

DERLEME REVIEW

Vitreomakuler Ara Yüzey Hastalıklarının Patofizyolojisi

The Pathophysiology of Vitreomacular Interface Disease

Hakkı BİRİNCİ *, Volkan YETER **

* Profesör Doktor, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

** Uzman Doktor, NEON Hastanesi, Göz Hastalıkları, Erzincan

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 06.01.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakkı BİRİNCİ / Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 55200 Atakum / Samsun Tel./Phone: +90 362 312 1919 Faks/Fax: +90 362 457 6041 E-posta/E-mail: habirinci@yahoo.com ORCID No: 0000-0003-0760-1573

ÖZ

Anormal posterior vitreus dekolmanı, vitreoretinal arayüzey hastalıklarının patogeneğinde önemli bir basamaktır. Vitreoretinal arayüzey hastalıklarının patofizyolojisini anlayabilmek için; vitreusun yapısı, biyokimyası ve onun retina ile olan ilişkisi incelenmelidir. Bu hastalıkların patofizyolojisinin net bir şekilde anlaşılması, yeni farmakolojik veya cerrahi tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Vitreoretinal ara yüzey, vitreus dekolmanı, vitreoskizis.

ABSTRACT

Anomalous posterior vitreous detachment is an important step in the pathogenesis of vitreoretinal interface diseases. In order to understand the pathophysiology of vitreoretinal interface diseases, the structure and biochemistry of the vitreous body, and its relation with the retina should be investigated. Having a clear understanding of the pathophysiology of these diseases may help to develop new pharmacologic or surgical treatment modalities..

Keywords: Vitreoretinal interface, vitreous detachment, vitreoschisis.

GİRİŞ

1. Vitreus

Vitreus, retinaya maksimum foton geçişinin sürdürülebilmesi için önemi olan, berrak jel benzeri bir yapıdır. Yaklaşık 4ml hacime sahip olan vitreusun; %98'i su, geri kalan %2'si yapısal proteinler, ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenleri ve çeşitli bileşiklerden oluşur.^[1] Heterotipik fibrillerin oluşturduğu kollajen, vitreus yapısının ana yapısal proteinidir ve bu yapı kırık dokudaki kollajen yapısıyla benzerlik gösterir.^[2] Tip 2 kollajen total vitreus kollajeninin %75'ini oluşturmaktadır,^[3] Tip 2 kollajen metabolizmasında meydana gelen herhangi bir hata; kırık ve vitreusda benzer fenotipik değişiklikler meydana getirerek bazı artro-oftalmopatilere neden olabilmektedir.^[4] Tip 9 kollajen vitreal kollajenin %15'ini oluşturur^[5] ve her zaman bir kondroitin sülfat glikozaminoglikan(GAG) zinciri taşıyarak proteoglikan formun oluşumunu sağlar.^[6] Daha az oranda olan tip 5 ve 11 kollajen de tip 2 kollajen ile kompleks oluşturup vitreusun ana iskeletinin oluşumuna yardımcı olmaktadır.^[7] (Şekil 1)

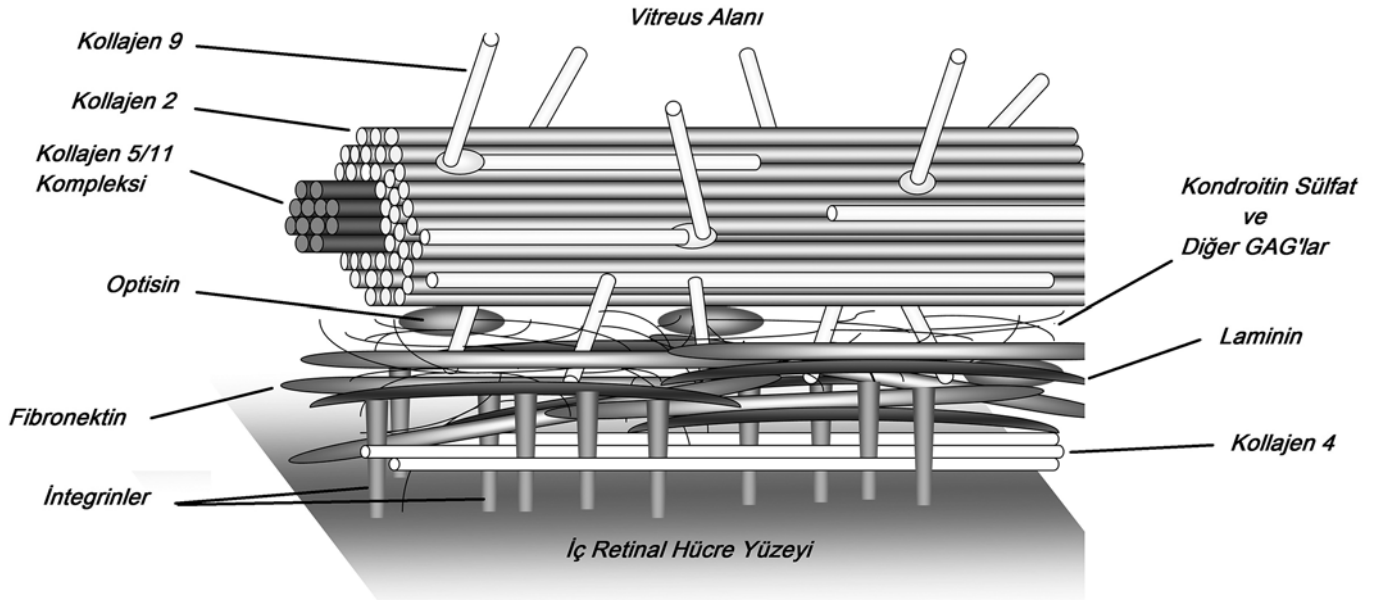
Vitreusun kollajen olmayan ana proteini olan optisin (vitrikan), heterotipik kollajen fibrillere bağlanarak kollajen fibrillerin agregasyonunu engellemektedir.^[8] Kondroitin sülfat proteoglikanlarına ve heparana bağlanarak vitreusun jel yapısının stabilizasyonunu sağladığı ve vitreoretinal adezyon gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir.^[9-11] Kollajen dışı bir diğer vitreal protein fibrillinlerdir. Fibrillin-1 gen defekti olan Marfan send-

