

DERLEME REVIEW

Vitreus ve Vitreomaküler Ara Yüzeyin Fizyolojisi ve Yaşlanmayla Meydana Gelen Değişiklikler

Physiology of Vitreous and Vitreomacular Interface and Age-Related Changes

Fatih HOROZOĞLU *, Turgut YÜKSEL **, Özkan SEVER ***

* Doçent Doktor, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ

** Operatör Doktor, Kastamonu Devlet Hastanesi, Kastamonu

*** Doktor Öğretim Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatih HOROZOĞLU / Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göz Kliniği, Süleymanpaşa / Tekirdağ Tel./Phone: +90 533 653 3650 E-posta/E-mail: fhoroz@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-1442-6032

ÖZ

Vitreus normal fizyolojide ve arka segmentin patolojik durumlarında önemi olan ve göz içinde en fazla yer kaplayan, esas formu ekstrasellüler matriks olan jel benzeri kompozit bir yapıdır. Sağlam vitreus jeli, oksijen gerilimini düşürerek hem vitreusu hem de bitişindeki retinayı ve lensi oksidatif hasardan korur. Vitreusun içeriğindeki makromoleküllerin muntazam etkileşimi ile şeffaflığını koruyarak gözün refraksiyonunda önemli rol oynar. Vitreus, sürekli fiziksel gerginliğe maruz kalır ve yaşla birlikte önemli değişikliklere uğrar. Vitreus kadar vitreoretinal ara yüzey de görmeyi etkileyebilecek hastalıkların oluşumunda rol oynayabilir. Özellikle yaşa bağlı olarak vitreus jelinin yapısında meydana gelen dejenerasyon, vitreoretinal adezyonun azalmasına neden olur. Doğal yaşlanmanın bir parçası olarak, arka vitreus dekolmanı süreci, vitreus sıvılaşmasıyla eş zamanlı olarak vitreoretinal ara yüzey zayıfladığı zaman patolojik hale gelebilir. Bu süreçte vitreomaküler adezyon, vitreomaküler traksiyon, maküla deliği gibi görmeyi tehdit eden hastalıklar ortaya çıkabilir.

Anahtar Kelimeler: Göz hastalıkları, vitreus, vitreus dekolmanı, vitreomaküler ara yüzey.

ABSTRACT

Vitreous is an important ocular structure in normal physiology and pathologic conditions of the posterior segment. Vitreous is a gel-like composite structure and forms extracellular matrix which occupies the biggest space in eye. Healthy vitreous gel reduces oxygen tension and protects vitreous, retina and lens from oxidative damage. Vitreous plays an important role in the refraction of eye, preserving the transparency with regular interaction of the macromolecules contained therein. Vitreous suffer from continuous physical tension and this results in important changes. Particularly age-related degeneration in the structure of the vitreous gel leads to a decrease in vitreoretinal adhesion. As part of natural aging, posterior vitreous detachment process may become pathologic when the vitreoretinal interface weakens simultaneously with vitreous liquefaction. On this process, vision-threatening diseases such as vitreomacular adhesion, vitreomacular traction and macula hole may appearic approaches, as well as the clinical features, of these optic nerve diseases, with consideration given to the presence of DM.

Keywords: Eye diseases, vitreous body, vitreous detachment, vitreomacular interface.

GİRİŞ

Vitreus %98-99,7 oranında su içeren, aşırı hidrate bir dokudur. Göz içinde, başka hiçbir bileşen vitreus kadar yer kaplamaz. Vitreus normal fizyolojide ve arka segmentin patolojik durumlarında önemli bir oküler yapıdır. Lensin arkasındaki boşluğu doldurarak retinanın çeşitli katmanlarının ve vasküler sisteminin stabilize edilmesine yardımcı olur. Vitreus jelinin dolaşım akışı yoktur ve vitreus çevresindeki dokulara karışmamaktadır. Böylece bu dokulardan salınabilecek moleküller veya besinler, sinyal dağılımını etkilememektedir.

Vitreus aslında ekstrasellüler matriksten oluşan, insanlarda kaçınılmaz olarak yaşla ilişkili bir sıvılaşma sürecine giren jel benzeri bir materyaldir. Çoğu hücre dışı matriksler tamamlama

yıcı özelliklere sahip, ağ formunda makromolekülleri içeren kompozit bir yapıdır. Kollajenler, glikozaminoglikanlar (hyalüronik asit gibi), proteoglikanlar (versikan ve tip IX kollajen gibi), glikoproteinler (optikin gibi) ve diğer kollajen olmayan yapısal proteinlerden (fibrillin gibi) oluşan makromoleküller vitreus içinde düşük bir yüzdeye (%0,1) sahiptir.^[1-3] Vitreus kollajenleri fibriller halinde organize olurlar. Fibriller proteinler; dokuya şekil veren, kuvvetli, esneklik ve çekiş kuvvetlerine karşı dirençli yapıdadır. Proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi diğer kollajen olmayan makromoleküller, hücre dışı matriks bileşenlerinin aralıklarında yer alarak, bu bileşenlerin birbirine bağlanmasını sağlar.^[3,4] Özellikle karşı iyonları ve suyu çeken glikozaminoglikanlar (GAG) gibi yüklü karbonhidratlar, basınç kuvvetlerine direnç ve fibriller proteinleri birbirinden ayı-

ran şişme basıncı sağlar.

Hyalüronan (hyalüronik asit), vitreusun major makromolekülüdür. Hücre göçü, proliferasyon, adezyon, vitreusun gelişme ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.^[5] Hyalüronan sentezi, membrana bağlı hyalüronan sentez enzimleri ile katalize edilir. Hyalüronan sentez enzimlerinin her bir izoformunun ekspresyon seviyeleri, trombosit kökenli büyüme faktörü-BB (PDGF-BB) ve transforming büyüme faktörü-b (TGF-b) gibi birkaç sitokin ve büyüme faktörleriyle farklı şekilde düzenlenir.^[6,7] Yetişkin insan vitreusunda hyalüronan konsantrasyonu 65-400 ug/ml olup, posterior kortikal vitreusta en yüksek konsantrasyondadır.^[8] Kollajen fibrilleri hidrofilik hyalüronanla beraber vitreusta iskele benzeri bir yapıyı sağlar. Bu kollajen lifler arasındaki boşluklar hyalüronanın oldukça sulu polimerize molekülleriyle doldurulur. Hücre dışı ortamdaki suyu çekerek şişen hyalüronan molekülleri, kollajen liflerin birbirlerine yapışmalarını önler. Tip IX kollajenin kondroitin sülfat zincirleri, bitişik kollajen fibrilleri arasında bir merdiven görevi görerek, bunların birbirinden ayrılmasına yardımcı olur. Bu ayrılma vitreusun şeffaflığı için gerekli olup, kollajen fibrillerin ayrılmasıyla en az bir dalga boyunda ışığın, yayılmadan retinaya engelsiz iletimini sağlar.

