

Proliferatif Vitreo-Retinopati Patobioloji ve Sınıflama

Remzi AVCI¹

1-Tanım

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) terimi ilk defa 1983 yılında Amerikan Retina Birimi Terminoloji Komitesi tarafından kullanılmıştır.¹ Daha önceleri ise aynı tablo pasif vitreus retraksiyonu,² pasif preretinal retraksiyon,³ pasif perietinal proliferasyon⁴ gibi değişik şekillerde adlandırılmıştır.

PVR iç limitan membrandaki bir defekt veya tam kat bir retina yırtığı sonucu glial hücreler ve pigment epitel hücrelerinin(RPE) retinanın iç ve dış yüzeyinde ve aynı zamanda vitreus boşluğunda çoğalmaları ve hücrel kontraktıl membranları oluşturmaları neticesinde total retina dekolmanına kadar bir seri patolojik gelişmeleri içeren bir tablodur.

2-Epiretinal membranlar:

Epiretinal membranların oluşumunda birçok değişik patolojik karakterde hastalık rol oynamaktadır. Foos bu membranları iki gruba ayırmıştır.⁵

1- Nonvasküler proliferatif vitreoretinopati:

Bu grup geniş bir spekturum içinde dağılan birçok patolojiyi içermektedir. Bu spekturumun bir ucunda basit epiretinal membran, selofan retinopati veya makuler pucker gibi isimlerle bilinen tablo, diğer ucundada kompleks epiretinal membran olarak isimlendirilen ve PVR`da gözlediğimiz sabit retinal foldlar ve traksiyon retina dekolmanına neden olan membranlar yer alır. Bu gruptaki membranların tümünün özelliği nonvasküler olmalarıdır.

2-Vazoproliferatif retinopati:

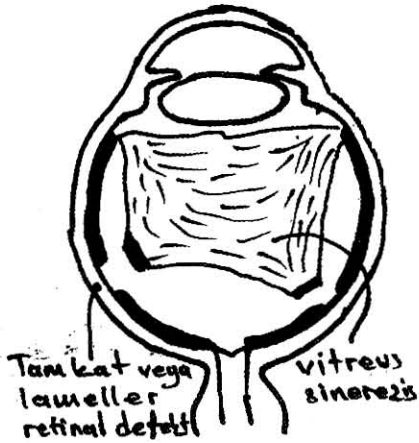
Bu grup membranlar sıklıkla proliferatif diabetik retinopati, Eales hastalığı, Prematurite retinopatisi, Retinal ven oklüzyonları Vitreus hemorajisi Penetran yaralanmalar, intraokuler enflamasyonlar da görülür. Nonvasküler proliferatif vitreoretinopatinin aksine bu membranlar retinadaki bir iskemi sonucunda oluşurlar ve vaskülarize membranlardır.

Epiretinal membranların oluşumunda hücre proliferasyonunun ve kontraktıl özelliğın nasıl oluştuğú hangi hücrelerin ne oranda rol aldığđ, bu membranların iskeletinin oluşumunda hangi yapıların rol oynadđđını belirleyen patobiolojik süreç henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

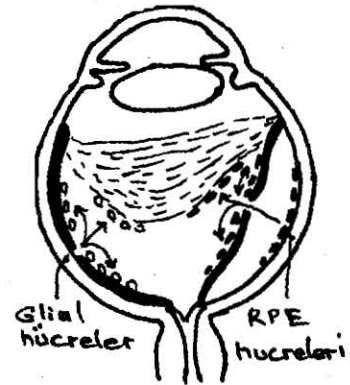
3-PVR`da rol oynayan hücrelerin vitreus ortamına geçişi:

Genellikle vitreus yaşlanmasıyla başlayan posterior vitreus dekolmanı (PVD) sırasında, retina iç limitan membranı ile vitreus hyaloid zarı arasında doğal veya patolojik olarak oluşan sıkı yapışıklık bölgelerinde, traksiyon sonucu retinada lameller veya tam kat defekler meydana gelir.⁶ Lameller defeklerden glial hücreler, tam kat defeklerden hem glial hemde RPE hücreleri vitreus boşluğuna geçerek belkide bu defekleri tamir etmek amacı ile çoğalmaya başlarlar.⁶ Fakat bu çoğalma sadece retina iç yüzeyinde değil retina arkayüzeyinde ve vitreus boşluğunda da kontrolsüz bir şekilde devam eder. Daha sonraki aşamada ise hücrel membranların oluşumu gündeme gelir (Şek-1). Bu hücrelerin vitreus boşluğuna geçerek burda ve retina yüzeylerinde çoğalmaya başlaması için retinada iç limitan membranındaki bütünlüğün bozulmasından

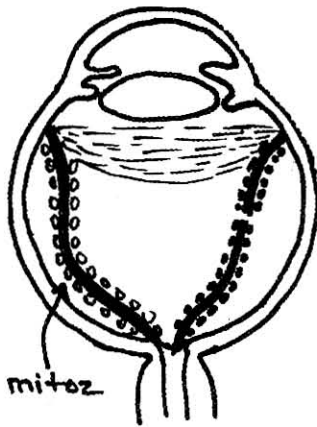
¹ Yard Doç Dr, Uludağ ÜTF Göz Hastalıkları ABD



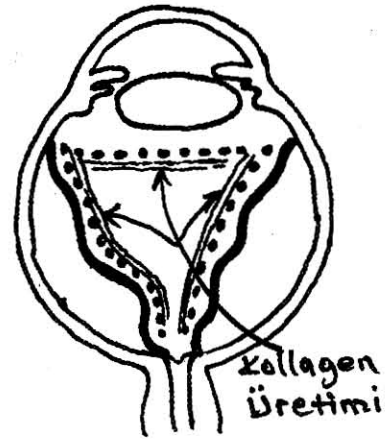
Şek-1: Proliferatif vitreoretinopatinin oluşmasındaki aşamalar: a- Retinal defekt,



