



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2024; 38 (2): 100 - 105
http://www.fusabil.org

İntravitreal Dispase ile İndüklene DeneySEL Proliferatif Vitreoretinopatide İnfliksımab ve Oktreotid *

Fatma SAVUR ^{1, a}
Orhan AYDEMİR ^{2, b}
Mehmet Mustafa AKIN ^{3, c}

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-5769-5876

^b ORCID: 0000-0003-2191-9297

^c ORCID: 0000-0003-3363-5646

Geliş Tarihi : 05.05.2023
Kabul Tarihi : 06.03.2024

Yazışma Adresi Correspondence

Fatma SAVUR
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Göz hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul - TÜRKİYE

drfatmagezer@hotmail.com

Amaç: Proliferatif vitreoretinopati traksiyonel retina dekolmanı gelişimiyle karakterize olan ve ciddi görme kaybı ile sonuçlanan hastalık tablosudur. Bu çalışmanın amacı intravitreal oktreotid ve infliksımabın PVR gelişimi üzerine olan etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yirmi sekiz adet pigmentli kobay her grupta 7 denek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup 1'e 0.20 mL serum fizyolojik intravitreal olarak uygulandı (Kontrol). Grup 2'ye 0.07 IU/0.10 mL dispase ve 0.10 mL serum fizyolojik uygulandı (sham). Grup 3'e 0.07 IU /0.10 mL dispase ve 1 mg/0.10 mL infliksımab uygulandı (infliksımab). Grup 4'deki kobaylara da 0.07 IU/0.01 mL dispase ve 1 mg/0.10 mL oktreotid uygulandı (oktreotid). Deney süresi boyunca Grup 3 ve 4'e toplam iki kez aynı dozda intravitreal enjeksiyon yapıldı. PVR gelişimi için gerekli olan 10 haftalık süre beklenildi. Deney bitiminde gözler enükle edilip ikiye bölündü; globun yarısı hematoksilen-eozin ile boyanarak epiretinal membran oluşumu, ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı, fotoreseptör hücrelerinde bozulma ve retinal fold varlığı açısından histopatolojik olarak değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: İnfliksımab grubunda histopatolojik olarak fotoreseptör hücrelerde bozulma ve epiretinal membran oluşumu açısından sham grubuna göre anlamlı düzelme olduğu izlendi ($p=0.031$, $p=0.018$). Oktreotid grubunda ise sadece fotoreseptör hücrelerde bozulma açısından sham grubuna göre anlamlı düzelme olduğu izlendi ($p=0.031$).

Sonuç: İntravitreal infliksımab ve oktreotid in PVR gelişimini egellemede etkili olduğu histopatolojik olarak görülmüştür. Çalışma gösteriyor ki, bu ve benzer etkinlikteki ilaçların PVR'nin profilaksisi ve tedavisinde optimal başarıya ulaşmak için adjuvan farmakolojik ilaçlar olarak kullanıma girmesine ihtiyaç vardır.

Ahtar Kelimeler: Proliferatif vitreoretinopati, infliksımab, oktreotid

Infliximab and Octreotide in Experimental Proliferative Vitreoretinopathy Induced By Intravitreal Dispase

Objective: Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a disease characterized by the development of tractional retinal detachment and results in severe vision loss. The aim of this study was to investigate the efficacy of intravitreal octreotide and infliximab on the development of PVR.

Materials and Methods: Twenty-eight pigmented guinea pigs were divided into 4 groups with 7 subjects in each group. In group 1, 0.20 mL of saline was administered intravitreally (control). Group 2 was administered 0.07 IU/0.10 mL of dispase and 0.10 mL of saline (sham). Group 3 received 0.07 IU /0.10 mL of dispase and 1 mg/0.10 mL of infliximab (infliximab). 0.07 IU/0.01 mL dispase and 1 mg/0.10 mL octreotide were administered to guinea pigs in group 4 (octreotide). During the experiment, groups 3 and 4 received intravitreal injections at the same dose twice in total. The 10-week period required for the development of PVR was waited. At the end of the experiment, the eyes were enucleated and divided into two; half of the globe was stained with hematoxylin-eosin and histopathologically evaluated in terms of epiretinal membrane formation, presence of karyopycnosis in ganglion cells, deterioration in photoreceptor cells and presence of retinal folds.