Kollajen konsantrasyonu yaklaşık olarak 300 µg/ml'dir.^[9] Tip II kollajen ana bileşendir.^[10] Göz içindeki dağılım uniform olmayıp en yüksek konsantrasyon vitreus tabanı, ardından arka vitreus korteksi ve vitreus çekirdeğindedir.^[9] Kollajen molekülleri, karakteristik üçlü polipeptit zinciri yapısındadır. Bu üçlü sarmal yapıda, her üçüncü amino asit bir glisin kalıntısı gerektirir ki bu nedenle kollajen zincirleri, (Gly-X-Y)n amino asit tekrarlamalarına sahiptir. Burada X ve Y, herhangi bir amino asit olabilir, ancak sıklıkla prolin ve hidroksiprolin imino asidleridir. Glisin, en küçük amino asittir, böylece üçlü sarmal yapının merkezine yerleşir. Hidroksiprolin varlığı, ekstra hidrojen bağı oluşturarak kollajen üçlü helezon yapıyı stabilize etmek için önemlidir. Lizin ve hidroksilizin kalıntıları, intramoleküller çapraz bağların oluşturulması için gereklidir, bu da kollajen fibrilini stabilize eder. Hidroksilizinler, glikozilasyon için potansiyel alanlar sağlar. Tüm kollajen molekülleri, üçlü sarmal içine katlanmayan, kollajen olmayan bölgeler içermektedir. Bu bölgeler, bazı kollajenlerde ve mevcut molekülün her iki ucunda, ana üçlü sarmal yapıyı kesintiye uğratar.

Vitreus jeli sırasıyla 75:10:15 molar oranında II, V / XI ve IX kollajen tiplerini karıştırılmış (heterotopik) kompozisyonda içerir. Vitreusun jel yapısı; ince, dalsız kollajen fibrillerin seyreltilmiş bir ağı tarafından muhafaza edilir.^[3] Fibriller, glikozidik bağlarla bağlantılı disakkaritlerin tekrarlayan, uzun, saf olmayan bir polimerleridir. Çekirdeğinde tip V ve XI kollajen bulunur. Tip II kollajen çekirdeği sarar ve tip IX kollajen fibrilin yüzeyinde bulunur. Fibrillerin yüzeyine kovalent olarak bağlı olan tip IX kollajenin, uranil asetat gibi boyalar kullanılarak ultrastrüktürel düzeyde incelendiğinde, 67 nm'de bir tekrar yaptığı görülmüştür.^[11] Vitreusta tip IX kollajen, kollajenöz protein çekirdeğine kovalent olarak bağlı tek kondroitin sülfat yan zincirine sahip bir proteoglikandır.^[10]

Vitreus, iki kondroitin sülfat (tip IX kollajen ve kollajen fibrilleri arasındaki boşlukları dolduran hyalüron ağı ile bağlantılı olan versikan) ve heparan sülfat (agrin) proteoglikanlarını içerir.^[12] Versikan ve agrinin vitreusun supramoleküler organizasyonundaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, versikan

diğer birçok vitreus makromolekülüyle etkileşime aracılık etmede önemli bir rol oynayabilir.^[13] Boş bir vitreus ile karakterize Wagner hastalığında, versikan molekülünde mutasyonlar bulunmuştur. Bu nedenle, versikanın vitreus matriksinin yapısının korunmasında önemli bir rol oynaması muhtemeldir.^[14,15]

Tip II kollajen, vitreustaki kollajenin % 60-75'ini oluşturan fibril formundaki bir kollajendir.^[10] Tip II kollajen molekülleri ekstrasellüler ortama salındığında, çözünür öncü formda, prokollajen olarak bulunur. Prokollajen, N- ve C-propeptit olarak adlandırılan uç uzantılara sahiptir. Hücre dışı ortamda prokollajen, N-proteinaz ve C-proteinaz adlı özel enzimler tarafından işlenir ve üçlü sarmal bölgenin her ucunda küçük, kollojen olmayan telopeptitler bırakır. Bu işlem, kollajen moleküllerinin çözünürlüğünü azaltır ve fibril oluşumuna katılmalarını sağlar.

Vitreusun viskoelastik özellikleri, ona enerjii hızla emmesini ve yavaşça serbest bırakmasını sağlar. Bunu sağlayan birincisi vitreus kollajeni, ikincisi ise hyalüronan ve kollajen arasındaki etkileşimdir.^[16] Vitreusun kollajen ağıyla birlikte hyalüronanın stabilize edilmiş sulu molekülleri, vitreustaki moleküllerin veya hücrelerin hareketini önler ve vitreusu çevreleyen dokulardan moleküllerin vitreusa ve vitreustan bu dokulara geçişini kontrol eder. Vitreusun moleküler difüzyona direnci ile moleküler homeostaz sağlanır ve intravitreal olarak enjekte edilen terapötik ajanların tedavi edici etkilerinin uzamasına yardımcı olur. Fakat intravitreal ilaçların kalıcılığı moleküler boyuttan büyük ölçüde etkilenir. Bevacizumabın vitreustaki yarılanma zamanı (birleşik atom kütlesi 148kD) (~8.5 gün), ranibizumabından (birleştirilmiş atomik kütle 48kD) (~4.5 gün) anlamlı olarak daha uzundur. Bununla birlikte, intravitreal ilaçların vitreustaki nispeten kısa yarılanma ömrü, vitreusta kalıcılıklarını uzatmak için yavaş salınan ajanların gelişimine neden olmuştur. Ancak bu etki aynı derecede dezavantajlı olabilir. Örneğin, kan-göz bariyerinde bir hasar mevcutsa, vitreus içine inflamatuvar sitokinler veya anjiyojenik faktörler gibi genellikle vitreusta mevcut olmayan moleküllerin salınımı olur ve bunların kalıcılığı zararlı olabilir. Bununla birlikte vitreusun azalmış viskozitesi, vitrektomi, vitreolizis, vitreus dekolmanı; oksijen, sitokin ve ilaçların transportunu artırır.

