

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL SANTRAL RETİNAL ARTER
OKLÜZYON MODELİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE
İLOPROST TEDAVİSİ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman KARAMAN

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

KOCAELİ-2015

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL SANTRAL RETİNAL ARTER
OKLÜZYON MODELİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE
İLOPROST TEDAVİSİ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman KARAMAN

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

KOCAELİ-2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berna ÖZKAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL

Etik Kurul Onayı: KOUHADYEK 12/5-2013

Karar tarihi:24/12/2013

Önsöz

Kliniğimizin kurucusu, Kocaeli Tıp Fakültesi kurucularından değerli hocamız Prof. Dr. Yusuf Çağlar'ın engin klinik ve hayat tecrübelerinden yararlanma ve kendisini tanıma şerefine erişmekten büyük mutluluk ve onur duyuyor , kendisine minnet ve şükranlarımı sunuyorum. Asistanlığım süresince engin deneyim ve birikimlerini benden asla esirgemeyen, tez sürecime değerli katkıları olan , kliniğimizin anabilimdalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Nurşen Yüksel'e teşekkürü borç bilirim. Değerli hocam Prof.Dr. Özgül Altıntaş sayesinde titiz bir klinik yaklaşıma , çocukları muayene etme becerimi geliştirmesi ve yenilikçi tedavi yaklaşımları ile gelişmemde büyük katkısından dolayı kendisine teşekkürlerimi sunarım. Klinik ve cerrahi deneyimleri ile yeni akımların öncüsü olan , benimse ilham kaynağım ve hayranlıkla çalıştığım , gerek akademik hayatta gerekse sosyal hayatımda desteğini heran hissettiğim , cerrahi anlamda yetişmemde büyük paya sahip olan üzerimdeki emeğini asla ödeyemeyeceğim değerli hocam Doç. Dr. V. Levent Karabaş'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Güler yüzü sevecen tavırlarıyla klinik deneyimlerini bana aktaran kendisi ile çalışmaktan büyük keyif aldığım, cerrahi olarak beni cesaretlendiren, hayatın her anlamında desteğini hissettiğim, tez sürecinde beni asla yalnız bırakmayan tüm yükünü beraber omuzladığımız tez danışmanım , değerli hocam Doç. Dr. Berna Özkan'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini benden hiç esirgemeyen, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Dilara Pirhan'a teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecimde çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Prof. Dr. Melda Yardımoğlu , Doç. Dr. Yusufhan Yazır ve Histoloji anabilimdalı asistan ve çalışanları teşekkürü borç bilirim. Dr. Salih Kağan Emek ve Özel Oksimed hiperbarik oksijen tedavi merkezine teşekkürlerimi

sunarım.

4.5 yılımızı acı ve tatlı günlerimizi birlikte paylaştığım değerli kardeşim Uzm.Dr. Özgür Kara'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, teknisyen, sekreter ve personeline sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Dr. Ender Emre'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmem de en büyük pay sahibi olan hayattaki en büyük hazinem olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Süleyman Karaman

İçindekiler Dizini

Konu Başlığı

Sayfa

İç kapak sayfası

Önsöz

İçindekiler dizini

Simgeler ve kısaltmalar dizini

1-GİRİŞ.....13

2-GENEL BİLGİLER14

2. A. Anatomi

2.A.1. Retina

2.A.2-Retinanın Topografik Anatomisi

2.A.2. a. Santral Retina

2.A 2.a.1. Maküla

2.A.2.a.1.a. Fovea

2.A.2. a.1 .b.Foveola

2.A.2. a.1.c. Parafovea

2.A.2. a.1.d Perifovea

2.A.2.b. Periferik Retina

2.A.3. Retina Kan Dolaşımı

2.A.3.a. Arterler

2.A. 3. b. Venler

2.A.3. c. Kapillerler

2.A. 4. Kan-Retina Bariyeri

2.A. 5. Optik Sinir Kan Dolaşımı

2. B. Santral Retinal Arter Oklüzyonu

2.B.1. Epidemiyoloji ve Patogenez

2.B.2. Klinik Bulgular

2.B.3.Tanı

2.B.4. Ayırıcı Tanı

2.B.5. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

2.B.6.Tedavi

2. C. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

2.C.1. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

2.C.2. HBO Tedavisi Komplikasyonları

2.D. İloprost

2.D.1.İntravenöz Prostaglandin Kullanımında Yan Etkiler

3-MATERYAL-METOD.....41

3.A. Optik Sinir Bağlama Modeli

3.B. Tedavi

3.B.1. Kontrol Grubu

3.B.2. HBO Grubu

3.B.3 Iloprost Grubu

3. B.4. Sham Grubu

3. C. Sakrifikasyon İşlemi

3.D. İmmünohistokimya

3. D. 1. Doku takibi ve Boyama

3. D. 2. Apoptotik Hücrelerin TUNEL ile Değerlendirilmesi

3.E. Işık Mikroskopik Ölçümler ve Sayımlar

3.F. İstatistiki Değerlendirmeler

4-BULGULAR.....47

5-TARTIŞMA.....	56
6-SONUÇ.....	63
7-ÖZET.....	64
8-ABSTRACT.....	66
9-KAYNAKLAR.....	68

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

SRAT: Santral Retinal Arter Tıkanıklığı

RPE: Retina Pigment Epiteli

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

NMDA: N-Metil D-Aspartik asit

HBO: Hiperbarik Oksijen Tedavisi

ERG: Elektoretinografi

VER: Visual Evoked Response

O₂: Oksijen

CO₂: Karbondioksit

DETAB : Deneysel Tıbbi Araştırmalar Birimi

TNF : Tumor necrosis factor

TGF : Transforming growth factor

NO : Nitrik oksit

PGI₂: Prostaglandin

SSS: Santral Sinir Sistemi

İV: İnter Venöz

ATA: Atmosfer basıncı

FFA: Fundus Fluorescein Anjiyografi

COX: Siklooksijenaz

SOD: Superoksit Dismutaz

NOX: Nitrik Oksit Sintaz

TRK: Tam Kat Retinal Kalınlık

DNT: Dış Nükleer Tabaka

İNT : İç Nükleer Tabaka

GHT : Ganglion Hücre Tabaka

TUNEL: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Biotin – dUTP Nick End Labeling

Şekil ve Tablo Dizini:

Şekil. 1 Retina tabakalarının şematik sunumu	17
Şekil. 2 Retina Histolojisi	17
Şekil-3. Makülanın topografik olarak görüntülenmesi. En içte umbo ve foveola, çevresinde fovea ve en dışta parafoveal ve perifoveal alanlar izlenmekte.	18
Şekil 4: İloprost ve prostasiklinin biyokimyasal yapıları	38
Tablo 1: SRAT neden ve mekanizmaları	27
Tablo 2. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları	35
Tablo 3. Hiperbarik oksijen tedavisi etkinliğinin araştırıldığı endikasyonlar	36
Tablo 4. Apoptotik İndeks; Gruplarda ve sayılan alanlardaki apoptotik indeks değerleri	49
Tablo 5. Apoptotik İndeks; Gruplarda ve sayılan alanlardaki apoptotik indeks değerleri	50
Tablo 6. Grupların apoptotik indeks ortalama değerleri ve standart deviyasyon değerleri	52
Tablo 7. Gruplar arasında yapılan istatistik sonucu elde edilen P değerleri	52
Tablo 8 Gruplardaki retinal kalınlılar mikrometre olarak ortalama değerleri	52
Tablo 9 gruplar arası TKR ve DNT katları kalınlık değerlerinin istatikselsel analizi	53
Tablo 10 Gruplar arası INT istatikselsel analiz değerleri	53
Tablo 11 Gruplar arası GHT istatikselsel analiz değerleri	53

Resim ve Grafik Dizini:

Resim 1. Oklüzyon uygulanmamış rat retinasının FFA görüntüsü	46
Resim 2. Oklüzyon uygulanmış rat retinasının FFA görüntüsü. Kanlanmayan oklüde arter ok ile işaretlenmiştir.	47
Resim 3 Tüm grupların H&E boyası ile boyanmış preperatları	53
Resim 4. Kontrol grubu , Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler(okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)	54
Resim 5. HBO tedavi grubu, Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler(okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)	55
Resim 6. İloprost tedavi grubu, Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler(okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)	55
Resim 7. Sham Grubu, Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler(okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)	56
Grafik 1. Grupların apoptotik indeks dağılımı	54

1. GİRİŞ:

Santral retinal arter (SRA) retinanın iç nükleer tabakaya kadar olan iç retina katmanlarını besleyen bir uç arter sistemidir ve bu nedenle tıkanıklığa yatkındır. En sık tıkanıklık nedeni lamina kribroza hizasında atheroskleroz ve trombüs oluşumudur ve olguların büyük bir bölümünde atherosklerozu arttıran sistemik hipertansiyon (%60) ve diabetes mellitus (%25) gibi hastalıklar mevcuttur. Ani, ağrısız ve genellikle tek taraflı görme kaybı mevcuttur. İlk tanıda hastaların %90'ında görme parmak sayma düzeyindedir ve görsel prognoz genellikle oldukça kötüdür. Santral retinal arter oklüzyonu göz acillerinden olup kısa sürede tanısının konulup ivedilikle tedavisinin başlanması gerekmektedir.

Retina arter oklüzyonunda tedavinin amacı , retina dolaşımını en kısa zamanda sağlamak ve iskemik retina alanlarına oksijen transferini arttırmaktır. Santral retinal arter oklüzyonunda günümüzde göz içi basıncı düşürmek ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulamak mevcut en etkin tedavi yöntemi olmakla birlikte , tedavi sonuçları istenilen şekilde değildir. Bu nedenle santral retinal arter oklüzyonunda yeni tedavi girişimleri araştırılmaya devam etmektedir. Bizde çalışmamızda günümüzde periferik arter hastalıkları, pulmoner hipertansiyon , miyokard enfarktüsü, sjögren sendromu ve iskemik hasara neden olan damarsal hastalıkların tedavisinde kullanılan yada araştırılan , bir stabil prostasiklin analogu olan iloprostun santral retinal arter oklüzyonunda etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.A. Anatomi

2.A.1. Retina

Embriyolojik olarak noroektodermden gelişen retina gözün en iç tabakasıdır. Retina pigment epiteli ve nörosensoryel retinadan oluşur. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp dekolmana yol açabilir.

Retina pigment epiteli tek katlı hücre tabakasından oluşur ve önde siliyer epitelin pigment tabakası olarak devamlılık gösterir. Retina pigment epitelinde yer alan pigment granülleri, melanoprotein ve lipofusindir. RPE görevleri arasında, ışığın fazlasını absorbe etmek, koroid ve reseptörler arasında metabolit transportunu sağlamak, vizuel pigmentleri yenilemek ve reseptör dış segmentleri fagosite etmek yer alır. Hücreler apekslerinde yer alan zonula okludens ve zonula adherensler ile birbirlerine sıkıca bağlıdırlar ki bu da kan retina bariyerinin oluşmasında önem taşımaktadır.

Nörosensoryel tabaka optik sinirden ora serrataya kadar uzanım gösteren, ışığı algıladıktan sonra, bu bilgiyi kısmı olarak işleyen ve optik sinir aracılığıyla santrale yollayan birçok hücre tabakasından oluşmaktadır. Retinanın kalınlığı optik disk kenarında 0.56 mm, ora serratada 0.1mm olup en ince olduğu yer fovea merkezidir.

Duyusal retina 3 nükleer hücre tabakasına sahiptir. Bu 3 nükleer hücre tabakasından, dış nükleer tabakada fotoreseptör hücre nükleusları, iç nükleer tabakada moderatör hücre ve müller hücrelerinin nükleusları, ganglion hücre tabakasında da ganglion hücre nükleusları yer almaktadır. Fotoreseptör hücreleri ışığa duyarlı olan hücrelerdir. Moderatör hücreler, bipolar, horizontal ve amakrin hücreler olup, görme sinyallerinin düzenlenmesinden sorumludurlar.

Fotoreseptörler ışığı, nöronal sinyallere dönüştürürler. Makulada konlar, periferde rodolar olmak üzere, iki tip fotoreseptör hücre mevcuttur. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon koni ve 130 milyon rod bulunmaktadır. Fotoreseptör hücreler dış ve iç segmentten oluşmaktadır, dış segmentte ışık sıkıştırılmış diskler şeklindeki vizüel pigmentler tarafından absorbe edilir. Bunlar iç segmentte silyum ile bağlanırlar. İç segment golgi aparatını ve ribozomları içeren kassı bir iç tabakaya ve mitokondrileri içeren elipsoid dış tabakaya sahiptir. Bunlar çekirdeğe dış bağlantı lifi ile bağlanırlar. İç bağlantı lifleri, dış pleksiform tabakada yer alan ve sınıpatik alana bağlantı sağlayan yapılardır.

Dış limitan tabaka, müller ve fotoreseptör hücrelerinden oluşan bağlantı komplekslerinden oluşur ve iç bağlantı liflerinin olduğu yerde yerleşir. Dış nükleer tabaka fotoreseptör nükleuslarını içerir. Dış pleksiform tabaka, horizontal hücre yapılarını ve bipolar hücreler ile reseptör hücrelerinin sinapslarını içerir. İç nükleer tabaka, bipolar, müller, amakrin ve horizontal hücrelerin gövdelerini içerir. İç pleksiform tabaka, bipolar hücrelerin aksonları, amakrin hücreler ile sinaps yapar, böylece nöronal sinyalin gangliyon hücrelerine iletilmesine yardımcı olur.

Gangliyon hücre tabakası, gangliyon hücrelerinin gövdeleri yer alır. Bu hücreler

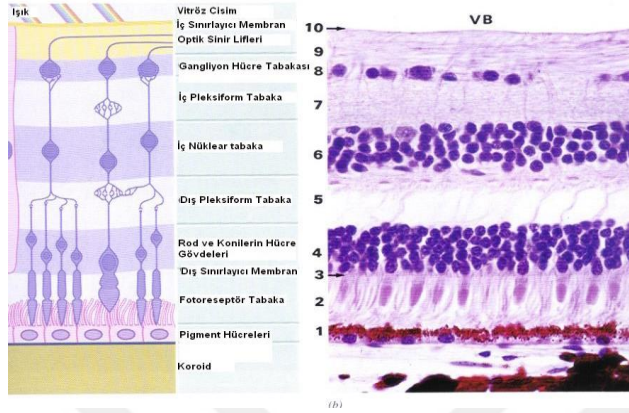
dış retina hücrelerinden toplanmış bilgiye sahiptir. Makulada bir reseptör hücreye, bir gangliyon hücresi bulunmakla beraber tüm retinada bu oran 130 reseptöre bir gangliyon hücresi şeklindedir. Dentritleri bipolar ve amakrin hücreler ile sinaps yapar.

