

Proliferatif Vitreoretinopati Tedavisinde Farmakoterapi Etkili mi?*

Is Pharmacotherapy Effective for the Treatment of Proliferative Vitreoretinopathy?

Nur ACAR¹

ÖZ

Proliferatif vitreoretinopati (PVR), retina altı boşluğa, retina yüzeyine ve vitreus içine hücre göçü ve proliferasyonu sonucu meydana gelen, retinanın her iki yüzünde ve vitre içinde membran oluşumu ile karakterize bir yara iyileşmesi sürecidir. Oluşan membranların kontraksiyonu ilk evrede traksiyonel retina dekolmanına (RD) yol açarken, zamanla eski yırtıklar traksiyonla açılabilir veya yeni yırtık oluşumu ile regmatojen RD bileşeni de tabloya eklenir. PVR, RD cerrahisi sonrası başarısızlığın en sık sebebidir. PVR patogenezinde evreler sırasıyla, enflamasyon ile hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu; ekstraselüler matriks yapımı ve yeniden şekillenmesi; kontraksiyondur. Her evre, çeşitli moleküllerin ve hücrelerin rol oynadığı komplike bir süreçtir. PVR'nin asıl tedavisi iyi bir cerrahi olmakla birlikte, birtakım farmakolojik ilaçlar PVR'nin önlenmesinde veya tekrarının engellenmesinde cerrahiye yardımcı, ek olarak kullanılabilir. Antiinflamatuvar, antiproliferatif ilaçlar ile ekstraselüler matriks yapım ve kontraksiyonunu inhibe edici ajanlar bunlardan bazılarıdır. PVR patogenezinin her aşamasında rol oynayan moleküllerin ve olası genetik predispozisyonların önemi netleştikçe, ilaçların etkin ve uzun süreli verilebilmesi kolaylaştıkça, PVR'nin farmakoterapisi de daha etkin olacaktır. PVR profilaksisi ve tedavisi için hem etkili, hem yan etkileri olmayan, hem de kolay ve uzun süreli uygulanabilen tedavi seçenekleri için deneysel araştırmalar devam etmektedir. Günümüzdeki farmakoterapi seçenekleriyle PVR'nin özellikle profilaksisi daha mümkün görünmektedir. Antiinflamatuvar ajanların postoperatif enflamasyonu anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile 5-fluorourasilin intraoperatif infüzyonu ise, PVR açısından yüksek riskli gözlerde PVR'nin önlenmesinde klinik uygulamada etkili bulunmuştur. PVR profilaksi ve tedavisinde isotretinoinin etkinliğini gösterecek çalışma sonuçları yakın gelecekte açıklanacaktır ve umut verici görünmektedir. Patogenezi komplike olan PVR'nin etkin farmakoterapisi için, her evresine etkili kombine tedaviler daha başarılı olacak gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif vitreoretinopati, retina dekolmanı, farmakoterapi, antiinflamasyon, antiproliferasyon.

ABSTRACT

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a wound healing process, which is characterized by membrane formation on both surfaces of the retina and in the vitreous as a result of migration and proliferation of cells in these areas. Contraction of formed membranes causes traction retinal detachment (RD) in the first stage, which in time may result in reopening of preexisting breaks; or new breaks form and rhegmatogenous RD component may be added to the scene. PVR is the most frequent cause of failure after RD surgery. Stages in the pathogenesis of PVR in order are, inflammation with activation and proliferation of cells, extracellular matrix formation and remodeling, and contraction. Each stage is a complicated process, in which various molecules and cells play roles. Although, the primary treatment of PVR is a well-performed surgery; multiple pharmacological agents can be used to prevent PVR formation or prevent its recurrence as adjuvants to surgery. Antiinflammatory, antiproliferative drugs, and agents that inhibit formation and contraction of extracellular matrix are some of them. As the importance of molecules that play roles in every step of PVR pathogenesis and genetic predispositions get clear, and as the drugs can be given more efficiently and for longer time, the efficiency of pharmacotherapy of PVR will be more effective. Investigative studies to develop effective drugs for the prophylaxis and treatment PVR without side effects, that will be easily used for long times are currently ongoing. Especially, the prophylaxis of PVR seems to be possible with the current pharmacotherapy options available. It is demonstrated that postoperative inflammation is decreased with the use of antiinflammatory agents. Intraoperative infusion of low molecular weight heparin and 5-fluorouracil is clinically found effective in the prevention of PVR in eyes with high risk for PVR development. The studies that will show the efficacy of isotretinoin in the prophylaxis and treatment of PVR will be announced in the near future, which seem to be hopeful. Because the pathogenesis of PVR is complicated, combined therapies which are effective for its every stage are expected to be more successful for the effective pharmacotherapy of PVR.

Key Words: Proliferative vitreoretinopathy, retinal detachment, pharmacotherapy, antiinflammation, antiproliferation.

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

1- M.D. Associate Professor, Special Dunya Eye Hospital, Etiler-Istanbul/TURKEY
ACAR N., nuracarr@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 11.06.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 12.06.2013
Ret-Vit 2013;21:166-177

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Associate Professor,
Nur ACAR
Special Dunya Eye Hospital, Nispetiye Caddesi Yanarsu Sokak No:1,
Etiler-Istanbul/TURKEY

Phone: +90 535 394 95 39
E-Mail: nuracarr@gmail.com

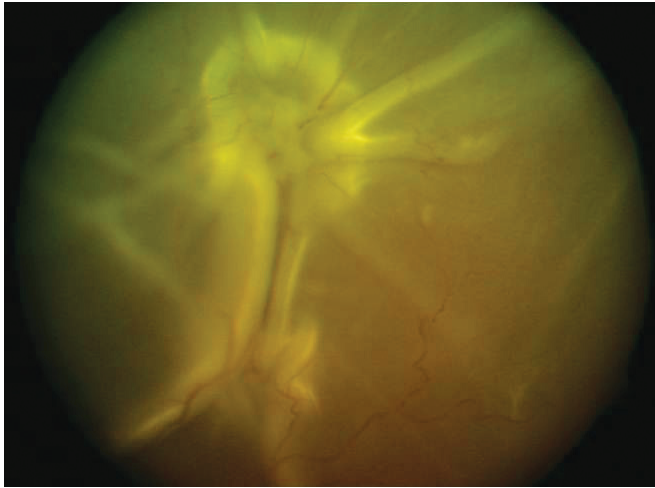
GİRİŞ

Retina dekolmanında (RD) cerrahi tedavi metotlarımız, pnömatik retinopeksi (PR), skleral çökertme (SÇ) ve pars plana vitrektomidir (PPV). Bütün bu tekniklerle amaç tüm retina yırtıklarının bulunup etraflarında etkin koryoretinal yapışmanın sağlanması ve tüm traksiyonların giderilmesidir. İlk cerrahide anatomik başarı idealdir; çünkü sonuç görme keskinliği nüks cerrahilerle daha düşük kalabilmektedir.^{1,2} Retina dekolmanında cerrahi başarısızlığın en sık nedeni proliferatif vitreoretinopatidir (PVR), (Resim 1,2). Postoperatif PVR insidansı %5-12 arasında bildirilmektedir. Posttravmatik, pediatrik, ve bazı özellikli olgularda bu insidans çok daha yüksek olmaktadır; yüksek riskli gözlerde %30 ve üzerinde PVR oranları gözlenmiştir.³ Proliferatif vitreoretinopati gelişmiş RD serilerinde, PPV sonrasında PVR oranları %30-55 arasında değişmektedir.^{2,4,5}

Proliferatif vitreoretinopati, retina altı boşluğa, retina yüzeyine ve vitreus içine hücre göçü ve proliferasyonu sonucu meydana gelen, retinanın her iki yüzünde ve vitre içinde membran oluşumu ile karakterize bir süreçtir. Kolajen üretimi ile oluşan membranların hücreler aracılığıyla kontraksiyonu ilk evrede traksiyonel RD'ye yol açar, zamanla eski yırtıklar traksiyonla açılabilir veya yeni yırtık oluşumu ile regmatojen RD bileşeni de tabloya eklenir.

PVR gelişimi açısından risk faktörleri:

- Preoperatif PVR olması,
- RD tedavisi için PPV uygulanmış olması,
- Geniş alanda kriyoterapi uygulanması,
- Dev yırtık,
- Preoperatif koroid dekolmanı,
- Yırtık alanının >3 disk alanı olması,



Resim 1: Retina dekolmanına eşlik eden proliferatif vitreoretinopatili gözün fundus fotoğrafı. Hem preretinal yıldızvari membran kontraksiyonu hem de subretinal membranlar belirgin.