Vitreus kendisi, muhtemelen içeriğindeki diyabet gibi durumlarda azalabilen trombospondin sayesinde antianjiyojenik ve antineoplastiktir.^[17] Diyabet dahil olmak üzere bütün retinal hipoksi koşullarında iç kan retina bariyerinde bir hasar vardır.^[18] Bu hasar, anjiyojenik ve pro-inflamatuvar moleküllerinin vitreusa difüzyonuna izin verir.

Vitreusta vasküler endotelial growth faktör (VEGF), yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ve diyabetik retinopati ile ilgili önemli bir antianjiyojenik molekül olmasına rağmen, çok sayıda kompleks yapıda birçok molekül bulunmaktadır.^[19] Bunlar hipoksi ile uyarılabilir faktör-1α (HIF-1α), indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS), nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) gibi transkripsiyonel faktörlerdir.^[20]

Vitreus, şüphesiz oküler ve refraktif gelişimde etkin bir rol oynamasına rağmen bunun nasıl sağlandığının detayları hala açıklığa kavuşmamıştır. Ancak, vitreusun gözün gelişme dönemindeki büyüme ve şekil verilmesini düzenlediğine dair kanıtlar mevcuttur.^[21-23] Deneysel olarak indüklenen miyopiye, vitreusta dopamin seviyelerinde bir azalmaya ve vazoaaktif bağırsak peptidinde bir artış eşlik eder.^[24] Yetişkin vitreusunda

prokollajenin ve vitreus kollajenin periferik retinada sentezinin morfolojik kanıtı; yetişkinlerde (muhtemelen düşük seviye) doğum sonrası kollajen sentezi meydana geldiğini destekler.^[25,26] Gelişmekte olan gözdeki vitreusta yüksek konsantrasyonda mevcut olduğu gösterilen ilginç bir molekül, retina da dahil olmak üzere birçok dokunun normal gelişimi için antioksidatif ve nöroprotektif özelliklere sahip olan amino asit taurindir.^[27]

Fetal vitreusta nonvaskularize retina, doğumdan kısa süre öncesine kadar fonksiyonel kalan hiyaloid vasküler sistemden oksijenlenir. Zamanla retinanın vaskularizasyonu hiyaloid sistemi gereksiz hale getirir. Prematüre bebeklerin gözünde vitreus bünyesindeki hiyaloidin sürekliliği yaygın olarak görülür. Vitreus aynı zamanda oküler genişlemeye fiziksel bir kısıtlama getirebilir, çünkü kortikal vitreusun veya iç limitan laminanın (İLL; Retina Müller hücrelerinin bazal laminası) tahrip edilmesi gözlerin büyümesini artırır.^[28]

Yetişkin vitreusu ağırlıklı olarak vitreus korteksinde bulunan az sayıda hücre dışında asellüler bir yapıdadır. Hyalositler hücrelerin yaklaşık % 90'ını, fibroblastlar diğer % 10'unu temsil eder. Hyalositler, makrofaj benzeri kemik iliği kökenli hücrelerdir. Son yıllardaki araştırmalar, bu hiyalosit hücrelerin fizyolojik olarak her ay yenilendiğini göstermiştir.^[29] Fibroblastlar; silyer proçeste, vitreus tabanında ve optik diske bitişik olan kortekste lokalizedir.^[30] Arka vitreus korteksinde lamino sitler de bulunabilir. Bu hücreler çoğunlukla İLL'de bulunur ve vitreusun geri kalanında yoktur. Arka vitreus korteksi ile İLL arasındaki yapışmanın sürdürülmesine katılabilirler. Alternatif olarak, bu hücreler patolojik vitreoretinal yapışmaya dahil olabilirler.^[31] Vitreus tabanında, vitreus korteksinde, vitreoretinal kollajen yapışıklıkların bulunduğu bölgelerin yakınlarında makrofajlar bulunmuştur. Vitreoretinal ara yüzeyin yeniden biçimlendirilmesinde olası bir rolü olduğu öne sürülmüştür.^[32] Son zamanlarda, vitreus matriksinde mikrogial hücreler gözlemlenmiştir. Bu hücreler tripsin içerdikleri için, enzimatik vitreus kollajen parçalanmasına karşıabilirler.^[33]

VİTREUSTA OKSİJENİN FİZYOLOJİSİ

Normal vitreustaki oksijen seviyeleri düşüktür.^[34] Muhtemelen vitreus içindeki askorbik asitin yüksek seviyeleriyle ilişkilidir.^[35] Normal vitreusun oksijen seviyelerini düşük tutmak için oksijeni absorbe ve metabolize ettiği gösterilmiştir (yaklaşık% 1).^[36] Sıvılaşmış vitreusa kıyasla vitreus jeli, retina ve mercekteki oksijen gerilimini düşürür. Vitreus jeli vitrektomi sırasında çıkarıldıktan sonra ya da vitrenin retina yüzeyinden dejenere olup, retinadan ayrılmasıyla, vitreus boşluğunun çoğu sıvı ile doldurulur. Bu sıvı kolayca karışır ve oksijeni retinadan uzakta tutarak vitreus boşluğuna yayar. Mevcut kanıtlar vitrektominin, vitreus kavitesinde daha yüksek oksijen seviyesine neden olduğunu ve bunun da lens çekirdeğindeki protein ve lipidlerde hızla oksidatif değişikliklere neden olacağını düşündürmektedir.^[37] Bu durum katarakt oluşumuna yatkınlık oluşturur. Oksidatif hasarın lense olan etkisi ve yaşa bağlı kataraktın artmasıyla, 50 yaşın üzerinde vitrektomiye takiben oluşan nükleer kataraktın prevalansı 2 yıl içinde %95'e yükselir.^[36]

Vitrektomi sonrası artmış oksijen düzeyinin, geç başlangıçlı açık açılı glokoma neden olabileceği saptanmıştır.^[38] Vitrektomiye takiben, oksijen seviyelerinin, ön kamara açısı ve trabeküler dokuyla moleküler süreklilik içinde olan arka kamarada

da arttığı gösterilmiştir.^[36] Belki de bu fenomen, vitrektomiye takiben gelişen glokoma açıklayabilir.