Sinir lifi tabakası, gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Fovea santralisten çıkan aksonlar, doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılırlar, temporaldaki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılırlar. Santral retinal arter ve venlerin ana dalları bu tabakada yer alır.

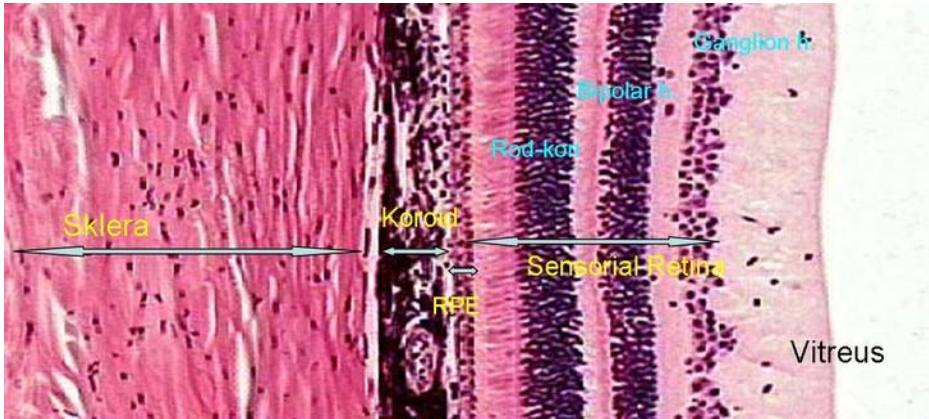
İnternal limitan membran, müller hücrelerinin ayakları çıkıntılarında (foot plate) oluşturulan, müller hücresi bazal membranıdır. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu noktalarda vitreye bakan yüzü düzdür, sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri GUNN noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyon sıklıdır.

Bruch's membranı RPE ve koryokapillaris arasında yer alan bir membrandır. 5 tabakadan oluşan Bruch's membranı, en içte RPE hücre zarı membranı, iç gevşek kollajen alan, esnek liflerin oluşturduğu orta tabaka, dış gevşek kollajen alan ve en dışta koryokapillaris endotelinin bazal zarını içerir.

Şekil. 1 Retina tabakalarının şematik sunumu



Şekil. 2 Retina Histolojisi



2.A.2-Retinanın Topografik Anatomisi;

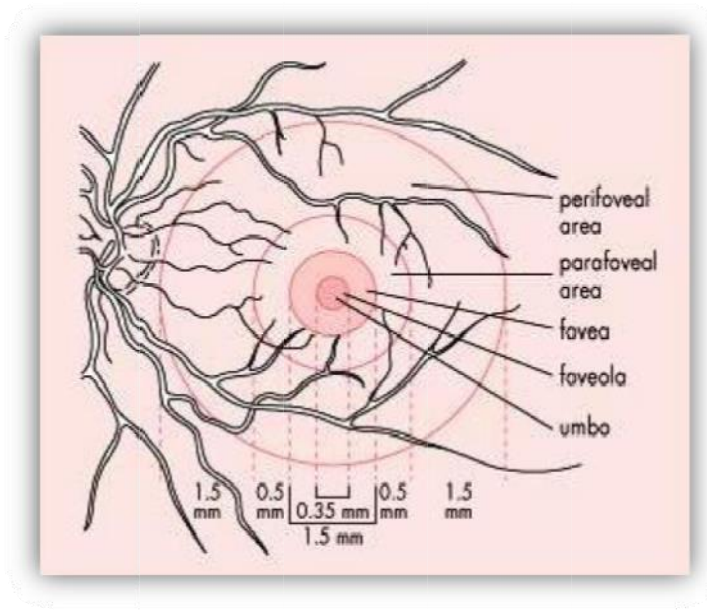
Retina topografik olarak, santral ve periferik retina olmak üzere iki bölümdür.

2.A.2. a. Santral Retina:

2. A 2.a.1. Maküla

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (Şekil-3).

Şekil-3. Makülanın topografik olarak görüntülenmesi. En içte umbo ve foveola, çevresinde fovea ve en dışta parafoveal ve perifoveal alanlar izlenmektedir.



2.A.2.a.1.a. Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzündeki hafif bir çöküklüktür. Fovea,

optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır.Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 mikron genişliğinde , 45 mikron uzunluğunda ve yüksek rezolüsyon sağlamak amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir.

İç nükleer hücre tabakası laterale doğru yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir uzanım gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir.Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 mikron çapındadır.

2.A.2. a.1 .b.Foveola (Foveal Pit)

Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Kırmızı – yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki

avasküler zonu oluştururlar.

Foveolanın merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Umbo fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveola reflexidir. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek.

2.A.2. a.1.c. Parafovea

Parafovea foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronunda yaklaşık 100 koni bulunur ve komşu koniler boşlukta ise bir tek basil bulunur.

2.A.2. a.1.d Perifovea

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronunda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur. Sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek.

2.A.2.b. Periferik Retina:

Periferik fundus, ekvotaryel bölge ve ora serrata olmak üzere iki alt bölgeye ayrılır. Periferik retina, temel rod hücrelerinin yer aldığı, ana damar yayı dışında kalan retina bölgesidir. Ora serrata, retinanın ön ucu olup gören retina ile görme işlevi olmayan pars plananın birleşimidir. Limbustan yaklaşık 6-8mm uzaktadır.

2.A.3. Retina Kan Dolaşımı

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, iç kısmını da oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter, lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel kaybolur ve orta adale katı incelir. Böylece üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar artık arterioldür.

Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerir. Böylece bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ, iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteryel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilerken, venöz anomaliler iç pleksusu tutmaya meyillidir. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal bağlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu hücrelerden bazal membranları ile ayrılan ve perisit denen intramural hücrelerin de bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır .

Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşurlar. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı

adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinir etrafındaki meningeal kılıfları geçtiği için, kafa içi basınç artışlarına hassastır ve papilödem oluşumunda önemlidir.

2.A.3.a. Arterler

Retina nörosensoryal katı retina santral arterinden ve var olduğunda siliyoretinal arterden beslenir.

Retina santral arteri: Oftalmik arterin dalı olan retina santral arteri, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitans zarı katında seyreder. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

Siliyoretinal arter: Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Fluoresein anjiografisinde, retina arterlerinden önce koroid ile beraber boyanır. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

2.A. 3. b. Venler

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederler ve papillada toplanarak retina santral venini oluştururlar. Arter ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Retina santral veni, oftalmik vene, sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

2.A.3. c. Kapillerler

Retina arteriyolleri ile venüleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan- retina bariyerini oluştururlar.

Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri ve perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir.

Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere, iki ağ şeklinedirler. **a)** Yüzeysel kapillerler: Retinanın sinir lifleri katındadırlar. **b)** Derin kapillerler: İç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedirler.

Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara, dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasındadır.

2.A. 4. Kan-Retina Bariyeri:

Dış Kan-Retina Bariyeri; Retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

İç Kan-Retina Bariyeri; Retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını

sağlamaktadırlar.

2.A. 5. Optik Sinir Kan Dolaşımı:

Optik sinir, internal karotis arterinin kafa içinde ilk dalı olan oftalmik arterin dalları ile beslenir. Oftalmik arterin orbitada verdiği ilk dal santral retinal arterdir. Santral retinal arter, globun 8-15 mm gerisinden optik sinire girerek retina iç tabakalarının ve optik sinirin beslenmesini sağlar. Oftalmik arterin diğer dallarından olan kısa posterior silyer arterler ve oftalmik arter, internal karotis arterinin diğer dallarından oluşan pial pleksus ile lamina kribroza seviyesinde anastomoz yaparak, Zinn Haller arter halkasını oluşturur. Lamina kribroza tabakası bu arter halkasından, lamina retinalisin yüzeyel kısımları ise santral retinal arterin küçük dalları ile beslenir. Prelaminar bölge, peripapiller koroidden gelen sentripedal dallar tarafından kanlanır. Retrolaminer bölge, santral retinal arterin intranöral sentrifugal dalları ile pial pleksusun sentripedal dağılımından beslenir.(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16)

2.B. Santral Retinal Arter Oklüzyonu;

İlk kez Von Graefe 1859'da multipl sistemik embolileri olan bir endokardit olgusunda santral retinal arter tıkanıklığının (SRAT) tarifini yapmıştır. Von Graefe'nin raporundan 5 yıl sonra da Swinger, SRAT histopatolojisini tanımlamıştır. 1868'de Mauthner, spazmodik kontraksiyonların, 1874'de Loring , fokal tıkaçıcı hastalığın, retinal arter tıkanıklığına yol açabileceğini belirtmişlerdir. Böylece 20. yüzyılın başlarına kadar toplam 2 düzine SRAT olgusu dünya oftalmoloji literatürüne geçmiştir.

Retinal arter tıkanıklıkları, tıkanmanın yerleşimine göre santral yada dal olmak

üzere ikiye ayrılır. Tıkanma optik sinir yapısının içinde ise retina santral arter tıkanıklığı meydana gelir ve bu nedenle tıkanıklığın yeri oftalmoskopik olarak görülemez. Oftalmik arter ve internal karotis arterdeki tıkanıklıklar da görme kaybı oluşturabilir. Klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilen retina dolaşımının oklüziv hastalıkları, santral retinal arter oklüzyonu, retinal arter dal oklüzyonu, silioretinal arter oklüzyonu, oftalmik arter oklüzyonu, santral retinal arteriol oklüzyonu ve santral retinal arter ve venin birlikte oklüzyonu şeklinde de sınıflandırılabilir.

Arter tıkanıklıkları genel olarak aterosklerotik ve hipertansif hastalarda görülür. Ya trombotik yada embolik nedenlere bağlı olarak gelişir. Santral retina arter tıkanıklıklarının 2/3'ü trombotik , 1/3'ü ise embolik nedenle oluşur. Retina ikili dolaşıma sahip olup 2/3 iç retina santral retinal arterden, 1/3 dış kısım ise koroidal dolaşımdan beslenir. Bu nedenle santral retinal arter oklüzyonunda selektif olarak retinanın iç kısmını etkiler. SRAT nadir görülmesine karşın, ağır ve kalıcı görme kayıplarına sebep olması nedeniyle önemli bir tablodur.

2.B.1. Epidemiyoloji ve Patogenez;

SRAT nadir görülür. 10.000 de 1 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre 2/1 oranıyla daha sık etkilenir. Kesin yaş sınırı olmasa da ortalama yaş genelde 60'tır. Her iki göz arasında tutulma farkı yoktur.

Hastaların önemli bir kısmına sistemik bir hastalık eşlik eder. Etiyolojide bir çok hastalık rol oynamaktadır.SRAT geliştiren hastaların önemli bir kısmında DM, sistemik HT ve kardiyak hastalıklar mevcuttur. Perfüzyon bozukluğu, emboli ve trombüs nedeniyle oluşan lümenin tam tıkanması, ateroskleroz, arterioloskleroz, vazospazm,

vaskülit veya dıştan bası tarafından oluşturulan lümen daralması ve sistemik hipotansiyon, okuler hipertansiyon, kan diskrazilerinin yol açtığı retinal hipoperfüzyon sonucu oluşur. Günümüzde retina santral arteri tikanıklarının büyük çoğunluğunun lamina kribroza düzeyinde veya hemen proksimalinde oluşan trombüs nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Olguların çoğunda aterosklerozisin olayı başlatan esas sebep olduğu görülmüştür. Retina santral arterinin konjenital anomalileri, sistemik koagülopatiler, proksimal arter hastalığına bağlı olarak düşük kan akımı da bulunabilir. Bu gibi durumlar bazı hastalarda retina santral arteri tikanıklığı gelişmesine yatkınlığı arttırır.

Retina santral arteri tikanıklığında embolik neden sık değildir. Olguların sadece %20-25'inde retina santral arteri ve onun herhangi bir dalında emboli görülebilir. Esas olarak 3 tip retinal emboli tanımlanmıştır; kolesterol (hollenhorst plağı) en sık görülen, trombosit-fibrin ve kalsifik.

Kolesterol embolileri tipik olarak aynı taraflı karotid arter sistemindeki aterom plaklarından, daha az sıklıkla aorta, kalp kapakları ve oftalmik arterden kaynaklanır. Sarı-beyaz renkte, refraktil ve globüler ya da dikdörtgen şeklinde oluşumlardır. Genellikle küçüktürler ve kan akımında tam tikanıklığa neden olmayabilirler. Trombosit – fibrin embolileri, hareketli ve zamanla yerinden kopup ayrılabilen uzun yüzeyi pürüzsüz, beyaz renkte intraarteriyal tıkaçlardır. Genellikle karotid arter veya kalpteki trombozlar ile ilişkilidirler. Kalsifik emboliler, kalp kapakçıkları veya aortadaki kalsifikasyonlar ile ilişkili katı, beyaz, nonrefraktil ve daha büyükçe olan tıkaçlardır. Santral retinal arter oklüzyon neden ve mekanizmalar tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: SRAT neden ve mekanizmaları:

A) Emboli oluşumuna katkıda bulunan faktörler
Sistemik hipertansiyon
Karotis arter ateroskleroza
Kalp ve kapak hastalıkları(Miyokard infarktüsü, mural trombüs, kardiyak miksoma,enfektif endokardit, atrial fibrilasyon ve aritmiler, romatizmal, mitral kapak prolapsusu)
Tümörler
İntravenöz ilaç bağımlılığı
Yağ embolisi(pankreatit, purtscher retinopatisi)
Amnion embolisi
Paraziter ve mantar hastalıklar
Radyojik çalışmalar
Yüz boyun cerrahisi
Retrolbulber enjeksiyonlar
B) Travma
Retrolbulber enjeksiyon
Orbital kırıklar
Anestezi
Penetran travmalar
İlaç ve aklöle bağı stupor
C) Koagülopatiler
Orak hüvrelı anemi
Homosistinüri

Oral kontraseptifler Trombosit ve faktör anomalileri Hamilelik ve zor doğum
D)Oküler patolojiler
Prepapiller arteriyel luplar Optik disk druzenleri Göz içi basınç yükselmeleri Dekolman cerrahileri Optik sinir dekompresyon cerrahisi
E)Kollajen vasküler hastalıklar
Sistemik lupus eritematosus Poliarteritis nodosa Dev hücreli arterit Antifosfolipid antikor sendromu
F)Diğer Sebebler
Fabry hastalığı Sydenham koresi Migren Hipotansiyon Fibromuskuler Hiperplazi Optik norit

2.B.2. Klinik Bulgular:

SRAT'lığının en önemli semptomu ani, ağrısız ve genellikle tek taraflı görme kaybıdır. Ağrı olması atipiktir. Ağrının varlığı hastalığa eşlik eden iskemik sendrom varlığını düşündürür. Olguların % 10'unda amorozis fugaks görme kaybından önce ortaya çıkar. Muayenede görme keskinliği genellikle ışık persepsiyonu veya el hareketi düzeyinde saptanır. Işık hissi olmayan olgularda, optik sinir hasarının eşlik etmesinden,oftalmik arter tıkanıklığından ,temporal arteritten veya koroid dolaşımının da bozulmasından şüphelenilmelidir. Silyoretinal arter varsa ve tıkalı değilse görme keskinliği daha iyi düzeyde olabilir. Etkilenmiş tarafta aferent pupil defekti mutlaka vardır.

