

Proliferatif Vitreoretinopatide Medikal Tedavi

Solmaz AKAR¹

Ret-Vit. 1996;3:602-7

PVR sellüler ve kollajenöz membran geliştirecek şekilde retina ön ve arka yüzeyinde, vitreus kavitesinde ve vitreusun bazında hücrelerin patolojik gelişimidir. Proliferatif süreç gözün ön kısmında da gelişebilir; sellüler membranlar silyer cisim, pars plikata, iris arka yüzeyi ve pupilla kenarında ortaya çıkabilir.

PVR gelişimi retina dekolmanı cerrahisinin en sık başarısızlık nedenidir. Her ne kadar cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sayesinde retina dekolmanında tedavi başarı oranı yaklaşık %90 dan fazla olsa bile %5-10 oranında PVR gelişme riski vardır. PVR gelişimine predispozan faktörler kronik retina dekolmanı, dev yırtıklar, 3 disk çapından büyük yırtıklar, at nalı yırtıklar, afaki ve vitreus hemorajisidir. Bu membranların kontraksiyon kabiliyetleri vardır ve retina, silyer cisim ve arka iris yüzeyine traksiyon oluştururlar.

PVR oluşumu incelendiğinde 5 dönemden geçtiği gözlenmiştir:

1- Vitreoretinal yapıların bütünlüğünde bozulma: İç limitan membranında ve kan-retina bariyerinde parçalanma PVR oluşumunda ilk basamaktır. Retina yırtığı oluştuğunda iç limitan membranın sellüler migrasyonu önleyici etisi ortadan kalkar RPE hücreleri ve astrositler iç retina yüzeyine geçer.

2- Hücre migrasyonu: Kan retina bariyerinin parçalanması ile serum vitreus kavitesine sızar. Serum RPE hücreleri için kemotaktiktir ve bu hücrelerin migrasyonunu stimüle eder. İki serum komponenti olan fibronektin (FN) ve platelet derived growth factor RPE hücre migrasyonunu stimüle eder. Migrasyonun oluşumunu moleküllerin konsantrasyon gradienti belirler ve buna kemoatraktan denir, konsantrasyon gradientine doğru migrasyon sürecine ise kemotaksis denir. Fibronektin sellüler adhezyonu sağlarlar. FN nin birçok bağlanma

bölgeleri mevcuttur. FN, vitreoretinal yüzeye gelen hücrelerin vitreus kollajenine adhezyonunu sağlar.

3- Hücre proliferasyonu: Retina dekolmanı oluşmadan önce belirli sayıda hücrenin mevcut olması gereklidir. Bu dönemde istirahat fazında proliferasyon göstermeyen RPE hücreleri ve intraretinal glia elemanları termal veya mekanik yaralanma karşısında fibroblastik elemanlarla birlikte proliferasyon olurlar. Opak kontraktıl membran oluştururlar.

4- Hücre kontraksiyonu: İn vitro çalışmalarda fibroblast, glial hücreler ve RPE hücrelerinin kollajeni kontrakte ettiği gösterilmiştir. Hücreler kollajen liflerini kendilerine doğru çekerek kontraksiyon yaratırlar. FN intravitreal sellüler membranların kontraksiyonunda önemli rol oynarlar. FN nin hücre membran reseptörleri, kollajen ve hyaluronik asit için bağlanma bölgeleri mevcuttur. Bu bağlanma bölgeleri hücre ve çevre ekstrasellüler matriks için köprü oluşturur.

