

Regmatojen Retina Dekolmanına Bağlı Gelişen Proliferatif Vitreoretinopatide Vitreus Sıvısında VEGF ve IL-8 Seviyeleri

The Levels of VEGF and IL-8 in Vitreous Samples From Patients with Proliferative Vitreoretinopathy due to Rhegmatogenous Retinal Detachment

Rifat Rasier, Özgür Artunay, Erdal Yüzbaşıoğlu, Alper Şengül,
Uzay Görmüş*, Murat Öncel, Halil Bahçecioğlu

İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
**İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Amaç: Bu çalışmada amaçlanan, RD'a bağlı gelişen PVR olgularının vitreus sıvısından alınan örneklerde IL-8 ve VEGF seviyelerini çalışma grubu ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Operasyon kararı verilen PVR'i olan 27 RD hastasının 27 gözü ve kontrol grubu olarak da 20 makula deliği olgusu kontrol grubu kapsamına alınmıştır. RD hastalarının tamamı evre A ve evre B (Retina Society Terminology Committee, 1983 kriterlerine göre) PVR gelişmiş RD arasından seçilmiştir. Vitreus örnekleri pars plana vitrektominin başlanmasında göz içi infüzyon açılmadan önce vitrektör ile dilüe edilmeden 0,5 cc aspire edilmiştir. Aspire edilen örnekler hemen steril ependorflara konulmuştur. Örnekler en kısa zamanda güneş ışığından korunarak -70 °C deki derin dondurucuya aktarılmıştır. Alınan vitreus örneklerinde IL-8 ve VEGF miktar analizi ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar IL-8 ve VEGF için pg/ml cinsinden hesaplandı.

Sonuçlar: PVR grubundan vitrektomi sırasında elde edilen vitreus örneklerinde VEGF seviyesi (872,2±312,2 pg/ml [95,55-1991,38]) kontrol grubundan elde edilen vitreus örneklerindeki VEGF seviyesine (21,9±32,5 pg/ml [0,09-36,23]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Aynı şekilde RD grubundan vitrektomi sırasında elde edilen vitreus örneklerinde IL-8 seviyesi (95,3±109,5 pg/ml [13,27-202,58]) ve kontrol grubundan elde edilen vitreus örneklerindeki IL-8 seviyesine (8,3±21,7 pg/ml [1,98-20,59]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05).

Tartışma: İnflamatuvar ve anjiyojenik etkileri olan IL-8 ve hücre proliferasyonunda ve permeabilitesinde regülatör rol oynayan VEGF'ün vitreus sıvısında artışı, RD sonrası gelişen ve bir inflamatuvar proses olan PVR oluşumunda rol oynayabilir. (TOD Dergisi 2010; 40: 57-61)

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-8, proliferatif vitreoretinopati, retina dekolmanı, VEGF

Summary

Purpose: To determine the intravitreal IL-8, TNF- α and VEGF levels in patients with proliferative vitreoretinopathy (PVR) due to rhegmatogenous retinal detachment (RD) and to compare them with those in a control group.

Material and Method: Vitreous samples were collected from 27 eyes of 27 patients who underwent vitrectomy procedure for PVR due to RD and from 20 eyes of 20 patients, the control group, with macular hole during pars plana vitrectomy. All PVR patients were stage A and stage B PVR (according to the criteria of the Retina Society Terminology Committee, 1983). Before intraocular infusion, the vitreous core was cut and 0.5 cc was aspirated via the pars plana under fluid-air exchange, and collected undiluted. The vitreous samples were immediately frozen at -70°C until assayed. Enzyme-linked immunosorbent assay of the samples was performed using human VEGF assay kit and human IL-8 assay kit obeying the manufacturer's instructions.

Results: The vitreous concentrations of VEGF were significantly elevated in the samples from patients with retinal detachment (872.2±312.2 pg/ml [95.55-1991.38]), when compared with the samples from control patients (21.9±32.5 pg/ml [0.09-36.23]) (p<0.05). The vitreous concentrations of IL-8 were also significantly elevated in patients with macular oedema (95.3±109.5 pg/ml [13.27-202.58]), when compared with the control patients (8.3±21.7 pg/ml [1.98-20.59]) (p<0.05).

