

Proliferatif Vitreoretinopati Tedavisinde Yeni Deneysel Ajanlar

New Experimental Agents in the Treatment of Proliferative Vitreoretinopathy

Ebru BOZAN¹, Gökhan GÜRELİK²

ÖZET

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) retinada anormal bir yara iyileşmesi süreci sonucu oluşan membranlar ve traksiyonel retina dekolmanı ile karakterizedir ve retina dekolmanı cerrahisi sonrası başarısızlığın en önemli nedenidir. PVR patogenezi inflamasyon, proliferasyon ve kontraksiyon evrelerinden meydana gelir. Asıl tedavisi cerrahi olmakla beraber birtakım farmakolojik ajanlar PVR'ı önlemek açısından fayda sağlayabilir ve cerrahiye adjuvan olarak kullanılabilir. Birtakım antiinflamatuvar ve antiproliferatif ajanlar ve ekstrasellüler matriks yapım ve kontraksiyonunu inhibe eden maddeler bunlardan bazılarıdır. Ayrıca son yıllarda PVR profilaksisinde bazı genetik yaklaşımlar da gündeme gelmiştir. Halen, PVR profilaksisi ve tedavisi için etkili, yan etkileri olmayan ve uygulanabilir tedavi seçenekleri için araştırmalar sürdürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif vitreoretinopati, retina dekolmanı, medikal tedavi.

SUMMARY

Proliferative vitreoretinopathy (PVR), is characterized by membrane formation and tractional retinal detachment as a result of abnormal retinal wound healing and is the most important cause of failure of retinal detachment surgery. PVR pathogenesis consists of inflammation, proliferation and contraction stages. Although the treatment mainly relies on surgery, some pharmacological agents might be helpful in preventing PVR and be used as adjuvant to surgery. Among these are some antiinflammatory and antiproliferative agents and substances that prevent production and contraction of extracellular matrix. Besides, a number of genetic approaches for prophylaxis of PVR have recently been studied. Further investigations are still being carried out in order to find an effective, non-toxic, and applicable way of preventing and treating PVR.

Key Words: Proliferative vitreoretinopathy, retinal detachment, medical therapy.

Ret - Vit 2004; 12 : 214 -223

GİRİŞ

Proliferatif vitreoretinopati (PVR), subretinal boşluk, retina yüzeyi ve vitreus içine hücre göçü ve proliferasyonu sonucu meydana gelen, retinanın her iki yüzünde ve vitre içinde membran formasyonu ile karakterize bir antitedir. Kollajen üretimi ve bu kollajenöz membranların hücre aracılı kontraksiyonu traksiyonel RD ve görme kaybı ile sonuçlanır. Basit anlamda anormal bir yara iyileşmesi olarak da değerlendirmek mümkündür¹.

PVR, cerrahi tekniklerdeki ve patofizyolojinin anlaşılmasındaki gelişmelere rağmen halen retina dekolmanı (RD) cerrahisi sonrası başarısızlığın en sık nedenidir (%75) ve bütün yırtıklı retina dekolmanlarının %5-10'unda meydana gelir. Bu oran penetran travma sonrası %25'e çıkmaktadır. Bu nedenle oftalmolojide karşılaşılan en önemli problemlerden biridir.

PVR spesifik bir klinik antite olmaktan ziyade değişik etkenlerle oluşan birçok intraoküler bozukluğun sonucu olarak düşünülmektedir. RD ve eşlik eden vitreus değişiklikleri en önemli faktör olmakla birlikte tek sorumlu değildir. PVR gelişimi riskini artıran bazı durumlar söz konusudur. Bunların anlaşılması yüksek riskli olguların tespit edilmesi ve tedavi planlanması açısından çok önemlidir. Şimdiye dek yapılan çalışmaların ortaya koyduğu risk faktörleri şunlardır²:

- geçirilmiş yırtıklı RD cerrahisi (özellikle son iki ay içinde)
- dev yırtıklar
- multipl yırtık varlığı
- travma
- aşırı krioterapi, diatermi veya fotokoagülasyon yapılması
- koroid dekolmanı, hemorajisi, hasarı
- preoperatif hafif PVR (evre A ve B) varlığı
- intraoperatif ve postoperatif vitreus hemorajisi
- afaki ve psödoafaki (arka kapsül intakt değilse)
- subretinal sıvı drenajı sırasında vitreus kaybı

- tekrarlayan cerrahiler
- hava veya sülfür heksaflorür gazı (SF₆) kullanımı
- üveit
- dekolmanın yaygınlığı

1982 yılında Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi'nin yayımladığı PVR evrelelendirmesi halen yaygın olarak kabul görmektedir. (Tablo 1). İlerleyen yıllarda düzeltilmiş Retina Cemiyeti sınıflaması (Tablo 2) ve özellikle anterior-posterior kontraksiyonların vurgulandığı sınıflandırmalar da yapılmıştır^{3,4} (Tablo 3).

PVR PATOGENEZİ

PVR gelişimindeki patofizyolojik mekanizmanın bilinmesi ve gelişim evrelerinin anlaşılması tedavi basamaklarının planlanmasında kritik öneme sahiptir. PVR gelişimi temel olarak üç evrede incelenebilir². Bu evreler şematik olarak Tablo 4'te özetlenmiştir.

1. İnflamasyon evresi

Retinal yırtık, RD cerrahisi sırasında yapılan transskleral krioterapi, skleral çökertme ve geçirilmiş oküler travma sonucu kan-retina bariyeri bozulur ve retina pigment epitel (RPE) hücresi dispersiyonu yanısıra inflamatuvar kan hücreleri ve proinflamatuvar serum elemanları vitreus boşluğuna geçer.