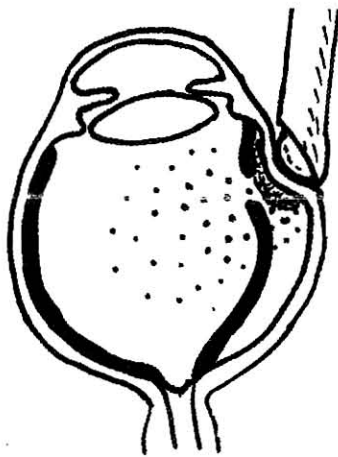
Şek-1b: RPE ve Glial hücrelerin retina yüzeylerine ve vitreusa migrasyonu



Şek-1 c: Proliferasyon,

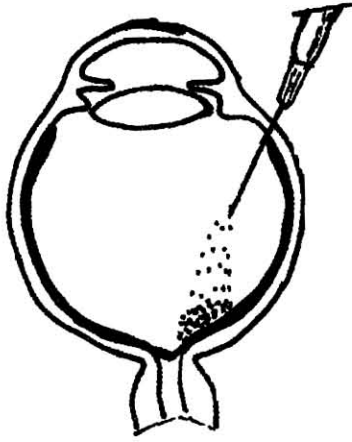


Şek-1 d: Kollagen üretimi ve membranların oluşması



Şek-2: Kryo uygulaması canlı RPE hücrelerinin vitreus ortamına dağılmasını hızlandırır

am kat retina yırtığına kadar giden bir defektin olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda retinal yırtığın büyüklüğü ile vitreusa dağılan hücre yoğunluğu arasında bir ilişki bulunmuştur.⁷ RPE hücrelerinin retinal yırtık sırasında fleb ayrılırken onunla birlikte yerlerinden ayrıldıkları ve vitreusa dağıldıkları savunulmaktadır.⁴ Ayrıca dekolman cerrahisi sırasında yırtık bölgesine uygulanan transskleral kryo ile bu hücrelerin vitreusa dağılımının artırıldığı gösterilmiştir.^{8,9} (Şek.2) Yine deneysel bir çalışmada dekolman ameliyatı sırasında önce indentasyon sonra kryo uygulanan grupta önce kryo sonra indentasyon uygulanan gruba göre vitreustaki RPE hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark bu-



Şek 3a: RPE hücrelerinin vitreus ortamındaki dağılımında gravitenin etkisi: a- Hücreler tavana bakış pozisyonunda yatıldığında makulada toplanmaktadır

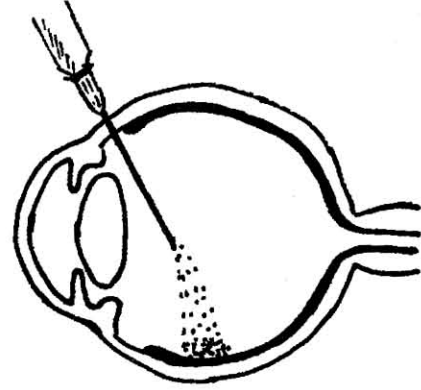
lunmuştur. Önce kryo uygulaması ile vitreusa dağılan hücre yoğunluğunda artma gözlenmiştir.¹⁰ Bundan dolayı yazarlar dekolman cerrahisinde önce indentasyon yapılacak yırtığın ağzı tıkanıp kryo yapılmasını ve tekrarlayıcı kryo uygulamalarından kaçınılmasını savunmaktadırlar.

Genelde yırtığın üst kadranslarda olduğu gözlerde bile PVR alt yarıda gelişmektedir.¹¹ Vitreusa geçen RPE hücreleri gravite nedeniyle aşağı doğru çökmekte bundan dolayı genelde patolojik süreç alt yarıda başlamaktadır. Enükle edilmiş ve canlı domuz gözlerinde radyoaktif işaretli RPE hücrelerinin intravitreal enjeksiyonu ile yapılan deneysel çalışmada hücrelerin göz içersindeki dağılımında gravitenin rolü gösterilmiştir.¹² (Şek-3). Bu çalışmada tavana bakış pozisyonunda hücrelerin makuler bölgede karşıya bakış pozisyonunda ise alt yarıda retina önünde toplandığı gözlenmiştir.

4-PVR membranlarının komponentleri :

Yapılan morfolojik ve ultrastrüktürel çalışmalarda PVR membranlarında aşağıdaki hücreler saptanmıştır.

- RPE hücreleri
- Glial hücreler
- Fibroblast benzeri hücreler
- Makrofajlar.¹³⁻¹⁶



Şek 3b: RPE hücrelerinin vitreus ortamındaki dağılımında gravitenin etkisi: b- karşıya bakış pozisyonunda ise aşağı retina da toplanmaktadır.

İmmunohistokimyasal çalışmalarda da bu hücrelerin varlığı doğrulanmıştır.^{17,18} PVR membranları hücrelerin yanısıra ekstraoküler matriks komponentlerini de içermektedir. Bu membranların genellikle Kollagen tip I, tip III, fibronektin,¹⁹⁻²² son çalışmalarda elde edilen bilgilere göre de vitronektin²³ ve trombospodin^{24,25} içerdikleri gösterilmiştir.

Bu farklı komponentlerin belirlenmesine karşın patogeneze hala açıklık kazanmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu konuda çok az şeyin bilindiğini ve bu patolojik sürecin birçok etkileşim ve karmaşıklıklar içerdiğini göstermiştir. Bu karmaşık patobiyolojik sürecin oluşmasında hücrelerin sırasıyla; migrasyon, edezyon, proliferasyon, sentez ve kontraksiyon özelliklerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir.^{14,26}

5-Ekstraselüler matriksin hücre morfolojisi ve davranışları üzerindeki rolü

Ekstraselüler matriksin (Vitreus ta bunlardan birisi) hücre morfolojisi ve davranışları üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.²⁷ RPE hücrelerinin normalde bir yüzü bruch membranı diğer yüzü ise interfotoreseptör matriks (IPM) ile komşudur. IPM vitreusa göre çok farklı ekstraselüler matriks elemanlarına sahiptir. Bundan dolayı vitreusun RPE hücre morfolojisi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. RPE hücrelerinin vitreusla

karşılaşması sonucunda bir kaç saat içinde epitelyal hücre şeklinden fibroblast benzeri hücreye dönüştüğü gözlenmiştir.²⁸ Yine birçok çalışmada PVR`lı gözlerden alınan kontraktıl membranlar içindeki RPE hücrelerinin fibroblast benzeri şekil aldığı gösterilmiştir.