romlu hastalarda; vitreus likefaksiyonu, retina dekolmanının önemli nedenlerinden biridir.^[7]

Kondroitin sülfat; kollajen tip 9, fibullin-1, fibullin-2 gibi mikrofibriller proteinlerle ve hyaluronik asit (hyaluronan,HA) ile kompleks oluşturarak vitreusun moleküler yapısının korunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır.^[12] Vitreustaki bir diğer GAG olan HA; hyalositler, siliyer cisim ve Müller hücreleri tarafından üretilir.^[13] Diğer GAG'ların tersine sülfat içermediğinden proteinlere kovalent bağ ile bağlanmaz. Çok büyük moleküler ağırlığıyla ve polianyonik yapısıyla ilaçların vitreusa difüzyonunu etkileyebilir.^[14] Vitreus kollajen fibril matriksin içini dolduran bir molekül olduğundan kontraksiyonunu veya ekstansiyonunu etkileyen durumlarda (diyabet gibi); oluşturduğu mekanik kuvvet retina ve optik diske kadar ulaşır.^[15] Büyük moleküler ağırlığa sahip olduğundan çok iyi şok emici özelliğe sahiptir.

2. Vitreoretinal Arayüzey

Vitreus temas ettiği yüzeylerde, temas ettiği dokunun bazal membranına yapışmıştır ve bu vitreoretinal arayüzeyi oluşturmaktadır.^[16] Sadece anterior vitreus korteks halkasında bu geçerli değildir.^[17] Vitreoretinal arayüzey yapısal olarak; kortikal vitreus, iç limitan membran (İLM) ve Müller hücrelerinin iç yüzeyinden oluşur.^[18] İLM, temelde Müller hücrelerinin bazal membranı olarak kabul edilir ve tip 4 kollajen, laminin, fibronektin ve diğer ESM proteinlerinden oluşur (Şekil 1).^[19,20] Bazal membran; hücre yüzeyinde bulunan lamininlerin, hücre yüzeyindeki reseptörlerle (integrin ailesi ve distroglikan gibi) ilişkisi



Şekil 1. Vitreoretinal arayüzünün makromoleküler yapısı.

ile başlar.^[21, 22] Tip 4 kollajen; nidojen/entaktin ve tip 6 kollajen gibi spesifik mediatörler yardımıyla laminin ağına bağlanarak, bazal membranın ana kabuğunu oluşturur.^[23-25] Vitreal korteksteki kollajen ve proteoglikanlar, bu yapıdaki laminin ve tip 4 kollajene bağlanarak vitreoretinal arayüzey yapısına katılırlar. Yapılan çalışmada, İLM kalınlığının anteriordan posteriora doğru arttığı gösterilmiştir.^[18] Aynı zamanda yaşla birlikte kalınlaştığı ve özellikle posterior kutupta İLM indentasyonlarının arttığı bildirilmiştir.^[18] Müller hücrelerinin ayakcıkları, ekvator da vitreus tabanına göre daha seyrek görülürken; posterior da hiç Müller ayakcığı görülmez.^[26] Posterior da, İLM iç yüzeyi pürüzsüz ve düzgünken, dış yüzeyi düzensizdir. Perifere gidildiğinde ise her iki yüzeyde düzgün ve pürüzsüzdür.^[26]

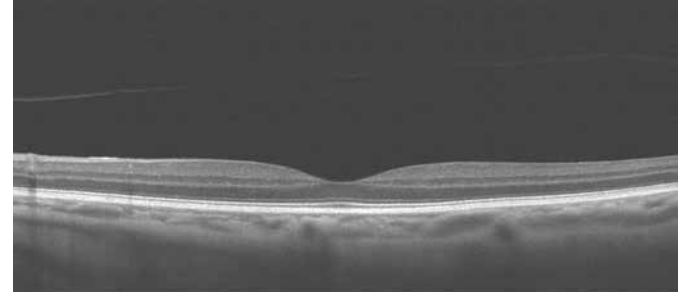
Tip 4 kollajen, insan İLM'sinin dominant ESM proteindir ve total İLM proteinlerinin yaklaşık %57'sini oluşturur.^[27] Birçok çalışma göstermiştir ki; tip 4 kollajen, sadece bazal membran yapısının yapısal bütünlüğü için kritik bir öneme sahip olmayıp, aynı zamanda anjiyogenezis ve sinir sağkalımı için de önemli rol oynamaktadır.^[28,29] İLM'nin vitreus yüzeyinde, tip 4 kollajen yaygın görülürken; retinal yüzeyde laminin daha yaygındır ve bunlarda, diğer glikoproteinlerle ve vitreoretinal adezyon oluşumunda önemli olan tip 6 kollajen ile bağlantı halindedir.^[18,26,30]