Serumdan geçen trombositler en iyi bilinenleri PDGF, TGF-β ve EGF olan büyüme faktörlerini salgırlar. TGF-β fibroblastların kollajen ve fibronektin sentezlemesini uyardığı gibi monositler için de bir kemoatraktandır. PDGF ise hem RPE hem de glial hücreler için kemoatraktan ve mitojendir.

Fibronektin PVR patogenezindeki rolü en iyi bilinen proteinlerden biridir ve iki formu vardır: serum kaynaklı fibronektin ve hücreyel fibronektin. İnflamasyon evresinde mevcut olan serum kaynaklı fibronektin, fibrin ile birlikte geçici bir ekstrasellüler matris oluşturmanın yanısıra diğer hücreler (RPE hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar) için kemotaktik rol oynar.

RPE hücreleri PVR gelişiminde anahtar rolü

PVR EVRESİ	BULGULAR
EYRE A	Vitreus bulanıklığı ve pigment kümelenmesi
EYRE B	Retina yüzeyinde kışkıklık, sertleşme Yırtık kenarının kıvrılması Retina damarlarında tortuozite
EYRE C	Tam kalınlıkta sabit retinal katlantı C1: bir kadranda C2: iki kadranda C3: üç kadranda
EYRE D	Dört kadranda sabit retinal katlantı D1: geniş huni D2: dar huni D3: kapalı huni (optik sinir başı görülemez)

Tablo 1: Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi'ne göre PVR evrelelendirmesi

Evre	Klinik Özellikler
A	Vitreus bulanıklığı Vitreusta pigment kümeleri (clump) İnferior retinada pigment clusters
B	İç retinal yüzeyde kırışıklık Retinal yırtık kenarında kıvrılma Retinada kalınlaşma (stiffness) Damarlarda kıvrım artışı Vitreus hareketlerinde azalma
Cp1-p12	Ekvatorun gerisinde yerleşmiş Fokal, diffüz ya da sirküferensiyel tam kat katlantılar Subretinal bantlar
Ca1-a12	Ekvatorun önünde yerleşmiş Fokal, diffüz ya da sirküferensiyel tam kat katlantılar Subretinal bantlar Bantlarla birlikte vitreus kondansasyonu

Tablo 2: Düzeltilmiş Retina Cemiyeti sınıflaması

oynamaktadır. Bu hücreler ortamdaki fibrin ve sitokinlerin (TGF-b1 ve TGF-b2) etkisi ile morfolojik ve davranışsal bir değişikliğe uğrayıp myofibroblast benzeri mezenşimal bir konfigürasyon ve kontraktıl özellik kazanmaktadırlar. Bu değişim, epitel hücre karakteristiklerinin kaybı, hücre iskeletinde değişiklikler ve α -düz kas aktininin (α -SMA) sentezini kapsar.

Kandan geçen monositler de makrofajlara dönüşürler ve başta FGF olmak üzere birtakım maddeler salgırlarlar. RPE hücrelerinin metaplastik değişimle myofibroblast ve makrofaj benzeri bir morfoloji kazanabildiğinin gösterilmiş olması PVR dokularında izlenen fibroblast ve makrofajların kökeni konusundaki tartışmaların sürmesine neden olmaktadır.

PVR'lı gözlerin vitreus ve subretinal sıvı örneklerinde CD4 ve CD8 T lenfositlerinin, B lenfositleri ve makrofajların tespit edilmiş olması PVR patogenezinde immün sistemin rolü konusunda henüz cevaplanamamış bazı soruları gündeme getirmiştir.

2. Proliferasyon evresi

Temel olarak makrofajlardan salgılanan FGF fibroblast proliferasyonunu uyarır ve fibroblastlar da geçici ekstrasellüler matriks yerine kalıcı matriksi oluşturan hücresel fibronektin ve kollajeni sentezlerler. PVR membranlarının immünohistokimyasal analizi bu dokularda interstisyel kollajenler olan Tip I ve II kollajen ve değişken miktarlarda da Tip III (vitreusa özgü)

kollajen varlığını göstermiştir.

3. Kontraksiyon evresi

PVR membranları ilk oluştukları zaman sahip oldukları sellüleriteyi zamanla kaybederek bu hücrelerden salgılanan matriks proteinlerince daha zengin bir yapı kazanırlar.

PVR gelişiminde hem subretinal, hem epiretinal membranlar, hem de intraretinal fibrosis olduğu bilinmektedir ve bu membranların esas olarak iki hücre tipi içerdiği gösterilmiştir: Glial hücreler ve fibroblastlar/myofibroblastlar.

Glial hücreler periretinal membranların non-kontraktıl komponentlerinin oluşumundan sorumludur. Retinal hasarı takiben oluşan **basit epiretinal membranlar** astrositlerden oluşur ve kontraktıl özellik taşımazlar, ancak retina dekolmanının gelişmesi ve uzun süre devam etmesi diğer hücre tiplerinin ve matriks komponentlerinin de membran yapısına katılması ve **kompleks epiretinal membranların** oluşması ile sonuçlanır. RPE hücreleri ve fibroblastlar bu membranların kontraksiyonu için gereklidir ve bu kontraksiyonu sağlayan Tip I kollajeni sentezlerler. Bu kontraksiyonların klinik görünümüne yansımaları da birkaç şekilde olmaktadır: retinal kırışıklık, vasküler tortuoze, yırtık kenarlarında rulo görünümü, starfold şeklinde retinal katlantılar, tam kat retinal katlantılar, huni biçiminde retina dekolmanı.