VİTREORETİNAL ARA YÜZEY

Vitreus ve onu çevreleyen arayüzey, vitreusun kortikal fibrilleri ve bitişik dokuların bazal laminası tarafından oluşturulur.^[39] Vitreoretinal arayüzey, vitreusun arka korteksinin retinanın İLL'sine bağlanmasını kolaylaştıran yapışkan bir tabakadır.^[41] Vitreoretinal arayüzey laminin, fibronektin, tip 4 kollajen dahil olmak üzere, matriks proteinlerinden oluşmaktadır ve hücre dışı bir matriksin 'yapıştırıcı' olarak hareket ettiği düşünülmektedir.^[40-42]

Vitreus ve retinanın nasıl etkileştiği tam olarak anlaşılama- mıştır. Vitreusun, İLL'nin en ince olduğu yerlerde, yani vitreus tabanı, optik diskte, makula üzerinde ve retinal kan damarlarının üzerinde sıkıca bağlandığı bilinmektedir.^[43] Vitreus tabanındaki vitreoretinal ara yüzeyde çok kuvvetli bir yapışma vardır, çünkü vitreusun kollajen fibrilleri posterior siliyer cisme ve periferik retinaya direkt olarak girer.^[26] Arka vitreus korteksinin kollajen fibrilleri dolaylı olarak İLL'ye ve dolayısıyla retina- ya laminin ve fibronektin vasıtasıyla bağlanırlar.^[44] Optikinin, kollajen lifleri kapladığı ve farklı GAG'lara bağlanarak vitreusun jel yapısının korunmasında ve ayrıca vitreoretinal ara yüzeye yapışmada rol oynayabileceği bulunmuştur.^[3,45,46]

İLL'nin kalınlığı ve bileşimi yer yer değişiklik gösterir. İLL, vitreus tabanında yaklaşık 50 nm'dir ve posteriordan sonra artan şekilde kalınlaşır, ekvator da 300 nm, arka kutupta yaklaşık 1.890 nm olarak ölçülür. Foveanın üzerinde tekrar yaklaşık 10-20 nm arasında incilir.^[39,47,48] Optik sinir boyunca, 50 nm kalınlığındadır ve sinirin yüzeyinde bulunan astroglialın bazal laminası (Elschnig'in İLL'si) ile oluşur. İLL, optik sinirin en merkezi kısmında 20 nm'ye incilir ve alta yatan hücrelerin düzensizliklerini izler. Bu yapı Kuhnt'in merkezi menisküs olarak bilinir ve sadece GAG'lerden oluşur.^[39,40]

Sert vitreoretinal yapışıklıklar, İLL'nin ince olduğu vitreus tabanı, optik disk, fovea ve büyük retinal kan damarlarının üzerinde görülür.^[44] Vitreus tabanında, kollajen fibriller kalın, çok sayıda ve İLL'ye dik olarak girer; ekvator da ve posterior bölgelerde fibriller incilir ve retinal yüzeye neredeyse paraleldir.^[49] Makülanın dışındaki diğer bölgelerde müller hücreleri ile İLL arasındaki yapışık plaklar mevcuttur.^[44,47,50]

VİTREUS VE VİTREORETİNAL ARA YÜZEYDE YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Vitreus jeli oldukça kararlı yapıda olmasına rağmen yaşın artmasıyla birlikte kademeli olarak jel kollapsı olur ve muhtemelen kollajen fiber ağının bozulması veya değişmesiyle sonuçlanır. Dejenere vitreus cismi olan hastalar, sağlıklı retinayı karakterize eden hassas katmanların bozulması ve retina dekolmanına yatkın hale getiren traksiyonel güçlerin oluşması için risk altındadır.

Yaşlanmayla birlikte vitreusun sıvılaşmasına (likefaksiyon), hyalüronan kaybı ve kollajen fibrillerin gevşemesi de eşlik eder. Bu kollajen fibriller artık sadece dolambaçlı olmayıp aynı zamanda birbirine yapışmaya meyillidir ve oluşan bu yapışıklıklar vitreusun berraklığını azaltır. Kanıtlar, yaşlanma ile tekli

fibrillerin ilerleyici bir lateral füzyonunun olduğunu göstermektedir. Fibril füzyonu, fibrillerin nihai olarak kaybolmasına neden olarak sıvılaşmaya neden olur.^[51-53] Bu süreç, bu dejeneratif değişiklikleri olan kişilerde sinek uçuşmaları (floaters) olarak adlandırılan kollajen agregatlarına neden olur. Kollajen fibrillerinin enzimatik parçalanmasının vitreusta yaşla ilişkili değişikliklere neden olan mekanizmalardan biri olduğuna dair kanıt sağlanmıştır. Bishop ve ark.^[55] tarafından, yaşlanmanın yol açtığı enzimatik parçalanmanın, kollajen fibrillerinden proteoglikan kaybına sebep olduğu hipotezi sunulmuştur.

Yaşlanma ile fibrillerin yüzeyinden tip IX kollajenin kondroitin sülfat kaybı ve tip II kollajenin artmış yüzey maruziyeti, kollajen fibrillerin agregasyonuna neden olur.^[42] Vitreous fibrillerinin yüzeyinden yaşla birlikte tip IX kollajenin kaybı, bu kollajen fibriller arasında kovalent olarak çapraz bağlandığı için proteoliz içerdiği varsayılmaktadır.^[56] Bu proteolitik süreç sabit bir hızda gerçekleşir.^[57] Plasmin fibrinolizin anahtar enzimidir. Plasmin-alfa2-antiplasmin (PAP) kompleksleri, fibrinoliz aktivasyonunun biyolojik belirteçidir.^[58] Farmakolojik fibrinolizte plazminin etkinliği ve güvenliği hala araştırmalara konu olmaktadır. Matris metalloproteinaz aktivitesinin özellikle de insan vitreusunda gösterilen MMP2'nin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.^[59] Bu enzim, tip IX kollajeni parçalayabilir ve vitreusun sıvılaşmasına neden olabilir.^[60]

Sıvılaşma; merkez vitreusta ve makulanın üzerinde görüldüğünde, serbest radikallerin üretimi yoluyla kollajeni zayıflatır ve GAG'ların ve kondroitin sülfatın konsantrasyonlarını değiştirir.^[61,62] Yaşamın dördüncü on yılından başlayarak, vitreusun, jöle hacminde belirgin bir azalma ve sıvı hacminde bir artış olur. Hyalüronan ile kollajen arasındaki normal bağlanmanın dejenerasyonu, kollajen fibrillerin eşzamanlı olarak bir araya toplanmasına ve laküna olarak tanımlanan sıvı vitreusun büyük cepliğinin oluşmasına neden olur. Böylece 80-90 yaşlarında, vitreusun yarısından fazlası sıvı hale gelir.^[55] Yaşlanan vitreus hem sıvılaşır hem de agregat olur. Vitreus jelin sıvılaşma işlemi olan sinkizis, orta yaşlarda başlar ve çoğu vakada yavaşça geç yaşa doğru ilerlemektedir.^[43,63] Vitrenin agregasyonu olayı olan sinerezis, hyalüronanın kimyasal ve yapısal durumundaki değişikliklerin ve bunun kollajen ile etkileşiminin bir sonucudur.