5- Ekstrasellüler matriks sentezi ile PVR membranlarının stabilizasyonu: Bu son dönemde membranlar ekstrasellüler matriksin sentezi ile stabilize olurlar. Kollajen ekstrasellüler matriksin önemli bir komponentidir ve PVR membranlarının oluşumunda rol oynayan hücreler tarafından salgılanır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda tip I, II, III ve IV tip kollajen saptanmıştır. RPE bütün tipteki kollajeni sentez ederken, fibroblast ve glial hücreler tip I kollajeni sentez etmektedirler. PVR membranlarında kollajenin rolü strüktürelidir. Ayrıca RPE hücrelerinin metaplazi ve migrasyonunu stimüle eder. Diğer ekstrasellüler matriks komponenti kan-retina bariyerinin parçalanması ile gelen fibrindir. RPE hücre metaplazi ve migrasyonunu sağlar. Yüksek moleküller ağırlıklı glikoprotein FN ve PDGF, RPE ve glial hücreleri stimüle edip migrasyon ve proliferasyonunu sağlar. FN sellüler adhezyon ve migrasyon sağlar cytoskeleton proteinini sentez eder. FN ekstrasellüler matriks önemli yer almaktadır. Hücrenin - hücreye adhezyonunu ve vitreus kollajenine bağlantısını sağlar.

1. Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Öğretim Üyesi

PVR gelişiminde en önemli hücre retina pigment epitel hücreleridir (RPE) . Epiretinal ve subretinal membranların ultrastrüktürel analizinde RPE hücreleri dışında glial hücreler (fibroz astrosit), makrofajlar, fibrositler ve miyofibroblast benzeri hücreler gözlenmiştir. Miyofibroblast benzeri hücrelerin orijini tartışmalıdır, muhtemelen RPE ve glial hücreler bu tip hücrelere dönüşmekte, kollajen sentezi yapmakta ve kontraksiyon oluşmaktadır.

PVR, RPE hücrelerinin vitreus kavitesine dökülmesi ile başlar.

Bu yayılan RPE hücreleri kemoatraktanlar salgırlar ve migrasyon ve kemotaksisi başlatırlar. Deneysel olarak insan RPE hücreleri;

* retina astrositleri için kemoatraktanlar salgırlar

* Platelet-derived growth faktörü salgırlar, bunlar da RPE ve glial hücreler için mitojen ve kemoatraktandır.

* Transforming growth factor B yi salgırlar, onlar da fibroblastları prolifere eder ve kollajen ve fibronektin sentezini stimüle eder. Ayrıca monosit için kemoatraktandır.

PATOFİZYOLOJİ: PVR yi başlatan RPE hücrelerinin vitreus kavitesine migrasyonudur. Ayrıca kan retina bariyeri parçalanmıştır. Serum enflamatuar mediatörler (kompleman immunoglobulin), büyüme faktörleri (PDF,TGF B) ve ekstrasellüler matriks komponentleri vitreus kavitesine girer. Serumun kendisi, FN ve PDGF, RPE i migrasyona zorlayan stimülatörlerdir. Değişik bir ortama gelen RPE hücreleri

prolifere olur ve morfolojik değişikliğe uğrayarak fibroblast benzeri hücreye dönüşür. RPE hücreleri astrosit, fibroblast ve monositler için atraktan rol oynayacak maddeler salgırlar. Bu hücreler de intraoküler veya plasma derived growth faktörlerin stimülasyonu ile prolifere olurlar. Bu hücrelerden bazıları büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks (fibronektin) ve kollajeni oluştururlar. Fibronektin ve büyüme faktörleri vitreus kavitesinde çoğalırlar ve daha fazla pigment epitel ve fibroblast benzeri hücreleri atrakte ederler. Daha fazla kollajen oluşur, hücreler kontrakte olur, kollajen maturasyonu ve retina traksiyonu ile sonuçlanır.

PVR patogenezinde enflamasyonun rolü de incelenmiştir. PVR li hastalarda kompleman sisteminin aktive olduğu vitreus örneklerinde saptanmıştır. Ayrıca makrofajlar ve T ve B lenfositleri identifiye edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak otoimmün cevap üzerinde de durulmaktadır.