Tip	Yerleşim	Klinik Bulgular
1. Fokal	Posterior	Vitreus tabanının posteriorunda starfold
2. Difüz	Posterior	Vitreus tabanının posteriorunda birbiriyle devamlılık gösteren starfold yapılan Optik disk gözükmeyebilir
3. Subretinal	Posterior/ anterior	Retina altında proliferasyon Disk etrafında 'napkin ring' 'dotthes line' Güve yeniği görünümünde yaygın örtü benzeri
4. Sirkümleniradyal	Anterior	Posterior vitreus tabanı boyunca kontraksiyonla beraber retinanın sanrale çekilmesi Periferel retinada gerginlik Posterior retinada radyal katlantılar
5. Anteriore yer değiştirme	Anterior	Proliferatif doku nedeniyle vitreusun öne çekilmesi Periferel retinal trough Siliyer prosedeler genişlemiş ya da membranla örtülmüş olabilir İris retraksiyonu bulunabilir.

Tablo 3: Evre C PVR'nin içerdiği kontraksiyon tipine göre sınıflaması

Kon ve ark. **matriks metalloproteinazların (MMP)** hücre aracılı kollajen kontraksiyonunda ve dolayısı ile PVR patogenezinde görev aldıklarını göstermişlerdir. ⁵ PVR'li insan gözlerinde bunlardan MMP-2 ve MMP-9 yüksek miktarlarda tespit edilmiştir .

Sonuç olarak PVR gelişimi yırtıklı RD'nin traksiyonel RD'ye dönüşümüne yol açarak tedaviyi güçleştirmektedir.

PVR'İN MEDİKAL TEDAVİSİ

PVR'nin standart tedavisi cerrahidir. Olguların hemen hepsinde vitrektomi gereklidir. Kompleks olguların cerrahi tedavisinde ileri tekniklerin, örneğin retinotomi ve retinektomilerin yapılması ve intravitreal tampon maddelerin kullanılması gerekmektedir. Cerrahi başarı hastalığın evresine göre değişmektedir. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda %60-80 oranlarında anatomik başarı bildirilirken fonksiyonel başarı oranı %30-40'larda kalmaktadır². Bu nedenle sonuç görme keskinliğini ve dolayısıyla hastaların yaşam kalitesini artırmak için RD cerrahisini adjuvan medikal tedavi yöntemleri ile kombine ederek PVR gelişimini önlemek sözkonusu olabilir ve bu alan geniş bir araştırma konusunu oluşturmaktadır.

PVR profilaksisinde ve tedavisinde kullanılan ajanlar basitçe aşağıdaki gibi gruplandırılabilir:

- antiinflamatuvar ilaçlar
- antiproliferatif ajanlar
- ekstrasellüler matriks üretim ve kontraksiyonunu önleyen ajanlar

