

PROLİFERATİF VİTREORETİNOPATİDE KEMOTERAPÖTİK AJANLAR

Murat ÖNCEL

Proliferative vitreoretinopathy and chemotherapeutic agents.

Doku proliferasyonu; oküler yara iyileşmesinin doğal süreci içerisinde, bazı oküler hastalıklarda ve belirli cerrahi işlemlerin sonucunu etkilemekte önemli bir rol oynar. Doku proliferasyonunun en çok etkilendiği iki durum şunlardır: Değişik retina hastalıkları sonucu oluşan proliferatif vitreoretinopati ile subkonjonktival fibroblast proliferasyonu ve kollajen depolanması neticesi glokom filtrasyon cerrahisinin başarısızlığı (1,24,33,34). Bunun sonucu olarak bu doku proliferasyonunu modifiye etmek amacıyla değişik ajanların kullanımı düşünülmüştür.

Kortikosteroidler, sadece oküler inflamasyonu önlemede değil aynı zamanda yara iyileşmesindeki etkilerinden dolayı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Proliferatif vitreoretinopati (PVR), regmatojen retina dekolmanlarından sonra oluşan ve retina dekolmanı ameliyatı sonrası başarısızlığın en önemli nedenini teşkil eden bir hastalıktır (25). PVR, retina yüzeyinde veya dekolle vitreus yüzeyinde membran oluşumuna neden olan nonneoplastik hücrelerin kontrolsüz bir şekilde proliferasyonu sonucu oluşur. Bu membranların kontraksiyonu, traksiyon gücü yaratarak retinayı yerinden ayırır. PVR ile birlikte retina dekolmanını tedavi etmek için değişik ameliyat teknikleri tarif edilmiştir. Fakat bu ameliyatların sonuçları istenilen düzeyde değildir (16). Ameliyattan sonra tekrar oluşan hücre proliferasyonu yeni membranların oluşumuna ve retinada kontraksiyona neden olur.

Son zamanlarda hayvan modellerinde intraoküler proliferasyonu azaltıcı farmakolojik ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. Bu ajanlar steroid, penicillamine, sitozin arabinozid ve prostaglandin inhibitörleridir (10,21,30,31,35). Bu ajanlar hücre büyümesini, kollajen ve diğer fibröz komponentlerin yapısını bozarak etki etmektedir.

Topikal kortikosteroidler, tavşan ve insanlarda trabekülektomiden sonra flebin kapanmasını önlemektedir (7,27). Triaminalone ve deksametazon intravitreal injeksiyondan sonra intraoküler proliferasyonu inhibe eder (29,30,31). Daunorubicin, bir antrasiklin antibiyotik olup, akut lösemisinin tedavisinde kullanılmaktadır, aynı zamanda in-vitro olarak insan konjonktival fibroblastları inhibe eder (19) ve intravitreal injekte edildiğinde post-travmatik proliferatif vitreoretinopati cerrahisinin başarı şansını artırır (36). Cis-4-hidroksiprolin (17), penicillamine (7,18,19) ve beta-amino-propionitril (18,20) postoperatif sikatrizasyonu, kollajen fibriller üzerindeki etkisinden dolayı inhibe eder. Bleomisin emdirilmiş kollajen implantların, postoperatif subkonjonktival implantasyonu ile filtrasyon bleplerinin tavşanlarda daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (15). Yine tarafımızdan yapılan bir çalışmada eksperimental olarak 5-fluorouracil'in trabekülektomi blebinin skar dokusu oluşumunu geciktirdiği gösterilmiştir (32). Diğer antiproliferatif ajanlar doxorubicin, prostaglandin inhibitörleri, vincristin, tiotepa ve 5-fluorouracil'dir (5-FU)(23).

Intraoküler hücresel proliferasyonu önleyen ilk antimetabolit olarak çalışılan 5-FU'dur (5). Özellikle PVR tedavisinde ve yüksek risk grubu hastalarda glokom ameliyatı sonrası bleb skar oluşumunu önlemek için kullanılmıştır. Timidilat sentetaz enzimine irreversibl olarak bağlanır ve DNA sentezini bozar (29). Aynı zamanda ribozom sentezini bozarak RNA oluşumunu engeller (28).

Fluoropirimidinler, vitreoretinal skar oluşumunu önleyen ilk antimetabolit ailesi olarak araştırma alanına girmiştir (3,6,28,29). Bunun nedeni, hücresel proliferasyonu, yüksek dozda intravitreal injeksiyonlara rağmen toksik etki yapmadan, inhibe edebilmesidir (6).

