

Deneysel Proliferatif Vitreoretinopatide Oktreotid'in Etkinliği

Effects of Octreotide in Experimental Proliferative Vitreoretinopathy

Burak TURGUT¹, Özge EVREN², Ülkü ÇELİKER³, Ferda DAĞLI⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada intravitreal uygulanan oktreotidin proliferatif vitreoretinopati (PVR) gelişimi üzerine olan etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 21 adet pigmente kobay randomize olarak üç eşit gruba ayrılmıştır. Grup 1 kontrol grubu olarak belirlenmiş ve limbusun 1,5 mm gerisinden 0.2 ml salin solüsyonu intravitreal olarak uygulanmıştır. Grup 2 sham grubu olarak belirlenmiş ve aynı metodla 0.1 ml'de 0.07 IU dispase ve 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak uygulanmıştır. Tedavi grubu olarak belirlenen grup 3'deki deneklere ise yine aynı metodla 0.1 ml'de 0.07 IU dispase ve 0.1 ml'de 1 mgr oktreotid intravitreal olarak uygulanmıştır. Deney süresi olan 10 hafta boyunca toplam iki kez oktreotid enjeksiyonu yapılmıştır. 10 haftanın bitiminde tüm gruplardaki hayvanların her iki gözleri enükle edilip retinaları hematoksilin eozin ile boyanarak histopatolojik olarak epiretinal membran oluşumu, internal limitan membranda bozulma, retinal fold varlığı ve ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi gruplarının histopatolojik incelemesinde özellikle epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından anlamlı düzelme görülmüştür ($p < 0.05$).

Sonuç: Oktreotidin bütünüyle olmasa da oldukça etkin şekilde PVR'yi engelleyebileceği görülmüştür. Özellikle de PVR'nin adjuvan tedavisinde denenen diğer antiproliferatif ajanların yan etkileri göz önüne alındığında oktreotid daha güvenli ve etkili alternatif bir ilaç olabilir.

Anahtar Kelimeler: PVR, oktreotid, büyüme faktörleri.

ABSTRACT

Purpose: In this study, we aimed to investigate the effect of octreotide on the development of proliferative vitreoretinopathy (PVR).

Materials and Methods: In this study, of 21 guinea pigs were randomly assigned to form three groups each including seven animals. Group 1 was defined as the control group and 0.2 ml saline solution was applied intravitreally in a location of 1.5 mm behind the limbus. Group 2 was defined as the sham group and 0.07 IU dispase in 0.1 ml and 0.1 ml saline solution were applied via the same route and 0.07 IU dispase in 0.1 ml and 1 mg octreotide in 0.1 ml were applied intravitreally in Group 3 which was defined as the treatment group. Octreotide was applied twice during the experimental period. At the end of 10 weeks, eyes have been dissected sagittally through corneal apex to the optic nerve. After histopathologic preparation, formation of epiretinal membrane, corruption on internal limiting membrane, existence of retinal fold and caryopycnosis in ganglion cells were examined.

Results: In the treatment group, histopathologic examination revealed significant decrease in epiretinal membrane formation and internal limiting membrane corruption ($p < 0.05$).

Conclusion: As the result, it has been observed that octreotide might partially inhibit PVR formation. Due to its lesser side effects, it might be a more reliable and effective drug in PVR when the side effects of the previous ones are taken into account.

Key Words: PVR, octreotide, growth factors.

Ret-Vit 2010;18:203-209

Geliş Tarihi : 25/02/2010

Kabul Tarihi : 16/06/2010

Received : February, 2010

Accepted : June 16, 2010

- 1- Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları A.D., Elazığ, Yrd. Doç. Dr.
- 2- Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları A.D., Elazığ, Uz. Dr.
- 3- Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları A.D., Elazığ, Prof. Dr.
- 4- Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji A.D., Elazığ, Yrd. Doç. Dr.

- 1- M.D. Assistant Professor, Fırat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY
TURGUT B., drburakturgut@yahoo.com
- 2- M.D., Fırat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY
EVREN O., drozgeevren@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Fırat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY
CELİKER U., ulkuceliker@yahoo.co.uk
- 4- M.D, Kocatepe University School of Medicine, Department of Pathology Elazığ / TURKEY
DAGLI F., ferda58@yahoo.com

Correspondence: M.D. Assistant Professor, Burak TURGUT
Fırat University School of Medicine, Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY

GİRİŞ

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) retinanın her iki yüzünde ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücresel proliferasyon ile kontrakte membranların oluşmasıyla gelişebilen anormal bir doku cevabıdır.¹⁻³ Günümüzde PVR, vitreoretinal cerrahide karşılaşılan en ciddi problemlerden birisi olmasının yanısıra, tüm dünyada ciddi görme kaybının en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır.⁴

Proliferatif vitreoretinopatinin asıl tedavisi cerrahidir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda %60-80 oranlarında anatomik başarı bildirilirken fonksiyonel başarı oranı %30-40'larda kalmaktadır.⁵ PVR'nin tedavisinde karşılaşılan güçlükler, birçok olguda birden fazla cerrahiye gerek duyulması ve tüm bunlara rağmen sonuçta ortaya çıkan körlük oranının azımsanamayacak derecede yüksek olması, araştırmacıları ideal PVR tedavisini araştırmaya yöneltmiştir.