Discussions: The increase in IL-8, as an inflammatory and angiogenic mediator and VEGF, as a regulatory mediator of cellular proliferation and permeability in the vitreous humor may play a role in the formation of PVR, an inflammatory process, due to RD. (TOD Journal 2010; 40: 57-61)

Key Words: Interleukin-8, proliferative vitreoretinopathy, retinal detachment, VEGF

Giriş

Yırtıklı retina dekolmanı (RD) çeşitli etyolojik faktörlere bağlı olarak her yıl popülasyonun yaklaşık 1/10000'inde görülmekte, %10 oranında her iki gözü etkilemektedir (1). Retina dekolmanı oluşumunda önemli unsurlardan biri, retina yırtık ya da delikleriyle tanımlanan retina defektleridir (2).

PVR, retina dekolmanına sebep olan retina yırtığının tetiklediği bir tamir süreci olarak da görülebilir. Gelişiminde en önemli faktör aşırı inflamatuvar reaksiyondur. Retina ve vitreus içinde neoplastik olmayan hücreler proliferasyonu sonucunda kontrakte membranın oluşması olan proliferatif vitreoretinopati (PVR), anormal bir yara iyileşmesi süreci olarak görülebilir (3-8). Spesifik bir durum olmaktan çok, çeşitli intraoküler bozukluklara sekonder gelişebilen bir doku cevabıdır. PVR'nin gelişmesinde retina dekolmanı ve birlikte olan vitreus değişiklikleri önemli rol oynamakla birlikte, diyabetik retinopati ve travma da oluşumunu tetikler (9).

PVR insidansı bütün yırtıklı retina dekolmanlarının %5-%10'udur (10). Bu insidans, çeşitli klinik durumlarda artabilir. Dekolman, PVR'nin gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Dev yırtık, geniş veya çok sayıda yırtık, uveit varlığı, afaki, vitreus hemorajisi ve preoperatif koroid dekolmanının varlığı PVR riskini artırır (11-14). Postoperatif PVR oluşumu; preoperatif PVR derecesi, uveit, intraoperatif ya da postoperatif vitreus hemorajisi, yoğun kriyoterapi, diatermi ya da fotokoagülasyon, tekrarlayan cerrahi müdahaleler, subretinal sıvı drenajı sırasında sıvı kaybı, tespit edilemeyen kapatılmayan retinal yırtıklar, steril hava ya da SF6 kullanımı ve postoperatif koroid dekolmanı ile ilişkili görülmektedir (15,16). Başka bir önemli nokta da, bütün retinal yırtıkları cerrahi olarak başarılı bir şekilde kapatılsa bile postoperatif PVR gelişiminin tam olarak önlenemeyeceği ve oluşum sürecinin devam etmesidir (12).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bir glikopeptittir. VEGF endotelial hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını uyarır, vasküler geçirgenliği artırır, endotelde bağımlı vazodilatasyonu yürütür, fizyolojik ve patolojik anjiyogeneze kardinal rol oynar ve lökosit kinetiğini düzenler (17,18). Retina pigment epitel hücreleri (RPE) VEGF'ü membranlarının bazal (koryokapillaris) yüzlerine doğru sekrete ederler. Koryokapillarisin retina pigment epitel hücrelerine komşu endotel hücreleri her üç VEGF reseptörünü ekspres eder. Bu nedenle retina pigment epitelinin herhangi bir nedenle zarar gördüğü durumlarda koryokapillaris atrofi islenir.

İnterlökin-8 (IL-8) yapısal olarak homolog özellikteki birçok sitokinin bir araya gelerek oluşturduğu ailenin bir üyesi olup, bu aileyi oluşturan sitokinlerin antijenle etkinleştirilmiş T hücrelerde, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, keratinositlerde, nötrofillerde, epitelyum hücrelerinde ve tek çekirdekli fagositlerde üretildiği belirlenmiştir (19,20). Sentezi IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından hızla başlatılabilir. Endotoksemi sonrası polimorfonükleer lökositler, monosit ve

