

Intravitreal 5-Fluorourasil'in Retinada Neden Olduğu Ultrastrüktürel Değişiklikler

Nihal DEMİRCAN*, Sait POLAT**, Meltem YAĞMUR*,
M.Kemal ÖZBİLGİN***, Mehmet KAYA****, İltar VARİNLİ*

ÖZET

Proliferatif vitreoretinopati tedavisinde kullanılan antimetabolitlerden 5-fluorourasilin intravitreal enjeksiyon sonrası retinada oluşturduğu ultrastrüktürel düzeydeki değişiklikler incelendi. 18 tavşanın 36 gözü kullanıldı. 1mg ve 0.5mg 5-fluorourasil intravitreal uygulandı, 24. saat, 7. ve 30. günlerde fundus muayenesi yapıldı. Enükleasyon sonrası hazırlanan retina örnekleri transmisyon elektron mikroskopta incelendi. Fundus muayenesi bütün gözlerde doğal idi. 5-fluorourasil uygulanan gözlerde 1. ve 7. günlerde retina tabakalarında görülen değişiklikler, ödem, sitoplazmik vakuolizasyon ve mitokondriyal dejenerasyon ile karakterize idi. Ultrastrüktürel değişikliklerin 1 mg 5-fluorourasil verilen gözlerde daha belirgin olduğu gözlemlendi. 0.5 mg ve 1 mg ilaç uygulananlarda 30. günde elde edilen bulgular kontrol grubuyla benzerlik göstermekteydi Tavşan gözlerinde intravitreal 0.5mg ve 1mg 5-fluorourasilin retinada oluşturduğu hücresel değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif vitreoretinopati, 5-fluorourasil, Oküler toksisite, Ultrastrüktür

T Klin Oftalmoloji 1996, 5:221-226

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL CHANGES RETINA DUE TO İNTRAVİTREAL 5-FLOUROURACIL

We evaluated the ultrastructural changes in retina following intravitreal injection of 5-fluorourasil, an antimetabolite used for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. We applied 1 mg and 0.5 mg intravitreal 5-fluorourasil and balanced saline solution to 36 eyes of 18 rabbits. Fundus examinations were performed at the 24th hour, 7th and 30th days. Following enucleation retina specimens were processed for transmission electron microscopic examination. Fundus examination was found to be normal in all the eyes. In 5-fluorourasil applied group electron microscopic examination revealed edema, cytoplasmic vacuolation and mitochondrial degeneration in retina at the first and 7th days. Ultrastructural changes were more prominent in the 1 mg 5-fluorourasil applied eyes. At the 30th day ultrastructural finding of 0.5 mg and 1 mg applied group were found to be similar to the control group. We considered that cellular changes in retina due to the application of 0.5 mg and 1 mg 5-fluorourasil are reversible

Key Words: Proliferative vitreoretinopathy, 5-fluorourasil, Ocular toxicity, Ultrastructure

T Klin J Ophthalmol 1996, 5:221-226

Geliş Tarihi: 28.11.1995

* Yrd.Doç.Dr.Çukurova Univ. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD,

** Doç.Dr.Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji ABD,

*** Araş.Gör.Dr.Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi

Histoloji-Embriyoloji ABD,

**** Prof.Dr.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji-Embriyoloji ABD,

***** Prof.Dr.Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD,
ADANA

Yazışma Adresi: Nihal Demircan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji ABD,

01330 Balcalı, ADANA

* TOD 29. Ulusal kongresinde sunulmuştur.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Giriş

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) delici göz yaralanması, diabetik retinopati ve retina dekolmanı sonucu gelişen, tedavi sonrasında nüksler gösterebilen bir intraoküler patolojidir. PVR oluşumunda temel mekanizma hücre içi ve dışındaki uyarıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması; enflamasyon fazı, hücre proliferasyonu ve bunun sonucunda gelişen skatrizasyondur. Işık ve elektron mikroskopik çalışmalar hastalıkta rol oynayan hücresel faktörlerin retina pigment epitel hücresi, makrofaj, fibroblastlar ve mikroglial hücreler olduğunu göstermiştir. Hücre dışı faktörlerden de growth faktörlerin rol oynadığı, bunlardan en önemlisinin transforming growth factor-beta (TGF-β) olduğu bilinmektedir (1,2). PVR etyopatogenezi hakkında ayrıntılı bilgilerin

olması ve bir çok farmakolojik ajanın kullanılmaya başlamasına rağmen tedavide istenen başarı elde edilebilmiş değildir. Günümüzde PVR'in tedavisinde başarıyı artırabilmek için hastalığın hücrel ve moleküler düzeydeki temel mekanizmasını çözmeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir (2). Yeni araştırmaların yanı sıra günümüzde kullanılan farmakolojik ilaçların etkinliği ve toksisitesi gibi henüz tam olarak aydınlanmamıştır ve bu konuda çalışmalar sürdürülmektedir.