Results: A significant improvement was observed in the infliximab group in terms of histopathological deterioration in photoreceptor cells and epiretinal membrane formation compared to the sham group ($p=0.031$, $p=0.018$). In the octreotide group, only photoreceptor cells showed a significant improvement compared to the sham group ($p=0.031$).

Conclusion: Histopathologically, it was observed that intravitreal infliximab and octreotide were effective in preventing the development of PVR. The study shows that these and drugs with similar efficacy need to be used as adjuvant pharmacological drugs in order to achieve optimal success in the prophylaxis and treatment of PVR.

Key Words: Proliferative vitreoretinopathy, infliximab, octreotide

Giriş

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) aktif sellüler proliferasyon ile seyreden ve traksiyonel retina dekolmanı (RD) gelişimine yol açan ciddi bir hastalık tablosudur. Proliferatif vitreoretinopatinin gelişmesinde retina dekolmanı ile birlikte vitreusta meydana gelen aşırı inflamatuvar değişiklikler rol oynamaktadır (1, 2). Proliferatif vitreoretinopatide standart tedavi olarak uygulanan cerrahi anatomik başarı sağlarsa da

*Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimince desteklenmiştir (Proje no: TF.12.48).

bazı hastalarda var olan kistoid maküla ödemi ve subretinal membranlar fonksiyonel başarıya ulaşmayı kısıtlamaktadır. Bu düşük fonksiyonel başarı oranları ne yazık ki hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Güncel çalışmalar gösteriyor ki retina dekolmanı cerrahisini adjuvan medikal tedavi yöntemleri ile kombine ederek PVR gelişimini önlemek söz konusu olabilir (3). Birçok farmakolojik ilaç PVR'yi engellemek için çalışılmış, ancak gerek yeterince etkili olmaması ve gerekse retinal toksisitesi nedeniyle rutin kullanıma girememiştir.

Bu çalışmanın amacı dispase ile indüklenen deneysel proliferatif vitreoretinopati modelinde daha önce etkinliği gösterilmiş olan intravitreal oktreotid ve henüz hiç çalışılmamış olan intravitreal infliksimabın PVR tedavisinde bir alternatif olup olamayacağını tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışma, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Patoloji Anabilim Dalının katkıları ve Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 18.04.2012 tarihli, 05 sayılı ve 59 no'lu izni ile gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları ortalama 500 g olan 28 adet pigmente Guinea pig'in tek gözü kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde %80 güç ve %5 hata payı ile standart etki büyüklüğü 1.49 olarak belirlenmiştir. Bu hesaplamaların sonucunda örnekleme alınması gereken denek sayısı her grupta n=7 olarak hesaplanmıştır.

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

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Sham grubu (PVR geliştirilen grup)

Grup 3: İnfliksımab grubu (PVR geliştirilip, infliksımab uygulanan grup)

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

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

Deneyin Uygulanışı: Toz halinde bulunan 10 mg oktreotid (Sandostatin LAR® 10 mg flakon, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre), içeriğinde 12.50 mg sodyum karboksimetilselüloz ve 15 mg mannitol olan özel çözücü yardımıyla çözündükten sonra 1 mg/0.10 mL oktreotid olacak şekilde serum fizyolojik yardımıyla hazırlandı. Konsantre toz halinde bulunan infliksımab (Remicade® 100 mg flakon; Schering Plough Co, County Cork, İrlanda) serum fizyolojik ile 1mg/0.10 mL

olacak şekilde hazırlandı. Toz halinde 2 mg dispase içeren flakon ise (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Almanya) 0.10 mL'de 0.07 IU dispase olacak şekilde serum fizyolojik yardımıyla hazırlandı. İlaçların hazırlanması esnasında sterilizasyon kurallarına uyuldu. Endoftalmi proflaksisi için deney süresince yapılan tüm intravitreal uygulamalar öncesinde deneklerin hepsinde glob etrafı %10 povidon iodin ile temizlendikten sonra konjonktiva yüzeyine %5'lik povidon iodin uygulaması yapıp en az üç dakika beklendi ve konjonktiva yüzeyi serum fizyolojik ile yıkandı.