5-FU tavşan vitreuslarına injekte edildiğinde, nonvitrektomize gözlerde 1 mg, vitrektomize gözlerde 0.5 mg'a kadar retinada herhangi bir morfolojik veya elektrofizyolojik bir deği-

şiklik oluşturmamıştır (4,6,28). Fluoropirimidinler, hızla büyüyen hücrelerde hem proliferasyona hem de kontraksiyona etki eder.

Fluorouracil'in nispeten kısa bir yarılanma ömrü vardır (12,13,22). Bu özellikle PVR hastalarında dezavantajdır. Çünkü gerekli terapötik seviyeyi temin etmek için sık sık enjeksiyon gerekmektedir. Lipozom içerisine saklanmış 5-FU'un vitreus boşluğunda yavaş olarak sa-
lındığı ve daha uzun süre etki ettiği gösterilmiştir (14).

Kollajen, özellikle proliferatif vitreoretinopati, travma ve diabetik retinopatide vitreoretinal membranların oluşumunda önemli bir komponent olduğundan, vitreoretinal skar dokusu oluşumunda kollajen biosentezini önleyen ajanlar araştırılmıştır (9). İnterselüler ribozomal protein sentezinin antimetabolitlerle önlenmesi aynı zamanda kollajen sentezini nonspesifik olarak inhibe eder. Vinblastin, kolşisin, 5-FU ve fluorouridin fibroblast ve pigment epitel hücrelerinde in-vitro olarak kollajen sekresyonunun miktarını azaltır (11) Kolşisin ve vinblastin aynı zamanda intraselüler mikrotübüler transporta etki ederek ekstraselüler boşluğa sentez olmuş prokollajenin sekresyonunu azaltır. Tablo da vitreus içerisine injekte edilebilecek antineoplastik ilaçların nontoksik dozları verilmektedir (2).

Tablo. Vitreus içersine injekte edilen antineoplastik ilaçların nontoksik dozları.

İlaç	Nontoksik doz
5-Fluorouracil	1000
Vincristine	0.02
Doxorubicin	5
Cisplatin	0.1
Dactinomycin	0.05
Bleomycin sulfate	15
Etoposide (VP-16)	75
Mitomycin	2
Cytarabine (Ara-C)	30

İnsanlarda bu farmakolojik ajanların PVR üzerinden etkisini araştıran iki çalışma yapılmıştır. Blumenkranz ve ark. (4) C₃ Devre PVR'da 22 hasta üzerinde 5-FU kullanmışlardır. Tüm hastalara, vitrektom, skleral buckle, SF₆ gazı injekte edilmiştir. Hastalara değişik kombinasyonda ilaç verilmiştir, perioküler (10 mg) ve intraoküler (1 mg) 5-fluoroursil intraoperatif ve postoperatif olarak verilmiştir. 6 ay postoperatif değerlendirmede, hastaların % 60'ının retinaları yatışık olup, % 55'inin vizyonu artmıştır. Herhangi bir retinal veya sistemik toksisiteye rastlanılmamıştır. Wiedemann ve ark. (36) travmatik PVR'da tedavi ve profilaksiste intraoküler daunomisinini kullanmışlardır. İlaç 15 hastada silikon yağ enjeksiyonu ile birlikte verilmiştir. 5-FU aynı zamanda yüksek riskli gözlerde glokom cerrahisinde kullanılmaktadır. Rutin olarak kullanıma girebilmesi için çalışmalar sürmektedir (8,26).

Antiproliferatif ilaçların oftalmolojide kullanılması henüz çok yeni sayılır. Bu ilaçların insan gözünde, proliferen eden hücrelerde kimyasal inhibisyon yapma kavramının tam olarak değerlendirilebilmesi için çift-kör çalışmalara gereksinim vardır. Hangi ilacın en iyi hangi metodlarla göze verileceği araştırılmaktadır. Bu araştırmaların sonucunda proliferatif vitreoretinopati ve yüksek-riskli glokom hastalarının tedavilerindeki başarı oranı artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Addicks EM, Quigley HA, Green WR, et al: Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes, *Arch Ophthalmol* 101: 795 (1983).
2. Barada A, Peyman GA, Case J, et al: Evaluation of intravitreal 5-fluorouracil, Vincristine, VP16, doxorubicin, and thiotepa in primate eyes, *Ophthalmic Surg* 15: 767 (1984).
3. Blumenkranz MS, Clafflin A, Hajek AS: Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease, *Arch Ophthalmol* 102: 598 (1984).
4. Blumenkranz MS, Hajek A, Hernandez E, et al: 5-Fluorouracil: New clinical applications in complicated retinal detachment, *Ophthalmology* 91: 122 (1984).
5. Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A, et al.: 5-Fluorouracil: New applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite, *Ophthalmology* 91: 122 (1984).