Vitre içine kanama olması,

Ggaz tamponadı,

Travma,

Üveit, şeklinde sayılabilir.^{6,7}

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik predispozisyonun da üzerinde durulmaktadır. TNF lokusu ile PVR arasında ilişki olduğu literatürde bildirilmiştir.⁸

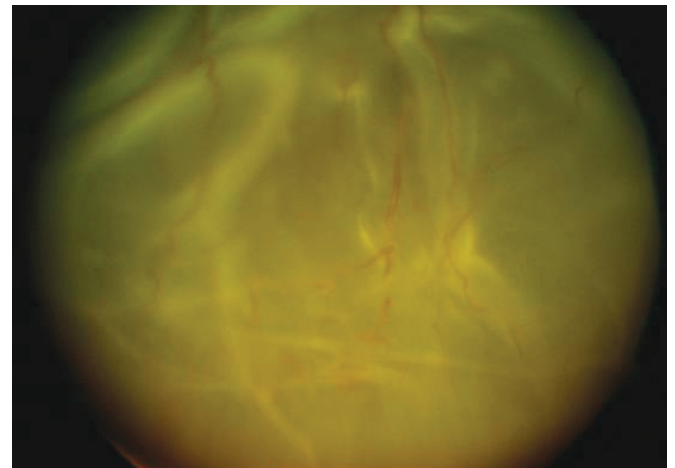
PVR PATOGENEZİ

PVR, retina yırtığının tetiklediği bir tamir sürecidir. PVR gelişimindeki patofizyolojik mekanizmanın ve gelişim evrelerinin bilinmesi tedavi ve profilaksisi açısından çok önemlidir.⁷ PVR patogenezi temel olarak üç evrede özetlenebilir:

1. Hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu,
2. Ekstraselüler matriks yapımı ve yeniden şekillenmesi,
3. Kontraksiyon.

1. Evre: Hücrelerin Aktivasyonu ve Proliferasyonu

Retinal yırtık oluşumu ile hem retina pigment epiteli (RPE) ile fotoreseptörlerin hem de RPE ile RPE'nin teması bozulmakta, RPE hücrelerinin vitre içine yayılımı olmakta; hem de kan-göz bariyeri bozulmaktadır.^{9,10} Kan-retina bariyerinin bozulması enflamatuvar kan hücreleri ve proenflamatuvar serum elemanlarının vitreus boşluğuna geçmesine sebep olmaktadır. Bu da artmış enflamasyon anlamına gelmektedir ki, hem proliferatif hem de hücre göçüyle ilgili basamakları tetiklemektedir. Retinal yırtık gelişimi dışında RD cerrahisi sırasında uygulanan kriyoterapi, skleral çökertme, oküler travma ve üveit gibi ek sebepler de enflamasyonun şiddetini artıran diğer nedenlerdir. Hemostazda görevli faktörler olan fibronektin, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve trombin ortamda artmaktadır.



Resim 2: Aynı gözün alt perifer görünümü. Subretinal membranlar ve retinanın soluk beyaz rengi retina dekolmanının kronik değişikliklerini gösteriyor.

PDGF A ve B olarak 2 tiptir ve A, PVR sürecinde çok daha fazla artmaktadır. Aynı zamanda RPE'lerden kaynaklanan PDGF, VEGF (anjiojenik olmayan formu), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I), fibrosit büyüme faktörü (FGF) ve enflamatuvar süreçte önemli rol oynayan sitokinlerden özellikle interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, doku nekrozis faktörü- α (TNF- α) PVR gelişiminin bu ilk evresinde önemli rol oynamaktadırlar.^{11,12} Hücrelerin aktivasyonunu, dediferensiasyonunu, proliferasyonunu ve göçünü tetiklerler. Normal şartlarda RPE, intraretinal glial hücreler dinlenme evresi olan G0 fazındadırlar ve aktif olarak proliferasyonda değildirler. Ancak iskemik, mekanik veya termal bir yaralanmada fibroblastik hücreler de olmak üzere hızlı bir şekilde proliferolurlar ve opak, kontraktıl membranlar oluştururlar.^{10,13-15} Dinlenme evresindeki (G0) hücre çoğalma siklusuna başladığında sırasıyla önce nükleik asit ve protein sentezi (S fazı) evresini, daha sonra da M fazı olarak adlandırılan hücre mitozu evresini tamamlar ve bunu iki hücrenin oluşumu izler. S fazı çoğalan hücrelerin farmakoterapiye en duyarlı oldukları evre olması bakımından önemlidir. Hücrelere sadece büyüme siklusunda etki eden ajanlara siklus-spesifik, sadece bir fazda, örn; S Fazında etki edenlere ise faz-spesifik ajanlar adı verilir. PVR'de çoğalan hücreler RPE, glia hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, nötrofiller ve lenfositlerdir.

2. Evre: Ekstraselüler Matriks (ESM) Yapımı ve Yeniden Şekillenmesi

Membranların yapısında çoğalmış hücrelerin yanı sıra kolajen ve glikozaminoglikanlardan oluşan bol miktarda ekstraselüler matriks de gösterilmiştir.¹⁶ Fibroblastların yanı sıra RPE ve glia hücreleri de prokolajen sentez etmekte ve bu da birkaç basamakta kolajene dönüşmektedir. Bu sürecin birkaç basamağına etki eden ilaçlar belirlenmiştir.¹⁷ Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) bu basamakta rol oynayan önemli maddelerdir.

3. Evre: Kontraksiyon

Bu evrede hücreler, hem vitredeki kolajeni hem de yeni sentezlenen kolajeni kendilerine çekerler.¹⁸ Bunun gerçekleşebilmesi için hücrenin kolajen lifine tutunması gereklidir. Bu tutunmada rol oynayan maddeler fibronektin, glikoproteinler, glikozaminoglikanlardır.

PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİ TEDAVİSİNDE FARMAKOTERAPİ

PVR'nin temel tedavisi cerrahidir. PVR evresine göre evre C1 ve altında skleral çökertme de uygulanabilirken, C1 ve ileri evrelerde pars plana vitrektomi gereklidir.

PPV tekniklerinin iyi uygulanması, tüm membranların soyulması ve mevcut traksiyonların hepsinin ortadan kaldırılması çok önemlidir. Bu amaçla uygun olgularda internal limitan membranın (İLM) soyulması ve bu işlemler için gerekli yardımcı boya/ajanların kullanılması, gerektiğinde gevşetici retinektominin yapılması, uzun etkili tamponadların kullanılması gerekmektedir. Hem vitreoretinal cerrahi tekniklerinde hem de cerrahi alet ve görüntüleme sistemlerindeki hızlı gelişmelere paralel olarak cerrahi başarı oranları giderek artmaktadır. Ancak tüm bu tekniklere rağmen proliferatif süreç moleküler düzeyde devam etmekte ve bir süre sonra PVR gelişimiyle yeniden cerrahi düzeltmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Unutulmamalıdır ki bizim uyguladığımız cerrahi de doku düzeyinde bir travma oluşturmaktadır. Yarar-zarar dengesini gözeterek iyi bir cerrahi yapmamız, cerrahi manevraların oluşturduğu travmayı dengeleyip geçecek iyileştirmeyi gözetmemiz ve bunu yaparken de olası PVR basamaklarını farmakolojik destekle baskılamayı hedeflememiz temel olmalıdır.

PVR oluşumunu engellemede kullanılmış ilaçlar 4 ana başlıkta incelenebilir:

- Antienflamatuvarlar,
- Hücre proliferasyonunu engelleyen ilaçlar,
- Ekstraselüler matriks ve hücre yüzeyine etkili ilaçlar,
- Hücrelerin ekstraselüler matrikse ve kolajene bağlanmasını etkileyen ilaçlar.

A. Antienflamatuvarlar

Kortikosteroidler (KS) ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAİD) bu grubu oluştururlar. Başlıca etki mekanizmaları, enflamasyonu baskılamak sürecin erken evresinde başlayan bozulmuş kan-göz bariyerine olumlu etki göstermeleridir. Bu nedenle PVR oluşumunun özellikle ilk evrelerinde etkidirler. Ancak süreç ilerledikten sonra etkinlikleri azalır.

Hem deksametazon fosfatın hem de triamsinolon asetonidin (TA), deneysel olarak tavşan gözlerinde homolog fibroblast enjeksiyonu sonrası traksiyonel retina dekolmanı (TRD) gelişimini azalttığı gösterilmiştir.¹⁹⁻²² Ayrıca TA'nın RPE'ye antiproliferatif etkisi gösterilmiştir.²³

İntravitreal TA son yıllarda birçok intraoküler neovasküler, ödematöz ve enflamatuvar hastalıkta tedavi olarak kullanılmaktadır.