Bu çalışmada PVR tedavisinde kullanılan antiproliferatif ilaçlardan 5-fluorourasil'in (5-FU) normal tavşan gözlerinde farklı dozlarda intravitreal uygulandığında retinada oluşturacağı toksik etkilerin ultrastrüktürel olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada ağırlıkları 1600-2500 gr arasında değişen 18 adet Cinchilla türü tavşanın 36 gözü kullanıldı. İki ayrı çalışma grubu oluşturuldu;

1. Grup: Dokuz tavşanın 12 gözüne topikal Benoxinate anestezisi uygulanarak 26 no'lu insülin iğnesi ile limbustan parasentez yapıldı. Daha sonra limbustan 2.5 mm geriden 26 no'lu insülin iğnesi ile 1 mg 5-FU içeren 0.1 ml Balance şaline solution (BSS) intravitreal enjekte edildi. 6 göz ise kontrol grubu olarak kullanıldı ve intravitreal BSS uygulandı. Tavşanlar 3 gruba ayrıldı. 24. saat, 7 ve 30. günlerde pupil dilatasyonu sonrası fundus muayenesi yapıldı. Daha sonra 24. saat, 7 ve 30. günlerdeki retinal değişiklikleri incelemek amacıyla tavşanlar yüksek doz Intrakardiyak tiyopental verilerek sakrifiye edildi, enükleasyon yapılarak retina örnekleri alındı.

2. Grup: Bu grubu oluşturan 9 tavşanın 12 gözüne 0.5 mg 5FU içeren 0.1 ml BSS, 6 gözüne ise BSS birinci grupta kullanılan yöntemle intravitreal uygulandı. Yirmidört saat, 7. ve 30. günlerde fundus muayenesi yapılarak, enükleasyon sonrası retina dokularından elektron mikroskopik inceleme için örnekler elde edildi.

Elektron mikroskopi için kontrol ve deney tavşanlarından elde edilen retina dokuları Millionig fosfat taponu (3) içinde hazırlanan %5'lik glüteraldehid ve %1'lik osmik asit solüsyonlarında tespit edildi. Derecesi giderek artan etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildikten sonra araldit içerisine gömüldü. Alınan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı, Zeiss EM 900 transmisyon elektron mikroskopi ile incelendi.

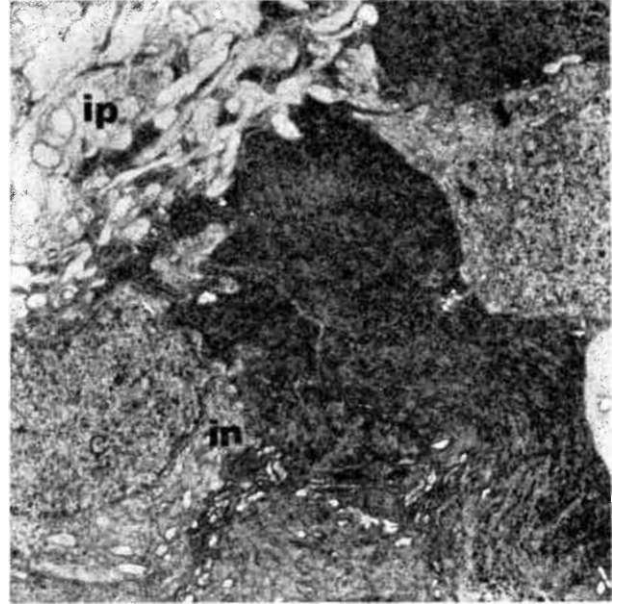
Bulgular

Yirmidört saat, 7. ve 30. günlerde indirekt oftalmoskopi ile yapılan arka segment muayenesinde tavşanların 5-FU uygulanan ve kontrol gözlerinde arka segment patolojisi görülmedi.

