

Proliferatif Vitreoretinopati Neden Oluşur?*

Why Proliferative Vitreoretinopathy Occurs?

Ali Hakan DURUKAN¹

ÖZ

Proliferatif vitreoretinopati (PVR), halen retina dekolman cerrahisindeki başarısızlığın en önemli nedenidir. Son yıllarda PVR'nin patobiyojisini anlama yönündeki bilgilerimiz belirgin olarak artmış olsa da, bu bilginin çok az bir bölümü PVR'nin cerrahi tedavisini düzenleme konusunda kullanılabilmektedir. PVR'nin hücre biyolojisi ve moleküler mediyatörleri halen incelenmeye devam etmektedir. Bu derlemenin amacı PVR'nin fizyopatolojisi hakkında güncel bilgileri özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif vitreoretinopati, fizyopatoloji.

ABSTRACT

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is still a major cause of failure of retinal detachment surgery. Despite a dramatic increase in our pathobiologic knowledge of PVR during the last 10 years, little of this information has been used to modify the surgical management of the PVR. The cell biology and molecular mediators of proliferative vitreoretinopathy continue to be elucidated. The purpose of this review is to summarize contemporary findings relevant to the pathophysiology of PVR.

Key Words: Proliferative vitreoretinopathy, physiopathology.

GİRİŞ

Vitreoretinal cerrahide son 10 yıldaki gelişmeler baş döndürücü bir hızla devam etmektedir. Cerrahi sistemlerdeki yenilikler, cerrahi süresini ciddi oranda kısaltırken vitreoretinal cerrahiye olan ilgiyi de artırmaktadır. Yirmibeş makalenin sonuçlarının gözden geçirildiği ve retina dekolmanında cerrahi başarının araştırıldığı bir çalışmada tek bir cerrahi girişim sonrası retina dekolmanında başarı oranının fakik gözlerde %85, psödo fakik gözlerde %91 olduğu tespit edilmiştir. Nüks dekolmanlar nedeniyle yapılan birden fazla cerrahi sonrası başarı oranı %90'ın üzerindedir.¹ Tüm bu gelişmelere rağmen, halen önleyemediğimiz ve vitreoretinal cerrahinin hekim açısından en can sıkıcı komplikasyonu proliferatif vitreoretinopatidir (PVR). Cerrahi başarısızlığın arananlar listesinin en başındaki yerini halen korumaya devam etmektedir. Retinal cerrahisini takiben nüks retina dekolmanlarının ve intraoperatif olarak retinanın yatıştırılmamasının en sık nedeni PVR'dir.

*Bu çalışma; TOD 46. Ulusal Kongresi 2012'de sunulmuştur.

1- M.D. Professor, Gulhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
DURUKAN A.H., drahdurukan@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 22.05.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 24.05.2013
Ret-Vit 2013;21:155-159

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Professor,
Ali Hakan DURUKAN
Gulhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 304 58 63
E-Mail: drahdurukan@yahoo.com

TANIM

PVR bir skarlaşma sürecidir. Retinanın her iki yüzünde ve vitreusta hücrel membranların oluşumu ve kontraksiyonuyla karakterizedir.² RD'ndan sonra gelişen bir yara iyileşme sürecidir. PVR spesifik bir klinik antite değildir. Daha çok farklı patolojik uyarılara cevap olarak oluşan bir intraoküler hastalığın son aşamasıdır. Retinal morfolojinin bozulmasına bağlı olarak fonksiyon kaybına da yol açar.

SINIFLAMA

Hastalığın şiddetini göstermek için farklı sınıflamalar yapılmıştır.