PVR retina dekolmanı cerrahisindeki en önemli başarısızlık nedenidir. PVR membran oluşturacak şekilde hücrelerde anormal proliferasyon, sellüler kontraksiyon ve retina dekolmanı ile sonuçlanır. son yıllarda cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve göz içi tampon maddelerin kullanımına bağlı olarak başarı şansı artmıştır, ancak tek bir ameliyatla başarı elde edememe olasılığı gene de yüksektir. PVR bütün regmatojen retina dekolmanlarının %5- 10 unda gözlenir. %27 oranında da retina dekolmanı başarısızlık nedenidir. Ağır PVR de uygulanan cerrahi tedavi mekanik bir yöntemdir,

PATAGONEZ	FARMAKOLOJİK AJAN
Kan retina bariyerinde parçalanma	Steroid, nonsteroid antienflamatuar
Hücre migrasyonu	Colchicine taxol
Hücrelerin bağlanması	Sentetik tetrapeptid, heparin
Hücre profilerasyonu	Fluoropyrimidin, daunorubicin, taxol, colchicine, diğer antineoplastik ilaçlar; VP16, bleomycin, methotrexat, thiotepa, doxorubicin
Hücre kontraksiyonu	Fluorouridine, colchicine, taxol, cytochalasin-B
Ekstrasellüler matriks sentezi	D-Penicillamin, cis hydroxyproline, beta-aminopropionitrile.

başarı hastalığının altında yatan patogenezin tam açıklanması ile artacaktır.

Bu nedenlerle son zamanlarda vitreoretinal skar cevabını inhibe edici birçok farmakolojik ajan geliştirilmiştir. Bunlar PVR gelişiminin değişik dönemlerini etkilerler, bazıları ise birden fazla dönemde etkilidir.

Steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar kan-oküler bariyerinin parçalanmasını azalttığından özellikle hastalığın erken döneminde etkilidir.

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler deneysel hayvan modellerinde, vitreoretinal fibrozisi değiştirebildiği gösterilen ilk ajandır. Primer etkisi inflamatuvar cevabı azaltması ve böylelikle kan retina bariyerlerinin parçalanmasını düzenlemesidir.

Yavaş çözünürlü yüksek ve tek doz intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu (1mg) retina kolmanını azaltmaktadır. Erken dönemde intraoküler uygulamada etkisi sistemik uygulamadan fazladır, nedeni intravitreal uygulandığında direkt mitozun engellenmesi ve çevre dokuda inflamatuvar reaksiyonun baskılanmasıdır.

Fibroblast enjeksiyonu ile traksiyonel retina dekolmanı oluşturulmuş tavşanlarda PVR insidansı deksametazon alkol ile %57 den 24 e, triamcinolone acetonide ile %84 den %20 e indiği gösterilmiştir.

Arka vitreus dekolmanı oluşturduktan sonra fibroblast enjeksiyonu yapılan çalışmada ise retina dekolmanı insidansının %90 dan %56 ya indiği bildirilmiştir. Fibroblastların çoğalmasından 24 saat önce triamcinolone acetonide uygulanırsa intraoküler proliferasyon inhibe olmaktadır. Bu da PVR la birlikte görülen inflamatuvar cevabın steroidlerle bastırılması ile intraoküler proliferasyonun azaltıldığı düşünmektedir.

Önemli olan bir mekanizma da efektör protein sentezinin baskılanmasıdır. Bunlar arazidonik asitten fosfolipaz serbestlesmesini inhibe eden **LIPCORTIN**, vasküler permeability ayarlayan **VASOCORTIN** ve vasküler tonus ve permeabilityi düzenleyen **ANGIOTENSIN CONVERTING** enzimdir.

Klinik, elektrofizyolojik ve histolojik çalışmalar intravitreal 1 mg saf triamcinolon acetonidin uygulanmasının yan etkisini göstermiştir.