Ön segment muayenesi normaldir. Fundus oklüzyonun ilk saatlerinde normal olarak izlenebilir. Bu durumda görme azlığı, aferent pupil defekti ve anizokori gibi bulgular önem kazanır. Sinir lifleri ve ganglion hücre tabakaları enfarktüs nedeniyle tıkanıklıktan 30 dakika sonra ödemlenir ve şişerler. Ödem sonucu saydamlığını kaybeden retina, gerisindeki kan dolaşımı normal olan koroidin kırmızılığını maskeleyeceğinden foveola hariç arka kutupta opasifikasyon ve beyazlaşma dikkati çeker. Foveada sadece koniler vardır. Bipolar ve ganglion hücreler kenara itilmişlerdir. Retina santral arter tıkanıklığı, koroidden beslenen fotoreseptörleri etkilemez. Bu hücreler saydamlıklarını koruduklarından, koroidin kırmızılığı seçilir ve göz dibinin ortasında fovea kırmızılığı belirgin olarak fark edilir. Buna 'cherry-red spot' veya 'japon bayrağı' görünümü adı verilir.

Klinik olarak belirginleşmesi bazen saatler alan retinal opasifikasyon, genellikle majör sekel olarak soluk bir optik disk bırakarak 4-6 hafta içinde kaybolur. Bazen disk üzerinde kıymık retina kanamaları olabilir. Soluk bir kabarıklık varsa temporal arteritten şüphelenilmelidir. Opasifikasyonun kaybolmasının sebebi, ölü iç retina katlarının yerini transparan glial dokuya bırakmasıdır. Akut dönemde arterler genellikle incelmıştır. Venler ise hafif inceldiği bazen normal çaplarını koruduğu veya kalınlaştığı gözlenmiştir. Ciddi olgularda hem arter hem venlerde kan sütununda segmentasyon ‘boxcarring’ görünümü mevcuttur. SRAT’nın ilk bir kaç haftası içinde intraselüler ödem ve iç retina hücre katlarının nekrozu gelişir. Kronik dönemde iç retina katlarının diffüz atrofisi ve gliozisi saptanır.

SRAT’nı takip eden aylarda olguların %18’inde neovasküler glokoma neden olacak olan iris neovaskülerizasyonu gelişir. Olguların yaklaşık %2’sinde optik disk neovaskülerizasyonu meydana gelir. Bu hastalarda vitreus içi kanama meydana gelebilir.

2.B.3.Tanı:

Tanı genellikle klinik muayene ile konur. Göz dibi muayenesinde retinada yaygın iskemik beyazlaşmanın görülmesi karakteristiktir. Fundus fluorescein anjiyografisinde kol-retina zamanı uzamıştır. Boya retina arteriollerinde çok geç ortaya çıkar. Damarlarda boya parçalanmış görünümündedir. Fluoresceinin venlere geçişinde uzamıştır. Geç dönemde optik disk de sıklıkla boyanmıştır.

ERG’de fotoreseptör cevabı olan ‘a’ dalgası normaldir. Fakat, müller ve bipolar

hücrelerin cevabı olan 'b' dalgası zayıf yada silinmiştir. Görme alanı muayenesinde, periferik görme için temporal adanın kaldığı görülür. Koroid damarlarından beslenen siliyoretinal arterin bulunduğu olgularda, ayrıca sağlam kalmış bir santral ada da bulunur.

Renkli doppler görüntüleme, retrobulber dolaşımın kan akım özelliklerinin ortaya konulmasına yardımcı olan bir çeşit ultrasonografi yöntemidir. Renkli doppler görüntülerinde retina santral arterde kan akım hızı azalmış veya kaybolmuştur; oftalmik ve koroidal dallarda ise genellikle normal düzeydedir. Renkli doppler görüntüleme lamina kriproza düzeyindeki kalsifik embolilerin tesbit edilmesinde ve tedavi sonrası kan akım hızı değişikliklerinin saptanmasında kullanılabilir. Ayrıca, retina santral arteri tıkanıklığının muhtemel nedenlerinin değerlendirilebilmesi için, oküler kan akımı ölçümleriyle birlikte karotid arter çalışmaları da yapılabilir.

2.B.4. Ayırıcı Tanı:

Bir veya birden çok retina santral arter dal tıkanıklığı, siliyoretinal arter tıkanıklığı, şiddetli commotio retina ve nekrotizan herpes retiniti ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

2.B.5. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar:

Retina santral arter tıkanıklığı gelişen hastalarda sistemik hastalıklar sıklıkla bulunmasına karşılık, gerçek sebep-sonuç ilişkisi tam net olmayabilir. Fakat olguların çoğunda allta yatan patofizyolojik nedenler, tromboz, emboli, aterosklerotik plak, vaskülit, arteriyel spazm, dolaşım bozukluğu, dissekan aorta anevrizması ve hipertansif arteriyel nekrozdur.

Hastaların %60'ında sistemik arteriyel hipertansiyon, %25'inde de kalp kapakçığı hastalığı ve diyabet eşlik etmektedir. Etkilenen hastaların %50'sinden fazlasında sistemik değerlendirme tıkanıklığın belirgin nedenini ortaya koyamamaktadır. Olguların %40'ından daha azında tıkanıklığa neden olabilecek potansiyel embolik kaynaklar tesbit edilmektedir.

Hemodinamik olarak belirgin aynı taraf karotid arter hastalığı, santral retinal arter tıkanıklığı patogenezinde ortaya konulmuş en önemli bulgudur. Hastalığın 50 yaşın altındaki kişilerde oldukça nadir görülmesine karşılık, santral retinal arter tıkanıklığı görülen tüm hastalara karotisin non-invazif değerlendirilmesi düşünülmelidir. Retina santral arter tıkanıklığı olan hastaların %10'undan daha azında kalpten kaynaklanan embolik kaynak tesbit edilmesine rağmen, özellikle genç hastalara ekokardiyografi ve holter monitorizasyon yapılmalıdır. Bazı olgularda, embolik kaynağın ortaya konulabilmesi için transözefagial ekokardiyografi yapılması gereklidir.

Her ne kadar olguların %5'ten daha azında olsa da, retina arter tıkanıklığı olan 50 yaşın üstündeki tüm hastalarda temporal arterit ekarte edilmelidir. Acil olarak eritrosit sedimentasyon hızı tesbit edilmelidir. Eğer bu değer yüksek ise veya klinik şüphe varsa kortikosteroid tedavisi ve temporal arter biyopsisi yapılması düşünülür.

2.B.6.Tedavi:

Tedavinin amacı, retina perfüzyonunu en kısa zamanda tekrar sağlayarak iskemik iç retinal tabakalara oksijen transportunu gerçekleştirmektir. Retina santral arter tıkanıklığı için kanıtlanmış etkin bir tedavi yoktur, fakat tedavi stratejileri şu konular üzerinde yoğunlaşmıştır:

1-Retinanın oksijenizasyonunun artırılması

2-Retina arter kan akımının artırılması

3-Retina arter tıkanıklığının geri döndürülmesi

4-Hipoksik retina hasarının önlenmesi.

Teorik olarak, retinanın oksijenizasyonu karbojenin (%95oksijen, %5karbondioksit) solunmasıyla artırılabilir. Araştırmalarda yüksek oksijen konsantrasyonun sağlam koroid dolaşımından difüzyon yoluyla retinanın iç katlarındaki oksijen basıncını yükselttiği gösterilmiştir. Karbondioksit normal retina otoregülasyon mekanizmalarının retina arterlerinde kontraksiyonu arttırmasını engeller.

Göz içi basıncı düşürülmesi ile retinal arter kan akımının artırılması çalışılır. Göz içi basıncı düşürülmesi; Goldman kontakt lensi, oküler masaj, ön kamaradan parasentez ve anti-glokomatöz ilaçlar(asetazolemid, mannitol) yardımıyla sağlanır.

Retinal arterlerin genişletilmesi veya damar spazmının önlenmesi amacıyla medikal girişimler de denenmiştir. Etkinlikleri kanıtlanmamış olsa da sublingual nitrogliserin, pentoksifilin, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler klinikte kullanılmışlardır.

Antikoagülan ve fibrinolitik ajan kullanımı ile retinal arter tıkanıklığının geri döndürülmesi literatürde bildirilmiştir(33). Günümüzde bu ilaçların yararlılığı kontrollü klinik çalışmalar ile kanıtlanamamıştır. Ancak intravenöz heparin, doku plazminojen aktivatörü, streptokinaz ve ürokinazın başarılı sonuçları bildirilmiştir.(33,34) Ayrıca

oftalmik arterin selektif kateterizasyonu esnasında doku plazminojen aktivatörü, streptokinaz ve ürokinazın intraarteriyal enjeksiyonu denenmiş ve bazı seçilmiş olgularda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.(33)

Günümüzde hipoksik retina hasarının önlenmesi ancak teorik olarak mümkündür. Antioksidan ilaçlar ve NMDA antagonistleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Temporal arterit ile birlikte gelişen SRAT olguları acil olarak yüksek doz kortikostreoid ile tedavi edilir. Tedavi edilmediği takdirde, diğer gözde büyük risk altındadır.(17-38)

2.C. Hiperbarik Oksijen Tedavisi:

Retina oksijen ihtiyacını hem koroid hem de retinal arter yolu ile sağlamaktadır. Normalde retinanın oksijen ihtiyacının %60'ı koroid dolaşımından sağlanır. Teorik olarak koroid dolaşımından retinanın 130 mikronluk alanına kadar diffüzyonla oksijen sağlanır. HBO tedavisi ile retinanın %100 lük kısmı oksijenlendirilebilir. (39)

Hemoglobinin oksijen ile doyurulması kandaki serbest çözülmüş oksijen miktarını arttırarak, oksijen basıncının çok yüksek değerlere çıkarılması sağlanabilir. Bu durum koroid dolaşımından iç retina katlarına olan diffüzyon gradiyentinin büyümesine yol açar. HBO plazmada çözülmüş oksijen miktarında 10-15 kat artışa yol açar. Bu da oksijen diffüzyonunun 2-3 kat artışıyla sonuçlanır. 1 atmosferden daha yüksek basınç altında %100 oksijen solunumu hemen hemen tüm retinanın yalnızca koroid tarafından oksijenlenmesini sağlar.

HBO ile erken tedavi iskemik nöral hasarı azaltabilir. Bir çok organda ciddi

iskemilerde ilk önce reversible fonksiyon kaybı ile karakterize iskemik penumbra denilen bir dönem vardır. Iskeminin devam etmesi ve terapötik müdahalelerin etkili olabildiği bu dönem kaçırılması halinde irreversible hasar ve nekroz gelişmektedir.

Hayreh ve arkadaşları, maymunlarda santral retinal arterin oklüzyonunun 97 dakikadan uzun sürmesi halinde irreversible hasara yol açtığını mikroskopik, anjiyografik, elektoretinografik ve VER (visual evoked response) ile tespit etmişlerdir.(31)

Hiperbarik O₂ uygulaması için özel bir ortam ve ekipman gereklidir. HBO'da 2 atm basınçta %100 O₂ uygulandığında CO'nun yarı ömrü 15-30 dakikaya inmekte ve plazmadaki serbest O₂ miktarı on kat daha fazla artmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler anormalliklerini düzelterek; mitokondriyal oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu azaltarak ve lökosit adezyonunu etkileyerek SSS zedelenmelerini azalttığı gösterilmiştir. Normobarik O₂ uygulaması ile karşılaştırıldığında, HBO ile semptomların iyileşme süresi kısalmakta; mortalite ve geç nöropsikiyatrik bulguların gelişme insidansı azalmaktadır.(40-44)

2.C.1. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları:

HBO Tedavi Endikasyonları
Dekompresyon hastalığı
Akut hava yada gaz embolisi
Karbonmonoksit zehirlenmesi akut duman inhalasyonu yada siyanid zehirlenmesi
Kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
Yara iyileşmesi problemleri: Diyabetik ayak, venöz staz ülseri, dekübitis ülserleri, arteriyel yetersizlikler

Aşırı kan kaybı

Gazlı gangren

Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları

Refrakter osteomyelit

Radyasyon nekrozu

Tablo 3. Hiperbarik oksijen tedavisi etkinliğinin araştırıldığı endikasyonlar:

HBO Tedavisi Etkinliğinin Araştırıldığı Endikasyonlar

Anaerobik ve mikst beyin abseleri

Akut karbontetraklorid zehirlenmesi

Akut serebrovasküler olaylar(trombotik ya da embolik)

Kafa yaralanmaları(serebral ödem)

Kırık iyileşmesi ve kemik grefti

Hidrojen sülfid zehirlenmesi

Lepramatöz lepra

Menenjit

Multipl skleroz

Pyoderma gangrenosum

Pseudomembranöz kolit

Radyasyon enteriti

Radyasyon myeliti

Akut Santral retinal arter oklüzyonu

Seçilmiş refrakter mikozlar

İntraabdominal abseler

Orak hücre anemisi krizleri

Örümcek sokması

Medula spinalis yaralanmaları

2.C.2. HBO Tedavisi Komplikasyonları:

Noninvaziv ve ağrısız bir tedavi yöntemi olan HBO sırasında çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bunlar ya barometrik basınç ya da oksijen toksisitesinden kaynaklanır. Kulak ve sinüs barotravmaları en sık görülen komplikasyonlardır. Tedavinin dalış fazında orta kulaktaki basıncın, çevre basıncı ile eşitlenememesine bağlı olarak gelişir.

Pnömotoraks HBO tedavisinin nadir komplikasyonlarından biridir, genellikle ciddi akciğer hastalığı olanlarda meydana gelir. Hava embolisi diğer nadir komplikasyonudur ve pulmoner dolaşımdaki küçük bir yırtığa bağlı gelişir.