Günümüzde 1983'te Retina Cemiyetinin yaptığı sınıflama yaygın kabul görmektedir (Tablo 1).³ Bu sınıflama eksiklik olarak ön PVR ile ilgili bilgi sunmamasıdır. 1989'da silikon çalışma grubunun yaptığı sınıflamada PVR'nin ön ve arka formları detaylı olarak ayrılmıştır.⁴

Sınıflamalar 1991 yılında modifiye edilmiştir. Buna göre PVR üç evreye ayrılmaktadır: Evre A, B ve C. Evre A'da vitreusta hücre veya bulanıklık mevcuttur. Evre B'de kıvrımlı veya düzensiz kenarlı retinal yırtık veya iç retina yüzeyinde kırışıklık şeklinde izlenen subklinik kontraksiyon mevcuttur.

Evre C'de preretinal veya subretinal membranlar mevcuttur ve tutulan saat kadranı sayısı ve lokalizasyona göre alt gruplara ayrılır (Ca ekvatorun önünde ve Cb ekvatorun gerisinde).⁵ Tüm sınıflamalarda anatomik kriterler kullanılmıştır ve PVR'nin biyolojik aktivitesi konusunda bilgi verilmemektedir. Bu nedenle sınıflamalar halen en uygun cerrahinin seçilmesi konusunda yardımcı değildir.

İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Proliferatif vitreoretinopati tüm regmatojen retina dekolmanlarının %5 ile 10'unda oluşurken, ameliyat sonrası insidansı %4 ile 34 arasındadır.⁶ PVR geniş bir spektrumdaki patolojileri içermektedir. Bu spektrumun hafif olgulardan oluşan ucunda vitreusta sadece hücrel artıklar izlenirken, ağır olgulardan oluşan ucunda retinal katlantılarla seyreden total retina dekolmanı olguları bulunur. Patogenezde, intraoküler enflamasyonu arttıran veya RPE'nin vitreusa dökülmesine neden olabilen her faktör PVR gelişimini uyarabilmektedir. Dekole retinanın her iki yüzü ve vitreusta kontraktıl hücrel membranların oluşumu yeni retinal yırtıkların oluşumuna, onarılmış yırtıkların yeniden açılmasına ve retinada distorsiyona neden olur.

Bu aslında, uygun olmayan veya kontrolsüz bir yara iyileşmesidir.⁷ Deride yara iyileşmesinin belirli sürelerde gerçekleşen 3 aşaması vardır: enflamasyon, proliferasyon ve dokunun yeniden şekillenmesi.⁸ Enflamatuvar faz ilk 24 saatte meydana gelir. Bu aşamada zedelenmeye karşı hücrel ve humoral bir cevap oluşur. Zedelenmeden sonraki 2 ile 14 gün arasında proliferasyon safhası gelişir. Bu dönemde granülasyon dokusu oluşturmak üzere yara yerine fibroblast göçü olur ve hücreler proliferatif olurlar. Ekstrasellüler matriks sentezi başlar. Son aşama 2. haftada başlayıp, yıllar sürebilen yeniden şekillenme aşamasıdır. Bu aşamada yarada kontraksiyon olur ve kollajenin yeniden şekillenir. PVR membranlarının gelişiminde de benzer aşamalar olduğu ileri sürülmüştür. PVR'de de öngörülebilir bir zamanlama olduğu gösterilmiştir. Retinal hastalığın başlangıcıyla, primer PVR gelişimi arasında geçen medyan sürenin iki ay olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde sekonder cerrahiler ve nöks PVR gelişimi arasındaki medyan süre de 2 aydır.⁹

Tablo 1: Retina cemiyetinin PVR sınıflaması.

Evre	Retina Cemiyetinin Sınıflaması (1983)
A	Vitreus bulanıklığı, vitreusta pigment kümeleri
B	İç retina yüzeyinde kırışıklık ve sertleşme, retinal yırtık kenarında kıvrılma, retina damarlarında kıvrım artışı
C	Tam kalınlıkta retinal katlantılar
C-1	Bir kadranda
C-2	İki kadranda
C-3	Üç kadranda
D	Dört kadranda sabit retinal katlantı
D-1	Geniş huni
D-2	Dar huni (20 Dpt. lensle indirekt oftalmoskopide tünelin ön ucu görülebilir)
D-3	Kapalı huni (optik sinir başı görülemez)

Tablo 2: Silikon çalışma grubunun PVR sınıflaması.

