T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BEYOĞLU GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

REGMATOJEN RETİNA DEKOLMAN HASTALARINDA VİTREUS VE SUBSİLİKON SIVILARINDA İNFLAMATUAR SİTOKİN VE OKSİDATİF STRES DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Erdem Erdoğdu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BEYOĞLU GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

REGMATOJEN RETİNA DEKOLMAN HASTALARINDA VİTREUS VE SUBSİLİKON SIVILARINDA İNFLAMATUAR SİTOKİN VE OKSİDATİF STRES DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Erdem Erdoğdu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şehnaz Özçalışkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT vi
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER..... 3
GEREÇ VE YÖNTEM 28
BULGULAR 31
TARTIŞMA 40
SONUÇLAR 44
KAYNAKLAR..... 45
ÖZGEÇMİŞ 53

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecimiz boyunca iyi bir şekilde eğitim almamız için elinden geleni yapan, bizlere daha iyi şartlar sağlamaya çalışıp, ihtiyacımız olduğunda her zaman destek olan ve hastanemizi daha da büyütüp profesyonel bir hizmet ve eğitim merkezi haline getiren değerli hocamız Prof. Dr. Muhittin Taşkapılı'ya;

Asistanlığımın başından beri hayranlıkla takip ettiğim ve bana eğiticiliği ve hoca duruşuyla her zaman örnek olan, hayata dair ve akademik anlamda çok şey öğrendiğim, ülkemizin birçok başarılı göz doktorunun yetişmesinde emeği olan saygıdeğer Prof. Dr. Tekin Yaşar'a;

Benim için Beyoğlu'nun en büyük şanslarından, bilgisi ve tecrübesi ile her zaman bizleri şaşırtıp, kendine hayran bırakan, asistanlık sürecim boyunca ihtiyacım olduğunda hep yanımda olup, destek veren ve önümü açan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve duyacağım, sevgili hocam Prof. Dr. Özgür Artunay'a

Ona karşı sevgimi ve saygımı burada yer alan bir paragrafa sığdırmam asla mümkün değil ama şu bir gerçek ki, Beyoğlu'nun en temel ve en değerli taşı, benim için ve herkes içinde böyle olduğunu düşünüyorum, tabi bundan sonra da böyle olacağını bilmek gelecek nesiller adına beni mutlu ediyor, emeğini asla ödeyemeyeceğimiz değerli hocam Prof. Dr. Çiğdem Altan'a

Asistanlığımın başından beri beni hep sahiplenen, çok şey öğrendiğim, akademik duruşuna, bilgisine hep hayran olduğum, tez sürecimi kolaylaştıran sevgili hocam Doç. Dr. Şehnaz Özçalışkan'a

Tez sürecimde emeği geçen tüm retina doçentlerine, uzmanlarına, hemşirelerine ve personellerine;

Akademik olarak yetişmemde emeği çok büyük olan her yayınımda imzaları olacak değerli hocalarım Doç. Dr. Neşe Alagöz'e ve Doç. Dr. Cengiz Alagöz'e

Asistanlık sürecimde hep yanımda olan bana destek olan çalışmaktan keyif aldığım Doç. Dr. Nilay Kandemir Beşek'e, Doç. Dr. Ahmet Kırgız'a, ve Doç. Dr. Aslı İnal'a, Op. Dr. Ferah Özçelik'e

Ayrıca bana retina dergisinde Prof. Dr. Özgür Artunay ile yayın yapma fırsatı veren Doç Dr. Funda Ebru Aksoy'a

Kendine, bilgi ve tecrübesine güvenen bir uzman hekim olarak yetişmemde emeği geçen, parçası olmaktan büyük gurur duyduğum ve duyacağım, tüm Beyoğlu Göz Ailesine;

İlkokuldan bugünlere kadar, koşulsuz, şartsız en büyük maddi ve manevi desteği veren canım babama, abime ve diğer aile fertlerime;

Bu günlere gelmemde ise en büyük emeği veren, en zor zamanlarımda yanımda olan, en iyi arkadaşım, dostum, sırdaşım, yanımda olmasını çok istediğim, canımın içi, kıymetlim, biricik meleğim, rahmetli Anneme;

En içten teşekkür, sevgi ve saygılarımla…

Dr. Erdem ERDOĞDU

KISALTMALAR

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

AVD: Arka vitre dekolmanı

EDI-OKT: Yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ELISA: Enzime bağlı immünosorbent assay

GİB: Göz içi basıncı

IL-1β: İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin 6

IL-6R: İnterlökin-6 reseptörü

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

IP-10: İnterferon gama ile uyarılan protein 10

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

OKT: Optik koherens tomografi

OSI: Oksidatif stres indeks

PPV: Pars plana vitrektomi

PR: Pnömatik retinopeksi

PVR: Proliferatif vitreoretinopati

RD: Retina dekolmanı

RPE: Retina pigment epiteli

RRD: Regmatojen retina dekolmanı veya yırtıklı retina dekolmanı

TAS: Total antioksidant status

TNF-α: Tümör nekroz faktörü- α

TOS: Total oksidant status

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: PVR sınıflamasını gösteren tablo
Tablo 2: Preoperatif ve postoperatif görme keskinliği karşılaştırması
Tablo 3: Hastaların oküler ve demografik özellikleri
Tablo 4: Vitröz sıvı ile subsilikon sıvında TAS, TOS, OSI ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması
Tablo 5: Hastaların 1. ve 3. ay SMK ve koroid kalınlık değişimlerinin subsilikon sıvıda incelenen parametrelerle korelasyonun gösterilmesi
Tablo 6: Birinci ve üçünü ay flare ölçümlerinin karşılaştırılması
Tablo 7: Hastaların 1. ve 3. ay flare ölçüm değişimlerinin subsilikon sıvıda incelenen parametrelerle korelasyonun gösterilmesi

Grafik 1: SMK ölçümlerinin zamana göre değişimi
Grafik 2: Koroid kalınlığı ölçümlerinin zamana göre değişimi
Grafik 3: Flare ölçüm değerlerinin patolojik ve kontrol gözlerinde zamana göre değişimi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Göz gelişiminin erken aşamalarını gösteren çizimler
Şekil 2: Retina bileşenlerinin gösterildiği histolojik kesit ve çizim
Şekil 3: Makula bölümleri ve optik diski gösteren fundus fotoğrafı
Şekil 5: Normal genç vitreus jeli ve ilişkili yapıları
Şekil 6: Lincoff kuralları
Şekil 7: Pnömatik retinopeksinin şematik gösterilmesi
Şekil 8: Vitrektominin şematik gösterimi
Şekil 9: Posterior proliferatif vitreoretinopati gösterimi
Şekil 10. Yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi B mod tarama görüntüsü

ÖZET

Regmatojen Retina Dekolman Hastalarında Vitreus ve Subsilikon Sıvılarında İnflamatuar Sitokin ve Oksidatif Stres Değişikliklerinin İncelenmesi

Amaç: Regmatojen retina dekolmanlı (RRD) olguların vitre ve subsilikon sıvı örneklerinden inflamatuar sitokin düzeyleri ve oksidatif stres değişimlerini incelemek ve karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Şubat ve Haziran 2023 tarihleri arasında, komplike olmayan RRD'li 21 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı vakaların vitreus ve subsilikon sıvı örnekleri -80 °C'de saklanarak soğuk zincir koşullarında Rel Assay Diagnostics® (Mega Tıp, Türkiye) laboratuvarına ulaştırıldı. Örneklerdeki total antioksidan status (TAS) ve total oksidan status (TOS) düzeyleri otomatik ölçüm yöntemiyle, inflamatuar sitokin düzeyleri ise ELISA yöntemiyle hesaplandı. Ayrıca takiplerde rutin oftalmolojik muayenelere ek olarak flare, optik koherens tomografi (OKT) ve yüksek çözünürlüklü-OKT ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Subsilikon sıvıda vitreye göre TOS düzeyinde istatistiksel anlamlı bir fark olduğu izlenmiştir ($p < 0.05$). Bununla birlikte oksidatif stres indeks (OSI) düzeyi de subsilikon sıvıda anlamlı artmış olarak kaydedilmiştir. IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 ve IP-10 düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmezken, IL-1β düzeyinde vitre örneklerinde anlamlı olarak düzeyinin yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.004$). Subsilikon sıvıda TAS, TOS, OSI ve sitokin düzeyleri ile hastaların vitrektomi sonrası 1. ve 3. ay kontrollerinde ölçülen santral makula kalınlık (SMK), koroid kalınlık ve flare değişimlerinin farkı ile korelasyon incelendiğinde ise yalnızca SMK ile TOS ve OSI düzeyleri arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

Sonuç: Silikon yağının retina üzerindeki toksik etkileri hakkında literatürde birçok görüş bulunmaktadır. Daha önce silikon altı sıvıda araştırılmamış olan oksidatif stres seviyelerinin mevcut çalışmada anlamlı derecede yüksek olması, silikon yağının neden olduğu düşünülen retina hasarında, oksidatif stresin başlatıcı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: oksidatif stres, regmatojen retina dekolmanı, subsilikon sıvı, sitokinler, total oksidan status, total antioksidan status

ABSTRACT

Investigation of Inflammatory Cytokine and Oxidative Stress Changes in Vitreous and Subsilicone Fluids in Patients with Rhegmatogenous Retinal Detachment

Purpose: To investigate and compare inflammatory cytokine levels and oxidative stress changes in vitreous and subsilicone fluid samples of cases with rhegmatogenous retinal detachment.

Material and Methods: Between February and June 2023, 21 patients with uncomplicated RRD were included in the study. Vitreous and subsilicone fluid samples of the same cases were stored at -80 °C and delivered to Rel Assay Diagnostics® (Mega Tıp, Turkey) laboratory under cold chain conditions. Total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) levels in the samples were determined by automatic measurement method and cytokine levels were measured by ELISA method. In addition to routine ophthalmological examinations, flare, optic coherence tomography (OCT) and enhanced depth imaging-OCT measurements were performed during follow-up.

Results: There was a statistically significant difference in the TOS level in the subsilicone fluid compared to vitreous ($p < 0.05$). In addition, the oxidative stress index (OSI) level was significantly increased in the subsilicone fluid, while no significant difference was observed in IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 and IP-10 levels, but IL-1β level was significantly higher in vitreous fluid ($p=0.004$). When the correlation between TAS, TOS, OSI and cytokine levels in the subsilicone fluid and the difference in central macular thickness (CMT), choroidal thickness and flare changes measured in the 1st and 3rd month follow up of the cases after vitrectomy were evaluated, only negative correlation was observed between CMT and TOS and OSI levels.

Conclusion: The fact that oxidative stress levels, which have not been previously investigated in subsilicone fluid, were significantly higher in the current study, suggests that oxidative stress is likely to play an initiating role in retinal damage which is believed to be caused by silicone oil.

Keywords: cytokines, oxidative stress, rhegmatogenous retinal detachment, subsilicon fluid, total oxidant status, total antioxidant status

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yırtıklı retina dekolmanı (RRD), yılda 100.000 kişide 10 ila 18 oranında meydana gelen yaygın bir oftalmolojik acil durumdur (1,2). Robert Machemer'in pars plana vitrektomiyi (PPV) tanımlaması ile bu hastalığın tedavisinde büyük bir ilerleme sağlanmıştır (3). 1980'lerin başında vitrektomide silikon yağının tanımlanmasından bu yana ise özellikle inferior RRD, tekrarlama riski olan RRD, dev retina yırtıklı ve proliferatif vitreoretinopatinin eşlik ettiği RRD gibi zorlu RRD'lerin tedavisinde büyük bir ilerleme kaydedilmiştir (4). Tüm bu güzel etkilere rağmen silikon yağının retinal toksisite riski oluşturabileceğine dair bazı şüpheler vardır (5).

Uzun süre silikon yağı tamponadına maruz kalan gözlerde sekonder glokom, katarakt oluşumu, kornea dejenerasyonu ve silikon emülsifikasyonu gibi ek patolojiler gelişebilir (6). Bunlara ek olarak, literatürde silikon yağı tamponadına bağlı açıklanamayan görme kayıpları da bildirilmektedir (7). Silikon yağının neden olduğu iltihabi etkinin dört farklı mekanizma yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Bunlar; doğrudan toksisite ve immünojenite, maddenin kararsızlığı, silikon yağın emülsifikasyonu ve yerçekimine bağlı oluşan mekanik hasardır (8). Bu nedenle silikon yağının göz üzerindeki patofizyolojik etkilerini araştırmak amacıyla aköz hümör, vitreus ve silikon altı sıvı üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (5,9,10).

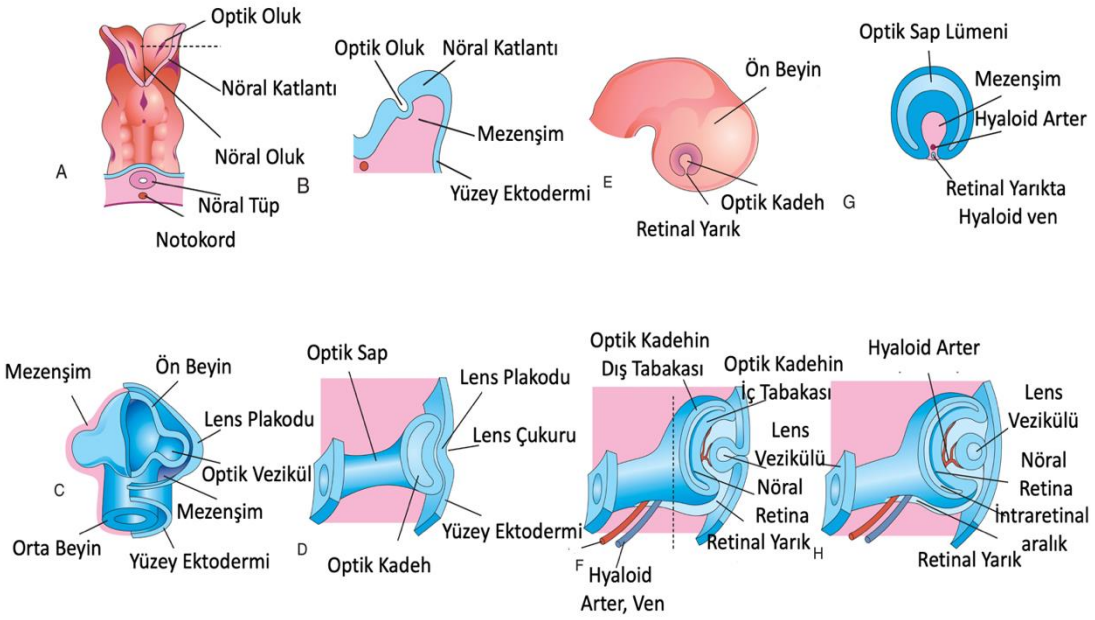
Literatürde, IP-10, MCP-1, IL-6 ve IL-8 gibi bazı önemli inflamatuar sitokinlerin düzeyleri RD'li vakaların vitreus (11) ve silikon altı sıvılarında incelenmiştir (10). Ayrıca retina kalınlığı ölçümü de yapılarak, çeşitli gruplarda farklı kalınlık değişiklikleri kaydedilmiştir (10). Bunlara ek olarak silikonize RD'li vakaların aköz hümör sıvısında da inflamatuar sitokinleri ve oksidatif stresi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (9,12-13). RD'li vakalarda inflamasyonu gösteren diğer bir önemli yöntem ise ön kamara inflamasyonun objektif göstergesi olan flare ölçümüdür. Özellikle proliferatif vitreoretinopati (PVR) riskini belirlemede önemini savunan çalışmalar bulunmaktadır (14,15).