Bu dönüşüm vitreus içindeki bazı komponentler tarafından uyarılmaktadır. Bunlardan birisi vitreusun yapıtaşı olan kollogendir.²⁸ Diğeri ise bir serum komponenti olan fibrindir.²⁹ Fibrin de RPE hücreleri üzerinde kollagene benzer etki göstermektedir. Aşırı kryo uygulaması ile kan-retina bariyerinin bozulup serum kaynaklı fibrinin vitreusa geçmesi sonucu veya vitreus hemorajisi sonrası⁶ PVR insidansının artmasında bunu desteklemektedir.

6-RPE hücre davranışlarını etkileyen diğer faktörler:

Vitreus ortamına dağılan RPE hücreleri bundan sonra kendileri için kemoatraktan özellik gösteren ve vitreus ortamında bulunan maddelerin konsantrasyon gradienti yönünde ortamdaki kollagen lifler boyunca migrasyon gösterirler.³⁰ Bu hücreler için kemoatraktan özellik gösteren maddeler ise çeşitli yollarla vitreusa giren serum komponentleridir. Bu komponentler bahsedildiği üzere vitreus hemorajisi veya kryo sonrası kan-retina bariyerinin bozulması sonucu vitreus ortamına girerler.⁶ Bu serum komponentlerinden fibronektin^{30,31} ve Platelet derived growth Factor (PDGF)³² migrasyondan sorumlu iki kemoatraktan madde olarak gösterilmiştir. Fibronektin sadece kemoatraktan rol oynamakla kalmaz aynı zamanda RPE hücrelerinin ortamdaki ekstraselüler matriks komponentlerinden kollagen ve hyaluronik asite bağlanmasında köprü görevi de görmektedir.³³ Ayrıca PVR`lı gözlerden çıkarılan membranların fibronektin karşıtı antikolarla boyandığı da gösterilmiş ve bu durumda fibronektinin daha sonra oluşan bu membranlarda integral komponenti oluşturduğu düşünülmüştür.¹⁹

7-PVR` da etken hücre tipleri :

PVR membranlarında RPE hücreleri yanı sıra Glial hücreler, fibroblast benzeri hücreler ve makrofajların da olduğu göz-

terilmiştir.¹³⁻¹⁶ Yapılan çalışmalar RPE hücrelerin astrositler için kemoatraktanlar salgıladıklarını göstermiştir.³⁴ Ayrıca RPE hücreleri Transforming Growth Faktör - B isimli madde salgılamakta ve bu madde kollagen, fibronektin sentezi yanı sıra fibroblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu uyarmakta^{35,36} ve aynı zamanda monositler için kemoatraktan rol oynamaktadır.³⁷

Özetle RPE hücreleri retinal yırtık veya dekolman oluşumu sırasında vitreusa dağılmakta. Kryo ve benzeri retinopeksi yöntemleri ile kan-retina bariyerinin bozulması sonucu ortama geçen serum komponentleri RPE hücrelerinin ortama daha fazla migrasyonuna neden olmaktadır. Bu RPE hücreleri daha sonra fibroblast benzeri hücrelere dönüşmekte, RPE hücrelerinin salgıladığı faktörler monositlerin ve astrositlerin ortama migrasyonuna neden olmakta ve aynı zamanda ortama daha çok RPE hücresi ve fibroblast gelmesine ve bunların ortamda proliferasyonunu sağlayan fibronektin ve kollagen üretimini artırmaktadır. Sonuçta RPE hücreleri kollagen lifler boyunca gösterdikleri migrasyon sırasında kontraksiyonada neden olarak gerçek PVR tablosunu oluşturmaktadır.

Fibroblast benzeri hücreler değişmez bir şekilde PVR membranlarında bulunmaktadır. Bu hücrelerin orjininin daha öncede belirtildiği RPE hücreleri olduğu düşünülmektedir.²⁸

Retinal glial hücrelerin makuler pucker gibi epiretinal membran oluşmasında rol oynayan başlıca hücre olduğu gösterilmiştir.^{13,38-40} Bunlar basit membran olarak değerlendirilmektedir. PVR membranları ise bu spektrumun diğer ucunda yer alıp kompleks membran olarak isimlendirilmektedir. Glial hücrelerin bu kompleks membranlarda da bulunduğu gösterilmiştir.^{13-16,41} Glial hücrelerin çeşitli stimuluslar nedeniyle iç limitan membrandaki yırtıklardan vitreusa ve retina iç yüzüne migrasyon gösterdikleri ve burda çoğaldıkları bilinmektedir.¹⁶ Bunun yanı sıra iç limitan membranda defekt olmadığı durumlarda da intraokuler enflamatuar mediatörlere cevap olarak aktif bir şekilde glial hücrelerin iç limitan membranı geçebilecekleride düşünülmüştür.¹⁷ Ayrıca RPE hücre kültürlerinden salgılanan faktörlerin glial hücreleri atrakte ettiği gösterilmiştir.⁴¹

Glial hücrelerin salgıladığı faktörlerin ise RPE hücreleri ve fibroblastlar için mitojenik etki yarattığı gözlenmiştir.⁴² Yapılan hem in-vivo^{43,44} hemde invitro⁴⁵ çalışmalarda glial hücrelerin kontraksiyon özelliklerinin olmadığı saptanmıştır. Fakat bu hücreler kollagen ve fibronektin salgılayarak kontraksiyona dolaylı yoldan yardımcı olmaktadır.^{46,47,22}