Yüksek basınç altında %100 oksijen nörotoksiktir, epilepsi eşiğini düşürüp, solunumun santral sinir sistemi üzerindeki kontrolünü etkileyebilir.150 seanstan çok HBO alan hastalarda katarakt geliştiğine dair yayın mevcuttur. (44)

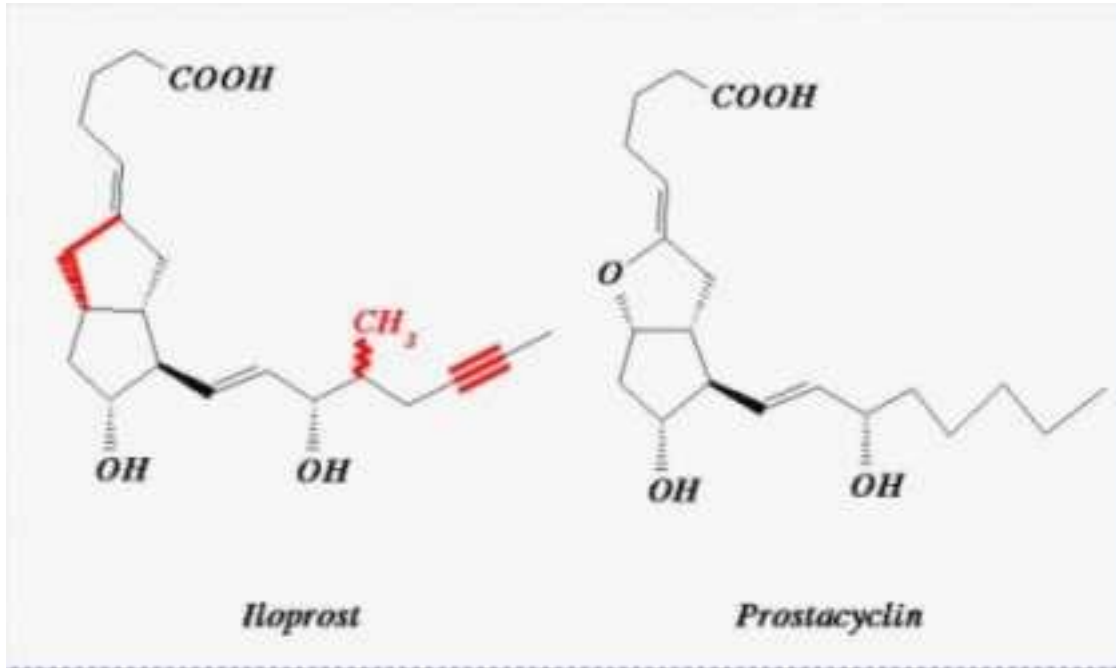
2.D. İloprost

1976 yılında Vane ve arkadaşlarının (45) endojen Prostaglandin I₂ 'nin (PGI₂) yapısını aydınlatmasından sonra 1978 yılında İloprost üretilmiştir. Prostaglandinler,

endotel hücrelerinden, düz kaslardan, perisitlerden, fibroblastlardan, mast hücrelerinden, lökositlerden ve trombositlerden salınan biyolojik olarak aktif mediatörlerdir. Prostaglandinler araşidonic asit metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarında önemli olduğu düşünülen vazoaktif fonksiyonları mevcuttur. PGI₂ stabil olmayan bir metabolittir. Vasküler düz kasta cAMP konsantrasyonunu artırır (46), trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (47)

İloprost stabil bir PGI₂ analogudur ve PGI₂'ye çok yakın farmakokinetik özellikler göstermektedir. İloprost PGI₂'den ayıran yapısal özelliği, C16'da metil grubunun olması, 18/19 pozisyonlarında üçlü bağ olması ve enol oksijenin yerinde methene grubunun olmasıdır (48) (Şekil 4).

Şekil 4: İloprost ve prostasiklinin biyokimyasal yapıları



İloprost, kimyasal ve metabolik olarak stabildir. Yarılanma ömrü 20-30 dakikadır. Oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. İloprostun metabolitleri ile birlikte total klerensi 20-24 ml/dk/kg'dır, bu da iloprostun belirgin ekstrahepatik bir biyofarmasyonu olduğunu gösterir (49).

İloprost ve PGI₂'nin farmakolojik etkileri şu şekilde sıralanabilir;

1. Vazodilatasyon
2. Lökosit aktivasyonunun ve adhezyonunun inhibe edilmesi (lökosit/damar duvarı etkileşimini inhibe eder) (50-51-52)
3. Trombosit agregasyonunun ve aktivasyonunun ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-HT ve tromboksan salınımının inhibe edilmesi (52)
4. Endotelial hücre geçirgenliğinin azaltılması
5. TNF- alfa'nın inhibe edilmesi
6. Lökotrienlerin ve "Endothelium-derived Constricting Factor" ün (EDCF) vazospastik etkilerinin inhibe edilmesi (53)

İloprost, bu farmakolojik özellikleri nedeni ile klinikte birçok alanda kullanılmaktadır . Bu alanların başlıcası, diyabetik ayak, periferik arter hastalığı, venöz ülserler, Raynaud fenomeni tedavisi olarak sıralanabilir (54-57). İloprost aynı zamanda septisemi, renal yetmezlik tedavisinde, donma sonrası, intraarteriyel ilaç enjeksiyonları

sonrası, antifosfolipid sendromu, pyoderma gangrenozum ve ağır sistemik sklerozun tedavisinde de klinik olarak kullanılmaktadır (58-62).

1980 yılından itibaren intravenöz (İV) prostasiklin tedavisinin pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı konusunda yayınlar yayınlanmaya başlandı. Bu konuyla ilgili ilk sistematik çalışma İngiltere'den yayınlanmıştır (63). İlk uzun süreli İV prostasiklin tedavisi yine İngiltere Cambridge'den Dr. Higenbottam tarafından yayınlanmıştır (64). Tedavi grubunda kontrol grubuna göre fiziksel kapasitede belirgin bir iyileşme olduğu ve primer pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen mortaliteyi de düşürdüğü bildirilmektedir. Bu etki prostasiklinin hem pulmoner vazodilatasyon hem de antiproliferatif özelliklerinden kaynaklanmaktadır (65-68).

Kardiyopulmoner baypas öncesi, sırası ve sonrasında prostasiklinin trombosit agregasyonunu önleyici, akciğer dokusunu koruyucu, nötrofillerin zararlı etkilerini azaltıcı, özellikle mitral stenozlu hastalarda pulmoner vasküler direnci düşürücü ve sağ ventrikülü koruyucu etkileri nedeniyle kalp cerrahisi sonrasında kullanım alanı bulmuştur.

Ancak primer pulmoner hipertansiyon tedavisi kadar uzun sürmeyen süreçte, kardiyopulmoner baypas sonrası gelişebilen pulmoner hipertansiyon yada mitral kapak replasmanını takiben baypas çıkışında devam eden pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale iloprost tedavisinin yanısıra İV iloprost kullanımı mevcuttur. İloprost ile ilgili iskemi reperfüzyon hasarı ile ilgili çalışmalar farklı alanlarda farklı hayvanlar üzerinde yapılmıştır. (75,77,78,80)

2.D.1.İntravenöz Prostatiklin Kullanımında Yan Etkiler

Yapılan çalışmalar genelde İV prostatiklinin Primer Pulmoner Hipertansiyon tedavisinde uzun süreli kullanımı sonucu görülen yan etkilerden söz etmektedir. Bunlar genelde septik ataklar, katetere bağlı komplikasyonlar ve ilaç kullanımının kesilmesidir. Plazma yarı ömrü 2-3 dakika olduğu için sadece sürekli İV infüzyon yoluyla verilebilir. Alt ekstremitelerde görülebilen ağrının tedavisi zordur ve hastalar tarafından güçlükle tolere edilir. Sıklıkla baş ağrısı, ateş basması, diyare, çene ağrısı ve şişkinlik daha kolay tolere edilebilen yan etkilerdir. Taşifilaksi nedeniyle sık sık doz arttırma ihtiyacı doğar. Bu da tedavi maliyetini yükseltir(69-70)

3. MATERYAL-METOD:

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıbbi Araştırma Birimi (DETAB)'nde üretilen Wistar albino ırkı sıçanlar (01.01.2014-01.12.14 tarihleri arasında) üzerinde yapıldı. Çalışma, Helsinki Nihai Senedine uyularak 28 adet sağlıklı erişkin erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanların ortalama ağırlıkları 300-350 gramdı.12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık fotoperiyotta, 25°C sıcaklıkta, ad libitum sıçan yemi ile beslendiler ve çeşme suyu içerek barındılar. Sıçanlar (7'li) 4 gruba ayrıldı:

- a) Kontrol grubu (hiçbir işlem yapılmamış)
- b) Hiperbarik oksijen tedavi grubu (santral retinal arter okluzyonu + hiperbarik tedavi almış)
- c) İloprost (santral retinal arter okluzyonu + ilioprost tedavi almış)
- d) Sham opere (santral retinal arter okluzyonu yapılmış ve intraperitoneal Serum fizyolojik uygulanan)

3.A. Optik Sinir Bağlama Modeli:

Ratlara ketamine 100mg/kg(Ketalar 500mg enjektabl flakon, Pfizer) ve klopromazine 25mg/kg (Largactil 25mg Ampul,Eczacıbaşı) karışımı anestezi madde intraperitoneal enjeksiyonla verildi. Gözlere de %0.5 proparacaine (Alcaine , Alcon) göz damlası damlatılarak topikal anestezi sağlandı. Gözler %1 lik sikloptolat(sikloplejin , A.İbrahim) ile dilate edildi. Lateral konjonktival peritomi sonrası lateral rektus kası diseke edildi. Optik sinir etrafından 6.0 nylon sütün geçilerek optik sinir bağlandı. İndirek oftalmoskop(WelchAllyn binokuler indirekt oftalmoskop, NY, ABD) ile fundus muaynesi yapılarak oklüzyonun gerçekleştiği görüldü. Aynı zamanda oklüzyon uygulandıktan hemen sonra intraperitoneal olarak 0.1cc %10'luk flouresein sodyum (Fluorescite %10, Alcon) verilerek FFA(Heidelberg Retina Anjiografi, HRA, Heidelberg Engineering, Almanya) ile görüntülendi(Resim 1-2). 1saat oklüzyon uygulandıktan sonra 6.0 Nylon sütün açılarak reperfüzyon aşamasına geçildi. Reperfüzyon aşamasına geçildiği anda gruplara planlanan tedavilerin uygulamasına başlandı.

3.B. Tedavi :

3.B.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna oklüzyon ve tedavi uygulanmadı.

3.B.2. HBO Grubu

HBO tedavisi tek bölmeli, çelik 0.6 metreküp hacmindeki deney basınç odasında gerçekleştirildi(Barotek Hayvan Deney Basınç Odası, Barotek, İstanbul). Her bir tedavi seansı 2.5 ATA'lık basınçta (=1.5 bar, 15 metre deniz suyu basıncı) 80 dakika sürdü.

Tedavi öncesinde basınç odası 10 dakika %100 oksijen ile havalandırıldı ve 10 dakikada 2.5 ATA basınca ulaşıldı. 2.5 ATA'lık tedavi basıncında geçen 60 dakika sonunda yine 10 dakikada çıkartıldı. İlk iki gün 8 saatlik aralarla günde 3 kez, 7 gün ise 12 saatlik aralarla günde iki kez , %100 oksijen , 2.5 ATA altında ve 80 dk olarak uygulandı. Toplam 9 gün tedavi verildi. Ratlar oklüzyon aşamasında reperfüzyon aşamasına geçilir geçilmez basın odasına alındı ve tedaviye başlandı.

3.B.3 Iloprost Grubu

İloprost(ilomedin 20 mcg/ml ampul,Schering Alman) tedavisi ise deneklere reperfüzyon başlangıcından itibaren 25 ng/kg/dk 3 saatlik infüzyon şeklinde intraperitoneal olarak 12 saat arayla iki kez toplam 6 saat uygulandı. İloprost tedavisi bu şekilde 1 gün verildi.

3. B.4.Sham Grubu

Sham gruba ise reperfüzyon aşamasından itibaren %0.9 NaCl 3 saatlik infüzyon şeklinde intraperitoneal olarak 12 saat arayla iki kez toplam 6 saat uygulandı. %0.9 NaCl bu şekilde 1 gün verildi.

3. C. Sakrifikasyon İşlemi

Tüm denekler 10.gün sakrifiye edildi. Sakrifikasyon için intraperitoneal olarak 2mg/kg sodyum pentatol ile anestezi uygulandı. Anestezi doğrulandıktan sonra ratların kuyruk ve ekstremiteleri tespit edildi. V kesi ile sternum kaldırılarak toraks boşluğu açıldı. Sol ventriküle 18 G kelebek iğne ile girilerek sağ atriyum kesildi. 3 yollu kanülle önce %0.9'luk NaCl , sağ atriyumdan berrak sıvı çıkana kadar verildi. Sonrasında paraformaldehit kanulu açılarak kardiyak perfüzyon tamamlandı. Her denek için 300 ml

tesbit sıvısı kullanıldı. Kardiyak perfüzyon sonrası glob 3mm lik optik diski içerecek şekilde enükleasyon uygulandı.

3.D. İmmünohistokimya

3. D. 1. Doku takibi ve Boyama

Tüm gruplarda deney sürelerinin sonunda sıçanlara perfüzyonla %4'lük paraformaldehit verildi. Daha sonra çıkarılan göz kesitlerine 48 saat %4'lük paraformaladhit ile postfiksasyon uygulandı ve rutin doku takip aşamalarından geçirildi: Dokular kasetlere alındı ve 8 saat boyunca çeşme suyunda yıkandı. %70'lik etil alkole alınarak bir gece bu solüsyonda bekletildi. Daha sonra % 80, %90 ve %100 etil alkolde 2'ser saat tutuldu. Ksilol ile hafif bir çalkalamadan sonra dokular Ksilol I ve II'ye alındı (30'ar dk).

57°C'de 1:1 oranında hazırlanan ksilol-parafin karışımında 30 dk tutulduktan sonra dokular etüvde sıvı parafinde bir gece bekletildi daha sonra parafin medyumuna bloklar halinde gömme işlemi gerçekleştirildi. Tüm gruplarda optik diskten 300 mikron mesafeden kesitler alındı. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında seri kesitler immunohistokimya için özel lamlara alınarak rutin inceleme için hemotoksilen -eosin (H&E) ile boyama yapıldı. H&E boyama için aşağıdaki işlemler yapıldı:

Kesitler 57°C'lik etüvde 2 saat bekletildikten sonra Ksilol I ve Ksilol II'de 20 dk tutularak deparafinizasyon sağlandı. Dokular alçalan alkol serilerinden (%100-%90-%80-%70) geçirildi. Daha sonra distile suda 10 dk bekletildi. Harris hematoksileni'nde 5 dk boyandı.Çeşme suyunda 10 dk yıkandı. Asit alkol solüsyonuna daldırılıp çıkartılan dokular yeniden çeşme suyunda 5 dk yıkandı. Eozin boyasında 3 dk boyandı. Çeşme

suyunda 10 dk yıkandı. Dokular yükselen alkol serilerinden (%70-%80-%90-%100) geçirildi. Ksilol III ve Ksilol IV’de 20 dk bekletilerek şeffaflandırma sağlandı. Entellan ile kapama yapıldı. H&E ile boyanan preparatlarda retina dokusu görüldükten sonra , bu preparatların alındığı bloklardan seri kesitler alınarak immünhistokimyasal boyama için örnekler alındı.