Birçok farmakolojik ajanın PVR'ı engelleyici etkisi üzerinde çalışılmış, ancak gerek yeterince etkili olmaması ve gerekse toksisitesi nedeniyle bugüne dek araştırılmış olan ilaçlardan hiçbiri rutin kullanıma geçmemiştir.¹⁻⁵

Oktreotid, nöroendokrin dokular ve gastrointestinal sistem tarafından oluşturulan somatostatinin uzun etkili analogudur. Somatostatin; büyüme hormonu ve İnsülin Like Growth Faktör 1'in (IGF-1) doğal inhibitörüdür ve Tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), glukagon, insülin ve pankreatik ekzokrin fonksiyonları içeren geniş inhibitör etkisi vardır.

Direkt antiproliferatif etkisiyle, tümör büyüme hızında azalmaya neden olur.⁶⁻⁹ Oftalmolojide oktreotidin yaygın olarak kullanıldığı herhangi bir hastalık olmamakla birlikte özellikle antiproliferatif ve antianjiyogenik etkilerinden dolayı oftalmolojide kullanımına ilişkin yoğun araştırmalar devam etmekte ve gelecek için ümit vaat etmektedir.

Oktreotidin özellikle antiproliferatif etkisinden dolayı, PVR gelişiminde önemli yer tutan retina pigment epitel hücrelerini ve büyüme faktörleri tarafından indüklenen koryokapiller endotel hücrelerini inhibe ettiği ve retinal neovaskularizasyonu azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir.^{9, 11-20} Ancak hayvan PVR modelinde yapılan bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Oktreotidin özellikleri ve PVR etiyopatogenezinde önemli rolleri olan FGF, PDGF, IGF-1, TGF- β ve EGF üzerinde inhibitör etki gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda PVR patogenezinin anahtar basamağı kabul edilen RPE hücre proliferasyonunu inhibe edebileceği düşünülmektedir.²¹⁻³⁶ Bu çalışmada, bu bilgilerden yola çıkılarak, deneysel olarak oluşturulan PVR modelinde oktreotidin PVR gelişiminin engellenmesindeki olası etkinliğinin histopatolojik olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Üniversitemizin Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Patoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ve "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları ortalama 500 gram olan 21 adet pigmente kobayın tek gözü kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜTDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu.

Denekler her grupta yedi kobay olacak şekilde randomize olarak 3 gruba ayrıldı;

Grup 1: Kontrol grubu,

Grup 2: Sham grubu (PVR geliştirilen grup),

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

Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramusküler 50 miligram/kilogram ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 6 miligram/kilogram ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) 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 12,5 mg sodyum karboksimetilselüloz ve 15 mg mannitol olan özel çözücü yardımıyla çözündükten sonra 0,1 mililitresinde 1 mg oktreotid olacak şekilde salin solüsyonu yardımıyla hazırlandı. Toz halinde 25 IU Dispase içeren flakon ise (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN; Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) 0,1 mililitrede 0.07 IU dispase olacak şekilde salin solüsyonu yardımıyla hazırlandı. İlaçların hazırlanması esnasında sterilizasyon kurallarına uyuldu. Endoftalmi profilaksisi için deney süresince yapılan tüm intravitreal uygulamalar öncesinde deneklerin hepsinde glob etrafı %10 povidon iyot ile temizlendikten sonra konjonktiva yüzeyine %5'lik povidon iyot uygulaması yapıp en az üç dakika beklendi ve konjonktiva yüzeyi salin solüsyonu yardımıyla yıkandı.