Evre	Silikon Çalışma Grubu Sınıflaması (1989)
A	Vitreus bulanıklığı, pigment kümeleri
B	İç retina yüzeyinde kırışıklık, retinal yırtık kenarında kıvrılma
CP	Starfold ve/veya arka retinada yaygın kontraksiyon ve/veya arka retinada subretinal membran
P1: 1 kadran (1-3 saat)	
P2: 2 kadran (4-6 saat)	
P3: 3 kadran (7-9 saat)	
P4: 4 kadran (10-12 saat)	
CA	Dairesel ve/veya dik ve/veya ön retinada ön traksiyon
A1: 1 kadran (1-3 saat)	
A2: 2 kadran (4-6 saat)	
A3: 3 kadran (7-9 saat)	
A4: 4 kadran (10-12 saat)	

PVR'de risk faktörlerinin tanımlanması, özellikle ameliyat sonrası dönemde PVR gelişimini önlemek için hangi hastaların spesifik farmakolojik ajanları alması gerektiğinin tespiti yönünden çok önemlidir. PVR ile ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması 1990'lı yılların başına kadar uzanmaktadır.^{10,11} 1990'ların başından beri birçok araştırmacı tarafından ameliyat öncesi PVR ile ilişkili klinik durumlar tanımlanmıştır. Bunlar dekolmanın boyutu, retinal yırtıkların dev, geniş yırtıklar olması veya tespit edilemeyen yırtıklar, afaki, vitreus hemorajisi, ameliyat öncesi koroid dekolmanı, başarısız dekolman cerrahileri, üveit ve parsiyel arka vitreus dekolmanıdır. PVR insidensinin ameliyat sonrası arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla ilave risk faktörleri ameliyat sonrası PVR'de etkili olmalıdır. Bu faktörlerin de ameliyat öncesi evre A ve B PVR bulunması, perop. veya ameliyat sonrası intraoküler hemoraji, koroid dekolmanı, hava veya SF₆ kullanımı, aşırı kriyo, diyatermi veya fotokoagülasyon uygulaması, tekrarlayan cerrahiler, subretinal sıvı direnaji sırasında vitreus kaybı ve pars plana vitrektomidir. 2000'li yıllarla beraber ilave risk faktörleri de tanımlanmıştır.¹² Bunlar da skleral perforasyon, tedaviye rağmen açık yırtıklar, ameliyat öncesi düşük görme ve vitreus total protein konsantrasyonu yükseklidir.

PVR membranlarının retinal yerleşimi 3 şekildedir. Preretinal, subretinal ve intraretinal. Tüm yerleşimler genellikle tek bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Fakat literatürdeki mevcut bilginin hemen tamamı preretinal membranlarla ilişkilidir. Subretinal membran gelişimi ile ilgili risk faktörlerini tanımlayan az sayıda çalışma mevcuttur.¹³

Subretinal membran gelişimi ile ilişkili risk faktörleri uzun süreli RD (bir aydan fazla), dekolmandan etkilenen kadran sayısı (2'den fazla), atrofik retinal yırtıklar, hastanın genç yaşta olması ve penetran yaralanmalardır. Maalesef literatürde intraretinal yerleşimli membranlar ile ilgili ayrı bir risk tanımlaması bulunmamaktadır.