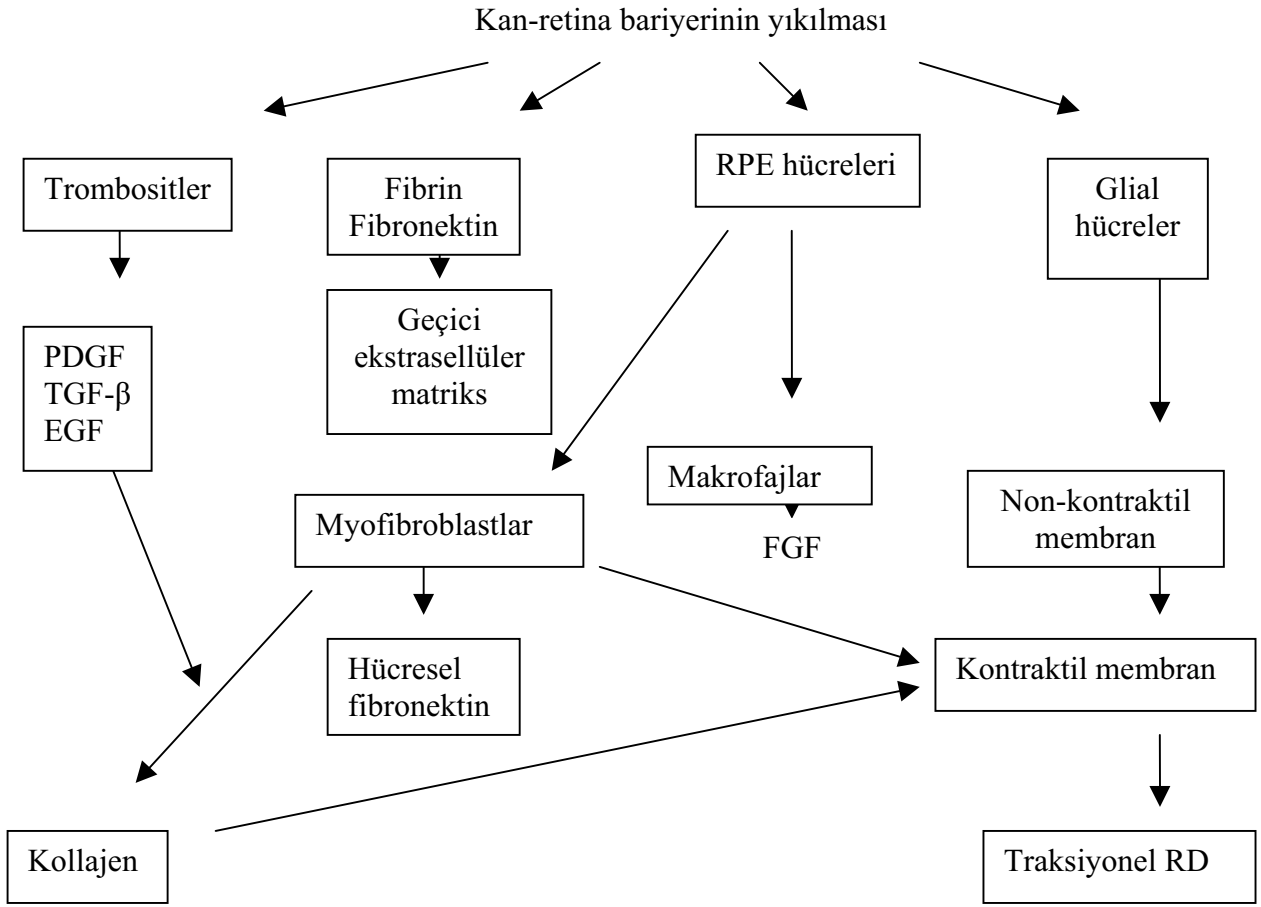
- gen tedavisi

A- Antiinflamatuvar İlaçlar

Kortikosteroidler

Kan-retina bariyerini stabilize ederek inflamasyon mediatörlerinin geçişini azaltırlar, ayrıca TNF α ve IL-1 ekspresyonunu ve T-lenfosit proliferasyonunu önlerler. PVR'nin erken dönemlerinde göz içine verildiklerinde RD gelişimini önleyebilirler.

Tavşan PVR modellerinde intravitreal triamsinolonun RD oranını %77-90'dan %13-56'ya düşürdüğü bildirilmiştir. Vitrektomi sonunda triamsinolon asetonid injeksiyonunun kontrol grubuna göre postoperatif inflamasyonu ve ağrıyı azalttığı, görme keskinliğini artırdığı, daha iyi ve net bir fundus görüntüsü sağladığı ve postoperatif kan-retina bariyerini stabilize ettiği gösterilmiştir⁶⁻¹⁰.



Tablo 4: PVR patogenezi

B- Antiproliferatif Ajanlar

5-Fluourasil

PVR'in medikal tedavisi konusunda üzerinde en çok çalışılmış maddelerden biri olan 5-FU, antimetabolitler grubundan bir pirimidin analogudur. Hücre içinde aktif metaboliti olan 5-fluouridine (5-FUR) dönüşerek timidilat sentetazı inhibe etmekte, böylece RNA ve DNA sentezini önlemektedir. Hücre siklusunun S fazına spesifiktir. Tavşanlarda intravitreal 5-FU'nun RD insidansını %74'den %32'ye indirdiği gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında da vitrektomi ile kombine intraoküler ve perioküler 5-FU'nun %60 oranında retina yatışıklığı ile sonuçlandığı bildirilmiştir¹¹⁻¹⁶.

Yüksek dozlarda 5-FU'nun kornea opasifikasyonu, fotoreseptör dış segment ve ribozom kaybı ve elektoretinografide b-dalga kaybı gibi yan etkileri mevcuttur¹⁷.

Antiproliferatiflerin intraoperatif olarak tek doz halinde vitreus içine verilmesi durumunda en önemli problemlerden biri ilacın yeterince uzun süre göz içinde bulunmamasıdır. PVR oluşumunda proliferatif dönem 4 haftadan uzun sürerken intravitreal yarılanma ömrü 5-FU 0.86-4.5 saat olarak bildirilmiştir. Tekrarlayan enjeksiyonlar hemoraji ve endoftalmi riski ve hasta rahatsızlığı açısından tercih edilmemektedir. Bu yüzden

yavaş salınım sistemleri gündeme gelmiştir. Bunlar lipozomlar ve yıkılabilen implantlardır.

Lipozomlar fosfolipidlerden oluşan, iç yüzeyi hidrofilik, dış yüzeyi ise hidrofobik olan iki tabakalı veziküllerdir. Tavşanlarda intravitreal serbest 5-FU enjeksiyonu traksiyonel RD gelişme oranını %90'dan %55'e indirirken lipozom kaplı 5-FU ile bu oran %32'de kalmış ve toksisite izlenmemiştir. Olumsuz yönleri ise 2 hafta kadar oftalmoskopik görüntü netliğini bozması ve göz içinde migrasyon göstermesidir¹⁸⁻¹⁹.

Polimerlerden yapılan yavaş salınım implantları birden fazla ilaç için de kullanılabilir. İmplant sisteminin en önemli dezavantajı implant çevresinde inflamatuvar/fibroproliferatif bir reaksiyon oluşumudur. İmplantasyon bölgesinde traksiyon oluşumu vitreye hafif bir hemoraji olması ve minimal astigmatizm diğer olumsuzluklardır²⁰.

Antrasiklinler

Antrasiklinler antibiotikler grubuna dahil olan antiproliferatif ajanlardır. Hücre siklusundan bağımsız olarak proliferasyonu ve migrasyonu durdururlar. DNA'ya bağlanarak replikasyon ve transkripsiyonu önleme, serbest radikal oluşumu, membran etkileri ve metal iyon şelasyonu gibi etki mekanizmaları vardır. Aynı zamanda RPE hücreleri üzerinde apoptotik etkisi

olduğu gösterilmişlerdir²¹.

Daunomisin (daunorubisin) deneysel PVR tedavisinde en yüksek potense sahip, ancak güvenli doz aralığı en dar olan ilaçlardan biridir. Tavşanlarda intravitreal 9 nmol daunomisin RD insidansını %50 azalttığı, ancak 30 nmol ve üzerindeki dozlarda retinal toksisitenin ortaya çıktığı ve hatta 9 nmol ile dahi fotoreseptör dış segmentlerinde değişiklikler görüldüğünü bildirmişlerdir²²⁻²⁵.