Tedavi grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G iğneli enjektör ile girildi ve 0.1 ml vitreus aspire edildi (vitreus tab). Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 U dispase ve 1 mg oktreotid intravitreal olarak enjekte edildi. Vitreus tab işlemiyle göz içinde oluşacak 0.2 ml hacim etkisini en aza indirmek amaçlandı. Dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli süre olan 10 hafta (70 gün) boyunca beklenildi.^{37, 38} Oktreotidin vitreusta kalış süresinin ortalama 35 gün olduğu dikkate alınarak, bu süre içerisinde toplam iki kez intravitreal oktreotid enjeksiyonu yapıldı. Oktreotidin ilk

enjeksiyonu dispase ile eş zamanlı yapılırken, ikinci enjeksiyon ilk enjeksiyondan 35 gün sonra uygulandı.^{39, 40}

Sham grubundaki yedi kobayın sağ gözüne limbusun 1.5 mm gerisinden 27 G enjektör ile girilerek aynı metotla 0.1 ml vitreus tab işlemi uygulandı. Aynı iğne globdan uzaklaştırılmadan 0.07 U dispase ve 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. Salin solüsyonu enjeksiyonuyla tedavi grubuna benzer şekilde göz içerisine 0.2 ml volüm verilmesi amaçlandı. Dispase solüsyonunun PVR geliştirmesi için gerekli olan 10 hafta (70 gün) süresince beklenildi. 35. günde tedavi grubuna benzer şekilde ikinci bir enjeksiyonla 0.1 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi.

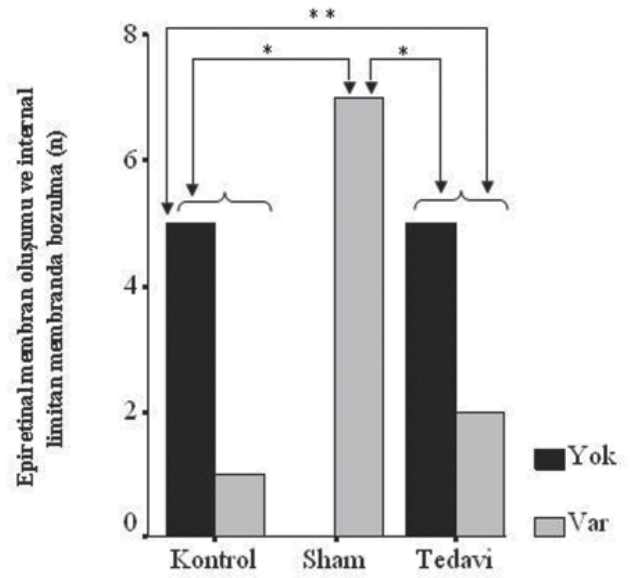
Tedavi ve sham grubundaki deneklerin gözünde enjeksiyonla oluşan mekanik etkiyi kontrol grubunda da sağlamak amacıyla kontrol grubundaki yedi kobayın sağ gözüne aynı yöntemle 0.2 ml salin solüsyonu intravitreal olarak enjekte edildi. 35. günde tedavi grubuna benzer şekilde aynı işlem 0.1 ml salin solüsyonu kullanılarak tekrarlandı.

Histopatolojik Hazırlık ve Patolojik Değerlendirme

Onuncu haftanın bitiminde histopatolojik değerlendirme için yapılacak enükleasyon işlemi öncesinde deneklere intramüsküler 50 miligram/kilogram ketamin hidroklorür ve 6 miligram/kilogram ksilazin hidroklorid uygulandı. Enükle edilen gözler kornea santrali ve optik sinirden geçen sagittal düzlem doğrultusunda diseke edilerek hematoksilen-eozin boyama yöntemiyle incelenmek üzere %10'luk formaldehit solusyonuna koyuldu. Patolojik inceleme için, her bir spesimenden, retina tabakasını içeren 3 kesit alındı. Rutin takip işlemi sonrasında tüm spesimenler parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan kesitlerden hazırlanan hematoksilen-eozin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX-50) X400 büyümede incelendi. Literatürde yer alan çalışmalarda olduğu gibi, internal limitan membranda devamlılığın kaybı ve ayrılma, internal limitan membranda bozulma olarak değerlendirildi. Internal limitan membran içerisinde iğsi hücrelerin varlığı epiretinal membran oluşumu olarak yorumlandı ve epiretinal membranda ki 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.⁴¹

İstatistiksel Analiz

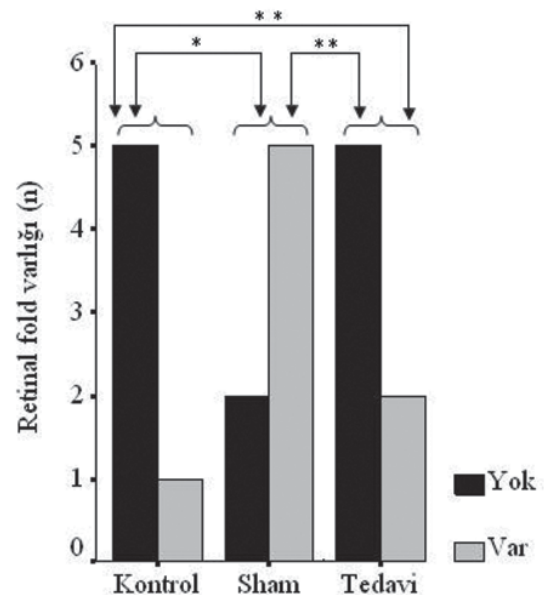
Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 11 (SPSS 11.0, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis Varyans Analizi yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Mann Whitney U testi uygulandı. Katagorik veriler için Chi-Square Ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