PATOGENEZ

PVR membranlarının içeriğinde hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinler, kollajen ve ekstrasellüler matriks bulunmaktadır.¹⁴

Hücresel İçerik

RPE ve gliyal hücreler membranların esas hücresel komponentini oluştururlar.¹⁵ PVR gelişiminde fibroblastlar ve makrofajlarla birlikte primer bir rol oynarlar. Diğer hücresel elemanlar olan nötrofiller, T ve B lenfositler sekonder rol almaktadırlar. Retina dekolmanına cevap olarak hem RPE'nin, hem de gliyal hücrelerin morfolojik değişikliklere uğradığı, göç ettikleri ve proliferere oldukları gösterilmiştir. RPE multifonksiyonel, pluripotent yani diğer hücrelere dönüşme yeteneği olan bir hücredir.¹⁴ Epiretinal membranların nerdeyse % 100'ünde tespit edilir. Diğer hücrelere (özellikle fibroblast ve makrofaj) ait morfolojik özellikler gösterebilir. Ekstrasellüler matriks kontraksiyonuna neden olur. Kollajen sentezler (tip I, II ve III) ve böylece fibrozise katkıda bulunur. Makrofajlar esas etkilerini enflamasyon üzerinden göstermektedirler.¹¹ Kaynaklarını tam olarak tespit etmek mümkün değildir.

İmmunohistokimyasal analizlerde membranlardaki makrofaj benzeri hücrelerin çoğunun RPE'nden köken aldıkları, bir bölümünün de kan kaynaklı makrofajlar olduğu tespit edilmiştir.

Retina yırtığı nedeniyle kan retina bariyerinin yıkılması sonucu subretinal mesafeye geçerek RPE ile temas ederek, RPE proliferasyonuna neden olurlar. Enflamatuvar cevabın kronikleşmesine yol açarak PVR'ı tetiklerler. Myofibroblast özellikleri gösterirler, böylece membranların kontraksiyonuna neden olurlar. Vitreusa büyüme faktörü ve sitokin salarak diğer hücelere etki ederler.

Gliyal hücreler astrositler, Müller hücreleri ve mikroglıyadan oluşmaktadır. PVR patogeneğinde kollajen liflerde kontraksiyona neden olarak etki ederler.¹⁶ Bir diğer hücre grubu fibroblastlardır. Fibroblastlar RPE, hyalositler ve astrositlerden köken alırlar.¹⁷ Preretinal membranların ana komponentidirler. Etkilerini kollajen ve ekstrasellüler matriksi sentez ederek ve myofibroblastlara dönüşüp membranlarda kontraksiyona yol açarak gösterirler. PVR'de patogeneğinde yer aldığı ileri sürülen diğer hücrelerden biri de lenfositlerdir. Lenfositlerin PVR membranlarında tespit edilmesi, patogeneğinde immün sistem kaynaklı bir enflamasyonun etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.¹⁸ PVR'li hastaların vitreus örneklerinde B lenfositler, epiretinal membranlarda ise T lenfositlerin bulunduğu gösterilmiştir.

Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

PVR patogeneğinde büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin rolü olduğunu gösteren literatürde çok sayıda kanıt mevcuttur.¹⁹ Büyüme faktörleri ve sitokinler hücrel kemotaksisi ve hücrel proliferasyonu uyarırlar. Bununla beraber ekstrasellüler matriks sentezi ve membran kontraksiyonuna neden olarak fibrozise yol açarlar.

Platelet kanyaklı büyüme faktörü RPE, fibroblast ve gliyal hücreler için bir mitojen ve kemoatraktandır. RPE için otokrin bir büyüme faktörüdür. Fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır.¹⁹ Bir diğer faktör pigment epitelyum kaynaklı faktördür. Serin proteaz inhibitörüdür. Anjiyogenezin dolayısıyla PVR lezyonlarındaki vasküler komponentin inhibisyonunda sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.¹⁹ Diğer bir sitokin TGF- β (transforming growth factor)'dır. Özellikle β 2 izoformu vitreusta bulunur. Monosit ve fibroblastlar için güçlü bir kemoatraktandır. RPE, fibroblast, platelet ve makrofajlardan salınır. Fibronektin sentez ve sekresyonunu, kollajen kontraksiyonunu uyarır. Fibroz skar gelişiminde etkilidir. PVR'li gözlerde vitreusta 3 kat yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Diğer sitokinlere baktığımızda, PVR'li gözlerde vitreusta yüksek FGF (basic fibroblast growth factor), TNF- (tumor necrosis factor), HGF (hepatosit growth