Tavşan gözlerine uygulanan 0.5mg kristalin triamcinolon acetonide normal gözlerde 41 günde kaybolurken, vitrektomi uygulanmış gözlerde bu süre 17 gündür. Vitrektomi ile birlikte lensektomi uygulanmış ise 6.5 gündür.

Bu nedenle intraoküler enflamasyonu önleme amacı ile kortikosteroid tedavisi uygulanacak ise klinik muayenede ilaça ait kristaller gözlenmediğinde enjeksiyonlar tekrarlanmalıdır.

İn vitro çalışmalarda steroidlerin fibroblast gelişimi üzerine etkisi bifazik olarak saptanmıştır. Yüksek dozlarda proliferasyonu inhibe ederken düşük dozlarda stimule etmektedir.

Bir çalışmada retina dekolmanı sonrası sistemik kortikosteroid uygulanmış ve retina fibrozisi araştırılmıştır. Tedavi edilmeyen grupta retina fibrosis bulgusu %75.4 bulunurken tedavi edilmiş grupta %63.3 olarak tesbit edilmiştir. Bu sonuç triamcinolone acetonidenin eksperimental intravitreal uygulanması ile karşılaştırılırsa etki daha zayıf olmuştur. Nedeni intravitreal enjeksiyon ile retina dokularına daha fazla konsantrasyonda steroid ulaşmasıdır.

NONSTERÖİD ANTIENFLAMATUAR AJANLAR

Indomethacine ve meclofenamate doku kültürüne hücre proliferasyonu üzerine 40-11 ug/ml de inhibitör etki yapmaktadır.

ANTİPROLİFERATİF İLAÇLAR

Bütün proliferasyon gösteren hücreler benzer bölünme dönemlerinden geçer. Bu dönemler şu şekilde seyeder::

- 1- Sentez öncesi dönem (G 1)
- 2- DNA sentezi, (S) dönemi
- 3- Sentez sonrası dönem (G 2)
- 4- Mitoz dönemi (M)

Çoğu antiproliferatif ajan spesifik olarak yuvarıdaki dönemlerden birini ör. DNA sentezini etkilerken, diğerleri hücre siklusunun birçok veya bütün dönemlerini etkilerler. Bunlar hücre için spesifik olmasalar bile sitotoksik etkileri proliferasyona bağlı olarak değişir.

Fluoropyrimidine ve daunorubicin üzerinde araştırılmalar yapılmaktadır ve PVR tedavisine umut verici bir rol oynayacağı düşünülmektedir. Diğer antineoplastik ilaçlar ile ilgili ön çalışmalar ise bu ajanların etkisi hakkında olumlu düşündürmemektedir. Daha fazla hücrel inhibisyonu sağlayabilmek umudu ile kemoterapotik ajanların kombine kullanılması denenmiş ancak tek kullanımlarına üstünlük gözlenmemiştir.

- **FLUOROPYRİMİDİN**: 5- fluorouracil; S-faz hücre siklusuna spesifiktir. Fluorinate'li pyrimidine analogudur thymidilate synthetase yi ve hücre bölünmesini önler. Bu enzimin inhibisyonu DNA sentezini azaltır. Düşük oranda RNA sentezini ve fonksiyonunu önler.

5- FU Sistemik kanser tedavisinde kullanı-

lan ajandır. Göziçi hücre proliferasyonunu onleme amacı ile kullanılan ilk antimetabolittir. Blumenkranz ve ark. 1 mg intravitreal 5-FU enjeksiyonunun in vivo PVR hayvan modellerinde traksiyonel retina dekolmanı insidansının %73 den %31 e indirdiğini bildirmiştir.

Binder ve ark vitrektomi sonrası 1mg 5-Fu uygulanmasının da benzer sonuç verdiğini bildirmiştir.

Blumenkranz 5-FU ve metabolitleri üzerine in vitro çalışma yapmıştır. 5-FUR (5-fluorouridine) etkisini en yüksek bulmuştur. 5-FU in etkisinin orta derecede olduğunu gözlemiş, 5-FUDR i ise etkisiz bulmuştur.

