüphesiz en büyük emeğe sahip olan başta sevgili annem olmak üzere her zaman bana inanan, anlayışlı, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen tüm aileme;

Tıp fakültesi yıllarımdan beri beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her zaman yanımda olan, çıkan her zorlukta beni destekleyen hayat arkadaşım , eşim Dr.Zeynep Diri ER'e , varlığıyla dünyama ayrı bir neşe katan canım oğlum Kıvanç Efe Er'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. MEHMET ONUR ER

İSTANBUL 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
GEREÇ VE YÖNTEMLER 44
BULGULAR 47
TARTIŞMA 57
SONUÇLAR 61
KAYNAKLAR 62
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ 80

KISALTMALAR

PVR: Proliferatif vitreoretinopati

MH: Makuler Hole

VMT: Vitreomaküler Traksiyon

PPV: Pars Plana Vitrektomi

TOS: Total Oksidan Statü

TAS: Total Antioksidan Statü

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

RD: Retina Dekolmanı

SF6: Sülfür heksaflorür

RPE: Retina Pigment Epiteli

KRB: Kan Retina Bariyeri

DLM: Dış Limitan Membran

İLM: İç Limitan Membran

FAZ: Foveal Avasküler Zon

HA: Hyaluronik Asit

FGF: Fibroblast Growth Faktör

Nd:YAG: Neodymium: ytrium-alüminyum-garnet Laser

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

CMV: Cytomegalovirus

TNF-α: Transforming growth faktör alfa

IF-γ:İnterferon-gama

IL:İnterlökin

PDGF: Platelet derived growth faktör

TGF-ß : Transforming growth faktör beta

EGF: Epidermal Growth Faktör

PNH: Polimorf Nüveli Hücreler

PAF: Platellet Activated Growth Faktör

α- SMA: Alfa-düz kas Aktininin

MMP: Matriks Metalloproteinaz

SÇG: Silikon Çalışma Grubu

LFK: Lazer Fotokoagülasyon

C3F8: Perfloropropan

5-FU: 5-fluorourasil

ECM : Ekstraselüler Matriks

CHP: Cis-hidroksiprolin

DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

HSV-tk: Herpes simpleks virüs-timidin Kinaz

SR: Serbest Radikaller

ROM: Reaktif Oksijen Metabolitleri

JAK/STAT: Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription

EMT: Epithelial Mesenchymal Transition

MIF: Migrasyon İnhibitör Faktör

YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

NCSS: Number Cruncher Statistical System

GİB:Göz İçi Basıncı

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

PUFA: Poly Unsaturated Fatty Acids

ABTS: 2,2'-azino-bis 3-ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic acid

SOD: Süperoksid Dismutaz

G6PD: Glikoz –6-Fosfat Dehidrogenaz

CAT: Katalaz

GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz

GR: Glutatyon Redüktaz

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.	Retinanın histolojik kesiti	4
Şekil 2.	Vitreus Anatomisi	11
Şekil 3.	Vitreus Tabanı	12
Şekil 4.	PVR patofizyolojisi	26
Şekil 5.	Çevresel kontraksiyon	31
Şekil 6.	Retinanın öne yer değiştirmesi	31
Resim 1.	Makula anatomik yapısı	7
Resim 2.	Regmatojen Retina Dekolmanı	14
Resim 3.	Lattice dejenerasyonu	21
Resim 4.	Posterior PVR görünümü	27
Resim 5.	Subretinal peçete halkası (napkin ring) membran	28

.

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1.	Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi'ne göre PVR sınıflandırması	29
Tablo 2.	Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR sınıflandırması	30
Tablo 3.	Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR evrelendirmesi	30
Tablo 4.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	47
Tablo 5.	Hasta gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması	48
Tablo 6.	Hasta gruplarının yaş ve TAS,TOS,OSI arasındaki korelasyon karşılaştırılması	49
Tablo 7.	Hasta gruplarının cinsiyet ve TAS,TOS,OSI değerleri arasındaki ilişki	50
Tablo 8.	Hasta gruplarının ameliyat öncesi ve sonrası EİDGK ve GİB değerleri karşılaştırılması	52
Tablo 9.	Hasta gruplarının kendi aralarında ikili EİDGK ve GİB değerleri karşılaştırılması	52
Tablo 10.	Hasta gruplarının TAS,TOS ve OSI ortalamaları karşılaştırılması	53
Tablo 11.	Hasta gruplarının birbirleri arasındaki ikili TAS,TOS ve OSI değerleri karşılaştırılması	54
Grafik 1.	Hasta gruplarının TAS değerleri dağılımı	54
Grafik 2.	Hasta gruplarının TOS değerleri dağılımı	55
Grafik 3.	Hasta gruplarının OSI değerleri dağılımı	56

ÖZET

Amaç: Proliferatif vitreoretinopatinin eşlik ettiği regmatojen retina dekolman etyopatogenezinde oksidatif stresin ve antioksidan sistemin rolünü araştırmak

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde Kasım 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında proliferatif vitreoretinopatili (PVR) regmatojen retina dekolmanı 20 hasta, Proliferatif vitreoretinopati eşlik etmeyen regmatojen retina dekolmanlı 20 hasta ve kontrol grubu olarak da makular hole (MH) ve vitreomaküler traksiyon(VMT) nedeniyle cerrahi planlanan 20 hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların refraksiyon muayenesini de içeren görme keskinliği, aplanasyon tonometrisi, biomikroskopi ile ön ve arka segment ayrıntılı muayeneleri yapıldı. Tüm hastalardan pars plana vitrektomi(PPV) operasyonu başlangıcında yaklaşık 0.2 cc vitreus sıvısı alındı. Alınan örnekler -80 derece kornea bankası derin dondurucusunda muhafaza edilerek soğuk zincir taşıma kuralları ile transferi sağlanarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboraturlarında otomatik ölçüm yöntemiyle incelenerek Total Oksidan Aktivite (TOS) ve Total Antioksidan Aktivite (TAS) seviyeleri ölçüldü. Oksidatif Stres İndeksi(OSI) değeri oksidatif stresin derecesini ölçmek için hesaplandı.

Bulgular: PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT Gruplarının TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,008). MH-VMT grubunun TAS ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,003, p=0,037) MH-VMT grubunun TOS ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,001, p=0,041), MH-VMT grubunun OSI ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001, p=0,0066), PVR'lı RD OSI ortalamaları PVR'sız RD grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p=0,034).

Sonuç: Proliferatif vitreoretinopatili regmatojen dekolmanı hastalarının vitreus sıvısında artmış TOS ve OSI ile azalmış TAS seviyeleri, hastalığın etyopatogenezinde artmış oksidatif stres ile azalmış antioksidatif defans sisteminin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: proliferatif vitreoretinopati, total antioksidan statü, total oksidatif stres

ABSTRACT

Purpose: To investigate the role of oxidative stress and antioxidant system in the etiopathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment accompanied by proliferative vitreoretinopathy.

Material and Method: Between November 2020 and February 2021, 20 patients with rhegmatogenous retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy (PVR), 20 patients with rheumatogenic retinal detachment without proliferative vitreoretinopathy and macular hole (MH) and vitreomacular as a control group A total of 60 patients, including 20 patients scheduled for surgery due to traction (VMT), were included in the study. Detailed examinations of the anterior and posterior segment were performed with visual acuity, applanation tonometry, and biomicroscopy, including refraction examination of all patients included in the study. Approximately 0.2 cc of vitreous fluid was obtained from all patients at the beginning of the pars plana vitrectomy (PPV) operation. The samples taken were stored in the cornea bank deep freezer at -80 degrees and transferred with cold chain transport rules, and the total Oxidant Activity (TOS) and Total Antioxidant Activity (TAS) levels were measured by examining the laboratories of the Medical Biochemistry Department of Health Sciences University with automatic measurement method. The Oxidative Stress Index (OSI) value was calculated to measure the degree of oxidative stress.

Results: A statistically significant difference was observed between the TAS averages of PVR with RD, PVR without RD and MH-VMT Groups ($p = 0.008$). The means of TAS in the MH-VMT group were found to be statistically significantly higher than the RD groups with PVR and the RD groups without PVR ($p = 0.003$, $p = 0.037$). found to be low ($p = 0.001$, $p = 0.041$), the OSI averages of the MH-VMT group were found to be statistically significantly lower than the PVR with and non-PVR groups ($p = 0.0001$, $p = 0.0066$), PVR with RD OSI was significantly higher than the non-PVR RD group ($p = 0.034$).

Conclusion: Increased TOS and OSI and decreased TAS levels in vitreous fluid of patients with rhegmatogenous detachment with proliferative vitreoretinopathy suggest that increased oxidative stress and decreased antioxidative defense system play a role in the etiopathogenesis of the disease.

Keywords: proliferative vitreoretinopathy, total antioxidant status, total oxidant stress

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Retinanın her iki yüzünde ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücresel proliferasyon ile kontrakte membranların oluşması olarak tanımlanan proliferatif vitreoretinopati (PVR), abartılı bir yara iyileşmesi olarak düşünülebilir.Spesifik bir durum olmaktan çok çeşitli intraokuler bozukluklara sekonder oluşabilen bir doku cevabıdır.[1-6] Proliferatif vitreoretinopatinin klinik öneminin en iyi göstergesi nüks retina dekolmanlarının en sık nedeni (%75) olmasıdır. Günümüzde PVR, vitreoretinal cerrahide karşılaşılan en ciddi problemlerden birisi olmasının yanısıra, tüm dünyada ciddi görme kaybının en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır.[7]

Proliferatif vitreoretinopati literatürde ilk olarak masif vitreus traksiyonu veya masif preretinal retraksiyon sendromu şeklinde tanımlanmıştır ve etyolojide vitreusun rol aldığı bildirilmiştir.[8,9] Daha sonraki çalışmalarda esasen retina odaklı masif preretinal proliferasyon olarak adlandırılmıştır[10].Genel bir birlik sağlanması açısından bu patolojinin standart sınıflaması ilk kez Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi tarafından 1983 yılında yapılmış ve PVR terimi ilk kez kullanılmıştır.[11]

Retina dekolmanı (RD) ve eşlik eden vitreus değişiklikleri PVR için en önemli risk faktörü olmakla birlikte tek sorumlu neden değildir. PVR gelişim riskini arttıran bazı durumlar söz konusudur. Bunların anlaşılması yüksek riskli olguların tespit edilmesi ve tedavi planlanması açısından çok önemlidir. Geçirilmiş regmatojen retina dekolmanı cerrahisi, multipl dev yırtık, koroid dekolmanı,travma öyküsü,vitre hemorajisi,üveit,dekolmanın yaygınlığı,tekrarlayan cerrahiler,pediatrik hasta grubu,göz içi yabancı cisim PVR gelişiminde şimdiye kadar yapılan çalışmaların ortaya koyduğu risk faktörleri olarak sayılabilir.[12]

Proliferatif vitreoretinopatinin standart tedavisi cerrahidir. Olguların hemen hepsinde vitrektomi gereklidir. İlerlemiş olguların cerrahi tedavisinde ileri tekniklerin örneğin retinotomi ve retinektomilerin yapılması ve intravitreal tampon maddelerin kullanılması gerekmektedir. [13] PVR cerrahisinin hemen her aşaması teknik olarak güç ve karmaşıktır. Cerrahi ekipman ve vitreoretinal cerrahi tekniklerindeki gelişmelerle son yıllarda başarı oranları artmıştır. Ancak olguların birçoğunda mevcut olan kistoid maküla ödemi, maküler pucker veya subretinal membranlar nedeniyle anatomik başarı çoğunlukla fonksiyonel başarıyı beraberinde getirmemekte ve sonuç görme keskinliği istenen düzeyde olmamaktadır.

Bu nedenle sonuç görme keskinliğini ve dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini artırmak için retina dekolmanı cerrahisini adjuvan medikal tedavi yöntemleri ile kombine ederek PVR gelişimini önlemek söz konusu olabilir ve bu alan geniş bir araştırma konusunu oluşturmaktadır.[14] Vitreoretinal yara iyileşmesi karışık hücresel reaksiyonlardan oluştuğu için birçok çalışma yapılmasına ve patogenez ile ilgili çok önemli ilerlemeler kaydedilmesine karşın hala PVR tedavisi ile ilgili somut bir gelişme yaşanmamıştır.

Birçok farmokolojik ajanın PVR'yi engelleyici etkisi üzerinde çalışılmış, ancak gerek yeterince etkili olmaması ve gerekse toksisitesi nedeniyle bugüne kadar araştırılmış olan ilaçlardan hiçbiri rutin kullanıma geçememiştir.PVR gelişiminde oksidatif stresin rolü ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır.Regmatojen retina dekolmanı bulunan hastaların alınan vitreus örneklerinde oksidatif stresin arttığı ve bu artışın dekolman alanı ile korele olduğu bildirilmiştir.[15] Daha önce literatürde PVR'lı dekolman olgularında vitreus sıvısında total oksidatif stres ve antioksidan düzeyini ölçen bir çalışma bulunmamaktadır.Bu özelliği ile PVR oluşumunu anlamak için önemli bilgiler sağlayabilir.Yaptığımız bu çalışmada amacımız proliferatif vitreoretinopatili retina dekolmanı hastalarında oksidatif stres ve antioksidan sistemin hastalığın etyopatogenezindeki rolünü araştırmak ve ilerde hastalığın tedavisine katkı sağlayabilecek medikal tedaviler için yol gösterici olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.RETİNA ANATOMİSİ,HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1.Retina 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 bölümde incelenebilir. Anterior ve posterior retina ayrımı vorteks venlerinin skleraya giriş yerine göre sınıflandırılabileceği gibi, ekvatorun yerleşimine göre de yapılabilir. Ancak anatomik ekvator vorteks venlerinin skleraya girdiği bölgenin iki disk çapı önünde yer almaktadır.

Histolojik olarak retina, sensoriyal retina ve retina pigment epiteli(RPE) olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sensöriyal retina altta RPE'ye optik sinir ve ora serratada sıkıca bağlıdır. Diğer yerlerde bağlantı yoktur ve bu iki tabaka arasında subretinal alan olarak isimlendirlen potansiyel bir boşluk bulunur. Sensöriyal retinanın RPE'den ayrılmasına retina dekolmanı adı verilir.

Sensöriyal retina perifere doğru gidildikçe incelir. Ora serratada 0.1 mm, ekvatorda 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.[16]

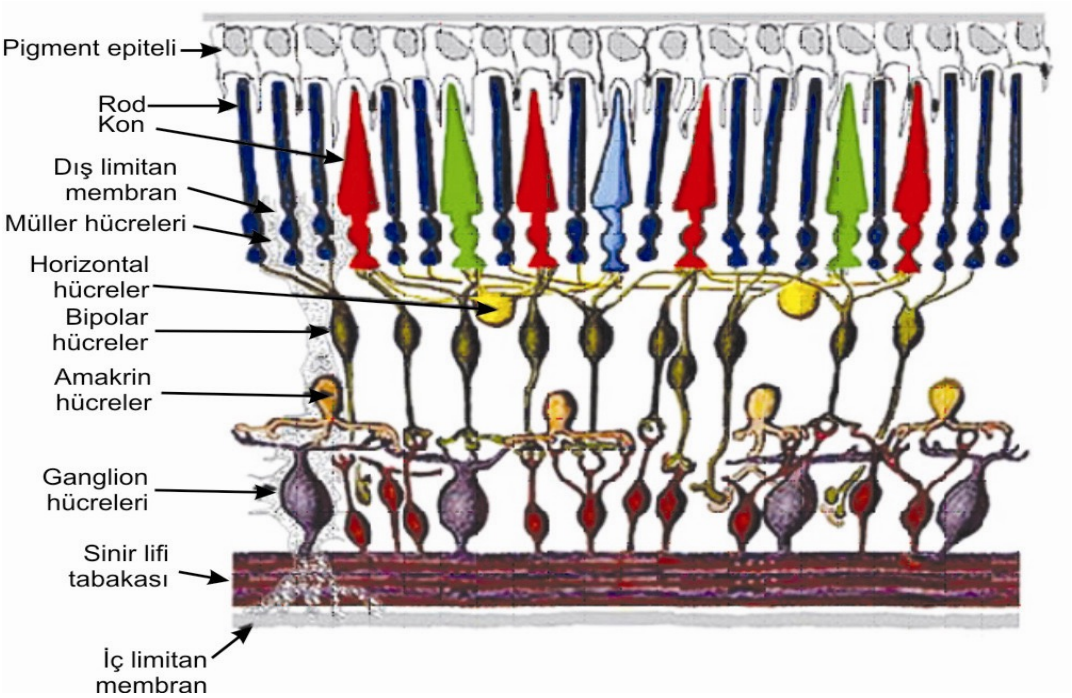
Histolojik olarak retina 10 ayrı tabaka olarak incelenir; (Şekil 1) [17]

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 (fotoreseptörler)

10-Retina pigment epiteli



Şekil 1. Retinanın histolojik kesiti[17]

2.1.1.1. Retina Pigment Epiteli

Hegzagonal hücrelerden oluşan tek katlı bir tabakadır ve periferde siliyer cismin pigmentli epitel tabakası olarak devam eder. RPE hücreleri apex kısımlarında hem zonula oklüdens, hem de zonula adherens ile birbirlerine sıkıca bağlanmıştır ve dış kan retina bariyerini (KRB) oluşturur. Ayrıca fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagosite edilmesi, su ve iyonları aktif bir şekilde subretinal boşluktan dışarıya pompalanarak subretinal bölgenin sürekli sıvı drenajının sağlanması, vitamin A metabolizması, ışık emilimi ve ısı değişiminin sağlanması RPE'nin diğer görevleridir.[17]

Proliferatif vitreoretinopati etyopatogenezinde RPE hücreleri birtakım nedenlerle KRB bozulduğunda vitreus boşluğuna geçerek patolojik olarak çoğalır ve kontraktil membran yapıları oluştururlar. Sonuçta traksiyonel (fibrotik) RD gelişmesine sebep olurlar.[18]

2.1.1.2. Duyusal Retina

Fotoreseptör hücreler ile bunların çeşitli bağlantıları bu tabakada yer almaktadır. Koni ve rodlar 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 hücresel bağlantılar yoktur. Horizontal hücreler, koni ve rodlar arasında sinaptik iletişimi sağlar. Vertikal yerleşimli bipolar hücreler ise fotoreseptörler ile ganglion hücreleri arasında bağlantı sağlarlar. Ganglion hücrelerinin aksonları retina iç yüzeyine paralel uzanarak sinir lifi tabakasını ve sonrasında optik siniri oluştururlar. Retinanın destek yapısını oluşturan Müller hücreleri dış limitan membrandan (DLM) iç limitan membrana (İLM) uzanırlar. Diğer glial hücrelerle (astrositler, mikroglialar ve oligodendrositler) birlikte retinanın destek ve beslenmesinde görev alır. İLM, Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları tarafından oluşturulan Müller hücresi bazal membranıdır ve optik disk dahil tüm retina yüzeyini kaplar. Optik disk ve fovea üzerinde, damarların yüzeyinde ve vitreus tabanında ince olup bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı ise pürüzlüdür. Yine bu noktalarda kalınlaşma yerleri Gunn noktaları olarak adlandırılır ve vitreusa olan adhezyonu sıkıdır.[19]

2.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi

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

Retina oftalmoskopik olarak 3 bölgeye ayrılır;[20]

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

2.1.2.1. Makula

Makula lutea veya sarı nokta olarak adlandırılan bölge retinanın posterior kısmında ksantofil pigmentinin yoğun olarak bulunduğu bölümdür. Özellikle lutein ve zeaksantinden oluşan karotenoidlerin burada yoğunlaşması santral makulaya sarı rengini vermektedir.[21] Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı yaklaşık 5,5 mm'dir.

Maküla topografik olarak 4 kısımdan oluşur; (Resim 1)

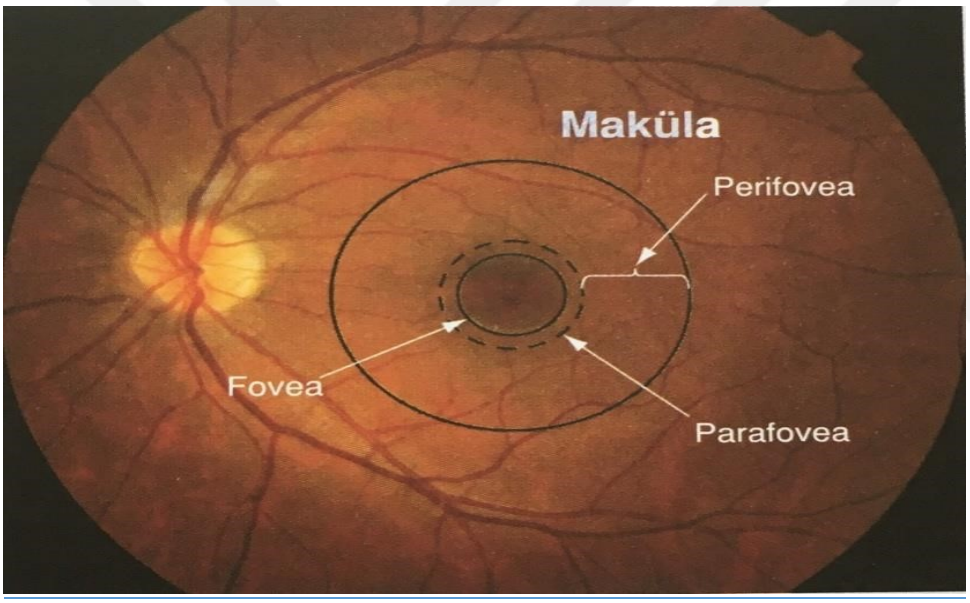
Fovea: Optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yaklaşık 1.5 mm çaplı bölgedir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşur. Foveada ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir ki bu yaklaşık komşu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır.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

Foveola: 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında sadece konilerin bulunduğu fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka seviyesindedir. Foveola merkezine umbo adı verilmektedir ve en keskin görmeden bu bölge sorumludur. Umbonun çapı yaklaşık 150-200 mikrondur. Bu bölgede koni dansitesi yüksektir ve her mm2 de yaklaşık 385.000 koni mevcuttur.[22]Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel uzanırlar. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur. [22]

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış göze çarpar. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal yapısı izlenmektedir.

Sinir lifi tabakası görece olarak özellikle nazal kenar papillomakuler demette kalındır. Koni-basil oranı eşittir.[22]

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



Resim 1. Makulanın anatomik yapısı

2.1.2.2. Ekvator

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

2.1.2.3. Ora Serrata

Ora serrata, retina ile silyer cisim arasındaki bölgeye verilen isimdir. Temporalde 2.1 mm, nazalde 0.7-0.8 mm genişliğindedir. Bu bölgeye Ora serrata ismi verilme nedeni bu zonun dişli görünümünden kaynaklıdır. Bu dişli proçesler en fazla üst nazalde yoğundur ve alt nazal, üst temporal ve alt temporal kadranlara doğru gittikçe azalır.