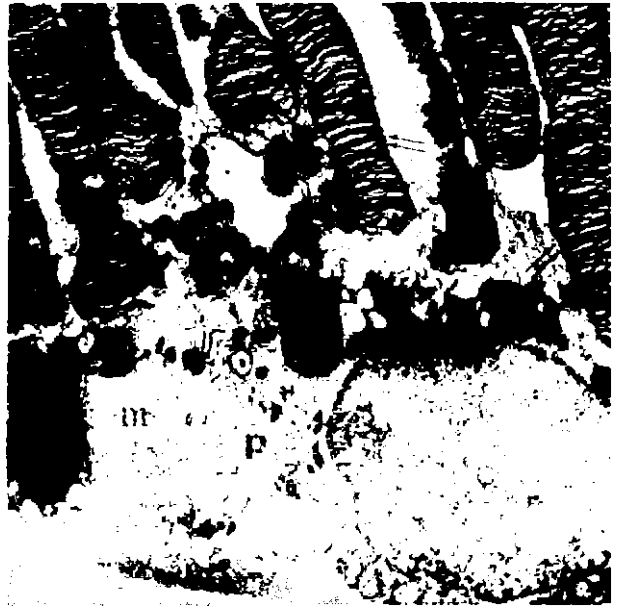
Elektron Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubu:

Her iki grupta da intravitreal BSS uygulanan kontrol gözlerinde 24 saat, 7. ve 30. günlerde retina yapıları-



Şekil 1. Kontrol grubu; iç pleksiform tabaka (ip) ve iç nükleer tabaka (in) hücrelerinin normal yapılarını korudukları izlenmektedir. Çekirdek (ç). X 7.700.



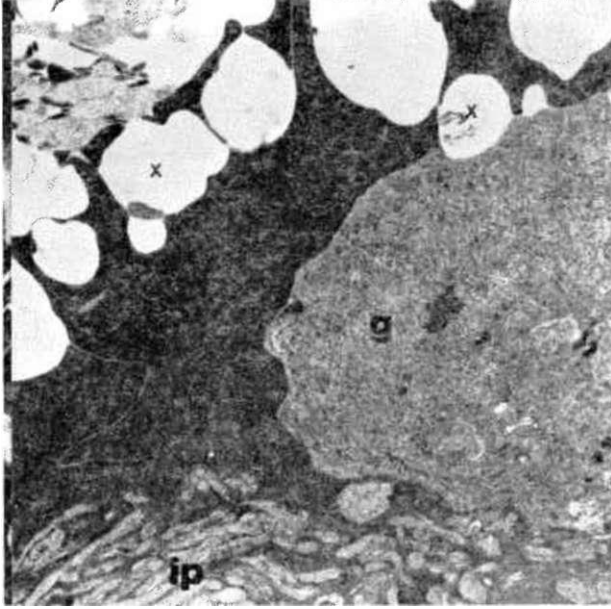
Şekil 2. Kontrol grubu; Koni ve rod hücrelerinin dış segmentleri (oklar) ile pigment hücreleri (p) normal yapıda görülmektedir. Çekirdek (ç), mitokondriyon (m). X 7 700.

rının birbirine benzediği ve normal ultrastrüktürünü koruduğu görüldü (Şekil 1,2).

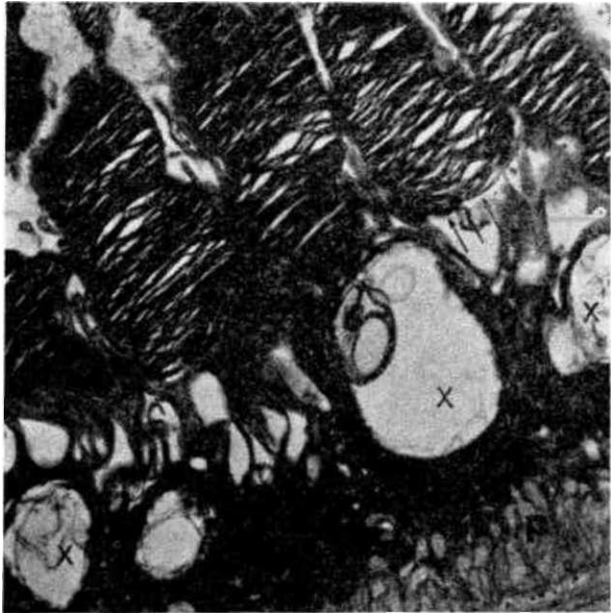
1. Grup: 1mg 5-FU uygulanan gözlerde 24. saat bulguları: İç limitan membranda yer yer parçalanmalar, sinir lifleri, ganglion hücreleri tabakasında, iç pleksiform ve iç nükleer tabakalarda ödem alanlarını simgeleyen boşluklara sıklıkla rastlandı (Şekil 3). Ganglion hücreleri