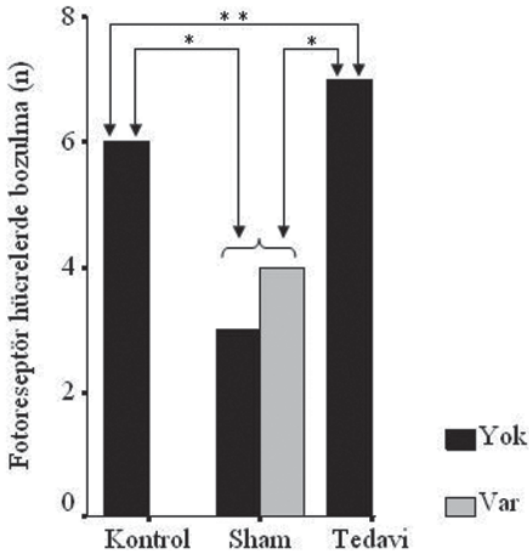
Şekil 1: Epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma varlığı (n). * p < 0.05, **p > 0.05.

BULGULAR

Hematoksilen eozin ile boyanmış preparatlarda yapılan histopatolojik incelemede; internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu kontrol grubunda yedi denekten birinde (%16.7) saptanırken, sham grubundaki yedi denegin tümünde (% 100), tedavi grubunda ise yedi denegin ikisinde (%28.6) mevcuttu. Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü (p < 0.01). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az denekte internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu gözlemlendi.



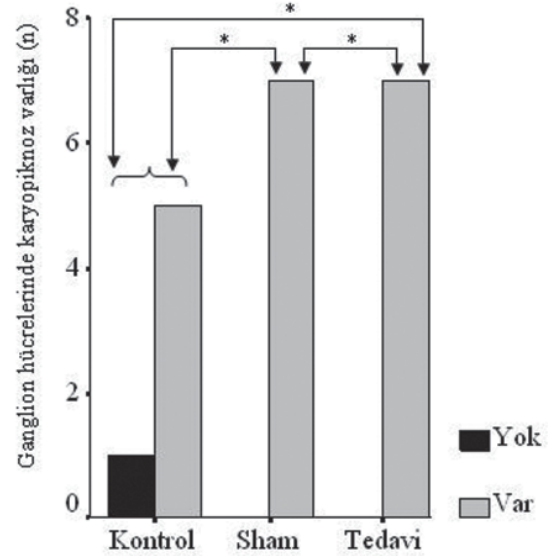
Şekil 2: Retinal fold varlığı (n) * p < 0.05, **p > 0.05.



Şekil 3: Fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı (n) * $p<0.05$, ** $p>0.05$.

($p<0.01$). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında epiretinal membran oluşan ve internal limitan membranda bozulma izlenen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0.626$). Epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından şekil 1'da gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

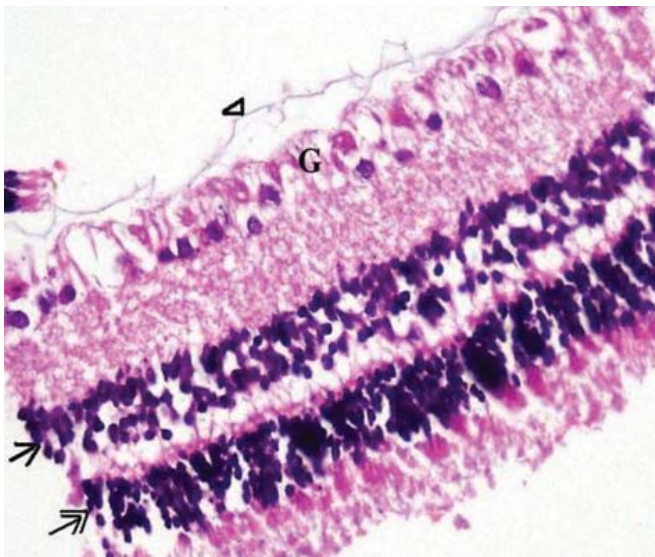
Gruplar içinde retinal fold oluşumu açısından değerlendirme yapıldığında; kontrol grubunda yedi denegin birinde (%16.7) retinal fold oluşumu izlenirken, sham grubunda yedi denekten beşinde (%71.4), tedavi grubunda ise yedi denekten ikisinde (%28.6) retinal fold oluşumu gözlemlendi. Kontrol grubu ile sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında retinal fold oluşumu gözlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel



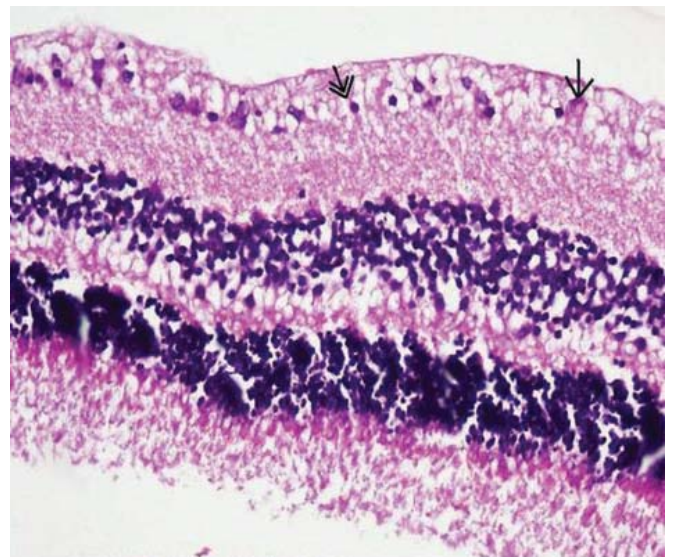
Şekil 4: Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı (n) * $p>0.05$.

olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise bu iki grupta retinal fold oluşan denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0.122$). Ancak kontrol grubu ve tedavi grubundaki deneklerin preparatları retinal fold oluşumu açısından karşılaştırıldığında, tedavi grubundaki deneklerin histopatolojik bulgularında kontrol grubuna yakınlama olduğu ve kontrol grubu ve tedavi grubu arasında retinal fold oluşan denek sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0.626$). Retinal fold varlığı açısından şekil 2'da gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

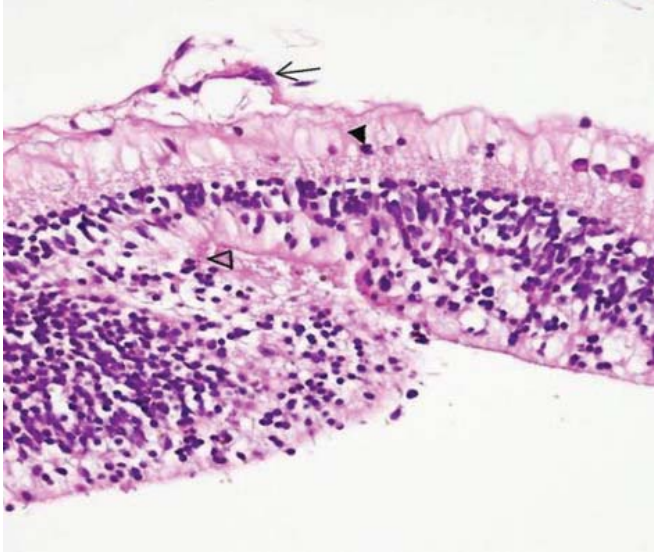
Gruplar içinde fotoreseptör hücrelerde bozulma varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, kontrol



Şekil 5: Kontrol grubunun histopatolojik görünümü (İnternal limitan membran (Δ), ganglion hücre tabakası (G), iç nükleer tabaka (→), dış nükleer tabaka (çift ok), (HEX400).



Şekil 6: Tedavi grubunun histopatolojik görünümü. Normal bir ganglion hücresi (→) ve karyopiknoz izlenen bir ganglion hücresi (çift ok), (HEX400).



Şekil 7: Sham grubunun histopatolojik görünümü. (Epiretinal membranda içi hücreler (Kısa ok), ganglion hücre tabakasında karyopiknozis (▲), kontraktıl epiretinal membranın neden olduğu retinal foldlar (uzun oklar), fotoreseptör hücrelerde bozulma (polarite kaybı) (Δ), (HEX400).

grubunda ve tedavi grubunda yedi deneğin hiçbirinde (%0) fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenmezken, sham grubunda yedi deneğin dördünde (%57.1) fotoreseptör hücrelerde bozulma olduğu görüldü. Kontrol grubu ile sham grubunu retina örnekleri karşılaştırıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayısının sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Sham grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında ise tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az denekte fotoreseptör hücrelerde bozulma izlendi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında fotoreseptör hücrelerde bozulma izlenen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Fotoreseptörlerde bozulma varlığı açısından şekil 3'de gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

Gruplar içinde ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, kontrol grubunda yedi deneğin beşinde (%83.3) ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı izlenirken, sham grubu ve tedavi grubunda yedi deneğin tümünde (%100) ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşumu gözlemlendi. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise kontrol grubu ve sham grubunun retina örnekleri karşılaştırıldığında ganglion hücrelerinde karyopiknoz gelişen denek sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p = 0.280$). Benzer şekilde sham grubu ve tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada ($p > 0.05$); kontrol grubu ve tedavi grubu arasında yapılan karşılaştırmada da ($p = 0.200$) ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşan denek sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı açısından şekil 4'de gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

Tablo: Hematoksilen-Eozin boyama ile histopatolojik değerlendirme.