İnsanlarda ilk vitrektominin sonunda daunomisin infüzyonu ile 18 ay sonra gözlerin %73'ünde retinanın yatışık olduğunu bildirilmiştir. Sadece cerrahi yapılan grup ile kıyaslandığında cerrahi ile birlikte daunomisin infüzyonu yapılanlarda 1 yıl içinde reoperasyon oranı daha düşük bulunmuştur (sırayla %46 ve %35)²⁶⁻²⁸.

Lipozomla kaplı daunomisin ve polimer implantların serbest ilaca göre hafifçe daha etkili ve daha az toksik olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca antrasiklinlerin karsinojenik potansiyeli nedeniyle bu özelliği az olan alkillenmiş türevleri de birçok çalışmada etkili bulunmuştur²⁹⁻³².

Retinoik Asit

All-trans-retinol (atR), vitamin A'nın lipofilik bir türevi ve fotoreseptör yolunun bir metabolitidir, RPE hücre proliferasyonunu ve transformasyonunu önleyici etkisi vardır.

Tavşan PVR modelinde silikon yağı içinde verilen all-trans-retinoik asit (atRA) traksiyonel RD'nı anlamlı olarak azaltabilmektedir. Vitreoretinal cerrahi sonrası 4 ay boyunca her gün 2x40 mg oral 11-cis-RA verilen insanlarda sadece cerrahi yapılanlara göre daha yüksek başarı bildirilmiştir. Polimer kaplı mikrosferler içinde tavşanlarda 2 aya kadar RD önleyici etkisi devam etmektedir³³⁻³⁵.

Mitomisin-C

İnsan RPE hücre proliferasyonu üzerinde doza bağımlı bir antiproliferatif etkisi vardır. DNA'yı çapraz bağla alkilleyerek sentezini bozan, antibiotikler grubundan bir ilaçtır. Hücre siklusunu S ve G2/M fazlarında durdurur. Daha yüksek dozlarda apoptotik hücre ölümünü indükler.

Tavşanlarda 1 mg dozunda nontoksik olduğu gösterilmiştir, ancak hücre viabilitesi üzerindeki belirgin etkileri nedeniyle retinal toksisitesinin yüksek olabileceği düşünülmektedir³⁶.

Karmustin (BCNU)

Nitrozürelere grubundan bir alkilleyici ajandır. Bir ml silikon yağı içinde 10 mg BCNU injeksiyonu ile tavşanlarda RD insidansında %46 azalma bildirilmiştir. Ancak düşük dozlarda dahi retinada histopatolojik olarak dezorganizasyon saptanmıştır³⁷.

Sitozin arabinozid (ARA-C)

Antimetabolitler grubundan bir pirimidin analogudur. DNA sentez ve onarımını bozar. Lipozom içinde tavşanlarda traksiyonel RD oranını kontrollere göre %46 oranında azaltılabilmektedir³⁸.

Metotreksat

Folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezi için gerekli pürin bazlarının sentezini durdurur. S fazındaki hücreler için sitotoksiktir. Tavşan RPE hücrelerinin ve kornea fibroblastlarının proliferasyonunu %19 oranında inhibe edebildiği gösterilmiştir³⁹.

Tiotepa

Sitostatik alkilleyici bir ajandır. İn vitro RPE hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve Tip I kollajen ağında kontraksiyonu azalttığı gösterilmiştir^{40,41}.

Etoposid (vp16)

Bitkisel kökenli bir antiproliferatif ajandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Primatlarda vitrektomi infüzyon sıvısında 5-FU, tiotepa ve vinkristin ile 40 mg/ml konsantrasyonunda kullanıldığında retinal toksisite izlenmemiştir⁴¹.

Vinkristin

Bitkisel kaynaklıdır. Mitozun metafaz aşamasında mikrotübüllerden oluşan mitoz içciklerinin oluşumunu önler. Primatlarda 5-FU ile kombine edilerek infüzyon sıvısında verilen 0.02 mg/ml vinkristin güvenli bulunmuş ancak konsantrasyon 0.1 mg/ml'ye yükseltildiğinde toksik etkiler gözlenmiştir⁴¹.

Taksol

Primer etki mekanizması mikrotübül stabilizasyonudur. Hücre siklusunu G2 ve M fazlarında durdurarak replikasyon ve migrasyonu etkin bir biçimde önler ve fibroblast kontraksiyonunu inhibe eder. Çözünürlüğü düşük olduğundan silikon yağı içinde göze verilebilir. Deneysel modellerde fibroblastlarla aynı anda verildiğinde 3 gün arayla yapılan injeksiyona oranla RD'yi daha etkili bir biçimde önleyebildiği gösterilmiştir. Yüksek dozlarda optik nöropati yapabildiği bildirilmiştir⁴².

Topoizomeraz I inhibitörleri

Camptothecin ve β -lapachone klasik stabil bir DNA-topoizomeraz kompleksinin oluşmasına neden olur ve serbest DNA oluşumunu önlerler. RPE hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü indükler. atipik bir topoizomeraz-I inhibitörüdür⁴³.