Ora serrata nazalde temporal kadran ile karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora 7 mm arkasındadır.[22] Rektus kasları insersiyon yerleri ora serrata yakınındadır, sadece üst rektus insersiyonu farklı olarak limbusun 7.7 mm gerisinde olup sıklıkla ora serrata arkasında kalır. Ora serratadan optik sinire mesafe ortalama temporalde 32.5 mm, nazalde 27 mm, üst ve altta 31 mm'dir.[22]

2.1.3. Retinanın Kan Dolaşımı

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

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.[23]

Kan-Retina Bariyeri

Kan-retina bariyeri iki ana yapıdan oluşur;

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

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

Foveanın en merkezdeki kısmı kapillerlerden yoksundur ve foveal avasküler zon (FAZ) olarak isimlendirilir. Normal kişiler arasında FAZ'ın büyüklüğü değişiklik gösterir.Boyutları yaklaşık olarak 400-500 mikron çapındadır.

2.1.4. Retinanın Fizyolojisi

Makula keskin görme ve renkli görmeden sorumludur. Buradaki fotoreseptörler esas olarak koni hücreleridir. Santral foveada koni fotoreseptörü ve ganglion hücresi ile sinir lifi arasında yakın ilişki söz konusudur, böylece keskin görme sağlanır. Retinada yaklaşık 120 milyon basil ve 1 milyon koni fotoreseptörü bulunur. Foveal koniler küçüktür ve hekzagonal olarak sıkışık biçimde yerleşmişlerdir. Foveadan perifere doğru gidildikçe konilerin boyutu büyür seyrekleşir ve aralarındaki boşluklar rodlar tarafından doldurulur. Foveal konilerin yüksek yoğunluğuna karşın foveanın küçüklüğü nedeniyle bütün konilerin ancak %1'i foveada bulunmaktadır

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

2.1.5 Vitreus Anatomisi

Vitreus; lens, arka kamara, silier cisim ve retina arasında yerleşen gözün en büyük hacimli iç yapısal elemanıdır. Erişkinde ortalama 4 mm^3 dür. Ağırlığı ise yaklaşık 4 gr' dır.[24] Vitreus yapısal

olarak sıvı içeriği fazla hyalüranik asit matrikste asılı kollejen fibril ağından oluşur ve %99'u sudur.[25]

Vitreus ile retinanın bağlantıları vitre tabanı ve optik sinir başında güçlüdür. Bu bağlantılar daha zayıf olmak üzere, lensin gerisindeki hyaloid fossa periferinde, pars plana silier epiteli yüzeyinde, retina damarları ve maküla düzleminde de izlenmektedir.[24] Vitreus cisminin dıştaki yoğun kısmı kortikal vitreus olarak isimlendirilir ve yaklaşık 100 µm kalınlığındadır.[26](Şekil 2) Kortikal vitreus, vitreusun lense ve retinaya komşu dış bölgesidir.[26] Ön hyaloid yüz veya membran; ora serratanın önüne uzanım gösteren kortikal vitreustur. Ön hyaloid arka periferik lens yüzeyine Wiegert ligamenti (hyaloidokapsüler ligament, ligamentum pectinatum) aracılığı ile sıkıca yapışıktır. Lensin arka yüzeyi ile ön hyaloid yüzü arasındaki potansiyel boşluk ise Berger alanı olarak adlandırılır. Yoğunlaşmış arka kortikal vitreus iç limitan membranla birbirine giren ve ondan ayırt edilemeyen arka hyaloid membran olarak devam. Arka hyaloid optik sinirle bağlantı yapmaz ve aradaki bu potansiyel boşluk Martegiani alanı olarak adlandırılır.[26]

Vitreusun retina ve pars planaya en sıkı yapışma bölgesi önde yerleşen vitreus tabanıdır (Şekil 3). Ora serratanın 1.5 mm önüne ve 2-3 mm arkasına uzanım gösterir. Klinik olarak, vitreus traksiyonu genellikle vitreus tabanının arka kenarında gerçekleşir ve bu bölgede retinal yırtıkların meydana gelmesiyle sonuçlanabilir.[26] Vitreusun merkezi kısmı santral vitreus olarak adlandırılır ve daha az yoğun bir yapı olup daha az kollejen fibril ihtiva eder. Fetal hayatta lensten optik sinir başına doğru uzanım gösteren hyaloid kanal (Cloquet kanalı) içindeki hyaloid arter doğumdan sonra kaybolur. Kanal ise yaşam boyu devam eder. Bazen arterinde güdük bir uç kısmı lens arka yüzüne yapışık olarak vitreusta izlenir. Bu yapışma noktası (Mittendorf lekesi) oftalmoskopide siyah bir leke olarak görülür.[25] Genç vitreusun %80'i jel iken, kırk yaşından sonra likefiye olmaya başlar ve 70-80 yaşlarında vitreusun yarısı likefiye hale gelir.[24]

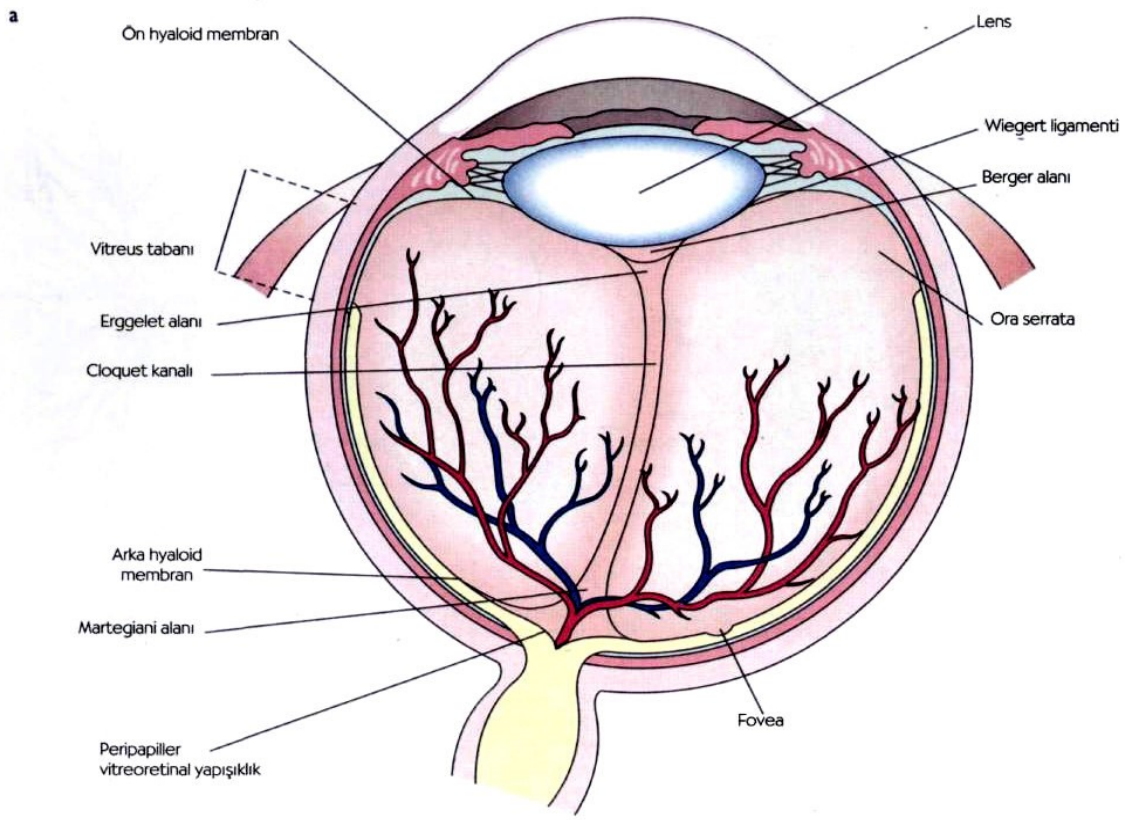
2.1.6. Vitreus Fizyopatolojisi

Vitreusun optik özellikleri: Vitreusun refraktif indeksi aköz hümörle benzerlik gösterir ve 1.3349'dur. Vitreus dalga boyu 300-1400 nm'ler arası olan ışığın %90'ını geçirir.[28]

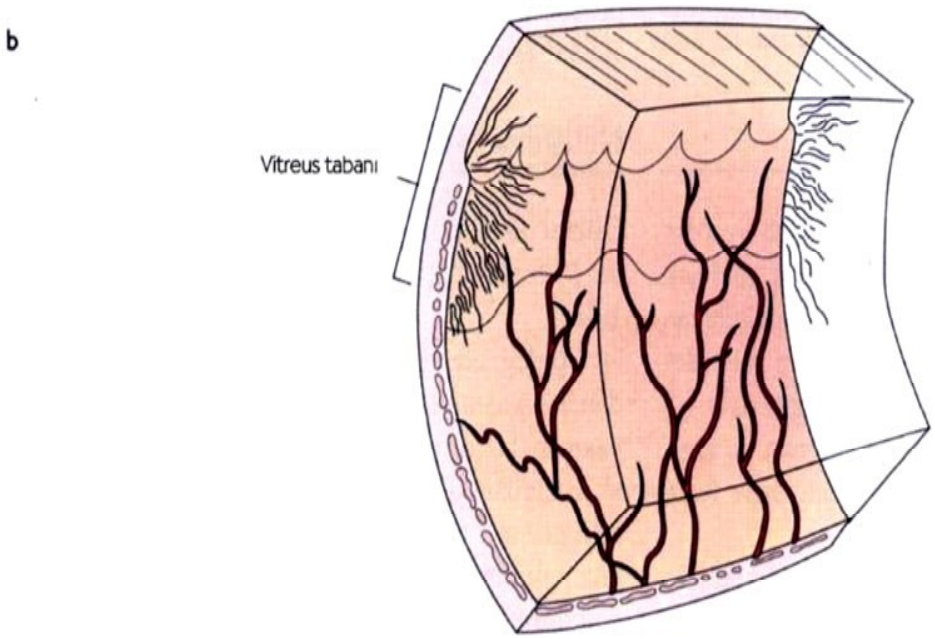
Vitreusun mekanik özellikleri: Ani göz haraketlerinde vitreus diğer dokulara mekanik yastık görevi görür bu özelliğin, vitreustaki kollajenin birbirine zayıf çapraz bağlanma gösteren fakat hyaluronik asit (HA) ile doldurulan özgün vitreus çatısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[24]

Vitreusun immünolojik özellikleri: Vitritiste HA-kollajen çatının antijen deposu özelliği göstererek kronik veya tekrarlayan enflamasyonlara sebep olduğu bilinmektedir.[24]

Vitreustaki yabancı hücreler ve membranlar: Vitreusta kan-retina ve aköz bariyer yıkımı ile ortama salınan fibrin ve mitojenler membran gelişimine neden olan bir etmen olarak anormal bir yara iyileşmesi ile traksiyonel membranlar oluşturmuya neden olarak PVR gelişimine neden olmaktadır[24] Normal vitreusun biyokimyasal özellikleri membran oluşumunu önler. Vitreus içindeki inhibitör faktörlerin endotel hücreler, myofibriler hücreler ve fibroblastların proliferasyonunu engellediği bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda Fibroblast Growth Faktör (FGF) bağlayan protein vitreusta yer aldığı gözlenmiştir.Bu proteinin normal vitreusta FGF'ün antagonisti olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir.Kısacası PVR'nin gelişmesi için normal vitreusun değişikliğe uğraması şarttır.



Şekil 2. Vitreus anatomisi[26]



Şekil 3. Vitreus tabanı[26]

2.2.RETİNA DEKOLMANI

Retina dekolmanı, sensoryal retinanın retina pigment epitelinden araya subretinal sıvı girerek ayrılmasıdır. 18. yüzyıl başlarında Saint-Yves tarafından dekole retinalı bir gözün incelenmesi ile "retina dekolmanı" oftalmoloji gündemine girdi. 1817'de ise Beer'in bir hastada retina dekolmanını gözlemlemesi ile ilk klinik tanımlama yapıldı.[27].

1869'da Ivanoffarka vitre dekolmanı tanımını yapmıştır ve 1870'te de Wecker likefiye vitreusun retinal yırtıktan subretinal alana geçerek retina dekolmanına neden olduğunu öne sürmüştür.1882'de Leber, retinal yırtık patogenezinde vitreus traksiyonunun rolü olduğunu belirlemiştir.[28]

2.2.1. Retina Dekolman Sınıflandırılması:

1)Traksiyonel, 2)Eksudadif, 3)Yırtıklı (Regmetojen) retina dekolmanı olmak üzere, üç ana grup altında sınıflandırılmaktadır.[29]

2.2.1.1.Traksiyonel Retina Dekolmanı

Proliferatif retinopatiler (diabetik retinopati, prematüre retinopatisi, orak hücreli anemi v.s.) ve penetran göz travmaları nedeniyle vitreoretinal membranların traksiyonu sonucu gelişen sensöryal retinanın retina pigment epitelinden ayrılması traksiyonel retina dekolmanı olarak isimlendirilir. Travmatik olgularda vitreus içine olan kanamalar fibroblastik proliferasyonu uyarır ve yara yerine vitreus inkarserasyonu gelişebilir. Orak hücreli anemi, prematür retinopatisi vb proliferatif retinopatiye sebep olan durumlarda traksiyonel retina dekolmanı gelişebilir ve traksiyonun güçlü olduğu bölgelerde yırtık da oluşarak kombine retina dekolmanı izlenebilir.[30] Traksiyonel retina dekolmanı tedavisinde genellikle pars plana vitrektomi (PPV) tekniği kullanılır.

2.2.1.2. Eksüdatif Retina Dekolmanı

Subretinal alana retinal damarlardan ya da retina pigment epitelinden sıvı sızması neticesinde eksüdatif retina dekolmanı gelişir. Retinada yırtık görülmez. Sıvının çok olduğu durumlarda büllöz retina dekolmanı gelişir. Ender olarak görülen proliferatif vitreoretinopati retinada plilere neden olur. Eksüdatif retina dekolmanı; malign ve sekonder hipertansiyon, Coats hastalığı, koroid melanomu, multipl myelom, metastazlar, koroid hemanjiomu, Vogt- Koyanagi-Harada gibi inflamatuar hastalıklar ve santral seröz retinopati gibi çeşitli sebeplerle oluşabilir. Tedavi nedene yöneliktir, genellikle cerrahi girişim yapılmaz.[30]

2.2.1.3.Yırtıklı (Regmatojen) Retina Dekolmanı

Regmetojen retina dekolmanı, retinada bulunan yırtık veya retina deliğinin vitreus tarafından traksiyonu ile vitreus boşluğundaki sıvının subretinal aralığa ilerleyerek bu bölgeye geçmesi ve böylece RPE ile nöroretinal tabakanın birbirinden ayrılması olarak tanımlanır. Retina dekolmanının semptom ve bulgularının erken teşhis edilmesi, yapılan cerrahi girişimin başarısı ve cerrahi sonrası görme prognozu için kritik önem taşır.[31] (Resim 2)



Resim 2. Regmatojen Retina Dekolmanı

2.2.1.3.1.Patogenez

Yırtıklı retina dekolmanı oluşumunda günümüzde üç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar:
A) Arka (posterior) vitre dekolmanı (AVD),
B) Tam ayrılmamış vitreus kalıntıları tarafından önceden mevcut (retina delikleri) ya da özellikle AVD'nını takiben oluşan retina defektleri (retina yırtıkları) üzerine uygulanan çekinti (traksiyon)
C) Retina yapışıklığını sağlayan mekanizmalarda bozukluk.[32-33]

Retina yapışıklığının sürdürülmesi aşağıdaki faktörlere bağlıdır;

- Subretinal alanda adheziv mukopolisakkaritlerin varlığı,
- Koroid ve subretinal alanlar arasındaki onkotik basınç farkı,
- Göz iç basıncıyla ilişkili hidrostatik ve hidrolik güçler,
- Retina pigment epiteli tarafından iyon ve sıvı transferi.

Retina dekolmanını hızlandırıcı faktörlerin (nöral retinal yırtık, vitre likefaksiyonu vs.) kombinasyonu normal yapışıklığı sağlayıcı güçleri aşarsa retina dekolmanı gelişir.[31]

2.2.1.3.2. Retinal Yırtıklar

Retina yırtıkları genellikle retinal delikler, retinal yırtıklar veya retinal dializler olarak alt gruplara ayrılır.Retinal delikler genellikle lokalize atrofik intraretinal anormalliklerden köken alır ve persistan vitreoretinal traksiyonlarla bağlantılı değildir. Retina yırtıkları ise genellikle arka vitreus dekolmanı ve sonrasında bağlantı bölgelerinde vitreoretinal traksiyonlar nedeniyle gelişir. Vitreus traksiyonu genellikle yırtık kenarında izlenir ve retina dekolmanının ilerlemesine katkıda bulunur.[32]

2.2.1.3.3. Vitreus Likefaksiyonu ve Dekolmanı

Yaşlanma ile birlikte vitreus likefaksiyonu sonrasında vitreus jel yapısında, içinde sıvılaşma gelişen lakünler oluşmaya ve genişlemeye başlar. Aşırı sıvılaşma hem şok absorbsiyonu hem de stabilitenin azalmasına neden olur. Vitreus likefaksiyonu cerrahi, miyopi, travma, inflamasyon ve pek çok edinsel veya konjenital rahatsızlıklarla birliktelik gösterebilir. Sıvılaşan vitreus, makula bölgesinde kortikal vitreusda yırtık oluşmasından sonra retina arası boşluğa geçerek akut arka vitreus dekolmanını oluşturur.[33]

2.2.1.3.4. Retina Üzerine Traksiyon

Vitreoretinal traksiyonun birçok sebebi arasında yer çekimi ve göz hareketleri de bulunur. Vitreusun gözün hareketleri ve yer çekimi etkisi ve retinal adhezyon bölgelerinde ters yönde hareketi nedeniyle retinal yırtıklar gelişir. Travma, vasküler hastalıklar ve proliferatif süreçler de traksiyon etkenleri arasında sayılmaktadır.[32]

2.2.1.3.5. Sıvı Akımı

Regmatojen retina dekolmanının oluşabilmesi için vitreus likefaksiyonunun ardından subretinal alana sıvı geçişi olması gerekir. Çünkü retina pigment epiteli sürekli olarak subretinal alandan sıvı absorbe eder.[3]

2.2.1.3.6. Predispozan Faktörler

Retina dekolmanı genel populasyonda yılda 1:10.000 oranında görülen bir patolojidir. Aşırı vitreoretinal adhezyon alanları, prematür vitreus dekolmanı ve patolojik vitreus likefaksiyonuyla ilişkili birçok oküler veya sistemik hastalıkla bağlantılı olabilir. Özellikle; yüksek miyopi, psödofaki ve afaki, künt veya penetran göz travmaları ve sitomegalovirus retinit önde gelen predispozan faktörler arasında sayılabilir.[34]

Katarakt cerrahisi geçiren kişi sayısı genel populasyonun yaklaşık % 3‘ ünü oluştururken, retina dekolmanlı hastaların % 40‘ ında önceden geçirilmiş katarakt cerrahisi öyküsü vardır.

Retina dekolmanı katarakt cerrahisinin en belirgin potansiyel postoperatif komplikasyonudur ve psödofakik gözlerde meydana gelme oranı yaklaşık olarak % 1 oranındadır.[35]

Kristalin lensin alınmasının vitre likefaksiyonunu hızlandırmasının prematür arka vitreus dekolmanına sebep olduğuna ve retina dekolmanı riskini arttırdığına inanılmaktadır.

Vitre likefaksiyon hızını arka kapsülün durumu belirler. Cerrahi ya da neodymium: ytrium-alüminyum-garnet laser (Nd:YAG) ile arka kapsül perforasyonu retina dekolmanı insidansını belirgin olarak arttırır.[36]

2.2.1.3.7. Bulgu ve Semptomlar

Akut retina dekolmanının erken semptomları arka vitreus dekolmanına benzer şekilde uçuşan objeler, fotopsi ve göz hareketleriyle gelişen ışık çakmalarıdır.