factor), MCP-1 (monosit kemotaktik faktör), VEGF, IL-1b, IL-6, IL-8 düzeyleri saptanmıştır.¹⁹ Bunlardan FGF'nin, vitreoretinal arayüzde hücrel proliferasyonu uyardığı ve HGF'nin RPE için kemoatraktan olduğu gösterilmiştir. TNF- α 'nın, PVR lezyonlarının regülasyon ve ilerlemesinde, MCP-1'in RPE'nin vitreusa göçünde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. VEGF düzeylerinin retina dekolmanı nedeniyle opere edilen hastaların subretinal sıvılarında yüksek olduğu görülmüştür.¹⁹

Kollajen ve Ekstrasellüler Matriks

Cilt yara iyileşmesine benzer şekilde, PVR gelişiminde de RPE ve ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşimler önemlidir.²⁰ Kollajen ve ekstrasellüler matriks PVR membranları için bir yapı iskelesi görevi görmektedirler. Kollajenin kaynağı esas olarak RPE'dir. Fibroblast ve gliyal hücrelerin de kollajen üretiminde rolleri olduğu tespit edilmiştir.

Epiretinal membranlarda en sık olarak kollajen tip 1 ve 3 tespit edilirken, tip 2, 4 ve 5'e de rastlanmıştır. PVR membranlarında yüksek düzeyde fibronektin olduğu tespit edilmiştir. Fibronektin bir ekstrasellüler matriks proteindir.

Fibronektin, RPE için kemoatraktandır, RPE hücrelerine geçici bir matriks sağlar, RPE hücrelerini fibroblastik bir fenotipe dönüşmelerini uyarır. Hücrelerin göç etmesi için bir çatı olarak görev alır. PVR'nin başlangıcında kandan köken alırken, daha ileri evrelerde RPE tarafından sentezlenir.²⁰

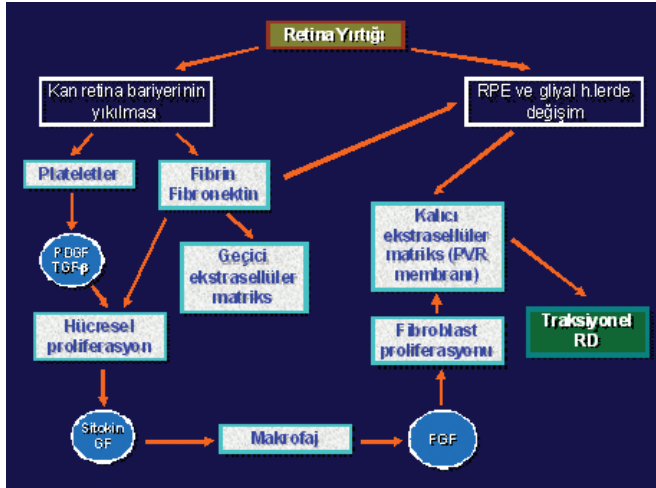
PVR membranlarında tespit edilen diğer ekstrasellüler matriks proteinleri ise vitronektin, laminin, trombospondin-1, tenaskin ve osteonektindir.²¹ Bu proteinlerin özelliği PVR membranlarında tespit edilmelerine rağmen normal retina dokusunda bulunmamalarıdır. PVR patogeneğindeki rolleri halen tam olarak bilinmemekle birlikte ekstrasellüler matriksin oluşumuna katkıları gösterilmiştir.

Ekstrasellüler matriksin bir başka komponenti olan matriks metalloproteinazların özellikle MMP-1 ve 2'nin düzeylerinin epiretinal ve subretinal PVR membranlarında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Serin proteazlar tespit edilmiş diğer bir sitokin grubudur.¹⁴

Kronobioloji

Şekil'de PVR komponentlerinin karşılıklı etkileşimleri özetlenmiştir. Retina yırtığının oluşturduğu hasar enflamasyon aşamasını tetiklemekte, kan retina bariyerinin yıkılması ile plateletler sitokin salmakta ve fibrin, fibronektin vitreusa geçmektedir. RPE ve gliyal hücrelerde değişim olmaktadır.