Oktreotid ve infliksımab grubundaki kobayların sağ gözüne limbusun 1.50 mm gerisinden 27 G iğneli enjektör ile girildi ve 0.10 mL vitreus aspire edildi (vitreus tap). Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan oktreotid grubuna 0.07 IU/0.10 mL dispase ve 1 mg/0.10 mL oktreotid intravitreal olarak enjekte edildi. İnfliksımab grubuna ise aynı metotla 0.07 IU/0.10 mL dispase ve 1 mg/0.10 mL infliksımab intravitreal enjekte edildi. Vitreus tap işlemiyle göz içinde oluşacak 0.20 mL volüm etkisini minimize etmek amaçlandı. Oktreotid ve infliksımabın vitreusta kalış sürelerinin ortalama 35-40 gün olduğu dikkate alınarak, bu süre içerisinde toplam iki kez intravitreal enjeksiyon yapıldı. Oktreotid ve infliksımabın ilk enjeksiyonu dispase ile eş zamanlı yapılırken, ikinci enjeksiyon ilk enjeksiyondan 35 gün sonra uygulandı (4-7). Oktreotid ve infliksımab için retinal toksisite izlenmeyen intravitreal 1 mg doz tercih edildi (4, 8).

Sham grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.50 mm gerisinden 27 G enjektör ile girilerek aynı metotla 0.10 mL vitreus tap işlemi uygulandı. Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 IU/ 0.10 mL dispase ve 0.10 mL serum fizyolojik solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. Serum fizyolojik enjeksiyonuyla tedavi grubuna benzer şekilde göz tedavisine 0.20 mL volüm verilmesi amaçlandı. 35. günde tedavi gruplarına benzer şekilde aynı işlem 0.10 mL serum fizyolojik kullanılarak tekrarlandı.

Sham ve tedavi gruplarındaki deneklerin gözünde enjeksiyonla oluşan mekanik etkiyi kontrol grubunda da sağlamak amacıyla kontrol grubundaki yedi kobayın sağ gözüne aynı yöntemle 0.10 mL vitreus tap yapıp 0.20 mL serum fizyolojik intravitreal olarak enjekte edildi. 35. günde tedavi gruplarına benzer şekilde aynı işlem 0.10 mL serum fizyolojik kullanılarak tekrarlandı.

Tüm gruplarda dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli süre olan 10 hafta (70 gün) boyunca beklenildi (9,10).

Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme: Onuncu haftanın bitiminde enükleasyon işlemi öncesinde deneklere intramusküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 6 mg/kg ksilazin hidroklorid kombinasyonu uygulandı. Enükle edilen gözler kornea santrali ve optik sinirden geçen sagittal düzlem doğrultusunda iki parçaya ayrıldı. Parçalardan biri hematoksilen-eozin boyama yöntemiyle incelenmek üzere %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Patolojik inceleme için, her bir spesimenden, retina tabakasını içeren 3 kesit alındı. Rutin takip işlemi sonrasında tüm spesimenler parafin bloklara gömüldü.

Parafin bloklardan alınan kesitlerden hazırlanan hematoksilin-eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyütmede incelendi. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda tarife göre; internal limitan membranda devamlılığın kaybı ve ayrılma, internal limitan membranda bozulma olarak değerlendirildi. İnternal limitan membran içerisinde işi hücrelerin varlığı epiretinal membran oluşumu olarak yorumlandı ve epiretinal membrandaki kontraktilitenin neden olduğu çekilmeler retinal fold olarak değerlendirildi. Fotoreseptör hücrelerinin polarite kaybı fotoreseptör hücrelerde bozulma, ganglion hücre nükleuslarının büzülmesi ve bazofili artışı ise ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı olarak değerlendirildi (11).

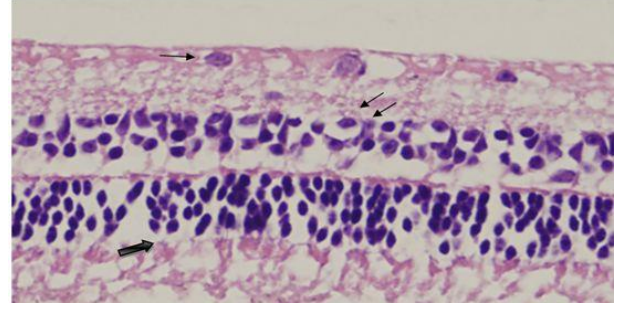
İstatistiksel Analiz: Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 16 (SPSS 16.0, Chicago, IL, ABD) paket programı ile yapıldı. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve yüzde kullanıldı. Verilerin guruplar arası karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. *p* değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerin çizimi Windows 2008 işletim sistemi ile yapıldı.