Makrofajların orjini ise hala spekülasyonlarla doludur. Glor⁴⁸ travmalardan sonra vitrede yer alan makrofajların çoğunun damarsal kaynaklı olduğunu ve bunların korpus siliare ve koroid yoluyla geldiklerini göstermiştir. Ayrıca hyalosit veya diğer doku makrofajlarının vitreustaki makrofajların kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁶ Son zamanlarda ise retinal mikroglial hücrelerin PVR da rol oynayan major fagositik hücreler olduğu savunulmaktadır.⁴⁹ Makrofajlar fagositoz özelliklerinden daha önemli olarak PVR da diğer hücrelerin davranış ve fonksiyonlarını düzenleyen maddeler salgırlar. Bu maddeler; fibroblast proliferasyonunu artırır, fibroblast ve diğer hücrelerin ekstraselüler matriks proteinlerini salgılamalarını kontrol eder.⁵⁰ Yine retinal yırtık sonrası glial hücre proliferasyonunun makrofajlarla ilgili olduğu, bu makrofajların kaybolması ile bu proliferasyonun durduğu gözlenmiştir.⁵¹ Makrofajların tek başına kontraksiyon özelliği yoktur.⁴⁵ Ayrıca bu hücrelerin eski çalışmalarda ileri sürüldüğü gibi fibroblast benzeri hücrelere dönüştüğünü gösteren herhangi bir delil de bulunamamıştır.⁵²

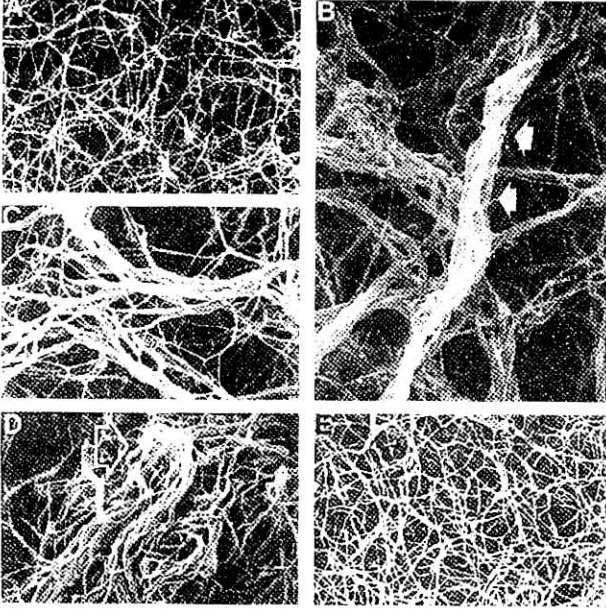
8-Vitreus ortamındaki hücresel kollagen matriksin kontraksiyonu :

Önceleri bu membranların bir grup kas hücresi gibi kasılabilen hücrelerden oluştuğu sanılıyordu.²⁶ Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar vitreusta proliferere olmuş hücrelerle dolu bu kollagen matriksin bundan çok farklı bir mekanizma ile kontraksiyon oluşturduğunu göstermektedir.^{53,54}

Kontraksiyonun oluşması için ortamda hücre ve kollajenin birlikte bulunması önemlidir. Hücrelerin olmadığı ortam da kollagen matrix kesinlikle küçülmemektedir.⁵⁴ Kont-

raksiyon, hücreler aracılığı ile matriksteki kollagen fibrillerin birbirlerine daha yakın hale getirilerek sıvı kısmın dışarı atılması olarak düşünülmektedir.⁵⁴ Diğer bir deyişle kollagen liflere fibronektin aracılığı ile bağlanan hücreler kemoatraktanların konsantrasyon gradienti boyunca göç ederken bu lifleri birbirlerine doğru çekmekte, yaklaştırmakta yani bu liflerin reorganizasyonuna, bir araya gelerek bantlar oluşturmalarına neden olmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁸ Eğer bu kollagen lifler bir uçlarından retinaya tutunmuş durumda iseler o zaman retinada çekintiye uğramaktadır. Kontraksiyonun olması için hücreler arası direk teması gerek yoktur. Hücreler bireysel çalışırlar. Kontraksiyonun son aşamalarında bile hücrelerin birbirlerinden izole oldukları gösterilmiştir. Önemli olan hücrelerin etrafındaki kollajene teması ve migrasyon sırasında liflerin yeniden şekillenmesi, birbirlerine daha yaklaşmalarıdır. Çevrelerindeki kollajeni reorganize etme kapasitesi olmayan hücrelerin kontraksiyon kapasiteside yoktur. (retinal glial hücreler gibi).⁵⁴ Skleral fibroblastlar (SF) ve RPE hücrelerin ise bireysel olarak bu reorganizasyonu sağladıkları gözlenmiştir.⁵⁴ Ayrıca ortamdaki hücre sayısı kontraksiyon hızı ve miktarını belirlemektedir.⁵⁴ Hücre sayısı ile orantılı olarak kontraksiyon hızı da artmaktadır.

Ank Mazure⁵⁴ in vitro ortamda kollagen matriks ortamına skleral fibroblast, RPE ve Retinal glial hücreleri (RGH) ayrı ayrı ekerek yaptığı scanning elektron mikroskopik çalışmada hücre ekilmemiş ortamda kollagen lifler homojen olarak dağılmış durumda iken SF ve RPE hücrelerinin ekildiği ortamda birinci günde kollagen liflerde hücrelerin reorganizasyonu sonucu yer yer bir araya toplanıp bant şeklinde görüntülerin oluştuğunu gözlemiştir. RGH'lerin ekildiği ortamda ise 7. gün de bile kollagen liflerde herhangi bir reorganizasyon gözlenmemiştir (Şek-4). Differential Interference Contrast (DIC) mikrofotografisi de ise birinci günde fibroblastlar çevresinde ve hücreler arası kollagen bantların ışınal şekilde belli alanlarda toplanarak reorganizasyon gösterdiği buna karşılık RGH ortamında 7. günde bile buna benzer bir reorganizasyon gözlenmediği saptanmıştır (Şek-5). Bu çalışmada ortaya çıktığı gibi fibroblast ve RPE hücreleri bu yolla kontraksiyon



Şek 4: Kollagen matris ortamında hücreler tarafından kollagen liflerin reorganizasyonunun Scanning Elektron Mikroskopi ile görüntülenmesi:

A- Hücreden yoksun ortamda kollagen liflerin homojen dağılımı.