Yine TA'nın, VEGF'nin etkilerini baskıladığı bilinmektedir.²⁴ Triamsinolon asetonidin intraoperatif kullanımı ile arka hyaloid, epiretinal membranlar (ERM) ve periferik vitrenin çok daha etkin bir şekilde görüldüğü ve postoperatif kan-göz bariyerindeki bozulmanın azaldığı bildirilmiştir.²⁵

İntraoperatif TA kullanımı ile vitreoskizis atlanmaktaki, yine yüksek miyopi ve pediatrik yaş grubunda sıkça görüldüğü gibi sıkı yapışık arka hyaloid daha iyi görüntülenerek tam ve güvenli bir şekilde ayrılması kolaylaşmaktadır. Enaida ve ark.,²⁶ TA kullanılarak uygulanan PPV'lerde preretinal fibrozise bağlı reoperasyon oranında azalma saptamışlardır.

Bizim de Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği'nde yürüttüğümüz bir çalışmamızda PVR (C2) ile komplike psödo-fakik RD'lerde intraoperatif TA kullanılan ve kullanılmayan gözlerde postoperatif başarıyı kıyasladık.²⁷ İntraoperatif TA kullanılanlarda kullanılmayanlara kıyasla postoperatif rekürrens oranının istatistiksel olarak anlamlı aralıkta olmasa da, daha düşük (sırasıyla; %12.5, %22, p>0.05) olduğunu saptadık. İlk PPV ile başarı, TA grubunda %87.5 iken, TA kullanılmayan grupta %78 oranında idi. İntraoperatif TA kullanımının herhangi bir yan etkisi görülmedi. Postoperatif her iki grupta da aynı oranda (%72) görme keskinliğinde artış saptandı.

Ahmadieh H ve ark.,²⁸ prospektif, randomize, kontrollü, klinik çalışmalarında Evre C PVR'li 75 gözde silikon yağı (SY) endotamponadı sonrası postoperatif adjuvan 4 mg TA intravitreal enjeksiyonunun retinal yatışma oranına etkisi araştırmışlar; ancak istatistiksel anlamlı bir etki gösterememişlerdir. Postoperatif 6. ayda retinal yatışma sırasıyla adjuvan tedavisiyle %84, adjuvan tedavisiz ise %78 oranında bildirilmiştir. Chen ve ark.,²⁹ ise, retrospektif olgu serilerinde, Evre C ve D PVR'li gözlerde SY endotamponadı ile birlikte postoperatif adjuvan 2 mg TA intravitreal enjeksiyonu ile 23 aylık takipte %95 oranında retinal yatışma bildirmişler; adjuvan tedavisiz bu oranı %89 olarak daha düşük saptamıştır. Bali E ark.,³⁰ skleral çökertme cerrahisinden 6 saat önce yapılan subkonjonktival deksametazon enjeksiyonunun postoperatif 1.haftadaki kan-göz bariyerindeki bozulmayı azalttığını laser florofotometri ile göstermiştir. Koerner F ve ark.,³¹ ise, RD nedeniyle SÇ uyguladıkları gözlerden 110 gözlük ilk gruba postoperatif 15 gün oral prednizon, diğer 110 gözlük gruba ise plasebo vermişler ve postoperatif 1., 3., 6., aylarda selofan makülopati gelişiminin istatistiksel anlamlı olarak daha az (6. ayda sırasıyla %39 ve %20, p<0.005) geliştiğini bildirmişlerdir.

Özet olarak kortikosteroidler, preoperatif kullanımla antienflamatuvar katkı sağlayabilirler. İntraoperatif TA kullanımı peroperatif antienflamasyon etki gösterebilir. Ayrıca, daha iyi görüntü ile, rezidüel arka hyaloidin bırakılmaması ve periferik vitrenin daha iyi temizlenmesini sağlayarak daha etkin bir PPV cerrahisi uygulanmasına katkıda bulunabilirler. Antienflamatuvar ilaçların hem cerrahi öncesi başlanarak, hem intraoperatif kullanılarak, hem de postoperatif uzun süreli implantları ile PVR önlenmesine etkisini araştırarak prospektif, kontrollü çalışmaların

yapılması yerinde görünmektedir.

B. Hücre Proliferasyonunu Engelleyen İlaçlar

1. Floroprimidinler: Hızlı büyüyen hücrelerde etkili, S fazı spesifik, RNA ve DNA sentez inhibisyonu yapan antimetabolitlerdir.

PVR'nin medikal tedavisi üzerinde en çok çalışılmış maddelerden birisi ise 5-fluorourasildir (5-FU). Hücre içinde aktif metaboliti olan 5-fluorouridine dönüşür ve timidilat sentetazı inhibe ederek etki gösterir. Hem antiproliferatif hem de antikontraktil etkili olması bakımından önemlidirler.¹⁷ Özellikle 5-fluorouridin antikontraktil etkilidir.^{19,20} Çok sayıda deneysel, toksisite çalışması yapılmış bir ajandır.³²⁻³⁵ 5-Fluorouridin çok daha potent, ancak daha toksik bir ajandır.³⁶ 5-FU'nun intravitreal yarılanma ömrü 0.8-4.5 saat olarak bildirilmiştir. Bu da PVR gibi uzun bir sürecin tedavisinde kısıtlayıcı olmaktadır. Bu sebeple devamlı salınım şeklinde göz içi implantları üzerinde çalışılmış ve daha uzun süreli etkili oldukları deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.³⁷ 5-FU ile kombine deksametazon, TA veya flusinolonun uzun süreli salınımı, hayvan çalışmalarında TRD'yi azaltmada etkin bulunmuşlardır.^{38,39}

2. Daunomisin: Antrasiklin grubundan bir antibiyotiktir. Hücre siklusundan bağımsız olarak proliferasyona etki eder ve hücre kemotaktik migrasyonu inhibe eder; hücre kontraksiyona ise etkisi yoktur.¹⁸ Daunomisin potent bir ajandır; ancak 5-FU'ya kıyasla çok daha toksiktir; 7.5mg/ml dozunda devamlı intravitreal infüzyon şeklinde 10 dakika tolere edilebilir.¹⁸ Wiedemann P ve ark.,⁴⁰ randomize olmayan pilot çalışmalarında travma nedeniyle PPV uyguladıkları 15 olguda daunomisini intravitreal infüzyon şeklinde kullanmışlar ve 15 olgunun 14'ünde postoperatif re proliferasyon görülmediğini bildirerek daunomisin infüzyonunun postoperatif PVR gelişimini engellemede etkin olduğunu ve toksik olmadığını belirtmişlerdir.

Wiedemann P ve ark.⁴¹, Daunomisin Çalışma Grubu olarak randomize, kontrollü bir çalışmada PVR C2 evreli 286 gözde daunomisin infüzyonunu plasebo ile karşılaştırmışlar ve fakat 6 aylık takipte anatomik başarıda anlamlı fark saptamamışlardır. Bir yıl içinde reoperasyon oranı daha düşük (sırasıyla %35 ve %46) bulunmuştur. Öte yandan, intravitreal daunomisin epiretinal membran hücrelerinde birçok ilaca resistans gen ürünü olan p-glikoproteini indüklediği bildirilmiştir.⁴² Bu nedenlerle günümüzde kullanılmamaktadır.

3. Retinoidler (isotretinoin): Retinoidler birçok hücre tipinin diferensiasyonu ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Retinol ve retinoik asit, PVR'de rol alan hücrelerin in vitro proliferasyonu ve hücre-aracılı kontraksiyonunda önemli rol oynar.

Çeşitli hayvan modellerinde hücresel proliferasyon, migrasyon ve kısmen kontraksiyonda inhibisyon yapıları gösterilmiştir.^{43,44} Fekrat S ve ark.,⁴⁵ 20 PVR'li gözdeki pilot retrospektif, kontrollü, klinik çalışmalarında postoperatif 4 hf oral 40 mg 13-cisretinoik asitin PVR'yi azalttığını bildirmişlerdir.

Chang ve ark.,⁴⁶ ise, 35 PVR'li gözde uyguladıkları kontrollü çalışmada 16 hastaya postoperatif 8 hafta 2x10 mg isotretinoin vermişler ve 1 yıllık takipte 19 kontrol göze kıyasla retinal yatışma oranlarını daha yüksek bildirmişlerdir (sırasıyla %94 ve %63). Postoperatif ERM gelişimi daha düşük görülmüştür (sırasıyla %19 ve %79). Ambulatuvar görme keskinliği de yine tedavi grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla %56 ve %10.5). Bu olumlu bulgulara dayanarak 2011 yılında başlatılmış olan DELIVER Study (Determining the Effect of Low-dose Isotretinoin on PVR) çalışması halen devam etmekte; sonuçlarının çok yakın bir zamanda açıklanması beklenmektedir (AAO, Subspecialty Day-Retina 2011, Kaiser RS, London NJS, Wills Eye, A.B.D.) Bu çalışmaya prospektif olarak 2 grup dahil edilmektedir. Birinci grubu PVR için yüksek riskli hastalar oluşturmakta, 2. Grup ise PVR'ye bağlı nüks RD gelişen olguları kapsamaktadır. Çalışma grubuna postoperatif 3 ay boyunca günde 20 mg isotretinoin verilmekte ve sonuç veriler toplanmaktadır. İso-tretinoin bilindiği gibi nodüler kistik akne tedavisinde 1 mg/kg/g dozunda kullanılan ve çok ciddi yan etkileri olmayan bir ilaçtır. Bu çalışmanın ön sonuçları ümit vaadedici görünmektedir.