Bu çalışmada, RRD'li olguların vitreus örneklerinde ve arka retina yüzeyi ile silikon yağı arasındaki boşlukta biriken subsilikon sıvıda inflamatuar sitokin ve oksidatif stres düzeyleri araştırıldı. Ayrıca, subsilikon sıvıda ilk defa oksidatif stres düzey araştırması yapılması bakımından da özgün bir çalışmadır. Bunların yanı sıra çalışmada retina ve koroid kalınlığındaki değişiklikler de kaydedilip, ön kamarada olan inflamatuar değişiklikleri göstermek amacıyla flare ölçümleri yapılıp çalışma zenginleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA ANATOMİ FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

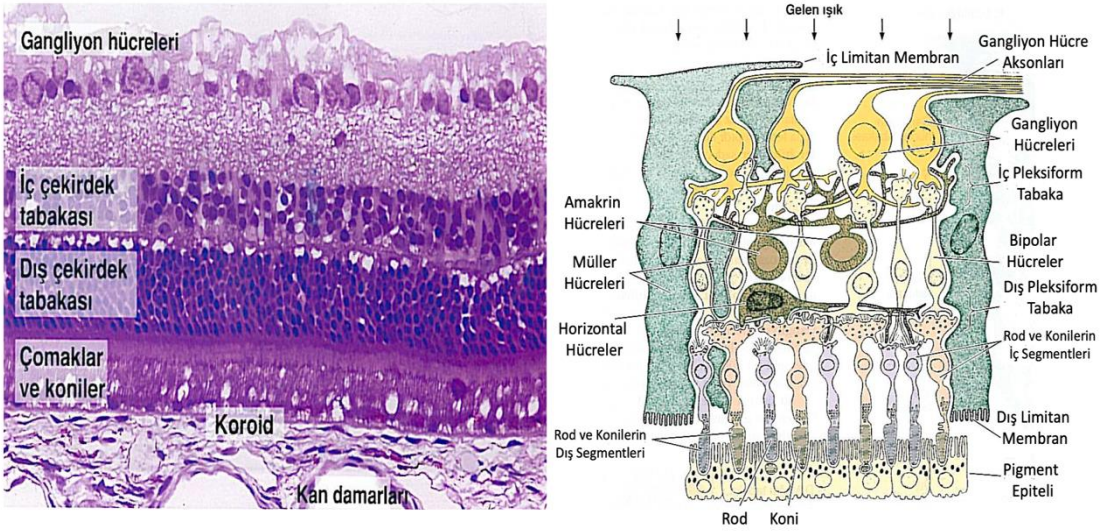
Retina, gözün iç yüzeyini kaplayan ve vitreus boşluğunu çevreleyen bir dokudur. Embriyogenez sırasında vertebral retinanın optik kadehten geliştiği bilinir. Optik kadeh, embriyonik ön beyinin uzantısı olan optik vezikülün içe doğru invajinasyonu ile olur. Optik kadehin iç duvarı (vitre boşluğunu çevreleyen) gelecekteki nöral retinanın öncülüdür. Dış duvar (koroid ve sklera ile çevrilidir) ise retina pigment epiteli (RPE) haline gelir (16,17). (Şekil 1) Retinayı çevreleyen sklera ve kornea onun uygun pozisyonda tutulmasını ve korunmasını sağlar.



Şekil 1. Göz gelişiminin erken aşamalarını gösteren çizimler. Yaklaşık olarak 22. Günde embriyonun kranyal sonlanmasının dorsal görünümü, optik oluk görülmekte, göz gelişiminin ilk göstergesi (a). Nöral katlantının transvers kesitinde optik oluk görülmekte (b). Yaklaşık 28 günlük bir embriyonun ön beyininin üzerini örten mezenkim ve yüzey ektoderminin şematik çizimi görülmekte (c). Optik kadeh ve lens vezikülünün gelişim aşamaları gösterilmekte (d, f, h). 32. Günde embriyo

beyninin lateral görüntüsünde optik kadehin dış görünüşü izlenmekte (e). Optik sapın transverse kesitinde retinal yarık ve içerikleri görünmekte (g) (18).

Nöoral retina altı çeşit major nörondan oluşur. Bunlar; ışık sinyallerini yakalayan ve işleyen fotoreseptörler, bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreleri ve gangliyon hücreleriyle birlikte nöral retinaya adeta bir iskelet görevi gören glial müller hücreleridir. Nöral retina hücreleri birkaç paralel tabaka halinde düzenlenmiştir (16,19). (Şekil 2)

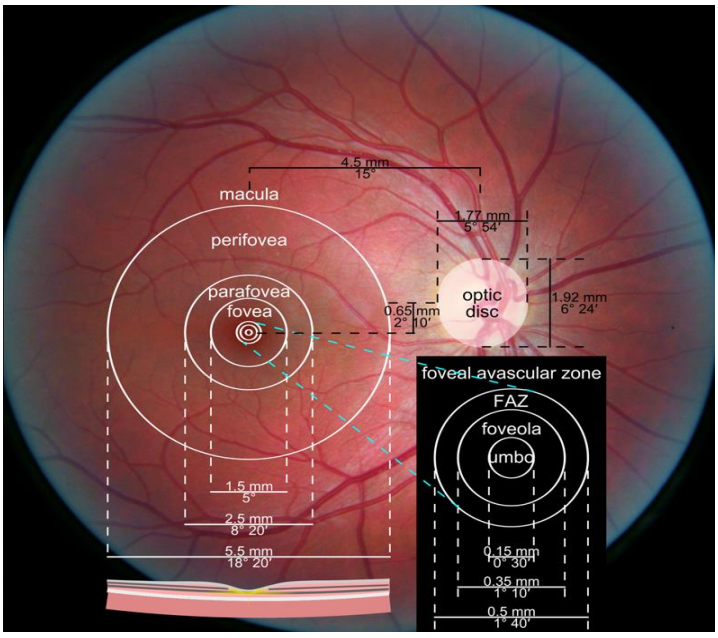


Şekil 2. Retina bileşenlerinin gösterildiği histolojik kesit ve çizim (20)

Fotoreseptör hücrelerinin nükleusları dış nükleer tabakada yer alır, dış segmentleri ise nükleuslarının proksimalinde, RPE'ye yakın olarak yerleşir. Müller hücreleri, bipolar hücreler, horizontal ve amakrin hücreler ise retinanın iç nükleer tabakasında yerlerini alır. İç nükleer tabakanın her iki tarafında pleksiform tabakalar bulunur. Dış pleksiform tabakada fotoreseptörler bipolar hücreler ve horizontal hücrelerle sinaps yaparken, iç pleksiform tabakadan amakrin hücreler ve bipolar hücreler gangliyon hücreleriyle sinaps yapar. Gangliyon hücrelerinin nükleusları gangliyon hücre tabaksında yer alırken aksonları sinir lifi tabakasındadır. Müller hücreleri tüm retina boyunca uzanır. Apikal uzantıları birbirleri ve fotoreseptör hücreleriyle bağlantı kompleksleri oluşturarak dış limitan membranı oluştururlar. Vitre

yüzüne doğru olan diğer uzantıları da iç limitan membranı oluşturur. Müller hücrelerinin lateral uzantıları kan damarları ve nöronlarla çok sayıda bağlantılar yaparlar. Ayrıca sinir lifi tabakasındaki aksonlar ve pleksiform tabakalardaki dendritlerle de sinaps oluştururlar (16).

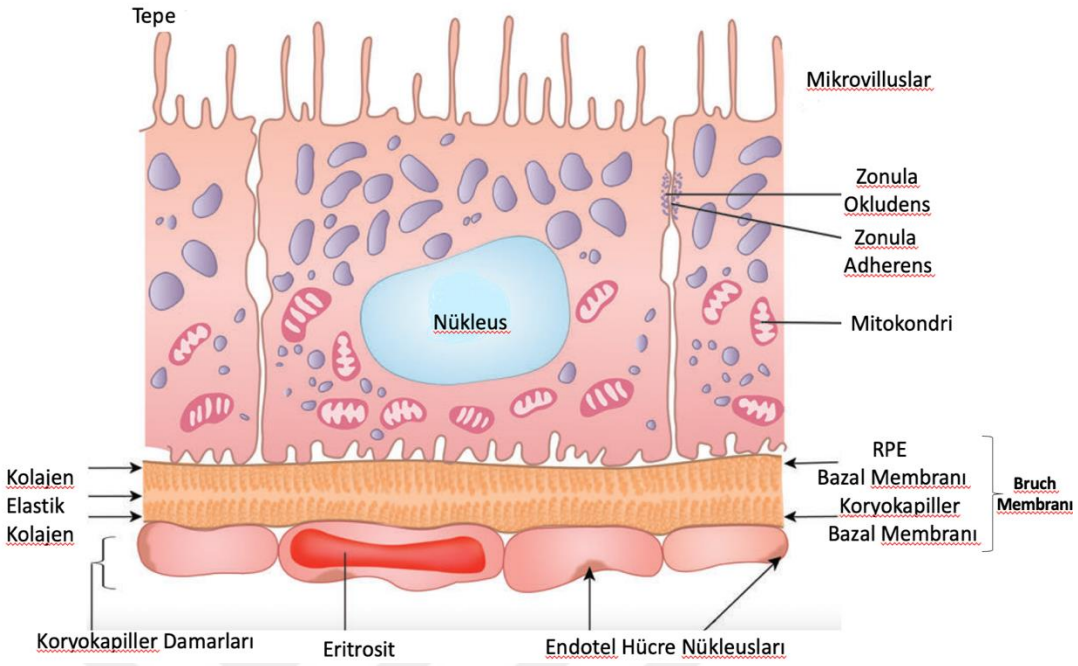
Vertebralıların çoğunun gözleri rod ve koni olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi içerirler. İnsanlarda rodların sayısı, konilerden yaklaşık olarak 20 kat daha fazla olmak üzere 120 milyon kadardır. Fotoreseptörler, ışığın elektiriksel sinyallere dönüştürülmesi olan fototransdüksiyondan sorumludurlar. Bu amaçla, fotoreseptör dış segment disklerinin membranları pigmentler içerir. Renkli görmeden sorumlu olan konilerde mavi, yeşil ve sarı ışık spekturumunu absorbe edebilecek pigmentler mevcuttur. Rod pigmentleri ise mavi-yeşil ışık spekturumunu absorbe eder. Rodlar düşük ışık seviyelerinde aktive olurlar ve renkli görmeden sorumlu değildirler (16,21). Rod ve konilerin yoğunlukları retina bölgelerine göre çeşitlilik gösterir. Konilerin yaklaşık olarak %50'si santral görme alanına karşılık gelen makula bölgesinde yer alır. Makula lutea, retinada ksantofil pigmenti içeren temporal vasküler arkadlar arasında kalan alana karşılık gelir (Şekil 3).



Şekil 3. Makula bölümleri ve optik diski gösteren fundus fotoğrafı (22).

Histolojik olarak makulada gangliyon hücrelerinin birden fazla tabaka halinde sıralandığı bilinirken buna karşılık retina periferinde gangliyon hücreleri tek tabaka halinde yer alırlar. Makula merkezine yakın çukura fovea adı verilir (Şekil 3). Retinanın bu bölümü keskin görmeden sorumludur ve gözde en fazla koni içeren alandır (17). Foveanın avasküler ince tabanınında yer alan foveola yalnızca yoğun olarak sıralanmış koni hücrelerini içerir ve burada görme keskinliği en fazladır. Foveoladaki koni hücrelerinin yoğun sıralanışı nedeniyle, konilerin sinaptik terminalleri ve bunlara bağlanan gangliyon hücreleri merkezlerinden daha uzağa itelenir, bu da koni hücrelerinin çekirdekleri ve sinaptik terminalleri arasında uzamalara neden olarak Henle lifleri şeklinde adlandırılan yapıyı oluşturur (16). İç nükleer tabaka seviyesinde foveaola dairesel bir kapiller ağ sistemi olan vasküler arkadlarla çevrilir. Gangliyon hücrelerinden çıkan aksonların oluşturduğu optik sinir başı veya optik diskte fotoreseptör bulunmaz (Şekil 3).

Retina pigment epiteli, fotoreseptörler ile koroidin en iç tabakasına komşu olan kapiller damar tabakası; koryokapillaris arasına yerleşmiş küboidal epitel hücrelerinden oluşan tek sıralı bir tabakadır. RPE, retina boyunca uniform bir düzene sahip, altıgen bir patternde sıralanmış olan yaklaşık 3,5 milyon epitel hücresini içerir. RPE hücresinin apikal yüzeylerinde rod fotoreseptörlerinin dış segmentleri arasına uzanan uzun mikrovilluslar bulunur (17). RPE hücresinin apikal sitoplazmasında çok sayıda pigment granülleri (lipofuksin ve melanin) bulunur. RPE'nin önemli görevleri arasında; fotoreseptör hücre fonksiyonun sürdürülmesi (fotoreseptöre atıklarının fagositozu, pigmentlerin sentezi ve rejenerasyonu), A vitamini depolanması, retinal adezyon, komşu dokular için gerekli büyüme faktörlerinin sentezi, travma veya cerrahi sonrası yara iyileşmesi yer alır (17,23,24). RPE hücresinin bazalinin girintili çıkıntılı olmasına karşılık bazal membranı düzdür. En içte ultrastrüktürel olarak 5 tabakadan oluşan Bruch membranı yer alır (Şekil 4). Retinal pigment epitelinden dışarı doğru uzanan bu 5 katman sırasıyla; retina pigment epitelinin bazal membranını, kalın iç kollajen tabaka, elastik tabaka, ince dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranınından oluşur. Bruch membranı yaşla kalınlaşır, lipid birikimi olur ve yapısı bir miktar bozulur bu sebeple bu katların ayırt edilmesi yaşla birlikte zorlaşır (25).



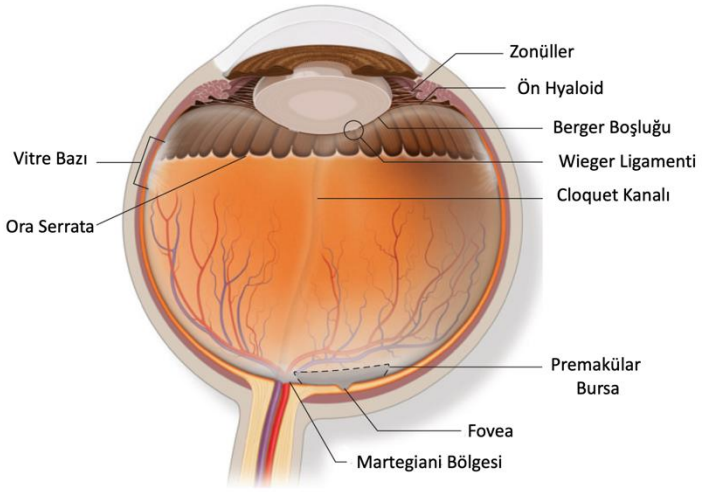
Şekil 4. RPE hücresi ve altında yer alan Bruch membranı görüntüsü (26).

Her RPE hücresi komşu RPE hücresine zonula adherens ve zonula okludens adı verilen sıkı bağlantılar ile bağlıdır. Bu bağlantılar adeta bir bariyer oluşturur ve floresein gibi küçük moleküller koroid dolaşımından yalnızca pigment epitel hücrelerinin tepe noktalarına doğru ulaşıp daha ileriye geçemezler. Bu oluşan bariyere "dış kan retina bariyeri" adı verilir (27).

Retinanın kan ihtiyacı retinal ve koroidal kan damarlarından olmak üzere iki dolaşım sisteminden karşılanır (16,17). Retinal dolaşım avasküler foveal zon hariç iç retinayı besler. Dış avasküler retinal tabakalar besinlerini koroidal damarlardan difüzyon yoluyla alır. Koryokapillaris damarları, RPE'ye molekül geçişene izin verecek şekilde fenestralıdır. RPE'de yer alan özel taşıma sistemleri sıvı ve besinlerin fotoreseptörlere geçişini kontrol eder.

Retinanın fonksiyonu, retinanın ışığı aldığı bölgeye, ışık uyaranının dalga boyu ve yoğunluğuna ve ışık adaptasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır (16).

Vitreus gözün büyük bir bölümünü kaplayıp göz boyunca uzanan şeffaf bir jeldir. Lens arkasından geriye doğru uzanarak retinanın iç limitan membranına yapışır (Şekil 5). Bu bağ dokusu globun yaklaşık %80'nini kaplar ve yaklaşık olarak 4 ml hacmindedir. Vitreusun ana kolajeni kıkırdak kollajenine benzer şekilde destek fonksiyonu sağlayan tip 2 kollajendir. Normal bir vitreus, ışığın değişime ve saçılmaya uğramadan retinaya geçişine izin verir. Ayrıca retinaya, şok absorban, basınç kontrol, stabilizatör özellikleri ve metabolik bir havuz oluşturması ile destek olur (28).



Şekil 5. Normal genç vitreus jeli ve ilişkili yapıları. Vitreus retinaya vitre bazı kısmında en sıkı yapışıktır. Diğer yapıştığı yerler, posterior lens kapsülü (Wieger ligamenti ile), retinal damarlar boyunca, makula periferi, optik disk marjinidir. Premaküler vitreus jelinin likefiye olduğu belirgi alana premaküler bursa adı verilir (29).