3. Vitreusun Topografik Yapısı

Vitreus temas ettiği tüm yüzeylere yapışık, fakat en çok vitreus tabanına yapışık.^[31] Büyük yapışıklıklar, posterior kutupta ekvatora göre daha fazla olmaktadır.^[26] Vitreus tabanında yoğunlaşmış; siliyer epitel iç yüzeyi ve periferik retinaya dik olarak konumlanmış yoğun kollajen yapıları mevcuttur.^[32] Bu kollajen fibriller, pars plananın pigmentsiz epitelinin bazal membranına ve periferik retinanın İLM'ye yapışık.^[32] Vitreus tabanında bulunan ve çok sıkı vitreoretinal adezyona neden olan birçok anatomik varyasyon, retinal yırtık oluşmasında predispozandır.^[33]

Vitreus, makulaya 3-4mm'lik irregüler ve anüler bir zon içinde yapışık.^[1] Genellikle normal yetişkin bireylerde klinik muayenede görünür değildir, fakat bazen fetal gözlerde, gençlerde veya patolojik durumlarda belirgin olarak görülebilir. Posterior vitreus korteksi, makula önündeki 4-5mm'lik oval alanda daha

inedir.^[1] Bu da anormal posterior vitreus dekolmanı(PVD) patogenezi içindeki önemli faktörlerden birini oluşturur. İLM, foveada devam etmez. Bu alanda glial hücreler, iç retinal yüzey üzerinde dağılırlar ve ince bir fibrogial premakuler zar oluştururlar.^[26] Resim 1'de premakuler fibrogial yapının, parsiyel PVD ile ayrıldığını gösteren optik koherens tomografi kesiti gösterilmektedir.



Resim 1. Premakuler fibrogial yapının, parsiyel PVD ile ayrıldığını gösteren optik koherens tomografi kesiti gösterilmektedir.

4. Yaşa Bağlı Gelişen Yapısal Değişiklikler

Vitreusun yapısı yaşam boyunca değişime uğrar.^[34, 35] Yaşamın ilk günlerinde sadece vitreus korteksi ve hyaloid arter kalıntıları görülebilir. Bu dönemde; vitreusun temel yapısını kollajen ve HA dışı proteoglikanlar oluşturduğundan dolayı yoğundur.^[7] Doğumdan sonra HA sentezi başlar ve HA kollajen liflerinin aralarını doldurarak vitreusun saydamlığını artırır. Orta yaşlara kadar vitreus lifleri klinik muayenede görülmez. Kırk yaşından sonra, vitreusun jel hacminde belirgin azalma ve sıvı hacminde artış olmaktadır.^[34] Bu yapısal değişimler özellikle vitreus santralinde başlar.^[36]

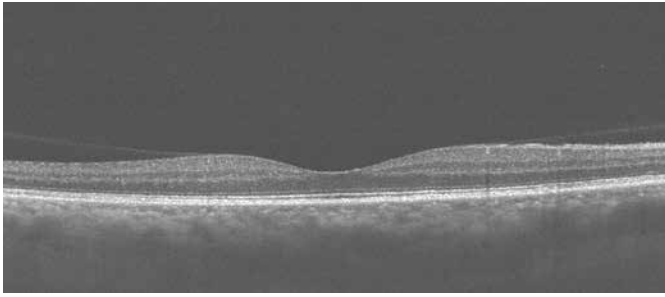
Yaş ilerledikçe, fotonlar veya metabolizma sonrası oluşan serbest radikaller, vitreus makromoleküllerini değiştirerek HA'nın kollajen ile olan bağlarını bozar.^[37] Kollajende veya HA konformasyonunda yaşla birlikte oluşan bu değişimler; fibrillerin demetler halinde agregasyonu, kollajen liflerinin demetleşmesi ve vitreusun daha sıvı bir hal alması ile sonuçlanır ve bu vitreus likefaksiyonu olarak tanımlanır.^[2,38]

Yaş ilerledikçe İLM kalınlaşır ve vitreoretinal arayüzey tema-

sının yaş ile birlikte azalmasında bu kalınlaşmanın rol aldığı düşünülmektedir.^[26] Müller hücrelerinin yapışma plaklarındaki kayıp, makrofajlar ve hücrel artıkların ortaya çıkması, kollajen liflerinin İLM altında devam etmemesi ve İLM ayrılması gibi değişimler “dejeneratif yeniden şekillenme” (degenerative remodeling) olarak adlandırılmaktadır.^[39] Geniş lezyonlarda; vitreus, dejeneratif kriptlerin içine doğru girinti yapar ve bazal laminası olmayan Müller hücre dizisinin hücre zarına yapışır.^[40] Bu oluşumlar, vitreoretinal adezyonların oluşmasına katkıda bulunur.

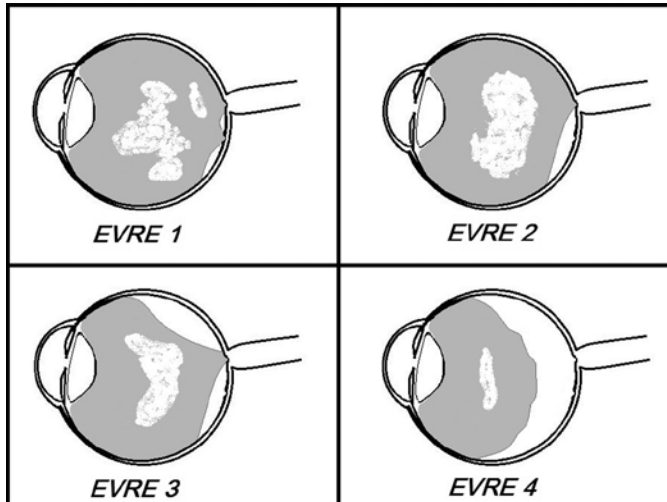
5. Posterior Vitreus Dekolmanı (PVD)

PVD; posterior vitreus korteksinin (daha çok tip 2 kollajen) İLM’den (tip 4 kollajen) ayrılmasıdır. PVD; bölgesel, kısmi veya total olabilir ve klinik olarak tespiti zor olabilir. Posterior kupta özellikle perifoveal alandan başladığı düşünülmektedir.^[41] (Resim 2)



Resim 2. Premaküler alandan başlayan erken evre PVD'nin gösterildiği optik koherens tomografi kesiti gösterilmektedir.