6. Blumenkranz MS, Ophir A, Claflin AJ, et al: Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation, *Am J Ophthalmol* 94: 458 (1982).
7. Brancato J, Yablonski ME: Effect of dexamethasone and D-penicillamine on filter surgery, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 (Suppl): 87 (1983).
8. Furberg CD: A randomized study of 5-fluorouracil and filtration surgery (letter to editor), *Am J Ophthalmol* 105: 434 (1988).
9. Goodman AG, Gilman LS: *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, Mac Millan Co, New York (1985).
10. Graham RO, Peyman GA: Intravitreal injection of dexamethasone: Treatment of experimentally induced endophthalmitis, *Arch Ophthalmol* 92: 149 (1974).
11. Harizer MK, Blumenkranz MS: Fluoropyrimidines in the treatment of proliferative vitreoretinopathy and glaucoma, In "MOM TSO (ed): *Retinal Diseases: Biomedical Foundations and Clinical Management*", J B Lippincott, Philadelphia (1988).
12. Huang SSD, Blumenkranz MS, Hernandez E, et al: Uptake and clearance of 5-fluorouridine following periocular and intraocular injection, *Retina* 8: 205 (1988).
13. Jarus G, Blumenkranz MS, Hernandez E, et al: Clearance of intravitreal fluorouracil. Normal and aphakic vitrectomized eyes, *Ophthalmology* 92: 91 (1984).
14. Joondeph BC, Khoobehi B, Peyman GA, et al: Liposome-encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy, *Ophthalmic Surg* 19: 252 (1988).
15. Kay JS, Fryczkowski AW, Litin BS, et al: Delivery of antifibroblast agents as adjuncts to filtration surgery - part II: Delivery of 5-fluorouracil and bleomycin in a collagen implant: Pilot study in the rabbit, *Ophthalmic Surg* 17: 796 (1986).
16. Machemer R: Massive periretinal proliferation: A logical approach to therapy, *Trans Am Ophthalmol Soc* 75: 556 (1977).
17. Mason RP, Quigley HA, Hohman R: Experimental glaucoma filtering surgery in primates, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 87 (1983).
18. McGuigan LJB, Mason RP, Sanchez R, et al: D-penicillamine and beta-aminopropionitrile effects on experimental filtering surgery, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1625 (1987).
19. McGuigan LJB, Quigley HA, Young E, et al: Drug effects on proliferation and collagen synthesis of conjunctival fibroblasts, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 125 (1985).
20. Moorhead LC, Stewart R, Kimbrough R, et al: Effects of topically-applied beta-aminopropionitrile after glaucoma filtration surgery, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 44 (1984).
21. Parrish RK, Hajek AS, Gressel MG, et al: Cytosine arabinoside: Another useful antimetabolite (abstr), *Invest Ophthalmol* 25 (Suppl): 110 (1984).
22. Peyman GA, Schulman JA: Proliferative vitreoretinopathy and chemotherapeutic agents, *Surv Ophthalmol* 29: 434 (1985).
23. Peyman GA, Schulman JA: *Intravitreal Surgery*, p 441, Appleton-Century Crofts, Norwalk (1986).
24. Regan EF: Scleral cautery with iridectomy - An experimental study, *Trans Am Ophthalmol Soc* 61: 219 (1963).
25. Retina Society Terminology Committee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy, *Ophthalmology* 90: 121 (1983).
26. Rockwood EJ, Parrish RK II, Heuer DK, et al: Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil, *Ophthalmology* 94: 1071 (1987).
27. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al: Short-and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy, *Ophthalmology* 92: 938 (1985).
28. Stern WH, Guerin CJ, Erickson PA, et al: Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy, *Am J Ophthalmol* 96: 43 (1983).
29. Stern WH, Lewis GP, Erickson PA, et al: Fluorouracil therapy for proliferative vitreoretinopathy after vitrectomy, *Am J Ophthalmol* 96: 33 (1983).
30. Tano Y, Chandler D, Machemer R: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide, *Am J Ophthalmol* 90: 810 (1980).
31. Tano Y, Sugita G, Abrams G, et al: Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids, *Am J Ophthalmol* 89: 131 (1980).
32. Tawakol ME, Peyman GA, Oncel M, Khoobeki B: External limbal sclerostomy with contact Nd: YAG laser versus surgical knite, *International Ophthalmology* 13: 205 (1989).
33. Teng CC, Chi HH, Katzin HM: Histology and mechanism of filtering operations, *Am J Ophthalmol* 47: 16 (1959).
34. Van Buskirk EM: Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery, *Am J Ophthalmol* 94: 522 (1982).
35. Weiss JF, Belkin M: The effect of penicillamine on posttraumatic vitreous proliferation, *Am J Ophthalmol* 92: 625 (1981).
36. Wiedemann P, Lemmen K, Schmiedl R: Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy, *Am J Ophthalmol* 104: 10 (1987).