Retinal yırtık aracılığı ile sıvı geçişiyle retina dekolmanının ekvatorun posterioruna ilerlemesi görme alanı kayıplarına sebep olur. Küçük miktar sıvı görme alanı kaybı yapmayabilir ve subklinik kalır.[36] Retina yırtıklarının çoğunluğu ekvator veya bunun daha ön bölgesinde üst kadranlarda yerleşir. Çevresinde küçük miktarda subretinal sıvı olan yırtıkların dekolman alanı ilerleyene kadar tespit edilmesi güçtür. Ek olarak birden fazla yırtık oluşmuş olma olasılığı yüksek olduğundan tüm retina periferi dikkatle incelenmelidir.[37]

2.2.1.3.8. Teşhis

Genellikle tanı klinik olarak konur. Ancak, fundus görüntülenmesinde sorun olan vakalarda ultrasonografi tanıya yardımcı bir tetkiktir.Binoküler oftalmoskopiyle birlikte skleral indentasyon kullanılarak, tüm periferik retina incelenir ve retina yırtıkları tespit edilir.[38]

2.2.1.3.9. Ayırıcı Tanı

Retina dekolmanına neden olan diğer faktörler, retinoskizis başta olmak üzere üzerindeki retina tabakasını kaldıran koroidal lezyonlardan ve de retinada çekinti benzeri görünüm yapan vitre patolojilerden ayırt edilmelidirler. Küçük veya tespit edilemeyen retina yırtıkları olan veya intraoküler proliferasyon gelişen durumlarda diğer nedenlerle oluşan retina dekolmanlarının ayırıcı tanısını yapmak güç olabilir. Bazı vakalarda regmatojen özellikle birlikte traksiyonel veya eksüdatif komponent birlikte izlenebilir. Bu durumun özellikle proliferatif diabetik retinopatili kişilerde görülme olasılığı yüksektir. Regmatojen retina dekolmanı; kalıtımsal kollajen hastalıkları(Stickler sendromu vs.), diabetes mellitus ve AIDS sendromu gibi pek çok sistemik hastalıkla da ilişkilidir.[38]

2.2.1.3.10. Patoloji

Retina dekolmanı geliştiği sırada, dış retina tabakasının beslenmesindeki bozukluk sonucu ilk patolojik değişiklikIer fotoreseptörlerin dış segmentinde meydana gelir.[39]Kronik retina dekolmanlarında fotoreseptörlerde ileri derecede atrofi ve retina içinde kistik dejenerasyon gelişir.[40] Başarılı şekilde yatıştırılmış retina dekolmanlarında pek çok histopatolojik anormallikler görülebilmektedir. Epiretinal membran formasyonu için % 76 gibi yüksek bir insidans mevcuttur. Kistoid makula ödemi % 10 oranlarında görülürken yaklaşık % 27 olguda belirgin fotoreseptör atrofisi gözlenmiştir.[41]

2.2.1.3.11. Retina Yırtık ve Delikleri

Retina dekolmanı oluşumunda ikinci önemli etken, retina yırtık ya da delikleridir.[42] Retina yırtığı, vitreus traksiyonu ile genellikle ani geliştiği düşünülen tam kat bir retina defekti anlamında kullanılmaktadır, retina deliği ise yine tam kat atrofik, yuvarlak bir retinal defekt olup belli bir zaman içinde oluştuğu düşünülmektedir. Sıklıkla ora serrata ve ekvatoryal bölgelerde gelişir, daha posteriorda bulunabilir. Periferal retinal yırtıklar tek başına görme kaybına neden olmazlar, ancak vitreus hemorajisi ve regmatojen retina dekolmanı ile beraber, ciddi görme kaybı nedeni olabilirler. Wecker, Leber, Gonin gibi oftalmolojinin öncüleri regmatojen retina dekolmanının patofizyolojisinde retina yırtıklarının önemini vurgulamışlardır.1870'de de Wecker likefiye vitreusun retinal yırtıktan subretinal alana geçerek retina dekolmanına neden olduğunu öne sürmüştür. 1882'de Leber, retinal yırtık patogenezinde vitreus traksiyonunun rolü olduğunu belirlemiştir**.**[43-44]

2.2.1.3.12. Yırtıklı Retina Dekolmanının Oluşumu

Retinanın yapışıklığını sağlayan fizyolojik mekanizmaları bozabilecek birçok sebep bulunsa da, özellikle interfotoreseptör matriksin yapıştırıcı etkisinin kaybolması, retina tabakalarının ayrılmasında primer rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra anoksi, metabolik inhibitörler, subretinal aralığa sıvı toplanması, vitreus hiperosmolaritesi gibi durumlar retina yapışıklığını bozabilmektedirler.[44-47] Bunların yanında vitreusun retinaya uyguladığı mekanik traksiyon da bu yapışıklığın ayrılmasına belirgin olarak etki edebilecek bir faktör olarak değerlendirilmektedir.[48]

Yırtıklı Retina Dekolmanı Sebepleri;

1)Miyopik (Yırtıklı dekolmanların %40 'ı)

2)Travmatik

a)Cerrahi: Katarakt, keratoplasti, vitrektomi, krioterapi, şaşılık cerrahisi, perforasyon

b)Cerrahi olmayan: Künt travma, perforasyon

3)Konjenital-herediter: X'e bağlı jüvenil retinoskizis, Stickler Sendromu v.s

4)İnflamatuvar

a)Viral retinitler: CMV, Herpes

b)Pars planitis

c)Oküler toxocara

d)Oküler toxoplazma

5)Prematüre retinopatisi

2.2.2. Retina Dekolmanı-Risk Faktörleri

2.2.2.1. Miyopi

Vitreus değişiklikleri özellikle yüksek miyoplarda daha erken oluşur. Miyoplarda vitreus, emetrop gözlerden 10-20 yıl erken sıvılaşır ve arka vitreus dekolmanı (AVD) gelişir.

Miyopi genel populasyonun % 10'unda görülmesine rağmen tüm retina dekolmanlı hastaların % 30-40'ı miyoptur. Kaldırım taşı dejeneresansı, latis dejeneresansı, basmadan beyaz alan dejeneresansı gibi periferik retinal değişikliklerin prevalansı miyop gözün aksiyel uzunluğu ile korelasyon gösteriri. Vitreoretinal yapışıklığın güçlü olabildiği bu dejeneresans alanları sonucuyla miyop gözlerde retina yırtığı ve retina dekolmanı gelişimine daha sık rastlanır.[49]

Yüksek miyopinin (>6,0D miyopi) retina dekolmanı insidansında en az üç kat artışa neden olduğu bildirilmiştir.[50]

2.2.2.2. Künt Travma

Yırtıklı retina dekolmanları nedenlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Ayrıca travma, çocuklardaki retina dekolmanının en sık nedenidir.[51] Travmatik retina dekolmanının yaklaşık % 80'i künt travma sonucu oluşur. Künt travma sonrası retina yırtığının oluşmasında iki önemli mekanizma sorumludur.İlk neden olarak travmanın etkisiyle göz küresinde meydana gelen şekil değişikliklerinin neden olduğu vitreus tabanındaki traksiyonel kuvvetlerdir.

Traksiyon kuvvetleri özellikle vitreusun periferik retinaya sıkıca yapıştığı vitreus tabanında etkisini gösterir ve ora serrata seviyesinde retina diyalizlerine veya vitreus tabanının arka kenarında periferik retina yırtıklarına sebep olur.[51-52] Vitreus tabanının ön ve arka sınırında uzanan yırtıklar en çok alt temporal bölgede izlenir.[53-54] Eğer üst nazalde bir yırtık varsa tamamına yakınında neden travmadır. [54] Künt travmatik retina yırtığında ikinci mekanizma darbenin skleraya direkt ulaştığı kısımda ilk birkaç saat içinde meydana gelecek fragmantasyonun neden olduğu doku kaybı ve daha ilerleyen zamanlarda ortaya çıkan nekrozun etkisi ile retinanın yırtılması şeklinde gözlenir. Bu tür

yırtıklar genellikle daha az korunan temporal retinada meydana gelir. Travmanın çok şiddetli olduğu durumlarda vitreus hemorajisi, subretinal veya koroidal hemoraji klinik tabloya eşlik edebilir. Travma hastalarının büyük çoğunluğunu, vitreusun jel yapısını korunduğu genç yaş grubunun oluşturması nedeniyle retina lezyonları travma sonrası akut olarak retina dekolmanına yol açmayabilir.Travmayı takiben retina dekolmanı tanısının konması %30-40 olguda ilk bir ay içinde gerçekleşir.

2.2.2.3. Delici Travmalar

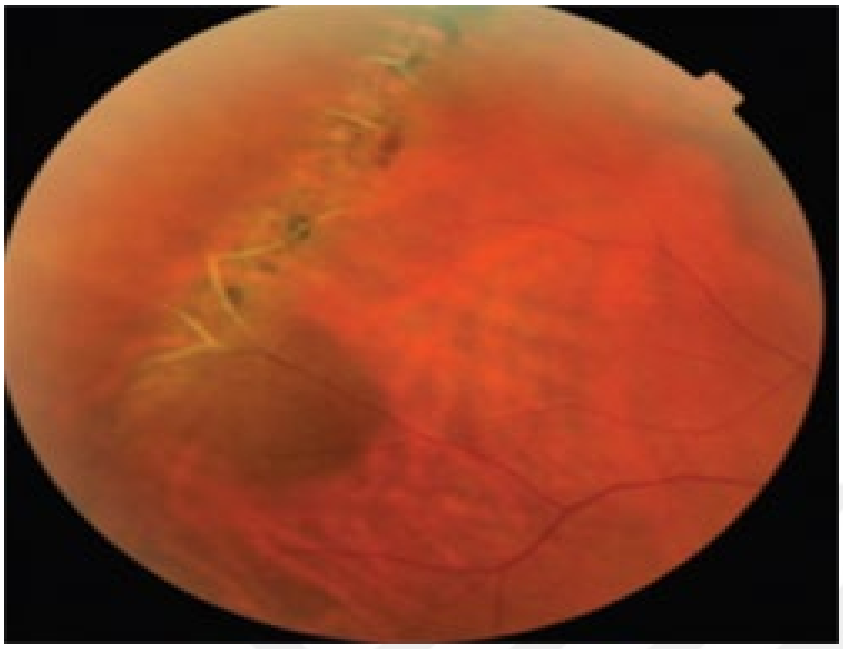
Künt travmalara göre daha az sıklıkla görülmesine karşın çoğu zaman ciddi görme kayıplarına neden olur. Daha çok gençlerde ve erkeklerde görülür. Ora serratanın gerisine uzanan tüm delici yaralanmalarda retina yırtılması meydana gelir. Delici travmalarda perforasyon yerine uzanan vitreus ve retina yüzeyinde meydana gelen proliferasyon sonucu ortaya çıkan membranların kontraksiyonu traksiyonel retina dekolmanına yol açar. Bununla beraber delici travmalarla oluşan retina dekolmanlarının % 75'i yırtık bölgesinden gelişir.[55]

Şiddetli delici travmalar dev retina yırtığı ile ilişki olabilir. Künt travma özelliğine de sahip olan bu olgularda hızlı proliferasyon süreci proliferatif vitreoretinopatinin (PVR) çabuk ilerlemesine neden olur.

2.2.2.4. Periferik retina dejeneresansları

2.2.2.4.1. Lattis Dejenerasyonu

Lattis dejeneresansı yırtıklı retina dekolmanına neden oluşturabilecek lezyonların içinde en yaygın görülen vitreoretinal dejeneresanstır. Retina dekolmanlı hastaların yaklaşık % 30'unda lattis dejeneresansı izlenmiştir. Toplumda genel populasyonun % 6-12'sinde görülür. Miyoplarda daha sıktır ve %50'si bilateral görülür. Lattis dejenerasyonundan retina dekolmanı gelişme riski yaklaşık %0,3-0,5 olarak bildirilmektedir. Lattis dejeneresansı olmayan emetroplarda retina dekolmanı gelişme riski hayat boyu % 0,05, yüksek miyoplarda lattis dejeneresansının daha sık görülmesi ve AVD'nin daha erken gelişmesi nedeniyle bu oran % 2 civarlarında gözlenir[56] (Resim 3)



Resim 3. Lattice Dejenerasyonu
(https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/36/lattice-degeneration)

2.2.2.4.2. Vitreoretinal Tuftlar

Periferik retinal tuftlar küçük, periferik retinal kabarıklıklardır. Retina dekolmanına neden olan iki tip retinal tuft vardır. Kistik retinal tuftlar glial doku içeren konjenital periferik vitreoretinal lezyonlardır. Beyaz renkte 0,1-1mm çapında, mikrokistik, keskin sınırlı, yuvarlak veya oval, ince kabarık lezyonlardır. Lezyonun yüzeyinde vitreus kondansasyonu görülür.Retina dekolmanlarının %10'unun kistik retinal tuftlarla ilişkisi bulunmuştur. Lattis dejeneresansından sonra ikinci önemli periferik retina dejeneresansı olarak kabul edilir. Zonüler traksiyon tuftları kalınlaşmış zonüler fibrillere yapışmış retinanın öne doğru uzantılarıdır. Genellikle nazal kadrandadırlar.[57]

2.2.2.4.3. Ora Koyları ve Meridyonal Katlantılar

Ora koyları (ora bays) pars plananın ora serratadan retina içine doğru uzanması sonucu oluşurlar. Lezyonun ön bölgesinde kistik dejenerasyon ve retina dokusunun yapısının bozulduğu izlenir ve %0,5 oranında retinal yırtıklara sebep olur.[58]

Meridyonal katlantılar periferik retinanın radyal yerleşimli lineer kabarıklıklarıdır. Spencer ve arkadaşlarının[59] retinal yırtığa neden olmadığını ileri sürmelerine rağmen, bazı çalışmalarda yırtığa neden olduğu savunulmaktadır.[60]

2.2.2.4.4.Kalıtsal Vitreoretinal Dejenerasyonlar

Doğumsal herediter retinoskizis, ailevi eksüdatif vitreoretinopati, Stickler sendromu, Wagner sendromu, Goldmann-Favre sendromu, persistan hiperplastik primer vitreus, kar yağdı (Snowflake) dejenerasyon.

2.2.2.4.5. Katarakt Cerrahisi

Retina dekolmanlı gözlerin %40'ı önceden katarakt cerrahisi geçirme öyküsü bulunur .[61-62] Arka kapsül bütünlüğü korunduğunda AVD ve yırtıklı retina dekolmanı sıklığı düşüktür.[63] Nd:YAG lazer arka kapsülotomi yapılmışsa retina dekolmanı insidansı artar.[64-65] Komplikasyon sonrası vitreus hyaluronik asit düzeyinde azalma olduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuş ve vitreusta artan sıvı komponentine bağlı olarak AVD gelişmesi ve vitreoretinal traksiyonlarla retinal yırtık gelişiminin arttığı bildirilmiştir.[66]

Katarakt cerrahisi sonrası cerrahinin tipine bağlı olarak değişen derecelerde vitreus değişiklikleri görülür. Cerrahi sonrası hızlı vitreus sıvılaşması sonucu tipik olarak vitreus tabanının arka kenarına yerleşen çok sayıda küçük retina yırtıkları, afakik ve psödofakikretina dekolmanına neden olur.Konjenital katarakt ekstraksiyonundan sonra gelişen retina dekolmanı, iyi tanımlanmış bir komplikasyondur. Ancak cerrahi ile retina dekolmanı gelişmesi arasında geçen süre çocuklarda daha uzundur ve 20-30 yılı bulabilir. İnsidansı %2-25 olarak bildirilmiştir. Diğer gözde de retina dekolmanı gelişme riski %70'e yükselmektedir ve bu da, diğer gözün takibinin dikkatli yapılmasının önemini vurgulamaktadır.[67] Psödofakik retina dekolmanı gelişmesinde risk faktörleri; diğer gözde psödofakik retina dekolmanı, aksiyel miyopi, operatif vitreus kaybı, ekvatoryal veya periferik dejenerasyonlar, üveit, açık açılı glokom, marfan sendromu sayılabilir.

2.3. PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİ

2.3.1. PVR'de Etiyopatogenez

Proliferatif vitreoretinopati hücresel proliferasyon ve traksiyonel retina dekolmanı gelişimiyle karakterize olan ciddi bir hastalık tablosudur. PVR tam anlamıyla retinanın her iki yüzünde ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücresel proliferasyon ile membran oluşması ve bu membranın büzüşmesidir.[68] Klinik olarak anlamlı bir PVR'nin gerçekleşebilmesi için tam kat bir retinal yırtık ve vitreus boşluğuna RPE hücresinin salınımı gerekmektedir.[69] Çünkü İLM hücresel göçü engeller. Ancak retinal hasar oluşması sonucunda, retinanın bütünlüğünün bozulması ile açıkta kalan RPE hücreleri, gerek aktif migrasyon ile ve gerekse intraoküler sıvı migrasyonu ile pasif olarak vitreus kavitesine dökülürler. Bu yüzden İLM ve KRB'de meydana gelen hasarın, PVR patogenezinde ilk önemli basamak olabileceği ortaya atılmıştır.[69-71] PVR patogenezi bir skar olarak yara iyileşme sürecine benzetebiliriz. Doku yaralanmasından sonra yaranın tamiri için zincirleme bir reaksiyon başlar. PVR'de yara iyileşme süreci gibi inflamasyon, proliferasyon ve kontraksiyon oluşumunu içeren üç basamakta tamamlanır. [72]

2.3.1.1. İnflamasyon Evresi

Bu evre herhangi bir sebeple kan-retina bariyerinin bozulması ve retina pigment epitel hücrelerinin yanısıra inflamatuar kan hücreleri ve proinflamatuar serum elemanlarının vitreus boşluğuna geçmesi ile başlar.[73-75] Proinflamatuar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF-α ve interferon-gama'nın (IF-γ) PVR'de artış gkösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[76-77] ancak bu artışın PVR'ın derecesi ile oransal bir ilişkisi bulunmamıştır.[78] Vitreus kanaması hem kuvvetli bir inflamatuar uyarandır hem de tüm serum faktörlerinin salınım kaynağıdır. Vitreus hemorajilerinde PVR'nin daha sıklıkla gelişmesi, serum faktörlerinin PVR gelişiminde büyük bir öneme sahip olduğunu göstermiştir.[79-81]

Serumdan vitreus boşluğuna geçen trombositler; en iyi tanımlanan PDGF, TGF-β ve epidermal growth faktör (EGF) benzeri büyüme faktörlerinin salınımına sebep olur. Yaralanmadan birkaç saat sonra bölgeye polimorf nüveli hücreler (PNH) gelir. PNH'ler makrofaj formuna değişim göstererek dolaşımda bulunan kan monositlerini uyaran ek faktörleri ortama salar.

Trombositlere ek olarak aktive makrofajlarda IL-1, IL-6, IL8, IL-10, PDGF, TGF-β, TNF-α, Platellet activated growth faktör (PAF), Fibroblast growth faktör (FGF) ve EGF gibi büyüme faktörlerinin salınımına yardımcı olur. TGF-β fibroblastların kollajen ve fibronektin sentezlemesini uyardığı gibi monositler için de bir kemoatraktan görevi görür. PDGF ise hem RPE hem de müller hücreleri için kemoatraktan ve mitojen bir ajandır. Fibronektin PVR etyopatogenezindeki rolü en iyi tanımlanmış proteinlerden biridir ve iki formu vardır ve bunlar serum kaynaklı fibronektin ve hücresel fibronektindir. İnflamasyon evresinde bulunan serum kaynaklı fibronektin, fibrin ile birlikte geçici bir ekstrasellüler matriks oluşturmana ek olarak diğer hücreler (RPE hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar) için kemotaktik bir rol üstlenir. Proliferatif vitreoretinopati gelişiminde retina pigment epitel hücreleri anahtar bir rol oynamaktadır. RPE hücreleri ortamda bulunan fibrin ve sitokinlerin (TGF-β1 ve TGF-β2) etkisiyle morfolojik ve fizyolojik bir değişikliğe uğrayıp myofibroblast benzeri mezenşimal bir dizilim ve kontraktil özellik kazanrlar. RPE hücreleri bu değişiklik neticesinde hücre iskeletinde değişiklikler,epitel hücre karakteristiklerinin kaybı ve alfa-düz kas aktininin (α- SMA) sentezi özelliklerini kazanır.[73, 75, 82]

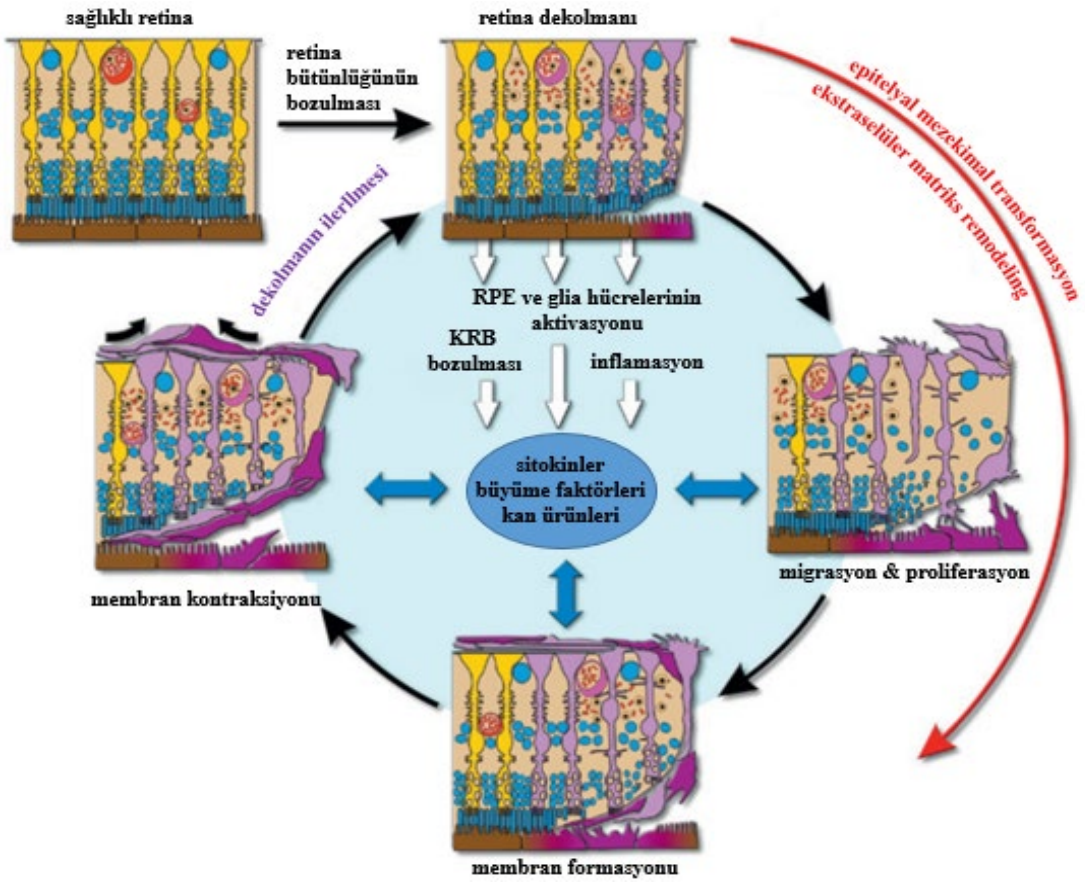
2.3.1.2. Proliferasyon Evresi

Proliferatif vitreoretinopati patogenezinde proliferasyondan asıl sorumlu olan makrofajlardan ortama salınan FGF etkisiyle fibroblastların uyarılarak hücresel fibronektin ve kollajen sentezlemeleridir.PVR membranlarının analiziyle yapılan çalışmalarda bu dokularda Tip 1 ,Tip 2 ve vitreusa özgü Tip 3 kollajen varlığına rastlanmıştır. Normal şartlar altında RPE hücreleri ve retinal glial hücreler aktif olarak çoğalma özelliği göstermezler. Bunun yanı sıra mekanik,iskemik ve ya termal hasarlara cevap vererek aktif bir şekilde proliferasyona ve kontraktil membranlar oluşturmaya başlarlar. RPE hücreleri tarafından sentezlenen TGF-β'de yara iyileşmesi ve fibrozis gelişimini uyarmaktadır. Oluşan yarayı kapatmak üzere başlayan bu proliferasyon süreci kontrolden çıkarak retinada ve vitreusta patolojik bir boyuta ulaşır.RPE hücrelerinin ve glial hücrelerin bu proliferasyon aktivitesi için vitreus kolajeni çok önemli bir destek görevi üstlenir.[83]

2.3.1.3. Kontraksiyon Evresi

Proliferatif vitrepretinopati membranlarının yapısı zaman geçtikçe hücresel özelliğini kaybederek matriks proteinlerince zengin kontraktil bir form kazanır.PVR membranlarında temelde iki tip hücre sorumludur; bunlar glial hücreler ve fibroblastlardır.Bu membranlar subretinal,epiretinal ve intraretinal bölgeler olmak üzere retinanın bütün anatomik katmanlarında bulunabilir.Periretinal membranların kontraktil olmayan komponentlerinin oluşumundan glial hücreler sorumludur.Astrositler retinal hasarın erken döneminde görülen basit konraktil olmayan epiretinal membran oluşumundan sorumludur.