Sinek uçuşmaları (floaters) ve ışık saçmaları (fotopsi), akut arka vitreus dekolmanının (AVD) başlangıcının en yaygın semptomlarıdır.^[64] Sinek uçuşmaları, arka vitreus korteksine yapışmış epiretinal glial dokuları, kollajen fibrillerinin çökmeleri ve retinaya ulaşmadan önce ışığın saçılmalarına neden olan küçük kubbe şeklindeki posterior hiyaloid yükselmelerinden kaynaklanır. Konumları ve boyutlarına bağlı olarak, sinek uçuşmaları retina yüzeyinde gölge oluşturabilir.^[65] Çoğu sinek uçuşmaları, retinal yüzeye kısa mesafede bulunan kondanse vitre materyallerinden kaynaklanır. Sinek uçuşması ve retina yüzeyi arasındaki ayrışmanın artmasıyla birlikte, bu gölge gözden kaybolur.

Vitreus kollajen fibrillerindeki yaşla ilişkili yüzey değişiklikleri, vitreus sıvılaşmasıyla birlikte AVD'ye yatkınlığa neden olan vitreoretinal adezyonun azalmasına neden olabilir. Yaşlanma ile arka vitreus korteksi ve iç sınırlayıcı membran arasındaki yapışmanın zayıflaması muhtemelen vitreoretinal ara yüzeydeki biyokimyasal değişikliklerden dolayı ortaya çıkar.^[60,67] Vitreoretinal ara yüzeydeki vitreus kollajen fibrilleri direkt

olarak İLL'ye girmez, fakat İLL yüzeyine paralel yönlendirilerek ona yapışırlar.^[49] Bu nedenle, İLL'ye bağlanan vitreus kollajen fibrillerin yüzeyinde radikal bir değişiklik olursa, sonuç olarak vitreoretinal yapışma modifiye olur. Vitreoretinal ara yüzeyin ekstraselüler matrisinin bir bileşeni olan galaktoz β (1,3) -N-asetilglukozaminin yetişkinlerde bulunmadığı ortaya konulmuştur.^[67] Birçok çalışma, geniş vitre sıvılaşmasına rağmen 60 yaşın altındaki hastalarda bozulmamış bir vitreoretinal arayüz bulunduğunu ortaya koymuştur.^[43] 60 yaşından sonra, arka vitreusta, arka vitreus korteksi / İLL yapışmasının zayıflaması, sıvı vitreusun retrokortikal bölgeye girmesine izin verir. Santral vitreusun preretinal boşluğa geçmesiyle, vitreus gövdesinde çöküş gözlenir ve genellikle AVD'ye neden olur.^[40] İnsan gözlerinde yapılan postmortem çalışmada, AVD'nin derecesinin artmasıyla vitrenin sıvılaşmasının arttığı tespit edilmiştir.^[66] Otopsi gözleri üzerinde yapılan bir çalışmada AVD'nin genel oranı %23 iken, bu oran yedinci dekada %27'ye yükselmiş ve sekizinci dekad sonunda %63'e ulaşmıştır. AVD'nin kendisi vizyonu etkilemezken, yırtıklı retina dekolmanı, proliferatif diyabetik retinopati ve maküla deliği oluşumu dahil olmak üzere bir dizi yaygın körlükle sonuçlanabilen hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynar.^[68-70]

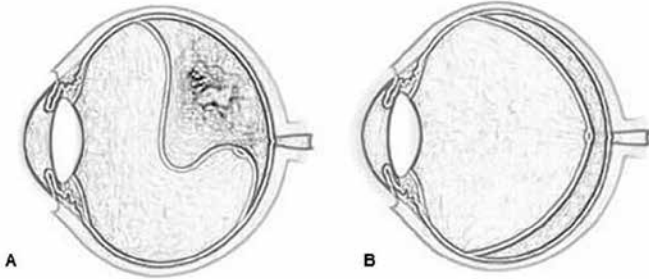
Doğal yaşlanmanın bir parçası olarak, AVD süreci, vitreus sıvılaşmasıyla eşzamanlı olarak vitreoretinal ara yüzeyin zayıfladığı zaman patolojik hale gelebilir. Bu koşullar altında, merkezi vitreustan preretinal bölgeye hacim değişimiyle sadece kısmi retina ayrımı gerçekleşir. Bu durum, posterior vitreus ayrılması anomalisi olarak adlandırılır (ayrıca tam veya parsiyel arka vitreus dekolmanı olarak da adlandırılır).^[71] Yüksek miyopi, vitreus hemorajisi, üveit, kalıtsal vitreoretinal sendromlar, travma, retinal vasküler hastalıklar ve afaki gibi nedenler erken vitreus sıvılaşmasına neden olabilir.^[43] Kalan bağlanma alanı maküla olduğunda, bu eklenti vitreomaküler adezyon (VMA) olarak bilinir. Bu kalıcı yapışma, metamorfopsi, görme keskinliğinde azalma ve merkezi görme alanı defekti de dahil olmak üzere semptomlara (yani semptomatik VMA) yol açabilir. Bu belirtiler, sıklıkla vitreomaküler traksiyon (VMT) olarak adlandırılan vitreomaküler ara yüzdeki kalıcı VMA'nın neden olduğu çekişin doğrudan bir sonucudur. VMT bazen tam kat maküla deliği oluşmasına neden olabilir. Dolayısıyla, semptomatik VMA terimi, VMT'ye bağlı semptomatolojiyi ve bunun maküla deliği gibi sonuçlarını kapsar.