Heath ve ark. sellüler kontraktibilitiyi incelemiş 5-FU nun antikontraktibilite etkisini düşük 5-FUR un ise belirgin olduğunu saptamıştır. Fluoropyrimidine lerin ayrıca kollajen sentezi üzerine inhibisyon etkisi saptanmıştır.

Blumenkranz ve ark. 22 olgudan oluşan ilk klinik çalışmalarını yayınlamışlar ve PVR nedeni ile değişik retina cerrahisi uyguladıkları olgularına intravitreal 5-FU uygulamışlar, 6 ay sonra %60 retinayı yatışık tesbit etmişlerdir. Komplikasyonlar minor olup, subepitelyal skar ve kornea epitelizeasyonunda gecikme olarak bildirmişlerdir. Yazar 100, ug 5-FU tek doz uygulamanın retina toksisitesi yaratmadığını, 500ug üzerindeki dozlarda ise b dalga amplitüdünde azalma bildirmiştir. Peyman tavşanlarda 250, ug/ml infüzyon sıvısı içinde toksik etki yaratmadığını bildirmiştir.

-DAUNORUBICIN: Streptomyces peucetius dan elde edilen anthracycline sitotoksik antibiyotiktir. Özellikle akut lösemide kullanılır. Hücre bölünümünün S fazına etkilidir. Burada 3 etki mekanizması söz konusudur: DNA ya bağlanma, serbest radikal oluşumu ve membrana bağlanma. Sistemik kullanıldığında kemik iliği supresyonu ve kardiak toksisite ağır yan etkileridir.

Daunorubicin eksperimental proliferatif vitreoretinopatinin tedavisinde en etkili ajandır. Daunorubicin etkisi hücre proliferasyonu, migrasyon ve kollajen sentezi üzerine olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Doza bağlı olarak hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hücre kontraksiyonu üzerine ve kollajen sentezi üzerine etkisi yoktur.

Eksperimental çalışmalarda etkisini değerlendirmek amacı ile fibroblastlarla birlikte değişik dozlarda daunorubicin intravitreal enjekte edilmiştir. 10 nmol (yak.5 ug) dozda tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında retina dekolmanı oranı %81 den %8 e inmiştir. Bir başka çalışmada ise bu oran %75 ve %25 ola-

rak verilmiştir.

Klinik muayene, elektroretinografi, ışık mikroskobu ve elektron mikroskop ile 10nmol terapatik dozun retinaya toksik etki göstermediği bildirilmiştir. Dozu arttırabilmek için bir nontoksik antioksidan propyl gallate ilavesi önerilmektedir.

İn vitro RPE hücrelerinin 7.5, ug/ml daunorubicin e 5-10 dakika maruz kalmaları RPE hücre proliferasyonunu tam olarak inhibe etmektedir. Klinik olarak vitrektomi sonrası, silikon yağı veya gaz enjeksiyonu öncesi aynı konsantrasyondaki solusyonu intravitreal 10 dak. infüzyona bağlanmaktadır. Bir çalışmada vizüel başarı 15 hastanın 13 ünde elde edilmiştir (20/800 veya daha iyi). Optik sinir, retina, lens veya korneada toksik etki gözlenmemiştir.

Yazarlar uygulama şeklinin tek kerede ve genel anestezi altında olmasının fluoropyrimidine lere üstünlük taşıdığını bildirmişlerdir. Daha geniş ve uzun süreli bir çalışma sonucunda 18 ay sonra %73 hastada nüks olmadığı ve %89 unda 1/50 den daha iyi bir görme derecesi saptandığı bildirilmiştir.

HÜCRE MİGRASYONU VE KONT RAKSİYONUNU ÖNLEYEN İLAÇLAR

Bu grupta hücre migrasyonu ve kontraksiyonundan sorumlu cytoskeletonun normal fonksiyonunu inhibe eden ilaçlar mevcuttur.