Bulgular

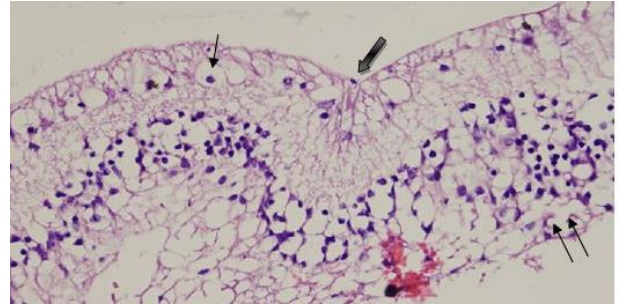
Hematoksilin-Eozin ile boyanmış preparatlarda yapılan histopatolojik incelemede; internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu kontrol grubundaki yedi denekten hiçbirinde saptanmazken (n:0, %0), sham grubundaki yedi deneğin tümünde (n:7, %100), infliksimab grubunda yedi deneğin üçünde (n:3, %42.85), oktretid grubunda ise yedi deneğin dördünde (n:4, %57.14) mevcuttu. Deneklerde ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından değerlendirme yapıldığında; sham grubu, infliksimab grubu ve oktretid grubunda yedi deneğin tümünde (n:7, %100) ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşumu gözlemlendi. Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, sham grubunda yedi deneğin altısında (n:6, %85.71), infliksimab ve oktretid gruplarında ise yedi deneğin ikisinde (n:2, %28.57) fotoreseptör hücrelerde bozulma olduğu görüldü. Retinal fold oluşumu açısından değerlendirme yapıldığında; sham grubunda yedi deneğin dördünde (n:4, %57.14), retinal fold oluşumu izlendi. Histopatolojik bulgular Tablo 1'de özetlenmiş olup, epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma, ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı, fotoreseptör hücrelerdeki bozulma, retinal fold varlığının histopatolojik görüntüleri Şekil 1-4'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri histopatolojik olarak karşılaştırıldığında internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu, ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı, fotoreseptör hücrelerde bozulma ve retinal fold varlığının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.018$). İnfliksimab grubu ile oktretid grubu kendi

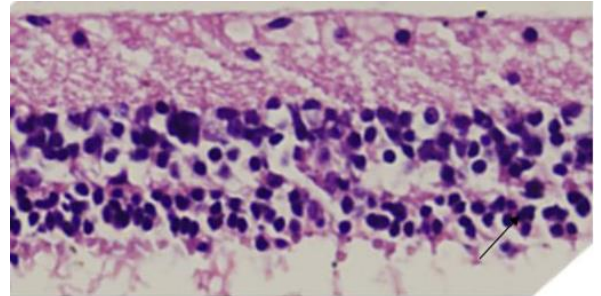
aralarında karşılaştırıldığında internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu,



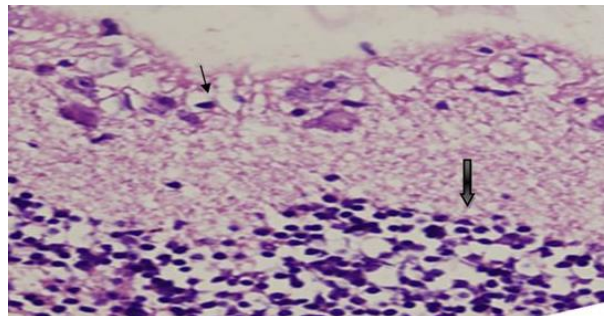
Şekil 1. Kontrol grubunun histopatolojik görünümü. Dış nükleer tabaka (kalın ok), ganglion hücre tabakası (ince ok), iç nükleer tabaka (çift ok) (HEX400)



Şekil 2. Sham grubunun histopatolojik görünümü. Epiretinal membranda işi hücreler ve kontraksiyonunun neden olduğu retinal foldlar (kalın ok), ganglion hücre tabakasında karyopiknoz (ince ok), fotoreseptör hücrelerde bozulma (çift ok) (HEX400)



Şekil 3. İnfliksimab grubunun histopatolojik görünümü. Fotoreseptör hücre tabakasında hafif bozulma (ince ok) (HEX400).