3. D. 2. Apoptotik Hücrelerin TUNEL ile Değerlendirilmesi

Apoptotik hücre ölümü, TUNEL boyama (ApopTag Plus Peroxidase *In Situ* Apoptosis Detection Kit, S7101; EMD Millipore Corp., Temeculla, CA) ile değerlendirildi. İmmunohistokimya için özel lamlara alınan kesitlere aşağıdaki işlemler uygulandı:

Doku kesitleri 57° C’da etüvde 2 saat bekletildi. Ksilol-1, 2, 3 banyolarından 5’er dakika süreyle geçirilerek deparafinize edildi. % 100 etil alkol 1 ve 2’den 5’er dakika süreyle geçirildi. % 95 ve 70 etil alkolden 3’er dakika süreyle geçirildi. PBS’de 5 dakika bekletildi. Oda sıcaklığında proteinaz K solusyonu ile 15 dakika süreyle muamele edildi. Distile su 1 ve 2’den 2’şer dakika arayla geçirildi. Endojen peroksidaz solusyonu (PBS+Hidrojen peroksit)’nunda 5 dakika muamele edildi. PBS 1 ve 2’de 5’er dakika bekletildi. Kesitler equilibration buffer solusyonu ile muamale edildi (60 dakika +4°C’da veya oda sıcaklığında 10 saniye). Kesitler, TdT labeling buffer ‘da humidity chamber’da 1 saat süreyle muamele edildi. Kesitler, TdT stop buffer solusyonunda 15 saniye (oda sıcaklığında)-10 dakika süreyle muamele edildi. PBS 1, 2, 3’de 1’er dakika bekletildi. Antidigoksinin konjugatı 30 saniye (oda sıcaklığında) süreyle muamele edildi. PBS 1, 2, 3, 4’de 2’şer dakika bekletildi. Kesitlere 3-6 dakika peroksidaz substratında “developer color” (DAB substrat + DAB dilution buffer) ile renklendirilir) işlemi

uygulandı. Distile su 1, 2, 3'te 1'er dakika yıkandı. Kesitlere 5-10 dakika süreyle metilen yeşili (%0.5) ile fon boyaması (zıt boyama) uygulandı. Distile su 1, 2'te 10 defa daldırarak ve distile su 3'te 30 saniye süreyle yıkandı. %100 N-butanol 1 ve 2 ile 10 defa daldırarak N-butanol 3 ile 30 saniye süreyle yıkandı. Kesitler yoğunluğu artan (%70, 95, 100) alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon sağlandı. Ksilol 1, 2, 3'te 2'şer dakika süreyle şeffaflandırıldı. Kesitlere permount gibi bir yapıştırıcı damlatılarak lamelle kapatıldı.

3.E. Işık Mikroskopik Ölçümler ve Sayımlar:

40 mikrometre eninde 80 mikrometre boyutlarında dikdörtgen bir alan içinde sayıldı. Herbir alan 0,0032 mm² olarak belirlendi. Her alanda yaklaşık 70 ile 100 hücre baz alınarak sayım gerçekleştirildi.(93)

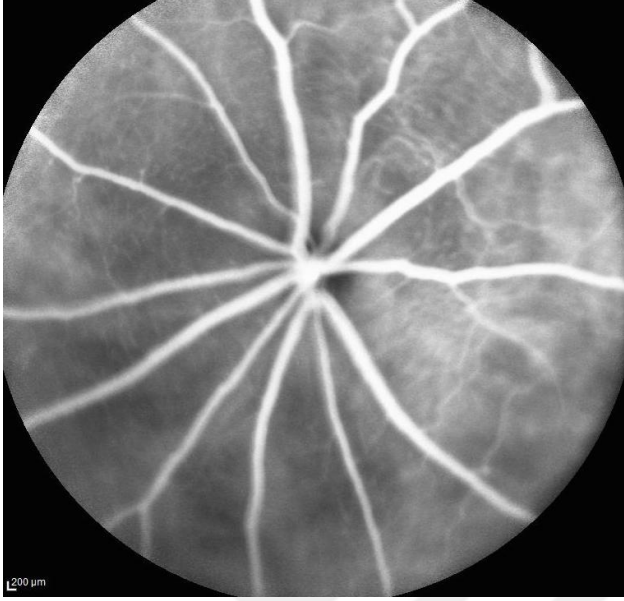
3.F. İstatistiki Değerlendirmeler:

Çalışmada apoptotik hücre sayıları ile ilgili olarak verilerin değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21 programı kullanıldı. Apoptotik hücre sayımlarında gruplar arasındaki fark değerlendirilmesinde non parametrik Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığa neden olan grubu tespit edebilmek için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sayısal veriler, % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Apoptotik hücre sayıları ile ilgili olarak "Mann-Whitney-U testi"Sa ile kontrol ve deney grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı hesaplandı.

Resim 1. Oklüzyon uygulanmamış rat retinasının FFA görüntüsü



Resim 2. Oklüzyon uygulanmış rat retinasının FFA görüntüsü. Kanlanmayan oklüde arter ok ile işaretlenmiştir.



4. BULGULAR :

Çalışmamızda 28 hayvanın birer gözü değerlendirildi. Retinada total apopitotik indeks tüm hücreler düzeyinde değerlendirildi. Hayvanların retinasında rastgele 5 alandan apopitotik hücre sayımı uygulandı. Apopitotik indeks sayılan alandaki apopitotik hücre sayısının toplam hücre sayısına bölünmesi ile elde edildi. (Tablo 4-5)

Hiperbarik oksijen tedavisi alan grupta apopitotik indeks ortalama değeri 0,2042(+/-0,06794) olarak bulundu.

İloprost tedavisi alan grupta apopitotik indeks ortalama değeri 0,1965(+/-0,05205) olarak bulundu.

Kontrol grubunda apopitotik indeks ortalama değeri 0,0134(+/-0,01269) olarak bulundu.

Sham grubunda ise apopitotik indeks ortalama değeri 0,4869(+/-0,04686) olarak bulundu. (Tablo-6, Grafik 1)

Kontrol grubunda beklendiği üzere diğer tüm gruplara göre apopitotik indeks istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu.(p=0,000)

Hiperbarik oksijen tedavisi verilen grup ile sham grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede hiperbarik oksijen tedavisi istatistiksel olarak anlamlı etkinlikte olduğu görüldü. (p=0,000)

İloprost tedavisi verilen grup ile sham grubu değerlendirildiğinde iloprost tedavisi istatistiksel olarak anlamlı etkin olarak saptandı.(p=0,000)

Hiperbarik oksijen tedavisi alan grup ile iloprost tedavisi alan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,514$). (Tablo 7)

Ratların hemotoksilen- eozin ile boyanan preparatlarında tam kat retinal kalınlık(TRK), dış nükleer tabaka(DNT), iç nükleer tabaka (İNT) ve ganglion hücre tabakası(GHT) kalınlık açısından değerlendirildi. Kontrol grubuna ait preparatlarda retina tabakalarının normal histomorfolojik görünüm ve sınırlarda olduğu görüldü.

HBO , iloprost ve sham gruplarının hepsinde tüm retinal katlarda kalınlık artışı olduğu görüldü. En fazla retinal kalınlık artışı sham grubunda izlenirken , en az retinal kalınlık artışı iloprost grubunda gözlemlendi. HBO grubu ise retinal kalınlık artışı orta düzeyde olduğu gözlemlendi(resim 3). Tüm grupların katlara göre kalınlıkları tablo 8’de gösterilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda retinal kalınlık artışı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.002$)

Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde , HBO ve iloprost grubunda kalınlık artışı sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış bulundu($p=0.002$). HBO grubu ile iloprost grubu karşılaştırıldığında , iloprost grubu TRK , DNT ve GHT kalınlıklarında HBO grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha az kalınlık artışı olduğu gözlemlendi($P=0.002$). Ancak İNT kalınlığı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı($P=0.665$). Tüm grupların istatistiksel anlamlılık değerleri tablo 9-10-11’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Apoptotik İndeks; Gruplarda ve sayılan alanlardaki apoptotik indeks değerleri:

Hiperbarik Oksijen Tedavi Grubu	İloprost Tedavi Grubu
1. Hayvan 1. alan $10/93 = 0,1075$ 2. alan $8/97 = 0,0824$ 3. alan $5/71 = 0,0704$ 4. alan $11/98 = 0,1122$ 5. alan $9/76 = 0,1184$	1. Hayvan 1. alan $13/96 = 0,1354$ 2. alan $10/82 = 0,1219$ 3. alan $11/79 = 0,1392$ 4. alan $11/88 = 0,1250$ 5. alan $13/92 = 0,1413$
2. Hayvan 1. alan $19/73 = 0,2876$ 2. alan $27/84 = 0,3214$ 3. alan $25/94 = 0,2659$ 4. alan $22/78 = 0,2820$ 5. alan $30/97 = 0,3092$	2. Hayvan 1. alan $14/77 = 0,1818$ 2. alan $16/79 = 0,2025$ 3. alan $18/97 = 0,1855$ 4. alan $17/81 = 0,2098$ 5. alan $17/91 = 0,1868$
3. Hayvan 1. alan $16/90 = 0,1777$ 2. alan $21/97 = 0,2164$ 3. alan $18/92 = 0,1956$ 4. alan $15/77 = 0,1948$ 5. alan $23/102 = 0,2254$	3. Hayvan 1. alan $18/87 = 0,2068$ 2. alan $23/94 = 0,2446$ 3. alan $18/79 = 0,2278$ 4. alan $21/90 = 0,2333$ 5. alan $18/83 = 0,2168$
4. Hayvan 1. alan $14/91 = 0,1538$ 2. alan $9/73 = 0,1232$ 3. alan $14/98 = 0,1428$ 4. alan $10/82 = 0,1219$ 5. alan $13/79 = 0,1645$	4. Hayvan 1. alan $19/80 = 0,2375$ 2. alan $20/72 = 0,2777$ 3. alan $25/86 = 0,2906$ 4. alan $26/93 = 0,2795$ 5. alan $21/87 = 0,2413$
5. Hayvan 1. alan $19/83 = 0,2289$ 2. alan $24/93 = 0,2580$ 3. alan $18/76 = 0,2368$ 4. alan $21/87 = 0,2413$ 5. alan $23/91 = 0,2527$	5. Hayvan 1. alan $13/78 = 0,1666$ 2. alan $19/94 = 0,2021$ 3. alan $16/89 = 0,1797$ 4. alan $16/84 = 0,1904$ 5. alan $14/82 = 0,1707$
6. Hayvan 1. alan $28/99 = 0,2828$ 2. alan $23/87 = 0,2643$ 3. alan $22/81 = 0,2716$ 4. alan $23/92 = 0,2500$	6. Hayvan 1. alan $22/95 = 0,2315$ 2. alan $21/83 = 0,2530$ 3. alan $18/76 = 0,2368$ 4. alan $24/99 = 0,2424$ 5. alan $25/92 = 0,2717$

5. alan 24/84 = 0,2857	
7. Hayvan 1. alan 14/79 = 0,1772 2. alan 17/94 = 0,1808 3. alan 14/86 = 0,1627 4. alan 17/88 = 0,1931 5. alan 15/80 = 0,1875	7. Hayvan 1. alan 12/95 = 0,1263 2. alan 9/84 = 0,1071 3. alan 11/93 = 0,1182 4. alan 12/87 = 0,1379 5. alan 13/82 = 0,1585

Tablo 5. Apoptotik İndeks; Gruplarda ve sayılan alanlardaki apoptotik indeks değerleri:

Kontrol Grubu	Sham Grubu
1. Hayvan 1. alan 2/82 = 0,0243 2. alan 1/70 = 0,0142 3. alan 3/93 = 0,0322 4. alan 2/72 = 0,0277 5. alan 1/86 = 0,0116	1. Hayvan 1. alan 43/79 = 0,5443 2. alan 51/87 = 0,5862 3. alan 35/71 = 0,4929 4. alan 39/89 = 0,4382 5. alan 54/95 = 0,5684
2. Hayvan 1. alan 0/92 = 0,0000 2. alan 1/87 = 0,0114 3. alan 0/73 = 0,0000 4. alan 2/98 = 0,0204 5. alan 1/89 = 0,0112	2. Hayvan 1. alan 42/91 = 0,4615 2. alan 49/103 = 0,4757 3. alan 32/73 = 0,4383 4. alan 44/97 = 0,4536 5. alan 47/85 = 0,5529
3. Hayvan 1. alan 3/77 = 0,0389 2. alan 0/91 = 0,0000 3. alan 2/83 = 0,0240 4. alan 1/94 = 0,0106 5. alan 3/75 = 0,0400	3. Hayvan 1. alan 39/84 = 0,4642 2. alan 41/88 = 0,4659 3. alan 38/75 = 0,5066 4. alan 40/77 = 0,5194 5. alan 41/92 = 0,4456
4. Hayvan 1. alan 1/76 = 0,0131 2. alan 0/85 = 0,0000 3. alan 0/81 = 0,0000 4. alan 1/96 = 0,0104 5. alan 3/93 = 0,0322	4. Hayvan 1. alan 48/93 = 0,5161 2. alan 44/96 = 0,4583 3. alan 38/79 = 0,4810 4. alan 46/95 = 0,4842 5. alan 42/85 = 0,4941

<p>5. Hayvan 1. alan $0/94 = 0,0000$ 2. alan $0/79 = 0,0000$ 3. alan $1/99 = 0,0101$ 4. alan $1/82 = 0,0121$ 5. alan $0/91 = 0,0000$</p>	<p>5. Hayvan 1. alan $37/69 = 0,5362$ 2. alan $33/70 = 0,4714$ 3. alan $36/94 = 0,3829$ 4. alan $31/78 = 0,3974$ 5. alan $34/81 = 0,4197$</p>
<p>6. Hayvan 1. alan $0/102 = 0,0000$ 2. alan $1/77 = 0,0129$ 3. alan $1/95 = 0,0105$ 4. alan $1/83 = 0,0120$ 5. alan $1/70 = 0,0142$</p>	<p>6. Hayvan 1. alan $41/92 = 0,4456$ 2. alan $49/98 = 0,5000$ 3. alan $44/97 = 0,4536$ 4. alan $47/89 = 0,5280$ 5. alan $36/77 = 0,4675$</p>
<p>7. Hayvan 1. alan $1/84 = 0,0119$ 2. alan $0/88 = 0,0000$ 3. alan $0/79 = 0,0000$ 4. alan $4/94 = 0,0425$ 5. alan $2/97 = 0,0206$</p>	<p>7. Hayvan 1. alan $42/83 = 0,5060$ 2. alan $46/89 = 0,5168$ 3. alan $38/71 = 0,5352$ 4. alan $43/85 = 0,5058$ 5. alan $49/91 = 0,5384$</p>

Tablo 6. grupların apoptotik indeks ortalama değerleri ve standart deviyasyon değerleri