Yetersiz ve anormal HA varlığı, vitreusun jel formunun stabilizasyonunu bozarak vitreus likefaksiyonunu tetikler ve nihayetinde PVD ile sonuçlanır. Metabolik veya ışığa bağlı ortaya çıkan serbest radikaller, hormonal değişimler, yaşa bağlı olarak ortaya çıkan kollajen-HA yapısındaki değişimler, vitreusun daha sıvı bir hal almasını (likefaksiyonunu) tetiklerken; yaşla daha da kalınlaşan İLM, vitreus korteksinden daha kolay ayrılır. Sonunda, vitreus kendi içine çökerek (vitreal sinerezis) PVD tamamlanır (Şekil 2).



Şekil 2. Posterior vitreus dekolmanının gelişim evreleri. Evre 1’de premaküler ayrılma başlamaktadır ve arka vitreus yüzeyi hala foveadan ayrılmamıştır. Evre 2’de vitreus makuladan tamamen ayrılmışken optik diske ve makula dışına hala yapışıklıktır. Evre 3’te vitreus arka kutupta sadece optik disk çevresine yapışıklık periferde ayrılma artmıştır. Evre 4’te vitreus ekvator ve vitreus tabanına kadar retinadan ayrılmıştır.

Epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon sendromu gibi vitreomaküler arayüzey (posterior kutup) hastalıkları, PVD sürecinin erken evrelerinde (Şekil 2; Evre 1,2,3) oluşan anormalliklerin sonucu olarak ortaya çıkarken; retinal yırtık, retina dekolmanı gibi vitreus taban patolojileri, PVD’nin son evresinde veya sonrasında daha sık görülmeye yatkındır (Şekil 2; Evre 4).^[42]

6. Anormal PVD

Eğer vitreoretinal ayrılma, sinerezise (kollaps) izin verecek yeterlikte olursa, retina üzerinde herhangi bir sekel bırakmayacak normal bir PVD gelişmiş olur. Yetersiz vitreoretinal ayrılma anormal PVD ile sonuçlanır.^[43] Makuladan tam kat posterior vitreal korteks ayrılması ile birlikte periferik vitreoretinal adezyon ve traksiyon oluşması retinal yırtıklara ve retina dekolmanına neden olurken; tam kat vitreo-maküler adezyon ve periferik tam kat vitreus dekolmanı makulayı öne çekerek çeşitli makulopatilerin gelişiminde rol oynamaktadır.^[44] Anormal PVD sonucu optik disk üzerinde oluşabilecek traksiyonlar, proliferatif diyabetik retinopati hastalarında optik disk neovaskülarizasyonuna neden olabilirken; bazen papillopati patogenezinde de suçlanmaktadır.^[44] Vitreoretinal arayüzey hastalıklarının patogenezinde ana rol oynayan anormal PVD’nin klinik manifestasyonları ve oluşum mekanizmaları Şekil 3’te özetlenmiştir.

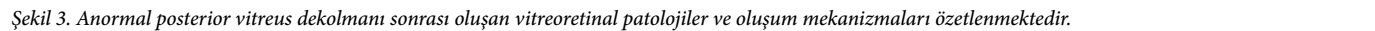
7. Vitreo-Maküler Arayüzey Hastalıklarının Patofizyolojisi

Vitreo-Maküler arayüzey hastalıkları patogenezinde anormal PVD rol alsa da bazı konularda ihtilaf ve tartışmalar devam etmektedir. Bu bölümde patogeneze rol alan ve kabul görmüş etkenler incelenecektir.

7.1. Vitreo-Maküler Adezyon ve Traksiyon

Vitreus korteksi ve İLM arasındaki bağlar yaşla birlikte zayıflar ve bu, vitreus korteksinin İLM’den sorunsuz bir şekilde ayrılmasına yardımcı olur. İLM’nin yaşla birlikte kalınlaşması, kollajen yapısındaki modifikasyon ve Müller hücre bazal membranı ile ESM arasında oluşan adezyon proteinlerinin birikim şekli, bu ayrışmayı etkilemektedir.^[45] Parsiyel veya kısmi PVD patogenezinde; vitreus dekolmanın başladığı ilk alanın, üst perifoveal alan olduğu gösterilmiştir.^[46] Fovea ve optik disk başındaki vitreoretinal bağların sıklık derecesine göre parsiyel PVD’nin, tam PVD’ye ilerlemesi yılları bulabilir ve bu kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir. “Dejeneratif yeniden şekillenme (degenerative remodelling)” yoluyla oluşan adezyonlar, arka kutupta basit veya kompleks traksiyonlara neden olabilirler. Perifoveal alanda oluşan persistan vitreo-maküler adezyonlar; basit göz hareketleriyle bile kötüleşebilen, anterior-posterior traksiyonlara neden olabilmektedir. Vitreopapiller yapışıklıklar, traksiyon kuvvetini daha tanjansiyel yöne çevirerek vitreo-maküler traksiyona olumsuz katkıda bulunabilirler.^[47] Vitreo-maküler çekinti, maküler defekti başlatarak retinal anatomiye de bozmaktadır. Ayrıca bu çekintiler; kronik düşük seviyeli enflamasyona, hücre çoğalmasında ve göçünde değişimlere, sitokin düzeyi ve döngüsünde değişikliklere neden olabilmektedir. Yapışıklıkların boyutu, gücü ve kişisel yapı farklılıkları; traksiyonun şiddetini ve oluşturabileceği maküler patolojiyi belirler.^[48,49]