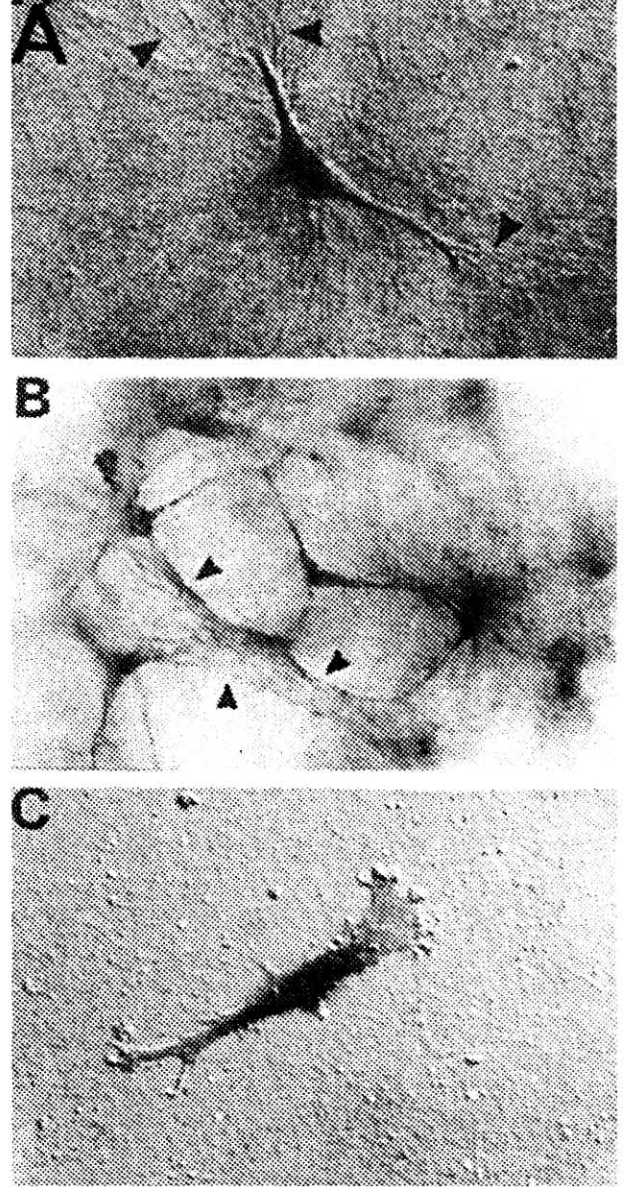
B,C- Hücre ekiminin birinci gününde skleral fibroblastların(B) ve RPE hücrelerinin (C) bulunduğu ortamda biraraya toplanmış kollagen liflerin oluşturduğu demetler görülmektedir.

D- Hücre ekiminin 7. gününde skleral fibroblastların olduğu ortamda kollagen liflerin dahada kompakt bir hal aldığı gözlenmektedir.

E- Retinal glial hücrelerin ekildiği ortamda ise kollagen liflerin organizasyonunda 7. günde bile çok az değişikliklerin olduğu gözlenmektedir. (Mazure A, Tez çalışması, pp-80).

özelliği göstermekte RGH ler ise reorganizasyon kapasiteleri olmadığından kontraksiyona neden olamamaktadır.

Bir retinal yırtık sonrası gelişen ve sonuçta bütün kadrantlarda sabit retinal katlantıların olduğu total retina dekolmanını düşünürsek, buradaki patolojik gelişmeyi baştan sona yelkenin iplerini çekerek yelkenini kat kat toplayan bir denizciye benzetebiliriz. Aynı şekilde üzerine kollagen liflerin tutunduğu retinada da bu liflere fibronektinler aracılığı ile bağlanan RPE ve fibroblast benzeri hücreler tarafından çekilmesiyle kat kat kıvrımlar oluşmakta ve sonuçta sabit retinal foldların olduğu total traksiyoner retina dekolmanı oluşmaktadır.^{54,59} Bu patolojik süreci Şek 6 daki gibi şematize etmek mümkündür.