2.2. REGMATOJEN RETİNA DEKOLMANI

Retina dekolmanı, nörosensöryal retinanın altında bulunan RPE ile bağlantısını kaybetmesi sonucunda gerçekleşir. Nöorasensöryal retinanın dış kısmında fotoreseptörler bulunur. Fotoreseptörlerin oksijen ve besin desteği koroid tarafından karşılanır. Fovea bölgesinde retinal kan damarı bulunmaz. Bu yüzden, bu bölgede bulunan retina dokusunun oksijen ihtiyacı tamamen koroide bağlıdır. Bu sebeple, dekolmanın makulayı tutması fotoreseptörleri kalıcı olarak hasarlayabilir. Tedavi sonrası makula tulumunun olduğu dekolmanlarda vizyon kaybı yaşanabilirken, makulanın tutulmadığı durumlarda vizyon geri kazanılabilir (30).

Regmatojen, traksiyonel ve eksudatif olmak üzere üç çeşit dekolman tipi vardır. Bunlardan en sık görüleni regmatojen retina dekolmanıdır. RRD'de vitre boşluğunda bulunan sıvı, retinanın yırtılması veya retinada bulunan bir yırtık sonucunda RPE ve nörosensöryal retina arasında bulunan potensiyel boşluğa geçerek retinayı ayrıştırır. Traksiyonel dekolman, proliferatif membranların kontrakte olması ve retinayı kaldırması ile oluşur. Eksudatif dekolman ise retina veya koroid hastalıkları nedeniyle retina altında sıvı birikmesinden kaynaklanır (30).

2.2.1. Risk Faktörleri

Nörosensöryel retinada regmatojen retina dekolmanına yol açabilecek en önemli risk faktörleri; yüksek miyopi, ailede retina dekolmanı hikayesi ve diğer gözde retina dekolmanı öyküsüdür. RRD için risk faktörleri (31,32);

1. Lattice dejenerasyonu
2. Periferal retinal ekskavasyonlar
3. Meridyonel katlantılar
4. Kapalı ora baylar
5. Patolojik miyopi
6. Göz içi cerrahi öyküsü
7. Travma

8. Diğer gözde yırtık öyküsü
9. Aile hikayesi

2.2.2. Epidemiyoloji

Çalışmalarda regmatojen retina dekolmanı insidansı yıllık 100.000'de 5 olarak tanımlanmıştır, yaşam boyu risk ise yaklaşık 300 kişide 1'dir (33). Erkeklerde RRD görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazla olabilir (34). Güneydoğu Asyalılarda Avrupalı beyaz ırk insanlarla karşılaştırıldığında RRD'ye daha sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu durumun Güneydoğu Asyalıların daha uzun aksiyel uzunlukları olması ve yüksek miyopinin daha fazla görülmesinden ortaya çıktığı düşünülmektedir (35).

2.2.3. Patofizyoloji

RPE ve nörosensoryel retina arasında anatomik bir bağlantı yoktur, fakat ikisi arasındaki adezyonları sağlayan zayıf mekanik güçler bulunmaktadır. Bu güçler, koroid onkotik basıncının oluşturduğu aktif ve pasif kuvvetler ile RPE ve nörosensöryel retina arasında basınç gradyanı oluşturan RPE pompasıdır (36). Ayrıca bu adezyonlara, glikozaminoglikanlar, kondroitin sülfat ve hyalüronik asit gibi çeşitli moleküllerden oluşan interfotoreseptör matriks ve fotoreseptör dış segmentlerini saran RPE mikrovillusları da katkı sağlamaktadır. RPE genel durumu ve oksijenlenmesi de bu genel adezyonu etkiler. RRD tanımı gereği nörosensöryel retina ve RPE arasında subretinal sıvı birikmesidir. RRD gelişmesi için iki önemli ön koşul vardır. Bunlardan birincisi, arka vitre dekolmanı öncesinde oluşan vitreusun belli bir dereceye kadar likefaksiyonu (sıvılaşması), ikincisi ise bu düşük viskoziteli likefiye olan sıvının subretinal alana geçebileceği retinada bir yırtık olmasıdır (36). Çok çeşitli olan bu retina yırtıkları önceden var olan lattice dejenerasyonları veya retinal hollerden gelişebilir.

2.2.4. Anamnez, Fizik Muayene ve Değerlendirme

RRD'li hastalar akut ani başlayan uçuşma hikayesi ile başvurabilirler. Buna ek olarak hastalar, ışık çakması (fotopsi) semptomu tarifleyebilirler (37). Hastalar sıklıkla yavaş yavaş ilerleyen veya sabit bir görme alanı kaybıyla başvurur ve bu görme alanı kaybı tipik olarak periferden başlayıp daha sonra merkeze doğru hareket eder. Anamnezde, semptomların başlama zamanı, diğer gözde de aynı semptomların olup olmadığı, merkezi görmenin etkilenip etkilenmediği, önceki ameliyatları ve travma sorgulanması önem taşır.

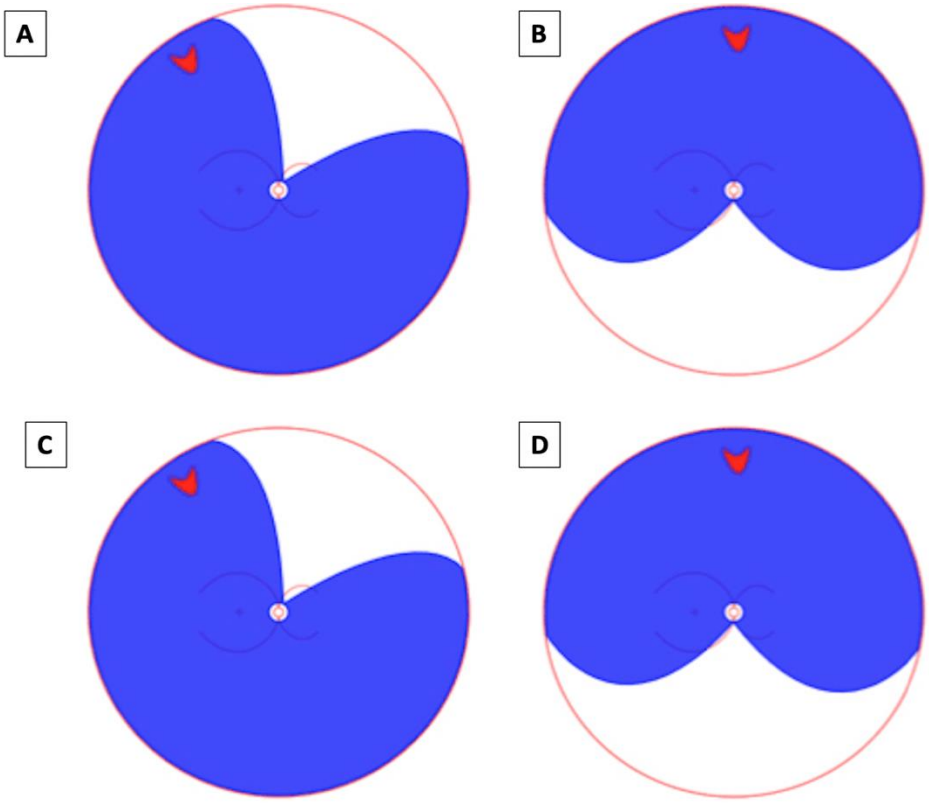
Fizik muayenede, her iki göz en iyi düzeltilmiş görme keskinliği alınması, pupil reaksiyonunun kontrolü ve rölatif afferent pupil defekti olmadığından emin olunması gerekmektedir (38). Konfrontasyonla görme alanı tayini ve göz içi basıncına bakılması faydalıdır.

Hastanın ön segment muayenesinin biyomikroskop ile yapılıp herhangi bir anormallik olup olmadığı not edildikten sonra dilate fundus muayenesi yapılmalıdır. Önemli bulgular; vitre hemorajisi ve ön vitrede pigment (Schaffer bulgusu) varlığıdır. Mümkünse indirekt oftalmoskopla skleral depresyon yaparak ora serrataya kadar olan alan görüntülenmeli ve yırtık araştırılması yapılmalıdır (39,40). Eğer arka kutup görüntülenemiyor veya görüşe engel varsa B-mod ultrason yapılmalıdır (41). RRD tanısına yardımcı diğer görüntülemeler bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemedir (42).

Eğer bir hastada RRD olduğundan şüpheleniliyorsa, retina dekolmanının yerini bulmak için aşağıda belirtilen Linkoff kaidelerine uyulabilir (43);

1. Eğer dekolman üst temporal veya üst nazalde yer alıyorsa, %98 ihtimalle ana yırtık en üst sınırın 1.5 saat kadranı içinde yer alır (Şekil 6A).
2. Saat 12:00'ı içine alan total veya üst yarı dekolmanlarında, %93 ihtimalle, ana yırtık saat 12:00'da veya saat 12:00'ın her iki yanında 1.5 saat kadranlık alanda yer alabilir (Şekil 6B)

3. Alt yarı dekolmanları için, %95 ihtimalle, optik sinir başının hangi tarafında dekolman daha yüksekte ise yırtık o taraftadır. Örneğin, dekolman nazal tarafta daha yüksekse yırtıkta büyük olasılıkla nazaldedir (Şekil 1C).
4. Alt yarıda simetrik büllöz dekolmanlar, çoğunlukla saat 12:00'a yakın küçük bir delikten kaynaklanır (Şekil 6D).



Şekil 6. Lincoff Kuralları. RRD'de retina yırtığının tanımlanmasına ve konumunun belirlenmesine yardımcı olan Lincoff Kuralları'nın özeti (43).

2.2.5. RRD Tedavi ve Yönetimi

Regmatojen ve traksiyonel retina dekolmanının tedavisi cerrahi yaklaşımladır. Eksudatif retina dekolmanı ise genellikle cerrahi dışı tedavi yöntemlerle yönetilir. Eğer hastada RRD varsa cerrah tüm yırtıkları tespit etmeli ve kapatmalıdır. Bu kapatmayı sağlamak için 3 teknik kullanılabilir; pars plana vitrektomi, skleral band serklaj ve

pnömatik retinopeksi. Ayrıca bu teknikler kombine edilebilir. Teknik seçimini, cerrahın tecrübesi, maliyet ve hastanı durumu belirler (44).

2.2.5.1. Skleral Çökertme:

Skleral indentasyon yoluyla retina yırtıklarını kapatır. Transkleral kriyopeksi, retina yırtıklarının olduğu bölgelerde retina ile RPE arasında kalıcı yapışma sağlamak için kullanılır. Skleral çökertme materyali yırtık olan bölgeye uygun şekilde skleraya yerleştirilmelidir.

Cerrah, skleral çökertme tekniğini (segmental veya radyal sponge, 360 derece süturlu veya skleral tünelle gibi), hastanın yaşı, gözün büyüklüğü, yırtıkların sayısı ve konumu, arka vitreus dekolmanı (AVD) varlığı, kişisel tercih, yetkinlik ve ilgili vitreoretinal bulguların (lattice dejenerasyonu, vitreoretinal traksiyon veya afaki gibi) durumuna göre seçer. Skleral çökertme spesifik olarak, genç, fakik, posterior hyaloidi ayrılmamış, retinal diyalizli dekolmanlar ve multiple yırtığın olduğu kompleks dekolmanlarda tercih edilir.

Çökertmenin neden olduğu kompresyon etkisiyle göz içi basınç artışı nedeniyle subretinal sıvının eksternal drenajı veya ön kamara parasentezine ihtiyaç duyulabilir. Kronik visköz subretinal sıvı, ‘balık ağzı’ denilen geniş retina yırtıkları ve büllöz dekolmanlar inraoküler gaz tamponadı, drenaj veya her ikisini gerektirebilir. Komplikasyonları; miyopi, anterior oküler iskemi, diplopi, ekstraokuler kas disinsersiyonu, pitoz, orbital selülit, drenaj alanından subretinal hemoraji veya retina inkarserasyonu olarak sayılabilir (45).

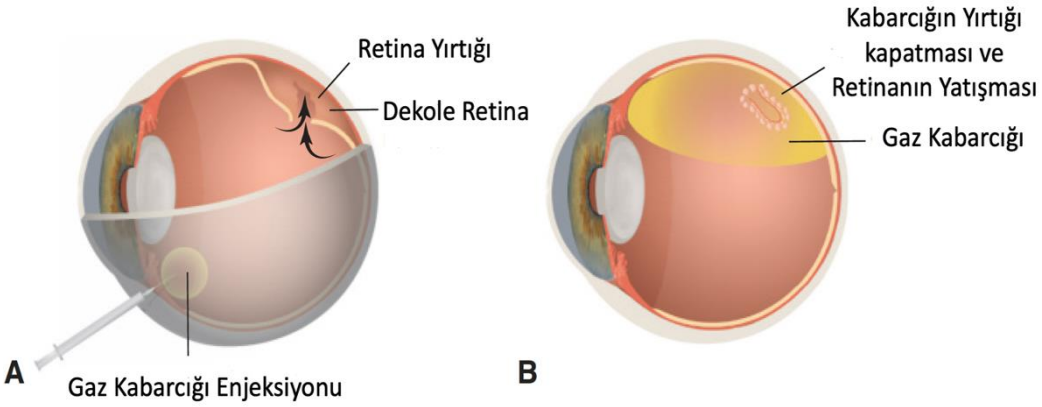
2.2.5.2. Pnömatik Retinopeksi:

Pnömatik retinopeksi (PR) ile belli bir süre boyunca, yırtık bölgesinde koryoretinal adezyon ve subretinal sıvı reabsorbsiyonu sağlayacak intraoküler gaz kabarcığı oluşturulup yırtık bölgesinin kapatılması hedeflenir. Klasik PR endikasyonları;

1. Tüm retina yırtıklarının saptanabilir oluşu
2. Üst 8 saat kadranında bulunan yırtıklar
3. Tek retinal yırtık veya 1-2 saat kadranı içinde multiple yırtık
4. Proliferatif vitreoretinopati (PVR) derecesinin CP veya CA olmaması
5. Uygun pozisyonu koruyabilecek hasta
6. Gözün iyi değerlendirilebiliyor olması, opasite vb olmaması gerekmektedir.

Akut dekolmanlarda yırtığın pnömatik oklüzyonu ile subretinal sıvı genellikle 6-8 saat içinde çekilir.

Yırtıklara transkonjonktival kriyopeksi veya alternatif olarak retina repozisyonundan sonra argon lazer retinopeksi uygulanabilir. Tamponad olarak C_3F_8, SF_6 veya hava tamponad kullanılabilir ve göz içi basınç artış durumuna karşı ön kamara parasentezi yapılabilir. Hastaya yırtık pozisyonuna göre uygun baş pozisyonu verilir (46,47).



Şekil 7. Pnömatik retinopeksinin şematik gösterilmesi. Küçük genleşebilen gaz kabarcığı vitre boşluğuna enjekte edilir (a). Gaz kabarcığı genişler ve gaz kabarcığının retinal yırtığı tam kapatıp, tekrar retinal yatışmayı sağlaması için

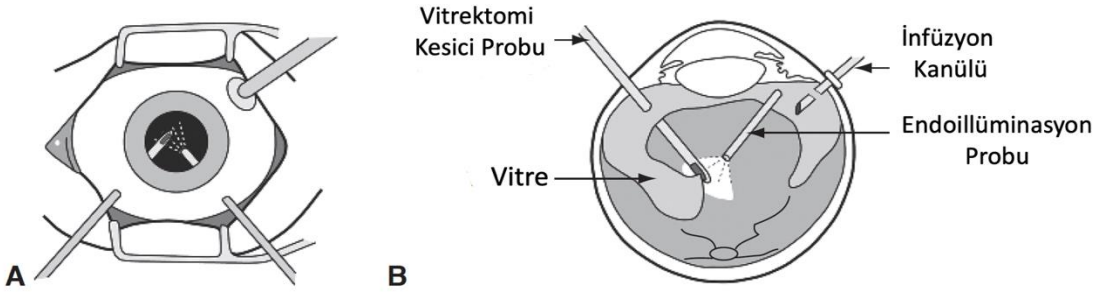
hastaya pozisyon verilir. Koryoretinal adhezyon kriyoterapi veya lazer ile sağlanır (48).