Vitreoretinal yapışıklığın yeri, vitreo-maküler traksiyonun mekanik etkileriyle doğrudan ilişkilidir.^[50] Traksiyonel kuvvetler, retinaya hasar verebilir ve üzerinde yapısal değişiklik ya-



ların kombinasyonudur. Traksiyona bağlı gelişen glial hücre aktivasyonu, hücre farklılaşması, çoğalması ve göçüne neden olur ve bu da epiretinal membran oluşumunu tetikler. İdiyopatik maküler delik, epiretinal membran ve vitreo-maküler traksiyon sendromu olan hastalardan cerrahi ile alınan İLM dokusunun immünohistolojik incelemesinde, İLM dokusu üzerinde hücre kümeleri gözlemlenmiştir.^[53] Hücre kümelerinin varlığı, epiretinal membran oluşumunun ilk aşamalarında olduğunu göstermektedir. Traksiyon tarafındaki hücre kümeleri, bir süre sonra; geniş, homojen ve çok tabakalı hücre kümelerine dönüşürler. Bu çalışmalara rağmen; traksiyona bağlı gelişen epire-

tinal membran ve adezyon oluşumunda primer hücre tipi ve orijini net bir şekilde bilinmemektedir.

Ikeda ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; epiretinal membran bulunan hastaların serum Anti-Kollajen 2 antikör düzeyi, katarakt cerrahisi ve yırtıklı retina dekolmanı cerrahisi geçiren hastaların antikör düzeyinden belirgin yüksek bulunmuştur.^[54] Küçük bir örnekleme sahip olsa da çalışmadaki bu bulgu epiretinal membran gelişiminin immünolojik altyapısı olduğunu destekleyebilir. Aynı çalışmada; maküler delik ve epiretinal membran olan hastaların vitreus triptaz aktivitesinin, poliferatif diyabetik retinopati ve yırtıklı retina dekolmanı olan hastaların aktivitesinden belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. Triptaz-matriks metalloproteinazlar gibi- bazal membranda kollajen 4 degradasyonunda görev aldığı için, yazarlar; İLM'nin bozulmasına ve glial hücre göçüne neden olarak ERM oluşumunu tetiklediğini düşünmektedirler.^[54] Yalnız triptaz, doku fibrozisinde de görev aldığı için; triptaz aktivitesindeki bu artışın sonuç mu, sebep mi olduğu tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır.

7.2. Vitreoskizis

Anormal PVD esnasında, İLM ve vitreus arasındaki ayrılma tam olarak gerçekleşmezken, posterior kortikal korteks ikiye yarılar. Vitreusun büyük bir kısmı retina yüzeyinden ayrılırken; bir kısım rezidüel kollajen lifleri ve ESM elemanları hala İLM'a bağlı kalır. Bu olguya vitreoskizis denir.^[43, 49] Kortikal vitreus kalıntıları; traksiyonel makulopatiler ve proliferatif diyabetik retinopati için patojenik olduğu OCT görüntüleme ve immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir.^[55] Benzer vitreoskizis bulguları, maküler delik, epiretinal membran, vitreo-maküler traksiyon sendromu ve diyabetik maküler ödem gibi hastalıklarda da gösterilmiştir.^[48, 56] Vitreoskizisli gözlerde, fibrosellüler proliferasyon; vitreus korteks kollajeni boyunca veya İLM üzerinde bulunan kortikal vitreus kollajen kalıntılarına gömülü olarak devam eder.^[56] Vitreus kollajen liflerinin içerik ve yapısında yaşa bağlı oluşan değişimler; büyüme faktörleri, sitokinler, enzimler ve vitreus ile ilişkili olan hücrelerde de etki oluşturabilirler.^[45]

Vitreoskizisdeki ayrılmanın düzeyine göre, makulada kalan kortikal vitreus kalınlığı farklılık göstermektedir. Eğer ayrılma, hyalositlerin oluşturduğu tabaka düzeyinin anteriorunda gerçekleşirse sellüler kalın bir membran İLM'a yapışık kalır. Bu durumda, membranda santripedal (içe doğru) bir kontraksiyon, maküler buruşukluklara neden olur. Eğer hyalositlerin posteriorunda gerçekleşirse, asellüler ince bir membran İLM'a yapışık olacaktır. Bu durumda da; dışa doğru tanjansiyel (santirifugal) bir kontraksiyon, maküler delik ve kistoid makulopatileri tetikleyebilir.^[49] Epiretinal membran patogenezinde meydana gelen kontraksiyon kollajen ile ilişkili olmayıp, hücresel kökenli bir yolak izler.^[48] Vitreoskizis sonrası İLM üzerinde kalan kollajen kalıntıları hücre göçünü tetikler ve bu hücrelerin epiretinal proliferasyonu, fibrosellüler veya fibrovasküler membran oluşmasına ve sonuç olarak vitreo-maküler traksiyona neden olur. Bu patogenezi aynı zamanda diyabetik gözlerde de tespit edilmiştir ve bu hastalarda kalınlaşmış ve gergin kortikal vitreus korteks mevcuttur.^[15] Vitreoretinal cerrahi esnasında kortikal vitreusun retina yüzeyinden tamamıyla temizlenmesi, cerrahi başarıyı etkilemektedir.^[57] Yapılan çalışmalarda; cerrahi esnasında mekanik olarak ayrılan vitreus korteksinin İLM'den tamamen uzaklaştırılmadığı gösterilmiştir.^[58] Vitrektomi sonrası İLM üzerinde kalan korteks kollajeni, epiretinal

hücre göçü ve proliferasyonu için zemin hazırlayarak epiretinal membran oluşumuna neden olmaktadır.^[59]