**İNTRAVİTREAL 5-FLUOROURASIL'İN RETİNADA HEBEN OLDUĞU
ULTRASTRÜKTÜREL DEĞİŞİKLİKLER**

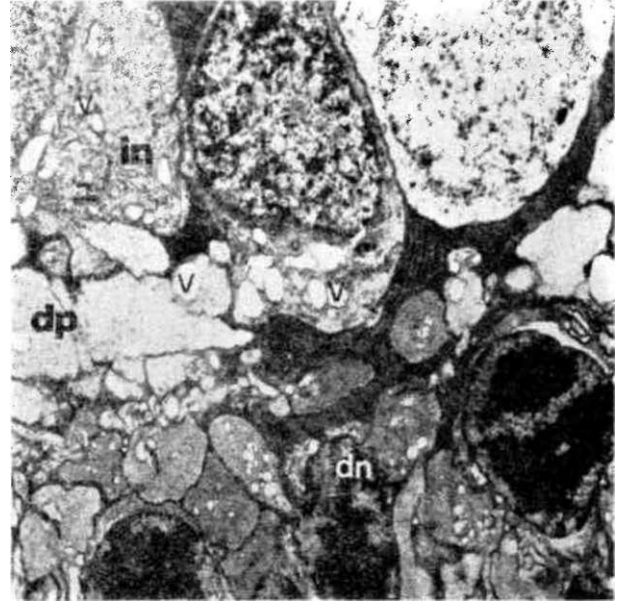
ve iç nükleer tabaka hücrelerinde mitokondriyonlarda genişleme» İç membranlarında parçalanmalar ve buna bağlı oluşan vakuolizasyon izlendi, ileri derecede dejenerasyon mitokondriyonların sonuçta membranöz whorl yapılarına dönüştükleri dikkati çekti. Dış nükleer tabaka hücreleri nisbeten normal görünümde idi, ancak koni ve rod hücrelerinin dış tabakalarında ödem alanlarını simgeleyen vakuoller ve membranöz whorl yapılarına



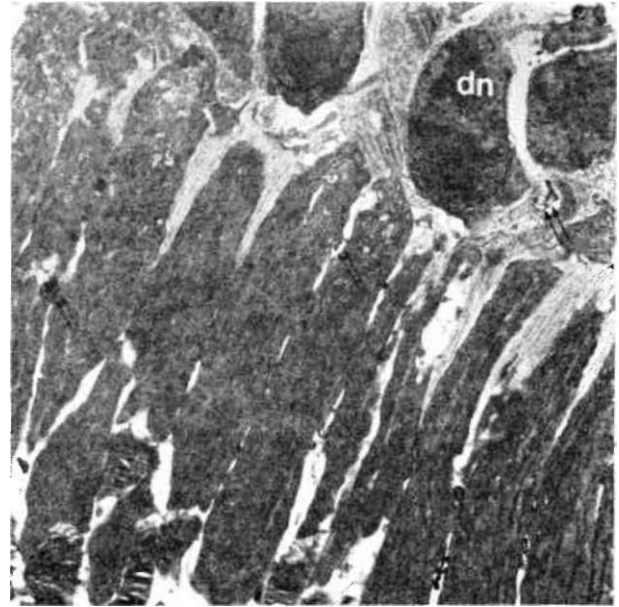
Şekil 3. Sinir lifleri ve ganglion hücreleri (g) tabakalarında ödem alanlarını simgeleyen geniş boşluklar (x) izlenmektedir. İç pleksiform tabaka (ip). X 7.700.



Şekil 4. Koni ve rod hücrelerinin dış segmentlerinde yapısal bozukluklar izlenmektedir (oklar). Pigment hücresi (p) ile birleşme alanlarında geniş, membranöz yapılar içeren vakuoller (x) görülmektedir. X 12.250.



Şekil 5. İç nükleer tabaka (in), dış pleksiform tabaka (dp) ve dış nükleer tabakalar (dn) görülmektedir. Hücrelerde mitokondriyal dejenerasyon sonucu oluşan sitoplazmik vakuoller (v) görülmektedir. X 7.700.