2.2.5.3. Primer Vitrektomi:

Periferal retina üzerinde vitre fokal adezyonlarının oluşturduğu traksiyon sonucunda retinal yırtıkları oluşabilir ve oluşan bu yırtıklardan intraoküler sıvının subretinal boşluğa geçmesi sonucunda retina dekolmanı gelişir. Sonuç olarak primer vitrektomide amaç bu retinal yırtıklar üzerine olan kortikal vitre bağlantısını ortadan kaldırmak, subretinal sıvıyı direk olarak drene etmek, yırtığı tamponize etmek (hava, gaz veya silikon yağı kullanarak) ve endolazer fotokoagülasyon veya kriyopeksi kullanarak retinal yırtıkların çevresinde koryoretinal adezyonlar oluşturmaktır.

Genel olarak, 3'lü port vitrektomi tekniği, 20, 23, 25, veya 27 gauge enstrümanlar ile uygulanır. Cerrahın tercihine göre, vitrektomi skleral çökertme ile kombine edilebilir. Vitrektomi sırasında, tam bir arka vitre ayrışması gerçekleştiğinden emin olunmalı, retina yırtığı üzerinde olan traksiyonları rahatlatmak için vitre bazına doğru periferal kortikal vitreus temizlenmelidir. İntraoperatif triamsinolon kullanarak tam vitreus ayrışması gerçekleşip gerçekleşmediği kontrol edilebilir. Cerrah subretinal sıvıyı drene edip retinal yatışmayı sağlamak için drenajı ya mevcut yırtıktan yapabilir ya da yeni bir drenaj retinotomisi yapabilir veya perflorokarbon sıvısı kullanabilir. Eğer PVR mevcut ise, retinal yatışmayı sağlamak için epiretinal membran (daha az sıklıkla subretinal membran) soyulması gerekebilir. Daha geniş PVR'lı durumlarda gevşetici retinotomi veya retinektomi gerekebilir. Retina yatıştıktan sonra koryoretinal lazer fotokoagülasyon veya kriyopeksi uygulanabilir. Postoperatif tamponad genellikle önerilir. Kullanılabilecek tamponadlar; intraoküler hava veya C_3F_8 ve SF_6 gazlarının genişlemeyen konsantrasyonları ve daha kompleks durumlarda silikon yağı kullanılabilir. Vitrektomi komplikasyonları arasında fakik gözlerde postvitrektomi nükleer sklerozu olması, glokom, PVR ve nüks retina dekolmanı sayılabilir.

Kompleks dekolman, büyük retinal yırtık, tekrarlayan retina dekolmanı, vitre hemorajisi ve PVR sayılabilir. Geçmişte PVR'ın eşlik ettiği kompleks retina dekolmanlarında silikon yağı yerine uzun etkili gaz kullanımı konusunda tartışmalar vardı. Bu konu prospektif multi-merkezli randomize kontrollü bir çalışma olan Silikon çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışma, SF_6 gaz uygulamasının, cerrahi başarı açısından C_3F_8 gazı ve silikon yağından daha geride kaldığını gösterdi. C_3F_8 gazı ve silikon yağı kullanılan RRD vakalarında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da silikon yağı kullanılan olgularda daha az oranda hipotoni izlendiği bildirilmiştir. (49,50).



Şekil 8. Vitrektominin şematik gösterimi. Cerrahın 3 portlu pars plana vitrektomi görüntüsü (a). İnfüzyon kanülü, kesici probu ve enillüminasyon probunun kesitsel görüntüsü (b) (48).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Şüpheli RD ayırcı tanılar şunları içerir;

- Retinoskizis (51)
- Koroidal Efüzyon
- Koroidal Kitle
- Suprakoroidal Hemoraji

Klinisyen dilate fundus muayenesi ve uygun görüntüleme teknikleri ile ayırıcı tanıyı yapmalıdır. Her iki gözde quadranopi veya hemianopi mevcut ise serebrovasküler olaylarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir (52). Traksiyonel retina dekolmanı olan tüm olgularda regmatojen retina dekolmanı ayırıcı tanıda olmalıdır (53).

2.2.7. Proliferatif Vitreoretinopati

RRD cerrahi onarımından sonra görülen başarısızlığın en sık nedeni PVR'dır. PVR'da retina pigment epiteli, glia ve diğer birçok hücre bölünür, büyür daha sonra iç ve dış retina yüzeylerine ve vitreus yüzeyine doğru göç edip membranlar oluştururlar. Bu membranların kontraksiyonları fikse retina katlantılarına neden olur. Bu katlantılar, çoğunlukla yıldızsı şekilde katlantılar olarak görülür, ekvatorial traksiyonlar yaparlar, pars planadan non-pigmente epitelin ayrışmasına neden olur ve retinada generalize bir çekinti büzüşme oluştururlar. Sonuç olarak dekolmana neden olan yırtıklar tekrar açılabilir ve yeni yırtıklar oluşabilir veya traksiyonel dekolman gelişebilir (48).

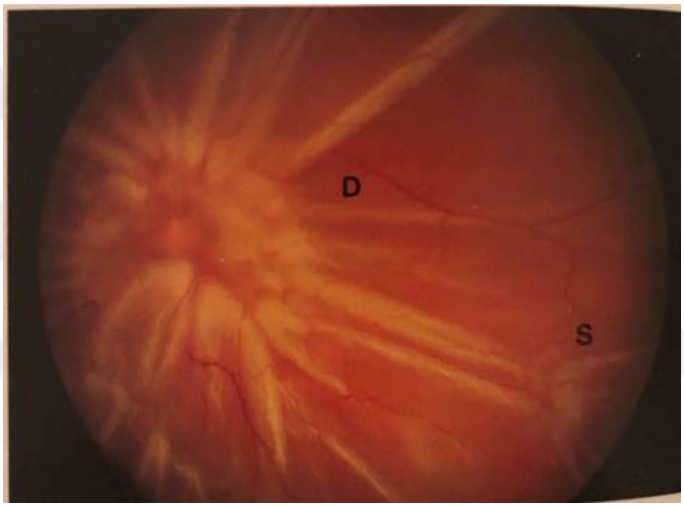
Preoperatif anatomiyi postoperatif sonuçlarla daha iyi karşılaştırmak için bir PVR sınıflama şeması oluşturulmuştur (Tablo 1). Sınıflama tablosunda PVR artan ciddiyete göre A, B, C olarak sınıflanmış. Anterior ve posterior tutulum CA, CP şeklinde ayrıştırılmış ve fokal, diffüz, sirkumferansiyel, subretinal ve anterior yer değiştirme olarak alt sınıflara ayrılmış ve patolojinin yaygınlığı saat kadranı şeklinde bildirilmiştir (54).

Tablo 1. PVR sınıflamasını gösteren tablo (54).

Proliferatif Vitreoretinopati Sınıflaması, 1991	
Evre	**Özellik**
A	Vitrede haze, pigment yığınları, inferiorda pigment kümeleri

B	İç retina yüzeyinde kırışıklık, retinada sertlik, damar tortiositesi, retina yırtıklarının kenarında düzensizlik ve rulo oluşumu,vitrenin azalmış mobilitesi
CP 1-12	Posteriordan ekvatora doğru; fokal, diffüz, sirkumferansiyel retina katlantıları[a], subretinal bandlar[a]
CA 1-12	Anteriordan ekvatora doğru; fokal, diffüz, sirkumferansiyel retina katlantıları[a], subretinal bandlar[a], anteriora doğru yer değiştirme[a], bandlarla yoğunlaşmış vitre

[a] İlgili saat kadranının sayısını ifade etmektedir.



Şekil 9. Posterior PVR görüntüsü görülmektedir. Starfold (yıldız şekilli katlantılar) 'S', Diffüz Kontraksiyon 'D'(55).

2.3. SERBEST RADİKALLER

Dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşlenmeyen elektron bulunduran yoğun enerjili moleküllere serbest radikal adı verilir (56,57). Diğer moleküllerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını eş olarak bulunduran atomların diğer moleküllerle reaksiyona girme ihtimali daha azdır. Bu eşlenmemiş elektronu olmayan ve daha az etkileşen moleküllere non-radikal adı verilir. Serbest radikallerin oksijen kaynaklı olanına reaktif oksijen türleri (ROS), nitrojen kaynaklı olanına da reaktif nitrojen türleri (RNS) adı verilir (58).

ROS'ları şu şekilde sıralayabiliriz; süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), lipit peroksil (LOO^-), alkoksil (RO^-) ve peroksil (ROO^-)

RNS'leri ise; nitrik oksit (NO^-) ve nitrojen dioksit (NO_2^-) şeklinde sayabiliriz.

Oksidan olarak adlandırılıp serbest radikal olarak kabul edilmeyenler; hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen ($^1O_2$), hipoklorik asit (HOCl), ozon (O_3), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojen trioksit (N_2O_3), nitrik asit (HNO_2), lipid peroksittir (LOOH). Bu oksidanlar patolojik veya fizyolojik koşullar altında ortaya çıkıp, hızlıca serbest radikallerini oluşturabilirler (58,59).

2.3.1. Serbest Radikal Kaynakları

Hem endojen hem ekzojen kaynaklı serbest radikal üretimi olabilir (60-65).

Endojen;

- Mitokondri tarafından oksijenli solunum işlemiyle yan ürün olarak
- Enflamasyonda ortama gelen makrofaj ve nötrofiller tarafından
- Lipid peroksidasyonu, mitokondriyal sitokrom oksidaz ve ksantin oksidaz ile
- Trombositler, araşidonik asit mekanizmaları ve düz kaslar hücrelerinden

- Endoplazmik retikulumda sitokrom p450'de meydana gelen kaçaklardan, ksantin oksidaz (XO) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle oluşabilir
- Fiziksel ve mental yorgunluk sonucunda, kortizol gibi maddelerin kullanımıyla
- İmmün yanıt hücrelerinden serbest radikal oluşur.

Ekzojen;

- X-ray, Gamma, UV ve mikrodalga ışınları ile
- Aşırı pişirme sonucunda
- Orman yangını ve volkanik patlamalarda
- Hava kirleticilerle (karbonmoksit, ozon, tolüen, asbest gibi)
- Alkol, sigara
- Temizlik ürünleri, böcek ilaçları, kimyasallar ekzojen serbest radikal kaynaklarıdır.

2.3.2. Serbest Radikal Etkileri

Membran lipidleri, radikal hasarına karşı oldukça dayanıksızdır. Serbest radikal etkileşimi sonucunda oluşan lipid peroksidasyonu son derece zararlı durumlar oluşturabilir. Lipid peroksidayonuyla çok miktarda zararlı yan ürün ortaya çıkabilir ve oluşan bu yan ürünler hücre membranı üzerine toksik etkiler gösterip, çok uzak alanları etkileyebilir (66).

Serbest radikaller proteinlerin yapısını doğrudan etkiler. Protein fonksiyonu ve enzim aktivitesi üzerine etkiler gösterip protein hasarı oluştururlar.

DNA ile serbest radikal etkileşimi sonucunda oksidatif hasar oluşur. Ayrıca polisentetaz enzim (ADP-riboz) aktivasyonu yaparak, hücre ölümü ve DNA parçalanmasına neden olurlar (67).

Karbonhidratlar hidroksil gibi radikallerle reaksiyona girip karbon atomlarından hidrojen atomu alıp karbon merkezli serbest radikal oluştururlar. Oluşan radikallerde bazı moleküllerde zincir kırılmalarına yol açabilirler (67).

2.3.3. Reaktif Oksijen Bileşikleri

Oksijene elektron ilavesi ile O_2^- (süperoksit radikali) oluşur. Serbest radikaldir ama çok yüksek derecede reaktivasyon göstermez. Çoğunlukla mitokondride enerji dönüşüm sürecinde üretilir.

Serbest radikal olmamasına rağmen önemli olan hidrojen peroksite (H_2O_2) baktığımızda, hücre membranına nufüz edebilmesi açısından değerlidir. Nötrofillerin fagozomlarında yer alan myeloperoksidaz enzimi ile Hipokloröz asite (HOCl) çevrilir. Bu reaksiyonda metallerin oksidasyonu gerçekleşir ve OH^- açığa çıkar. Bu nedenle H_2O_2, serbest radikal oluşumunda önemli aracı görev üstlendiği bilinir (68). Diğer önemli rolü ise hücre içinde sinyal molekül görevi görmesidir. Hidrojen peroksit, O_2^- radikaline bir veya O_2'ye iki elektron ilavesi ile doğrudan oluşur (69). Oluşan H_2O_2, katalaz, peroksiredoksinler ve gulatatyon peroksidaz gibi enzim sistemleri ile yok edilir (70).

Radikaller içinde diğerlerine göre daha güçlü reaksiyonlar oluşturması nedeniyle hidroksil radikali (OH^-) önemlidir. Hidrojen peroksitin, Cu^+ ve Fe^{+2} varlığında indirgenmesi ile OH^- oluşur. Buna Fenton reaksiyonu adı verilir. Oluşan metal iyonları ile süperoksit radikali etkileşime girer ve tekrar Cu^+ ve Fe^{+2} oluşumu gerçekleşir, bu ikinci reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Bu nedenle geçiş metalleri OH^- oluşumunda önemli görev aldığı bilinir (71).

Normal şartlar altında oksidan maddeler ile antioksidanlar denge halindedir bu dengenin bozulması birçok yapı üzerine zararlı etkiler oluşturup oksidatif stresin oluşmasına neden olur.

2.3.4. Oksidatif Stres Değerlendirilmesi

Oksidan ve antioksidan yapıların konsantrasyonları laboratuvar ortamında tek tek ölçülebilir. Fakat bu hem çok zaman alan, emek isteyen, pahalı ve karmaşık işlemler gerektiren bir süreçtir. Farklı oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı değerlendirilmesi kullanışlı olmamasının yanında sonuçların birleştilerek değerlendirmesinde de sıkıntılar yaratır.

Bu nedenle bizim çalışmamızda tercih ettiğimiz gibi "Total Antioksidant Status (TAS)" ve "Total Oksidant Status (TOS)" adı verilen kitler ile antioksidan ve oksidan moleküllerin tamamının non-enzimatik olarak ölçümünün yapılması daha kullanışlıdır. Bu kitler vücut sıvıları ve serumda antioksidan ve oksidan moleküllerin düzeyinin saptanmasına izin verir.

TAS ölçümü, numunelerde bulunan antioksidan moleküllerinin, koyu mavi-yeşil renkli ABTS (2,2'-azino-bis [3-ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) radikal solüsyonunun rengini, renksiz ABTS formuna dönüşmesi ve bunun spektrofotometrik olarak gösterilmesi ile hesaplanır. Bu ölçüm yöntemi Erel tarafından tanımlamıştır (72). Spektrofotometrik, 660 nm absorbansında olan değişim total antioksidan miktarı ile ilişkilidir. Kitin kalibrasyonu ise E vitamini benzeri Trolox Equivalent adı verilen stabil antioksidan standardı ile yapılır. Sonuçlar mmol Trolox equivalent/L türünden gösterilir (72).

TOS ölçümü ise, numunelerde bulunan oksidanlar, ferrik iyonla tümleşik ferröz iyon kıskacını oksitlemesi prensibine dayanmaktadır. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen "xylenol orange" rengi ile renkli bileşik oluşturur. Spektrofotometrik ölçülen rengin koyuluğu numunelerde yer alan oksidan moleküllerin toplam düzeyini gösterir. Kit kalibrasyonu H_2O_2 ile yapılır, sonuçlar litre başına düşen mikromol hidrojen peroksit (μmol H_2O_2 equiv/L) olarak ifade edilir (72).

Oksidatif stress indeksi (OSI), TOS (μmol H_2O_2 eq/L) / TAS (mmol Trolox eq/L) şeklinde ifade edilir. Standardize bir değer vermez, sadece karşılaştırma yapmak için kullanılır. Oksidatif stresi daha net göstermek için kullanılır (73).