Gruplar	Taranan Alan	Apoptotik İndeks(ortalama)
Hiperbarik	35	0,2042 +/-0,06
İloprost	35	0,1965+/- 0,05
Sham	35	0,4869+/-0,04
Kontrol	35	0,0134+/-0,01

Tablo 7. Gruplar arasında yapılan istatistik sonucu elde edilen P değerleri

	Kontrol	HBO	İloprost	Sham
Kontrol	-	0.000	0.000	0.000
HBO	0.000	-	0.514	0.000
İloprost	0.000	0.514	-	0.000
Sham	0.000	0.000	0.000	-

Tablo 8. Gruplardaki retinal kalınlıklar mikrometre olarak ortalama değerleri

Tabaka/Grup	Kontrol	HBO	İloprost	sham
Tam kat kalınlık	141.26+/-2.57	274.69+/-3.93	193.37+/-3.12	328.28+/-7.79
DNT	49.88+/-1.26	84.96+/-2.91	65.80+/-3.94	108.13+/-3.06
İNT	29.78+/-1.13	36.43+/-2.27	36.03+/-2.33	77.97+/-3.23
GHT	6.19+/-0.55	17.64+/- 1.41	12.71+/-1.60	21.54+/-2.90

Tablo 9. Gruplar arası TKR ve DNT katları kalınlık değerlerinin istatistiksel analizi

Tam Kat Kalınlık/ DNT	Kontrol	HBO	İloprost	Sham
Kontrol	-	0.002	0.002	0.002
HBO	0.002	-	0.002	0.002
İloprost	0.002	0.002	-	0.002
Sham	0.002	0.002	0.002	-

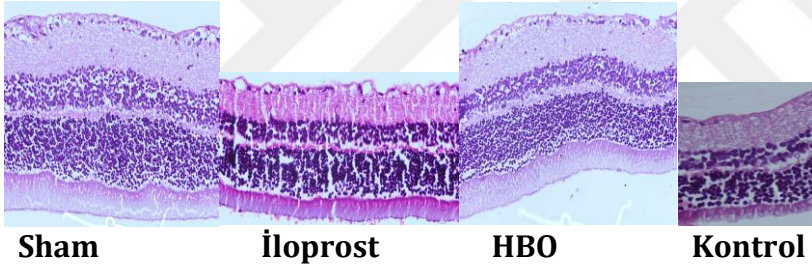
Tablo 10. Gruplar arası INT istatistiksel analiz değerleri

INT	Kontrol	HBO	İloprost	Sham
Kontrol	-	0.002	0.002	0.002
HBO	0.002	-	0.665	0.002
İloprost	0.002	0.665	-	0.002
Sham	0.002	0.00	0.002	-

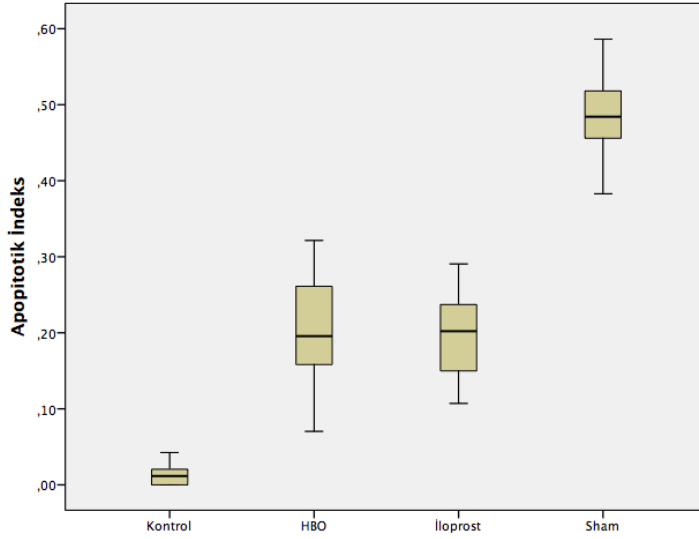
Tablo 11. Gruplar arası GHT istatistiksel analiz değerleri

GHT	Kontrol	HBO	İloprost	Sham
Kontrol	-	0.002	0.002	0.002
HBO	0.002	-	0.002	0.003
İloprost	0.002	0.002	-	0.002
Sham	0.002	0.003	0.002	-

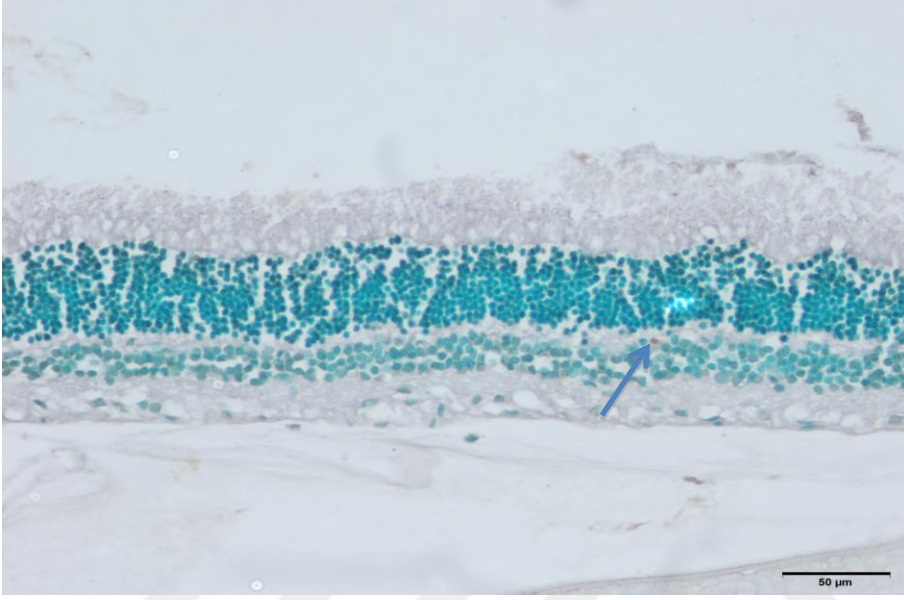
Resim 3. Tüm grupların H&E boyası ile boyanmış preperatları



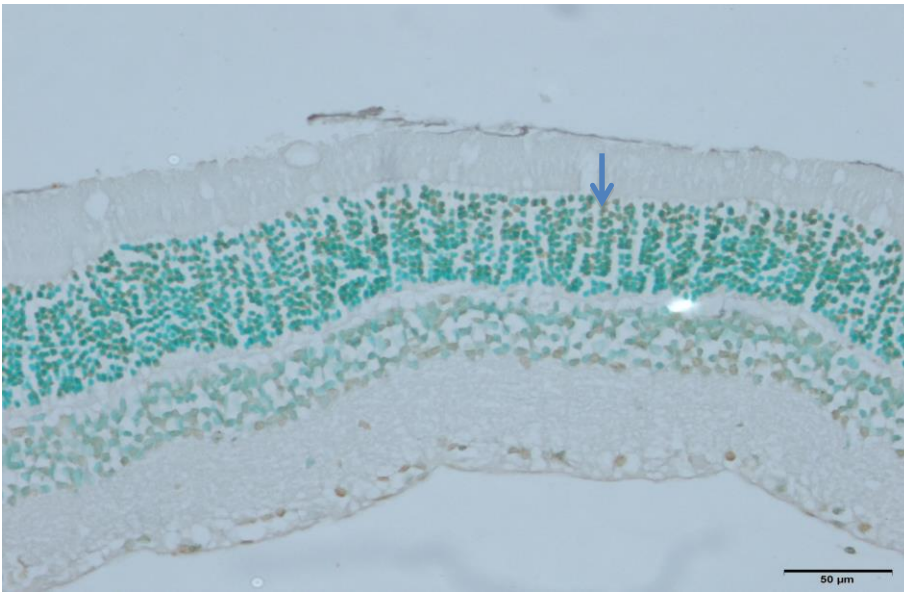
Grafik 1. Grupların apoptotik indeks dağılımı:



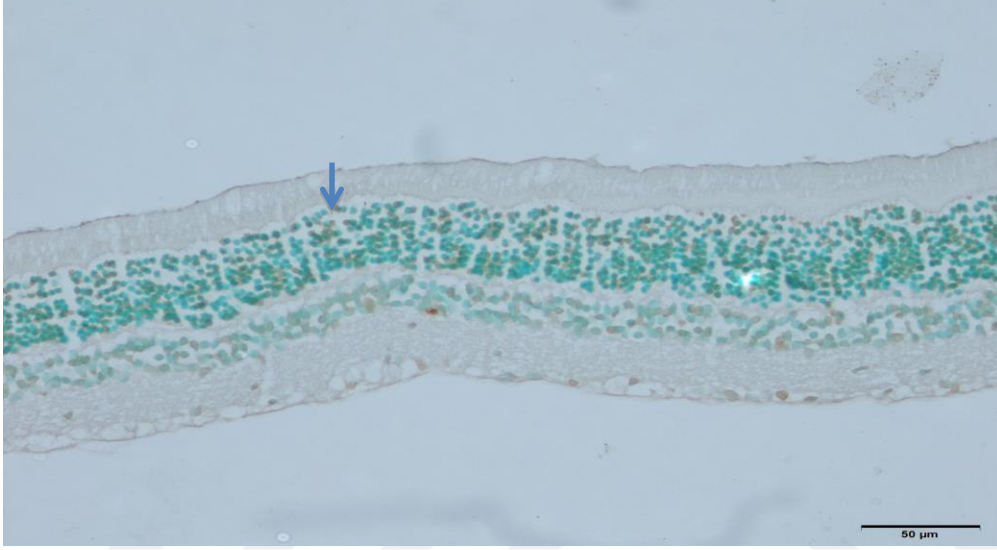
Resim 4. Kontrol grubu , Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler (okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)



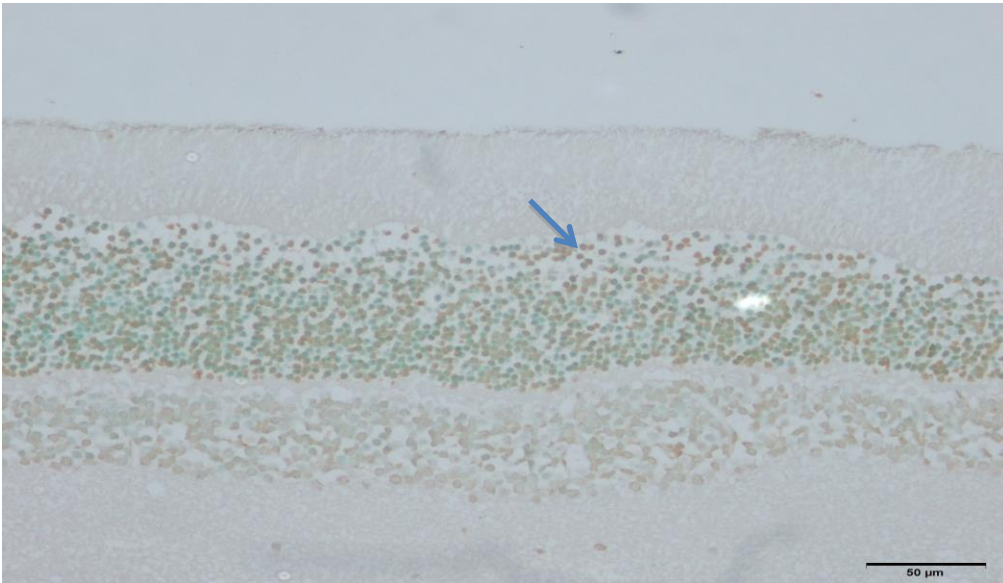
Resim 5. HBO tedavi grubu, Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler (okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)



Resim 6. İloprost tedavi grubu, Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler (okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)



Resim 7. Sham Grubu, Apoptotik hücreler;immunhistokimyasal olarak tunel pozitif hücreler (okla gösterilen kahverengi boyanan hücreler)



5. TARTIŞMA :

Santral retinal arter oklüzyonu oftalmolojinin acillerinden olup, tedavide temel amaç retinanın yeniden kanlanmasını en kısa sürede sağlamak ve hipoksik ortamı yok etmektir. Hiperbarik oksijen tedavisi ratinal arter oklüzyonunda günümüzde kullanılan en etkin yöntem olmakla birlikte , retinal vasküler hastalıklarda HBO tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Ancak araştırmalarda HBO tedavisi sırasında hem koroidal hem de vitrede artmış pO₂'nin etkisiyle kapillerlerden oksijen difüzyon mesafesi 3-4 kat artmakta ve anoksik iç retina tabakaları da dahil olmak üzere tüm retinanın yeterli miktarda reoksijenasyonu sağlanmaktadır.(71)

Gaydar ve Ark farelerde retina iskemi modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkilerini araştırmışlar, parametre olarak apoptotik genleri (bax , caspas-3, bcl-x) ve iskemi oksidatif stres genlerinin (HO-1, SOD-1,NOX-1) ekspresyonunu belirlemişler ve hasar sonrası hiperbarik oksijen tedavisinin gen ekspresyonunu incelemiştirlerdir. Hiperbarik oksijen tedavisi alan grupta apoptotik (bax , caspas-3, bcl-x) ve iskemi oksidatif stres genlerinin (HO-1, SOD-1,NOX-1) ekspresyonunu daha düşük saptamışlardır. Sonuç olarak çalışmalarında HBO tedavisinin hasarlı noronları apoptozdan koruduğunu bildirmişlerdir.(72)

Weiss retinal arter oklüzyonu olan 5 hasta üzerinde hiperbarik oksijen tedavisi sonuçlarının etkili ve güvenilir olduğunu öne sürmüştür. (73). Nogay santral retinal arter oklüzyonu sonrası ortalama 15.75 saat geçen 8 hastaya medikal tedavi ve hiperbarik

oksijen tedavisi uygulamış ve görme keskinliğinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptamıştır.(74)

Bizim çalışmamızda optik sinir ligasyon modeli ile oluşturulan santral retinal arter oklüzyonunda sham grubunda beklendiği üzere apopitotik indeks kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Hiperbarik oksijen tedavisi grubunda ise verilen tedaviye yanıt apopitotik indeks oranının sham grubuna göre düşük olması ile karşılık bulduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi. Sonuç olarak hiperbarik oksijen tedavisi literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda da etkin bulundu.

Santral retinal arter oklüzyonun etiyolojisi tromboembolik olaylar olduğu düşünüldüğünde, iloprostun anti-agregan ve vazodilatatör etkileri sayesinde hem trombus oluşumunun engellenmesi hem de oluşmuş tıkaçların açılmasında , iloprostun etkin bir ajan olabileceği düşündük.