Bu grup anticytoskeletal ilaçları içerir, bunlar colchine, taxol ve cytochalasin B dir.

COLCHICINE: Colchicine Colchium bitkilerinden elde edilen bir alkaloiddir. Antifibrotik ajan olmasının yanında antienflamatuar etkisi vardır.

İn vitro çalışmalarda hücre proliferasyonunu, migrasyonu ve kontraksiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. PVR da etkisini araştırmak için 100-1000nmol dozda intravitreal fibroblastlarla birlikte verilmiş, PVR üzerine etkisi gözlenmemiştir. 3.5 mg/gün oral dozda ise 5 hafta eksperimental travmatik retina dekolmanı oluşturulmuş tavşanlara verilmiş ve retina dekolmanı insidansının kontrol gözlerle mukayese edildiğinde %74 den %29.6 a indiği gözlenmiştir. Bu oral doz retinaya toksik etki göstermemiştir. Sistemik yan etkisi de olmamıştır.

Maymunlarda 1,10 ve 100 ug kolşisin intravitreal enjekte edilmiş ve klinik ve histolojik olarak incelenmiştir. Sadece 1ug intravitreal doz toksisite yaratmamıştır.

TAXOL: Taxus brevifolia dan elde edilir. Mikrotubuluslar üzerine etkilidir. Sellüler

kontraksiyonu, migrasyonu ve proliferasyonu inhibe eder. Taxolun bu etkisi in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Tavşan koryoretinal fibroblast kontraksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

PVR i önleme amacı ile taxol un intravitreal enjeksiyonu tavşanlara uygulanmış ve %25 inde 2 ay sonra disk solukluğu gözlenmiştir. Proliferasyon ve dekolman açısından da bir fark saptanmamıştır.

CYTOCHALASIN B: Hücre hareketini önleyen fungal metabolittir. In vitro çalışmalarda proliferasyon ve kontraksiyonu inhibe ettiği gözlenmiştir. Migrasyona etkisi yoktur. Düşük dozda fibroblast gelişimini arttırmakta, yüksek dozda ise sitotoksik olup, lizis meydana gelmektedir.

HÜCRE BAĞLANMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

Jel kontraksiyonu için hücrelerin kollajene bağlanması gerekmektedir, bunu da büyük ölçüde fibronektin kolaylaştırmaktadır. PVR oluşumunu engellemek açısından önemli bir dönemdir. Sentetik tetrapeptid arg-gyl-asp-ser ve antikoagulan heparin hücrelerin kollajene bağlanmasını önlemektedir. Bir çalışmada eksperimental olarak sentetik tetrapeptid arg-gyl-asp-ser kullanılmış ve 1mg/ml dozda %70 oranda RPE hücrelerinin FN e bağlanmasının inhibe olduğu bildirilmiştir.

EKSTRASELLÜLER MATRİKS ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

Fibroblast, RPE hücreleri ve glial hücreler kollajen prekursoru olan prokollajeni sentez eder. Bu grupta yer alan 5-FU, 5-FUR ve colchicine intraselüler prokollajenin ribosomal sentezini inhibe ederler. Colchine ayrıca mikrotübüler transport etkisi ile sentez edilmiş prokollajenin ekstrasellüler mesafeye sekresyonunu inhibe eder.

Penicillamine: Metal intoksikasyonunda kullanılan şelator ajandır. Ekstrasellüler mesafede prokollajen molekülünün kollajene çapraz bağlantısını önler. In vitro olarak hücre proliferasyonu ve kollajen sentezi üzerine etkisi araştırılmıştır. Eksperimental travmatik PVR de etkisi çalışılmıştır. 2mg intravitreal doz ve günlük intramusküler 250 mg 3 hafta süre ile kombine edilmiş ve intraoküler inflamasyonu belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir. Düşük dozda ise retina dekolmanı insidansını arttırdığı gözlemiştir.