4. İmmunotoksinler: Bu ajanlar bir biyolojik toksine kimyasal olarak bağlanmış monoklonal antikordan oluşan hibrid moleküllerdir. Antikor kısmı molekül hedef hücredeki spesifik antijene yönlendirir; molekül hedef hücre içine alındığında ise sitotoksik reaksiyon oluşur. Bu prensipin PVR tedavisindeki potansiyel kullanımı, insan transferrin reseptörlerine karşı bir antikora bağlanmış bitki kökenli bir toksin olan risindir. Bu molekül ribozomun aktivitesini inhibe ederek protein sentezini durdurur. Transferrin reseptörleri özellikle proliferen hücrelerde artmaktadır. Prolifere olan insan RPE hücrelerinin bu immunotoksinle tedavisinde protein sentezinde ve hücre sağkalımında ciddi azalma gösterilmiştir.^{47,48} Handa JT ve ark.,⁴⁹ tavşan PVR modelinde 2000ng intravitreal enjeksiyonla RD gelişiminde ciddi azalma saptamışlar ve oftalmoskopik veya elektoretinografik toksik etki görülmemiştir. Ancak bu yöntemin denendiği klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

5. Taxol: Bitki kökenli antitümör etkili bir ajandır. Primer etki mekanizması mikrotübül stabilizasyonudur. Büyüyen hücrelerde bölünmeyi düşük dozlarda durdurur. Kolajenin hücre-aracılı kontraksiyonunu azaltır. 0.5 µg intravitreal enjeksiyonla koryoretinal fibroblastlarda TRD gelişimini azalttığı gösterilmiş-

tir.⁵⁰ Sadece hayvan çalışmaları mevcuttur. Yüksek dozlarda optik nöropati yapabildiği bildirilmiştir.⁵¹

6. Kolşisin: Bitki kökenli bir alkaloiddir. Kolşisin büyüme siklusunda olan hücrelerde mitozu ve bölünme evresinde olmayan hücrelerde ise motiliteyi baskılar. Hücre kültürlerinde RPE, astrosit ve fibroblastların proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁵² Etkili bir ilaçtır, ancak gözde toksik etkilidir. Doza bağımlı retinaya toksik etkisi bulunmaktadır.

Diğer antimetabolitler: Tiotepa, vinkristin, bleomisin, metotraksat, mitomisin-C, karmustin denenmiş ajanlardır. Ancak ya etkinlik yetersizliği veya toksisiteyi, ya da veri eksikliği nedenleriyle geniş çaplı bir kullanım alanı bulamamışlardır.

C. Ekstraselüler Matriks ve Hücre Yüzeyine Etkili İlaçlar

1. Antimetabolitler: Birçok antimetabolit hücre içi protein sentezini inhibe ederek kolajen sentezini de spesifik olmayan yoldan inhibe etmektedir. Deneysel şartlarda 5-FU ve 5-FUR'un (10 kat daha potent) insan skleral fibroblastlarından kolajen sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁷ Kolşisin ve vinblastin ise aynı zamanda sentezlenmiş prokolajenin sekresyonunu da baskırlarlar.

2. Cis-hidroksiprolin ve Diğer Kolajen Çapraz-Bağlanma İnhibitörleri: Kolajenin önemli bir özelliği üçlü-heliks yapısını stabilize etmek için çok yüksek konsantrasyonda hidroksiprolin içermesidir. cis-hidroksiprolin, hidroksiprolin sentezini bloke ederek kolajenin bu yapısını bozar ve ekstraselüler matrikste fonksiyonel olarak stabil olmayan kolajen oluşur. Bovin RPE hücre kültürü çalışmalarında cis-hidroksiprolinin proliferasyonunu, kolajen sentezini, hücre tutunmasını ve göçünü baskıladığı gösterilmiştir.⁵³

3. Matriks Metalloproteinazlar (MMP): MMP'ler ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinden sorumlu bir enzim grubudur. İntravitreal MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinde artış postoperatif PVR gelişimiyle ilişkilidir.⁵⁴ MMP'lerin sentetik inhibitörü olan prinomastatin (AG3340) intravitreal enjeksiyonu ile tavşanlarda hem dispaz modelinde^{55,56} hem de posterior penetran göz travması modelinde⁵⁷ PVR gelişimini önemli oranda azalttığı bildirilmiştir. Ancak insanda klinik çalışma bulunmamaktadır.

D. Hücrelerin Ekstraselüler Matrikse ve Kolajene Bağlanmasını Etkileyen İlaçlar

Hücreler ile ekstraselüler matriks bileşenleri, özellikle de kolajen arasındaki etkileşim hücre bazal membranları seviyesinde olmaktadır. Hücre bazal membranları hücrelerin morfolojisi, tutunması, permeabilitesi, migratuvar ve kontraktıl özelliklerini regüle etmektedir. Bunlar kolajenöz olmayan protein-

ler ve glikoproteinler (özellikle laminin, heparan-sulfat, fibronektin bol miktardadır) aynı zamanda ESM içinde kolajenle birlikte de yer alırlar. Fibronektin özellikle hücre-kolajen bağlanmasında rol oynar ve aynı zamanda heparin, laminin ve integrinler için de ayrı bağlanma noktaları vardır.

Fibronektinin integrinlerle hücreye bağlanmasını veya diğer moleküllere bağlantı alanlarını bloke eden ajanlar, hem hücre morfolojisini, migrasyonunu hem de kolajenin kontraksiyonunu etkileyebilirler.

1. RGDS: Amino asid dizisindeki bir tetrapeptittir ve fibronektinin hücreye bağlanmasını inhibe ettiği tanımlanmıştır. RGDS tetrapeptidi, deneysel olarak RPE'nin ekstraselüler matris yapılarına bağlanmasını engellemiştir.⁵⁸ Ayrıca hücrelerin kolajeni kontrakte etmesini de baskılamaktadır.

2. Heparin: Heparan sülfattan kaynaklanan glikozaminoglikan olan heparin, çeşitli ESM proteinlerine (fibronektin, laminin, vitronektin) bağlanır; ayrıca fibronektinin kolajene bağlanma hızını artırır. Heparin hücre tutunma sürecini bozar. Antitrombine bağlanarak trombinin inaktivasyonuna sebep olur. Belirgin antikoagülan özelliği vardır ve fibrin oluşumunu önler. Bunların yanısıra birçok büyüme faktörüne (PDGF, FGF, endotel hücre büyüme faktörü-ECGF) bağlanarak onları bloke eder.⁵⁹ Heparin tip 1 kolajenin polimerizasyonunu inhibe eder. Kolajene heparin eklendiğinde fibroblastlar veya RPE hücrelerince hiposelüler jel kontraksiyonu önemli oranda baskılanır. Heparin ayrıca insan skleral fibroblast ve RPE hücrelerinin proliferasyonunu da doza bağlı olarak %30-40 oranında inhibe eder.⁶⁰

Bu sayılan özellikleriyle heparinin etki mekanizması kortikosteroidlerden ve 5-florourasilden farklıdır ve bu üçünün birlikte kullanımı hepsinin etkisini artırmaktadır. Williams RG ve ark.,⁶¹1996'da yaptıkları bir çalışmada, PVR'li gözlerde vitrektomi sırasında heparin (1IU) ve deksametazon (4 µg) infüzyonu yapılan gözlerde postoperatif repliferasyonun daha az (sırasıyla %26.5 ve %16) geliştiğini saptamışlar; ancak bu infüzyon uygulamasıyla postoperatif %20 gözde hemoraji geliştiğini belirtmişlerdir. Kanama komplikasyonlarının azaltılması amacıyla çeşitli enzimatik veya kimyasal metodlarla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) şeklinde adlandırılan heparin parçaları geliştirilmiştir. Molekül ağırlığı daha düşük olan DMAH'nin yarı ömrü daha uzundur; daha az kanama riski vardır ve etkinliği aynıdır.^{62,63}

Asaria RH ve ark.,⁶⁴ 2001 yılında 174 yüksek riskli RRD'li gözde randomize, prospektif, kontrollü yaptıkları çalışmada, PPV ve gaz endotamponadı uyguladıkları gözleri iki gruba ayırarak bir gruba infüzyon sıvısına 1 saat süre boyunca 200 µg 5-FU/ml ve 5 IU DMAH/ml eklemişler; diğer gruba ise kontrol olarak

belirlemişlerdir. 5-FU ve DMAH eklenen grupta postoperatif PVR'nin anlamlı olarak daha az geliştiğini (sırasıyla %12.6 ve %26.4) bildirmişlerdir.