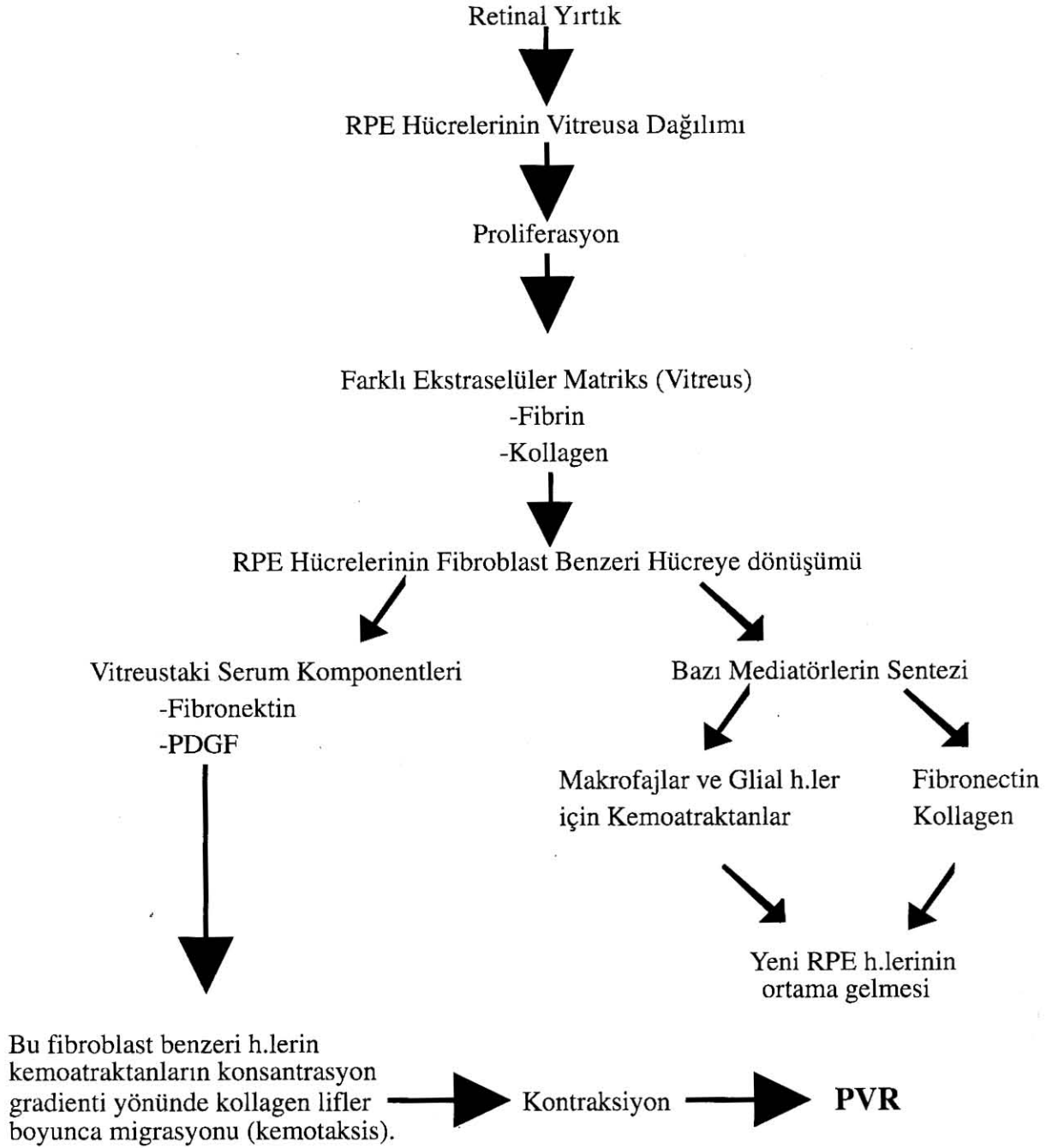


Şek 5: Differential Interference Contrast (DIC) mikroskopide kollagen matrisi içindeki hücrelerin görüntülenmesi:

A- Hücre ekiminin birinci gününde izole bir fibroblastın görüntüsü; Hücrenin etrafında kollagen liflerin radial şekildeki organizasyonu gözlenmektedir.

B- 7. günde fibroblast hücreleri arasında uzanan onları birbirine bağlayan kollagen liflerin oluşturduğu ağ görülmektedir.

C- Retinal glial hücrenin olduğu ortamda ise 7. günde bile hücreyi çevreleyen kollagen liflerde hiçbir bozulma bir reorganizasyon belirtisi gözlenmemektedir. (Mazure A, Tez çalışması, pp-85).

Fig-6: Proliferatif Vitreoretinopatinin Patobiolojisi

Tablo-1

1983`te Retina Sosyetesini Terminoloji Komitesi tarafından yapılan PVR sınıflaması

Grade	Adı	Klinik Bulgular
A	Hafif	Vitreusta bulanıklık Pigment dispersiyonu
B	Orta	Retina iç yüzünde buruşukluk Yırtık kenarının içe kıvrılması Damarlarda tortiosite Retinanın sertleşmesi
C	Belirgin	Tam Kat sabit retinal kıvrımlar
C1		Bir kadranda
C2		İki kadranda
C3		Üç kadranda
D	İleri	Dört kadranda sabit retinal kıvrımlar
D1		Açık huni
D2		Dar huni
D3		Kapalı huni

Tablo-2

1991`de Machemer ve ark. tarafından yapılmış olan PVR sınıflaması

Grade	Özellikler
A :	Vitreusta bulanıklık Vitreusta özellikle inferiör retinada pigment kümelenmeleri
B :	Retina iç yüzeyinde buruşukluk Retinal sertlik Damarlarda tortiosite artımı Yırtık kenarlarının kıvrılması Vitreus mobilitesinde azalma
C :	Tamkat retinal kıvrımların başladığı dönem
C p 1-12:	Ekvator arkasındaki kısım (p: Posterior); Bu bölgede fokal, diffüz veya sirkumferensiyel tam kat foldlar, subretinal bantlar
C a 1-12:	-Ekvatorun önündeki kısım (a: anterior) Bu bölgede fokal, diffüz veya sirkumferensiyel tam kat kıvrımlar, subretinal bantlar, öne yer değiştirme, içinde bantların bulunduğu kondanse vitreus

Tablo-3

Grade-C PVR`nin kontraksiyon tiplerine göre sınıflandırılması

Tip	Ekvatora göre Lokalizasyon	Özellikler
1. Fokal	Posterior	Ekvator arkasında bir starfold
2. Diffüze	posterior	Ekvator arkasında birleşik birçok starfold'lar, Optik sinir görülmeyebilir.
3. Subretinal	Posterior/ anterior	Retina altı proliferasyon : Disk yakınında anüler bantlar, lineer bantlar, güve yeniği manzarası
4.Sirkumferensial	anterior	Vitreus tabanının arka kenarı boyunca oluşan kontraksiyon, beraberinde retinanın santrale doğru yerdeğiştirmesinde söz konusu. Periferel retinada gerginlik, Posterior retinada radial foldlar.
5. Öne yerdeğiştirme anterior		Proliferatif dokular tarafından vitre tabanı öne doğru çekilir Periferel retinal oluklar, Silier cisim gerilebilir veya membranlarla kaplanabilir. İris gerilebilir

9-PVR` in sınıflandırılması

PVR da gerçek anlamda sınıflandırma ilk defa 1983'te Retina Sosyetesini Terminoloji komitesi tarafından yapılmış ve hala günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ Bu sınıflamaya göre PVR 4 dereceye ayrılmış olup Tablo-1 de gösterildiği gibidir.

Daha sonra 1991 yılında PVR`in tanı ve tedavisindeki yeni gelişmelerin ışığı altında bu sınıflama bazı değişikliklerle Machemer ve arkadaşları tarafından tekrar gündeme getirilmiştir.⁶⁰ Yeni sınıflamada fibröz proliferasyonların anterior veya posterior lokalizasyonları vurgulanmış, retinal kontraksiyonlar anatomik göstergelerle daha detaylı şekilde tarif edilmiş olup bunlar; ``fokal, diffüz, subretinal, sirkumferensial, öne yerdeğiştirme, gibi isimlerle belirlenmişlerdir. Ayrıca bunların lokalizasyonunda kadranlar yerine saatler kullanılmıştır. Bu bize patolojik değişikliklerin daha doğru şekilde lokalize edilmesini sağlamaktadır. Machemer ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama Tablo-2 ve Tablo-3`te gösterilmiştir. Burdaki 1-12 ; saat kadranlarını ifade etmektedir.