2.4. RETİNA DEKOLMANI VE İNFLAMASYON

RRD, nörosensoryel retinal ve RPE arasında bir yırtık oluşmasıyla, retina altına doğru sıvı toplanması sonucu ani görme kaybı ile ortaya çıkan bir durumdur. Bu ayrılan tabakalar birbiriyle ivedilikle birleştirilmezse, koroidal oksijen kaynağını kaybeden fotoreseptörlerin beslenmesi bozulur ve fotoreseptör hücre ölümü gerçekleşir. İnflamasyon (11), mikroglia migrasyonu (74) ve monosit infiltrasyonunun (75) retina dekolmanında rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca yeni bulgular ışığında, dekolman sonrası ortama gelen mikroglia hücrelerinin potensiyel olarak hücre debrislerini fagosite ettiği, fotoreseptör hücre ölümünde rol aldığı ve retina hasarı oluşturduğu düşünülür. Birçok inflamatuar biyomarkerın RRD patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

İnterlökin 1 beta (IL-1β) seviyesinin, RRD tanılı hastalarda vitreus ve retinada arttığı gösterilmiştir (76). IL-1β sitokini 35-kDa'lık, çoğunlukla monosit ve makrofajlardan salınan önemli bir proinflamatuar sitokindir. Inflamazom aktivasyonu ile proteaz enzim kaspaz -1 (KASP1) tarafından 17 kDa'lık aktif bir forma dönüştürülür (77). Aktif IL-1β'nın, makrofaj toplanması, proinflamatuar bir sitokin olan interlökin-6 (IL-6) 'nın aktivasyonu ve kemokin ekspresyonunun modüle edilmesi gibi inflamasyon sürecinin başlatılması ve yayılmasında önemli rolleri vardır (78,79).

IL-6, lökosit, endotel hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerine etki ederek inflamasyonu ve immun yanıtları düzenleyen multifonksiyonel proinflamatuar bir sitokindir (79). Salınımı bu hücrelerden ve Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) uyarmaktadır. IL-6'nın iki çeşit reseptörü mevcuttur. Bunlardan birincisi interlökin-6 reseptörü (IL-6R) adı verilen glikoprotein 130 (gp130) ile kompleks oluşturan düşük afiniteli reseptör ve çözünür IL-6R'ü (soluble IL-6R)'dür. Normal

durumlarda gp130 ekspresyonu fazlaca yapılırken, IL-6R ekspresyonu nötrofiller, monositler, T ve B lenfositler gibi özellikli hücrelerde yapılmaktadır. IL-6'nın rolünü yerine getirmesinde kendi hekzomerik kompleks yapısı, IL-6R ve gp130 birleşimi önemlidir (80). Ayrıca IL-6'nın da RRD patogenizinde de rol aldığı daha önce incelenmiştir (11).

İnterlökin-8 (IL-8 veya CXCL8), nötrofiller, monositler ve lenfositler için kemotaksisin aktivatörü ve uyarıcısı olarak görev yapan ve anjiyogenezin güçlü bir promoteri olan proinflamatuar bir kemokindir. Endotel hücrelerinde Weibel Palade cisimlerinde depolanmaktadır (81). 99 aminoasitlik öncü bir protein olarak üretilir ve bir dizi işlemden geçerek aktif IL-8 formlarına dönüşür (82). Ayrıca, oksidatif stres durumlarında da düzeyinin arttığı da gösterilmiştir (83). Bir çalışmada RRD'li hastaların vitre örneklerinde artmış IL-8 konsantrasyonu saptanması (11) nedeniyle çalışmamızda bu sitokine de yer verilmiştir.

İnterlökin- 10 (IL-10) anti-inflamatuar bir mediatördür. Patojene karşı olan immun yanıtı sınırlamaktan sorumludur. Disregülasyonunda immun yanıtta aşırı bir aktivasyon durumu izlenir. Homodimerik bir yapısı vardır ve heterodimerik bir reseptör yapısı ile etkileşir. Reseptörüne bağlandıktan sonra STAT3 aracılı bir sinyal yolak aktivasyonu başlatır. T helper 2 (Th2) hücrelerinden salınmaktadır ve T helper 1 (Th1) tarafından üretilen IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezini bloklayan immünsüpresif etkilere sahip önemli bir sitokindir (84).

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), geniş kemokin ailesinin bir üyesidir ve monositler için potent bir kemotaktik faktördür. 76 aminoasitten oluşur ve 13 kDa ağırlığa sahiptir. İnflamasyon, oksidatif stres, sitokinler ve büyüme faktörlerinin uyarmasıyla birçok çeşit hücreden üretimi indüklenir. Sentezi ile monositler, dendritik hücreler ve hafıza T hücreleri, doku hasarı ve inflamasyon olan bölgeye toplanır (85). Retina dekolmanında vitre örneklerinde artmış MCP-1 düzeyleri çalışmalarda gösterilmiştir (86,87). MCP-1 düzeyinin artması ile RRD'de indüklenen fotoreseptör hasarı arasında kritik bir ilişki olduğu yapılan çalışmada önemle belirtilmiştir (88).

Bizde bu sebeple inflamasyon yanıtını değerlendirmek için bu mediatöre çalışmamızda yer verdik.

İnterferon gama (IFN-γ) ile uyarılan protein 10 (IP-10), küçük sitokinlerin (6-15 kDa'lık) kemokin alt sınfında yer alır ve hatta kemokin ligand- 10 veya CXCL-10 olarak da adlandırılır ve sağlıklı bireylerde ekspresyonu minimaldir. İmmun yanıta karşı oluşan IP-10 salgısı, sitokin upregülasyonu ve spesifik olarak, T hücreleri tarafından salgılanan bir glikoprotein olan IFN-γ (interferon-gamma) tarafından uyarılır. IP-10 salgısı, lökositik, nötrofilik, eozinofilik, monositik hücreler ile endotelyal, fibroblastik ve keratinositik hücrelerde gösterilmiştir. IP-10 kemokin reseptör-3 (CXCR-3) adı verilen bir G-protein ilişkili reseptöre bağlanır. Aktive T lenfositlerde CXCR-3 salgısı fazlaca eksprese edilir. IP-10 ligandının CXCR-3'e bağlanması ile T hücre yanıtları uyarılır. Ayrıca T helper-1 tarafından salgılanan IFN-γ'da IP-10 üretimini indükleyeceği için bir pozitif geri besleme döngü mekanizması oluşur (89). RRD vitre sıvı örneklerinde de IP-10 düzeyinde anlamlı artış olduğu izlenektedir (11). Bu sebeple çalışmamızda inflamasyon yanıtının değerlendirilmesinde IP-10'a yer verilmiştir.

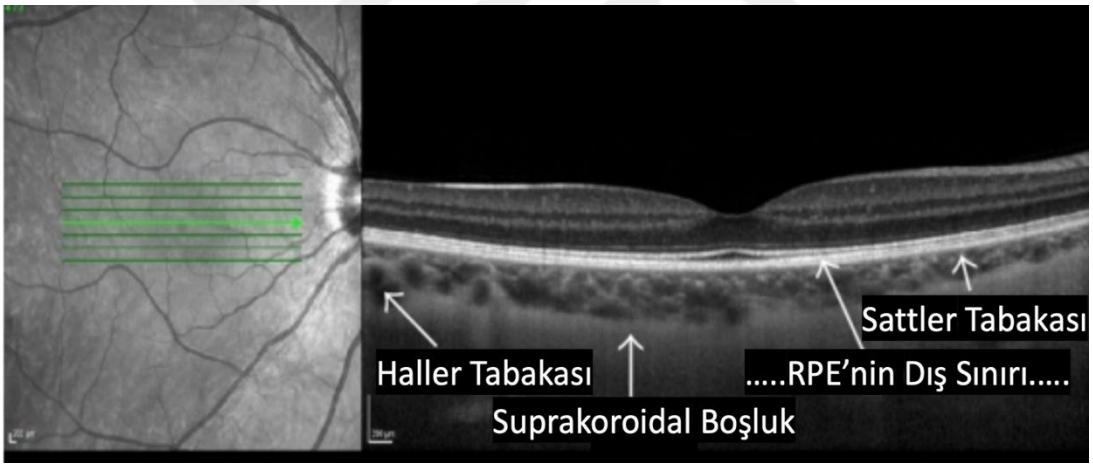
2.5. AKÖZ FLARE VE LAZER FLARE FOTOMETRE

Aköz flare ve hücreler, kan-aköz bariyerlerinin bozulması sonucunda ön kamarada oluşan inflamasyonu gösteren iki inflamatuar parametredir. Slit lamba mikroskop ile intraoküler inflamasyonun değerlendirilmesi sübjektif olarak yapılmaktadır. Fakat niceliksel objektif bir ölçüm metodu olan lazer flare fotometre kullanımı ile bu inflamasyon parametrelerinin çok yüksek tekrarlanabilirlik ile doğru şekilde ölçümü yapılabilmektedir. Lazer flare fotometre kan aköz bariyerlerdeki subklinik değişikliklerin tespit edilmesine olanak tanır ve başka türlü kaydedilemeyecek olan ince patolojik değişiklikleri tanımlar. Bu yöntemin kullanılması ile farklı cerrahi tekniklerin, cerrahide kullanılan yardımcı araçların ve antiiflamatuar ilaçların göz içi inflamasyonu üzerine etkisinin karşılaştırılması mümkün olmuştur (90). Bizde çalışmamızda lazer flare fotometreyi silikon yağının

göz içinde oluşturduğu inflamasyonu diğer parametrelere ek olarak değerlendirmek için tercih ettik.

2.6. KOROİD, OPTIK KOHERENS TOMOGRAFİ VE EDI-OKT

Koroid, retina ve RPE'yi çevreler ve üveal tabakanın posterior kısmında yer alır. Üç vasküler tabakayı yapısında bulundurur. Bunlar büyük damarları içeren Haller tabakası, koroidal stromayı kaplayıp orta boy damarları içeren Sattler tabakası ve Bruch membranı ile temas halinde olan en içteki koryakapillaris katmanıdır (Şekil 10). Koroid, oküler kan akımının %85'ini sağlar ve retinanın dış 2/3'üne kan akışı sağlar. Koroidi birçok posterior segment inflamatuar bozukluk patogenezinde rol oynamaktadır (91).



Şekil 10. Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Mühendislik, Almanya), kullanılarak çekilmiş yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi (EDI-OKT) B mod tarama görüntüsü. Makulada normal retina koroid anatomisini gösteren EDI-OKT, hem retina hem de koroid katları açıkça görülmektedir (91).

OKT, kesitsel görüntü oluşturmak amacıyla çeşitli retina yapılarından derinlemesine bilgi edinmek için düşük koherens interferometri ilkesini kullanır. Farklı retina katmanlarını görselleştirmek ve tanımlamak için son derece yararlı bir araçtır ve retina patolojilerinin tanımlanmasına yardımcı olur. Ancak OKT

görüntülemesi retina ve optik sinir başıyla sınırlıdır ve genellikle RPE'yi geçemez. Son gelişmeler sayesinde koroid dahil olmak üzere daha derin yapıların görüntülenmesi yeteneği geliştirilmiştir. Bu yeni teknik, şekil 10'da da görülen yüksek çözünürlüklü optik koherens görüntüleme olan EDI-OKT terimiyle adlandırılır ve maksimum OKT sinyal sensitivitesinin noktası olan sıfır gecikme noktasının yerini değiştirerek koroid hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Sıfır gecikme noktasının iç retina katmanları yerine koroide daha yakın yerleşitirilmesi koroidin daha iyi görüntülenmesini sağlar ve koroid kalınlığının yüksek güvenilirlik ve tekrarlanabilirlikte ölçülmesine olanak tanır (91).

Koroid kalınlığı, RPE'nin dış sınırını temsil eden hiperreflektif çizgiden, hiporeflektif bir çizgi ile gösterilen suprakoroidal boşluğun iç kenarına kadar olan mesafenin hesaplanması ile ölçülür (Şekil 10). Rutin olarak uygulamanın dijital caliper'i kullanılarak ölçülür. EDI-OKT kullanılarak yapılan ölçümlerde normal bireylerde, ortalama subfoveal koroid kalınlığının 287 µm ile 335 µm arasında olduğu tahmin edilmektedir. EDI-OKT koroid kalınlık ölçümü ile koroid tümörleri, diyabetik maküler ödem, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati ve yaş ile ilişkili koroidal atrofi değerlendirilebilmektedir. Bunların yanında inflamatuar hastalıklarda da koroida kalınlığı değerlendirmesi yeri çok önemlidir (91). Bizde silikona bağlı inflamasyon değerlendirmesinde diğer parametrelere ek olarak bu yöntemi de kullanmayı tercih etmiş bulunmaktayız.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya, Şubat 2023 ile Haziran 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ilk kez komplikasyonsuz RRD tanısı ile başvurup, silikon yağı endotamponadı ile pars plana vitrektomi yapılması planlanan hastalar dahil edildi. Tüm işlemler öncesinde Helsinki Bildirgesi uyarınca bilgilendirilmiş onam alınıp hastalar detaylı bilgilendirildi ve çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 21 Ocak 2023 tarihinde 2/23 karar numarası ile onaylandı.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri; ≥18 yaş, RRD dışında ek sistemik veya oküler hastalığın bulunmaması, multipl ve dev retinal yırtıklarının varlığı ve silikon yağı endotamponad ile 23 gauge pars plana vitrektomi planlanması olarak belirlendi. Eşlik eden oküler patolojisi veya yüksek dejeneratif miyopisi olan, akut veya kronik inflamatuar öyküsü olan, 10 yıl üzerinde sigara kullanmış, vücut-kitle oranı ≥30 olan, oküler travma sonrası gelişen RRD'si olan, uzun süreli ilaç kullanım öyküsü olan, vitrektomi sonrası göz içi basınç (gib) yüksekliği sonucu ilaç kullanması gereken ve katarakt cerrahisi dışında oküler cerrahi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, lens durumu, semptom süresi, aksiyel uzunluğu, yırtık sayısı, yırtığın yeri, dekolman boyutu, yerleşimi ve makula tutulumu kaydedildi. Rutin biyomikroskopik oftalmolojik dilate fundus muayenelerine ek olarak; ameliyat öncesi ve vitrektomi sonrası 1. hafta, 1. ay ve 3. ay ile silikon çıkarıldıktan sonraki 1. ayda yapılan muayenelerinde; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) snellen eşeli ile ölçüldü ve istatistiksel analiz için logMAR'a dönüştürüldü, göz içi basıncı Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü, Kowa FM-600 lazer flare ölçer (Kowa Company, Japonya) cihazı ile lazer flare ölçümleri yapıldı ve flare metre değerleri milisaniye başına foton (pc/ms) cinsinden ifade edildi, erken tedavi diyabetik retinopati çalışması (ETDRS) tablosuna uygun olarak spektral domain optik koherens tomografi (OKT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile santral retina kalınlığı ölçümleri ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme modu (EDI-OKT) ile koroid kalınlık ölçümleri yapılıp kaydedildi.

3.1. Örnek Toplanması ve Analizi

Çalışmada, vitreus ve subsilikon sıvı örneklerini sırayla anlatılacağı şekilde toplanmaktadır. Vitreus sıvısı örnekleri, vitrektomi ameliyatı sırasında, infüzyonu açmadan önce 23 G vitreus kesici kullanarak, kuru vitrektomi ile elde edilir. Subsilikon sıvı örneklerini elde etmek için ise standart üç portlu kanüller yerleştirilir ve 23-G künt iğneli ve endoillüminasyonlu 2,5 mm'lik bir şırınga ile silikon yağı ile dolu göze kapalı infüzyon hattı ile girilir. İğnenin kenarı optik disk yüzeyinin üzerinde silikon yağı-subsilikon sıvı ara yüzeyine konumlandırılır. Ardından, cerrah (ŞÖ) diğer hekimin (EE) yardımıyla subsilikon sıvıyı aspire ederken, RESIGHT cerrahi mikroskobunun (Zeiss, Oberkochen, Almanya) 60D lensini kullanarak fundus izlenir. Toplanan vitreus ve sublikon sıvı örnekleri mikrosantrifüj tüplerine (Eppendorf®) alınarak -80ºC dondurucuya aktarılarak analize kadar saklandı.

TAS ve TOS düzeyleri ticari olarak satılan kitler (Rel Assay Diagnostics®, Mega Tıp, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. TAS seviyesi, antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikal solüsyonunu, renksiz ABTS formuna çevirmesiyle ölçülür. 660 nm absorbansdaki değişim total antioksidan miktarıyla alakalıdır. Kitin kalibrasyonu E vitamini benzeri Trolox Equivalent adı verilen stabil antioksidan standardı ile yapılır (92). TOS seviyesi ölçümünde ise numunedeki oksidanlar ferrik iyonlar tümleşik ferröz iyon-kıskacını oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan çoğaltan moleküller ile prolonje edilir. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile renkli bir bileşik oluşturur. Spektrofotometrede ölçülen rengin koyuluğu numunedeki oksidan moleküllerinin toplam miktarını verir. Kitin kalibrasyonu hidrojen peroxit (H_2O_2) ile yapılır, sonuçlar litre başına düşen mikromol H_2O_2 olarak verilir (μmol H_2O_2 Equiv./L) (72). Ayrıca TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi olarak kabul edildi ve şu formülle hesaplandı; OSI (oksidatif stres indeks) = TOS (μmol H_2O_2 Equiv./L) / TAS (μmol Trolox Equiv./L).