Ciddi postoperatif komplikasyon görülmemiştir ve yüksek riskli RRD olgularında bu intraoperatif uygulamanın kullanılabilceğini belirtmişlerdir.

Bunun üzerine yine aynı grup 2007 yılında bu sefer olguları seçmeden 641 RRD'li gözde uyguladıkları primer (ilk) PPV'de olguların bir grubuna infüzyon sıvısına 1 saat boyunca 200 µg 5-FU/ml ve 5 IU DMAH/ml eklemişler; diğer grubu kontrol olarak değerlendirmişlerdir.⁶⁵ İlaç kombinasyonu eklenen grupta postoperatif PVR gelişiminde kontrol grubuna göre anlamlı fark (sırasıyla %7 ve %4) saptanmamıştır. Ayrıca preoperatif maküla tutulumu olan ve olmayan gözleri değerlendirdiklerinde maküla tutulumu olmayan olgularda sonuç görme keskinliği ilaç kullanılanlarda daha düşük bulunmuştur. Bu bulgunun da, ilaç kombinasyonun retinaya toksik olabileceğini düşündürdüğünü belirterek; rutin RRD olgularında bu kombinasyona gerek olmadığını bildirmişlerdir.

Öte yandan Charteris DG ve ark.,⁶⁶ aynı ilaç kombinasyonunun etkinliğini bu sefer Evre C ve üstü PVR'nin eşlik ettiği RRD'li 157 gözde yaptıkları randomize, prospektif, kontrollü çalışmalarında araştırmışlar; PPV ve silikon yağı endotamponadı uyguladıkları gözler ilaç kullanılan ve kontrol grupları olarak ikiye ayrılarak ilaç grubuna infüzyon sıvısına 1 saat süre boyunca 200 µg 5-FU/ml ve 5 IU DMAH/ml eklenmiştir. Silikon yağı çıkarıldıktan sonra 6.ayda tek cerrahiyle posterior retinada yatışma oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla %56 ve %51); olguların %35'inde ise silikon yağının postoperatif 6. ayda alınmadığı ve göz içinde bırakıldığı belirtilmiştir. Görme keskinlikleri arasında 2 grup arasında fark görülmemiştir. Bu olgular incelendiğinde ciddi evre PVR'nin eşlik ettiği nüks RRD'ler ve yine gevşetici retinotominin yüksek oranda uygulandığı ağır olgular olduğu görülmektedir. Öte yandan postoperatif makülada ERM gelişiminin ilaç kullanılan grupta anlamlı olarak daha az (sırasıyla %6 ve %17) geliştiğine de dikkat çekilmiştir.

Yazarların bu ilaç kombinasyonunun daha yüksek doz veya daha uzun süre kullanımının daha etkin olabileceği hakkında yorumları bulunmaktadır. Bizim de Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği olarak aynı dönemde yaptığımız randomize, çift-kör, prospektif, kontrollü çalışmamızda evre C2 ve üstü PVR'nin eşlik ettiği komplike RRD nedeniyle PPV uygulanan 212 olguda bu ilaç kombinasyonunun etkinliğini inceledik ve sonuçlarını ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology), 2005 Yıllık Toplantısı'nda sözlü bildiri olarak sunduk.⁶⁷

Tablo: Ciddi proliferatif vitreoretinopati ile komplike retina dekolmanlarında pars plana vitrektomi sırasında infüzyon sıvısında 200 µg 5-FU/ml ve 5 IU/ml DMAH kullanımının postoperatif PVR gelişimi ve fonksiyonel başarıya etkisi.

En az 1 yıl takipli, SY çıkarılmış gözler	5FU ve DMAH kombinasyonu	Plasebo	p
Genel grup (n= 190)			
- Nüks PVR+RD gelişimi	%13.8	%30.2	0.007
- Fonksiyonel başarı (GK ≥ 5/200)	%59.6	%39.6	0.006
PVR evre ≥ C2, ilk PPV (n=88)			
- Nüks PVR+RD gelişimi	%17	%36.6	0.037
- Fonksiyonel başarı (GK ≥ 5/200)	%57.4	%45	0.247
Nüks RD ve PVR evre ≥ C2 (postvitrektomi) (n=52)			
- Nüks PVR+RD gelişimi	%21.7	%31	0.453
- Fonksiyonel başarı (GK ≥ 5/200)	%56.5	%31	0.065
Posttravmatik RRD ve evre ≥ C2 PVR (n=50)			
- Nüks PVR+RD gelişimi	%17.8	%36.3	0.147
- Fonksiyonel başarı (GK ≥ 5/200)	%67.8	%45	0.011

PVR; Proliferatif Vitreoretinopati, RD; Retina Dekolmanı, 5-FU; 5-Fluorourasil, DMAH; Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, GK; Görme Keskinliği.

Bizim olgularımızın alt gruplarında; evre ≥ C2 PVR'nin eşlik ettiği ilk (primer) defa PPV uygulananlar, PVR'ye bağlı nüks RRD gelişen ve PPV yapılan olgular ve posttravmatik RRD+PVR'li gözlerdi. Tüm gözlerde maküla tutulumu mevcuttu. 1. Grupta infüzyon sıvısında 200 µg 5-FU/ml ve 5 IU DMAH/ml eklendi; ancak bu kombinasyon PPV başlangıcından endotamponat değişimi evresine kadar devam etti.

İkinci grupta plasebo sıvı eklendi. En az 6 ay takipli 178 olgudan SY çıkarılmış 114 göz incelendi. İki grup arasında pre-, intra-, postoperatif özellikler arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Nüks RD ve PVR gelişimi, kombine ilaç grubunda %13.6, plasebo grubunda ise %29.2 ($p = 0.041$) olmak üzere anlamlı olarak daha düşüktü. Fonksiyonel başarı (GK ≥ 5 /200) kombine ilaç grubunda (%62.1), plasebo grubundan (%37.5) daha yüksekti ($p = 0.009$). Sonuçlar 2010 yılında güncellendiğinde, en az 1 yıl takipli ve SY çıkarılmış toplam 190 gözün verileri değerlendirildi. Bulgular tabloda özetlenmektedir. Nüks RD ve PVR gelişimi, ilaç grubunda yine anlamlı olarak daha az bulundu (sırasıyla %13.8 ve %30.2, $p = 0.007$). Fonksiyonel başarı (GK ≥ 5 /200) kombine ilaç grubunda daha yüksekti (sırasıyla %59.6 ve %39.6, $p = 0.006$). Literatürdeki farklılık gösteren sonuçları göz önüne alarak alt grupları ayrı ayrı incelediğimizde 1. Alt grup olan PVR-İlk PPV uygulanan 88 gözde; ilaç kullanılan grupta nüks RD ve PVR gelişimi anlamlı olarak daha az saptandı.

Fonksiyonel başarı da yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi (Tablo). İkinci alt grup olan nüks RD ve PVR'nin eşlik ettiği 52 gözde; ilaç kullanılan grupta hem nüks RD ve PVR gelişimi daha az, hem de fonksiyonel başarı daha yüksek saptansa da bu farklar istatistiksel anlamlı değildi. Üçüncü alt grup olan posttravmatik gözlerde ilaç kullanılan grupta nüks RD ve PVR gelişimi daha az olsa da istatistiksel anlamlı değildi; fonksiyonel başarı oranı ise ilaç grubunda daha yüksek bulundu. Bizim çalışmamıza göre tüm gözler birlikte değerlendirildiğinde ve primer PPV uygulanan grupta PVR gelişiminde anlamlı azalma saptanmıştır.

Bu bulgu, iki farmakolojik ajanın daha uzun süreli uygulamasıyla açıklanabilir. Altgruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ilk kez PPV uygulanan grupta tedavi etkin bulunurken, PVR'ye bağlı nüks PPV uygulanan gözlerde anlamlı etkinin görülmemesi olgu sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca nüks PVR'li gözlerde retinotomilerin daha sık yapıldığı düşünüldüğünde, bu bulgu daha ciddi bir PVR grubu olmasından da kaynaklanabilir. Travma grubunda da olgu sayısı az olabilir. Bu bulgu ayrıca travma olgularındaki PVR'yi tetikleyici faktörlerin daha yoğun olmasıyla da açıklanabilir. Önemli bir başka sonuç ise, hepsinde preoperatif maküla tutulumu mevcut olan tüm çalışma gruplarımızda bu kombine tedavi ile GK'de olumsuz bir etkinin görülmemesidir.