Histopatolojik PVR bulgusu	Grup 1 Kontrol (n= 7)	Grup 2 Sham (n=7)	Grup 3 Tedavi (n=7)
ERM oluşumu ve ILM'da bozulma (%)	%16.7	%100	%28.6
Retinal fold varlığı (%)	%16.7	%71.4	%28.6
Fotoreseptör hücrelerinde bozulma (%)	%0	%57.1	%0
Gangliyon hücrelerinde karyopiknoz varlığı (%)	%83.3	%100	%100

PVR: Proliferatif Vitreoretinopati, ERM: Epiretinal Membran, ILM: İnternal Limitan Membran.

Gruplardaki internal limitan membranda bozulma ve epiretinal membran oluşumu; ganglion hücrelerinde karyopiknoz, fotoreseptör hücrelerde bozulma ve retinal fold varlığı gibi histolojik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayrıca kontrol, tedavi ve sham gruplarından birer deneğin retinalarına ait histopatolojik görünüm sırasıyla Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Proliferatif vitreoretinopati günümüz vitreoretinal cerrahisindeki tüm gelişmelere rağmen hala başedilmesi en zor problemlerden biridir. Tedavi edilmesi son derece güç olup karmaşık cerrahi tekniklerin ve göz içi tampon maddelerin kullanımını gerektirmektedir. Tüm uğraşlar sonucunda cerrahi olarak anatomik başarı elde edilse dahi, fonksiyonel başarının elde edilmesi son derece güç olmaktadır. Bu nedenle araştırmalar bir yandan cerrahi tekniklerin geliştirilmesi yönünde ilerlerken bir yandan da PVR gelişiminin engellenmesi arayışları üzerinde yoğunlaşmaktadır ve şu an için etkin bir profilaktik tedavi yöntemi mevcut değildir.²⁻⁶

Proliferatif vitreoretinopati gelişiminde can alıcı aşama retina pigment epitel hücrelerinin ve bu hücrelerin transformasyonu ile oluşturduğu varsayılan miyofibroblastların çoğaldığı ve kontraksiyon yapabilen membranlar oluşturduğu proliferasyon evresidir. Bu yüzden PVR profilaksisi konusunda en çok antiproliferatif ajanlar üzerinde durulmaktadır. Nitekim sistemik malignansilerin tedavisinde kullanılan birçok antiproliferatif ilaç PVR'nin önlenmesi için deneysel veya klinik olarak kullanılmıştır. Son derece potent ilaçlar mevcut olmakla birlikte yol açtıkları ciddi retina toksisitesi nedeniyle yaygın kullanıma girememişlerdir.⁴²⁻⁴⁵

Çalışmamızda daha önce etkinliği in vivo PVR modellerinde çalışılmamış olan oktreotid kullanılmıştır. Son yıllarda değişik alanlarda kullanılmaya başlanan oktreotidin 5-FU, mitomisin C, daunomisin gibi güçlü antiproliferatif ajanlarla karşılaştırıldığında sistemik ve lokal yan etkilerinin daha hafif olması ilacın önemini arttırmaktadır.⁴²⁻⁴⁶ Yapılan yayınlarda oktreotidin intravitreal

verildiğinde 1 mg veya daha az dozlarda retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir.^{39, 40} Bundan yola çıkarak var olan sistemik yan etkilerini de minimize etmek amacıyla intravitreal uygulama tercih edilmiştir.

Frenzel ve ark.³⁷ tarafından yapılan çalışmada 0.07 IU ve üzerinde dispase ile PVR geliştirilen grupta epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma olduğu gözlenmiş ve epiretinal membranda oluşan iğsi hücrelerin kontraksiyona neden olarak retinal fold oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi, epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma sham grubundaki deneklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Retinal fold oluşumunun yine sham grubundaki deneklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular bize 0.07 IU dispase'in PVR geliştirmede en uygun etkili ajan olduğunu göstermiştir. Oktreotid grubunda epiretinal membran oluşumu ve internal limitan membranda bozulma açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme izlenmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında retinal fold oluşumu yönünden tedavi grubu ile kontrol grubu arasında da fark olmaması bizde oktreotidin retinal fold oluşumunu kısmen de olsa engelleyeceği kanaatini uyandırmıştır.