7.3. Epiretinal Hücre Proliferasyonu

Vitreomaküler traksiyon olgularında; epiretinal hücre proliferasyonu, retinal traksiyona neden olurken; vitreomaküler traksiyon da epiretinal hücre proliferasyonuna neden olabilmektedir. Epiretinal membran oluşumu; vitreo-maküler traksiyona sekonder gelişen bir olgu mu, yoksa vitreo-maküler hastalıkların patofizyolojisinde primer bir etken mi olduğu hala tam olarak bilinmemektedir. Cerrahi ile elde edilen İLM dokuları incelendiğinde, epiretinal membran üzerinde çeşitli hücre tipleri ile karşılaşmıştır. Bunlar; Müller hücreleri, fibröz astrositler, mikrogial hücreler, hyalositler, retina pigment epitel hücreleri, fibrositler, myofibrositler ve dolaşımdaki immün sistem hücrelerine benzeyen makrofajlardır.^[53, 60, 61] Proliferatif vitreoretinopati (PVR) hastalarından alınan örneklerde %50 oranında glial hücreler tespit edilmiştir.^[60] Kampik ve ark., aldıkları PVR membran örneklerinin elektron mikroskopi incelemesinde %91 oranında "miyofibrosit" içerdiğini bildirmişlerdir.^[61] Yapılan diğer çalışmalarda; alınan PVR örneklerinin "aktin" proteini bulundurduğu görülmüştür.^[62] Primer epiretinal membranın kontraktıl özelliği bulunduğu "maküler buruşukluk (pucker)" olarak isimlendirilir. Retinal vasküler hastalıklar, cerrahi veya kazaya bağlı travmalardan sonra veya enflamasyona sekonder gelişen epiretinal membranlarda tespit edilen ana hücreler de fibröz astrositlerdir.^[54]

Epiretinal membran üzerindeki hücrelerin çeşitlilik göstermesi; etyolojideki farklı sebeplere, retinanın farklı cevaplar verdiğini düşündürmektedir. Membran üzerindeki hücrelerin fenotipik olarak değişik şekillerde farklılaşması (trans-differensiyasyon) ve hücreler üzerindeki antijen gruplarının benzer ekspresyon göstermesi hücre tiplendirmesini zorlaştırmaktadır. Epiretinal hücrelerin kaynak aldığı hücre kökenleri hakkında düşünülen 2 hipotez mevcuttur. Birincisi: Retinadaki traksiyon ve anormal PVD sonucu, iç retinadan İLM yüzeyine göç eden ve aktive olan glial hücrelerin çoğalarak epiretinal hücre yapısını oluşturmasıdır.^[63] İkincisi: Yaş ile birlikte oluşan vitreus lifekaksiyonu, vitreus korteksinde bulunan hücrelerde ve kollajen yapıda meydana gelen yapısal değişikliğe bağlı olarak hyalositlerin vitreoretinal arayüzeye göçü ve çoğalması sonucu epiretinal hücre yapısını oluşturmasıdır.^[64]

İLM ve Müller hücre ayakçıları arasındaki yakın anatomik ilişki nedeniyle, vitreustan kaynaklanan herhangi bir traksiyonel kuvvet, Müller hücreleri ve yüzey astrositlerine kolaylıkla iletilebilir. İLM'de oluşan traksiyonel kuvvetlerin Müller hücre aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir.^[65] Aktive olan Müller hücreleri, retinadan İLM'nin vitreal yüzeyine göç edip farklılaşarak çoğalır. Ve İLM üzerinde çoğalan Müller hücreleri epiretinal membran oluşumunu başlatır.^[63] Bu teorideki aktive olmuş glial hücrelerin, PVD sonucu İLM'de meydana gelen delik ve yarıklardan retinaya geçiş yaptığına inanılmaktadır.

Diğer hipotez, hyalositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu üzerine kurulur. Hyalositler, İLM'nin 20-50 µm önünde yerleşik olan; vitreus korteksine dağılmış makrofaj-monosit ailesinden hücrelerdir.^[64] En çok vitreus tabanında bulurken; bunu arka kutup takip eder ve en düşük oranda da ekvatorunda yerleşiktirler.^[64] Bu durum; vitreoretinal arayüzey hastalıklarında rol aldığını, dolaylı da olsa desteklemektedir. Hyalositlerin, fagositik özellikleri de olduğu gösterilmiştir. İntravitreal antijen

varlığında; fagositik özellik kazandığı, antijen sunucu özellik gösterdiği ve immün yanıt başlattığı bildirilmiştir.^[64]

Hyalositlerin, anormal PVD sonrası retina yüzeyine göç ederek hipersellüler membran oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Bunun en güçlü kanıtı olarak; vitrektomi ile alınan İLM örneklerinde, C45 ve CD64 gibi hyalositlere spesifik olan antijen varlığı gösterilmiştir.^[64]

Maküler yüzey buruşukluğu (pucker) ve vitreomaküler traksiyonu olan hastalardan elde edilen epiretinal membran örneklerinde; hücresel oluşumun myofibroblastlardan zengin olduğu bildirilmiştir.^[48, 56] Bir tür fibroblast olan bu hücreler, sitoplazmalarında aktin mikrofilyaman yığınları bulundurulur ve bu hücreye gerilme özelliği kazandırır. Kollajen kültürde yapılan bir çalışmada; insan myofibroblast hücrelerinin düz kas hücrelerinden daha fazla traksiyon yaptığı bildirilmiştir.^[66] Epiretinal membran üzerindeki hücrelerin ortak immünreaktivite göstermesi; hyalositler, glial hücreler ve myofibroblastların birbirlerine dönüşümünü (trans-differansiyasyon) düşündürmektedir.