İLAÇ UYGULANMASINDA YENİ YÖNTEMLER:

İlaçların konvansiyonel uygulama yolları tablet, pomad ve intravenöz solüsyon şeklindedir. Son zamanlarda yeni bir uygulama özellikle PVR tedavisinde serbest ve liposoma enkapsüle edilen ilaçların uygulanımı araştırılmaktadır. 3 ayrı antimetabolit (5-fluorouridine, etoposide ve daunorubicin) liposoma enkapsüle edilip PVR li tavşan modellerinde retina dekolmanının insidansını ve şiddetini değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır. 5-fluorouridine ve etoposidin enkapsüle ilaç şeklinde veya serbest verilmesi arasında fark gözlenmemiştir. Serbest daunorubicinde ise serbest ilaç etkisi enkapsüle olan şekline göre üstün bulunmuştur. Retina dekolmanı şiddeti en düşük serbest daunorubicin alanda tesbit edilmiştir.

Bu sonuçlar erken dönemde proliferasyonu ve/veya enflamatuar cevabın baskılanmasının iyi bir sonuç ortaya çıkardığını göstermektedir. Bu çalışmada liposom şeklinin erken dönemde retina dekolmanına neden olacak olayları durduramadığı gösterilmektedir.

Daunorubicin en tercih edilenidir, çünkü doku kültürlerinde fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe etmektedir. Eksperimental ve klinik PVR tedavisinde etkili görünmektedir. Ancak ilacın güvenilirlik sınırı çok dardır ve insanlarda kullanımı sınırlı kalmaktadır.

Etoposide (VP-16) in vitro RPE hücrelerini etkili şekilde inhibe etse de henüz yeterli derecede bu konuda çalışma mevcut değildir.

DiĞER ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Her ne kadar bazı çalışmalar bazı ajanların hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini gösterse de bunların etkisini karşılaştıran veriler azdır. Eski çalışmalarda tesbit edilen nontoksik doz düzeyine dayanarak in vitro 8 antineoplastik ajanın ve deksametazonun tavşan retina pigment epitel hücrelerini ve kornea fibroblastlarını inhibe etme etkisi araştırılmıştır. Bu ajanlar doxorubicin, vincristine, thiopeta, 5-FU, bleomycin, cytarabine, methotrxate ve VP-16 dir. İnhibisyon etkisi - %19 (methotrexate) dan - %72.2 (doxorubicin) arası değişmiştir. Dexametazon sellüler proliferasyon açısından en etkisiz ilaç olmuştur.

Daha fazla sellüler inhibisyon etkisi elde edebilmek için kemoterapotik ajanların kombinasyonu araştırılmıştır. Kombine kemoterapotik ajanların etkisi retina pigment epitel hücre kültürlerinde - %27 ve - %53 ile - %40 ve - %71.5 olarak verilmiştir. Doxorubicin nontok-

sik konsantrasyonda sellüler proliferasyonu inhibe etmede en etkili kemoterapotik ajan olarak tesbit edilmiştir. Etkisi % 90 dır. Ancak Blumenkranz ve ark doxorubicinin fibroblastik proliferasyonu azaltmada etkisinin fazla olmasının yanında intraoküler toksisitesinin de yüksek olduğunu bildirmiştir.

RADYOTERAPİ

İyonizan radyasyon hücre nükleusunda nükleik asit bağlarını koparır ve hücreyi öldürür veya mitotik aktivitesini ve proliferasyon kabiliyetini elimine eder.

İyonizan radyasyon doku kültüründe hücrelerin büyümesini ve bölünmesini inhibe eder. Sternberg ve ark. X ışınlarının etkisini doku kültüründe retina pigment epitel hücreleri üzerinde denemiştir. Radyasyonu takiben 2 hafta sonunda % 50 retina pigment epitel hücrelerinde azalma saptamışlardır. Çift perforan travma uygulanmış tavşanda 600rad tek doz ile intraoküler proliferasyonun azaldığı ve yan etki meydana gelmediği bildirilmiştir.