MOLEKÜLER BİYOLOJİK UYGULAMALAR

Bu yöntemler de henüz deneysel aşamada denenmiş olan metodlardır. İlk uygulama tavşan fibroblastları herpes simpleks virüsünün timidilat kinaz geni içeren retrovirüslerle transdüksiyona uğratarak, bu şekilde gansiklovire karşı sitotoksisteyi artırmayı hedeflemiştir. Bu hücreler tavşan gözlerine enjekte edilip deneysel PVR oluşturulduğunda ve sonrasında gansiklovir verildiğinde normal hücrelerin enjekte edildiği gruba kıyasla RD oluşumu 10 kat daha az (%9 ve %100) görülmüştür.⁶⁸ İkinci bir çalışmada, PDGFR-a'nın kısaltılmış bir şeklini içeren retrovirüsle tavşanda deneysel PVR gelişiminin azaldığı gösterilmiştir.⁶⁹ Daha yeni bir yaklaşım, bir hücre siklusu proteini olan proliferatif hücre nükleer antijeninin (proliferating cell nuclear antigenin, PCNA) mRNA'sını hedefleyen RNA-DNA kimerik ribozimi ile hücre proliferasyonunu azaltmak olmuştur. Mandava N ve ark.,⁷⁰ ribozimin deneysel PVR oluşturma modelinde profilaktik enjeksiyonuyla RD'de azalma bildirmişlerdir. Bu metodla 2007 yılında Schiff WM ve ark.,⁷¹ VIT 100 (Immusol) adı verilen molekülle evre \geq C PVR'li 175 gözde çok merkezli, prospektif, randomize çalışma yapmışlar ve sonuçları plaseboyla karşılaştırmışlardır. Umut vadeden bu çalışmada zaten PVR gelişmiş gözlerde rekürren RD oranları farklı dozlarda %33 ve %24 olmak üzere plaseboya kıyasla (%22) etkin bulunmamıştır. Ancak bu metod profilaktik amaçla klinik bir çalışmada incelenmemiştir.

YENİ POTANSİYEL DENEYSEL AJANLAR

PVR'nin kontrolü ve önlenmesi önemli bir konudur ve bu amaçla araştırılan birçok ajan ve yöntem mevcuttur. Bazıları teoride etkili olabilecek gibi görünmekte, ancak hepsi henüz deneysel olarak incelenmemiştir; klinik çalışmaları ise henüz yapılmamıştır. Bunlardan bazıları;

1. Anti-integrin- α 5- β 1 antikorları, EGF ile indüklenen RPE proliferasyonunun inhibisyonunda etkin bulunmuştur.⁷²
2. İntegrin α 5 β 1 antagonisti (JSM6427) tavşan RD modelinde RPE'nin fibronektine bağlanmasında, migrasyon, enflamatuvar yanıt, RPE ve glial hücre inhibisyonunda etkili bulunmuştur.⁷³
3. Polifenolik asitler (epigallokatesin gallat, resveratrol, curcumin) RPE hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir.⁷⁴
4. Altın nanopartikülleri; VEGF, IL-1 β ile indüklenmiş hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe etmektedir.⁷⁵
5. Robo1 proteininin inhibisyonu ile PVR gelişiminin azaldığı gösterilmiştir.⁷⁶

6. N-asetilsistin (antioksidan ajan) ile tavşanlarda PVR gelişiminin inhibisyonu gösterilmiştir; PVR profilaksisinde etkili olabileceği bildirilmiştir.⁷⁷

7. Glukozamin (antioksidan) ile TGF- β inhibisyonu ve tavşanda PVR'de azalma bildirilmiştir.⁷⁸

8. Genistin, (bitkisel izoflavon, soya kökenli) tavşanda intravitreal enjekte edildiğinde PVR gelişiminin daha az olduğu belirtilmiştir.⁷⁹

9. Geldanamisin ile insan kültür RPE proliferasyonunda inhibisyon gösterilmiştir.⁸⁰

10. Fasudil, selektif bir Rho-kinaz inhibitörüdür; kolajen-gel kontraksiyonu bloke etmektedir.⁸¹

11. Galectin-1, RPE hücresinin tutunmasını ve migrasyonunu baskılar.⁸²

12. Tezosentan (endotelinerjik R antagonisti), glioziste azalma sağlar.⁸³

13. Alkilfosfokolinlerin (anti-proliferatif ajan) etkili olabileceği deneysel çalışmalarda belirtilmiştir.⁸⁴

14. Protein kinaz C inhibitörü ve melatoninin deneysel modelde PVR gelişimini azaltabileceği belirtilmiştir.⁸⁵

15. Tavşan PVR modelinde postoperatif 4 hf sistemik metilprednizolon, Na diklofenak, kolşisin ve topikal deksametazon kullanımıyla nüks RD gelişiminin kontrol grubundaki %86'ya kıyasla %33'e indiği ve kombine tedavinin deneysel PVR gelişimini baskılayıcı olabileceği bildirilmiştir.⁸⁶

16. Dasatinibin (FDA-onaylı tirozin kinaz inhibitörü) in vitro çalışmada, RPE hücresinde PVR'yle ilişkili değişiklikleri anlamlı baskıladığı ve deneysel PVR modelinde TRD gelişimini önlediği bildirilmiştir.⁸⁷ Bu ajanın PVR profilaksisinde etkili olabileceği belirtilmiştir.

17. Anti-VEGF'ler son dönemde üzerinde çok sık çalışılan molekülüdür. Aslında klasik bilgide VEGF'nin retina dekolmanının kronik döneminde perifer retinadaki iskemiye sekonder ortamda arttığı yönündedir.

Ancak yeni bazı çalışmalar erken enflamatuvar dönemde VEGF'nin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ricker LJ ve ark.,⁸⁸ 2012 yılında yayınladıkları olgu serilerinde 10 PVR'li ve 27 RRD'li gözde subretinal sıvıda total VEGF'nin arttığını saptamışlardır.

Yine son dönemde, VEGF'nin izoform ailesinin anjiyojenik (VEGFxxx) ve antianjiyojenik (VEGFxxx) olmak üzere 2 tipten oluştuğu bildirilmiştir. Antianjiyojenik VEGF seviyeleri ise PVR'li gözlerde sadece RRD'li gözlere kıyasla çok daha yüksek gösterilmiştir. Böylelikle antianjiyojenik VEGF'nin PVR patogenezinde anjiyogenezden bağımsız rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır.

Moysidis SN ve ark.,⁸⁹ PDGF'nin direk aktivasyonu ile PDGFR- α 'nın (reseptör) intraselüler degradasyona uğradığını; PDGF'nin indirek aktivasyonunun ise b-FGF, EGF, HGF, ve diğerleri ile PDGFR- α 'nın intraselüler reaktif oksijen oluşturarak SRC kinaz ailesini aktive ettiğini ve PDGFR- α 'da kalıcı R sinyali ve fizyolojik uyarımdan daha uzun süre aktivasyona sebep olduğunu bildirmişlerdir. Bu uzun uyarı da hücre proliferasyonu ve membran formasyonunu tetikler. VEGF-A, PDGF'nin PDGFR- α 'ya bağlanmasını yarışarak inhibe eder. Böylece PDGF'nin direk aktivasyonu azalırken, PDGF dışı indirek aktivasyonu artar ve membran oluşumu, PVR tetiklenir.

Bu yeni açıklanan mekanizmaların ışığında anti-VEGF ajanların rolü özellikle erken dönemde olabilir. Bu erken dönemde anti-VEGF'nin rolü antianjiyogenez üzerinden değil, PDGF'nin direk aktivasyonunu bloke etmemesine bağlı olabilir.

SONUÇ

PVR Tedavisinde Farmakoterapi Etkili Mi?

Bütün bu veriler bize PVR mekanizmasının komplike olduğunu, birçok basamak ve molekül içerdiğini göstermektedir. Malesef PVR'yi ortadan kaldıracak etkinlikte bir ilaç günümüzde hala yoktur. PVR patogenezi anlaşıldıkça PVR gelişiminin baştan önlenmesine çalışmak, yani profilaksiye önem vermenin daha ulaşılabilir bir hedef olduğu görülmektedir. İlk cerrahide PVR gelişimini önlemek için maksimum efor sarfedilmelidir. Bunda cerrahi tekniğin önemi çok büyüktür. RRD'yi cerrahi olarak tedavi ederken yaptığımız her manevranın tam ve amaca yönelik olmasına ve minimal enflamasyon oluşturmasına dikkat etmeli; cerrahiyle oluşturduğumuz travma ve enflamasyonu da medikal olarak kontrol etmeyi hedeflemeliyiz.