makrofajlardan salındığı gösterilmiştir. IL-8, proinflamatuvar bir mediatör kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. IL-8'in nötrofil ve eozinofillerin güçlü bir aktivatörü olduğu, IL-4 üretimini artırarak B lenfositlerde IgE üretimini azalttığı kaydedilmektedir (19-21). TNF ve IL-1'in başlattığı nötrofil etkinleşmesi, büyük ölçüde TNF ve IL-1 ile uyarılan IL-8 ve ilişkili proteinlerin üretilmesine bağlıdır. IL-8 ve bu aileye ait sitokinler inflamasyonda ikincil etkili düzenleyiciler olarak görev yaparlar. IL-8, nötrofillerin endotel hücreleri ve endotel altındaki matris proteinlerine yapışmasını hızlandırır. IL-8 uyarımı sonrası nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmaları ve daha sonra parankim içine geçmelerini sağlar. İn vitro olarak T lenfositler için kemotaktik faktördür (22).

Bu çalışmada amaçlanan, RD'a bağlı gelişen PVR olgularında vitreus sıvısından alınan örneklerde IL-8 ve VEGF seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Sağlıklı insanların vitreuslarının çalışma için alınamayacağı düşünülürse, RD'a bağlı PVR hastaları ile makula deliği olan hastaların vitreus sıvıları karşılaştırılırsa proliferatif bir durum yaratmayan makula deliği tanılı hastaların vitreus sıvılarından IL-8 ve VEGF seviyelerine göre RD'a bağlı PVR'in sitokinler üzerinde yarattığı etki aydınlanmış olacaktır.

Gereç ve Yöntem

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda operasyon kararı verilen PVR'i olan 27 RD hastasının 27 gözü ve kontrol grubu olarak da 20 makula deliği olgusu kontrol grubu kapsamına alınmıştır. Bütün hastalara onam formu imzalatılmıştır ve etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma grubundaki 47 hastaya üç girişli 20 gauge pars plana vitrektomi (PPV) operasyonu uygulanmıştır. Kontrol grubundaki hastalar vizyon kaybı olan ve metamorfopsi tarifleyen, idiyopatik evre 3 veya evre 4 makula deliği hastalarıdır. Bu endikasyonla PPV uygulanmış kontrol grubu hastalarında cerrahi sırasında herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Travmatik, miyopik veya sekonder gelişen makula deliği hastaları kontrol grubuna alınmamıştır. PVR hasta grubundaki hastaların 14'ü kadın (%51,85), 13'ü erkek (%48,15); kontrol grubundaki hastaların 11'i kadın (%55), 9'u erkek (%45) idi. Toplam olarak da çalışmada 25 kadın (%53,19); 22 erkek (%46,81) vardı. Çalışma grubuna dâhil edilen PVR hastalarının yaş ortalaması 54,23±9,12; kontrol grubunun ise 59,23±8,47 idi.

Vitreus örnekleri pars plana vitrektominin başlangıcında göz içi infüzyon açılmadan önce vitrektör ile dilüe edilmeden 0.5 cc aspire edilmiştir. Aspire edilen örnekler hemen steril ependorflara konulmuştur. Örnekler en kısa zamanda güneş ışığından korunarak -70 °C deki derin dondurucuya aktarılmıştır. Örnekler hep aynı cerrah tarafından alınmıştır. Hiçbir operasyonda vitreus alınmasına bağlı bir komplikasyon gelişmemiştir. Alınan vitreus ör-

neklerinde IL-8 ve VEGF miktar analizi insan VEGF ölçüm kiti (Biosource, Invitrogen, California, USA) ve insan IL-8 ölçüm kiti (AviBion, Helsinki, Finland) üretici firmanın uygulama kurallarına uyarak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar IL-8 ve VEGF için pg/ml cinsinden hesaplandı.

PVR ve kontrol grubundaki hastalar özellikle ve titizlikle aynı yaş grubundan seçilmiştir. Burada amaçlanan, yaş faktörünün parametreler üzerindeki etkisini ortadan kaldırarak iki grubun eşit şartlarda değerlendirmeye katılmasını sağlamaktır.

Çalışma grubunda ve kontrol grubundaki hastalar seçilirken vitreus IL-8 ve VEGF seviyelerini etkileyebilecek yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi herhangi bir ek makula patolojisinin bulunmamasına, oküler inflamasyon hikâyesinin olmamasına, üç ay içinde laser fotokoagülasyon uygulanmamış olmasına dikkat edilmiştir ve bu durumlardan herhangi birini içeren hasta çalışma dışında tutulmuştur. RD hastalarının tamamı evre A ve evre B (Retina Society Terminology Committee, 1983 kriterlerine göre) PVR gelişmiş RD arasından seçilmiştir (Tablo 1) (23).