Retina dekolmanının uzun süre devam etmesi matriks proteinlerinin de membran içeriğine katkısı nedeniyle kompleks yapıda epiretinal membranlar oluşur.Kollajen kontraksiyonu ve PVR oluşumunda Matriks Metalloproteinazların (MMP) önemli bir rol üstlendikleri gösterilmiştir.[85] Yapılan çalışmalarda PVR bulunan retina dekolmanlı insan gözlerinde MMP-2 ve MMP-9 yüksek oranlarda tespit edilmiştir.[75,82,84] PVR membranlarının kontraksiyonunun oluşumunda kilit bir rol oynayan Tip 1 kollajen sentezinden RPE hücreleri ve fibroblastlar sorumludur. Bu kontraksiyonlar klinik muayenede birçok şekilde karşımıza çıkmaktadır.En sık karşılaşılan formları;retinal kırışıklık, vasküler tortuosite, yırtık kenarlarında rulo görünümü, star-fold şeklinde retinal katlantılar, tam kat retinal katlantılar, huni biçiminde retina dekolmanıdır.Sonuç olarak PVR oluşumu yırtıklı RD'nin traksiyonel RD'ye dönüşümüne neden olarak tedaviyi zorlaştırmaktadır. (Şekil 4)



Şekil 4. PVR patofizyolojisi (Çizim, J. Grosche, Leipzig.)

2.3.2. PVR'nin Sınıflandırması

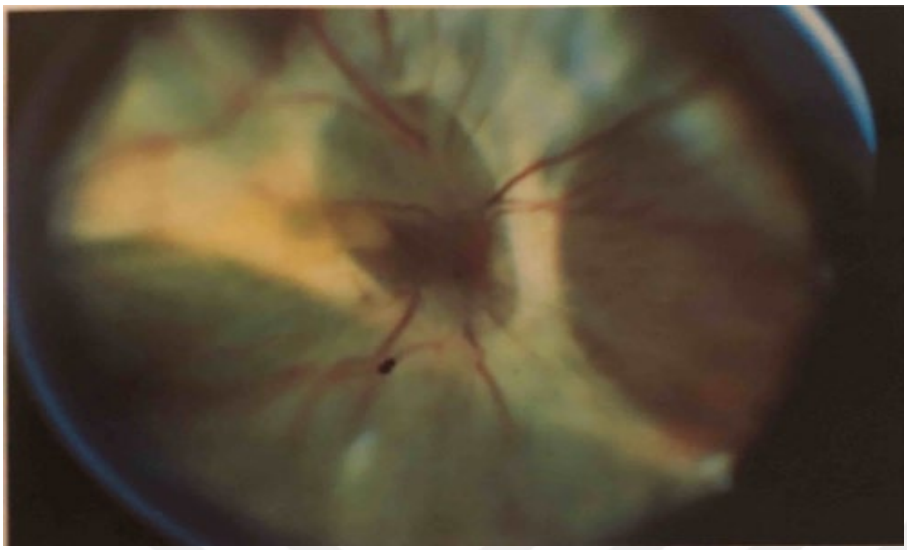
1983 yılında Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi çoğunluğun üzerinde uzlaşmaya vardığı ve yaygın olarak kullanılabilecek bir tanım olarak proliferatif vitreoretinopati (PVR) terimini öne sürmüşlerdir.[86] Bu terim halen yaygın kabul görmektedir fakat komitenin yaptığı sınıflandırma (Tablo 1) zaman içinde değişen cerrahi prosedürler sonucunda prognoz üzerinde önemli derecede etkisi olan bazı durumları özellikle de anterior yerleşimli proliferasyonlara bağlı periferik retinal traksiyonları içermemesi sebebiyle tekrar değerlendirilmiş ve Silikon Çalışma Grubu (SÇG) tarafından hazırlanan daha kapsamlı bir sınıflandırma oluşturulmuştur. (Tablo 2 ve 3) SÇG grubunun sınıflandırılmasında PVR'nin anterior ve posterior formu ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sınıflandırmada retinal huni şekli değerlendirilmeye alınmamıştır. Bununla birlikte diffuz, fokal ve subretinal proliferasyon tipi tanımlanmıştır. SÇG'nin sınıflamasında da retina cemiyetinin sınıflandırılmasındaki A ve B evreleri değişiklik göstermemiştir.[87-90]

Evre A veya minimal PVR; pigmentli hücre proliferasyonunun neden olduğu vitreus içinde pigment birikimi olarak sınıflanır.Evre A PVR tanısı bu pigmentasyonun zor seçilebilmesi nedeniyle zordur. Evre B veya orta derecede PVR'de; retina yüzey kırışıklığı izlenir ve retina yırtıklarının kenarları büzülür veya düzensiz bir şekilde görülür. Evre C'de; tam kalınlıkta sabit retinal katlantılar izlenirken; Evre D'de oluşan bu sabit retinal katlantılar dört kadranı da kaplar, ileri dönemde fundus görüntüsü kapalı huni görünümünü alır ve optik sinir başı seçilemez.[89-90]

Silikon Çalışma Grubu'nun sınıflandırmasında PVR anterior ve posterior gruplara ayrılmış, ayrıca her grup üç tipe bölünmüştür. Posterior formun birinci tipinde; postekvatoryal retinada lokalize olarak fokal kontraksiyonlar izlenir. Radyal düzenli katlantılar ve PVR alanına uzanan traksiyon gelişir. Posterior formun ikinci tipinde, retinada düzensiz katlantılar ile diffüz kontraksiyon izlenir. Retina anteriposterior doğrultuda büzülür. Retinanın normal konveks yüzeyi çevresel yönde düzleşir. Ön retinada ora serrataya doğru çok sayıda radyal katlanmalar görülür. Dik (perpendicular) traksiyonlar vitreusun santraline doğru retinayı çeker ve dekole retina huni şeklinde optik disk üzerinde daralır. Posterior formun üçüncü tipinde ise subretinal konraksiyon görülür. Subretinal membranlar optik disk etrafında 'peçete halkası (napkin ring) olarak isimlendirilen anüler daralmalar oluşturur.[89-91] (Resim 4-5)



Resim 4. Posterior PVR görünümü (S:Starfold, D:Diffüz kontraksiyon)
(https://eyewiki.aao.org/Proliferative_Vitreoretinopathy)



Resim 5. Subretinal peçete halkası (napkin ring) membran (https://eyewiki.aao.org/Proliferative_Vitreoretinopathy)

Anterior formun birinci tipinde posterior formun üçüncü tipinde olduğu gibi subretinal membranlar görülür. Anterior formun ikinci tipi veya çevresel anterior PVR'de (Retina Cemiyeti Sınıflandırmasında tip dört PVR'de) ise; vitreus tabanının posteriorunda diffüz retinal büzülmelerin oluşturduğu çevresel kontraksiyonlar görülür ve PVR alanının arkasındaki retinada posterior hyaloidin yapışma yeri boyunca dik kontraksiyonlar görülür.

Anterior formun üçüncü tipi veya perpendiküler tip anterior PVR (Retina Cemiyeti Sınıflandırmasında tip beş PVR); tipik olarak vitrektomi ameliyatı geçirmiş veya penetran yaralanma geçiren gözlerde görülür ve anterior kontraksiyonlar izlenir. Retina öne doğru çekilir (posteriyor hyaloidin anteroposterior kontraksiyonu sebebiyle). Silier proçesler arasında yapışıklık gelişmişse hipotoni gelişir. Eğer yapışıklık irise uzanırsa, iris arkaya doğru çekilir. Ayrıca, anterior ve posterior formları birlikte görülen mikst tipler de vardır.[89-91] (Şekil 5 ve 6)

Silikon Çalışma Grubunun en önemli katkısı Proliferatif vitreoretinopatinin anterior formunu tanımlamasıdır. Bu tanımlamanın önemli olma nedeni anterior PVR'nin prognozu ve tedavisi posterior PVR'den farklıdır.Şu ana kadar yapılmış PVR sınıflandırmaları anatomiyi esas olan bir yapıdadır. PVR'nin biyokimyasal komponentleri veya PVR'nin ilerlemesinde görev alan risk faktörleri ile ilgili bilgi vermemektedir.

Günümüzde vitreoretinal cerrahlar bu kompleks sınıflamalar yerine genellikle PVR'ı hafif,orta ve ağır olmak üzere 3 tipte değerlendirmektedir. PVR etyopatogenezi ve risk faktörlerinin tanımlanmasıyla sınıflamalar daha kapsamlı ve prognozu daha iyi tahmin edecek şekilde modifiye edilecektir.

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

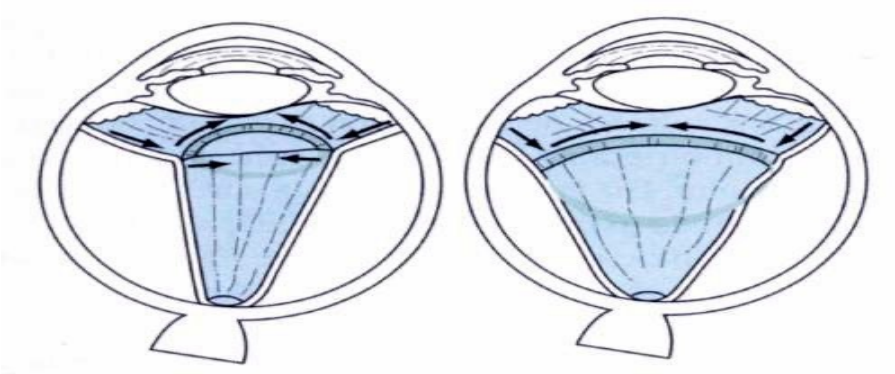
PVR EVRESİ	**BULGULAR**
EVRE A	Vitreus bulanıklığı ve pigment kümelenmesi
EVRE B	Retina yüzeyinde kırışıklık, sertleşme Yırtık kenarının kıvrılması Retina damarlarında tortuosite
EVRE C	Tam kalınlıkta sabit retinal katlantı C1: bir kadranda C2: iki kadranda C3: üç kadranda
EVRE D	Dört kadranda sabit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

Tablo 2. Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR sınıflandırması

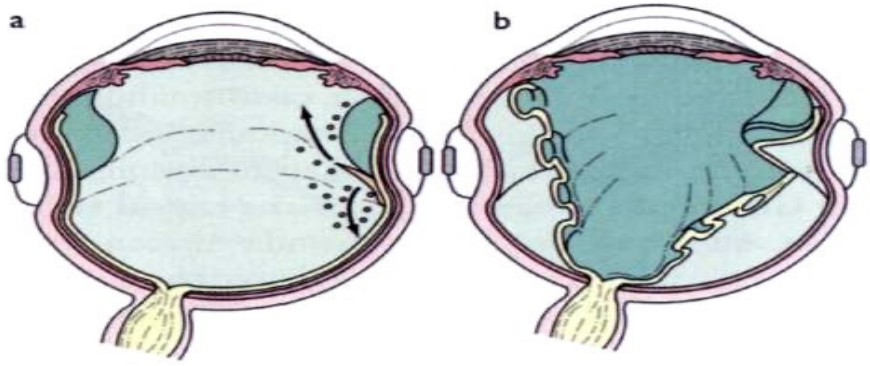
NO	LOKALİZASYON & KONTRAKSİYON TİPİ	BULGULAR
1	**POSTERİOR** FOKAL	• Yıldız şeklinde katlanma
2	**POSTERİOR** DİFFÜZ	• Posterior retinada multipl düzensiz katlanma Retinanın arkaya doğru çekilmesi Optik diskin görülememesi
3	**POSTERİOR** SUBRETİNAL	• Optik disk etrafında retinanın peçete halkası şeklinde kabarması
4	**ANTERİOR** ÇEVRESEL	• Ön ve arka vitreus yüzeyindeki proliferatif dokunun vitreus tabanında halka oluşturması Ön retinada düzensiz radial katlanmalar
5	**ANTERİOR** PERPENDİKÜLER	• Retinanın posterior hyaloide yapıştığı yerde düzgün çevresel katlanma Ön retinanın vitreus kavitesine çekilmesi • Huni görünümünde hareketsiz retina

Tablo 3. Silikon Çalışma Grubu'na göre PVR evrelendirmesi

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



Şekil 5. Çevresel kontraksiyon (tip 4, evre C PVR). Çevresel kontraksiyon arka hyaloidin insersiyosunun posteriorundaki proliferasyon sonucu gelişir. Retina santrale doğru çekilir, anterior retinayı gerer ve posteriorda retinada kıvrımlara sebep olur. Oklar kontraktil kuvvetlerin yönünü göstermektedir.[91]



Şekil 6. Retinanın öne yer değiştirmesi (tip 5, evre C PVR) (a) Vitrektomi ve skleral çökertme sonrasında, retinada ve vitreus bazında hücrelerin proliferasyonu. (b) Vitreus bazının arkasındaki retinayı öne doğru çeken membranların kontraksiyonu.[91]

2.3.3. PVR'nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri

Proliferatif vitreoretinopatinin en sık saptanan nedeni geçirilmiş RD cerrahisidir.RD cerrahisi prolifere olan hücrelerin vitreusa dökülmesine sebebiyet verir ve KRB'yi bozarak PVR gelişimini kolaylaştırır.[92] Aynı mekanizma ile postoperatif koroid dekolmanı, aşırı kriyopeksi ve laser fotokoagülasyon da PVR oluşumuna katkıda bulunabilmektedir.[93]

Retina dekolmanı PVR'nin oluşumunda 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 retina dekolmanı sayılabilir.[94-96]

Postoperatif PVR oluşumu için risk faktörleri; preoperatif PVR derecesi, intraoperatif ya da postoperatif vitreus kanaması, fazla kriyoterapi , diatermi ya da fotokoagülasyon uygulaması, tekrarlayan cerrahi operasyonlar, subretinal sıvı drenajı esnasında sıvı kaybı, intraoperatif saptanamayan ve tedavisi atlanmış retinal yırtıklar,tamponad olarak steril hava ya da SF6 kullanımı ve postoperatif koroid dekolmanı örnek olarak verilebilir.Saptanan bütün retinal yırtıklar cerrahi olarak başarılı bir şekilde kapatılsa bile postoperatif PVR gelişiminin tam olarak önlenemeyeceği ve oluşum sürecinin devam edebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[94-96]

2.3.4. Proliferatif Vitreoretinopatide Tedavi

Retina dekolmanı cerrahisi yıllar içinde ileri düzeyde gelişim göstermesine rağmen PVR tedavisi hala vitreoretinal cerrahlar için üstesinden gelmesi zor bir durumdur. Bu durumun belki de en önemli sorumlusu ilk cerrahi esnasında ön vitreusun tamemen temizlenmesindeki zorluk ve bu sebeple nüks retina dekolmanı sıklığındaki artıştır.PVR cerrahisi sonrası prognozu belirleyen bir çok risk faktörü sayılabilir. Bunların en önemlileri yırtıkların sayısı, boyutu ve lokalizasyonudur.Retinal yırtığın multipl ve boyutunun büyük olması proliferasyona neden olan hücrelerin yırtık bölgelerinden vitreusa geçişini artırdığı için nüks RD oranını artırmaktadır.Bunun yanı sıra ameliyatta gereğinden fazla uygulanan kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon (LFK) RPE hücrelerinin vitreus boşluğuna geçişini hızlandırarak postoperatif nüks PVR oluşum riskini artırmaktadır .[97-101] Membranların retinadaki yerleşimi de bir diğer önemli risk faktörüdür. Genel

itibariyle subretinal membranlar retinanın yatıştırılmasında diğer membran tiplerine göre prognozu daha iyidir[102-103] PVR gelişimi geçirilmiş vitreoretinal ameliyat sayısı ile de korelasyon gösterir.

2.3.4.1.PVR'de Tedavi Prensipleri

2.3.4.1.1.PVR'de Cerrahi Tedavi

2.3.4.1.1.1.Skleral Çevreleme ve Çökertme

Proliferatif vitreoretinopati membranları sonucu gelişen retina dekolmanı tedavisinde amaç traksiyonun giderilmesi,retinal yırtığın kapatılması ve retinanın yatıştırılmasıdır. Skleranın retina yırtığına doğru çökertilmesi işlemi ile birlikte retina pigment epiteli,koroid ve sklera retinaya yaklaşır böylece glob içerisindekiki anatomik ve fizyolojik şartlar değişime uğrar.Skleral çökertme yöntemi ile genellikle hafif ve orta derece PVR'li olgularda başarı elde edilebilir.Bunun yanı sıra Evre C1 ve Evre C2 PVR'lı olgularda bile skleral çökertme yöntemi ile başarı sağlanabilir.Beklenmedik şekilde retina yırtıklarının kapatılmasıyla beraber çekintilerin kaybolarak retinal katlantıların düzeldiği bildirlmiştir.[104-105] Literatürde Evre B ve C PVR'li olgularda skleral çökertme yöntemi ile anatomik başarı %89.4 olarak bildirilmiştir.[105] Skleral çökertme yönteminin bir diğer avantajı çekintilere bağlı kalınlaşıp kısalan retinanın skleraya yaklaştırılması ve ardından planlanan vitrektomi ameliyatı için retinanın yatıştırılmasına yardımcı olmasıdır.PVR cerrahisinde yapılması gereken lokal bir skleral çökertme yerine 360 derece uygulanan skleral çökertme ve çevrelemedir.

2.3.4.1.1.2. Pars Plana Vitrektomi

Evre C2 ve üstü ağır PVR'lı olgularda çoğunlukla pars plana vitrektomi ile birlikte göz içi tamponadlar kullanılmaktadır.PVR nüksünün engellenmesi ve retina dekolmanının tam yatıştırılabilmesi için özellikle vitreus bazının tamamiyle temizlenmeye çalışılması önem arz eder. Retina ön ve arkasındaki membranların temizlenmesiyle mevcut retinal çekintiler ortadan kaldırılır.Ameliyat esnasında ön vitreusun etkin biçimde temizlenmesi postoperatif anatomik başarı için hayati öneme sahiptir.Ancak her vakada retina posteriorundaki pretretinal membranların tamamen temizlenmesi mümkün olmayabilir.Böyle zorlu olgularda yapılacak her işlem yırtık riskini artıracağından dolayı membranların parçalara ayrılıp bırakılması daha akılcı bir yaklaşımdır.

Yapılan bir çalışmada PVR proliferasyonun hemen başlangıcında membran temizliğinin daha zor olduğunu proliferasyonun aktif fazından sonra yapılacak (4-6 hafta) cerrahinin membran soyulması açısından daha kolay olduğunu bildirmiştir .[104] Özellikle ağır PVR olgularında ameliyat esnasında bütün periferik retinal çekintilerin giderilmesi mümkün olmayabilir bu olgularda alt 180 dereceye skleral çökertme ve çevreleme yapılması önerilmektedir.

Proliferatif vitreoretinopati olgularında subretinal fibröz proliferasyon genellikle bant şeklinde izlenir.Az da olsa membranöz formda ve optik sinir komşuluğunda halka şeklinde görülebilir.Traksiyon oluşturmuyan subretinal bantlar çoğunlukla retina dekolmanı riski taşımadıkları için genellikle müdahele gerekmez.Traksiyona neden olan subretinal bantlar ise bant üzerinde bir noktadan diatermi ile retinal delik oluşturulup kesilerek olduğu yerde bırakılabilir ve ya forsepsle ortamdan uzaklaştırılır.[102] Bunun aksine optik sinir çevresinde halka formunda oluşmuş subretinal proliferasyonların mümkün olduğunca temizlenmesi gerekmektedir.Bu tip olgularda periferden ve sirkumferensiyal geniş retinotomiler yapılmalıdır.[106-107]

2.3.4.1.1.3. Retinotomi ve Retinektomiler

Vitrektomi sırasında membranların temizlenmesine rağmen retina yatışmaz ise skleral çökertme ve çevreleme yapılarak kalınlaşıp kısalan retinanın yatışması sağlanabilir.Bazı olgularda retinanın kalınlaşıp kısalması daha ileri boyuttadır ve retinanın yatıştırılması skleral çökertme ve çevreleme ile tek başına sağlanamaz.Bu durumda gevşetici retinotomi ve retinektomilere ihtiyaç duyulur.Bu amaçla kullanılmak üzere çok sayıda gevşetici retinotomi ve retinektomi teknikleri tanımlanmıştır.[107]

Retinotomi sonrası bu bölgedeki retina yatıştırılarak retinomi sınırlarına LFK uygulanır.Geniş retinektomiler sonucu büyük bir alanda RPE hücreleri açıkta kalırsa postoperatif hipotoni riski artmaktadır.Ekvator anteriorundaki bütün membranların temizlenmesine rağmen retina yatıştırılamıyorsa posterior retinotomiler yapılmalıdır. Retinal inkarserasyon varlığı da retinotomi endikasyonunlarında birini oluşturmaktadır. Skleral çökertmeye rağmen yatışmayan olgularda inkarserasyon arkasından yarım ay şeklinde retinotomi yapılarak mevcut retinal katlantılar ve çekintiler gevşetilir.[107] Özet olarak retinotomi ve geniş retinektomilerden mümkün olduğunca kaçınılmalı diğer yöntemler uygulanarak retina yatışıklığı sağlanamıyorsa bu yönteme başvurulmalıdır.