Erken dönemde ve uygun teknikle cerrahi uygulamalıyız. PPV'de arka hyaloidin tam ayrılması, periferik vitrenin tama yakın temizlenmesi, mevcut membranların soyulması, gerektiğinde de tekrar membran gelişimini engellemek amacıyla internal limitan membranın en azından makülada soyulması bu amaca hizmet etmektedir. Cerrahi travmanın az olmasına dikkat edilmesi de önemlidir. Bu amaçla laser fotokoagülasyonun kriyoterapiye kıyasla daha az enflamasyon yapması, geniş retinektomilerin son yöntem olarak saklanması, periferde kalan retina ve membranların temizlenmesi, siliyer cisim üzerindeki membranların temizliği, rezidüel hemoraji bırakılmaması, postoperatif hemoraji olmaması için maksimum profilaksi büyük önem taşımaktadır.

Yine günümüzde gündemde olan küçük kesili transkonjonktival cerrahi metodları ile daha az enflamasyon oluştuğu da akılda bulundurulmalıdır.

PVR PROFİLAKSİSİ

Elimizdeki veriler ve teorik bilgiler ışığında pratikte şu şekilde uygulanabilir:

1. Preoperatif antiinflamatuvar damla başlanabilir. Klinik veri yetersizliğine rağmen deneysel çalışmalara dayanarak preoperatif antioksidan ilaç başlanması PVR profilaksisine yardım edebilir.
2. İntaroperatif TA kullanımı hem arka hyaloid, vitre, membranların temizlenmesini etkinleştirir hem de cerrahi sırasında antiinflamasyon sağlayabilir.
3. Postoperatif deksametazon implantlarının ileride yeri olabilir.
4. RRD olan ve PVR gelişimi için riski yüksek grupta, primer vitrektomide → 5-FU ve DMAH infüzyonu kullanılabilir.
5. PVR'si olan ve maküla dekole olan RRD'li gözlerde ilk PPV'de 5-FU ve DMAH infüzyonu kullanılabilir veya toksisite endişesi duyulduğunda DMAH ve deksametazon infüzyonu uygulanabilir.
6. Postoperatif 3 ay boyunca 20 mg/g isotretinoin tedavisinin sonuçlarının yakında açıklanması beklenmektedir. Bu verilere göre yakın gelecekte klinik yeri olabilir.
7. Gevşetici retinotomi yapılmış gözlerde sistemik kontraendikasyonu yoksa postoperatif oral steroidler kullanılabilir.
8. Postoperatif dirençli fibrin oluşan gözlerde ön kamaraya doku plasminojen aktivatörü (t-PA) enjeksiyonu ile fibrin hızla kontrol edilebilir.
9. Klinik veri yetersizliğine rağmen deneysel çalışmalara dayanarak postoperatif antioksidan ajanların 3-6 ay kullanılması PVR'yi önlemede yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, gelecekte PVR patogenezinde yeni moleküler bilgiler açığa çıktıkça PVR'nin farmakoterapisi için yeni moleküllerin geliştirilmesi hızlanacaktır. PVR'nin medikal tedavisi veya profilaksisinde birkaç basamağın aynı anda blokajı önemli görünmektedir, bu da kombine tedavi yöntemlerinin daha etkin olabileceğini düşündürmektedir. Yine PVR'nin erken tedavisi daha etkin olmaktadır; bu da farmakoterapinin oluşmuş PVR'den daha çok PVR profilaksisinde daha etkili olabileceğini göstermektedir. Bu konuda güvenli, uzun süreli etkinlik sağlayacak tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu kesindir. Her geçen gün hızla gelişen teknolojiye paralel olarak etkin ajanların güvenli, uzun süreli implantlar şeklinde uygulanması beklenmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Scott IU, Flynn HW Jr, Murray TG, et al. Perfluoron study group. Outcomes of surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy using perfluoro-n-octane: a multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:454-63.

2. Silicone Study Report 2. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1992;110:780-92.
3. Asaria RH, Kon CH, Bunce C, et al. How to predict proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Ophthalmology* 2001;108:1184-6.
4. McCuen BW 2nd, Azen SP, Stern W, et al. Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy. Silicone Study Report 3. *Retina* 1993;13:279-84.
5. Abrams GW, Azen SP, McCuen BW 2nd, et al. Vitrectomy with silicone oil or long-acting gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of additional and long-term follow-up. Silicone Study report 11. *Arch Ophthalmol* 1997;115:335-44.
6. Campochiaro PA. The pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. In: Ryan SJ: *Retina*, Mosby, Elsevier USA 2006;2235-6.
7. Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:127-44.
8. Rojas J, Fernandez I, Pastor JC, et al. A strong genetic association between the tumor necrosis factor locus and proliferative vitreoretinopathy: the retina 4 project. *Ophthalmology* 2010;117:2417-23.
9. Vidaurri-Leal J, Hohman R, Glaser BM. Effect of vitreous on morphologic characteristics of retinal pigment epithelial cells. A new approach to the study of proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1220-3.
10. Campochiaro PA, Glaser BM. Mechanisms involved in retinal pigment epithelial cell chemotaxis. *Arch Ophthalmol* 1986;104:277-80.
11. Lei H, Velez G, Hovland P, et al. Growth factors outside the PDGF family drive experimental PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3394-403.
12. Rasier R, Gormus U, Artunay O, et al. Vitreous levels of VEGF, IL-8, and TNF-alpha in retinal detachment. *Curr Eye Res* 2010;35:505-9.
13. Campochiaro PA, Bryan JA 3rd, Conway BP, et al. Intravitreal chemotactic and mitogenic activity. Implication of blood-retinal barrier breakdown. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1685-7.
14. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B. Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 1987;94:327-32.
15. Miller B, Miller H, Patterson R, et al. Retinal wound healing. Cellular activity at the vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol* 1986;104:281-5.
16. Machemer R. Massive periretinal proliferation: a logical approach to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:556-86.
17. Hartzer M, Blumenkranz MS. Fluoropyrimidines in the treatment of proliferative vitreoretinopathy and glaucoma. In: Tso MOM, ed. *Retinal diseases: biomedical foundation and clinical management*. Philadelphia: JB Lippincott; 1988.
18. Blumenkranz MS, Hartzer MK. The mechanism of action of drugs for the treatment of vitreoretinal scarring. In: Ryan SJ: *Retina*, Mosby, Elsevier A.B.D 2006;2241-51.
19. Tano Y, Sugita G, Abrams G, et al. Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1980;89:131-6.
20. Blumenkranz MS, Claffin A, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. *Arch Ophthalmol* 1984;102:598-604.
21. Ophir A, Blumenkranz MS, Claffin AJ. Experimental intraocular proliferation and neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1982;94:450-7.
22. Sunalp M, Wiedemann P, Sorgente N, et al. Effects of cytotoxic drugs on proliferative vitreoretinopathy in the rabbit cell injection model. *Curr Eye Res* 1984;3:619-23.
23. Kaczmarek R, Szurman P, Misiuk-Hojlo M, et al. Antiproliferative effects of preservative-free triamcinolone acetonide on cultured human retinal pigment epithelial cells. *Med Sci Monit*. 2009;15:227-31.
24. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005;80:249-58.
25. Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, et al. Triamcinolone-assisted PPV improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:423-9.
26. Enaida H, Hata Y, Ueno A, et al. Possible benefits of triamcinolone-assisted PPV for retinal diseases. *Retina* 2003;23:764-70.
27. Acar N, Kapran Z, Altan T, et al. Pars plana vitrectomy with and without triamcinolone acetonide assistance in pseudophakic retinal detachment complicated with proliferative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:331-7.
28. Ahmadi H, Fegghi M, Tabatabaei H, et al. Triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes as adjunctive treatment for proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2008;115:1938-43.
29. Chen W, Chen H, Hou P, et al. Midterm results of low-dose intravitreal triamcinolone as adjunctive treatment for proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2011;31:1137-42.
30. Bali E, Feron EJ, Peperkamp E, et al. The effect of a preoperative subconjunctival injection of dexamethasone on blood-retinal barrier breakdown following scleral buckling retinal detachment surgery: a prospective randomized placebo-controlled double blind clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:957-62.
31. Koerner F, Koerner-Stiefbold U, Garweg JG. Systemic corticosteroids reduce the risk of cellophane membranes after retinal detachment surgery: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:981-7.
32. Blumenkranz MS, Ophir A, Claffin AJ, Hajek A. Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982;94:458-67.
33. Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A et al. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology* 1984;91:122-30.
34. Stern WH, Guerin CJ, Erickson PA, et al. Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:43-51.
35. Nao-i N, Honda Y. Toxic effect of fluorouracil on the rabbit Retina *Am J Ophthalmol* 1983;96:641-3.
36. Leon JA, Britt JM, Hopp RH, et al. Effects of fluorouracil and fluorouridine on protein synthesis in rabbit Retina *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1709-16.
37. Rubsamen PE, Davis PA, Hernandez E, et al. Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with a biodegradable intravitreal implant for the sustained release of fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1994;112:407-13.
38. Yang CS, Khawly JA, Hainsworth DP, et al. An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:69-77.