Şekil 4. Oktretid grubunun histopatolojik görünümü. Fotoreseptör hücrelerde bozulma (kalın ok), ganglion hücre tabakasında karyopiknoz (ince ok) (HEX400)

Tablo 1. Hematoksilen-Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme

	Grup 1 Kontrol (n=7-%)	Grup 2 Sham (n=7-%)	Grup 3 İnfliksımab (n=7-%)	Grup 4 Oktreotid (n=7-%)
Epiretinal membran ve internal limitan membranda bozulma varlığı	0 %0	7 %100	3 %42.85	4 %57.14
Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı	0 %0	7 %100	7 %100	7 %100
Fotoreseptör hücrelerinde bozulma varlığı	0 %0	6 %85.71	2 %28.57	2 %28.57
Retinal fold varlığı	0 %0	4 %57.14	2 %28.57	2 %28.57

fotoreseptör hücrelerde bozulma ve retinal fold varlığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (sırasıyla; $p=0.593$, $p=1.000$, $p=1.000$). Her iki gruptaki ganglion hücrelerindeki karyopiknoz varlığı benzerdi.

İnfliksımab grubu, kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında; infliksımab grubundaki internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.018$, $p=0.051$). Oktreotid grubu, kontrol ve sham grubu ile karşılaştırıldığında oktreotid grubunun internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu açısından sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalma gösterdiği ve bu oranın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu izlendi ($p=0.051$, $p=0.018$).

İnfliksımab ve oktreotid grubu ganglion hücrelerindeki karyopiknoz açısından sham ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla denekte karyopiknoz olduğu görüldü ($p=0.000$). Her iki gruptaki karyopiknoz varlığı sham grubuyla benzerdi. İnfliksımab ve oktreotid grubunun kontrol ve sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında fotoreseptör hücrelerindeki bozulmanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu izlenirken sham grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.127$, $p=0.031$, $p=0.127$, $p=0.031$). İnfliksımab ve oktreotid grubunun kontrol ve sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında retinal fold oluşumunun kontrol grubuna göre fazla, sham grubuna göre ise daha az izlenmesine rağmen sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.127$, $p=0.280$, $p=0.127$, $p=0.280$).

Tartışma

Proliferatif vitreoretinopati, günümüzde de RD'nin en önemli nüks sebebinin oluşturmaya devam etmektedir. PVR insidansı, primer RD cerrahi sonuçlarının açıklandığı çalışmalarda %5.1 -%11.7 arasında değişmektedir (12-16). Silikon çalışma grubunun (SÇG) yayınladığı raporda, %61 ve %67 anatomik başarı bildirmiştir (17, 18). Proliferatif vitreoretinopati ile komplike regmatojen retina dekolmanı (RRD) cerrahisinde, anatomik başarı oranları da giderek artmıştır. Lewis ve ark. (19) PVR'li gözlerde posterior retinal yatışma oranlarını, ilk PPV ile %90, nüks gelişen RD'lerde yapılan ikinci PPV ile %86 olarak açıklamışlardır. Bununla birlikte, PVR'yi tedavi etmek

için sıklıkla birden çok cerrahi müdahale gerekmekte ve sıklıkla sonuç görme keskinlikleri yüz güldürücü olmamaktadır (19). Bu sebeple, PVR'nin dolayısıyla da RRD'lerdeki nükslerin önlenmesinde, en modern ekipmanla, en iyi şekilde uygulanmış bir vitreoretinal cerrahi yetersiz kalmakta ve PVR'nin oluşumunun engellenmesi için ek farmakolojik tedavilerin de gerektiği düşünülmektedir.