Antiproliferatif etkileri bilinen bu ilaçlar dışında bir antihipertansif olan minoksidil, kalsiyum kanal blokerleri olan verapamil ve diltiazem, kolesterol sentez inhibitörü olan lovastatin, siklooksijenaz inhibitörleri olan asetilsalisilik asit, indometasin ve meklofenamat, antidepresan olan hiberisin, antioksidan olan ginkgo biloba ve vitamin E, tirozin kinaz inhibitörleri olan genistein ve herbimisin A, somatostatin analogları ve radyoterapinin de RPE hücre proliferasyonunu inhibe edici etkileri gözlenmiştir⁴⁴⁻⁵⁵. Bunlardan ginkgo biloba, herbimisin A, somatostatin analogları ve radyoterapi tavşanlarda denenmiş, diğerleri ise sadece in vitro ortamlarda çalışılmıştır.

C- Ekstrasellüler Matris Üretim ve Kontraksiyonunu Önleyen Ajanlar

Cis-hidroksiprolin (CHP)

Bir prolin analogudur. Polipeptid yapısına katılarak yapısını ve fonksiyonunu değiştirir ve prokollajen yapımını inhibe eder. CHP'nin in vitro RPE proliferasyonunu, kollajen sentezini ve migrasyonu önlediği gösterilmiştir. Tavşan modelinde intravitreal CHP ile RD oranında %48 düşüş sağlanabilmiştir⁵⁶.

D-penisillamin

Metal intoksikasyonlarında kullanılan şelatör bir ajandır. Ekstrasellüler mesafede prokollajen molekülünün kollajene çapraz bağlanmasını önler. Deneysel travmatik PVR'de intaoküler inflamasyonu azalttığı, ancak düşük dozda RD insidansını artırdığı bildirilmiştir⁵⁷.

Kolşisin

İntrasellüler prokollajenin ribozomal sentezini inhibe eder. Ayrıca sentezlenmiş prokollajenin ekstrasellüler mesafeye sekresyonunu önler. Hücre içindeki mikrotübülleri parçalayarak hücre proliferasyonu ve migrasyonunu önler. Tavşanlarda oral kolşisinin RD gelişimini %74'den %30'a düşürebildiği gösterilmiştir⁵⁸.

Argatroban

Spesifik bir trombin inhibitörü olan argatroban tavşanlarda vitrektomi ve lensektomi sonrası infüzyonu ile ön kamara, pupil ve ön vitreusta postoperatif fibrin oluşumunu azalttığı gözlenmiştir⁵⁹.

Heparin

Antitrombotik ve fibronektin bağlayıcı etkilerinin yanısıra büyüme faktörlerine bağlanarak skleral fibroblastların ve RPE hücrelerinin proliferasyonunu önler. İntravitreal heparin infüzyonu ile postoperatif fibrin oluşumu önlenilmekte, ancak intraoperatif hemoraji insidansı artmaktadır⁶⁰.

Prinomastat (Ag3340)

Matris metalloproteinazlardan MMP-2 ve MMP-9'u selektif olarak inhibe eden prinomastat (AG3340) RPE aracılı kollajen jel kontraksiyonunu da doza bağımlı olarak bloke etmektedir⁶¹.

E- Gen Tedavisi

Schubert ve ark.'nın bir çalışmasında insan RPE hücreleri retrovirüs yoluyla verilen ve aynı zamanda intihar geni olarak da bilinen herpes simpleks virüs-timidin kinaz (HSV-tk) geni ile transdüksiyona uğratılmış ve ardından gansiklovir tedavisi uygulanmıştır. Gansiklovir HSV-tk geni taşıyan hücreleri doz ve zamana bağlı olarak öldürmüştür⁶². Bu çalışma gen tedavisinin PVR'da uygulanabilirliğini göstermesi açısından önemlidir.

Wong ve ark. ribonükleotid redüktaz enzimi olmayan mutant bir HSV-1 virüs klonu oluşturmuşlar ve bununla hücre kültüründe proliferasyon yapan RPE hücrelerini enfekte etmişlerdir. 36 saat içinde enfekte RPE hücrelerinin %72'sinin öldüğünü saptamışlardır⁶³.

Capeans ve ark. hücre kültüründe insan RPE hücrelerinde myc geni ile indüklenen mitojenik yolun aktif olduğunu ve myc gen ekspresyonunun bir c-myc antisense oligonükleotid (c-myc-AS-ODN) ile bloke edilmesinin RPE hücre proliferasyonunu önleyebildiğini göstermişlerdir⁶⁴.

Ikuno ve Kazlauskas, PVR patogenezinde rol alan PDGF reseptörünün PDGFR olduğunu göstermişler ve bundan yola çıkarak hücre içi kısmı olmayan dominant negatif PDGFR (T β R) geninin retroviral yolla verilmesinin tavşan konjonktival fibroblastlarında PDGF'e bağlı kollajen jel kontraksiyonunu ve RD'ni azalttığını göstermişlerdir⁶⁵.

PVR'nin Medikal Tedavisinde Yakın Gelecek

Vit 100

Bir DNA-RNA şimerik oligonükleotidi yapısında olan bir ribozim geliştirilmiştir. Ribozim endoribonükleaz aktivitesine sahip küçük bir RNA molekülü olup mRNA'nın komplementer sekansına bağlanarak hedefi parçalar. Bu özel ribozim bir hücre siklusu düzenleyici proteini olan PCNA'nın (proliferating cell nuclear antigen) mRNA'sını hedef almaktadır. İn vitro deneylerde fibroblast proliferasyonunu önlediği ve tavşan deneylerinde PVR şiddetini azalttığı gösterilmiştir. İntravitreal formu (Vit100) ile Faz II çalışması sürmektedir⁶⁶.

Leptin

Bir anjiyogenez mediatörü olduğu bilinen leptinin PVR epiretinal membranlarında gösterilmesi üzerine RPE proliferasyonu ve migrasyonundaki rolü olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir⁶⁷.