2.3.4.1.1.4. Retinanın Yatıştırılması ve Retinopeksi

Retinal traksiyonların ortadan kaldırılmasıyla gevşeyen retinanın yatıştırılıp yırtık kenarlarına retinopeksi yapılması gerekmektedir.Retina yatıştırılmasında bir çok yöntem kullanılır.Retina yırtığının lokalizasyonuna göre subretinal sıvı drenajı yöntemi değişiklik gösterebilir.Yırtık arka kutuba yakınsa yırtığın içinden eğer yırtık yoksa üst nazalden açılacak bir retinotomi vasıtasıyla kanül yardımıyla girilerek subretinal sıvı boşaltılır.[108-111] Retinal traksiyonlar tümüyle ortadan kaldırıldıysa 2-3 sıra LFK gerekli koryoretinal yapışmayı sağlayacaktır. Aşırı LFK uygulaması hem hipotoni hem de postoperatif PVR riskini artırır.[112]

2.3.4.1.1.5. İntraoküler Tamponadların Uygulanması

Ameliyatın bir sonraki aşamasında yırtık etrafında kalıcı yapışıklık sağlanana dek retinanın yatışık kalması için göz içi tamponadlar kullanılır. Günümüzde göz içi tamponad olarak genleşebilen gazlar veya silikon yağı kullanılmaktadır. Özellikle PVR'lı olgularda silikon yağ kullanımının anatomik sonuçlarda başarıyı artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. [113-115]

Göz içi tamponad uygulanırken dikkat edilmesi gereken bu gazların vitreus boşluğunda genleşmeyen gaz/hava oranını belirlemektir.Bahsettiğimizbu oran perfloropropan (C3F8) için %14-15, SF6 (Sülfür heksaflorür) için %18-20'dir.Ameliyat sırasında cerrahın alışkanlığı kullanılacak göz içi tamponadını belirler. Silikon çalışma grubunun yaptığı çalışmada anatomik ve fonksiyonel başarı karşılaştırması açısından silikon yağı-C3F8 arası anlamlı fark bulunmazken, SF6 ile elde edilen başarının silikon yağına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.[116-117] Bunun nedeni olarak SF6'nın gözde kalış süresinin PVR oluşmasını engelleyecek kadar uzun bir süre olmadığı bundan dolayı başarı oranın düşük olduğu savunulmuş ve PVR cerrahisinde kullanılacak tamponadın göz içinde en az 3 ay süre ile kalmasının önemi vurgulanmıştır.[116-117] Vitreoretinal cerrahlar arasında silikon yağının ne zaman alınacağı ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır.Önerilen uygulama retinanın yatışıp koryoretinal skar dokusu oluşumunun ardından retinal traksiyonlar bulunmuyorsa silikon yağı alınmalıdır. Bazı cerrahlar vitrektomiden 3-6 ay sonra silikon yağını almayı önerirken[113-118] bazı cerrahlar ise 6 ila 30 ay arasında daha uzun bir bekleme süresi önermişlerdir.[119-120] Bunun yanı sıra 6-8 hafta sonra proliferasyon sürecinin sonlanıp koryoretinal yapışıklığın sağlandığını öne sürerek erken silikon yağı alımını öneren bazı görüşler de bulunmaktadır.[121]

Özet olarak bütün cerrahi basamaklar sorunsuz yapılsa dahi PVR cerrahisinin başarı oranı çok yüksek değildir.Nüks PVR oluşumu postoperatif başarıyı etkileyen en önemli etmen olarak karşımıza çıkar.Literatürde genelde %70-75 civarında anatomik başarı bildirilmiştir.[113, 118-127].Görsel başarı oranları ise bu oranın çok altında kalmaktadır. Silikon çalışma grubunun yaptığı çalışmada C3F8 tamponadı uygulanan olgularda %73, silikon uygulanan olgularda %64 oranında anatomik başarı bildirirken olguların sadece %25'inde 20/200 den daha iyi görme keskinliği elde edildiğini bildirmişlerdir. Nüks retina dekolmanı gelişiminden dolayı olguların %16-60'ı birden çok sayıda ameliyata gereksinim duymaktadır.[117, 119, 123, 124, 128]

2.3.4.1.2. PVR'de Farmakolojik Tedavi

2.3.4.1.2.1.Antiinflamatuar ilaçlar

Proliferatif vitreoretinopati anormal bir yara iyileşmesi olarak kan retina bariyeri bozulması sonucu tetiklenen bir inflamasyon ile başlar.PVR tedavisinde antiinflamatuar etkinliği nedeni ile ilk çalışma yapılan ilaç kortikosteroidlerdir.Yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin sitokin ekspresyonu, fibroblast proliferasyonu üzerine inhibitör etki gösterdikleri bildirilmiştir.[129,130] Chandler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda intravitreal triamsinolonun PVR gelişimini %34 oranda azalttığı gösterilmiştir.[131]

Jonas ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü bir çalışmada vitrektomi ameliyatı sonrası intravitreal triamsinolon verilen hasta grubunda oküler inflamasyonun azaldığı bunun da PVR gelişimini azaltabileceği bildirilmiştir.[132] Yapılan hayvan deneylerinde kortikosteroidlerin PVR gelişimini azalttığı gösterilmiş olsa da klinik uygulamada aynı başarılı sonuçlar alınamamıştır.

2.3.4.1.2.2.Antiproliferatif Ajanlar

Proliferatif vitreoretinopati etyopatogenezinde önemli bir basamak olan proliferasyon fazını inhibe eden bir çok antineoplastik ajan araştırılmaktadır. Bunlara örnek olarak, 5-fluorourasil (5-FU), daunorubisin, metotreksat, taksol, kolşisin, retinoik asit, ribozimler, vinkristin, cisplatin, adriamisin, mitomisin, daktomisin, taksol, tiotepa vb. verilebilir.[133] Üzerinde araştırma yapılan bu kadar ajana rağmen klinikte rutin uygulaması bulunmamaktadır.

2.3.4.1.2.3.Ekstrasellüler Matriks Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar

Proliferatif vitreoretinopati membranlarının proliferasyonunun ardından ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi ve kontraksiyonlar oluşur.ECM birikimini azaltan ve kontraksiyona neden olan kollajen ve fibronektin inhibisyonu sağlayan ilaçlar araştırılmaktadır. Bu amaçla kolşisin, argotroban,kolşisin,D-penisilamin,düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH),prokollajen inhibitörü Cis-hidroksiprolin (CHP) ,prinomastat (Ag-3340) etkinliği ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir. [133-136]

2.3.4.1.3.Gen Tedavisi

İnsan RPE hücreleri herpes simpleks virüs-timidin kinaz (HSV-tk) geni ile transdüksiyona uğratılmış ve sonrasında gansiklovir tedavisi uygulanmıştır. Gansiklovir HSV-tk geni taşıyan hücreleri doz ve zamana bağlı olarak öldürmüştür.[137] Ikuno ve Kazlauskas PVR patogenezinde rol alan PDGF reseptörünün (PDGFR) alpha PDGFR olduğu gösterilmiş ve dominant negative PDGFR geninin retroviral yolla verilmesinin kollajen jel kontraksiyonunu ve retina dekolmanını azalttığını göstermişlerdir.[138]

2.3.4.1.4.PVR Medikal Tedavisinde Denenmiş DiğerAjanlar

Proliferatif vitreoretinopati tedavisinde denenmiş diğer ajanlar ise bir antihipertansif olan minoksidil, kalsiyum kanal blokörleri olan verapamil ve diltiazem, kolesterol sentez inhibitörü olan lovastatin, antiparazitik suramin, siklooksijenaz inhibitörleri olan asetilsalisilik asit, indometasin ve meklofenamat,oksidatif stresi azaltıcı etkileri nedeniyle eupatilin,scutellarin,fucoidan, resveratrol, ginkgo biloba ve vitamin E, tirozin kinaz inhibitörleri olan genistein ve herbimisin A,anjiogenez mediatörü leptin, antidepresan olan hiperisin ribozim türevi Vit100, talidomid, somatostatin analogları (oktreotid ve somatulin), TGF-β_1 inhibitörü tranilast ve radyoterapinin de PVR üzerine inhibe edici etkileri bildirilmiştir.[139-153]

2.4. SERBEST RADİKALLER VE OLUŞUM MEKANİZMALARI

Serbest radikaller; dış yörüngesinde tek sayıda elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Elektronlar, yörüngesinde çiftler halinde bulunduğu durumlarda bileşik kimyasal açıdan daha kararlı ve sabit bir yapı özelliği gösteriri.Serbest radikallller sahip olduğu eksik elektronlardan kaynaklı kararsız özellik gösterir ve diğer moleküllerle ile kolayca reaksiyona girer.Serbest radikallerin yarı ömürleri kısadır.Diğer moleküllerle kolayca elektron elektron alışverişine girerek onların yapısını bozan bu moleküller serbest radikaller (SR), reaktif oksijen metabolitleri (ROM), oksidan moleküller şeklinde isimlendirilir.[154-155]

Oksijen, havada dioksijen ya da moleküler oksijen olarak adlandırılan bir molekül halinde bulunur. Vücutta oksidatif fosforilasyon, hidroksilasyon reaksiyonları, deoksijenasyon reaksiyonları gibi pek çok reaksiyonda görev alır. Aerobik organizmalarda metabolizma esnasında hücreler, enerji üretirken moleküller oksijeni suya indirger, bu reaksiyon mitokondrial bir enzim olan sitokrom c oksidaz tarafından kataliz edilir. Bu sırada oluşan oksidan ara ürünlere *reaktif oksijen metabolitleri (ROM)* denir.[154-156]

Moleküler oksijen organizmanın canlılığını sürdürebilmesi için şarttır buna karşın süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil anyonu gibi serbest oksijen türevlerinin oluşabilmesi nedeni ile dokulara toksik olabilen bir elementtir.[156-157] Aerobik her organizma, bu ara ürünlerin (*ROM*) oluşumunu engellemek ve ya bunların zararlı etkilerini azaltmak için önemli ölçüde antioksidan savunma sistemleri geliştirmişlerdir.Bu sistemler, peroksitleri parçalayan enzimler, geçiş metallerini etkisiz hale getirecek proteinler ve serbest radikalleri yok edecek bir dizi bileşiği kapsamaktadır.[156,158]

2.4.1 REAKTİF OKSİJEN METABOLİTLERİ (*ROM*)

İnsan hücrelerinde başlıca serbest radikal kaynağı oksijendir. Oksijenin univalen indirgenmesiyle süperoksit anyonu (O_2^-) oluşur. ($O_2 + e^- \longrightarrow O_2^-$)

Süperoksit radikali, kuvvetli bir indirgeyici ajandır kısa sürede iki elektron transferi ile hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit oluşumu için kaynak olması ve geçiş elementlerini azaltması nedeniyle önemlidir.[157] ($O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$)

Yine biyolojik sistemlerde süperoksit molekülünden hidrojen peroksit ve oksijen beraberce oluşabilmektedir. ($2\ O_2^- + 2e^- \longrightarrow H_2O_2 + O_2$)

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen metabolitlerindendir. Hidrojen peroksit özellikle geçiş metallerinin ortamda bulunduğu durumlarda, en reaktif ve hasar verici serbest radikal olan hidroksil radikali (OH^-) oluşumuna sebep olur. Hidroksil radikali Haber-Weiss reaksiyonunda hidrojen peroksidin süperoksit anyonu ile reaksiyona girmesiyle oluşur. ($O_2^- + H_2O_2 \longrightarrow OH^- + OH^- + O_2$)

Hidroksil radikali güçlü bir oksidan olup tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilir. Yarı ömrü kısa olmakla birlikte yaptığı hasar büyüktür. Hidroksil radikalin suya indirgenmesi büyük bir enerji oluşturur. Sonuç itibariyle yarı ömürleri daha uzun olan daha stabil ve daha az reaktif radikaller oluşur.

Reaktif oksijen metabolitleri, yörüngede tek sayıda elektron bulunduran bunun sonucunda başka moleküller ile kolayca reaksiyona girebilen (radikaller) ve elektron eksiği olmamasına rağmen başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde reaksiyona giren (nonradikaller) olmak üzere 2 ana grubu içerir.

1- Radikalller: Süperoksit radikali, hidroksil radikali, alkoksil radikali, peroksid radikali

2- Non – Radikaller: Hidrojen peroksit, lipid hidroperoksit, hipokloröz asit, singlet oksijen

Oksidanlar, organizmada gerçekleşen bütün anabolik ve katabolik reaksiyonlar esnasında sürekli oluşur ve endojen antioksidan sistemler sayesinde etkisiz hale getirilirler. Sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidan sistemler denge halindedir.[155,159] Ancak iskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, entoksikasyon, inflamasyon, uzun süreli metabolik hastalıklar, yaşlanma gibi durumlarda, söz konusu ROM'lar belirli düzeylerin üstünde oluşur ve antioksidan sistemler yetersiz hale gelir bu durumda organizmanın temel yapı taşları olan lipid, protein, karbohidrat, nükleik asit yapılarının bozulması gibi olumsuz etkileri görülür.[158,160]

2.4.2. LİPİD PEROKSİDASYON OLUŞUMU

Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından gerçekleştirilen ve membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir süreçtir. Hücre membranlarının içeriği, çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA- *poly unsaturated fatty acids*) ve kolesteroldan zengin olduğundan, serbest radikal hasarından önemli bir ölçüde etkilenir. Ekstrasellüler olarak üretilen serbest radikaller, hücrenin diğer kompartmanları ile reaksiyona girebilmek için ya plazma membranını geçmeli ya da toksik reaksiyonları membranda başlatmalıdır.[156,159]

Membrandaki lipid yapısında yer alan doymamış yağ asitleri (fosfolipidler, glikolipidler, steroller) ve transmembran proteinlerindeki aminoasitler serbest radikal hasarına duyarlıdır. Ayrıca retina fotoreseptör dış segmentleri de içerdiği yoğun doymamış yağ asitlerinden dolayı oksidatif strese bağlı hücre ölümüne karşı daha duyarlıdır.Lipid peroksidasyonu ve yapısal proteinlerin oksidasyonu ile membran geçirgenliği artar, böylece membran iyon gradiyenti bozulur, sekretuar fonksiyon azalır ve hücredeki metabolik oluşum inhibe olur.[155,156,159]

2.4.3 ANTİOKSİDAN SİSTEM SAVUNMA MEKANİZMALARI

Organizmada hayatı boyunca sürekli olarak serbest radikaller oluşumuna karşın güçlü antioksidan savunma sistemleri sayesinde bu radikallerin lipid peroksidasyonuna neden olmalarını engellemeye çalışır.[155,161]

Antioksidan savunma sistemleri enzimatik ve nonenzimatik olarak başlıca iki grupta incelenir;[159,161]

Enzimatik antioksidanlar: Süperoksit dismutaz, Katalaz, Sitokrom oksidaz sistemi, Glutatyon peroksidaz, Glutatyon redüktaz , Glikoz –6- dehidrogenaz

*Nonenzimatik antioksidanlar :*Glikoz, Glutatyon (GSH), Beta karoten, Askorbik asit,Alfa tokoferol

Albumin,Seruloplazmin,Haptoglobin,Transferrin,Ferritin,Hemopeksin,Bilirubin,Peroksil,Ürat Koenzim Q, Sistein

2.4.3.1.Süperoksid dismutaz (SOD)

Organizmada antioksidan sistemin ilk basamağını süperoksit dismutaz enzimi oluşturur.[162,183] SOD, süperoksit radikalininin detoksifikasyonunu gerçekleştirerek daha zararlı olan OH^- radikallerinin oluşumunu engeller.

2.4.3.2.Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi hidrojen peroksitin suya ve O_2' ye dönüşümünü sağlar. H_2O_2 organizma için zararlı etkilerini OH^- radikalini oluşturarak gerçekleştirir. Hücre membranlarında lipid peroksidasyonu meydana gelir. Bu nedenle H_2O_2 birikimi katalaz ile engellenerek hücrenin yaşamı için zorunlu olan hücre membranının korunması sağlanır.

Dokularda genellikle mitokondri ve peroksizomlarda bağlı olarak bulunan CAT lens dokusunun da antioksidan savunma mekanizması içinde yer alır. Yapılan çalışmalarda retinadaki katalaz aktivitesi ile ilgili bilgiler oldukça azdır.[156,161,164]

2.4.3.3.Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

Hücredeki hidrojen peroksiti detoksifiye eden, selenyuma bağımlı ve bağımsız tipi olan glutatyon peroksidaz enzimi lens antioksidan savunma sistemlerinde önemli görev alır.[161,165]

2.4.3.4.Glutatyon redüktaz (GR)

Antioksidan savunma etkinliğinin sürdürülebilmesi için gerekli olan redükte glutatyon sentezinden glutatyan redüktaz sorumludur . [161,165]

2.4.3.5.Glikoz –6-Fosfat dehidrogenaz (G6PD)

Glikoz-6-fosfatın 6-fosfoglutanata dönüşüm reaksiyonunu katalizleyerek antioksidan sistemin sürdürülebilmesi için gerekli NADPH molekülünün sentezini sağlar.[161,165]

2.4.3.6Askorbik asit (VİT C)

Serbest radikal reaksiyonunun etkisini azaltmada E vitamini ile beraber görev alır. E vitamini rejenerasyonunda görev alan askorbik asit, gözde diğer dokulara oranla daha yoğun miktarlarda bulunur.[166]

2.4.3.7.Karotenoidler:

Karotenoidler (ksantofil), retina foveasında kromatik aberasyonların sınırlanması ve serbest oksijen radikallerinin etkisiz hale getirilmesi gibi önemli görevlere sahiptirler. Makülada henle lif tabakasında 2 adet karotenoid bulunur: *lutein ve zeoksantin*.Fotoreseptör dış segmentlerinde bulunurlar ve retinayı zararlı kısa dalga boyuna sahip ışıktan korumada antioksidan rol oynarlar.[167,168]

2.4.4. OKSİDATİF STRES ÖLÇÜMÜ

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM), birçok metabolik ve fizyolojik olayda oluşur. Organizmada oluşan zararlı reaksiyonlar enzimatik ve non enzimatik mekanizmalarla ortadan kaldırılır.Bazı durumlarda oksidanların artması antioksidanların azalması önlenemez ve oksidan/antioksidan dengesi oksidatif strese doğru kayar. Sonuç olarak oksidatif stres 100 den daha fazla hastalığı etkiler.[169-171]

Organizma içerisinde serbest radikallerin üretimi ile yıkımı arasında bir denge sözkonusudur.Bu "oksidatif denge" radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucudur.[172] Bugüne kadar oksidan ve antioksidan moleküllerin ölçümü için bir çok yol denenmiştir. Ancak bu metodlar analiz içerisinde üretilen bir radikale karşı oluşan antioksidan aktivite ölçülerek yapılan yöntemlerdir. Bugüne kadar birçok çalışmada oksidan ve antioksidan parametreler ayrı ayrı ölçülmüştür. Farklı oksidan ve antioksidan moleküllerini serum (veya plazma) konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilir. Ancak bu şekilde bir ölçüm zaman alıcı ve maliyetli olup, karmaşık teknikler gerektirmektedir.[173] Farklı oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ölçümü pratik değildir, ayrıca bu moleküllerin oksidan ve antioksidan etkisi additiftir. TAS ve TOS ölçümü, ayrı ölçümlerden çok daha kesin sonuç veren göstergelerdir. TAS tüm antioksidanların toplam etkisini gösterirken; TOS, plazma veya vücut sıvısında var olan tüm oksidanların toplam etkisini gösterir.[174,175]

Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda gruplar arası TAS ve TOS değerlerini inceledik. TAS ölçümü için birçok metod geliştirilmiştir.[176-186] TOS ölçümü için de birçok kolorimetrik metod geliştirilmiş olsa da hiçbiri ideal değildir, ayrıca analitik problemler içermektedirler ve teknik kısıtlamaları mevcuttur.[173,187]

Çalışmamızda, vitreus sıvısındaki TOS seviyesini Erel tarafından geliştiren yöntemle inceledik. Bu metodda, serumdaki ve diğer vücut sıvılarındaki TOS seviyesi Erel tarafından geliştirilen otomatik ölçüm metodu kullanılarak tespit edilir.[175]

Ortamda varolan oksidanlar, ferröz o-dianisidine kompleksi ile reaksiyona girerek ferrik iyona (3 değerlikli) okside olur.Reaksiyon ortamında fazlaca bulunan gliserol molekülleri, oksidasyon reaksiyonunun artmasına sebep olur. Ferrik iyonlar, asidik ortamda ”xylenol orange” rengi ile renkli bir kompleks forma dönüşür. Böylelikle, renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülebilir hale gelir. Elde edilen değer de ortam var olan oksidan moleküllerin total yoğunluğunu gösterir.Ölçümler, hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edilmiştir. Elde edilen sonuçlar her bir litrede bulunan mikromolar H_2O_2 eqivalan miktarı cinsinden ifade edilmiştir. (μmol H_2O_2 equiv/L)

Yine araştırmamızda TAS seviyesini Erel tarafından geliştiren yöntemle inceledik.[158] Bu metodda, ortamda bulunan antioksidan moleküleri sayesinde ABTS (2,2’-azino-bis [3-ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) adlı maddenin karakteristik renginde beyazlaşma özelliğinden faydalanılır. Oluşan reaksiyon spektrofotometrik olarak monitorize edilebilir.

Beyazlaşma oranı ortamdaki total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon oranı, geleneksel standart TAS ölçüm tekniğinde büyük ölçüde kullanılan Trolox ile kalibre edilir. Elde edilen sonuçlar mmol Trolox equivalent/L cinsinden ifade edilir. Metod son derece hassastır.[174] (<%3)

Kullandığımız yöntem son yıllarda bir çok hastalıktaki oksidan/antioksidan dengesini araştırmak için kullanılan en çok başvurulan yöntemdir.[188,189,190]

OXİDATİVE STRESS İNDEKSİ:

Oksidatif stres indeksi (OSI), TOS değerinin TAS değerine bölünmesiyle hesaplanan, matematiksel bir değerdir. Şu formüle göre hesaplanır: OSI: TOS (μmol H_2O_2 eq/L) / TAS (mmol Trolox eq/L) .[191]OSI değeri için standartize edilmiş bir değer söylenemez, sadece karşılaştırma için kullanılan bir göstergedir. Oksidatif stresin daha kesin bir göstergesidir. Ve TAS ve TOS için daha karşılaştırılabilir bir ölçüdür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde Kasım 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında proliferatif vitreoretinopatili (PVR) regmatojen retina dekolmanı bulunan 20 hasta, Proliferatif vitreoretinopati eşlik etmeyen regmatojen retina dekolmanlı 20 hasta ve kontrol grubu olarak da makular hole (MH) ve vitreomaküler traksiyon (VMT) nedeniyle cerrahi planlanan 20 hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'undan 23.10.2020 tarih ve 20/389 kayıt numaralı izin alındı. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bu çalışmaya katılmaları için yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik özellikleri kaydedildi. Olguların tanı anında ve son muayenelerinde değerlendirilen, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), biyomikroskopi ile ön segment muayeneleri ve dilatasyon sonrası fundus muayeneleri kaydedildi. EİDGK Snellen eşeli ile 6 metre mesafeden alındı, GİB Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Snellen eşeli ile elde edilen EİDGK değerleri istatistiksel değerlendirme kolaylığı için logMAR eşdeğerleri cinsine çevrildi.

Gruplar oluşturulurken hastaların üveit, glokom,yaşa bağlı makula dejenerasyonu(YBMD) gibi inflamasyonun ve oksidatif stresin artabileceği başka oküler hastalık durumlarının olmamasına, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon olmamasına, oküler travma veya operasyon öyküsünün bulunmamasına (katarakt cerrahisi dışında) dikkat edilmiştir. 10 yıldan uzun süreli sigara içen hastalar, vücut kitle indeksi≥30 olan, herhangi bir vitamin ve antioksidan kullanan, sistemik romatolojik hastalığı bulunan,öncesinde vitrektomi ameliyatı geçirmiş ve 18 yaşından küçük pediatrik hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.1.ÖRNEKLERİN ALINMASI

Çalışmaya alınan tüm hastalarda vitreus örneği alınması için pars plana vitrektomi (PPV) yöntemi tercih edilmiştir. PPV ameliyatı başında, 3 lü trokar girişiminden hemen sonra

vitrektomiyi takiben aspirasyon kanülünden gelen vitreus sıvısı örnekleri en az 100 µl olacak şekilde alınarak mikrosantrifüj tüplerine (Eppendorf®) konulmuştur.

Örneklerin toplanma süreci yaklaşık 3 ay sürmüştür. Alınan örnekler -80^{0}C dondurucuya aktarılmıştır ve muhafaza edilmiştir.Örnekler retina biriminde görev yapan uzman göz hekimlerince alınmış olup hiçbir ameliyatta vitreus sıvısı alınmasına bağlı bir komplikasyon gelişmemiştir.