Vitre ve subsilikon sıvı örneklerinde, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 ve IP-10 ekspresyon seviyelerini ölçmek için enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA)

kullanıldı. Tüm ELISA kitleri R&D Systems'den (Minneapolis, MN, ABD) satın alındı. Tüm işlemler kesinlikle üreticinin talimatlarına göre yapıldı. 450 nm'de optik yoğunluk değerleri belirlendi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: http/www.r-project.org/). Genel istatistik analizlerde gtsummary v1.6.0, rstatix v0.7.0 ve ggplot2 v3.4.2 paketlerinden yararlanıldı (93-95). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerin bağımsız gruplarda analizinde veriler normal dağılmadığından Mann Whitney U testi, bağımlı gruplarda veriler normal dağılmadığından Wilcoxon ve Friedman testi kullanıldı. Post-hoc ikili analizlerde Holm-Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Sürekli verilerin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya 32 RRD olgusu ile başlanmıştır. Fakat 8 hasta ameliyat sonrası yüksek göz içi basıncı sebebiyle anti-glokomatöz kullanması gerektiğinden, 1 hasta silikon çıkarılması sırasında PVR gelişmesi nedeniyle ve 2 hastada sub-silikon sıvı alınması sırasında yetersiz örnek elde edilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Son olarak, çalışmaya 21 hastanın 21 gözü dahil edildi ve analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı 58.2 ± 9.3 yıl olarak belirlendi. Hastaların %52'si psödofakik, %48'i fakikti ve vitrektomi veya silikon alımı sırasında kombine katarakt operasyonu gerekmedi. Hastaların %71'inde makula tutulumu gözlenirken, %29'unda makula tutulumu izlenmedi. Preoperatif EİDGK ortalaması 1.99 ± 1.25 LogMAR olarak kaydedilirken, postoperatif ortalama 0.57 ± 0.44 LogMAR EİDGK ile ameliyat öncesi döneme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlendi ($p<0.001$) (Tablo 2). İlk semptom gelişimi ile operasyon zamanı arasında geçen süre semptom süresi olarak belirlenip, ortalama 8,0 ± 4,3 gün olarak kaydedildi. Hastalara ait oküler ve demografik özellikler Tablo 3'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Tablo 2: Preoperatif ve postoperatif görme keskinliği karşılaştırması.

Özellikler	**Pre-LogMAR EİDGK**	**Post-LogMAR EİDGK**	p-değeri[1]
logmarbcva			**<0.001**
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	3.10 (0.52-3.10)	0.40 (0.30-0.80)	
Ortalama ± ss	1.99 ± 1.25	0.57 ± 0.44	

[1]Wilcoxon testi

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Tablo 3: Hastaların oküler ve demografik özellikleri.

Özellikler	Toplam, N = 21
Yaş	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	57.0 (54.0-66.0)
Ortalama ± ss	58.2 ± 9.3
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	11 (52)
Kadın	10 (48)
Taraf Göz, n (%)	
Sağ	7 (33)
Sol	14 (67)
Lens Durumu, n (%)	
Fakik	10 (48)
Psödofakik	11 (52)
Afak	0 (0)
Makula Tutulumu, n (%)	
Var	15 (71)
Yok	6 (29)
Semptom Süresi (gün)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	7.0 (5.0-11.0)
Ortalama ± ss	8.0 ± 4.3
Aksiyel Uzunluk (mm)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	24.04 (23.36-24.51)
Ortalama ± ss	23.82 ± 0.97
Pre-op GİB (mmHg)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	16.0 (13.0-18.0)
Ortalama ± ss	15.9 ± 4.3

Özellikler	Toplam, N = 21
Pre-op SE (diyoptri)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	0.00 (-1.00-0.50)
Ortalama ± ss	-0.25 ± 1.34
Pre-op EİDGK (LogMAR)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	3.10 (0.52-3.10)
Ortalama ± ss	1.99 ± 1.25
Pre-op Flare Patolojik Göz (pc/ms)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	27 (14-40)
Ortalama ± ss	33 ± 28
Pre-op Flare Sağlam Göz (pc/ms)	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	7.1 (4.7-8.7)
Ortalama ± ss	7.4 ± 3.8

EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: göz içi basıncı, Pre-op: preoperatif, SE: sferik eşdeğer

Aynı hastaların vitre sıvıları ve subsilikon sıvılarında TAS, TOS ve inflamatuar sitokin düzeylerinin gösterilmesi ve istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4'de ayrıntılı olarak incelenmiştir. Buna bakarak, subsilikon sıvıda vitreye göre yalnızca TOS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Ayrıca TOS seviyesinde oluşan bu farka bağlı olarak oksidatif stress indeksinde (OSI) de anlamlılık oluştuğu görülmektedir. IL-1β dışında sitokin düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmezken, IL-1β seviyesinde ise vitre sıvısı lehine olmak üzere anlamlılık izlenmiştir.

Tablo 4: Vitröz sıvı ile subsilikon sıvında TAS, TOS, OSI ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.

Özellikler	**Vitröz Sıvı**	**Subsilikon Sıvı**	p-değeri[1]
TAS (µmol Trolox Eqv./L)			0.633
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	2.19 (1.69-2.63)	2.64 (1.73-3.22)	
Ortalama ± ss	2.29 ± 0.91	2.52 ± 1.04	
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)			**0.003**
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	6.5 (4.2-9.0)	13.7 (10.7-16.1)	
Ortalama ± ss	8.1 ± 6.6	14.0 ± 5.1	
OSI (µmol H2O2 Equiv./L) / (µmol Trolox Equiv./L)			**0.006**
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	3.2 (1.7-4.2)	5.0 (3.9-9.0)	
Ortalama ± ss	3.8 ± 3.1	6.8 ± 4.3	
IL-6 (pg/mL)			0.473
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	63 (50-84)	56 (51-79)	
Ortalama ± ss	69 ± 26	67 ± 28	
IL-10 (pg/mL)			0.081
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	201 (189-226)	185 (163-207)	
Ortalama ± ss	205 ± 32	190 ± 41	
IL-8 (pg/mL)			0.130
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	207 (187-233)	184 (162-208)	
Ortalama ± ss	206 ± 46	185 ± 65	
IP-10 (pg/mL)			0.109
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	1000 (880-1063)	837 (757-951)	
Ortalama ± ss	962 ± 136	1130 ± 1,349	
IL-1β (pg/mL)			**0.004**

Özellikler	**Vitröz Sıvı**	**Subsilikon Sıvı**	p-değeri[1]
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	1293 (1158-1494)	1117 (1049-1169)	
Ortalama ± ss	1306 ± 256	1090 ± 122	
MCP-1 (pg/mL)			0.296
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	390 (352-439)	350 (334-374)	
Ortalama ± ss	403 ± 106	390 ± 164	

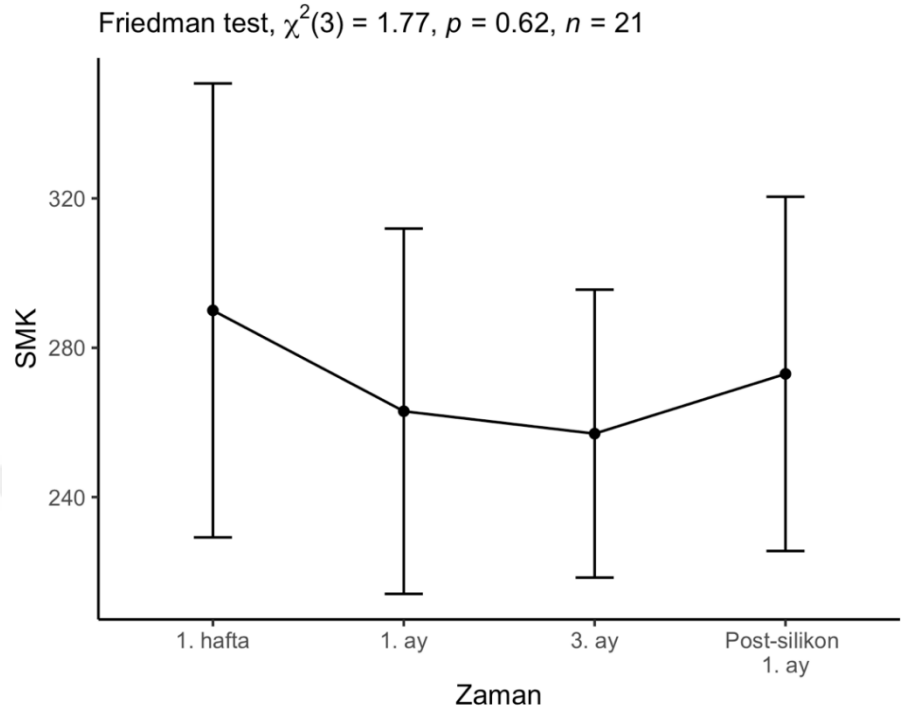
[1] Wilcoxon işaretli sıralama testi

IL: İnterlökin, IP-10: İnterferon gama ile indüklenen protein 10, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, OSI: Oksidatif stres indeks, TAS: Total antioksidant seviyesi, TOS: Total oksidanların seviyesi

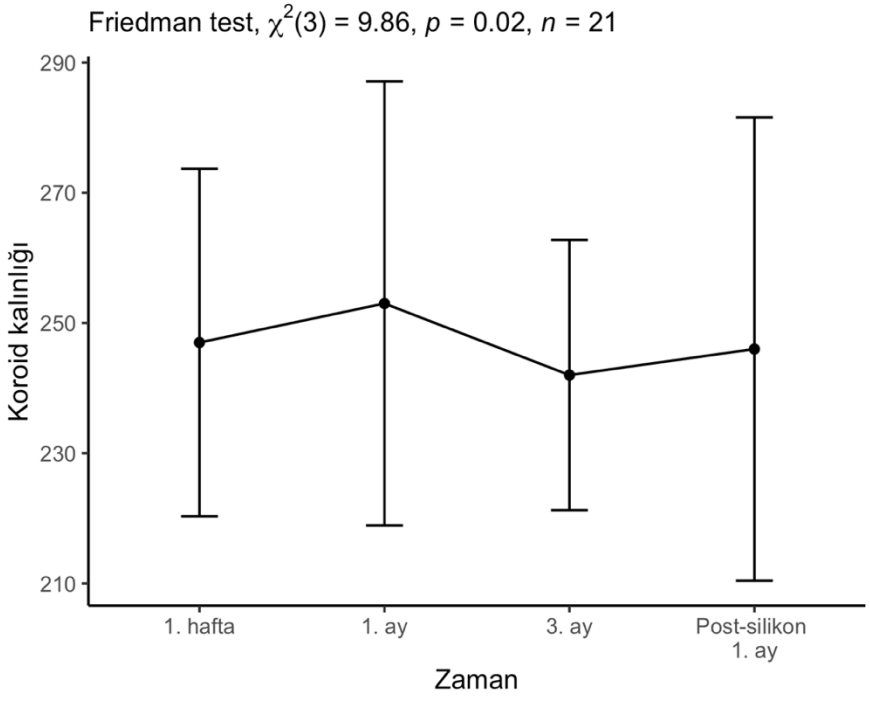
Hastaların vitrektomi sonrasında 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve silikon alımı sonrası 1. ay kontrollerinde ortalama SMK ölçümlerinin zamana göre değişimi grafik 1'de, ortalama koroid kalınlık ölçümlerinin değişimi ise grafik 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Hastaların subsilikon sıvılarında TAS, TOS ve sitokin düzeyleri ile vitrektomi sonrası 1. ay ve 3. ay arasında SMK ve koroid kalınlığı ölçümlerindeki değişimin korelasyonu incelendiğinde TOS düzeyleri, OSI ve SMK değişimi arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanırken (sırasıyla r=-0.56, r=-0.63 ve p=0.008, p=0.002) diğer sitokinlerle anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir (Tablo 5).

Hastaların preoperatif dönem, postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve silikon alımı sonrası flare ölçümlerinin zamana göre değişimi patolojik ve sağlıklı kontrol gözlerde grafik 3'de gösterilmiştir. Vitrektomi sonrası 1. ay ve 3. ay flare ölçümleri karşılaştırılmasına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.281) (Tablo 6) Ayrıca vitrektomi sonrası 1. ay ve 3. ay arasında flare ölçüm değişiminin subsilikon sıvılarında TAS, TOS ve sitokin düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (Tablo 7).

Grafik 1: SMK ölçümlerinin zamana göre değişimi (Ortanca ± MAD).



Grafik 2: Koroid kalınlığı ölçümlerinin zamana göre değişimi (Ortanca ± MAD).

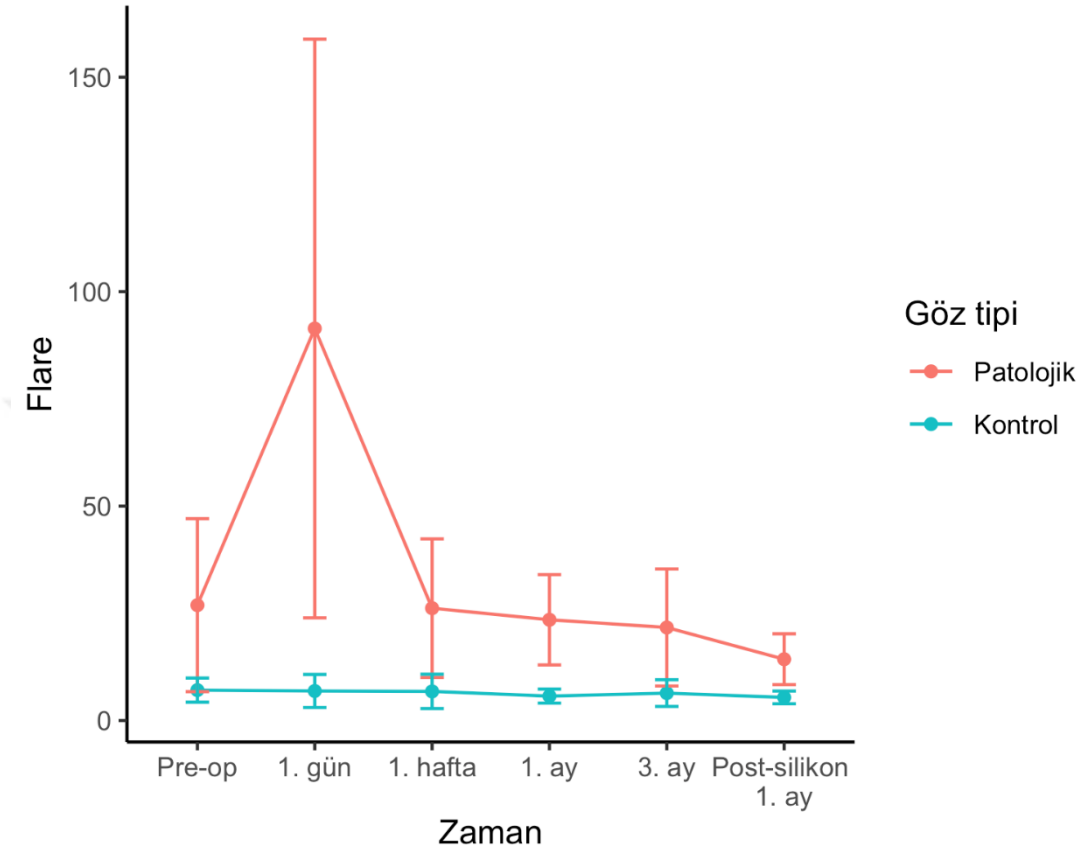


Tablo 5: Hastaların 1. ve 3. ay SMK ve koroid kalınlık değişimlerinin subsilikon sıvıda incelenen parametrelerle korelasyonun gösterilmesi.