Talidomid

Teratojenitesi nedeniyle uzun yıllar kullanımı durdurulan Talidomid'in antiinflamatuvar ve antianjiyogenez özellikleri nedeniyle birçok sistemik hastalıkta etkinliği gösterilmiştir. Bunların yanısıra in vitro RPE hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe edebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{68,69}, ancak herhangi bir hayvan PVR modelinde çalışılmamıştır.

Kliniğimizde bu konuda yürütülen deneysel bir çalışmanın yayınlanmamış sonuçlarına göre PVR talidomid tedavisiyle anlamlı bir şekilde baskılanabilmektedir.

PVR gelişiminin engellenmesi veya azaltılması için oküler/sistemik toksisitesi olmayan, etkili ve uygulanabilir, kabul edilmiş bir tedavi protokolu henüz oluşturulamamış olmakla birlikte umut verici çalışmaların bulunması ile orta vadede çözüm olabileceği kanaatini taşımaktayız.

KAYNAKLAR

1. Pastor JC: Proliferative vitreoretinopathy: An overview: *Surv Ophthalmol* 1998;43:3-18
2. Pastor JC, de la Rúa ER, Martin F: Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology: *Progress Retinal Eye Res* 2002;21:127-144.
3. The Retina Society Terminology Committee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983;90:121-125.
4. Lean JS, Stern WH, Irvine A, et al.: The Silicone Study Group. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the Silicone Study. *Ophthalmology* 1989;96:756-771
5. Kon CH, Ocleston NL, Charteris D, et al.: A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1524-1529
6. Tano Y, Chandler D, Machelmer R.: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980;90:810-816
7. Tano Y, Chandler D, McCuen BW, et al.: Glucocorticoid inhibition of intraocular proliferation after injury. *Am J Ophthalmol* 1981;91:184-189
8. McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, et al.: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788
9. Chandler DB, Rozakis G, de Juan E Jr, et al.: The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985;99:686-690
10. Chandler DB, Hida T, Sheta S, et al.: Improvement in efficacy of corticosteroid therapy in an animal model of proliferative vitreoretinopathy by pretreatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:259-265
11. Blumenkranz M, Ophir A, Clafin AJ, et al.: Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982;94:458-467.
12. Binder S, Riss B, Skorpik C, et al.: Inhibition of experimental intraocular proliferation with intravitreal 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;221:126-129.
13. Stern WH, Lewis GP, Erickson PA, et al.: Fluorouracil therapy for proliferative vitreoretinopathy after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:33-42.
14. Leon JA, Britt JM, Hopp RH, et al.: Effects of fluorouracil and fluorouridine on protein synthesis in rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1709-1716.
15. Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A, et al.: 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology* 1984;91:122-130.
16. Ophir A: Further observations on the prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy by 5-fluorouracil. *Ophthalmic Res* 1991;23:128-132.
17. Stern WH, Guerin CJ, Erickson PA, et al.: Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:43-51.
18. Assil KK, Hartzler M, Weinreb RN, et al.: Liposome suppression of proliferative vitreoretinopathy. Rabbit model using antimetabolite encapsulated liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2891-2897.
19. Joondeph BC, Peyman GA, Khoobehi B, et al.: Liposome-encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surgery* 1988;19:252-256.
20. 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;112:407-413.
21. Hueber A, Weller M, Welsandt G, et al.: Characterization of daunorubicin-induced apoptosis in retinal pigment epithelial cells: modulation by CD95L. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2851-2857.
22. Wiedemann P, Kirmani M, Santana M, et al.: Control of experimental massive periretinal proliferation by daunomycin:dose-response relation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:233-235
23. Wiedemann P, Sorgente N, Bekhor C, et al.: Daunomycin in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: effective doses in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:719-725.
24. Khawly JA, Saloupis P, Hatchell DL, et al.: Daunorubicin treatment in a refined model of proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:464-467
25. Steinhorst UH, Hatchell DL, Chen EP, et al.: Ocular toxicity of daunomycin: effects of subdivided doses on the rabbit retina after vitreous gas compression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:591-594
26. Wiedemann P, Lemmen K, et al.: Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1987;104:10-14.
27. Wiedemann P, Leinung C, Hilgers RD, et al.: Daunomycin and silicone oil for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:150-152.
28. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, et al.: Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. *Am J Ophthalmol* 1998;126:550-559
29. Steinhorst UH, Chen EP, Freedman SF, et al.: Growth inhibition of human Tenon's capsule fibroblasts and rabbit dermal fibroblasts with non-carcinogenic N-alkylated anthracyclines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 232:347-354
30. Steinhorst UH, Chen EP, Machelmer R, et al.: N,N-dimethyladriamycin for treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: efficacy and toxicity on the rabbit retina. *Exp Eye Res* 1993;56: 489-495.
31. Steinhorst UH, Chen EP, Hatchell DL, et al.: Aclacinomycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: efficacy and toxicity on the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1753-1760.
32. Schmidt JF, Loeffler KU.: Toxicity and antiproliferative effect of aclacinomycin A on RPE cells in vitro. *Curr Eye Res* 1996;15:1112-1116.