Kontrol grubunun ve hastaların tümünün preoperatif ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapılmış ve kapsamlı anamnezleri incelenmiştir. Hastada oküler travma anamnezi, glökom, üveit sekeli veya diğer ek oküler patolojilerin olması da çalışmadan dışlama ölçütü olarak alınmıştır.

Sonuçlar

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda operasyon kararı verilen 27'si RD'ya bağlı PVR olan 27 hasta ve kontrol grubu olarak makula deliği olan 20 hasta olmak üzere toplam 47 olgu ça-

alışma kapsamına alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan pars plana vitrektomi operasyonunda infüzyon açılmadan evvel vitreus örnekleri alınmıştır ve ELISA yöntemi ile IL-8 ve VEGF parametrelerine bakıldı.

PVR grubundan vitrektomi sırasında elde edilen vitreus örneklerinde VEGF seviyesi (872,2±312,2 pg/ml [95,55-1991,38]) kontrol grubundan elde edilen vitreus örneklerindeki VEGF seviyesine (21,9±32,5 pg/ml [0,09-36,23]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0,05). Aynı şekilde RD grubundan vitrektomi sırasında elde edilen vitreus örneklerinde IL-8 seviyesi (95,3±109,5 pg/ml [13,27-202,58]) ve kontrol grubundan elde edilen vitreus örneklerindeki IL-8 seviyesine (8,3±21,7 pg/ml [1,98-20,59]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0,05). Bu sonuçlar Tablo 2'de özetlemiştir. Tüm hastalar için ve PVR hastaları için IL-8 ve VEGF seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi (Tablo 3).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analiz hesaplamalarında SPSS ver. 12.0 kullanıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan veriler ortalama, medyani standart deviasyon, minimum ve maksimum değerler, sayı ve yüzdeler olmak üzere gerekli yerlerde tanımlandı. İstatistiksel anlamlılık değeri (p) 0,05 olarak alındı. Gruplar arasında korelasyon değerlendirmesinde Spearman C-korelasyon testi kullanıldı. Kontrol grubu ve PVR grupları arasında VEGF ve IL-8 değerleri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede t test kullanıldı.

Tartışma

Yırtıklı dekolmanların normal iyileşme sürecini etkileyerek, aşırı bir cevap olarak fibrotik dokunun hiperplastik büyümesine neden olan çeşitli faktörler olmalıdır. Yırtıklı

Tablo 1. Proliferatif vitreoretinopatili retina dekolmanının sınıflandırılması (Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesi)

Evre	Derece	Klinik Bulgular
A	Az (Minimal)	Vitreus bulanıklığı, vitreusta Pigment birikimi (tobacco dust)
B	Orta (Moderate)	İç retina yüzeyinde kıvrıklık, retinada sertleşme, retinal yırtık kenarının kıvrılması, damarlarda burgulanma
C	Bariz (Marked)	Tam kat, sabit retina katlanması
C1		Bir kadranda
C2		İki kadranda
C3		Üç kadranda
D	Yaygın (Massive)	Dört kadranda sabit, tam kat retina katlanması
D1		Geniş huni şeklinde
D2		Dar huni şeklinde (45 derece sahada huninin ön ucu gorulurse)
D3		Kapalı huni (Optik disk görülmez)

Tablo 2. RD'ya bağlı PVR hastalarında ve kontrol grubunda IL-8 ve VEGF seviyeleri

	PVR hastaları (s:27)	Kontrol Grubu (s:20)	p değerleri	Tüm hastalar
IL-8 (pg/mL)	95,3±109,5	8,3±21,7	<0,05	71,6±112,7
VEGF (pg/mL)	872,2±312,2	21,9±32,5	<0,05	587,2±442,4