Dongqing ve ark.⁴¹ yaptığı çalışmada PVR'de epiretinal membran oluşumu ve retinal foldların yanı sıra fotoreseptör hücrelerde bozulma ve ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı tanımlanmıştır. Çalışmamızda fotoreseptör hücrelerdeki bozulma sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Preperatlarda fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın çoğunlukla epiretinal membran oluşumu ile paralel olduğu gözlenmiştir. Yine epiretinal membran oluşumunda gözlemlendiği gibi fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın da tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterdiği kaydedilmiştir. Özellikle epiretinal membranın retinaya doğrudan traksiyon yaparak bu bozulmaya neden olduğu, epiretinal membran oluşumu engellenirse fotoreseptör hücrelerdeki bozulmanın da engellenebileceği sonucuna varılmıştır. Anatomik olarak PVR oluşumunda başarı kazanılsa da fonksiyonel şifa için fotoreseptör hücrelerin sağlıklı olması gerekmektedir. Oktreotidin epiretinal membran oluşumunu engelleyerek fotoreseptör hücrelerin intakt kalmasını sağladığı, bundan yola çıkarak oktreotidin anatomik başarıya yardım etmesinin yanında fonksiyonel başarının elde edilmesinde de etkin olabileceği yorumu yapılmıştır.

Ganglion hücrelerinde karyopiknoz oluşumu açısından değerlendirme yapıldığında ise her üç grupta da ganglion hücrelerinde karyopiknoz varlığı gözlemlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Ganglion hücrelerindeki karyopiknozun iskeminin bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada karyopiknozun değerlendirilmesinin amacı sıvı-

ların belirli hacimde göz içine verilmesinin PVR üzerine etkileri dışında hacim etkisiyle iskemiye neden olup olmayacağını belirlemek ve bu durumu PVR'nin etkisinden ayırmaktır. Gerçekten de farmakolojik olarak herhangi bir toksik etkisi olmayan salin solüsyonunun da kontrol grubunda karyopiknoza neden olduğunun görülmesi hacim etkisinin neden olduğu göz içi basıncı artışının iskemiye neden olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, oktreotid histopatolojik olarak özellikle epiretinal membran oluşumunu ve fotoreseptör hücrelerinde bozulmayı azaltmıştır. Bu çalışmada oktreotidin bütünüyle olmasa da oldukça etkin şekilde PVR'yi engelleyebileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle de PVR'nin adjuvan tedavisinde denenen diğer antiproliferatif ajanların yan etkileri göz önüne alındığında oktreotid daha güvenli ve etkili alternatif bir ilaç olabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Glaser BM, Lemor M.: Pathobiology of Proliferative Vitreoretinopathy. In Ryan SJ: Retina CV Mosby, 2nd ed, St. Louis. 1994, p:2249-2263.
2. Scott JD.: Pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy with analysis of events leading to recurrent retinal detachment. Heilmann K, Wiedemann P. (editors): Proliferative Vitreoretinopathy., Kaden, Heilderberg. 1989, p:150-153.
3. Wiedemann P, Weller M.: The Pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy. Acta Ophthalmol. 1988;189:3-15.
4. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, et al.: Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. Eye. 2002;16:369-374.
5. Charteris DG.: Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol. 1995;79:953-960.
6. Spraul CW, Kawen CK, Kampmeier JK, et al.: Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. Curr Eye Res. 1999;19:483-490.
7. Baldysiak- Figiel A, Lang GK, Kampmeier J, et al.: Octreotide prevents growth factor induced proliferation of bovine retinal endothelial cells under hypoxia. Journal of Endocrinology. 2004; 180:417-424.
8. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, et al.: Localization of insulin-like growth factor-I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. Circulation. 1994;89:1511-1517.
9. Luo Q, Peyman GA, Conway MD, et al.: Effect of somatostatin analog (octreotide acetate) on the growth of retinal pigment epithelial cells in culture. Curr Eye Res. 1996;15:909-913.
10. Pawlikowski M, Melen-Mucha G.: Perspectives of new potential therapeutic applications of somatostatin analogs. Neuro Endocrinol Lett. 2003;24:21-27.
11. Demir T, Celiker U, Kükner A, et al.: Effect of octreotide on experimental corneal neovascularization. Acta Ophthalmol Scand. 1999;77:386-390.
12. Baldysiak-Figiel A, Jong-Hesse YD, Lang GK, et al.: Octreotide inhibits growth factor- induced and basal proliferation of lens epithelial cells in vitro. J Cataract Refract Surg. 2005;31:1059-1064.
13. Mallet B, Viallettes B, Haroche S, et al.: Stabilization of severe proliferative diabetic retinopathy by long-term treatment with SMS 201-995. Diabet & Metabolism. 1992;18:438-444.
14. Casani G, Catalani E, Dal Monte M, et al.: Functional aspects of the somatostatinergic system in the retina and the potential therapeutic role of somatostatin in retinal disease. Histol Histopathol. 2005;20:615-632.
15. Spraul CW, Kawen CK, Kampmeier JK, et al.: Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. Curr Eye Res. 1999;19:483-490.