Prostasiklinler etkili vazodilatörler olup trombosit kümelenmesini ve inflamatuvar olayları baskılar. Prostasiklinin de içinde bulunduğu endotel araçları trombosit ve lökositleri baskılayarak trombotik olaylardan dokuyu korur, dokunun kanlanımını sağlar ve akut hasara ve kronik remodülasyona karşı vasküler duvarı korur. Nitekim Nishijima ve ark iskemi ve reperfüzyon sonrası endotel ve trombosit arası etkileşimin bazal koşullara göre arttığını göstermişlerdir(79). Prostasiklinler TGF- alfa 2'ye karşı oluşan fibrotik cevabı Ras/MEK/ERK yolunu baskılayarak önlerler. Propentofilin ve iloprost makrofajlar tarafından üretilen IL-6 ve TNF- α üretimini baskırlar. İloprost uzun etkili stabil bir prostasiklin analogudur. Prostasiklin endotel hücrelerinin COX ürünüdür. Trombosit kümelenmesini, lökosit aktivasyonunu, kemotaksisi, süperoksit anyon üretimini baskılar. Güçlü bir vazodilatördür. Farelerin cildinde lökotrien B4 (LTB4)

tarafından uyarılan hücre infiltrasyonunu etkileyerek yerel uygulama sonrası proinflatuvar aktivite göstermiştir. İloprost kan damarlarını gevşeterek damar darlıklarının önüne geçer. Daha fazla kanı vücut alanlarına taşır. Kanın akışkanlığını arttırarak pıhtılaşmayı azaltır ve oluşmuş pıhtıları çözer. (75)

İloprostun anti-agregan , vazodilatatör, anti-ödem, anti-enflamatuvar ve nöron koruyucu tüm bu mekanizmaları nedeniyle santral retinal arter oklüzyon tedavisinde etkin bir tedavi adayı olacağını düşündük. Litaratürü taradığımızda iloprost ve santral retinal arter oklüzyonu ile ilgili yapılmış bir çalışma olmadığını gördük. Ancak literatürde diğer organlarla ilgili çok sayıda iloprost ve iskemi-reperfüzyonla ilgili klinik çalışma ve deneysel çalışma mevcut olduğunu gördük. Günümüzde hem klinik kullanımı olan hemde deneysel çalışmaları devam etmekte olan bu ajanın retinal iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerindeki etkinliğini araştırmayı hedefledik.

İloprostun dozunu belirlemek için literatür tarandığında Habre ve ark. pulmoner hipertansiyonla ilgili ratlarda yaptıkları çalışmada 80 mikrogram/kilogram dozunda(76) , Çalışkan ve ark. myokardiyal iskemi ve reperfüzyon uyguladıkları ratlarda yaptıkları çalışmada 100ng/kg/dk dozunda (77) , Bozok ve ark. tavşanlarda akciğer iskemi ve reperfüzyonu uyguladıkları çalışmalarında 25 ng/kg/dk dozunda (78) kullanımları olduğunu ve farklı daha bir çok doz uygulanması olduğunu gördük. Bizde çalışmamızda çoğu araştırmacının kullandığı 25 ng/kg/dk dozunda intraperitoneal olarak uyguladık.

Bozok ve ark. çalışmasında tavşanlarda iskemik akciğer modeli oluşturup iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine hiperbarik oksijen tedavisi ve iloprost tedavisinin etkinliğini araştırmışlar ve HBO tedavisi ve iloprostun etkin olduğu, iki tedavi şeklinin birlikte uygulanmasının ise ayrı ayrı uygulanmalarına göre daha etkin olduğunu bulmuşlardır(78).

Çalışkan ve ark. miyokardial iskemi ve reperfüzyon hasarında iloprostun koruyucu etkinliği olduğunu belirtmişlerdir. Bu etkinin vazodilatasyon, anti-oksidan ve anti-ödem etkisinden kaynaklandığını belirtmişlerdir(77).

Arslan ve ark. ratlarda alt ekstremite iskemisi ve eritrosit deformabilitesi üzerine yaptıkları araştırmada iloprostun iskemi reperfüzyon hasarının etkilerini geri çevirdiğini belirtmişlerdir(80).

İlhan ve ark. tavşanlarda deneysel spinal kord iskemi ve reperfüzyon hasarında hiperbarik oksijen tedavisi , iloprost tedavisi ve kombinasyon tedavisi etkinliğini değerlendirmişlerdir. İloprostu 25 ng/kg/dk dozunda kullanmışlar. MDA, NSE, NO , S100 beta protein değerleri ve norolojik fonksiyonları değerlendirmişler, tüm gruplar sham gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koruyucu olduğunu saptamışlardır. Ancak kombine tedavinin iloprost ve hiperbarik oksijen tedavisine üstün olmadığını saptamışlardır. Sonuç olarak hiperbarik oksijen tedavisi ve iloprost tedavisinin iskemi reperfüzyon hasarı sonrası koruyucu olduğunu belirtmişlerdir.(81) Attar ve ark ise spinal kord yaralanması üzerine iloprost tedavisi etkinliğini araştırmışlar ve sonuç olarak sınırlı bir ödem , myelin ve akson üzerine koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. (82)

Silistireli ve ark tavşanlarda spinal kord hasarı sonrasında iloprost tedavisinin erken koruyucu etkinliği olduğunu bildirmişlerdir.(83) Bu çalışmalar ışığında iloprostun

nöron koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda hemetoksilen – eozin ile boyanan preparatlarda retinal kalınlık, dış nükleer tabaka, iç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarda kalınlık artışı saptandı. Bu retinal kalınlaşma üzerine belirgin etki iloprost grubunda olduğu gözlemlendi. Tüm katlardaki retinal kalınlıklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde iloprost grubu, HBO ve sham gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Sadece HBO grubu ile iloprost grubu arasında iç nükleer tabaka değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü. Bizim bulgularımıza göre oklüzyon sonrası oluşan ödemin gerilemesinde iloprostun etkin olduğu gözlemlendi.

Deneysel olarak araştırılan iloprost aynı zamanda günümüzde kilink olarak kullanılmaktadır. İloprost pulmoner hipertansiyon , miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalıkları gibi bazı hastalıklarda klinikte aktif olarak kullanılmakta ve etkileri ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve sonuçları faydalı ve etkin bulunmuştur. (88-92)

İloprost hayvanlara oklüzyon sonrası reperfüzyon anından itibaren intraperitoneal infüzyon şeklinde 1 gün verildi. Literatürde farklı hayvan ve organlarda yapılan çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da iloprost iskemi reperfüzyon hasarında bizim değerlendirdiğimiz parametre olan ve iskeminin final sonucu olan apoptoz üzerine etkisi sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koruyucu etki göstermiştir.

Bizim çalışmamızda iloprost tedavisi reperfüzyon sonrası 1 gün olarak planlandı. Ancak literatür incelendiğinde farklı hastalıklarda farklı tedavi süreleri uygulanmış olduğunu gördük , bazı durumlarda ise hastanın klinik durumuna göre tedavi sürelerinin

uygulandığını gördük.(84-85-86-87) Santral retinal arter oklüzyonunda iloprost tedavi süresinin uzatılması tedavinin etkinliğini daha daha da arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Santral retinal arter oklüzyon sonrası dokularda yaygın iskemi oluşmakta ve apopitotik süreç başlamaktadır. İskemi sonrası endotel disfonksiyonu gelişmekte ve agregasyonda rol oynayan temel yüzey markerları ortaya çıkmakta(fibrinojen, ADP, glikoproteinler) ve pıhtılaşma sistemi aktive olmaktadır. Bu durum dokunun ihtiyacı olan oksijen teminin ve reperfüzyon süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bu noktada iloprost anti agregan etkisi sayesinde pıhtılaşmayı önelmekte ve reperfüzyon süresini kısaltarak etkisini gösterdiğini düşünmekteyiz. Bu sürece vazodilatatör etkisi de katkıda bulunmakta ve doku kanlanmasını arttırmaktadır. Ayrıca noron koruyucu ve anti ödem etkinlikleri santral arter oklüzyon hasarını azaltan diğer faktörler olabilir.

Çalışmamızda iloprostun santral retinal arter oklüzyon sonrası oluşan iskemi ve reperfüzyon hasarında hiperbarik oksijen tedavisi kadar etkin olduğu görüldü. İskemi reperfüzyon hasarının azalmasında iloprostun vazodilatatör etkisi de doku kanlanmasını arttırarak doku oksijenizasyonu sağlamakta önemli bir faktör olabileceği düşünüldü. İloprostun anti ödem ve nöron koruyucu etkilerinin de iskemi ve reperfüzyon hasarını azaltmakta rolü olabilir. Santral retinal arter oklüzyonun patofizyolojisi düşünüldüğünde tromboembolik olaylar büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. İlioprostun bu etkilerine ek olarak, anti agregan etkisi sayesinde de trombüs oluşumunu azaltılabilir ve oluşan trombüs ve pıhtılar da çözülebilir. Bunun da dokunun tekrar kanlanmasını sağladığı bilinmektedir. Bu bizim çalışma modelimizde gösterilememiştir. Ancak trombüslere sekonder oluşan SRAT'da ve SRAT sonrası retinal damarlarda oluşan trombüslerin tedavisinde bu mekanizmanın da etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız

iloprostun SRAT tedavisinde etkili bir alternatif olabileceğini göstermiştir. Bununla ilgili olarak daha farklı parametreleri de değerlendirebilecek başka deneysel çalışmaların yapılarak verilerimizin desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ:

Sonuç olarak hiperbarik oksijen tedavisi santral retinal arter oklüzyonunda istenilen tedavi hedeflerine ulaşılamamasına rağmen günümüzde en etkin tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda iloprost tedavisinin hiperbarik oksijen tedavisi kadar etkin olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda iloprost tek gün verilmiştir, tedavi süresinin uzatılması iloprostun etkinliğini daha da arttıracığına inanmaktayız. Çalışmamız santral retinal arter tıkanıklığında iloprostun ilk denendiği çalışmadır. Çalışmanın hayvan sayıları artırılıp ve HBO tedavisi ile İloprost tedavisinin kombine olarak uygulanmasını içeren ek çalışmalarla desteklenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu sonuçlarla iloprost tedavisi santral retinal arter tıkanıklığında hiperbarik oksijen tedavisi kadar etkilidir.

7. ÖZET:

Amaç: ratlarda deneysel santral retinal arter oklüzyon modelinde hiperbarik oksijen tedavisi ve iloprost tedavisi etkinliğinin karşılaştırılması

Metod: Çalışma Wistar albino ırkı 28 adet sağlıklı erişkin erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar 7'şerli 4 gruba ayrıldı; kontrol grubuna herhangi bir işlem ve tedavi uygulanmadı. Shame, iloprost ve hiperbarik oksijen tedavisi gruplarına optik sinir bağlama yöntemiyle santral retinal arter oklüzyonu uyulandı. Shame gruba reperfüzyon anından itibaren serum fizyolojik şntraperitoneal infüzyon şeklinde 1 gün verildi. Iloprost grubuna iloprost 25ng/kg/dk intraperitoneal infüzyon şeklinde 1 gün verildi. Hiperbarik oksijen tedavi grubuna ilk iki gün 8 saatlik periyodlarla günde 3 kez , 7 gün ise 12 saatlik periyodla günde iki kez , %100 oksijen , 2.5 atm altında ve 80 dk olarak uygulandı.

Bulgular : Kontrol grubunda beklendiği üzere diğer tüm gruplara göre apoptotik indeks istatistiksel olarak anlamı olarak az bulundu.(p:0,000) Hiperbarik oksijen tedavisi verilen grup ile sham grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede hiperbarik oksijen tedavisi istatistiksel olarak anlamlı etkinlikte olduğu görüldü. (p:0,000). İloprost tedavisi verilen grup ile sham grup değerlendirildiğinde iloprost tedavisi istatistiksel olarak anlamlı etkin olarak saptanmıştır.(p:0,000)

Hiperbarik oksijen tedavisi alan grup ile iloprost tedavisi alan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p:0,514).

Tartışma: Çalışmamız santral retinal arter tıkanıklığında iloprostun ilk denendiği çalışmadır. Çalışmanın hayvan sayıları artırılıp ve HBO tedavisi ile İloprost tedavisinin kombine olarak uygulanmasını içeren ek çalışmalarla desteklenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu sonuçlarla iloprost tedavisi santral retinal arter tıkanıklığında hiperbarik oksijen tedavisi kadar etkilidir.

Anahtar kelimeler: santral retinal arter , hiperbarik oksijen tedavisi, iloprost, iskemi-reperfüzyon hasarı

8.ABSTRACT:

Objectives: Comparison of Hyperbaric Oxygen versus Iloprost Treatment in a Rat Model of Experimental Central Retinal Artery Occlusion

Methods: The study was conducted on 28 healthy male Wistar albino rats. Rats were assigned to four groups each of which included 7. The control group received no therapy or intervention. Sham, iloprost and hyperbaric oxygen groups were subjected to central retinal artery occlusion via optic nerve binding method. Serum physiologic was administered to sham group via intraperitoneal infusion for one day beginning from the reperfusion time. Besides, iloprost group also received intraperitoneal iloprost of 25 ng/kg/min for one day as well. In hyperbaric oxygen group, 100% oxygen therapy under 2.5 atm pressure was applied during 80 minutes for three times a day in every 8 hours for the first two days followed by twice a day application in every 12 hours for the next 7 days.

Results: As anticipated, apoptotic index was found lower with statistical significance in control group compared to other ones ($p=0.000$). Hyperbaric oxygen therapy was found more effective than sham group with statistical significance ($p=0.000$). Besides, iloprost therapy was also detected more effective when compared to sham group ($p=0.000$). However, no statistically significant difference was noted between hyperbaric oxygen and iloprost groups ($p=0.514$).

Discussion: This is the pioneer study in which iloprost is evaluated in central retinal artery occlusion. Further studies with more subjects covering combined application of iloprost and hyperbaric oxygen are required for a more comprehensive interpretation. In conclusion, it can be postulated that iloprost is as effective as hyperbaric oxygen therapy against occlusion of central retinal artery.

Key Words: central retinal artery, hyperbaric oxygen treatment, iloprost, ischemia reperfusion injury



9.KAYNAKLAR:

1. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human. pp. 423-429, W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1993.
2. Spalton J David, Hitchings A Roger, Hunter A Paul. Atlas of Clinical Ophthalmology, Third Edition, pp 398-408 , Mosby,2004.
3. Kanski J.J.: Clinical Ophthalmology, In Retinal Vascular Disease, ed by Kanski J.J., Sixth Edition, p 606, 2007.
4. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. s. 161-166, Palme Yayıncılık, Ankara, 1989.
5. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company, 1994.
6. Albert DM, Jakobiec FA. Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company, 1994.
7. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004.
8. Flynn HW, et. al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
9. Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. pp. 1163-1176, Churchill Livingstone, London, 1980.
10. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 34-35, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
11. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 15-18, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.