*p<0,05 istatistik olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. RD: Retina dekolmanı, PVR: Proliferatif vitreoretinopati

retina dekolman serilerinin incelenmesi sonucunda, büyük, geniş retina yırtıklarının yüksek PVR insidansı ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu bulgu RPE hücrelerinin PVR'deki membranların oluşumunda rol oynadıklarını göstermektedir (24). Ayrıca, PVR patogenezinde geniş retina yırtıklarının rolünün, diğer mekanizmalarla da ilgili olduğu muhtemeldir. Bunlar arasında; yırtığın hasarlı hücrelerinden fazla miktarda sitokinlerin salınımı ve/veya kapiller yaralanma ihtimalinin kuvvetli olması ve dolayısıyla kan-retina bariyerinin büyük çapta yıkımı gösterilebilir. IL-8, monosit kemotaktik protein-1 gibi proenflamatuvar sitokinler ve interlokin-1 (IL-1), interlokin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) PVR'de arttığı bulunmuştur (25-28). Bizim çalışmamızda da evre A ve evre B seviyesinde PVR oluşmuş RD hastalarının alınan vitreus örneklerinde VEGF ve IL-8 seviyeleri, kontrol grubunun vitreus örneklerindeki sitokin seviyelerine göre anlamlı olarak artmış olarak bulundu (Tablo 3).

Weller ve arkadaşlarının çalışmasında PVR ile yara iyileşmesi arasındaki ilişki ön plana çıkartılmıştır. Retinal yırtık sonucu kan-retina bariyeri bozulur ve RPE hücresi dispersiyonu ve bununla birlikte inflamatuvar kan hücreleri ve proinflamatuvar serum elemanları vitreus boşluğuna geçmesiyle PVR için ilk aşama olan inflamatuvar safha başlar. Bu durum, trombositlerin lezyon yerine göç etmesine ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve bilinmeyen diğer büyüme faktörlerinin salınmasına sebep olur. Serum kaynaklı fibrin ve fibronektin ile geçici bir ekstraselüler matriks oluşur (29,30). Casaroli ve arkadaşları plazmada çözülebilen fibronektin ve diğer salınan faktörlerin, hücre göçünü uyardığını ve lezyon tarafında kısa sürede kemotaksise neden olduğunu göstermişlerdir (30). Lezyon bölgesine göç eden bu hücreler makrofajlara dönüşme kabiliyeti olan monositleri çeken yeni faktörleri salarlar. Makrofajlar yeni uyarıcı maddeleri sentezler ve salgırlar. Tamir sürecinin ikinci safhasında uyaran maddeler arasında fibroblast büyüme faktörü

(FGF), fibroblastların proliferasyonuna sebep olur ve bu sayede proliferasyon fazı başlar. Bu fibroblastlar devamlı ekstraselüler matriksi sentez eder, bu sayede preretinal ve intravitreal membranların oluşumuna neden olur. PVR'nin son aşamasında, membranlar kontrakte olurlar. Bunun neticesinde de, traksiyonel retina dekolmanı gelişir.

Birçok çalışmada fibroblastlar, enflamatuvar hücreler, makrofajlar ve lenfositler de, PVR'de gösterilmiştir (31-33). Makrofajlar ayrıca VEGF, TNF- α , anjiyogenin, ürokinaz, FGF gibi anjiyogenezi stimüle eden çeşitli faktörler salgılayabilmektedir (34,36). Makrofajlar tüm bunlara ek olarak IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler salgılayarak immün sistemi stimüle edebilmektedir (25,37,38).

IL-8, proinflamatuvar bir mediator kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. Sentezi IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından hızla başlatılabilir. Endotoksemi sonrası polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlardan salındığı gösterilmiştir (39). Yine PVR veya diyabetik retinopati için vitreoretinal cerrahi uygulanan hastalardan alınan vitreus örneklerinde IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin saptanması, bunların bu hastalıkların patogenezinde rol alabileceklerini akla getirmiştir (40). Bu bulgulara göre IL-6 ve IL-8'in proliferatif retinopati patogenezinde rolü vardır ve bunların kaynağı da muhtemelen RPE ve makrofajlardır.