Vitreoretinal traksiyona bağlı olarak gelişen fotopsi, özellikle birden fazla sinek uçuşmalarıyla birlikte olduğunda, retinal yırtıkların kötü bir işaretidir.^[72] AVD'ye bağlı ışık çakmaları diğer nedenlerden oluşan ışık çakmalarına karşın, karanlıkta daha iyi algılanan, kısa süreli ve renklidir.^[73]

Yaşa bağlı AVD genellikle sığ olarak perifoveal ayrımla başlar. Erken evrede, arka vitreus yüzü perifoveal bölgeden ayrılır ancak fovea ve optik diske tutunmayı sürdürür. Eğer devam ederse, bu perifoveal yapışıklıklar gözün ardışık hareketleriyle uygulanan dinamik traksiyonel kuvvetleri ile foveayı çeker. Tamamlanmış AVD'ye ilerleme yavaş bir süreçtir, bu tür traksiyonel kuvvetlerinin maküla deliği veya maküla ödemi gibi hasara neden olması uzun zaman alır.^[74]

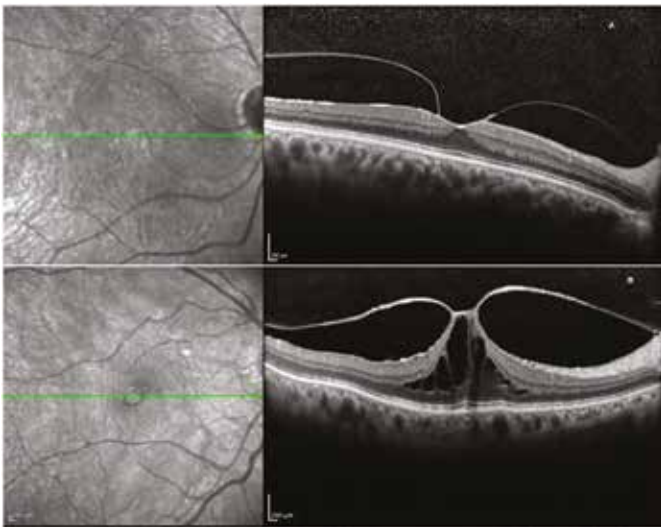
Çoğu AVD'ler posterior vitreus korteksi ve İLL arasında yapışıklıkların zayıflaması ve vitreus sinkizisi arasındaki ilişkiler sonrasında gelişir. Vitre sıvılaştıktan sonra, premaküler vitreus retrohiyaloid boşluğa, Kuhnt'un merkezi menisküsünden veya

maküla üzerinde bulunan incelmış posterior vitreus korteksinde bir kopmadan yol bulabilir. Ardışık göz hareketleri ile, preretinal boşluk boyunca daha ileri sıvı kaymaları oluşur ve sonunda AVD tamamlanır.^[75,76] Bu sıvı hareketlerinin bir sonucu olarak kalan jel çöker ve ileriye doğru hareket eder. Tamamlanmış AVD'nin morfolojik varvasyonları şematik olarak gösterilmiştir (Resim 1).



Resim 1. A) Çökme ile birlikte tamamlanmış AVD'nin şematik taslağı. Arka vitreus korteksi karakteristik olarak sigmoidal bir şekle sahiptir. B) Çökme olmaksızın tamamlanmış AVD'nin şematik taslağı. Arka vitreus korteksi konveks ve sığ bir şekilde ayrılır. (Doç. Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden alınmıştır.)

Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Grubu VMA, VMT ve maküla deliği için yeni bir sınıflama yapmıştır.^[77] Bu sınıflamaya göre; yapışma alanı $\leq 1500 \mu\text{m}$ ve alttaki retinal dokuların foveal konturunda saptanabilir bir değişiklik olmadı. Fokal VMA; yapışma alanı $>1500 \mu\text{m}$ ve alttaki retinal dokuların foveal konturunda saptanabilir bir değişiklik olmadığında geniş VMA; yapışma alanı $\leq 1500 \mu\text{m}$ ve foveal yüzeyin distorsiyonu varsa fokal VMT; yapışma alanı $>1500 \mu\text{m}$ ve foveal zeminin elevasyonu ile ilişkili yüzeyde distorsiyon mevcutsa geniş VMT olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi, klinik çalışmaların yürütülmesi ve analizi için terapötik sonuçları öngören, klinik olarak uygulanabilir bir sistem oluşturarak sistematik tanı ve tedaviyi destekleyecek ve yararlı olacaktır. Resim 2' de fokal VMA ve fokal VMT gösterilmektedir.



Resim 2. A) Fokal VMA. B) İntraretinal psödokistli fokal VMT. (Doç. Dr. Mehmet Çıtırık'ın arşivinden alınmıştır.)

Aynı çalışma grubu tarafından, VMA, VMT ve maküla deliği sınıflandırma sisteminde klinik evrelerinin karakteristik özel-

Tablo 1. Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Grubu Tarafından Tanımlanan VMA, VMT ve Maküla Deliği Sınıflandırma Sisteminde Klinik Evrelerinin Karakteristik Özellikleri

Klinik Evreler	Özellikler
VMA	Gösterilebilen retinal morfolojik değişikliğin olmadığı, santral maküla üzerine vitreus yapışması
VMT	Doku kavitasyonu, makülada kistoid değişiklikler, foveal kontur kaybı, RPE üzerinde foveanın yükselmesi gibi OCT ile gösterilebilen belirgin değişikliklerin bulunduğu fakat tam doku delinmesi olmayan, santral makülaya vitreus yapışması
Küçük Tam Kat Maküla Deliği	Yuvarlak olabilen veya vitreusa yapışmış bir flebi olan $250 \mu\text{m}$ delik (operculum mevcut olabilir veya olmayabilir)
Orta Tam Kat Maküla Deliği	Yuvarlak olabilen veya vitreusa yapışmış bir flebi olan $>250 \mu\text{m}$ veya $\leq 400 \mu\text{m}$ delik (operculum mevcut olabilir veya olmayabilir)
Büyük Tam Kat Maküla Deliği	Vitreusun maküladan tamamen ayrılması daha olası olan $>400 \mu\text{m}$ maküla deliği

likleri tanımlanmıştır. Tablo 1'de bu özellikler gösterilmiştir.^[77]