SONUÇ

Yaş ilerledikçe vitreusta oluşan yapısal değişiklikler, zamanla vitreusun retinadan ayrışması ile sonuçlanır. Bu süreçte meydana gelen anormal PVD, birçok vitreoretinal arayüzey hastalıklarının oluşmasında önemli bir basamaktır. Mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da hyalositler ve glial hücreler, bu hastalıkların gelişiminde rol alan ana hücre gruplarıdır. Bu mekanizmaların net bir şekilde aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. de Smet MD, Gad Elkareem AM, Zwinderman AH. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica*. 2013; 230(4):165-178.
2. Snowden JM. The stabilization of in vivo assembled collagen fibrils by proteoglycans/glycosaminoglycans. *Biochim Biophys Acta*. 1982;703(1):21-25.
3. Schmut O, Mallinger R, Paschke E. Studies on a distinct fraction of bovine vitreous body collagen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984;221(6):286-289.
4. Maumenee IH. Vitreoretinal degeneration as a sign of generalized connective tissue diseases. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(3 Pt 1):432-449.
5. Bishop PN, Crossman MV, McLeod D, Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J*. 1994;299 (Pt 2):497-505.
6. Bishop PN, Reardon AJ, McLeod D, Ayad S. Identification of alternatively spliced variants of type II procollagen in vitreous. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):289-295.
7. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):323-344.
8. Reardon AJ, Le Goff M, Briggs MD, McLeod D, Sheehan JK, Thornton DJ, et al. Identification in vitreous and molecular cloning of opticin, a novel member of the family of leucine-rich repeat proteins of the extracellular matrix. *J Biol Chem*. 2000;275(3):2123-2129.
9. Sanders EJ, Walter MA, Parker E, Aramburo C, Harvey S. Opticin binds retinal growth hormone in the embryonic vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(12):5404-5409.
10. Hindson VJ, Gallagher JT, Halfter W, Bishop PN. Opticin binds to heparan and chondroitin sulfate proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4417-4423.
11. Monfort J, Tardif G, Roughley P, Reboul P, Boileau C, Bishop PN, et al. Identification of opticin, a member of the small leucine-rich repeat proteoglycan family, in human articular tissues: a novel target for MMP-13 in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(7):749-755.

12. Cain SA, Morgan A, Sherratt MJ, Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Proteomic analysis of fibrillin-rich microfibrils. *Proteomics*. 2006;6(1):111-122.
13. Osterlin SE, Jacobson B. The synthesis of hyaluronic acid in vitreous. I. Soluble and particulate transferases in hyalocytes. *Exp Eye Res*. 1968;7(4):497-510.
14. Comper WD, Laurent TC. Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiol Rev*. 1978;58(1):255-315.
15. Sebag J. Diabetic vitreopathy. *Ophthalmology*. 1996;103(2):205-206.
16. Cohen AI. Electron microscopic observations of the internal limiting membrane and optic fiber layer of the retina of the Rhesus monkey (M. mulatta). *Am J Anat*. 1961;108:179-197.
17. Los LI, van Luyn MJ, Nieuwenhuis P. Organization of the rabbit vitreous body: lamellae, Cloquet's channel and a novel structure, the 'alae canalis Cloqueti'. *Exp Eye Res*. 1999;69(3):343-350.
18. Bu SC, Kuijter R, van der Worp RJ, Li XR, Hooymans JM, Los LI. The Ultrastructural Localization of Type II, IV, and VI Collagens at the Vitreoretinal Interface. *PLoS One*. 2015;10(7):323-325.
19. Halfter W, Dong S, Dong A, Eller AW, Nischt R. Origin and turnover of ECM proteins from the inner limiting membrane and vitreous body. *Eye (Lond)*. 2008;22(10):1207-1213.
20. Kohno T, Sorgente N, Ishibashi T, Goodnight R, Ryan SJ. Immunofluorescent studies of fibronectin and laminin in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(3):506-514.
21. Sasaki T, Forsberg E, Bloch W, Addicks K, Fassler R, Timml R. Deficiency of beta 1 integrins in teratoma interferes with basement membrane assembly and laminin-1 expression. *Exp Cell Res*. 1998;238(1):70-81.
22. Aumailley M, Pesch M, Tunggal L, Gaill F, Fassler R. Altered synthesis of laminin 1 and absence of basement membrane component deposition in (beta)1 integrin-deficient embryoid bodies. *J Cell Sci*. 2000;113 (Pt 2):259-268.
23. Timml R, Brown JC. Supramolecular assembly of basement membranes. *Bioessays*. 1996;18(2):123-132.
24. Aumailley M, Wiedemann H, Mann K, Timml R. Binding of nidogen and the laminin-nidogen complex to basement membrane collagen type IV. *Eur J Biochem*. 1989;184(1):241-248.
25. Kuo HJ, Maslen CL, Keene DR, Glanville RW. Type VI collagen anchors endothelial basement membranes by interacting with type IV collagen. *J Biol Chem*. 1997;272(42):26522-26529.
26. Sebag J. Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(7):966-971.
27. Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol*. 2010;29(5):402-410.
28. Poschl E, Schlotzer-Schrehardt U, Brachvogel B, Saito K, Ninomiya Y, Mayer U. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. *Development*. 2004;131(7):1619-1628.
29. Halfter W, Willem M, Mayer U. Basement membrane-dependent survival of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):1000-1009.
30. Sebag J, Hageman GS. Interfaces. *Eur J Ophthalmol*. 2000;10(1):1-3.
31. Teng CC, Chi HH. Vitreous changes and the mechanism of retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 1957;44(3):335-356.
32. Hogan MJ. The Vitreous, Its Structure, and Relation to the Ciliary Body and Retina. Proctor Award Lecture. *Invest Ophthalmol*. 1963;2:418-445.
33. Byer NE. Cystic retinal tufts and their relationship to retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(10):1788-1790.
34. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;25(2):89-93.
35. Sebag J. Ageing of the vitreous. *Eye (Lond)*. 1987;1 (Pt 2):254-262.
36. Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1867-1871.
37. Kamei A, Totani A. Isolation and characterization of minor glycosaminoglycans in the rabbit vitreous body. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;109(3):881-887.
38. Aguayo J, Glaser B, Mildvan A, Cheng HM, Gonzalez RG, Brady T. Study of vitreous liquifaction by NMR spectroscopy and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(5):692-697.
39. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol*. 1972;11(10):801-808.

40. Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(6):580-595.
41. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:537-567.
42. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):371-382.
43. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(8):690-698.
44. Sebag J. Vitreopapillary traction as a cause of elevated optic nerve head. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(2):261-262.
45. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(4):1041-1046.
46. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1475-1479.
47. Sebag J, Wang MY, Nguyen D, Sadun AA. Vitreopapillary adhesion in macular diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009;107:35-44.
48. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(8):902-909.
49. Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(3):329-332.
50. Krebs I, Glittenberg C, Zeiler F, Binder S. Spectral domain optical coherence tomography for higher precision in the evaluation of vitreoretinal adhesions in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(10):1415-1418.
51. Lindqvist N, Liu Q, Zajadacz J, Franze K, Reichenbach A. Retinal glial (Muller) cells: sensing and responding to tissue stretch. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1683-1690.
52. Kodai H, Weick M, Moll V, Biedermann B, Reichenbach A, Bringmann A. Involvement of calcium-activated potassium channels in the regulation of DNA synthesis in cultured Muller glial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4262-4267.
53. Schumann RG, Eibl KH, Zhao F, et al. Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7822-7834.
54. Ikeda T, Nakamura K, Oku H, et al. The role of tryptase and anti-type II collagen antibodies in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1181-1186.
55. Gupta P, Yee KM, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(3):376-380.
56. Schwatz SD, Alexander R, Hiscott P, Gregor ZJ. Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy: A useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology.* 1996;103(2):323-328.
57. Parolini B, Schumann RG, Cereda MG, Haritoglou C, Pertile G. Lamellar macular hole: a clinicopathologic correlation of surgically excised epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9074-9083.
58. Schumann RG, Rohleder M, Schaumberger MM, Haritoglou C, Kampik A, Gandorfer A. Idiopathic macular holes: ultrastructural aspects of surgical failure. *Retina.* 2008;28(2):340-349.
59. Gandorfer A, Scheler R, Schumann R, Haritoglou C, Kampik A. Interference microscopy delineates cellular proliferations on flat mounted internal limiting membrane specimens. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):120-122.
60. Yoshida M, Kishi S. Pathogenesis of macular hole recurrence and its prevention by internal limiting membrane peeling. *Retina.* 2007;27(2):169-173.
61. Kampik A, Green WR, Michels RG, Nase PK. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol.* 1980;90(6):797-809.
62. Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z, Enger C, et al. Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation. *Ophthalmology.* 1989;96(6):811-821.
63. Wallow IH, Stevens TS, Greaser ML, Bindley C, Wilson R. Actin filaments in contracting preretinal membranes. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(9):1370-1375.
64. Bringmann A, Wiedemann P. Involvement of Muller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(7):865-883.
65. Sakamoto T, Ishibashi T. Hyalocytes: essential cells of the vitreous cavity in vitreoretinal pathophysiology? *Retina.* 2011;31(2):222-228.
66. Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, Schumann R, Zhao F, Kampik A. Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina.* 2012;32(3):477-485.



Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ

1965 yılında Trabzon'da doğdu. İlk ve Orta öğrenimini Trabzon'da tamamladıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1988 yılında bitirdi. Pratisyen hekim olarak Yozgat Sağlık Müdürlüğünde mecburi hizmetini yaptıktan sonra yine aynı Üniversitede Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1990-94 yıllarında göz ihtisasını tamamladı. Uzman olarak Samsun-Çarşamba Devlet Hastanesinde çalıştı. 1997 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Öğretim üyesi olarak göreve başladı. Öğretim üyeliği süresince Retina biriminde çalıştı ve vitreoretinal cerrahi operasyonlarını 2000 yılından beri uygulamaktadır. 2002 yılında Doçent, 2009 yılında Profesör ünvanını aldı. Çok sayıda ulusal ve uluslararası dergilerde makalesi bulunmaktadır. Evli, 2 kız ve bir erkek çocuk babasıdır.