Herhangi bir göz hastalığı nedeniyle ameliyat düşünülmeyen sağlıklı hasta grubundan vitreus sıvısı almak tıp etiğine uygun olmayacağından kontrol grubu makuler hole ve vitreomeaküler traksiyon nedeniyle operasyon planlanan hastalardan seçilmiştir.

3.2.ÖRNEKLERİN ANALİZİ

Çalışma grubu ve kontrol grubu olarak belirlenen bireylerden alınan vitreus sıvısından total antioksidan ve total oksidan kapasiteleri Total Antioxidant Status (Rel Assay Diagnostic®, Türkiye) ve Total Oxidant Status (Rel Assay Diagnostic®, Türkiye) kitleri kullanılarak üretici firma protokolüne uygun olarak saptandı. Deney gününe kadar -80 ˚C'de muhafaza edilen örnekler kontrollü olarak çözdürüldü.

3.2.1.Total Antioksidan Kapasite

Kit içerisinde çıkan 96 kuyucuklu plakalara 1 mmol/L konsantrasyonunda Trolox içeren standart, su ve çalışma/kontrol grubu bireylere ait vitreus sıvısı örneklerinden 18 µl eklendi. Ardından her bir kuyucuğa 300 µl Reagent 1 eklendi ve iyice karışması sağlanıp 30 sn sonra 660 nm'de ilk okuma (Abs1) yapıldı. Ardından her bir kuyucuğa 45 µl Reagent 2 eklendi ve iyice karışması sağlandıktan sonra 37˚C'de 5 dk süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi dolduktan sonra 660nm'de ikinci kez okuma (Abs2) yapıldı. İlk okuma ve 2. okuma absorbans değerleri aşağıdaki hesaplama yöntemi kullanılarak total antioksidan kapasite belirlendi.

Hesaplama Formülü: Öncelikle standart, su ve örneklere ait okumalar arası absorbans farkı (Δ Absorbans) hesaplandı.

Δ Absorbans (ΔAbs) = Abs2 – Abs1

Sonuç: [ΔAbs su – Δabs örnek] / [ΔAbs su – Δabs standart]

3.2.2.Total Oksidan Kapasite

Kit içerisinde çıkan 96 kuyucuklu plakalara 10 µmol/L konsantrasyonunda H_2O_2 bulunduran standart, su ve çalışma/kontrol grubu bireylere ait vitreus sıvısı örneklerinden 45 µl eklendi. Ardından her bir kuyucuğa 300 µl Reagent 1 eklendi ve iyice karışması sağlanıp 30 sn sonra 530 nm'de ilk okuma (Abs1) yapıldı. Ardından her bir kuyucuğa 15 µl Reagent 2 eklendi ve iyice karışması sağlandıktan sonra 37˚C'de 5 dk süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi dolduktan sonra 530 nm'de ikinci kez okuma (Abs2) yapıldı. İlk okuma ve 2. okuma absorbans değerleri aşağıdaki hesaplama yöntemi kullanılarak total oksidan kapasite belirlendi.

Hesaplama Formülü: Öncelikle standart ve örneklere ait okumalar arası absorbans farkı (Δ Absorbans) hesaplandı.

Δ Absorbans (ΔAbs) = Abs2 – Abs1

Sonuç: [Δabs örnek / Δabs standart] * 10

Kullanılan ekipmanlar aşağıda sıralanmıştır;

-Multimode Okuyucu (Biotek HTX Synergy®)

-Mikroplaka Çalkalayıcı (Heidolph Instruments®,Titramax 101)

-İnkübatör (Thermo Scientific, Heratherm OGS60®)

-Tek Kanallı ve Çok Kanallı Mikropipet Seti (Ependorf Research®)

3.3.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi, gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya PVR'lı dekolman (PVR'lı RD) bulunan 20 hasta (%33,3) , PVR eşlik etmeyen retina dekolmanı (PVR'sız RD) bulunan 20 hasta (%33,3), kontrol grubu olarak makuler hole bulunan 14 hasta (%23,3) vitreomaküler traksiyon bulunan 6 hasta (%10) olmak üzere (MH-VMT) toplam 60 hasta dahil edildi.Hastaların 26'sı (%43,3) kadın , 34'ü (% 56,7) erkekti.PVR'lı dekolman hastaların ortalama yaşı 54,4±16,01 , PVR eşlik etmeyen retina dekolmanı hastaların 58,2±9,98 ,kontrol grubu hastalarının 65,65±6,08 yıldı.Hastaların ilk vizitte ortalama EİDGK PVR'LI retina dekolmanı grubunda 2,76±0,61 logMAR ,PVR eşlik etmeyen retina dekolmanı grubunda 2,29±0,9 logMAR,kontrol grubunda 1,19±0,38 logMar idi.Hastaların ilk vizitte ortalama GİB PVR'lı retina dekolmanı grubunda 11±4,24 mmHg, PVR eşlik etmeyen retina dekolmanı grubunda 13,45±3,76 mmHg , kontrol grubunda 14,6±2,14 mmHg idi.Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4'** de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		PVRLI RD Grubu n:20		**PVRSIZ RD Grubu n:20**		**MH-VMT Grubu n:20**		**p**
Yaş		54,4±16,01		58,2±9,98		65,65±6,08		**0,01***
	Kadın	6	30,00%	6	30,00%	14	70,00%	
Cinsiyet	**Erkek**	14	70,00%	14	70,00%	6	30,00%	**0,013+**
	Sağ	11	55,00%	7	35,00%	8	40,00%	
Taraf Göz	**Sol**	9	45,00%	13	65,00%	12	60,00%	0,414+
	Fakik	11	55,00%	8	40,00%	16	80,00%	
	Psodofak	8	40,00%	12	60,00%	4	20,00%	
Lens	**Afak**	1	5,00%	0	0,00%	0	0,00%	0,066+
Görme Keskinliği		2,76±0,61		2,29±0,9		1,19±0,38		
GİB		11±4,24		13,45±3,76		14,6±2,14		
	5000 cst SİLİKON	20	100,00%	13	65,00%	0	0,00%	
	SF6	0	0,00%	0	0,00%	11	55,00%	
	C3F8	0	0,00%	7	35,00%	4	20,00%	
	SIVI	0	0,00%	0	0,00%	4	20,00%	
Tampon	**HAVA**	0	0,00%	0	0,00%	1	5,00%	**0,0001+**

***Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki Kare testi**

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,01). MH-VMT grubunun yaş ortalamaları PVR'lı RD grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,005), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Hasta gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırma testi **Tablo 5**'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	**Yaş**
PVRLI RD / PVRSIZ RD	0,549
PVRLI RD / MH-VMT	**0,008**
PVRSIZ RD / MH-VMT	0,108

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,013). MH-VMT grubunda kadın varlığı yüksek bulunmuştur. PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının taraf göz dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,414). PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının lens dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,066).

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının cerrahide kullanılan intraoküler tamponad dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). MH-VMT grubunda kullanılan intraoküler tamponad olarak sıvı ve hava varlığı yüksek bulunmuştur. PVR'lı RD grubunun yaş değerleri ile TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=-0,127 p=0,592).PVR'lı RD Grubunun yaş değerleri ile TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=0,277 p=0,238).

PVR'lı RD grubunun yaş değerleri ile OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=0,255 p=0,277).PVR'sız RD grubunun yaş değerleri ile TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=-0,236 p=0,317).
PVR'sız RD Grubunun yaş değerleri ile TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=-0,427 p=0,060).PVR'sız RD Grubunun yaş değerleri ile OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=-0,326 p=0,160).
MH-VMT grubunun yaş değerleri ile TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=-0,289 p=0,216).MH-VMT grubunun yaş değerleri ile TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=0,115 p=0,630).
MH-VMT grubunun yaş değerleri ile OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=0,132 p=0,580).Tüm hasta grubunun yaş değerleri ile TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=0,003 p=0,984).Tüm hasta grubunun yaş değerleri ile TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. (r=-0,117 p=0,373).
Tüm hasta grubunun yaş değerleri ile OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (r=-0,015 p=0,910).Hasta gruplarının yaş değerleri ile TAS ,TOS ve OSI değerleri arasındaki ilişki **Tablo 6'**te gösterilmiştir.

Tablo 6: Hasta gruplarının yaş ve TAS,TOS,OSI arasındaki korelasyon karşılaştırılması

Yaş		**PVRLI RD**	**PVRSIZ RD**	**MH-VMT**	**Tüm Grup**
	r	-0,127	-0,236	-0,289	0,003
TAS	**p**	0,592	0,317	0,216	0,984
	r	0,277	-0,427	0,115	-0,117
TOS	**p**	0,238	0,060	0,630	0,373
	r	0,255	-0,326	0,132	-0,015
OSI	**p**	0,277	0,160	0,580	0,910

Pearson Korelasyon testi

Kadın ve erkek hastaların TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,132).Kadın ve erkek hastaların TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,917).Kadın ve erkek hastaların OSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,421).Hasta gruplarının cinsiyet ve TAS,TOS,OSI değerleri arasındaki ilişki **Tablo 7'**te gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta gruplarının cinsiyet ve TAS,TOS,OSI değerleri arasındaki ilişki

		Kadın	**Erkek**	**p†**
TAS	**Ort±SS**	1,62±0,61	1,4±0,65	0,132
	Median (IQR)	1,7 (1,04-2,27)	1,39 (0,79-2,1)	
TOS	**Ort±SS**	14,23±7,04	14,62±8,33	0,917
	Median (IQR)	13,69 (7,75-19,72)	13,95 (7,69-18,96)	
OSI	**Ort±SS**	12,6±14,08	16,59±25,33	0,421
	Median (IQR)	8,68 (3,49-13,97)	10,65 (6,32-15,79)	

†Mann Whitney U testi

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının operasyon öncesi görme keskinliği ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). MH-VMT grubunun operasyon öncesi görme keskinliği ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,069).

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının operasyon sonrası görme keskinliği ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). MH-VMT grubunun operasyon sonrası görme keskinliği ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,006, p=0,0001)

PVR'sız RD grubunun operasyon sonrası görme keskinliği ortalamaları PVR'lı RD grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,023). PVR'lı RD Grubunun operasyon sonrası görme keskinliği ortalamaları operasyon öncesi görme keskinliği ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003).PVR'sız RD grubunun operasyon sonrası görme keskinliği ortalamaları operasyon öncesi görme keskinliği ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003).MH-VMT grubunun operasyon sonrası görme keskinliği ortalamaları operasyon öncesi görme keskinliği ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının operasyon öncesi GİB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,006). MH-VMT grubunun operasyon öncesi GİB ortalamaları PVR'lı RD grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,005), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının operasyon sonrası GİB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,232). PVR'lı RD grubunun operasyon sonrası GİB ortalamaları operasyon öncesi GİB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,045).PVR'sız RD grubunun operasyon sonrası GİB ortalamaları operasyon öncesi GİB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002).MH-VMT grubunun operasyon sonrası GİB ortalamaları operasyon öncesi GİB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).Hasta gruplarının ameliyat öncesi ve sonrası ortalama EİDGK ve GİB değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılması **Tablo 8** ve **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

Tablo 8: Hasta gruplarının ameliyat öncesi ve sonrası EİDGK ve GİB değerleri karşılaştırılması

		PVRLI RD Grubu n:20	PVRSIZ RD Grubu n:20	MH-VMT Grubu n:20	p*
Görme Keskinliği	Operasyon Öncesi	2,76±0,61	2,29±0,9	1,19±0,38	**0,0001**
	Operasyon Sonrası	2,17±0,82	1,58±0,8	0,89±0,28	**0,0001**
	p‡	**0,003**	**0,003**	**0,001**	
GİB	Operasyon Öncesi	11±4,24	13,45±3,76	14,6±2,14	**0,006**
	Operasyon Sonrası	15,5±8,17	18,95±6,68	18,15±4,37	0,232
	p‡	**0,045**	**0,002**	**0,001**	

***Tek Yönlü Varyans Analizi ‡Eşlendirilmiş t Testi**

Tablo 9: Hasta gruplarının kendi aralarında ikili EİDGK ve GİB değerleri karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	preop.GK	postop.GK	preop.GİB
PVRLI RD/PVRSIZ RD	0,069	**0,023**	0,077
PVRLI RD/MH-VMT	**0,0001**	**0,0001**	**0,005**
PVRSIZ RD/MH-VMT	**0,0001**	**0,006**	0,555

PVR'lı dekolman hasta grubunda TAS ortalaması 1,23±0,62 , PVR eşlik etmeyen hasta grubunda 1,41±0,64 ,kontrol grubunda 1,84±0,52 olarak bulundu. PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,008).PVR'lı dekolman hasta grubunda TOS ortalaması 18,62±8,56, PVR eşlik etmeyen hasta grubunda 14,32±6,57,kontrol grubunda 10,42±5,82 olarak bulundu. PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının TOS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,005).

PVR'lı dekolman hasta grubunda OSI ortalaması 24,4±31,51 , PVR eşlik etmeyen retina dekolmanı hasta grubunda 13,31±13,79, kontrol grubunda 6,88±6,26 bulundu. PVR'lı RD, PVR'sız RD ve MH-VMT gruplarının OSI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).Hasta gruplarının TAS,TOS ve OSI ortalamaları karşılaştırılması **Tablo 10**'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Hasta gruplarının TAS,TOS ve OSI ortalamaları karşılaştırılması

		PVRLI RD Grubu n:20	**PVRSIZ RD Grubu n:20**	**MH-VMT Grubu n:20**	**p‡**
TAS	**Ort±SS**	1,23±0,62	1,41±0,64	1,84±0,52	**0,008**
	Median (IQR)	1,19 (0,72-1,71)	1,4 (0,98-2,12)	2,06 (1,48-2,27)	
TOS	**Ort±SS**	18,62±8,56	14,32±6,57	10,42±5,82	**0,005**
	Median (IQR)	15,22 (12,01-24,56)	15,25 (8,01-19,05)	7,91 (6,52-13,54)	
OSI	**Ort±SS**	24,4±31,51	13,31±13,79	6,88±6,26	**0,001**
	Median (IQR)	14,45 (9,07-27,08)	9,65 (6,85-15,22)	5,51 (2,91-7,99)	

‡Kruskal Wallis testi

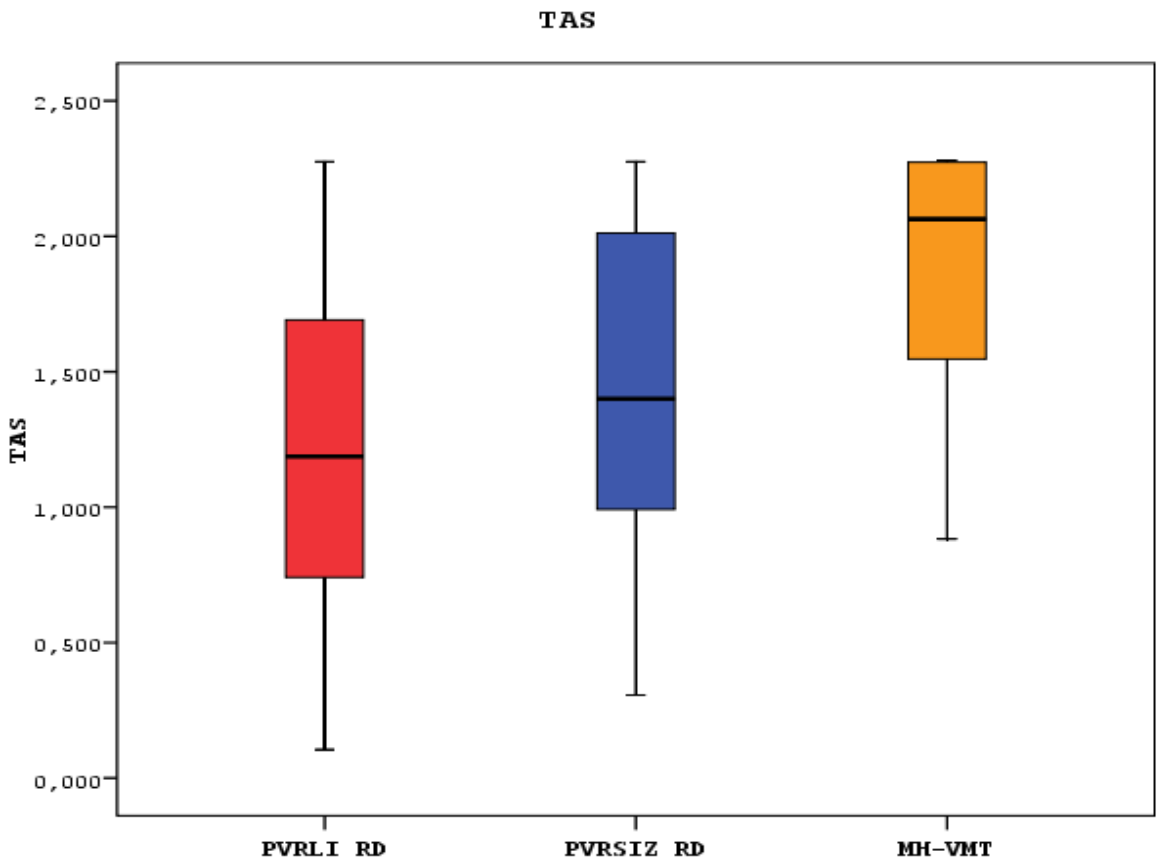
MH-VMT grubunun TAS ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,003, p=0,037), PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,372).MH-VMT grubunun TOS ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,001, p=0,041), PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,229).MH-VMT grubunun OSI ortalamaları PVR'lı RD ve PVR'sız RD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001, p=0,0066), PVR'lı RD OSI ortalamaları PVR'sız RD grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,034).Hasta gruplarının birbirleri arasındaki ikili TAS,TOS ve OSİ değerleri karşılaştırılması **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hasta gruplarının birbirleri arasındaki ikili TAS,TOS ve OSI değerleri karşılaştırılması

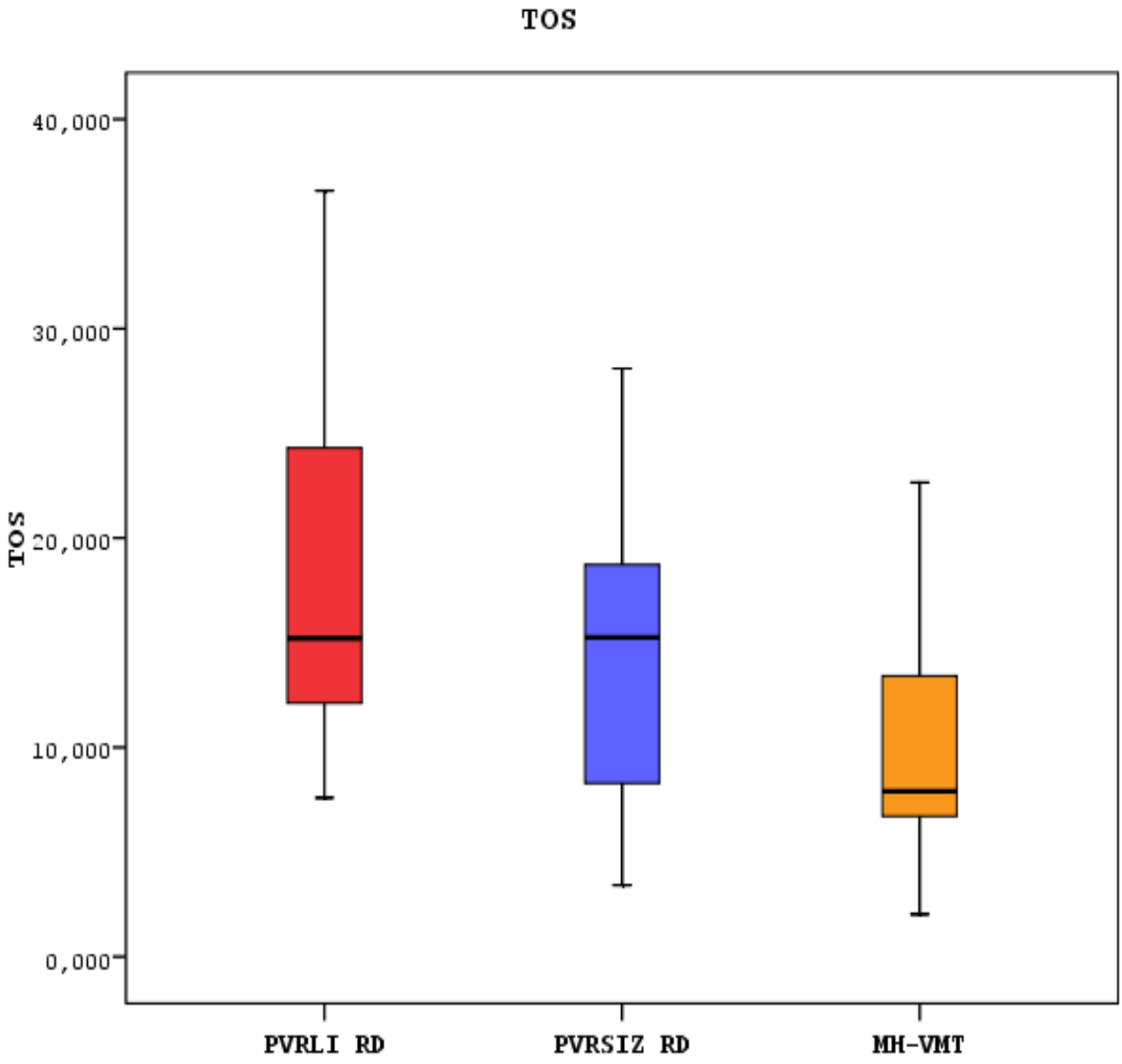
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	TAS	TOS	OSI
PVRLI RD/PVRSIZ RD	0,372	0,229	**0,034**
PVRLI RD/MH-VMT	**0,003**	**0,001**	**0,0001**
PVRSIZ RD/MH-VMT	**0,037**	**0,041**	**0,006**

Hasta gruplarının TAS, TOS ve OSİ değerleri dağılımı aşağıda grafikler halinde gösterilmiştir