Göz içindeki en büyük yapı olarak vitreus, sürekli fiziksel gerginliğe maruz kalır ve yaşla birlikte önemli değişikliklere uğrar. Fizyolojik değişiklikler hayatın erken yaşlarında başlar ve oküler homeostaziste derin sonuçlar doğurabilir. YBMD'de, AVD'nin gerçekleşmesi yararlı olabilirken, diyabet ve retinal ven tıkanıklığında AVD'nin gerçekleşmemesi, proliferatif hastalık riskini artırır. Proliferatif diyabetik retinopatide parsiyel AVD'nin varlığında proliferasyon riski, parsiyel AVD'nin yokluğundan anlamlı olarak daha yüksektir.^[78]

SONUÇ

Vitreus; kompozisyonu ve görünümü yaşla birlikte değişen kompozit bir yapıdır. Her ne kadar vitreus ve retinanın nasıl etkileştikleri bilinmese de bazen fizyolojik görünen, bazen de patolojik süreçlere bağlı olarak arka vitreus yüzeyi ve retina arasında anormal yapışıklıklar birçok vitreoretinal komplikasyonlara neden olmaktadır. Bozulmamış bir posterior hiyaloidin varlığı, vasküler büyüme ve anteroposterior traksiyon için bir iskelet görevi görür. Gözün fizyolojisi ve patobiyolojisinde bu etkileşimin etyolojisi giderek daha fazla araştırma konusu olmaktadır.

Teşekkür: Resimlerdeki katkısı için Dr. Mehmet ÇİTIRIK'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Wright, DW, Mayne, R. Vitreous humor of chicken contains two fibrillar systems: an analysis of their structure. J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res.1988;100(3):224-34.
2. Warman M, Kimura T, Muragaki Y, Castagnola P, Tamei H, Iwata K, et al. Monoclonal antibodies against two epitopes in the human alpha 1 (IX) collagen chain. Matrix.1993;13(2):149-56.
3. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. Prog Retin Eye Res. 2000;19(3):323-44.
4. Ihanamaki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. Collagens and collagen-rela-

- ted matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(4):403-34.
5. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242(1):27-33.
 6. Usui T, Nakajima F, Ideta R, Kaji Y, Suzuki Y, Araie M, et al. Hyaluronan synthase in trabecular meshwork cells. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(3):357-60.
 7. Jacobson AI, Brinck J, Briskin MJ, Spicer AP, Heldin P. Expression of human hyaluronan synthases in response to external stimuli. *Biochem J.* 2000;15;348:29-35.
 8. Sebag J. *Vitreous Chemistry. The Vitreous – Structure, Function and Pathobiology.* 2nd Edition. New York, Springer. 1989.p:1-300.
 9. Hikichi T, Akiba J, Ueno N, Yoshida A, Chakrabarti B. Cross-linking of vitreous collagen and degradation of hyaluronic acid induced by bilirubin-sensitized photochemical reaction. *Jpn J Ophthalmol.* 1997;41(3):154-9.
 10. 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;299:497-505.
 11. Vaughan L, Mendler M, Huber S, Bruckner P, Winterhalter KH, Irwin MI et al. D-periodic distribution of collagen type IX along cartilage fibrils. *J Cell Biol.* 1988;106:991-997.
 12. Reardon A, Heinegard D, McLeod D, Sheehan JK, Bishop PN. The large chondroitin sulphate proteoglycan versican in mammalian vitreous. *Matrix Biol.* 1998;17:325-333.
 13. Ohno-Jinno A, Isogai Z, Yoneda M, Kasai K, Miyaiishi O, Inoue Y et al. Versican and fibrillin-1 form a major hyaluronan-binding complex in the ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(7):2870-7.
 14. Mukhopadhyay A, Nikopoulos K, Maugeri A, de Brouwer AP, van Nouhuys CE, Boon CJ et al. Erosive vitreoretinopathy and Wagner disease are caused by intronic mutations in CSPG2/Versican that result in an imbalance of splice variants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(8):3565-72.
 15. Klockener-Gruissem B, Bartholdi D, Abdou MT, Zimmermann DR, Berger W. Identification of the genetic defect in the original Wagner syndrome family. *Mol Vis.* 2006;17;12:350-5.
 16. Sharif-Kashani P, Hubschman J-P, Sassoon D, Kavehpour HP. Rheology of the vitreous gel: effects of macromolecule organization on the viscoelastic properties. *J Biomech.* 2011;3;44(3):419-23.
 17. Sheibani N, Sorenson CM, Cornelius LA, Frazier WA. Thrombospondin-1, a natural inhibitor of angiogenesis is present in vitreous and aqueous humor and is modulated by hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;7;267(1):257-61.
 18. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic-ischemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(6):622-47
 19. Matsumoto Y, Takahashi M, Ogata M. Relationship between Glycooxidation and cytokines in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;Jul-Aug;46(4):406-12
 20. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1126-41.
 21. Coulombre AJ. The role of intraocular pressure in the development of the chicken eye. *J Exp Zool.* 1956;133:211-223.
 22. Arciniegas A, Amaya LE. Bio-structural model of the human eye. *Ophthalmologica.* 1980;180:207-211.
 23. Halfter W, Winzen U, Bishop PN, Eller A. Regulation of eye size by the retinal basement membrane and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3586-3594.
 24. Stone RA, Lin T, Iuvone PM, Laties AM. Postnatal control of ocular growth: dopaminergic mechanisms. *Ciba Found Symp.* 1990;155:45-57.
 25. Bishop PN, Reardon AJ, McLeod D, Ayad S. Identification of alternatively spliced variants of type II procollagen in vitreous. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;30;203(1):289-95.
 26. Wang J, McLeod DS, Henson DB, Bishop PN. Agedependent changes in the basal retinovitreous adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5):1793-800.
 27. Ripps H, Shen W. Review: taurine, a "very essential" amino acid. *Mol Vis.* 2012;18:2673-86.
 28. Halfter W, Winzen U, Bishop PN, Eller A. Regulation of eye size by the retinal basement membrane and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3586-94.
 29. Qiao H, Hisatomi T, Sonoda KH, Kura S, Sassa Y, Kinoshita S et al. The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype and turnover. *Br J Ophthalmol* 2005;89:513-517.
 30. Gartner, J. Electron-microscopic study on the fibrillar network and fibrocytecollagen interactions in the vitreous cortex at the ora serrata of human eyes with special regard to the role of disintegrating cells. *Exp Eye Res.* 1986;42(1):21-33.
 31. Snead MP, Snead DR, Richards AJ, Harrison JB, Poulson AV, Morris AH, et al. Clinical, histological and ultrastructural studies of the posterior hyaloid membrane. *Eye (Lond).* 2002;16(4):447-53.
 32. Ponsioen TL, van der Worp RJ, van Luyn MJ, Hooymans JM, Los LI. Packages of vitreous collagen (type II) in the human retina: an indication of postnatal collagen turnover? *Exp Eye Res.* 2005;80(5):643-50.
 33. van Deemter M, Kuijter R, Harm Pas H, van der Worp JR, Hooymans JM, Los LI. Trypsin-mediated enzymatic degradation of type II collagen in the human vitreous. *Mol Vis.* 2013;19:1591-9.
 34. Sakaue H, Negi A, Hondo Y. Comparative study of vitreous oxygen tension in human and rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:1933-37.
 35. Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, Crowley JR, Wilkins MA, Chu F, et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:475-82.
 36. Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC. Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):302-10.
 37. Beebe DC, Holekamp NM, Siegfried C, Shui YB. Vitreoretinal influences on lens function and cataract. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366:1293-1300.
 38. Siegfried CJ, Shui Y-B, Holekamp NM, Bai F, Beebe DC. Oxygen distribution in the human eye: relevance to the etiology of open-angle glaucoma after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5731-38.
 39. Grabner G, Boltz G, Förster O. Macrophagelike properties of human hyalocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980;19:333-340.
 40. Sebag J. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:473-94.
 41. Scott JE, Chen Y, Brass A. Secondary and tertiary structures involving chondroitin and chondroitin sulphates in solution, investigated by rotary shadowing/electron microscopy and computer simulation. *Eur J Biochem.* 1992;15;209(2):675-80.
 42. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond).* 2008;22(10):1214-22.
 43. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):371-82.
 44. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(1):71-82.
 45. 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):2123-9.
 46. Hindson VJ, Gallagher JT, Halfter W, Bishop PN. Opticin binds to heparan and chondroitin sulfate proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4417-23.
 47. Grabner G, Boltz G, Förster O. Macrophagelike properties of human hyalocytes. *Adv Exp Med Biol.* 1979;121B:223-8.
 48. Heegaard S, Jensen OA, Prause JU. Structure of the vitread face of the monkey optic disc (Macaca mulatta). SEM on frozen resin-cracked optic nerveheads supplemented by TEM and immunohistochemistry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226:377-383.
 49. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1972;11:801-808.
 50. Hogan MJ. The vitreous, its structure, and relation to the ciliary body and retina. Proctor award lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1963;2:418-445.
 51. Itakura H, Kishi S. Aging changes of vitreomacular interface. *Retina.* 2011;31:1400-1404.
 52. Los LI, van der Worp RJ, van Luyn MJ, Hooymans JM. Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2828-2833.
 53. Bos KJ, Holmes DF, Meadows RS, Kadler KE, McLeod D, Bishop PN. Collagen fibril organisation in mammalian vitreous by freeze etch/rotary shadowing electron microscopy. *Micron.* 2001;32:301-306.
 54. van Deemter M, Pas HH, Kuijter R, van der Worp RJ, Hooymans JM,