Sonuç olarak PVR, enflamasyonla alevlenen bir skarlaşma olarak düşünülmektedir. Retina yırtığından sonra kangöz bariyerinin yıkılması sonucu çeşitli büyüme faktörlerinin salınması ile ortama makrofajların gelmesi ve vitreus sıvısında VEGF ve IL-8'in yükselmesi ile PVR patofizyolojisinde bu sitokinlerin rol alabileceğini düşünmekteyiz. Bulgularımız ışığında inflamatuvar ve anjiyojenik etkileri olan IL-8'in vitreus sıvısında artışı ile beraber hücre proliferasyonunda ve permabilitesinde düzenleyici rol oynayan VEGF'ün vitreus sıvısında artışı, RD sonrası gelişen ve bir inflamatuvar süreç olan PVR oluşumunda rol oynayabilir. PVR'li hastalardan alınacak vitreus örnekleri ile yapılacak daha geniş olgu sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 3. PVR hastalarında ve kontrol grubunda IL-8 ve VEGF arasındaki korelasyon

	Spearman's rho		IL-8	VEGF
PVR hastaları	IL-8	r	1,000	-0,229
		p	-	0,428
		S	27	27
	VEGF	r	-0,241	1,000
		p	0,387	-
		S	27	27
Kontrol Hastaları	IL-8	r	1,000	-0,401
		p	-	0,212
		N	20	20
	VEGF	r	-0,391	1,000
		p	0,231	-
		S	20	20

RD: Retina dekolmanı, r: Spearman's rank korelasyon coefficient, p: p-değeri, S: hasta sayısı