Proliferatif vitreoretinopati patofizyolojisinin anlaşılması ve adjuvan farmakolojik ajanın bulunabilmesi için in vivo ve in vitro PVR modeli üzerinde çalışılmıştır. Lensektomi ve vitrektomiye takiben ekvator hizasında alt nazal ve alt temporal kadrantlarda endodiatermi ile retina deliği geliştirilerek elde edilen deneysel PVR modeli sık olarak çalışılmıştır (20). Daha sık olarak kullanılan bir diğer yöntem ise intravitreal olarak optik disk önüne fibroblast veya trombosit enjeksiyonu olmuştur (21, 22). Dadlibagi ve ark. (23), in vitro PVR modellerinin, patogenezde yer alan spesifik hücreler ve moleküler süreçleri analiz etmek için kontrollü bir ortam sağladığını bildirdi. Bu çalışmada deneysel PVR modelini oluşturmada insanlardaki PVR formasyonuna benzerliğinin yüksek olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle daha önce denenmiş ve etkinliği kanıtlanmış olan dispase kullanıldı (9, 24).

Yapılan bir çalışmada dispase ile PVR geliştirilen grupta epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma olduğu gözlenmiş ve epiretinal membranda oluşan iğsi hücrelerin kontraksiyon yaparak retinal fold oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (9). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise PVR'de epiretinal membran oluşumu ve retinal foldların yanı sıra fotoreseptör hücrelerde bozulma ve ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı tanımlanmıştır (11). Bu çalışmada da tüm grupların retinal örnekleri ganglion hücrelerindeki karyopiknoz, epiretinal membran oluşumu, fotoreseptör tabakada bozulma ve retinal fold oluşumu açısından hematoksilen-eozin ile boyanarak yapılan incelemede sham grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü (Şekil 2). Bu durum çalışmadaki PVR modelinin dispase ile etkili bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir. Oktreotid; somatostatinin uzun etkili, sentetik bir oktapeptid türevidir. Özellikle antiproliferatif etkisinden dolayı, PVR gelişiminde önemli yer tutan ve PVR membranlarının ana komponentini oluşturan retina pigment epitel (RPE) ve retinal endotel hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği bazı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanı sıra PVR etiopatogenezinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri üzerinde inhibitör etki göstermektedir (25, 26). Glokom

cerrahisinde, korneal neovaskülarizasyonda, proliferatif retinopatide, yaşa bağlı maküla dejeneresansında etkili olabileceği konusunda çeşitli yayınlar mevcuttur (27-30). İnfliksımab spesifik TNF- α monoklonal antikordur. İnfliksımab TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini insan fibroblastlarının, endotel hücrelerinin, nötrofillerin, B/T lenfositlerin ve epitel hücrelerinin kullanıldığı çeşitli in vitro biyo ölçümlerde inhibe etmektedir (31). İnfliksımabın yara iyileşmesini geciktirici etkisinden dolayı cerrahi sonrası skar gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür ve glokom filtran cerrahisinde deneysel hayvan çalışmasında kullanıldığında postoperatif fibrozisin önlenmesinde başarılı bulunmuştur (32). Sistemik infliksımab romatizmal ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır ve eş zamanlı olarak retina ve inflamatuvar göz hastalıklarında olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Oküler hastalıklardaki olumlu etkileri nedeniyle sistemik yan etkileri ekarte etmek ve lokal etkiyi arttırmak için intravitreal uygulama gündeme gelmiştir. İntravitreal infliksımab üzerinde yapılan off-label çalışmalarda infliksımab maküler ödem, yaşa bağlı maküla dejeneresansı ve üveitte etkili bulunmuştur. Markomichelakis ve ark. (33) Behçet hastalığıyla ilişkili üveiti olan 15 hastaya 1 mg/0.05 mL intravitreal infliksımab uygulamışlardır. Hastalarda görme keskinliğinin arttığını ve santral maküler kalınlığın azaldığını rapor etmişlerdir. İntravitreal infliksımab uygulanan hastaların hiçbirisinde oküler ve ekstraoküler yan etki görülmemiştir. Farvardin ve ark. (34) konvansiyonel tedaviye cevapsız noninfeksiyöz üveitli 7 hastaya 1.5 mg/0.15 mL intravitreal infliksımab uygulamış ve infliksımabın maküla ödemi azalttığını, görme keskinliğini arttırdığını bildirmişlerdir. Noninfeksiyöz üveitli hastalarda uzun dönem sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında ise intravitreal infliksımabın maküla ödemindeki ve görme keskinliğindeki iyileştirici etkisinin geçici olması nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlara gerek olabileceğini rapor etmişlerdir (35). Hamza ve ark. (36) yaptıkları çalışmada Behçet hastalığına bağlı dirençli posterior üveitli 20 olguda 1mg/0.05 ml intravitreal infliksımabı etkili ve güvenilir bulmuş ve sistemik tedaviye alternatif olabileceğini düşünmüşlerdir. Theodossiadis ve ark. (37) daha önce ranibizumab tedavisi almış yaşa bağlı maküla dejeneresansı olan 3 hastaya intravitreal infliksımab uygulamış ve görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu deneysel çalışmada da infliksımab grubunun sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında epiretinal membran oluşumunu anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Oktreotidin ise epiretinal membran