16. Ou Y, Zhang S, Xu X, et al.: Octreotide inhibits choroidal neovascularization in rats. *Ophthalmic Res.* 2009;42:36-42.
17. Meng RH, Yang L, Sun L, et al.: The experimental study of octreotide suppressing retinal neovascularization. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2005;41:423-427.
18. Weill CL.: Somatostatin prevents natural motoneuron cell death in embryonic chick spinal cord. *Dev Neurosci.* 1991;13:377-381.
19. Celiker U, Ilhan N, Ozercan I, et al.: Octreotide reduces ischemia-reperfusion injury in the retina. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:395-400.
20. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, et al.: Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol.* 1995;42:571-580.
21. Schultz G, Khaw PT, Oxford K, et al.: Growth factors and ocular wound healing. *Eye.* 1994;8:184-187.
22. Baudouin C, Fredj-Reygrobelle D, Brignole F, et al.: Growth factors in vitreous and subretinal fluid cells from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res.* 1993;25:52-59.
23. Pfeffer BA, Flanders KC, Guerin CJ, et al.: Transforming growth factor beta 2 is the predominant isoform in the neural retina, retinal pigment epithelium, choroid and vitreous of the monkey eye. *Exp Eye Res.* 1994;59:323-333.
24. Bornstein P.: Thrombospondins as matrixellular modulators of cell function. *J Clin Invest.* 2001;107:929-934.
25. Hinton DR, He S, Jin ML, et al.: Novel growth factors involved in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Eye.* 2002;16:422-428.
26. Jester JV, Huang J, Petroll WM, et al.: TGF beta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGF beta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res.* 2002;75:645-657.
27. Hinton DR, He S, Graf K, et al.: Mitogen activated protein kinase activation mediates PDGF directed migration of RPE cells. *Exp Cell Res.* 1998;239:11-15.
28. Limb GA, Hollifield RD, Webster L, et al.: Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1586-1591.
29. Campochiaro PA, Sugg R, Grotendorst G, et al.: Retinal pigment epithelial cells produce PDGF-like proteins and secrete them into their media. *Exp Eye Res.* 1989;49:217-227.
30. Andrews A, Balciunaite E, Leong FL, et al.: Platelet-derived growth factor plays a key role in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2683-2689.
31. Ikuno Y, Leong FL, Kazlauskas A.: Attenuation of experimental proliferative vitreoretinopathy by inhibiting the platelet-derived growth factor receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3107-3116.
32. Seo MS, Okamoto N, Viores MA, et al.: Photoreceptor-specific expression of platelet-derived growth factor-B results in tractional retinal detachment. *Am J Pathol.* 2000;157:995-1005.
33. Hardwick C, Feist R, Morris R, et al.: Tractional force generation by porcine muller cells stimulation by growth factors in human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2053-2063.
34. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al.: Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med.* 1999;5:1390-1395.
35. Guidry C, Mamballikalthil I, Mann C.: Tractional force generation by porcine muller cells development and differential stimulation by growth factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:456-468.
36. Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT.: Human anti-transforming growth factor-beta 2 antibody: a new glaucoma antiscarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2225-2234.
37. Frenzel E, Neely KA, Walsh AW, et al.: A new model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2157-2164.
38. Valeria Canto SM, Gallo JE, Dodds RA, et al.: A mouse model of PVR induced by dispase. *Exp Eye Res.* 2002;77:491-504.
39. Liang C, Peyman GA, Conway MD, et al.: Retinal toxicity of intravitreal octreotide in the rabbit. *Can J Ophthalmol.* 1997;32:229-232.
40. Robertson JE, Westra I, Woltering EA, et al.: Intravitreal injection of octreotide acetate. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1997;13:171-177.
41. Dongqing Z, Hui C, Xun X.: Effects of intravitreal dispase on vitreoretinal interface in rabbits. *Current Eye Res.* 2006;31:935-946.
42. Stern WH, Guerin CJ, Erickson PA, et al.: Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:43-51.
43. Steinhorst UH, Hatchell DL, Chen EP, et al.: Ocular toxicity of daunomycin: effects of subdivided doses on the rabbit retina after vitreous gas compression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;31:591-594.
44. Bozan E, Gürelik G.: Proliferatif Vitreoretinopati Tedavisinde Yeni Deneysel Ajanlar. *Ret-Vit.* 2004;12:214-223.
45. Imai K, Loewenstein A, Koroma B, et al.: Herbimycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;38:440-447.
46. Günal AI, Duman S, Sen S, et al.: By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solution. *J Nephrol.* 2001;14:184-189.