- 12-Pınar Aydın, Yonca A Akova Temel Göz Hastalıkları Bölüm 1; s: 17.
- 13-ilhan B, Eldem B, Retina Fizyolojisi, Ret-Vit 1998;6;68-73
- 14-Karagül S, Periferik Retinanın Anatomisi, varyasyonları ve Muaynesi. Ret Vit 1995;3;15-9
- 15-Ovalı T. Fizyoloji Temel Göz Hastalıkları. Aydın P, Akova YA. Ankara ; Güneş kitabevi, 2001, 39-51
- 16-Schubert H.D. Structure and function of the neural retina. Yanoff M. and Duker J.S. ophthalmology second edition 2004, 771-5
- 17- Duker JS. Retinal Arterial Obstruction. In: Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. London, UK: Mosby Int. Ltd. 1999:17. 1-8
- 18-Bengisu Ü. Retina : Göz Hastalıkları, Ankara: Palme Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Sti. 4. Basım 1998:177-179
- 19-Brown GC. Retinal Arterial Occlusive Disease. In:Guyer DR, Yanuzzi LA, Chang S, Shields JA, Green WR. Retina-Vitreous-Macula. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999:271-283
- 20-Clinical Ophthalmology: A systematic approach -7th ed. Jack J Kanski .
- 21-Rodney HB. Vascular Occlusive Disease of the Retina. In: Easty DL, Sparrow JM. Oxford Textbook of Ophthalmology. New-York: Oxford University Press Inc. 1999:598-601
- 22-Destro M. Grgoudas E.S: Arterial occlusions. Principles and Practice of Ophthalmology. Ed: Albert D.M, Jakobiec F.A,W.B. Saunders Company, Philadelphia,

1994. Vol 2, Chap 53, 727-735

23-Ernest, J.T: Macrocirculation and Microcirculation Retina of the Retina Ed: Ogden T.E. ,C.V. Mosby Company, St. Louis, 1989, Vol. 1,65-68

24-Cohen R.G. , Hedges T.R. , Duker J.S. : Central Retinal Artery Occlusion in a child with T-cell Lymphoma . Am. J. Ophthalmol 1995;120:118-120

25-Wallace R.T. , Brown G.C. , Benson W, Sivalingham A. : Sudden Retinal Manifestations of Intranasal Cocaine and Methamphetamine Abuse . Am.J. ophthalmol. 1992;114:158-160

26-Kachmarky M.M., Trimble S.N., Gieser R.G. :Cilioretinal artery Occlusion in Sickle Cell Traid and Rheumatoid Arthritis. Retina 1995;15:501-04

27-Greven C.M., Slusher M. Weaver R.G. :Retinal Arterial Occlusions in Young Adults. Am. J. Ophthalmol. 1995;120:776-83

28-Delaney W.V.Jr. : Ocular Vascular Disease : In-office Primary Care Diagnosis. Geriatrics 1993;48(Feb):60-9

29-Hedges T.R., Giliberti O.L., Magargal L.E : Intravenous digital subtraction angiography and it's role in ocular vascular disease. Arch. 1985;103 :666-69

30- Hayreh SS, Podhajsky P, Ocular Neovascularization With Retinal Vascular Occlusion. Arch. Ophthalmol. 1982;100;1585-96

31-Hayreh SS. , Kolder H.F., Neingeist T.A. : Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time . Ophthalmology 1980 ; 87: 75-8

- 32-Williamson T.H. Harrşs A. : Color doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. Surv. Ophthalmol. 1996 ; 40: 255-67
- 33-Ozdek Ş., Akpek S., Gürelik G., Göl B., Ilgıt E.,Hasanreisoglu B. , Akut santral retinal arter tıkanıklalarında selektif intraarteriel fibrinolitik tedavi, Ret-Vit 2003; 11:30-35
- 34- Hayreh SS: Retinal arterial occlusion with LIF using rTPA. Ophthalmology 1999;106:1236-8.
- 35- Sharma S, Brown GC: Retinal artery obstruction. In Retina 3rd edition, Ryan SJ ed. St. Louis, Mosby, Chapter 74,;2001:p1350-1367.
- 36- Atebara NH, Brown GC, Cater J. Efficacy of anterior chamber paracentesis and carbogen in treating acute nonarteritic central retinal arter occlusion. Ophthalmology, 1995;102:2029-35.
- 37- Neubauer AS, Mueller AJ, Schriever S, et al: Minimally invasive therapy for clinically complete central retinal artery occlusion--results and meta- analysis of literature. Klin Monatsbl Augenheilkd 2000; 217:30-6.
- 38- Yiğit U, Erdenöz S, Uslu U, Oba E, Cumbul A, Cağatay H, Aktaş S, Eskicoğlu E. An immunohistochemical analysis of the neuroprotective effects of memantine, hyperbaric oxygen therapy, and brimonidine after acute ischemia reperfusion injury. Mol Vis. 2011 Apr 26;17:1024-33.
- 39-Li H.K. , Dejean B.J. , Tong R.A. :Reversal of visual loss with hyperbaric oxygen treatment in a patient with Susac syndrome . Ophthalmology 1996 :103;2091-8
- 40- Saraçel M, Özen H, Özçelik UT. Karbon monoksit zehirlenmesi. Katký Pediatri

Dergisi 1990; 11: 327-333.

41- Tomaszewski C. Carbon monokside. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies (5th ed). Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1994: 1199-1210.

42- Ernst A, Zýbrak J. Carbon monoxide poisoning. *New Engl J Med* 1998; 339: 1603-1608.

43- Hampson NB. Hyperbaric oxygen therapy: 1999 Comittee Report. Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1999.

44- Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA*. 1990 Apr 25;263(16):2216-20.

45- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5.

46- Kadowitz PJ, Chapnick B, Feigen LP, Hyman AL, Nelson PK, Spannhake EW. Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PGI₂. *J Appl Physiol* 1978;45:408-13.

47- Mulvin D, Jones K, Howard R, Grosso M, Repine J, Johnston M. The effect of prostacyclin as a constituent of a preservation solution in protecting lungs from ischemic injury because of its vasodilatory properties. *Transplantation* 1990;49:828-830.

48- Grant SM et al, 'Iloprost ' a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic

properties and therapeutic potential in peripheral vascular disease in myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures IN: *Drugs* 1992;2001:883-924.

49- Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:61-8.

50- Belch JJ. Effect of iloprost (ZK 36374) on white cell behaviour IN: *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*, Gryglewski RJ and Stock G, Berlin- Heidelberg, Springer-Verlag 1987, 97-102.

51- Lowe G. *Critical Ischemia* 1991;1:11-23.

52- Stürzebecher CS. Effects of iloprost on platelet activation in vitro IN: *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*, Gryglewski RJ and Stock G, Berlin- Heidelberg, Springer-Verlag 1987, 39-45.

53- Dormandy J. The mode of action of iloprost in critical limb ischemia IN: *The pathophysiology of critical limb ischemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost*, Dormandy J, London, Royal Society of Medicine Services Ltd, 1989.

54- Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, Diehm C, Dorrlor J, Franke CS, Gruss JD. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leuko Essent Fatty Acids* 1993;49:573-8.

- 55- Schuller-Petrovic S, Siedler S, Kern T, Meinhart J, Schmidt K, Brunner F. Imbalance between the endothelial cell-derived contracting factors prostacyclin and angiotensin II and nitric oxide/cyclic GMP in human primary varicosis. *Br J Pharmacol* 1997;144:772-8.
- 56- Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, Steen VD, Varga J, Jimenes S, Mayes M. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
- 57- Dellinger RP. Current therapy for sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:495-509.
- 58- Levin M, Nakhoul F, Keidar Z, Green J. Acute oliguric renal failure associated with unilateral renal embolism: a successful treatment with iloprost. *Am J Nephrol* 1998;18:444-7.
- 59- Groechenig E. Treatment of frostbite with iloprost. *Lancet* 1994;344:1152-3.
- 35- Samuel I, Bishop CC, Jamieson CW. Accidental intra-arterial drug injection successfully treated with iloprost. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:93-4.
- 60- Mackworth-Young CG, Melia WM, Harris EN, Gharavi AE, Sivathondan Y, Derue G, Sherlock S, Hughes GR. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *J Hepatol* 1996;3:83-6.
- 61- Mazzone A, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, Canale C, Cusa C, Ricevuti G. Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischemic diseases: in vivo

evidence for down-regulation of alpha M beta 2 integrin. *Eur J Clin Invest* 1996;26:860-6.

62-Jones DK, Higgenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987;57:270-8.

63-Watkins WD, Peterson MB, Crone RK, Shannon DC, Levine L. Prostacyclin and prostaglandin E1 for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *N Engl J Med* 1980;306:1326-31.

64- Higgenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet*. 1984 12;1(8385):1046-7.

65- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Graoves BM, Tapson F, Bourge RC, Brundage BH for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.

66-McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.

67- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.

68- Black JM, Denton CP. In *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders* [Eds] van de

Putte LBA, et al. 1997;26:495-531.

69- C.F Opitz, R Wensel, M Bettmann, R Schaffarczyk, M Linscheid' R ,Hetzer,R Ewert. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation.*European Heart Journal*.2003;49:1076-1080.

70-Fattouch K,Sbraga F, Bianco G, Speziale G,Gucciardo M. Inhaled prostacyclin, nitrorusside in pulmoner hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005;20:171-6.

71- Blair NP, Shaw W.E, Dunn R, Tsukahara Y, Floro C, Rusin M.M, Limitation of retinal injury by vitreoperfusion initiated after onset of ischemia, *Arch ophthalmol*. 1991;109: 113-18

72-Gaydar V, Ezrachi D, Dratviman-storobinsky O, Hofstetter S, Avraham-Lubin BC, Goldberg-Cohen N, Reduction of Apoptosis in ischemic retinas of two mouse models using hyperbaric oxygen treatment, *Invest ophthalmol Vis Sci* 2011 Sep 29;52(10): 7514-22

73-Weiss JN, Hyperbaric oxygen treatment of retinal artery occlusion , *Undersea Hyperb Med* 2010 May-jun : 37(3):167-72

74- Nogay HA, Cimþit M, Bürümcek E: Retinal arter oklüzyonlarında Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi: *TOD* 28. Ulusal Kong.Blt, 1994; 2: 608-610

- 75 - Mustafa USLU, Volkan KILINÇOĞLU, Serdar TOKER, Ali Murat KALENDER, Ali DOĞAN, Ahmet SEBIK, Sıçanlarda travmatik ayak ödeminin tedavisinde iloprost ve diklofenak sodyumun karşılaştırılması, *Acta Orthop Traumatol Turc* 2010;44(6):484-491
- 76- Walid Habre, Gergely Albu, Tibor Z Janosi, Fabienne Fontao, Britta S von Ungern-Sternberg , Maurice Beghetti and Ferenc Petak , Prevention of bronchial hyperreactivity in a rat model of precapillary pulmonary hypertension, *Respiratory Research* 2011
- 77- Caliskan A1, Yavuz C, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Demirtas S, Mavitas B., Iloprost reduces myocardial edema in a rat model of myocardial ischemia reperfusion. *Perfusion*. 2014 May;29(3):260-4
- 78- Ş Bozok, G İlhan, Y Yılmaz, Z Dökümcü, L Tumkaya, H Karamustafa, S Ozan Karakisi, Ş Ergene and E Şener, Protective effects of hyperbaric oxygen and iloprost on ischemia/reperfusion-induced lung injury in a rabbit model, *European Journal of Medical Research* 2012
- 79- Kazuaki Nishijima, Junichi Kiryu, Akitaka Tsujikawa, Megumi Honjo, Atsushi Nonaka, Kenji Yamashiro, Hidenobu Tanihara, Shinichiro J. Tojo, Yuichiro Ogura, and Yoshihito Honda, In Vivo Evaluation of Platelet–Endothelial Interactions after Transient Retinal Ischemia, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, August 2001, Vol. 42
- 80-Arslan M, Donmez T, Erer D, Tatar T, Comu FM, Alkan M. Effect of iloprost on erythrocyte deformability in rat's lower extremity undergoing an ischemia reperfusion injury. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(4):189-91
- 81- İlhan G, Aksun M, Ozpak B, Guneş T, Bozok S, Durakoglugil ME, Tumkaya L,

Gurbuz A, The Effect of combined hyperbaric oxygen and iloprost treatment on the prevention of spinal cord ischaemia-reperfusion injury : an experimental study, *Eur J. Cardiothorac Surg.* 2013 Nov;44(5):e332-40

82- Attar A1, Tuna H, Ugur HC, Sargon MF, Egemen N., Effects of iloprost on vasospasm after experimental spinal cord injury: an electron and light microscopic study. *Neurol Res.* 2001 Dec;23(8):843-50

83- Silistreli E1, Kabakci B, Yilmaz E, Sonmez A, Erdal C, Karabay O, Catalyurek H, Canda S, Acikel U., Early protective effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, during spinal cord ischemia in a rabbit model. *Heart Vessels.* 2005 Mar;20(2):66-71.

84- Michele Meloni, Mario Torrazza, Roberto Ledda, Effectiveness of therapy with iloprost in hand–arm vibration syndrome , *Occupational Medicine* 2004;54:261–264

85- Veroux P, Veroux M, Macarone M, Bonanno MG, Tumminelli MG, Efficacy of a novel method of intravenous infusion of the prostaglandin analogue iloprost for the treatment of lower-limb critical ischemia: An open-label, nonrandomized study in two cohorts, *Curr Ther Res Clin Exp.* 2004 May;65(3):255-65

86- M Beghetti, M Berner, P C Rimensberger , Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion , *Heart* 2001;86:e10

87- de Donato G1, Gussoni G, de Donato G, Cao P, Setacci C, Pratesi C, Mazzone A, Ferrari M, Veglia F, Bonizzoni E, Settembrini P, Ebner H, Martino A, Palombo D; Ilail Study Group, Acute limb ischemia in elderly patients: can iloprost be useful as an

adjuvant to surgery? Results from the ILAILL study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Aug;34(2):194-8. Epub 2007 Apr 11.

88- Jiménez-Gallo D, Albarrán-Planelles C, Arjona-Aguilera C, Blanco-Sánchez G, Rodríguez-Mateos ME, Linares-Barrios M. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with high-potency vasodilators. *Dermatol Ther.* 2015 Feb 3. doi: 10.1111/dth.12207

89- Cevirme D, Aksoy E, Gül YG, Erdem H, Adademir T, Köksal C, Bozkurt K. Intravenous iloprost for treatment of critical limb ischemia in patients unsuitable for revascularization. *Vascular.* 2014 Oct 14.

90- Cha KS, Cho KI, Seo JS, Choi JH, Park YH, Yang DH, Hong GR, Kim DS. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013 Dec 1;112(11):1834-9

91- Elinav E1, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ.* 2002 Feb 2;324(7332):268-9.

92- Perrier E, Quiniou G, Godreuil C, Geffroy S, Naoum E, Carlioz R. Vasoplegic shock and myocardial infarction during administration of iloprost. *Presse Med.* 2005 Apr 23;34(8):585-6.

93-Gundersen HJ1, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*. 1988 May;96(5):379-94.