Kaynaklar

- Kanski JJ. Retinal Detachment. Clinical Ophthalmology. 3rd ed. Butterworth-Heinemann International Editions. 1994; p. 312-41.
- Marmor MF: Structure, function and disease of the retinal pigment epithelium. in Marmor MF, Wolfensberger TJ: The retinal pigment epithelium. Oxford University Press, New York, Oxford. 1998; p. 3-9.
- Glaser BM, Lemor M: Pathobiology of proliferative vitreoretinopathy, in Ryan SJ (ed): Retina. 2nd ed. St Louis, CV Mosby, 1994, pp. 2249-63.
- Miller B, Miller H, Patterson R, Ryan SJ: Retinal wound healing. Cellular activity at the vitreoretinal interface. Arch Ophthalmol. 1986;104:281-5. [Abstract] / [PDF]
- Peyman GA, Shulman JA. Vitreous Substitutes. East Norwalk, Appleton and Lange, 1995.
- Scott JD. Pathogenesis of PVR with analysis of events leading to recurrent retinal detachment, in Heimann K, Wiedemann P (eds). Proliferative Vitreoretinopathy. Heidelberg, Kaden. 1989; pp. 150-3.
- Weller M, Wiedemann P, Heimann K. Proliferative vitreoretinopathy. Is it anything more than wound healing at the wrong place? Int Ophthalmol. 1990;14:105-17. [Abstract] / [PDF]
- Wiedemann P, Weller M. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy. Acta Ophthalmol. 1988;189:3-15. [Abstract]
- Ryan SJ. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy and its management. Am J Ophthalmol. 1985;100:188-93. [Abstract]
- Girard P, Mimoun G, Kurpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Retina. 199;14:417-24. [Abstract]
- Aguirreberia A, Saornil MA, Giraldo A, Pastor JG. Incidencia de la vitreoretinopatía proliferante (VRP) en el desprendimiento de retina regmatogénico. Arch Soc Esp Oftalmol. 1986;51:229-34. [Abstract]
- Cowley M, Conway BP, Campochiaro PA, Kaiser D, Gaskin H. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol. 1989;107:1147-51. [Abstract] / [PDF]
- Bonnet M: Clinical findings associated with the development of postoperative PVR in primary rhegmatogenous retinal detachment, in Heimann K, Wiedemann P (eds): Proliferative Vitreoretinopathy. Heidelberg, Kaden. 1989;8-20.
- Bonnet M. Clinical factors predisposing to massive proliferative vitreoretinopathy in rhegmatogenous retinal detachment. Ophthalmologica (Basel). 1984;188:148-52. [Abstract]
- Bonnet M, Guenoun S. Surgical risk factors for severe postoperative proliferative vitreoretinopathy (PVR) in retinal detachment with grade B PVR. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233:789-91. [Abstract] / [PDF]
- García-Layana A, Hermando MT, Manzanás L, Pastor JC. Tratamiento profiláctico de la vitreoretinopatía proliferante. Arch Soc Esp Oftalmol. 1991;60:315-22.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J. 1999;13:9-22. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. Acta Haematol. 2000;106:148-56. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology: Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1991.
- Hebert CA, Baker JB. Interleukin-8: A review. Cancer Invest. 1993;11:743-50. [Abstract] / [PDF]
- Frew AJ. Cytokines, chemokines, T cells and allergy. Clin Exp Allergy. 1996;26:2-4. [Abstract] / [Full Text]
- Sherry B, Cerami A. Small cytokine superfamily. Curr Opin Immunol. 1991;3:56-60. [Abstract] / [PDF]
- The Retina Society Terminology Committee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 1983;90:121. [Abstract]
- Miller B, Miller H, Patterson R, Ryan SJ. Retinal wound healing. Cellular activity at the vitreoretinal interface. Arch Ophthalmol. 1986;104:281-5. [Abstract] / [PDF]
- Elnor S, Elnor VM, Jaffe G, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Curr Eye Res. 1995;14:1045-53. [Abstract] / [PDF]
- Limb GA, Little BC, Meager A, Ogilvie JA, Wolstencroft RA, Franks WA, et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. Eye. 1991;5:686-93. [Abstract]
- Canataroğlu H, Varrnli I, Özcan AA, Canataroğlu A, Doran F, Varrnli S. Interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-8 levels and cellular composition of the vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, and traumatic proliferative vitreoretinopathy. Ocul Immunol Inflamm. 2005;13:375-81. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Cidik E, Tekin H, Akar S, Ekmekçi Ö, Donma O, Koldaş L, et al. Interleukin-8, Nitric Oxide and Glutathione Status in Proliferative Vitreoretinopathy and Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmic Res. 2003;35:251-5. [Abstract] / [PDF]
- Weller M, Wiedemann P, Heimann K. Proliferative vitreoretinopathy. Is it anything more than wound healing at the wrong place? Int Ophthalmol. 1990;14:105-17. [Abstract] / [PDF]
- Casaroli R, Vilaro S. The role of fibronectin, laminin, vitronectin and their receptors on cellular adhesion in proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:2791-803. [Abstract] / [PDF]
- Charteris DG, Hiscott P, Grieson I, Lightman S. Proliferative vitreoretinopathy. Lymphocytes in epiretinal membranes. Ophthalmology. 1992;99:1364-7. [Abstract]
- Charteris DG, Hiscott P, Robey HL, Gregor ZJ, Lightman SL, Grierson I. Inflammatory cells in proliferative vitreoretinopathy subretinal membranes. Ophthalmology. 1993;100:43-6. [Abstract]
- Tang S, Scheiffarth OF, Wildner G, Thurau SR, Lund OE. Lymphocytes, macrophages and HLA-DR expression in vitreal and epiretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy. An immunohistochemical study. Ger J Ophthalmol. 1992;1:176-9. [Abstract]
- Ohno S, Inagawa H, Soma GI, Nagasue N. Role of tumor associated macrophage in malignant tumors: should the location of the infiltrated macrophages be taken into account during evaluation? Anticancer Res. 2002;22:4269-76. [Abstract]
- Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumor associated macrophages in tumour progression: implication for new anticancer therapies. J Pathol. 2002;196:254-65. [Abstract]
- Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, Greenall M, Clarke J, Harris AL. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. Cancer Res. 1996;56:4625-9. [Abstract] / [PDF]
- Shimura S, Yang G, Ebara S, Wheeler TM, Frolov A, Thompson TC. Reduced infiltration of tumor-associated macrophages in human prostate cancer: association with cancer progression. Cancer Res. 2000;60:5857-61. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Hashimoto I, Kodama J, Seki N, Hongo A, Miyagi Y, Yoshinouchi M, et al. Macrophage infiltration and angiogenesis in endometrial cancer. Anticancer Res. 2000;20:4853-6. [Abstract]
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Falzfynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AL, eds. Basic and Clinical Immunology. 1993;11:571-611.
- Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Streiter RM. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Curr Eye Res. 1995;14:1045-53. [Abstract] / [PDF]
- Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy. Retina. 2010;30:339-44. [Abstract]
- Öztürk BT, Bozkurt B, Kerimoğlu H, Okka M, Kamis U, Gündüz K. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. Mol Vis. 2009;19:15:1906-14. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. PLoS One. 2009;4:8158. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]