33. Takahashi M, Refojo MF, Nakagawa M, et al.: Antiproliferative effect of retinoic acid in 1% sodium hyaluronate in an animal model of PVR. *Curr Eye Res* 1997;16:703-709
34. Veloso AAS Jr, Kadrmaz 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;65:425-434
35. Fekrat S, 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;102:412-418
36. Kang SG, Chung H, Yoo YD, et al.: Mechanism of growth inhibitory effect of Mitomycin-C on cultured human retinal pigment epithelial cells: apoptosis and cell cycle arrest. *Curr Eye Res* 2001;22:174-181
37. Arroyo MH, Refojo MH, Araiz JJ, et al.: Silicone oil as a delivery vehicle for BCNU in rabbit proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1993;13:245-250
38. Hajek AS, Parrish RK, Mallick KS, et al.: In vitro inhibition of ocular cell proliferation with ara-C: blockage of the antiproliferative effect with 2'-deoxycytidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1010-1012
39. Sunalp M, Wiedemann P, Sorgente N, et al.: effect of cytotoxic drugs on proliferative vitreoretinopathy in the rabbit cell injection model: *Curr Eye Res* 1984;3: 619-623
40. Kon CH, Ocleston NL, Foss A, et al.: Effects of single, short term exposures of human retinal pigment epithelial cells to thiotepa or 5-fluorouracil: implications for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;82:554-560.
41. Barrada A, Peyman GA, Case J, et al.: Evaluation of intravitreal 5-fluorouracil, vincristine, VP 16, doxorubicin and thiotepa in primate eyes. *Ophthalmic Surg* 1984;15:767-769
42. Daniels SA, Coonley KG, Yoshizumi MO: Taxol treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:513-516
43. Hueber A, Esser P, Heimann K, et al.: The topoisomerase 1 inhibitors camptothecin and b-lapachone induce apoptosis of human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 1998;67:525-530
44. Handa JT, Murad S, Jaffe GJ: Inhibition of human RPE cell proliferation and lysyl hydroxylase activity by hydroxy derivatives of minoxidil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:463-469
45. Hoffman S, Gopalakrishna R, et al.: Verapamil inhibits proliferation, migration and protein kinase C activity in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 1998;67:45-52
46. Capeans C, Pineiro A, Pardo M, et al.: Role of inhibitors of isoprenylation in proliferation, phenotype and apoptosis of human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:188-198
47. Kahler CM, Kieselbach GF, Reinisch N, et al.: Fibroblast growth-promoting activity in proliferative vitreoretinopathy: antagonism by acetylsalicylic acid. *Eur J Pharmacol* 1994;262:261-269
48. Baudouin C, Ettaiche M, Imbert F, et al.: Inhibition of preretinal proliferation by free radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. *Exp Eye Res* 1994;59:697-706
49. Tahara Y, Sakamoto T, Oshima Y, et al.: The antidepressant hypericin inhibits progression of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1999;19:323-329
50. Larrosa JM, Veloso AAS Jr, et al.: Antiproliferative effect of intravitreal α -tocopherol and α -tocopheryl-acic-succinate in a rabbit model of PVR. *Curr Eye Res* 1997;16:1030-1035
51. Yoon HS, Rho SH, Jeong JH, et al.: Genistein produces reduction in growth and induces apoptosis of rat RPE-J cells. *Curr Eye Res* 2000;20:215-224
52. Imai K, Loewenstein A, Koroma B, et al.: Herbermycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;38:440-447
53. Luo Q, Peyman GA, Conway MD, et al.: Effect of a somatostatin analog (octreotide acetate) on the growth of retinal pigment epithelial cells in culture. *Curr Eye Res* 1996;15:909-913
54. Baudouin C, Imbert F, Ettaiche M, et al.: Evaluation of antiproliferative effects of the somatostatin analogue somatuline in a rabbit model of traction retinal detachment. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:357-365
55. Leschey KH, Hines J, Singer JH, et al.: Inhibition of growth factor effects in retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1770-1778
56. 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;38:520-528
57. McGuigan LJ, Quigley HA, Litty G, et al.: The effects of D-penicillamine and daunorubicin on conjunctival fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Jan;29:112-118.
58. Lemor M, Yeo JH, Glaser BM: Oral colchicine for the treatment of experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1986;1226-1229
59. Maeno T, Tano Y, Mano T, et al.: Argatroban inhibits intraocular fibrin formation after vitrectomy in rabbits. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1401-1405
60. Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA, et al.: Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1272-1276
61. Özerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, et al.: The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 2000;20:447-453
62. Schubert CA, Kimura H, Spee C, et al.: Retrovirus-mediated transfer of the suicide gene into retinal pigment epithelial cells in vitro. *Curr Eye Res* 1997;16:656-662
63. Wong CA, Jia W, Matsubara JA: Experimental gene therapy for an in vitro model of proliferative vitreoretinopathy. *Can J Ophthalmol* 1999;34:379-384

64. Capeans C, Pineiro A, Dominguez F, et al.: A c-myc antisense oligonucleotide inhibits human retinal pigment epithelial cell proliferation. *Exp Eye Res* 1998;66:581-589
65. Ikuno Y, Kazlauskas A.: An in vivo gene therapy approach for proliferative vitreoretinopathy using the truncated platelet-derived growth factor α receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2406-2411
66. Mandava N, Blackburn P, et al.: Ribozyme to proliferating cell nuclear antigen to treat proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3338-3348.
67. Gariano RF, Nath AK, D'Amico DJ, et al.: Elevation of Vitreous Leptin in Diabetic Retinopathy and Retinal Detachment *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3576-3581
68. Spraul CW, Kaven CK, Kampmeier JK, et al.: Effect of thalidomide, octreotide, and prednisolone on the migration and proliferation of RPE cells in vitro. *Curr Eye Res* 1999;19:483-490
69. Kaven C, Spraul CW, Zavazava N, et al.: Thalidomide and prednisolone inhibit growth factor-induced human retinal pigment epithelium cell proliferation in vitro. *Ophthalmologica* 2001;215:284-289