oluşumunu önlemede etkisinin az olduğu saptanmıştır. Bu sonuç epiretinal membran oluşumunu önleme açısından infliksımabın oktreotide göre daha güçlü olduğunu göstermektedir. Bu sonuç infliksımabın antiinflamatuvar etkisinin güçlü olmasından kaynaklanıyor olabilir. İnfliksımab ve oktreotid gruplarında ise sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeyde fotoreseptör hücrelerinde bozulma mevcuttu. Bu durum her iki ilacın da fotoreseptör hücre tabakasındaki bozulmayı etkili şekilde azalttıklarını göstermektedir.

Ancak çalışmada retinal fold oluşumu infliksımab ve oktreotid gruplarında sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekteydi. Bunun nedeni ilaçların retinal fold oluşumunu önlemede yetersiz olmasından ziyade PVR modelimizdeki retinal fold oluşumunun düşük olmasından kaynaklanabilir. Çünkü her iki tedavi grubundaki retinal fold oluşumunun kontrol grubu değerlerine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca epiretinal membranda oluşan iğsi hücrelerin kontraksiyon yaparak retinal fold oluşumuna neden olduğu düşünülürse, çalışmamızda infliksımabın daha fazla olmak üzere her iki ilacın da epiretinal membran oluşumunu azaltması retinal fold gelişimini de azaltabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, PVR gibi inflamasyonla başlayıp proliferasyonla devam eden patolojik süreci önlemede daha önce antiproliferatif etkisi olduğu gösterilen oktreotidin ve ilk kez çalışılmış olan infliksımabın etkili olduğu histopatolojik olarak görülmüştür. Ayrıca bu çalışmanın daha önce makale olarak yayımlanan biyokimyasal bulguları da histopatolojik bulgularla uyumlu idi. İnfliksımab ve oktreotid grupları histopatolojik olarak karşılaştırıldığında infliksımab biraz daha etkili gibi görünse de aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnfliksımabın daha etkili gibi görünmesinin nedeninin monoklonal TNF- α blokajı yaparak proinflamatuvar sitokin salınımı üzerine daha güçlü etki göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu etki ile kan-retina bariyerini stabilize ederek PVR gelişimini, ilk basamağı olan inflamasyon aşamasında engellediği düşünülmektedir.

Bu çalışma gösteriyor ki infliksımab ve benzeri antiinflamatuvar ilaçların inflamasyonla seyreden PVR'nin profilaksisi ve tedavisinde kullanılabilir hale gelebilmesi için daha fazla deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Limb GA, Alam A, Earley O, et al. Distribution of cytokine proteins within epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Current Eye Research* 1994; 13: 791-798.
2. Moysidis SN, Thanos A, Vavvas DG. Mechanisms of inflammation in proliferative vitreoretinopathy: From bench to bedside. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 815937.
3. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye* 2002; 16: 369-374.
4. Liang C, Peyman GA, Conway MD, Woltering EA. Retinal toxicity of intravitreal octreotide in the rabbit. *Can J Ophthalmol* 1997; 32: 229-232.
5. Robertson JE, Westra I, Woltering EA, et al. Intravitreal injection of octreotide acetate. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13: 171-177.
6. Giansanti F, Ramazzotti M, Vannozzi L, et al. A pilot study on ocular safety of intravitreal infliximab in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1151-1156.