Proliferasyon aşamasında sitokinler ve fibronektinin uyarılmasıyla hücrel proliferasyon olmakta ve geçici ekstrasellüler matriks oluşturulmaktadır.



Şekil: PVR komponentlerinin karşılıklı etkileşimi.

Makrofajlardan salınan FGF aracılığıyla fibroblastlar proliferasyon olarak yeniden şekillenme evresinde kalıcı ekstrasellüler matriksi oluşturmakta ve sonuçta kontrakte olan PVR membranları traksiyonel dekolmana yol açmaktadır.

Sonuç olarak, PVR hücresel, büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler matriksin karşılıklı etkileştiği kompleks patolojik bir doku cevabıdır. PVR patogenezinin tam olarak anlaşılması, farmakolojik profilaksi ve tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. PVR gelişimi yönünden yüksek riskli olguların belirlenmesi, tedavide kar zarar ilişkisi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. The SPR Study Group. View 2: The case for primary vitrectomy. Br J Ophthalmol 2003;87:784-7.
2. Pastor JC: Proliferative vitreoretinopathy: an overview. Surv Ophthalmol 1998; 43: 3-18.
3. The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1983;90:121-5.
4. Lean JS, Stern WH, Irvine A, et al. The Silicone Study Group. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the Silicone Study. Ophthalmology 1989;96:756-71.
5. Kita T. Molecular mechanisms of preretinal membrane contraction in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 2010;114:927-34.
6. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol 1995;79:953-60.
7. Ivana KK, Jorge GA. Mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmol Clin N Am 2002;15:81-8.
8. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999;341:738-46.
9. Mietz H, Heimann K. Onset and recurrence of proliferative vitreoretinopathy in various vitreoretinal diseases. Br J Ophthalmol 1995;79:874-7.
10. Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, et al. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Retina 1994;14:417-24.
11. Nagasaki H, Shinagawa K, Mochizuki M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy. Prog Retin Eye Res 1998;17:77-98.
12. Kon CH, Asaria RH, Occeleston NL, et al. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br J Ophthalmol 2000;84:506-11.
13. Miura M, Ideta H. Factors related to subretinal proliferation in patients with primary rhegmatogenous retinal detachment. Retina 2000;20:465-8.
14. Pastor JC, Rua R, Martin F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. Prog Retin Eye Res 2002; 21:127-44.
15. Baudouin C, Hofman P, Brignole F, et al. Immunocytology of cellular components in vitreous and subretinal fluid from patients with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmologica 1991;203:38-46.
16. Sramek S, Wallow Y, Stevens T, et al. Immunostaining of preretinal membranes for actin, fibronectin, and glial fibrillary acidic protein. Ophthalmology 1989;96:835-41.
17. Pournaras CJ, Donati G, Kapetanios AD, et al. Myofibroblasts and retinal fibrovascular membranes. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998;212:356-58.
18. Charteris DG, Hiscott P, Grierson I, et al. Proliferative vitreoretinopathy: lymphocytes in epiretinal membranes. Ophthalmology 1992;99:1364-67.
19. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy and retinal degeneration. Surv Ophthalmol 1992; 36:373-84.
20. Jerdan J, Pepose J, Michels R, et al. Proliferative vitreoretinopathy membranes. An immunohistochemical study. Ophthalmology 1989;96:801-10.
21. Weller M, Wiedemann P, Bresgen M, et al. Vitronectin and proliferative intraocular disorders. A co-localisation study of the serum spreading factor, vitronectin, and fibronectin in traction membranes from patients with proliferative vitreoretinopathy. Int Ophthalmol 1991;15:93-101.