Parametreler	Koroid Kalınlık Değişimi	SMK Değişimi
TAS	r=0.32 p=0.153	r=0.39 p=0.08
TOS	r=-0.095 p=0.682	**r=-0.56** **p=0.008**
OSI	r=-0.24 p=0.294	**r=-0.63** **p=0.002**
IL-6	r=0.092 p=0.691	r=-0.015 p=0.949
IL-10	r=-0.12 p=0.649	r=0.27 p=0.283
IL-8	r=0.097 p=0.701	r=-0.15 p=0.547
IP-10	r=-0.38 p=0.119	r=0.046 p=0.856
IL-1β	r=-0.26 p=0.357	r=0.086 p=0.763
MCP-1	r=-0.07 p=0.805	r=-0.093 p=0.743

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Grafik 3: Flare ölçüm değerlerinin patolojik ve kontrol gözlerinde zamana göre değişimi (Ortanca ± MAD).



Tablo 6: Birinci ve üçüncü ay flare ölçümlerinin karşılaştırılması.

Özellikler	**1. Ay**	**3. Ay**	p-değeri[1]
Flare			0.281
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	24 (17-41)	22 (15-40)	
Ortalama ± ss	29 ± 17	25 ± 13	

[1]Wilcoxon testi

Tablo 7: Hastaların 1. ve 3. ay flare ölçüm değişimlerinin subsilikon sıvıda incelenen parametrelerle korelasyonun gösterilmesi.

Parametreler	**Flare Ölçüm Değişimi**
TAS	r=-0.11 p=0.65
TOS	r=-0.053 p=0.821
OSI	r=0.12 p=0.614
IL-6	r=0.082 p=0.724
IL-10	r=0.28 p=0.255
IL-8	r=0.16 p=0.537
IP-10	r=0.2 p=0.438
IL-1β	r=-0.24 p=0.397
MCP-1	r=-0.15 p=0.584
Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)	

5. TARTIŞMA

Dev ve multipl yırtıklı retina dekolmanı gibi komplike retina dekolmanlarının cerrahisinde sıklıkla kullanılan silikon yağının (96), biyolojik uyumlu, immünolojik toleransı yüksek bir materyal olduğu ve aylarca vitreus boşluğunda ciddi bir intraoküler hasar oluşturmadan kaldığı bilinmektedir (5,96,97). Fakat potansiyel olarak oluşabilecek glokom, katarakt ve keratopati gibi ön segment komplikasyonlarına karşın erken silikon alımı önerilmektedir (99). Ayrıca, enükleasyon yapılmış glokomlu gözlerden elde edilen veriler ışığında posterior segment üzerindeki etkiye bakıldığında silikon yağı damlacıklarının trabeküler ağ, optik sinir, nöroretina ve pigment epiteline penetre olduğu da gösterilmiştir (100,101). Bununla birlikte, farklı çalışmalarda bu durumun düşük molekül ağırlıklı silikon yağı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. (102,103).

Literatürde silikon yağı ile ilişkili ani görme kaybı gelişen vakalar bildirilmiş ve gelişim mekanizmasıyla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür (104-108). Ancak henüz silikon yağı ve görme kaybı arasındaki ilişkiyi belirleyebilen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu prospektif çalışmada, komplikasyonsuz retina dekolmanlı olgularda ilk kez vitreus ve subsilikon sıvıda inflamatuar yolak ve oksidatif stres biyobelirteçleri birlikte incelenerek silikon yağının toksik etkileri ve olası mekanizmalar araştırılmıştır.

Silikonun ani görme kaybına neden olabileceğine dair bir dizi görüş literatürde belirtilmektedir. Bunlardan en çok tartışılanlarından biri ise potasyum havuzu teorisidir. Sağlıklı gözlerde, vitreusun Müller hücrelerinden salınan potasyum için bir havuz görevi gördüğü düşünülmektedir. Ayrıca retinal kılcal damarlar da bu K^+ tamponlamasında görev almaktadır. Bu teoriye göre, vitreusun silikon yağı ile değiştirilmesi ile bu potasyum tamponlama mekanizmasını bloke olmaktadır ve retinada artan K^+ iyon konsantrasyonu bağlı eksitotoksisite oluşmaktadır. Ayrıca silikon alımı sonrası oluşan bu ani K^+ konsantrasyon değişiklikleri sebebiyle de apoptoz yolağının tetiklendiği düşünülür (104,105,109). Fakat yapılan çalışmalara göre subsilikon sıvıda istatistiksel anlamlı bir K^+ iyon konsantrasyon artışı

izlenmemiştir. Bu nedenle, bu görüşün silikona bağlı ani görme kayıplarını açıklamada yetersiz olduğu düşünülmektedir (10,110).

Bir başka öne sürülen teoride ise, silikon altı sıvıda sitokin ve büyüme faktörlerinin konsantrasyonunun artması sonucu retinal toksisite gelebileceğidir. Asaria ve ark. (111) çalışmalarında silikon altı sıvıda fibroblast büyüme faktörü ve IL-6 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Fakat, Shimizu ve ark. (10) RRD hastalarından alınan vitreus ve subsilikon sıvı örneklerinde inflamatuar sitokin düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sonuçlarımıza benzer şekilde sitokin düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamıştır.

Takahashi ve ark. (11) RRD olgularının vitreus sıvılarında inflamatuar sitokin düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, MCP-1 ve IP-10 düzeylerinin maküla deliği olgularına göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Ayrıca, Nakawaza ve ark. (88) RRD geliştikten 6 saat sonra Müller hücrelerinde MCP-1 ekspresyonunu gösteren deneysel çalışmasına dayanarak, yazarlar MCP-1'in fotoreseptör apoptozunu indüklediğini ve PVR gelişiminde önemli bir aracı olduğunu öne sürmüşlerdir. Shimizu ve ark. (10) ise çalışmalarında benzer şekilde vitreusta MCP-1 düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır. Sonuçlarımıza göre, MCP-1 düzeyleri subsilikon sıvı ile karşılaştırıldığında bir artış gözlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, Takahashi ve ark. (11) aksine, yalnıza PVR ve herhangi bir sistemik komorbiditesi olmayan olguların çalışmamıza dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

RRD oluşumundan 1 saat sonra arttığı gösterilen bir diğer sitokinin IL-1β olduğu ve MCP-1 ekspresyonunu indüklediği düşünülmektedir (76). Subsilikon sıvısındaki IL-1β düzeylerini araştıran diğer çalışmalarda (10,112) IL-1β düzeylerinde herhangi bir artış kaydedilmemiştir. İlginçtir ki, bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak IL-1β düzeyleri belli bir düzeyde tespit edilmiş (10,112) ve vitreus sıvı örneklerinde subsilikon sıvıya göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca incelenen diğer sitokin düzeylerinde de diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında önemli bir farklılık saptanmamıştır (10,11,112). Proinflamatuar bir aracı olan IL-1β'nin subsilikon

sıvısında daha düşük seviyelerde tespit edilmesi, inflamatuar sitokin düzeylerine bağlı ani görme kaybı teorisinden uzaklaştırmıştır.

Bu konuda tartışılan bir diğer görüş ise oluşan fototoksisite sonucu ani görme kaybının meydana gelebileceğidir. Görünür ışık spektrumundan gelen mavi ışığa yüksek oranda maruz kalmanın, dış kan-retina bariyerine zarar verdiği, oksidatif strese neden olduğu ve fotoreseptör dış segment fagositozunu arttırdığı bilinmektedir. Silikon yağının vitreustan daha fazla mavi ışığın geçişine izin verdiği ve ultraviyole maruziyetine neden olduğu bilinmektedir. Buradan hareketle yüksek miktarda görünür ışığa maruz kalan silikon yağlı gözlerin oksidatif stresi tetikleyerek fototoksik hasara neden olduğu düşünülmektedir (106,108,113-115). Hatta silikon yağının iyi bir foto koruyucu olarak bilinen lutein ve zeaksantinin yapısını bozarak bu fototoksisiteyi daha da arttırdığına inanılmaktadır (106,108). Özellikle retina gibi yüksek oranda membran lipitleri içeren ve yoğun oksijen konsantrasyonu sahip dokuların, daha çok lipit peroksidasyonuna ve oksidatif strese maruz kaldığı bilinmektedir. (116,117). Bu nedenle bu çalışmada literatürde daha önce subsilikon sıvısında araştırılmamış olan TAS, TOS ve OSI'nin araştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmada, TOS ve OSI değerlerinde silikon altı sıvıda vitreusa kıyasla anlamlı bir artış gösterdiği izlenmektedir. Bu durum bize, silikon yağının retina üzerindeki toksik etkilerinin daha çok oksidatif stres mekanizmaları aracılığı ile olabileceğini düşündürmektedir. Bilindiği üzere oksidatif stres ve inflamatuar süreçler birbiriyle yakından ilişkilidir. Çünkü her iki süreç de sonuç olarak birbirini tetiklemektedir (118). Burada kilit nokta, süreci ilk olarak hangi yolun başlattığını anlamaktır. Çalışmamızda ve benzer bir çalışmada (10) da görüldüğü üzere, vitreus sıvısına kıyasla silikon altı sıvıda inflamatuar sitokinlerde anlamlı bir artış izlenmemektedir. 1. Ay ve 3. Ayda ölçtüğümüz ön kamaradaki enflamasyonun bir göstergesi olan flare ölçümlerinin (90) karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan (91), inflamatuar süreçlerde artmasını beklediğimiz diğer bir parametre olan koroid kalınlığı ölçümleri de anlamlı bir fark göstermemektedir (grafik 2). Tüm bu sonuçlar bize,

silikon yağına bağlı hasarı başlatan ilk yolağın, inflamasyondan ziyade oksidatif stres lehine olduğunu göstermektedir.

Reaktif oksijen ürünlerinin aşırı birikimi sonucu oluşan oksidatif stres, apoptoz, nekroz ve otofaji gibi bir dizi biyolojik süreci başlatır (118). Bu mekanizmalar aracılığıyla fotoreseptör kaybı ve retina hasarının ani görme kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Fakat, bu çalışmaya dahil edilen vakaların herhangi birinde ani görme kaybı yaşanmamıştır ve hatta preoperatif ve postoperatif EİDGK karşılaştırıldığında anlamlı bir görme keskinliği artışı olduğu bile gözlenmektedir ($p<0.001$). Ancak olgularda, santral maküla kalınlığı ile TOS ve OSI düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Christensen ve ark. silikon yağı ile ameliyat edilen hastalarda iç retina tabakalarında istatistiksel olarak anlamlı bir incelme olduğunu göstermişlerdir (119). Bu bulgular, oksidatif stres ile retina hasarı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında, silikon altı sıvının elde edilmesindeki zorluk ve örnek alımı sırasında oluşabilecek riskler nedeniyle örnek sayısının az olması, RD tipleri ve PVR'ın eşlik ettiği RD'lerin çalışmaya dahil edilmemiş olması sıralanabilir. Ancak literatürdeki diğer çalışmalardan (10,112) farklı olarak bu çalışma aynı RRD olgularından elde edilen vitreus ve silikon altı sıvılarının daha fazla olgu ile karşılaştırılması açısından önemlidir. Ayrıca tüm olgularda silikon alımı 3. ayda planlandığı için zaman içinde oksidatif stres sürecini tetiklemesi beklenen inflamatuar sitokin düzeylerinde anlamlı bir artış kaydedilememiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu çalışma silikonun yarattığı toksik hasar sürecini başlatan temel mekanizmanın oksidatif stres yolağı olabileceğini saptaması açısından önemli bir çalışmadır.

Sonuç olarak, silikonun retina üzerindeki toksik hasarı ile ilgili birçok görüş bulunmaktadır. Çalışmamız, literatürde silikon altı sıvıda oksidatif stresi inceleyen ilk çalışma olması ve silikon yağının retinada neden olduğu düşünülen toksik hasarın oksidatif stres mekanizmaları ile başlatılabileceğini göstermesi açısından anlamlıdır.

6.SONUÇLAR

Komplike retina dekolmanlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan silikon yağının, retina üzerinde oluşturduğu toksik etki ile ilgili birçok görüş öne sürülmüştür. Sonuçlarımıza göre, bu toksik etkinin daha önce silikon altı sıvıda çalışılmamış olan oksidatif stres yolağı üzerinden gerçekleşebileceği gösterilmiştir. İnflamasyon yolağı üzerinden toksik etki oluşabileceğini ileri süren görüşlerin aksine sonuçlarımıza göre subsilikon sıvı ile vitrede sitokin düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Subsilikon sıvıda incelenen parametler ile SMK arasında korelesyon incelendiğinde ise TOS ve OSI düzeyleri ile negatif korelesyon saptanırken, koroid kalınlık ölçümleri ve flare değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Silikon yağının oluşturduğu düşünülen toksik etkinin, daha önce çalışılmamış olan oksidatif stres yolağı üzerinden başlayabileceğini gösterilmesi açısından anlamlı bir çalışmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Van de Put MAJ, Hooymans JMM, Los LI; Dutch Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. Ophthalmology. 2013;120(3):616-622.
2. Wilkes SR, Beard CM, Kurland LT, Robertson DM, O'Fallon WM. The incidence of retinal detachment in Rochester, Minnesota, 1970-1978. Am J Ophthalmol. 1982 Nov;94(5):670-3.
3. Machemer R. The development of pars plana vitrectomy: a personal account. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233(8):453-468.
4. Barca F, Caporossi T, Rizzo S. Silicone oil: different physical proprieties and clinical applications. Biomed Res Int. 2014;2014:502143.
5. Morescalchi F, Costagliola C, Duse S, Gambicorti E, Parolini B, Arcidiacono B, et al. Heavy silicone oil and intraocular inflammation. Biomed Res Int. 2014; 2014: 574825.
6. Scheerlinck LM, Schellekens PA, Liem AT, Steijns D and Leeuwen R: Incidence, risk factors, and clinical characteristics of unexplained visual loss after intraocular silicon oil for macula-on retinal detachment. Retina 36: 342-350, 2016.
7. Moya R, Chandra A, Banerjee PJ, Tsouris D, Ahmad N, Charteris DG. The incidence of unexplained visual loss following removal of silicone oil. Eye (Lond). 2015 Nov;29(11):1477-82.
8. Mackiewicz J, Mühling B, Hiebl W, Meinert H, Maaijwee K, Kociok N, et al. In vivo retinal tolerance of various heavy silicone oils. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Apr;48(4):1873-83.
9. Kars ME, Toklu Y, Arıkan Yorgun M, Neşelioğlu S, Eren F. Electrolyte, Nitric Oxide and Oxidative Stress Levels of Aqueous Humor in Patients with Retinal Detachment and Silicone Oil Tamponade. Curr Eye Res. 2020;45(11):1443-1450.
10. Shimizu H, Kaneko H, Suzumura A, Takayama K, Namba R, Funahashi Y, et al. Biological Characteristics of Subsilicone Oil Fluid and Differences With Other Ocular Humors. Transl Vis Sci Technol. 2019 Feb 28;8(1):28.
11. Takahashi S, Adachi K, Suzuki Y, Maeno A, Nakazawa M. Profiles of Inflammatory Cytokines in the Vitreous Fluid from Patients with Rhegmatogenous Retinal Detachment and Their Correlations with Clinical Features. Biomed Res Int. 2016;2016:4256183.
12. Semeraro F, Russo A, Morescalchi F, Gambicorti E, Vezzoli S, Parmeggiani F, et al. Comparative assessment of intraocular inflammation following standard or heavy silicone oil tamponade: a prospective study. Acta Ophthalmol. 2019 Feb;97(1):e97-e102.
13. Liu Z, Fu G, Liu A. The relationship between inflammatory mediator expression in the aqueous humor and secondary glaucoma incidence after silicone oil tamponade. Exp Ther Med. 2017;14(6):5833-5836.