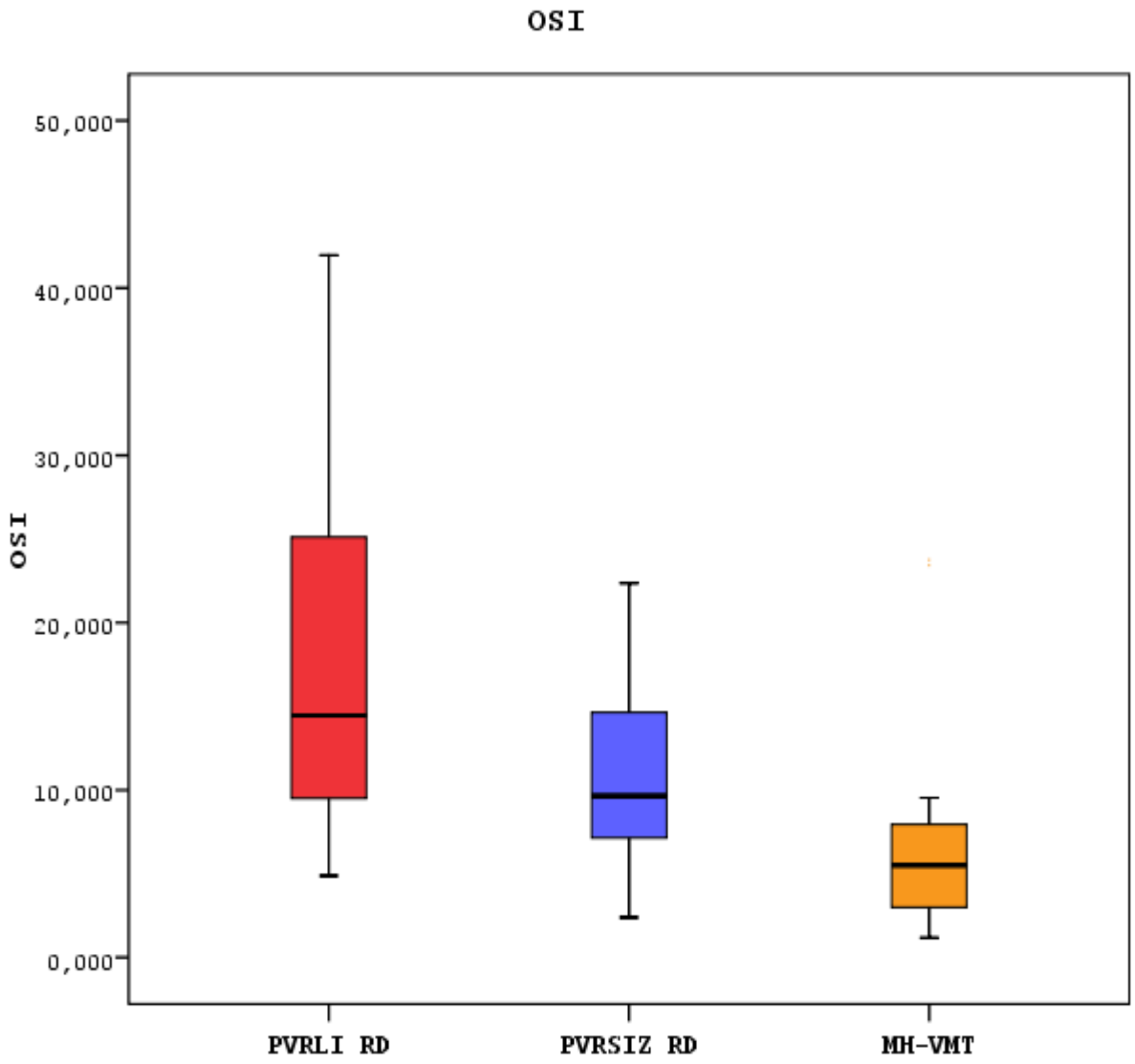
Grafik 1: Hasta gruplarının TAS değerleri dağılımı (mmol Trolox equivalent/L)



Grafik 2:Hasta gruplarının TOS değerleri dağılımı (µmol H_2O_2 equiv/L)



Grafik 3:Hasta Gruplarının OSI değerleri dağılımı



5.TARTIŞMA

Proliferatif vitreoretinopati, vitreoretinal cerrahi tekniklerinde ve ekipmanlardaki gelişmelere rağmen retina dekolmanının en önemli nüks sebebini oluşturmaktadır. Tedavi edilmesi son derece güç olup karmaşık cerrahi tekniklerin ve göz içi tampon maddelerin kullanımını gerektirmektedir. Tüm uğraşlar sonucunda cerrahi olarak anatomik başarı elde edilse dahi, fonksiyonel başarının elde edilmesi son derece güç olmaktadır. 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 nedenle araştırmalar bir yandan cerrahi tekniklerin geliştirilmesi yönünde ilerlerken bir yandan da PVR gelişiminin engellenmesi arayışları üzerinde yoğunlaşmaktadır ve şu an için etkin bir profilaktik tedavi yöntemi mevcut değildir.

Göz, hem eksojen hem de endojen kaynaklardan sürekli olarak oksidatif strese maruz kalmaktadır ve bozulmuş oksidatif stres dengesi katarakt, diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gibi bir dizi oftalmolojik bozuklukla ilişkilendirilmiştir.[192-200] Cederlund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oksidatif stresin regmatojen retina dekolmanı patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir.[15] Oksidatif stres, son zamanlarda kemirgenlerde deneysel retina dekolmanı ile ilişkili hücre ölümüyle ilişkilendirilmiştir.[201-203] Yaptığımız çalışmada bu çalışmayı destekleyecek biçimde regmatojen retina dekolmanı hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan düzeyi bulduk.

Anti oksidan tedavi henüz klinikte regmatojen retina dekolmanı tedavisinde kullanılmamaktadır ancak iskemi sonrası reperfüzyona bağlı oksidatif hasar retinal hücre ölümü ile ilgisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[204] Reaktif oksijen metabolitlerinin apoptozisi tetiklediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.[205-207] Retina fotoreseptör hücreleri içerdiği yüksek oranda uzun zincirli doymamış yağ asidlerin dolayı oksidatif hasara duyarlıdır.[208,209]

Canlı organizmalar, serbest radikal oluşumunu önlemek veya zararlı etkilerini sınırlamak için kapsamlı bir dizi endojen antioksidan savunma geliştirmiştir. Örneğin retinada Müller (glial) hücreleri, oksidatif stres durumlarında retina nöronları için faydalı olabilecek büyük miktarlarda glutatyon (GSH) içerir.[210-213]

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile antioksidan sistem arasındaki, hücre hasarı ile sonuçlanabilecek bir dengesizliği ifade eder.[214] Artan kanıtlar, oksidatif stresin PVR patogenezinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir.[215] Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri, PVR'nin ilerlemesinde rol oynayan ana hücre tipidir. RPE hücrelerinin benzersiz fagositik işlevinden dolayı oksidatif hasara duyarlı olduğu bulunmuştur.[216] Artan oksidatif stres, RPE mitokondriyal DNA'sında hasarı indükleyerek RPE hücrelerinin ölümüne yol açabilir. Bu nedenle RPE hücrelerinde oksidatif stresin inhibe edilmesi, PVR'nin ilerlemesini önlemek için etkili bir yaklaşımdır.

Son araştırmalar, PVR'nin oksidatif stres altında retinadaki belirli değişikliklerin neden olduğu kontrol edilemeyen bir süreç olarak kabul edildiğine dair yeni bir görüş sağlamaktadır. [217] Cicik ve arkadaşları PVR'li hastalarda vitreus sıvısında ve kan örneklerinde interlökin-8 (IL-8), nitrik oksit (NO) ve glutatyon (GSH) profillerini belirlemişlerdir. PVR'lı hastalardan alınan vitröz hümör ve plazmadaki IL-8, NO düzeylerinin kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğunu GSH düzeylerinin ise kontrol grubundan düşük olduğunu bulmuşlardır.[215] Bu sonuçlar oksidatif stresin PVR patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Biz de yaptığımız çalışmada PVR'lı retina dekolmanı olgularında kontrol grubuna göre oksidatif stresin arttığını bulduk.

Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar RPE hücrelerinin oksidatif hasara duyarlı olduğunu göstermektedir.[216] İlk olarak RPE duyusal retina ve koroid arasında anatomik olarak yer alır ve RPE hücrelerinin koryokapillaristen kaynaklanan yüksek oksijen kısmi basıncı nedeniyle yüksek oranda oksidatif bir ortama maruz kalır.[216] İkinci olarak RPE hücreleri çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) açısından son derece zengin olan fotoreseptör dış segmentlerini fagosite etmek ve sindirmek için benzersiz bir fizyolojik fonksiyona sahiptir. PUFA'nın oksidasyonu, bol miktarda ROS üreten bir zincir reaksiyonu başlatır ve ek bir oksidatif yüke neden olur.[216] Ek olarak RPE

fagositoz süreci endojen ROS üretimi ile sonuçlanır. Ayrıca RPE hücreleri bol miktarda ışığı absorbe eder bu nedenle yoğun görünür ışıklara maruz kalmak ROS oluşumunu indükler.[216] Birlikte ele alındığında, RPE hücrelerinin oksidatif hasara daha duyarlı olması muhtemeldir.

Ortaya çıkan kanıtlar RPE hücrelerinde oksidatif stresin inhibisyonunun PVR'yi hafifletmede yardımcı olabileceğini göstermektedir.[218,219] Ko ve arkadaşları, makrofaj migrasyon inhibitör faktörünün (MIF), RPE hücrelerinde oksidatif stres ile epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT) ve ilgili süreçlerin indüksiyonunda rol oynadığını ve bunun PVR patogenezine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür.[218] Farmakolojik olarak aktif bir flavon olan Eupatilin'in, insan RPE hücrelerinde hidrojen peroksitin (H2O2) neden olduğu oksidatif stresi ve apoptozu önlediği bu nedenle PVR'nin önlenmesi veya tedavisi için faydalı olabileceği gösterilmiştir.[220]

PVR'li hastalardan alınan vitreus örneklerinde IL-8'i kodlayan hem protein hem de mRNA seviyeleri önemli ölçüde artmıştır.[221] Benzer şekilde NO metabolizması veya üretimindeki anormalliklerin PVR patogenezinde önemli roller oynadığı öne sürülmektedir. PVR oluşumunda antioksidan savunma mekanizmalarının ve oksidatif stresin önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır.[222,223]

Xin ve arkadaşlarının PVR etyopatogenezini araştırmak için insan RPE kültürlerinde yaptığı bir çalışmada scutellarin isimli doğal flavon içeriğinin hidrojen peroksit (H2O2) ile indüklenen oksidatif stres düzeyini düşürüp apoptozis sıklığını azalttığı , oksidatif stres ve hücre proliferasyonu inhibisyonu ile ilgili JAK/STAT sinyal yolağını artırdığını göstermişlerdir[224]

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fucoidan adı verilen deniz yosunlarından elde edilen polisakkarid yapılı bir maddenin antioksidan ve antiproliferatif etkilerinden dolayı PVR gelişimini azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir.[225] Fotoreseptörlerin RPE'den fiziksel olarak ayrılması, fotoreseptör dış bölümlerine oksijen ve besin tedarikini azaltır. Ayrıca fotoreseptör apoptozunu tetikleyen ana faktör olan reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve oksidatif stresin artması ile sonuçlanır. Fotoreseptör hücrelerinin ölümü ise hastada kalıcı olarak görsel fonksiyonun bozulmasına yol açar.

Huang ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı deneysel RD çalışması antioksidan bir madde olan resveratrolun fotoreseptör hücrelerde apoptozisi azalttığı ve antioksidan sistem için gerekli enzim faaliyetlerini artırdığını göstermiştir.[226]

PVR'lı retina dekolmanı tedavisinde anatomik olarak başarı sağlanmış olsa bile fonksiyonel başarı sınırlı kalmaktadır bu da bize PVR gelişiminde rol alan moleküler düzeydeki faktörlerin öneminin aydınlatılması gerekliliğini göstermektedir.Literatüre bakıldığı zaman PVR etyopatogenezinde oksidatif stres ve antioksidan sistemin rolü bir çok çalışmaya konu olmuştur. Genel kabul ise PVR gelişiminde artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan sistem dengesizliğinin hastalığın ilerlemesi için ek bir risk faktörü olduğu yönündedir.Yaptığımız çalışmada buna uygun olarak PVR'lı retina dekolmanı olgularında vitreus sıvısında kontrol grubuna göre total oksidatif stres düzeyinde artma ve total antioksidan kapasitede azalma olduğunu bulduk .Ek olarak çalışmamızda PVR'lı retina dekolmanı ve PVR eşlik etmeyen retina dekolmanı gruplarının ikili karşılaştırılmasında oksidatif stres dengesini daha iyi gösteren OSI(oksidatif stres indeksi) düzeyinin PVR grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk(p:0,034).

6.SONUÇLAR

Günümüzde retina dekolmanı cerrahisinin başarısızlığının en büyük nedeni olan proliferatif vitreoretinopatinin etyopatogenezinden sorumlu olan faktörler ve tedavisinde kullanılmak üzere bir çok cerrahi ve medikal tedavi geliştirilmeye çalışılmaktadır.Yaptığımız çalışmada proliferatif vitreoretinopatili retina dekolmanı olgularında vitreus sıvısında artmış oksidatif stres ve antioksidan sistem fonksiyonlarında azalma olduğunu gösterdik.Proliferatif vitreoretinopatinin tedavisinde günümüzde en sık kullanılan yöntem cerrahi olsa da yaptığımız çalışma gelecekte PVR gelişimini yavaşlatacak medikal tedaviler için yol gösterici olabilir.Proliferatif vitreoretinopatinin etyopatogenezinde oksidatif stres ve antioksidan sistemin rolü konusunda daha kapsamlı daha geniş hasta serileri içeren, diğer risk faktörlerinin de çalışıldığı daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Glaser BM, Lemor M. Pathobiology of Proliferative Vitreoretinopathy. Ryan SJ (editor). Retina 2nd ed. St Lous, CV Mosby, 1994: 2249-2263

2. Miller B, Miller H, Patterson R, Ryan SJ. Effect of vitreous on retinal wound healing. Arch Ophthalml 1986; 104: 281- 285

3. Peyman GA, Shulman JA (edıtors). Vitreous Substitutes. East Norwalk, Appleton and Lange, 1995: 1-52

4. Scott JD. Pathogenesis of prolifeative vitreoretinopathy with analisis of events leading to recurrent retinal detachment. Heimann K, Wiedemann P. (editors): Proliferative Vitreoretinopathy. Heilderberg, Kaden, 1989: 150-153

5. Weller M, Wiedemann P, Heimann K. Proliferative vitreoretinopathy. Is it anything more than wound healing at the wrong place? Int Ophthalmol 1990; 14: 105- 117

6. Wiedemann P, Weller M. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy. Acta Ophtalmol 1988; 189: 3- 15

7. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol 1995; 79:953-960.

8. Havener, WH: Massive vitreous retraction. Ophthal Surg 1973;4:22-67

9. Tolentino FI, Schepens CL, Freeman HM. Massive preretinal retraction: A biomicroscopic study. Arch Ophthalmol 1967;78: 16-22

10.Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of Intraocular Proliferations With Intravitreal Steroids Am Opth Soc 1979; 77: 171-180

11. The Retina Society Terminology Commitee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1983;90: 121-125

12. Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. Prog Retin Eye Res 2002; 21: 127-144

13. O'dwyer PA, Akova YA. (editörler). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2011: 611-645

14. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy- developments in adjunctive treatment and retinal pathology. Eye 2002; 16: 369-374

15. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2013) 251:725–732 DOI 10.1007/s00417-012-2113-6

16. Ryan SJ. Traction retinal detachment. XLIX Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1993; 115

17. Newel WF: Ophthalmology Principles and Concepts, The C.V,Mosby Company. 7 th ed. 1992;23-31

18. Aydın P, Akova YA. (editörler). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara 2001: 339-366

19. Federman JL, Gouras P. Retina and Vitreus, chapter 2: Anatomy. Podos SM and Yanoff M. (editors). Textbook of Ophthalmology, Mosby, 1994: 1-19

20. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Second Edition, St. Louis: Mosby, 2004

21. Karaçorlu SA, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 559-586

22. O'dwyer PA, Akova YA (editörler). Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2011: 513-535

23. Riordan-Eva P, Whitcher JP. Vaughan&Asbury's General ophthalmology. Anatomy&embryology of the eye. 17. Baskı, USA: McGraw-Hikk Companies, 2008

24. Sobacı G, Vitreusun Anatomi, Embriyoloji, Biyokimya, Histoloji, Fizyoloji ve Patofizyolojisi, Özçetin H (Ed). Vitreoretinal Cerrahi. İstanbul: Scala Basım Yayım, 2005: 1-17

25. Aydın P, Akova YA. (editörler). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara 2001: 339-366

26. Peyman AG, Meffort AS, Conway MD. Vitreoretinal Cerrahi Teknikleri. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H, Şentürk F. (Çeviri editörleri). İstanbul Hayat TıpKitapçılık Yayınları, 2008

27. Zayed A, Mostafa S. Retinal detachment. Past, present, and future. Bull Ophthalmol SocEgypt. 1976:69(73):353 60

28. Ronald GM, Wilkinson CP, Thomas AR. History of Retinal Detachment Surgery. RetinalDetachment. Mosby Company. 1990:243-323

29. Kanski JJ: Retinal Detachment. Clinical Ophthalmology (Third Edition): 1997:312- 326

30. Albert, D.M. & Jacobiec, F.A. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000

31. Wilkinson CP:Rhegmatogenous retinal detachment: In Yanoff M, Duker JS editors. Ophthalmology.1999: 39:1-8

32. Marmor MF: Mechanisms of retinal adhesiveness. In Marmor MF, Wolfensberger TJ: Theretinal pigment epithelium. Oxford University Press. New York, Ox-ford, 1998: 392-405

33. Regillo CD, Benson WE: Retinal detachment, diagnosis and management. LippincottRaven, Philadelphia, New York, 1998: 1-13

34. Haimann MH, Burton TC, Brown CK: Epidemiology of retinal detachment. ArchOphthalmol 1982, 100:289-92

35. Stark WJ, Maumenee AE, Fagadau W, Datiles M, Baker CC, Worthen D, Klein P, Auer C:Cystoid macular edema in pseudophakia, Surv Ophthalmol 28(suppl):442- 451, 1984

36. Brod RD, Flynn HW, Lightmann DA: Asymptomatic rhegmatogenous retinal detachments. ArchOphthalmol. 1995: 113: 1030-1032

37. Wilkinson CP: Rhegmatogenous retinal detachment: In Yanoff M, Duker JS ditors. Ophthalmology.1999: 39: 1-8

38. Chignell AH, Wong D: Management of vitreoretinal diseases: A Surgical Approach. Springer 1998: 10-45

39. Kroll AJ, Machemer R:Experimental retinal detachment in the owl monkey. Electron microscopy of theretina and pigment epithelium. Am J Ophthalmol. 1968: 66: 410- 427

40. Green WR. Retina In: Spencer WH, ed. Ophthalmic pathology. An atlas and textbook, Vol.2.Philadelphia: WB Saunders. 1985: 905-913

41. Ryan, Stephen J. Ogden,T. Schachat A., Murphy R., Glaser B. Retina . St Louis, Mosby 3 rd edit 2000

42. American Academy of Ophthalmology. The repair of rhegmatogenous retinal detachment. Ophthalmology. 1996: 103: 1313-1324

43. Burk A, Burk R: Augenheilkunde. Georg Tieme verlag Stuttgart, 1996,P:248

44. Marmor MF: Structure, function and disease ofthe retinal pigment epithelium. in Marmor MF. Wolfensberger TJ: The retinal pigment epithelium. Oxford University Press, New York, Oxford, 1998, P: 3-9.

45. Kain HL: A new model for examining chorioretinal adhesion experimentally. Arch Ophthalmol 1984, 102:608-611.

47. Hageman G, Marmor MF, Yao XY, Johnson LV: The interphotoreceptor matrix mediates primate retinal adhesion: Arch Ophthalmol 1995, 113:655-660.

48. 58.Pederson JE, Cantrill HL, Cameron JD: Experimental retinal detachment. II.Role of the vitreus. Arch Ophthalmol 1982, 100:1155-1159.

49. Regillo CD, Benson WE: Retinal detachment, diagnosis and management. Lippincott Raven, Philadelphia, New York, 1998, P: 1-13.28. Eldred GE. Lipofuscin and other lysosomalstorage deposits in the retinalpigment epithelium. In Marmor MR, Wolfensberger TJ (eds). TheRetinalPigment Epithelium. New York, Oxford University Press, 1998:651–668

50. Winslow RL, Tasman W: Juvenile rhegmatogenous retinal detachment. Trans Am AcadOphthalmol Otolaryngol 1978, 85:607.

51. Delori F, Pomerantzeff O, Cox MS: Deformation of the globe under high-speed impact: itsrelation to contusion injuries. Invest Ophthalmol 8:290, 1969.

52. Weidenthal DT, Schepens CL: Peripheral fundus changes associated with ocularcontusion. Am J Ophthalmol 62:465, 1966.

53. Johnston PB: Traumatic retinal detachment. Br J Ophthalmol 75:18, 1991.

54. Hagler WS, North AW: Retinal dialysis and retinal detachment. Arch Ophthalmol 79:376,1968.

55. Cox MS, Freeman HM: Retinal detachment due to ocular penetration. I. Clinicalcharacteristics and surgical results. Arch Ophthalmol 96:1354, 1978.

56. Ovalı T: Retina Dekolmanı. Nobel Kitabevi. İstanbul. 2001.

57. Foos RY: Zonular traction tufts of the peripheral retina in cadaver eyes, Arch Ophthalmol82:620-632, 1969.

58. Spencer LM, Foos RY, Straatsma BR: Enclosed bays of the ora serrata: relationship to retinal tears, Arch Ophthalmol 83:421-425, 1970.

59. Spencer LM, Foos RY, Straatsma BR: Meridional complexes and associated abnormalitiesof the peripheral retina, Am J Ophthalmol 70:697-713, 1970.

60. Rutnin U, Schepens CL: Fundus appearance in normal eyes. II. The standard peripheralfundus and developmental variations, Am J Ophthalmol 64:840-852, 1967.

61. Schepens CL: Retinal detachment and aphakia. Arch Ophthalmol 1951, 45:1.

62. Haimann MH, Burton TC, Brown CK: Epidemiology of retinal detachment. ArchOphthalmol 1982, 100:289-92.

63. Stark WJ, Maumenee AE, Fagadau W, Datiles M, Baker CC, Worthen D, Klein P, Auer C:Cystoid macular edema in pseudophakia, Surv Ophthalmol 28(suppl):442-451, 1984.

64. McPherson AR, O'Malley RE, Bravo J: Retinal detachment following late posteriorcapsulotomy, Am J. Ophthalmol 1983, 95:593-597.

65. Javitt JC, Tielsch JM, Canner JK, et al: Increased risk of retinal complications associatedwith Nd-YAG laser capsulotomy. Ophthalmology. 1992;99:1487-79.

66. Duker JS. In: Steinert, ed. Cataract surgery: Technique, complications, and management, Ch 37. Philadelphia: Saunders; 1995:434-8. Retina and Vitreous:257-62.

67. Akbatur H: Vitreus Hastalıkları. Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi. 2001; 339-66.

68. Glaser BM, Lemor M. Pathobiology of proliferative vitreoretinopathy, in Ryan SJ (editor). Retina. Second edition, St Louis: CV Mosby 1994; 2249-2263.