Görüldüğü gibi bu sınıflamada Grade A ve B bir önceki retina sosyetesini terminoloji komitesi sınıflaması ile hemen aynıdır. Sadece ordaki Grade-C ve D burda Grade-C olarak verilmiş, fakat daha iyi bir lokalizasyon ve tanımlama için burda alt gruplara ayrılarak incelenme yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. The Retina Terminology Committee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; 90:121-5
2. Havener, WH: Massive vitreous retraction. *Ophthalm Surg*, 1973; 4:22-67
3. Tolentino FI, Scahopens CL, Freeman HM: Massive preretinal retraction: a biomicroscopic study. *Arch Ophthalmol*, 1967; 78:16-22.
4. Machemer R, Laqua H: Pigment epithelial proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation). *Am J Ophthalmol* 1975; 80:1-23
5. Foos, R.Y: Nonvascular proliferative extraretinal retinopathies. *Am.J.Ophthalmol*, 86:723-725, 1978.
- 6 Charles S: Vitreous Microsurgery. 2. baskı. Williams and Wilkins, Baltimore, 1987, pp. 132-153.
7. Yoshizumi, M.O, Kreiger, A.E, Sharp, D.M: Risk factors associated with the development of massive periretinal proliferation. In Ryan, SJ, Dawson, AK,

and Little, HL, eds : Retinal diseases, Grune and Stratton, New York, 1984.

8. Glaser, B.M, Vidaurri-Leal, J, Michels, R.G, Campochiaro, P.A: Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmology*, 100:466-470, 1993.
9. Hilton, G.F: Subretinal pigment migration : effects of cryosurgical retinal reattachment. *Arch Ophthalmol*, 91:445-450, 1974.
10. Singh, A.K, Michels, R.G, Glaser, B.M: Scleral indentation following cryotherapy and repeat cryotherapy enhance release of viable retinal pigment epithelial cells. *Retina*, 6:176-178, 1986.
11. Michels, R.G: Surgery of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Retina*, 4:63-83, 1984.
12. Singh, A.K, Glaser, B.M, Lemor, M, Michels, R.G: Gravity dependent distribution of retinal pigment epithelial cells dispersed into the vitreous cavity *Retina*, 6:77-80, 1986.
13. Clarkson, J.G, Green, W.R, Massof, D.A: Histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol*, 84:1-17, 1977.
14. Machemer, R, Laqua, H.A: Logical approach to the treatment of massive periretinal proliferation. *Ophthalmology*, 85:584-593, 1978.
15. Newsome, D.A, Rodrigues, M.M, Machemer, R: Human massive periretinal proliferation. In vitro characteristics of cellular components. *Arch. Ophthalmol*, 99:873-880, 1981.
16. Kampik, A, Knyon, K.R, Michels, R.G, Green, W.R, de la Cruz, Z.C: Epiretinal and vitreous membrane ; comparative study of 56 cases. *Arch. Ophthalmol*, 99: 1445-1454, 1981.
17. Hiscott, P.S, Grierson, I, Hitchins, C.A, Rahi, A.H.S, Mcleod, D: Epiretinal membranes in vitro. *Trans. Ophthalmol. Soc.UK*, 103:89-102, 1983.
18. Rodrigues, M.M, Newsome, D.A. and Machemer, R: Further characterization of epiretinal membranes in human periretinal proliferation. *Curr.Eye Res*, 6:311-315, 1981.
19. Hiscott, P.S, Grierson, I, Mcleod, D: Natural history of fibrocellular epiretinal membranes; A quantitative, autoradiographic and immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 69:810-823, 1985.
20. Scheiffarth, O.F, Kampik, A, Günther, H, von der Mark, K: Proteins of the extracellular matrix in vitreoretinal membranes. *Graefes Arch. Clin.Exp. Ophthalmol*, 226:357-361, 1988.
21. Jerdan, J.A, Pepose, J.S, Michels, R.G, Hayashi, H, de Bustros, S, Sebag, M, Glaser, B.M: Proliferative vitreoretinopathy membranes; an immunohistochemical study. *Ophthalmology*. 96:180-810, 1989.
22. Morino, I, Hiscott, P.S, McKechnie, N, Grierson, I: Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue.