39. Perkins SL, Gallemore RP, Yang CH, et al. Pharmacokinetics of the fluocinolone/5-fluorouracil codrug in the gas-filled eye. *Retina* 2000; 20:514-9.
40. Wiedemann P, Lemmen K, Schmiedl R, et al. Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1987;104:10-4.
41. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, et al. Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. *Daunomycin Study Group. Am J Ophthalmol* 1998;126:550-9.
42. Esser P, Tervooren D, Heimann K, et al. Intravitreal daunomycin induces multidrug resistance in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:164-70.
43. Verstraeten T, Hartzer M, Wilcox DK, et al. Effects of vitamin A on retinal pigment epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2830-8.
44. Veloso AA Jr, Kadrmas EF, Larrosa JM, et al. 13-cis-retinoic acid in silicone-fluorosilicone copolymer oil in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1997;65:425-34.
45. Fekrat S, de Juan E Jr, Campochiaro PA. The effect of oral 13-cis-retinoic acid on retinal redetachment after surgical repair in eyes with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1995;102:412-8.
46. Chang YC, Hu DN, Wu WC. Effect of oral 13-cis-retinoic acid treatment on postoperative clinical outcome of eyes with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;146:440-6.
47. Davis AA, Whidby DE, Privette T, et al. Selective inhibition of growing pigment epithelial cells by a receptor-directed immunotoxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2514-9.
48. Jaffe GJ, Earnest K, Fulcher S, et al. Antitransferrin receptor immunotoxin inhibits proliferating human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1163-8.
49. Handa JT, Keithahn MA, Jaffe GJ. Transferrin-ricin A chain toxin limits the development of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1996;62:689-96.
50. van Bockxmeer FM, Martin CE, Thompson DE, et al. Taxol for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1140-7.
51. Daniels SA, Coonley KG, Yoshizumi MO. Taxol treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:513-6.
52. Lemor M, de Bustros S, Glaser BM. Low-dose colchicine inhibits astrocyte, fibroblast, and retinal pigment epithelial cell migration and proliferation. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1223-5.
53. Yoo JS, Sakamoto T, Spee C, et al. cis-Hydroxyproline inhibits proliferation, collagen synthesis, attachment, and migration of cultured bovine retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:520-8.
54. Kon CH, Occlleston NL, Charteris D, et al. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1524-9.
55. Frenzel EM, Neely KA, Walsh AW, et al. A new model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2157-64.
56. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, et al. The effect of pronomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 2000;20:447-53.
57. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Keefe K, et al. The effect of pronomastat (AG3340), a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, on posttraumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 2001;33:20-3.
58. Avery RL, Glaser BM. Inhibition of retinal pigment epithelial cell attachment by a synthetic peptide derived from the cell-binding domain of fibronectin. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1220-2.
59. Yamada KM. Cell surface interactions with extracellular materials. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:761-99.
60. Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA, et al. Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1272-6.
61. Williams RG, Chang S, Comaratta MR, et al. Does the presence of heparin and dexamethasone in the vitrectomy infusate reduce repopulation in proliferative vitreoretinopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:496-503.
62. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73.
63. Iverson DA, Katsura H, Hartzer MK, et al. Inhibition of intraocular fibrin formation following infusion of low-molecular-weight heparin during vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:405-9.
64. Asaria RH, Kon CH, Bunce C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy: Results from a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108:1179-83.
65. Wickham L, Bunce C, Wong D, et al. Randomized controlled trial of combined 5-Fluorouracil and low-molecular-weight heparin in the management of unselected rhegmatogenous retinal detachments undergoing primary vitrectomy. *Ophthalmology* 2007;114:698-704.
66. Charteris DG, Aylward GW, Wong D, et al. PVR Study Group. A randomized controlled trial of combined 5-fluorouracil and low-molecular-weight heparin in management of established proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2004;111:2240-5.
67. Acar, N., Kapran, Z., Unver, Y.B., et al. "Pars plana vitrectomy with adjunctive 5-fluorouracil and low-molecular weight heparin for complicated retinal detachment", The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, ABD 2005:158.
68. Sakamoto T, Kimura H, Scuric Z, et al. Inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy by retroviral vector-mediated transfer of suicide gene. Can proliferative vitreoretinopathy be a target of gene therapy? *Ophthalmology* 1995;102:1417-24.
69. Ikuno Y, Kazlauskas A. An in vivo gene therapy approach for experimental proliferative vitreoretinopathy using the truncated platelet-derived growth factor alpha receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2406-11.
70. Mandava N, Blackburn P, Paul DB, et al. Ribozyme to proliferating cell nuclear antigen to treat proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3338-48.
71. Schiff WM, Hwang JC, Ober MD, et al. Safety and efficacy assessment of chimeric ribozyme to proliferating cell nuclear antigen to prevent recurrence of proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1161-7.
72. Chen Z, Chen CZ, Gong WR, et al. Integrin-alpha5 mediates epidermal growth factor-induced retinal pigment epithelial cell proliferation and migration. *Pathobiology.* 2010;77:88-95.
73. Zahn G, Volk K, Lewis GP, et al. Assessment of the integrin alpha5beta1 antagonist JSM6427 in proliferative vitreoretinopathy using in vitro assays and a rabbit model of retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1028-35.
74. Alex AF, Spitznas M, Tittel AP, et al. Inhibitory effect of epigallocatechin gallate (EGCG), resveratrol, and curcumin on proliferation of human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Curr Eye Res* 2010;35:1021-33.

75. Karthikeyan B, Kalishwaralal K, Sheikpranbabu S, et al. Gold nanoparticles downregulate VEGF-and IL-1 β -induced cell proliferation through Src kinase in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2010;91:769-78.
76. Huang L, Xu Y, Yu W, et al. Effect of Robo1 on retinal pigment epithelial cells and experimental proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3193-204.
77. Lei H, Velez G, Cui J, et al. N-acetylcysteine suppresses retinal detachment in an experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol.* 2010;177:132-40.
78. Liang CM, Tai MC, Chang YH, et al. Glucosamine inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and migration of retinal pigment epithelium cells in culture and morphologic changes in a mouse model of proliferative vitreoretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011;89:505-14.
79. You J, Jiang D. [Effect of genistin on proliferative vitreoretinopathy]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010;35:749-53.
80. Wu WC, Wu MH, Chang YC, et al. Geldanamycin and its analog induce cytotoxicity in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2010;91:211-9.
81. 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.
82. Alge-Priglinger CS, André S, Kreutzer TC, et al. Inhibition of human retinal pigment epithelial cell attachment, spreading, and migration by the human lectin galectin-1. *Mol Vis.* 2009;15:2162-73.
83. Iribarne M, Ogawa L, Torbidoni V, et al. Blockade of endothelinergic receptors prevents development of proliferative vitreoretinopathy in mice. *Am J Pathol* 2008;172:1030-42.
84. Eibl KH, Lewis GP, Betts K, et al. [Possible role of alkylphosphocholines in retinal reattachment surgery]. *Ophthalmologe* 2007;104:972-7.
85. Er H, Turkoz Y, Mizrak B, Parlakpinar H. Inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy with protein kinase C inhibitor (chelerythrine chloride) and melatonin. *Ophthalmologica* 2006;220:17-22.
86. Pastor JC, Rodríguez E, Marcos MA, et al. Combined pharmacologic therapy in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Ophthalmic Res* 2000;32:25-9.
87. Umazume K, Liu L, Scott PA, et al. Inhibition of PVR with a tyrosine kinase inhibitor, dasatinib, in the swine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1150-9.
88. Ricker LJ, Dieudonné SC, Kessels AG, et al. Antiangiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor predominate in subretinal fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2012;32:54-9.
89. Moysidis SN, Thanos A, Vavvas DG. Mechanisms of inflammation in proliferative vitreoretinopathy: from bench to bedside. 1, 3 and 6 months postoperatively, and included visual acuity and assessment of retinal findings. *Mediators Inflamm* 2012;2012:815937.