7. Giansanti F, Ramazzotti M, Giuntoli, et al. Intravitreal infliximab clearance in a rabbit model: Different sampling methods and assay techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5328-5335.
8. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, et al. Intravitreal administration of the anti-TNF monoclonal antibody infliximab in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 273-281.
9. Frenzel E, Neely KA, Walsh AW, Cameron JD, Gregerson DS. A new model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2153-2164.
10. Valeria Canto SM, Gallo JE, Dodds RA, Suburo AM. A mouse model of PVR induced by dispase. *Exp Eye Res* 2002; 77: 491-504.
11. Zhu D, Chen H, Xu X. Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. *Current Eye Res* 2006; 31: 935-946.
12. Girard P, Mimoun G, Kurpouzias I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina* 1994; 14: 417-424.
13. Speicher MA, Fu AD, Martin JP, von Fricken MA. Primary vitrectomy alone for repair of retinal detachments following cataract surgery. *Retina* 2000; 20: 459-464.
14. Duquesne N, Bonnet M, Adeleine P. Preoperative vitreous hemorrhage associated with rhegmatogenous retinal detachment: A risk factor for postoperative proliferative vitreoretinopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 677-682.
15. Greven CM, Sanders RJ, Brown GC, et al. Pseudophakic retinal detachments. Anatomic and visual results. *Ophthalmology* 1992; 99: 257-262.
16. Gartry DS, Chignell AH, Franks WA, Wong D. Pars plana vitrectomy for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment uncomplicated by advanced proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 199-203.
17. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: Results of a randomized clinical trial. *Silicone Oil Study Report 2. Arch Ophthalmol* 1992; 110: 780-792.
18. McCuen BW, Azen SP, Stern W, et al. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes severe proliferative vitreoretinopathy. *Silicone Study Report 3. Retina* 1993; 13: 279-284.
19. Lewis H, Aaberg TM, Abrams GW. Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 8-19.
20. Iverson D, Dailey W, Hartzler M. Pars plana lensectomy, vitrectomy and transvitreal diathermy in the rabbit eye: A model of PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 856-857.
21. Garcia-Layana A, Pastor JC, Saornil MA, Gonzalez G. Porcine model of proliferative vitreoretinopathy with platelets. *Curr Eye Res* 1997; 16: 556-563.
22. Nakagawa M, Refojo MF, Marin JF, Doi M, Tolentino F. Retinoic acid in silicone and silicone-fluorosilicone copolymer oils in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2388-2395.
23. Datlabagi A, Zein-El-Din A, Frohly M, et al. Experimental Models to Study Epithelial-Mesenchymal Transition in Proliferative Vitreoretinopathy. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 4509.
24. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, et al. The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 2000; 20: 447-453.
25. Spraul CW, Kawen CK, Kampmeier JK, Lang GK, Lang GE. Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. *Curr Eye Res* 1999; 19: 483-490.
26. Luo Q, Peyman GA, Conway MD, Woltering EA. Effect of somatostatin analog (octreotide acetate) on the growth of retinal pigment epithelial cells in culture. *Curr Eye Res* 1996; 15: 909-913.
27. Akyol N, Demir T, Kükner A, Çolakoğlu N. Effects of systemic octreotide, local mytomycin-c and local corticosteroids on wound-healing reaction after glaucoma surgery. *Int Ophthalmol* 2001; 24: 235-241.
28. Ou Y, Zhang S, Xu X, et al. Octreotide inhibits choroidal neovascularization in rats. *Ophthalmic Res* 2009; 42: 36-42.
29. Spraul CW, Baldysiak- Figiel A, Lang GK, Lang GE. Octreotide inhibits growth factor-induced bovine choriocapillary endothelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 227-231.
30. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: A randomized controlled study. *Diabetes Care* 2000; 23: 504-509.
31. Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, et al. The Mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine* 1995; 7: 15-25.
32. Uçar D, Ocakoğlu Ö, Solakoğlu S. Tavşan gözlerinde cerrahi yara iyileşme sürecinde lokal TNF-alfa inhibisyonunun konjonktiva ve tenon fibroblast aktivitesine etkisinin histolojik olarak incelenmesi (Deneysel ön çalışma). *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2009; 39: 197-204.
33. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: A pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 534-541.
34. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010; 30: 1530-1535.
35. Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 628-631.
36. Hamza MM, Macky TA, Sidky MK, Ragab G, Soliman MM. Intravitreal infliximab in refractory uveitis in Behçet's disease: A Safety and Efficacy Clinical Study. *Retina* 2016; 36: 2399-2408.
37. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, Vergados IA, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 825-830.