Hücre enjekte edilmiş tavşan gözünde 600 rad cobalt 60 uygulaması sonrası traksiyonel retina dekolmanı insidansı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %70 den %28 e indiği bildirilmiştir. Co aplikator ile 24 gözün 4 ünde retina dekolmanı gelişirken , kontrol gözlerde 24 gözün 19 unda ortaya çıkmıştır. Ancak yara iyileşmesi tedavi edilen grupta 4 hafta sürmüştür. Chakravarty ve ark. eksperimental I 125 plak ile tedaviyi denemişler. 6 günde yaklaşık 1600 rad verilmiş ve göziçi proliferasyonun belirgin derecede azaldığını bildirmişlerdir.

Ancak radyasyonun ciddi komplikasyonları vardır. Konjunktiva kemozisi, enflamasyon, telenjektazi, kornea anestezi ve perforasyon, lens hasarı oluşabilir.

KAYNAKLAR

1. Sebag, J. : Proliferative vitreoretinopathy. Benson W.E. (ed) Duane's ophthalmology on CD-ROM. J.B.Lippincott Co.1995.
2. Wiedemann P., Weller M. Heimann H. Proliferative Vitreoretinopathie: Neue Erkenntnisse in Pathophysiologie und Therapie. Klin. Mbl. Augenheilk.1990 : 197;355-61.

3. Molitor R., Esser P., Weller P., Wiedemann P., Heimann K.: Kontraktile Elemente bei proliferativen Netzhauterkrankungen. Ophthalmologie.89:34-1992.
4. Toti P., Greco G., Cantella, A.M. : Morphological and pathogenetic aspects of proliferative vitreoretinopathy. Documentophthal 1994;88:105-112.
5. Peyman G.A., Schulman J.A.: Intravitreal Surgery. Prentice-Hall International Inc ch. 13,21.
6. Ryan S.J. : The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management Am. J. oph. 1985 : 100:188-93.
7. Cowley M., Conway B.P., Campochiaro., etall. : Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. Arch. oph. 1989 : 107:1147-51.
8. Tano Y., Sugita G., Abrams G., Machemer R. : Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. Am.J. Oph. 89:131-136,1980
9. Tano Y., Chandler D., Machemer R.: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolon acetonide. Am. J. Oph. 90:810-816,1980.
10. Chandler D.B., Rozakis G., de Juan E.: The effect of triamcinolon acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. Am. J. Oph.99:686-690,1985.
11. Blumenkranz M.S., Ophir A., Claflin A.J., Hajek A.: Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation Am. J. Oph. 1982 : 94:4.458-67.
12. Avery R.L., Glaser,B.M.: Inhibition of retinal pigment epithelial cell attachment by a synthetic peptide derived from the cellbinding domain of fibronectin Arch. Oph. 104 : 1222, 1867.
13. Kirmani M., Santana M., Sorgente N., Wiedemann P., Ryan S.J. : Antiproliferative drugs in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. Retina 3:269,1983.
14. Wiedemann P., Lemmen K., Schmiel R., Heimann K.: Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy Am. J. Oph. 104:10-14,1987.
15. Wiedemann P., Leinung C. Hilgers R.D., Heimann K.: Daunomycin und silikonol bei der Behandlung der proliferativen vitreoretinopathie Fortschr Ophthalmol. 88:613-615,1991.
16. Fiscella R., Peyman, G.A., Elvart J.: in vitro evaluation of cellular inhibitory potential of various antineoplastic drugs and dexamethasone. Ophthalmic Surg. 16:247-249,1985.
17. Blumenkranz M.S., Claflin A., Hajek A.S : Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease : Cell culture evaluation. Arch. Oph. 102:598-604, 1984