69. Wilkinson CP, Rice TA, Michels RG. Retinal detachment. Second edition, Mosby Company 1997: 678-677.

70. Peyman GA, Schulman JA. Intravitreal Surgery. Appleton and Lange. USA 1994;13: 587-629.

71. Campochiaro PA, Glaser BM. Mechanism involved in retinal pigment epithelial cell chemotaxis. Arch Ophthalmol 1986;104: 277-280.

72. Wilkins KB, Kulwin DR. Wound healing. Ophthalmology 1979; 86: 507-510.

73. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Second Edition, St. Louis: Mosby, 2004.

74. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy and retinal degeneration. Surv Ophthalmol 1992; 36: 373-384.

75. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol 1995; 79: 953-960.

76. Elner SG, Elner VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Curr Eye Res 1995; 14: 1045-1053.

77. Limb GA, Little BC, Meager A, Ogilvie JA, Wolstencroft RA, Franks WA, et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. Eye 1991; 5: 686-693.

78. Abrams G, Glazer L. Proliferative vitreoretinopathy, in Freeman WR (editor). Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy. New York: Raven Press Ltd, 1993: 279-297.

79. 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.

80. Scott JD. Pathogenesis of PVR with analysis of events leading to recurrent retinal detachment, in Heimann K, Wiedemann P (editors). Proliferative Vitreoretinopathy. Heidelberg: Kaden, 1989: 150-153.

81. Goldaracena MB, Pastor JC, Saornil MA, García Layana A, De la Fuente F. Creacion de un modelo eficaz de VRP. Arch Soc Esp Oftalmol 1994; 67: 127-134.

82. Ryan SJ. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. Am J Ophthalmol 1985; 100: 188-193.

83. O'dwyer PA, Akova YA. (editörler). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2011: 611-645.

84. Sethi CS, Bailey A, Luthert PJ, Chong NHV. Matix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. Br J Ophthalmol 2000; 84: 654-666.

85. Kon CH, Occleston NL, Charteris D, Daniels J, Aylward GW, Khaw PT. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 1524-1529.

86. The Retina Society Terminology Commitee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1983; 90: 121-125.

87. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: An overeview. Surv Ophthalmol 1998; 43:3-18.

88. The Silicone Study Group. Proliferative Vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1985; 99: 593-595.

89. 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.

90. Machemer R, Aaberg TM, Freeman M. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoetinopathy. Am J Ophthalmol 1991; 112: 159-165.

91. 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.

92. Machemer R, Lagua H. Pigment epithelium proliferation in retinal detachment. Am J Ophthalmol 1975;80: 1-23.

93. Lean SJ: Proliferative vitreoretinopathy. In: Ryan SJ and Wilkonson CP eds. Principles and practice of Ophthalmology. WB Saunders Company. 1994; 1110-1121.

94. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: An overeview. Surv Ophthalmol 1998; 43: 3- 18.

95. Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 1997; 115: 237-241.

96. Pastor JC, de la Rua ER, Martin F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology: Progress Retinal Eye Res 2002;21: 127-144.

97. Campochiaro PA, Bryan JA, Conway BP, Jaccoma EH. Intravitreal chemotactic and mitogenic activity. Implication of blood-retinal barrier breakdown. Arch Opthalmol l986; 104: 1685-1687.

98. Campochiaro PA, Gaskin HC, Vinores SA. Retinal cryopexy stimulates traction retinal detachment formation in the presence of an ocular wound. Arch ophthalmol 1987; 105: 1567-1570.

99. Campochiaro PA, Kaden IH, Vidaiurri-Leal J, Glaser BM. Cryotherapy enhances intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. Arch ophthalmol 1985; 103: 434-436.

100. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B. Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. Ophthalmology 1987; 94: 327-332.

101. Singh AK, Glaser BM, Lemor M, Michels RG. Gravity-dependent distribution of retinal pigment epithelial cells dispersed into the vitreous cavity. Retina 1986; 6: 77- 80.

102. Charles S. Vitreous Microsurgery. Baltimore: Williams& Wilkins, 1981.

103. Machemer R, Surgical aproaches to subretinalstrands. Am J Ophthalmol 1980; 90: 81-85.

104. Glaser BM. Surgery for proliferative vitreoretinopathy, in Ryan SJ (editor). Retina. Second edition, St Louis: CV Mosby, 1994: 2265-2280.

105. Chang S, Lincoff H, Özmert E, Weinberger D, Maris PJG. The management of retinal detachment with moderate PVR. Freeman HM, Tolentino Fi (editors). Proliferative Vitreoretinopathy (PVR). New York: Springer-Verlag, 1989: 54-59.

106. Glaser BM. Treatment of giant retinal tears combined with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1986; 93: 1193-1197.

107. Abrams GW. Retinotomies and retinectomies. Ryan SJ (editor). Retina. Vol 3. St Louis: Mosby, 1989: 317-346.

108. Hanneken AM, Michels RG. Surgical treatment of PVR. Freeman HM, Tolentino FI (editors). Proliferative Vitreoretinopathy (PVR). New York: Springer Verlag, 1988: 60-69.

109. Aaberg TM. Management of anterior and posterior proliferative vitreoretinopathy. XLV. Edward Jackson memorial lecture. Am J Ophthalmol 1988; 106: 519-532.

110. Fynn HW Jr, Davis JM, Parel JM, Lee WG. Applications of a cannulated extrusion needle during vitreoretinal microsurgery. Retina 1988; 8: 42- 49.

111. Tolentino FI, Freeman HM. Management of posterior PVR. Freeman HM, Tolentino FI (editors). Proliferative Vitreoretinopahy (PVR). New Yok: Springer Verlag, 1988: 46-53.

112. Yoshizumi MÖ, Kreiger AF, Sharp DM. Massive peri-retinal proliferation following prophylactic treatment of retinal breaks. Trans Ophthalmol Soc NZ 1983; 35: 33-36.

113. Lucke KH, Foerster MH, Laqua H. Long-term results of vitrectomy and silicone oil in 500 cases of complicated retinal detachments. Am J Ophthalmol 1987; 104: 624- 633.

114. Yeo JH, Glaser MB, Michels RG. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. Ophthalmology 1987; 94: 1109-1113.

115. Acar MA, Ünlü N, Hazirolan D, Demir MN, Üney GÖ, Örnek F. Conventional surgery for complicated retinal detachment in silicone oil-filled eyes. Eur J Ophthalmol 2011; 21: 290-295.

116. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Oil Study Report 2. Arch Ophthalmol 1992; 110: 780-792.

117. Vitrectomy with silicone oil or sulfhur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. Arch Ophthalmol 1992; 110: 770-779.

118. McCuen BW 2nd, de Juan E Jr, Landers MB 3rd, Machemer R. Silicone oil in vitreoretinal surgery. Part 2: Results and complications. Retina 1985; 5: 198-205.

119. Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. Ophthalmology 1988; 95: 870-876.

120. Lucke KH, Laqua H. Silicone Oil in the Treatment of Complicated Retinal Detachments. Berlin: Springer-Verlag, 1990.

121. Gonvers M. Temporary silicone oil tamponade in the management of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1985; 100: 239- 245

122. Chang S, Coleman DJ, Lincoff H, Wilcox LM Jr, Braunstein RA, Maisel JM. Perfluoropropane gas in tha management of proliferative vitreoretinopathy, Am J Ophtholmol 1984; 98: 180-188.

123. Cox MS, Trese MT, Murphy P. Silicone oil for advanced proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1986; 93: 646-650.

124. de Bustros S, Michels RG. Surgical treatment of retinal detachments complicated by proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1984; 98: 694-699.

125. Gonvers M. Temporary use of intraocular silicone oil in the treatment of detachment with massive periretinal proliferation. Preliminary report, Ophthalmologica 1982; 184: 210-218.

126. Grey RH, Leaver PK. Silicone oil in the treatment of massive preretinal retraction. I. Results in 105 eyes. Br J Ophthalmol 1979; 63: 355-360.

127. Hanneken AH, Michels RG. Vitrectomy and scleral buckling methods for proliferative vitreoretinopathy. Ophtholmology 1988; 95: 865-869.

128. Ho PC, McMeel JW. Retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy: Surgical results with scleral buckling, closed vitrectomy, and intravitreous air injection. Br J Ophthalmol 1985; 69: 584-587.

129. Ruhmann AG, Berliner DL. Effect of Steroids on Growth of Mouse Fibroblasts in Vitro. *Endocrinology.* May 1965;76:916-927.

130. Guo CM, Wang YS, Hu D, et al. Modulation of migration and Ca2+ signaling in retinal pigment epithelium cells by recombinant human CTGF. *Curr Eye Res.* Oct 2009;34(10):852-862.

131. Chandler DB, Rozakis G, de Juan E, Jr., Machemer R. The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* Jun 15 1985;99(6):686-690.

132. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol.* Sep 2000;84(9):1064-1067.

133. Sadaka A, Giuliari GP. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1325-1333.

134. E. B, G G. Proliferatif Vitreoretinopati Tedavisinde Yeni Deneysel Ajanlar. *Retina Vitreus.* 2004;12:9.

135. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, et al. The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res.* Jun 2000;20(6):447-453.

136. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Keefe K, et al. The effect of prinomastat (AG3340), a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, on posttraumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res.* Jan-Feb 2001;33(1):20-23.

137. Schubert CA, Kimura H, Spee C, et al. Retrovirus-mediated transfer of the suicide gene into retinal pigment epithelial cells in vitro. *Curr Eye Res.* Jul 1997;16(7):656-662.

139. Baudouin C, Ettaiche M, Imbert F, Droy-Lefaix MT, Gastaud P, Lapalus P. Inhibition of preretinal proliferation by free radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. *Exp Eye Res.* Dec 1994;59(6):697-706.

140. Baudouin C, Imbert F, Ettaiche M, Gastaud P. Evaluation of antiproliferative effects of the somatostatin analogue somatuline in a rabbit model of traction retinal detachment. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(4):357-365.

141. Capeans C, Pineiro A, Pardo M, et al. Role of inhibitors of isoprenylation in proliferation, phenotype and apoptosis of human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Mar 2001;239(3):188-198.

142. Handa JT, Murad S, Jaffe GJ. Inhibition of cultured human RPE cell proliferation and lysyl hydroxylase activity by hydroxy derivatives of minoxidil. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Feb 1994;35(2):463-469.

143. Hoffman S, Gopalakrishna R, Gundimeda U, et al. Verapamil inhibits proliferation, migration and protein kinase C activity in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* Jul 1998;67(1):45- 52.

144. Kahler CM, Kieselbach GF, Reinisch N, Troger J, Gottinger W, Wiedermann CJ. Fibroblast growth-promoting activity in proliferative vitreoretinopathy: antagonism by acetylsalicylic acid. *Eur J Pharmacol.* Sep 12 1994;262(3):261-269.

145. Spraul CW, Kaven CK, Kampmeier JK, Lang GK, Lang GE. Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. *Curr Eye Res.* Dec 1999;19(6):483-490.

146. Imai K, Loewenstein A, Koroma B, Grebe R, de Juan E, Jr. Herbimycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* May 2000;238(5):440-447.

147. Larrosa JM, Veloso AA, Jr., Leong FL, Refojo MF. Antiproliferative effect of intravitreal alpha-tocopherol and alpha-tocopheryl-acid-succinate in a rabbit model of PVR. *Curr Eye Res.* Oct 1997;16(10):1030-1035.

148. Tahara YR, Sakamoto TR, Oshima YR, et al. The antidepressant hypericin inhibits progression of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res.* Oct 1999;19(4):323-329.

149. Yoon HS, Rho SH, Jeong JH, Yoon S, Yoo KS, Yoo YH. Genistein produces reduction in growth and induces apoptosis of rat RPE-J cells. *Curr Eye Res.* Mar 2000;20(3):215-224.

150. de Souza OF, Sakamoto T, Kimura H, et al. Inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy in rabbits by suramin. *Ophthalmologica.* 1995;209(4):212-216.

151. Ito S, Sakamoto T, Tahara Y, et al. The effect of tranilast on experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Aug 1999;237(8):691-696.

152. Lei H, Velez G, Cui J, et al. N-acetylcysteine suppresses retinal detachment in an experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *The American journal of pathology.* Jul 2010;177(1):132-140.

153. Machado RA, Casella AM, Malaguido MR, Oguido AP. [Experimental study of vitreoretinal proliferation inhibition by the use of hypericin]. *Arq Bras Oftalmol.* Sep-Oct 2009;72(5):650-654.

154. Halliwell B.Reactive oxygen species in living system: Source, biochemistry and role in human disease Am J Med 1991 91:14-21

155. Cheeseman KH,Slater TF.An introduction to free radical biochemestry.Br Med Bull 1993; 49:481-493

156. Gutteridge JMC.Lipid peroxidation and antioxidans as biomarkers of tissue damage.Clin Chem 1995;41:1819-1828

157. Fridovich I. Superoxide radical: An endogeneus toxicant. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:239-257

158. Halliwell B, Grootveld M.The measurement of free radical reactions in humans.FEBS Lett 1987;213:9-14

159. Chalmers RL.Hydrogen peroxide in anterior segment physiology:A literature review. Optom Vis Sci 1989;66:796-803

160. Freman BA,Crapo JD.Biology of disease free radicals and tissue injury.Lab Invest 1982;47:412-426

161. Reiter RJ.Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging. FASEB J 1995;9:526-533

162. Behding A, Svenson B,Marklund SL, Karlsson K.Superoxide dismutase ısoenzymes in the human eye.Invest ophthalmol Vis. Sci 1998; 39:471-475

163. Jacques J,Chylack LT,McGrandy RB,Hatrz SC.Antioksidant status in person with and without senile cataract.Arch ophthalmol 1988;106:337-340

164. Goth L. Determination of catalase enzyme activity in human tissue by proggamable polarograph. Hung Sci Instrum 1982;53:43-46

165. Christen WG. Antioxidants and eye disease. Am J Med 1994; 97:14-17

166. Delamere NA. Ascorbic acid and the eye. In:Harris JR,ed.*Subcelluler biochemistry.Volume 25:Ascorbic acid :Biochemistry and Biomedical Cell Biology.*New York:Plenum Press;1996:313-329

167. Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas.Invest Ophthalmol Vis Sci.1997 Aug;38(9):1802-11.

168. Mayne ST. Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. FASEB J.1996 May;10(7):690-701.

169. Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005;192(2):656–7.

170. Yeni E, Gulum M, Selek S, et al. Comparison of oxidative/antioxidative status of penil corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. Int J Impot Res 2005;17(1):19–22.

171. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. Acta Neuropsychiatr 2004;16(4):200–3

172. Altan N, Dincel AS, Koca C. Diabetes mellitus and oxidative stress. Turk J BiolBiochem 2006;31(2):51–6

173. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactivemetabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol 2004;286(3):R431–44.

174. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004; 37(4):277–85.

175. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38(12):1103–11

176. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clin Sci 1993;84:407 – 12.

177. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. J Clin Pathol 2001;54(5):356 – 61.

178. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of ‘‘antioxidant power’’: the FRAP assay. Anal Biochem 1996;239:70 – 6.

179. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant capacity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. Methods Enzymol 1999;299:15 – 27.

180. Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. Methods Enzymol 1994;234:279 – 93.

181. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radic Biol Med 1999;26:1231 – 7.

182. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas E. A new automated method for the determination of the total antioxidant capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. BMC Clin Pathol 2002;28(2):3.

183. Schlesier K, Harwat M, Bo¨hm V, Bitsch R. Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods. Free Radic Res 2002; 36(2):177 – 87.

184. Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. Scand J Clin Lab Invest 2002;62(3):231 – 6.

185. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. Free Radic Biol Med 1999;27:1173 – 81.

186. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med 2000;29(11):1106 – 14

187. Lindschinger M, Nadlinger K, Adelwohrer N, et al. Oxidative stress: potential of distinct peroxide determination systems. Clin Chem Lab Med 2004;42(8):907–14

188. Esen Savas ,Nur Aksoy,Yavuz Pehlivan,Zeynel Abidin Sayiner,Zeynel Abidin Öztürk,Suzan Tabur,Mustafa Örkmez,Ahmet Mesut Onat. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. Wien Klin Wochenschr (2014) 126:341–346

189. Homocysteine Levels and Oxidative Stress Parameters in Patients With Adult ADHD. İbrahim Fatih Karababa, Sermin Nur Savas, Sehabettin Selek, Erdinc Cicek, Esra Ismet Cicek, Mehmet Asoglu, Huseyin Bayazit, Hasan Kandemir, Mahmut Kati, and Turgay Ulas. Journal of Attention Disorders 2014; 1 –7

190. Amar Nagila1,Thinnakorn Permpongpaiboon,Soontharee Tantrarongroj, Pornwalee Porapakkham, Kultira Chinwattana, Sara Deakin, Sureerut Porntadavity. Effect of atorvastatin on paraoxonase1 (PON1) and oxidative status. Pharmacological Reports 2009;61:892-896

191. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. Int J Cardiol. 2005;100:61–4.

192. Varma SD, Chand D, Sharma YR, Kuck JF, Richards RD (1984) Oxidative stress on lens and cataract formation—role of light and oxygen. Curr Eye Res 3:35–57

193. Varma SD, Kovtun S, Hegde KR (2011) Role of ultraviolet irradi- ation and oxidative stress in cataract formation—medical preven- tion by nutritional antioxidants and metabolic agonists. Eye Contact Lens 37:233–245

194. Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB (2010) Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. Ophthalmic Res 44:155–165

195. Yang Y, Hayden MR, Sowers S, Bagree SV, Sowers JR (2010) Retinal redox stress and remodeling in cardiometabolic syndrome and diabetes. Oxidative Med Cell Longev 3:392–403

196. Yamagishi S, Matsui T (2011) Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. Curr Pharm Biotechnol 12:362–368.

197. Lopes de Faria JB, Silva KC, Lopes de Faria JM (2011) The contribution of hypertension to diabetic nephropathy and retinop- athy: the role of inflammation and oxidative stress. Hypertens Res 34:413–422

198. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Asmoniene V, Zaliuniene D, Jasinskas V (2010) Factors determining age-related macular de- generation: a current view. Medicina (Kaunas) 46:89–94

199. Kaarniranta K, Salminen A, Haapasalo A, Soininen H, Hiltunen M (2011) Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? J Alzheimers Dis 24:615–631

200. Ding X, Patel M, Chan CC (2009) Molecular pathology of age- related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 28:1–18

201. Roh MI, Murakami Y, Thanos A, Vavvas DG, Miller JW (2011) Edaravone, an ROS scavenger, ameliorates photoreceptor cell death after experimental retinal detachment. Invest Ophthalmol Vis Sci 52:3825–3831

202. Mantopoulos D, Murakami Y, Comander J, Thanos A, Roh M, Miller JW, Vavvas DG (2011) Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) protects photoreceptors from cell death after experimen- tal retinal detachment. PLoS One 6:e24245

203. Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, Morizane Y, Kayama M, Debouck CM, Hisatomi T, Miller JW, Vavvas DG (2010) Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis. PNAS 107(50):21695–21700

204. Dilsiz N, Sahaboglu A, Yildiz MZ, Reichenbach A (2006) Protective effects of various antioxidants during ischemia- reperfusion in the rat retina. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244:627–633

205. Hildeman DA (2004) Regulation of T- cell apoptosis by reactive oxygen species. Free Radic Biol Med 15;36:1496– 1504

206. Sugawara T, Chan, PH (2003) Reactive oxygen radicals and pathogenesis of neuronal death after cerebral ischemia. Antioxid Redox Signal 5:597–607

207. Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M, Carre C, Braquet P (1991) Ischemia and reperfusion-induced histologic changes in the rat retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:1471–1478

208. Siu AW, Reiter RJ, To CH (1998) The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. J Pineal Res 24:239–244

209. Siu AW, Reiter RJ, To CH (1999) Pineal indoleamines and vitamin E reduce nitric oxide-induced lipid per-oxidation in rat retinal homogenates. J Pineal Res 27:122–128

210. Huster D, Hjelle OP, Haug FM, Nagelhus EA, Reichelt W, Otterson OP (1998) Subcellular compartmenta- tion of glutathione and glutathione precursors. A high resolution immuno- gold analysis of the outer retina of guinea pig. Anat Embryol (Berl). 198:277–287

211. Huster D, Reichenbach A, Reichelt W (2000) The glutathione content of ret- inal Müller (glial) cells: effect of pathological conditions. Neurochem Int 36:461–469

212. Paasche G, Huster D, Reichenbach A (1998) The glutathione content of ret- inal Müller (glial) cells: the effects of aging, and of application of free radical scavengers. Ophthalmic Res 30:351– 360

213. Pow DV, Crook DK (1995) Immuno- cytochemical evidence for the presence of high levels of reduced glutathione in radical glial cells and horizontal cells in the rabbit retina. Neurosci Lett 193:25– 28

214. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39:44–84.

215. Cicik E, Tekin H, Akar S, Ekmekci OB, Donma O, Koldas L, et al. Interleu-kin-8, nitric oxide and glutathione status in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmic Res. 2003;35:251–5.

216. Liang FQ, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mecha- nism for RPE aging and age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2003;76:397–403.

217. Artem'eva OV, Samoilov AN, Zhernakov SV. Proliferative vitreoretin- opathy: modern view on etiology and pathogenesis. Vestn Oftalmol. 2014;130:67–71.

218. Ko JA, Sotani Y, Ibrahim DG, Kiuchi Y. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the effects of oxidative stress on human retinal pigment epithelial cells. Cell Biochem Funct. 2017;35:426–32.

219. Shen Z, Shao J, Dai J, Lin Y, Yang X, Ma J, et al. Diosmetin protects against retinal injury via reduction of DNA damage and oxidative stress. Toxicol Rep. 2016;3:78–86.

220. Du L, Chen J, Xing YQ. Eupatilin prevents H_2O_2-induced oxidative stress and apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. Biomed Pharma- cother. 2017;85:136–40.

221. El-Ghrably IA, Dua HS, Orr GM, Fischer D, Tighe PJ: Intravitreal invading cells contribute to vitreal cytokine milieu in proliferative vitreoretinopathy. Br J Ophthalmol 2001;85: 461–470.

222. Becquet F, Courtouis Y, Goyreau O: Nitric oxide in the eye: Multifaceted roles and diverse outcomes. Surv Ophthalmol 1997;42:71–82.

223. Schaeffer G, Wascher TC, Kostner GM, Graier WF: Alternations in platelet calcium signalling in diabetic patients is due to increased forma- tion of superoxide anions and reduced nitric oxide production. Diabetologia 1999;42:167–176.

224. Xin Hu et al. Scutellarin protects human retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide (H_2O_2) induced oxidative damage Cell Biosci (2019) 9:12

225. Zhang et al Cell Physiol Biochem 2018;46:1704-1715

226. Huang, W., Li, G., Qiu, J., Gonzalez, P., & Challa, P. (2013). *Protective Effects of Resveratrol in Experimental Retinal Detachment. PLoS ONE, 8(9), e75735.*doi:10.1371/journal.pone.0075735