14. Schröder S, Muether PS, Caramoy A, Hahn M, Abdel-Salam M, Diestelhorst M, et al. Anterior chamber aqueous flare is a strong predictor for proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Retina. 2012 Jan;32(1):38-42.
15. Hoerster R, Hermann MM, Rosentreter A, Muether PS, Kirchhof B, Fauser S. Profibrotic cytokines in aqueous humour correlate with aqueous flare in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Br J Ophthalmol. 2013;97(4):450-453.
16. Miller NR, Newman NJ, eds. Embryology, anatomy, and physiology of the afferent visual pathway. In: Miller NR, Newman NJ, eds. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, Vol. 1, 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 3–82.
17. Schubert HD. Structure and function of the neural retina. Marmor MF. Retinal pigment epithelium. Roh S, Weiter JJ. Retinal and choroidal circulation. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology, 3rd edn. Edinburgh, Mosby Elsevier: Elsevier Inc., 2009; 511–21.
18. Moore, K. L., Persaud, T. V. N., Torchia, M. G. The Developing Human E-Book. Birleşik Krallık, Elsevier Health Sciences, 2011:430-433.
19. Masland RH. The functional architecture of the retina. Sci Am 1986; 255: 102–11.
20. L. Junqueira and J. Carneiro, "Basic Histology: Text and Atlas," 10th Edition, McGraw Hill, Toronto, New York, London, Sydney, Melan, Newdelhy, Lisbon, Madrid, 2003.
21. Pycock CJ. Retinal neurotransmission. Surv Ophthalmol. 1985; 29(5):355–365.
22. Wikipedia contributors. Foveola. Wikipedia, The Free Encyclopedia. November 6, 2022, 06:37 UTC. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.phptitle=Foveola&oldid=1120289123. Accessed November 5, 2023.
23. Foulds WS. Do we need a retinal pigment epithelium (or choroid) for the maintenance of retinal apposition? Br J Ophthalmol 1985; 69: 237–9.
24. Grierson I, Hiscott P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G. Development, repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. Eye 1994; 8 (Pt 2): 255–62.
25. Nakaizumi Y. The ultrastructure of Bruch's membrane. I. Human, monkey, rabbit, guinea pig, and rat eyes. Arch Ophthalmol. 1964; 72:380–387.
26. Meyer, Carsten. "Vitreoretinal disease diagnosis, management, and clinical pearls by Ingrid U. Scott, Carl D. Regillo, Harry W. Flynn, Jr., Gary C. Brown (2017) pp. 640, Hardback ISBN: 9781626231337 Thieme Publishers." (2018): 1561-1561.
27. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. Surv Ophthalmol. 1979; 23(5):279–296.
28. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the Human Eye. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1971.
29. Fundamentals and Principles of Ophthalmology, BCSC Section 2, AAO Copyright © 2022-2023. bs. 102 s.
30. Cavallerano AA. Retinal detachment. Optom Clin. 1992;2(3):25-70. PMID: 1463915.

31. Rasouli M, Steed SM, Tennant MT, Rudnisky CJ, Hinz BJ, Greve MD, Somani R. The 1-year incidence of rhegmatogenous retinal detachment post 23-gauge pars plana vitrectomy. Can J Ophthalmol. 2012 Jun;47(3):262-3.
32. Gupta OP, Benson WE. The risk of fellow eyes in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Curr Opin Ophthalmol. 2005 Jun;16(3):175-8.
33. Clark A, Morlet N, Ng JQ, Preen DB, Semmens JB. Risk for retinal detachment after phacoemulsification: a whole-population study of cataract surgery outcomes. Arch Ophthalmol. 2012 Jul;130(7):882-8.
34. Mitry D, Tuft S, McLeod D, Charteris DG. Laterality and gender imbalances in retinal detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Jul;249(7):1109-10.
35. Chandra A, Banerjee P, Davis D, Charteris D. Ethnic variation in rhegmatogenous retinal detachments. Eye (Lond). 2015 Jun;29(6):803-7
36. Ghazi NG, Green WR. Pathology and pathogenesis of retinal detachment.
37. Hollands H, Johnson D, Brox AC, Almeida D, Simel DL, Sharma S. Acute-onset floaters and flashes: is this patient at risk for retinal detachment? JAMA. 2009 Nov 25;302(20):2243-9.
38. Broadway DC. How to test for a relative afferent pupillary defect (RAPD). Community Eye Health. 2016;29(96):68-69.
39. D'Amico DJ. Clinical practice. Primary retinal detachment. N Engl J Med. 2008 Nov 27;359(22):2346-54.
40. Tran KD, Schwartz SG, Smiddy WE, Flynn HW. The Role of Scleral Depression in Modern Clinical Practice. Am J Ophthalmol. 2018 Nov;195.
41. Lahham S, Shniter I, Thompson M, Le D, Chadha T, Mailhot T, et al. Point-of-Care Ultrasonography in the Diagnosis of Retinal Detachment, Vitreous Hemorrhage, and Vitreous Detachment in the Emergency Department. JAMA Netw Open. 2019 Apr 05;2(4):e192162.
42. Hallinan JT, Pillay P, Koh LH, Goh KY, Yu WY. Eye Globe Abnormalities on MR and CT in Adults: An Anatomical Approach. Korean J Radiol. 2016 Sep-Oct;17(5):664-73.
43. Lincoff H, Gieser R. Finding the retinal hole. Arch Ophthalmol 1971;85:565–9.
44. Elhusseiny AM, Yannuzzi NA, Smiddy WE. Cost Analysis of Pneumatic Retinopexy versus Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. Ophthalmol Retina. 2019 Nov;3(11):956-961.
45. Popovic MM, Muni RH, Nichani P, Kertes PJ. Pars plana vitrectomy, scleral buckle, and pneumatic retinopexy for the management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis. Surv Ophthalmol. 2022 Jan-Feb;67(1):184-196.
46. Gilca M, Duval R, Goodyear E, Olivier S, Cordahi G. Factors associated with outcomes of pneumatic retinopexy for rhegmatogenous retinal detachments: a retrospective review of 422 cases. Retina. 2014 Apr;34(4):693-9.
47. Tornambe PE, Hilton GF. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. The Retinal Detachment Study Group. Ophthalmology. 1989 Jun;96(6):772-83

48. Retina and Vitreous, BCSC Section 12, AAO Copyright © 2022-2023. bs. 369-447 s.
49. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. Arch Ophthalmol. 1992;110(6):770–779
50. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 2. Arch Ophthalmol. 1992;110(6):780–792.
51. Ip M, Garza-Karren C, Duker JS, Reichel E, Swartz JC, Amirikia A, et al. Differentiation of degenerative retinoschisis from retinal detachment using optical coherence tomography. Ophthalmology. 1999 Mar;106(3):600-5.
52. Muth CC. Sudden Vision Loss. JAMA. 2017 Aug 08;318(6):584.
53. Hsu YJ, Hsieh YT, Yeh PT, Huang JY, Yang CM. Combined Tractional and Rhegmatogenous Retinal Detachment in Proliferative Diabetic Retinopathy in the Anti-VEGF Era. J Ophthalmol. 2014; 2014:917375.
54. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 1991;112(2):159–165.
55. Abrams GW, Aaberg TM: Posterior segment vitrectomy. In Waltman SR, ed. Surgery of the Eye. New York: Churchill Livingstone; 1988: 903-1012.
56. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. Am J Med. 1991;91(3C):2S-13S.
57. Halliwell B, Gutteridge JM. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. Mol Aspects Med. 1985;8(2):89-193.
58. Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 10-121.
59. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition. 2002;18(10):872-879.
60. Ali AT, Al-Swayeh OA, Al-Rashed RS, Al-Mofleh IA, Al-Dohayan AD, Al-Tuwaijri AS. Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion. Saudi J Gastroenterol. 1996;2(1):19-28.
61. Bagchi K, Puri S. 1998. Free radicals and antioxidants in health and disease. East Mediterr Health J. 4(2), 350-360.
62. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. Annu Rev Biochem. 1989;58:79-110.
63. Nagendrappa CG. 2005. An appreciation of free radical chemistry - 3. free radicals in diseases and health. Resonance. 10, 65-74.
64. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89-96.
65. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. 2010. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. Int J Pharm Sci Res. 1(3), 185-192.

66. Devasagayam TP, Boloor KK, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. Indian J Biochem Biophys. 2003 Oct;40(5):300-8.
67. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. J Assoc Physicians India. 2004 Oct;52:794-804.
68. Rhee SG. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. Exp Mol Med. 1999 Jun 30;31(2):53-9.
69. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2007 Apr 15;53(1):1-2.
70. Chae HZ, Kim HJ, Kang SW, Rhee SG. Characterization of three isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in the presence of thioredoxin. Diabetes Res Clin Pract. 1999 Sep;45(2-3):101-12.
71. Betteridge DJ. What is oxidative stress? Metabolism. 2000 Feb;49(2 Suppl 1):3-8.
72. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005 Dec;38(12):1103-11.
73. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. Int J Cardiol. 2005 Apr 8;100(1):61-4.
74. Kiang L, Ross BX, Yao J, Shanmugam S, Andrews CA, Hansen S, et al. Vitreous Cytokine Expression and a Murine Model Suggest a Key Role of Microglia in the Inflammatory Response to Retinal Detachment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jul 2;59(8):3767-3778.
75. Wang X, Miller EB, Goswami M, Zhang P, Ronning KE, Karlen SJ, et al. Rapid monocyte infiltration following retinal detachment is dependent on non-canonical IL6 signaling through gp130. J Neuroinflammation. 2017 Jun 23;14(1):121.
76. Nakazawa T, Matsubara A, Noda K, Hisatomi T, She H, Skondra D, et al. Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats. Mol Vis. 2006 Aug 7;12:867-78.
77. Afonina IS, Müller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic Processing of Interleukin-1 Family Cytokines: Variations on a Common Theme. Immunity. 2015;42(6):991-1004.
78. Rider P, Carmi Y, Guttman O, et al. IL-1α and IL-1β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. J Immunol. 2011;187(9):4835-4843.
79. McGeough MD, Pena CA, Mueller JL, Pociask DA, Broderick L, Hoffman HM, et al. Cutting edge: IL-6 is a marker of inflammation with no direct role in inflammasome-mediated mouse models. J Immunol. 2012 Sep 15;189(6):2707-11.
80. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. Bioorg Med Chem. 2020;28(5):115327.
81. Wolff B, Burns AR, Middleton J, Rot A. Endothelial cell "memory" of inflammatory stimulation: human venular endothelial cells store interleukin 8 in Weibel-Palade bodies. J Exp Med. 1998;188(9):1757-1762.
82. Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. Neuro Oncol. 2005;7(2):122-133.

83. Fernandes AF, Zhou J, Zhang X, Bian Q, Sparrow J, Taylor A, et al. Oxidative inactivation of the proteasome in retinal pigment epithelial cells. A potential link between oxidative stress and up-regulation of interleukin-8. J Biol Chem. 2008 Jul 25;283(30):20745-53.
84. Neumann C, Scheffold A, Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. Semin Immunol. 2019;44:101344.
85. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. J Interferon Cytokine Res. 2009 Jun;29(6):313-26.
86. Abu el-Asrar AM, Van Damme J, Put W, Veckeneer M, Dralands L, Billiau A, et al. Monocyte chemotactic protein-1 in proliferative vitreoretinal disorders. Am J Ophthalmol. 1997 May;123(5):599-606.
87. Capeans C, De Rojas MV, Lojo S, Salorio MS. C-C chemokines in the vitreous of patients with proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. Retina. 1998;18(6):546-550.
88. Nakazawa T, Hisatomi T, Nakazawa C, Noda K, Maruyama K, She H, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 mediates retinal detachment-induced photoreceptor apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Feb 13;104(7):2425-30.
89. Sasya Madhurantakam, Zachary J Lee, Aliya Naqvi, Shalini Prasad, Importance of IP-10 as a biomarker of host immune response: Critical perspective as a target for biosensing, Current Research in Biotechnology. 2023;100130:2590-2628.
90. Tugal-Tutkun I, Herbort CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. Int Ophthalmol. 2010;30(5):453-464.
91. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Examining the choroid in ocular inflammation: a focus on enhanced depth imaging. J Ophthalmol. 2014;2014:459136.
92. 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):277-285.
93. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gtsummary package. The R Journal 2021;13:570–80.
94. Alboukadel Kassambara (2021). rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.0. https://CRAN.R-project.org/package=rstatix
95. H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016.
96. Chang S, Lincoff H, Zimmerman NJ, Fuchs W. Giant retinal tears. Surgical techniques and results using perfluorocarbon liquids. Arch Ophthalmol. 1989 May;107(5):761-6.
97. Scholda CD, Egger SF, Lakits A, Steffan I, Baumgartner I, Hinterhofer H. In vitro effectiveness of silicone oil removal. Acta Ophthalmol Scand. 1998 Apr;76(2):192-5.
98. Leaver PK. Vitrectomy and fluid/silicone oil exchange for giant retinal tears: 10-year follow-up. Ger J Ophthalmol. 1993 Feb;2(1):20-3.
99. Casswell AG, Gregor ZJ. Silicone oil removal. I. The effect on the complications of silicone oil. Br J Ophthalmol. 1987 Dec;71(12):893-7.

100. Honda Y, Ueno S, Miura M, Yamaguchi H. Silicone oil particles trapped in the subretinal space: complications after substitution of the vitreous. Ophthalmologica. 1986;192(1):1-5.
101. Shields CL, Eagle RC Jr. Pseudo-Schnabel's cavernous degeneration of the optic nerve secondary to intraocular silicone oil. Arch Ophthalmol. 1989 May;107(5):714-7.
102. Nakamura K, Refojo MF, Crabtree DV, Pastor J, Leong FL. Ocular toxicity of low-molecular-weight components of silicone and fluorosilicone oils. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991 Nov;32(12):3007-20
103. Pastor JC, Zarco JM, Del Nozal MJ, Pampliega A, Marinero P. Clinical consequences of the use of highly purified silicone oil. Comparative study of highly and less purified silicone oil. Eur J Ophthalmol. 1998 Jul-Sep;8(3):179-83.
104. Newsom RS, Johnston R, Sullivan PM, Aylward GB, Holder GE, Gregor ZJ. Sudden visual loss after removal of silicone oil. Retina. 2004 Dec;24(6):871-7.
105. Cazabon S, Groenewald C, Pearce IA, Wong D. Visual loss following removal of intraocular silicone oil. Br J Ophthalmol. 2005 Jul;89(7):799-802.
106. Williams PD, Fuller CG, Scott IU, Fuller DG, Flynn HW. Vision loss associated with the use and removal of intraocular silicone oil. Clin Ophthalmol. 2008 Dec;2(4):955-9.
107. Janknecht P, Zdenek GJ, Park C, Fekrat S. Diagnostic and therapeutic challenges. Retina. 2004 Apr;24(2):293-6.
108. Herbert EN, Liew SH, Williamson TH. Visual loss after silicone oil removal. Br J Ophthalmol. 2005 Dec;89(12):1667-8.
109. Winter M, Eberhardt W, Scholz C, Reichenbach A. Failure of potassium siphoning by Müller cells: a new hypothesis of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Jan;41(1):256-61. PMID: 10634628.
110. Scheerlinck LM, Kuiper JJ, Liem AT, Schellekens PA, van Leeuwen R. Electrolyte composition of retro-oil fluid and silicone oil-related visual loss. Acta Ophthalmol. 2016 Aug;94(5):449-53.
111. Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Sethi CS, Limb GA, Khaw PT, et al. Silicone oil concentrates fibrogenic growth factors in the retro-oil fluid. Br J Ophthalmol. 2004 Nov;88(11):1439-42.
112. Kaneko H, Takayama K, Asami T, Ito Y, Tsunekawa T, Iwase T, et al. Cytokine profiling in the sub-silicone oil fluid after vitrectomy surgeries for refractory retinal diseases. Sci Rep. 2017 May 25;7(1):2640.
113. Azzolini C, Docchio F, Brancato R, Trabucchi G. Interactions between light and vitreous fluid substitutes. Arch Ophthalmol. 1992 Oct;110(10):1468-71.
114. Putting BJ, Van Best JA, Vrensen GF, Oosterhuis JA. Blue-light-induced dysfunction of the blood-retinal barrier at the pigment epithelium in albino versus pigmented rabbits. Exp Eye Res. 1994 Jan;58(1):31-40.
115. Miceli MV, Liles MR, Newsome DA. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis. Exp Cell Res. 1994 Sep;214(1):242-9.

116. De La Paz MA, Anderson RE. Lipid peroxidation in rod outer segments. Role of hydroxyl radical and lipid hydroperoxides. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992 Jun;33(7):2091-6. PMID: 1607222.
117. Saenz-de-Viteri M, Heras-Mulero H, Fernández-Robredo P, Recalde S, Hernández M, Reiter N, et al. Oxidative stress and histological changes in a model of retinal phototoxicity in rabbits. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:637137.
118. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:5698931.
119. Christensen UC, la Cour M. Visual loss after use of intraocular silicone oil associated with thinning of inner retinal layers. Acta Ophthalmol. 2012 Dec;90(8):733-7.