Los LI. Enzymatic breakdown of type II collagen in the human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(10):4552-60.

55. 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;45:1041-1046.

56. Wu JJ, Woods PE, Eyre DR. Identification of cross-linking sites in bovine cartilage type IX collagen reveals an antiparallel type II-type IX molecular relationship and type IX to type IX bonding. *J Biol Chem.* 1992;267:23007-23014.

57. 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):1041-6.

58. Bertelmann T, Stief T, Bölöni R, Schulze S, Wenner Y, Sekundo W, et al. Fibrinolysis in normal vitreous liquid. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(3):217-20.

59. Vaughan-Thomas A, Gilbert SJ, Duance VC. Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3299-3304.

60. Brown DJ, Bishop P, Hamdi H, Kenney MC. Cleavage of structural components of mammalian vitreous by endogenous matrix metalloproteinase-2. *Curr Eye Res.* 1996;15:439-445.

61. Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible light irradiation on vitreous structure in the presence of photosensitizer. *Exp Eye Res.* 1987;44:863-870.

62. Kamei A, Totani A. Isolation and characterization of minor glycosaminoglycans in the rabbit vitreous body. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;109:881-887.

63. Johnson MW. How should we release vitreomacular traction: surgically, pharmacologically, or pneumatically? *Am J Ophthalmol.* 2013;155:203-205.

64. Jaffe NS. Complications of acute posterior vitreous detachment. *Arch Ophthalmol.* 1968;79:568-571.

65. Murakami T, Takagi H, Ohashi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27:1031-1037.

66. Larsson L, Osterlin S. Posterior vitreous detachment. A combined

clinical and physicochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1985;23(2):92-5.

67. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(7):1986-95.

68. McLeod D, Leaver PK. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1977;97:225-231.

69. Wong HC, Sehmi KS, McLeod D. Abortive neovascular outgrowths discovered during vitrectomy for diabetic vitreous haemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;27:237-240.

70. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:744-751.

71. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(8):690-8.

72. Van Overdam K, Wefers Bettink-Remeijer M, Klaver CC, Mulder PG, Moll AC, van Meurs JC. Symptoms and findings predictive for the development of new retinal breaks. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:479-484.

73. Goodfellow JF, Mokete B, Williamson TH. Discriminate characteristics of photopsia in posterior vitreous detachment, retinal tears and retinal detachment. *Ophthalmic Physiol Optics.* 2010;30:20-23.

74. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:537-567.

75. Linder B. Acute posterior vitreous detachment and its retinal complications. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1966;87:5-107.

76. Sebag J. Aging of the vitreous. *Eye.* 1987;1:254-262.

77. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2611-9.

78. de Smet MD, Gad Elkareem AM, Zwinderman AH. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica.* 2013;230(4):165-78.



Doç. Dr. Fatih HOROZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2000 yılında mezun oldu. 2004 yılında İstanbul Haydarpaşa Numune Hastanesinde Göz Hastalıkları ihtisasını tamamladı. 2005-2009 yılları arasında Askerlik hizmeti ve çeşitli Devlet Hastanelerinde görev yaptı. 2009 yılında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne atandı ve retina birimini kurdu. 2014 yılında doçent oldu. Yurtiçi ve yurtdışı dergilerde birçok çalışması mevcuttur. Halen Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesinde Retina ve Vitreoretinal Cerrahi ile ilgilenmektedir.