- Br.J.Ophthalmol. 74: 393-399, 1990.
23. Weller, M, Wiedemann, P, Bresgen, M, Heimann, K: Vitronectin and proliferative intraocular disorders, I. A colocalisation study of the serum spreading factor, vitronectin, and fibronectin in traction membranes from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Int.Ophthalmol.* 15:93-101, 1991 b.
 24. Weller, M, Esser, P, Bresgen, M, Heimann, K and Wiedemann, P: Thrombospondin ; a new attachment protein in preretinal traction membranes. *Europ.J.Ophthalmol.* 2:10-14, 1992.
 25. Hiscott, P.S, Larkin, G, Robey, H.L, Orr.G, Grierson, I:Thrombospondin as a component of the extracellular matrix of epiretinal membranes : comparisons with cellular fibronectin. *Eye,* 6: 566-569,1992.
 26. Ryan, S.J: The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. *Am.J.Ophthalmol,* 100:188-193, 1985.
 27. Hay, E.D. ed : Cell biology of extracellular matrix,Plenum Press, New York, 1982.
 28. Vidaurri-Leal, J.S, Hohman, R, Glaser, B.M: Effect of vitreous on morphologic characteristics of retinal pigment epithelial cells: a new approach to the study of proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol,* 102:1220-1223,1984.
 29. Vidaurri-Leal, J.S, Glaser, B.M: Effect of fibrin on morphologic characteristics of retinal pigment epithelial cells, *Arch Ophthalmol,* 102:1376-1379,1984
 30. Campochiaro, P.A, Jerdan, J.A, Glaser, B.M: Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells, *Arch Ophthalmol,* 102:1830-1833, 1984.
 31. Campochiaro, P.A, Öerdan, J.A, Glaser, B.M, Cardin, A, Michels, R.G: Vitreous aspirates from patients with proliferative vitreoretinopathy stimulate retinal pigment epithelial cell migration, *Arch Ophthalmol,* 103:1403-1405, 1985.
 32. Campochiaro, P.A, and Glaser, B.M: Platelet-derived growth factor is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells, *Arch Ophthalmol,* 103:576-579, 1985.
 33. Yamada, K.M: Cell surface intreractions with extracellular materials, *Annu. Rev. Biochem,* 52:761-799 1983.
 34. Rowen, S.L, Glaser, B.M: Retinal pigment epithelial cells release a chemoattractant for astrocytes, *Arch Ophthalmol,* 103:704-707, 1985.
 35. Connor, T, Jr, Roberts, A.B, Sporn, M.B, Davis, J, and Glaser, B.M: RPE cells synthesize and release transforming growth factor-beta, a modulator of endothelial cell growth and wound healing, *Invest Ophthalmol.Vis Sci* ,29:307, 1988.
 36. Sporn, M.B, Roberts, A.B, Wakefield, L.M, de Crombrugghe, B: Some recent advances in the chemistry an biology of transforming growth factor-beta *J Cell Biol,* 105:1039-1045, 1987.
 37. Wahl, S.M, Hunt, D.A, Wakefield, L.M, McCartney-Francis, N, Wahl, L.M, Roberts, A.B, Sporn, M.B: Transforming growth factor beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 84:5788-5792, 1987.
 38. Roth, A.M, Foos, R.Y: Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy. *Trans.Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol,* 75:1047-1058, 1971.
 39. Foos, R.Y:Vitreoretinal juncture-simple epiretinal membranes. *A.V. Grefes Arch.Klin.exp.Ophthal.* 189:231-250, 1974.
 40. Bellhorn, M.B, Friedman, A.H, Wise, G.N. Henkind, P: Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis: *Am.J.Ophthalmol.* 79:366-373, 1975.
 41. Schwartz, D, le la Cruz, Z.C, Green, W.R, Michels, R.G: Proliferative vitreoretinopathy; Ultrastructural study of 20 retroretinal membranes removed by vitreous surgery. *Retina,*8 :275-281, 1988.
 42. Burke, J.M. Foster, S.J: Induction of DNA synthesis by co-culture of retinal glia and pigment epithelium. *Invest. Ophthalmol, Vis.Sci.* 26:636-642, 1985.
 43. Hiscott, P.S, Grierson, I, Trombetta, C.J, Rahi, A.H.S, Marshall, J. Mcleod, D: Retinal and epiretinal glia: An immunohistochemical study. *Br.J.Ophthalmol.* 68:698-707, 1984b.
 44. Mcleod, D, Hiscott, P.S, Grierson, I: Age-related cellular proliferations at the vitreoretinal juncture. *Eye,* 1:263-281, 1987.
 45. Forrester, J.V, Docherty, R.J, Kerr, C, Lackie, J.M: Cellular proliferation in the vitreous: The use of vitreous explants as a model system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci,* 27:1085-1094, 1986.
 46. Burke, J.M, Kower, H.S: Collagen synthesis by rabbit neural retina in vitro and in vivo. *Exp.Eye Res,* 31:213-226, 1980.
 47. Williams, D.F. and Burke, J.M: Modulation of growth in retina-derived cells by extracellular matrices. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci,* 31:1717-1723, 1990.
 48. Gloor, B.P:On the question of the origin of macrophages in the retina and the vitreous following photocoagulation (autoradiographic investigations by means of 3H-thymidine). *A.v.Graefes Arch. klin.exp.Ophthal,* 190: 183-194, 1974.
 49. Weller, M, Esser, P,Heimann, K. Wiedemann, P: Retinal microglia : a new cell in idiopathic proliferative vitreoretinopathy? *Exp.Eye Res,* 53:275-281, 1991a.
 50. Riches, D.W.H: The multiple roles of macrophages in wound healing. In : The molecular and cellular biology of wound repair, Clark, R.A.F, and Henson, P.M. cd,Plenum Press, New York: 1988. pp. 213-239.
 51. Miller, B, Miller, H, Patterson, R.Ryan, S.J: Retinal wound healing; cellular activity at the vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol,* 104:281-5, 1986.

52. Hui, Y.N, Sorgente, N. Ryan, S.J: Posterior vitreous separation and retinal detachment induced by macrophages. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 225:279-84, 1987.
53. Glaser, B.M, Cardin, A, and Biscoe, B: Proliferative vitreoretinopathy: The mechanism of development of vitreoretinal traction, *Ophthalmology*, 94:327-32, 1987.
54. Mazure, A: Cell-mediated contraction in three-dimensional collagen matrices in relation to proliferative vitreoretinopathy and wound contraction. *Tez çalışması*, London 1993.
55. Bellows, C.G, Melcher, A.H. Aubin, J.E: Contraction and organization of collagen gels by cells cultured from periodontal ligament, gingiva and bone suggest functional differences between cells. *J Cell Sci*, 50:299-314,1981.
56. Harris, A.K, Stopak, D, Wild, P: Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis. *Nature*, 290: 249-251, 1981.
57. Grinnell, F, Lamke, C.R: Reorganization of hydrated collagen lattices by human skin fibroblasts. *J.Cell Sci*, 66:51-63, 1984.
58. Van Bockxmeer, F.M, Martin, C.E, Constable, I.J: Models for assessing scar tissue inhibitors. *Retina*, 5: 239-252, 1985a.
59. Ryan, S.J: *Retina*, volum 3, 2. baskı. Mosby, St.louis, 1994, pp.2249-65.
60. Machermer, R, Aaberg,TM, Freeman, HM, Irvine, AR, Lean, JS, Michels, RM: An updated classification of retinal detachment with proliferative retinopathy. *Am j Ophthalmol*, 112:159-65,1991.