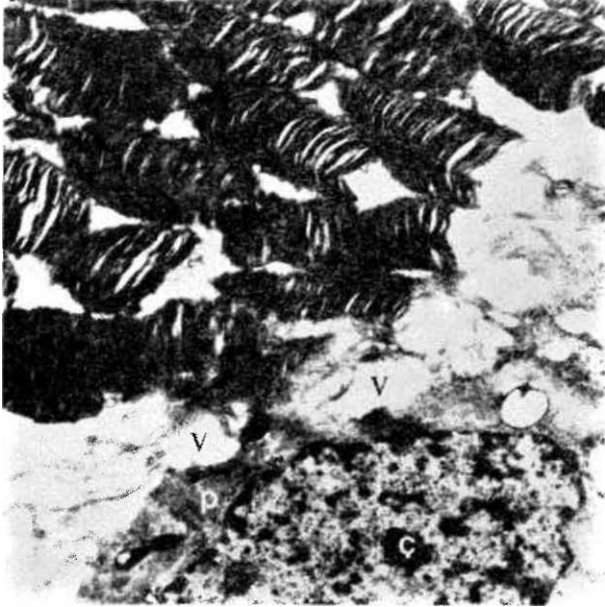


Şekil 6. Dış nükleer tabaka hücreleri (dn) ile koni ve rodların iç ve orta segmentleri görülmektedir. Hücre sitoplazmalarında mitokondriyal dejenerasyon sonucu gelişen membranöz yapılar (oklar) dikkati çekmektedir X 5.250.

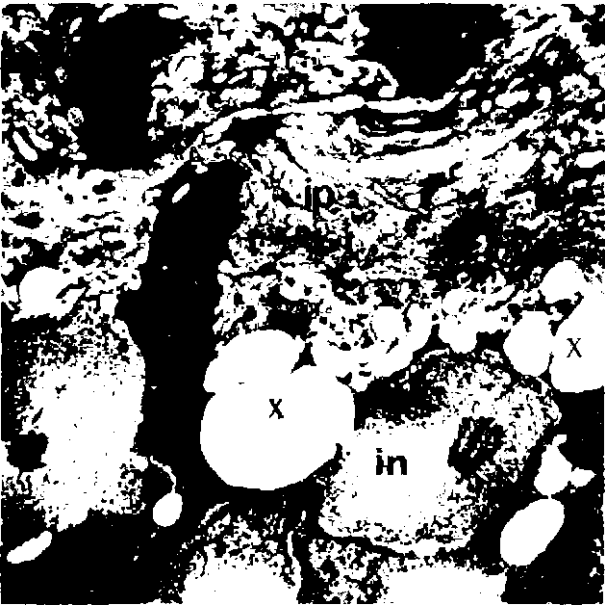
sıklıkla rastlandı (Şekil 4). Pigment epitel hücreleri normaldi.

1 mg 5-FU uygulanan gözlerde 7. gün bulguları: Retina tabakaları bazı alanlarda normale yakın olarak izlenmekle birlikte, özellikle sinir lifleri tabaka-

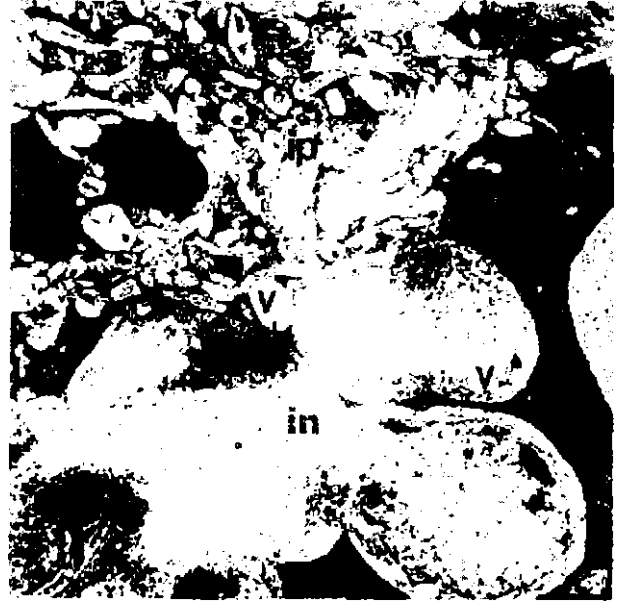
sı ile iç nükleer ve iç pleksiform tabakalarda belirgin olmak üzere ödem alanlarına bu grupta da rastlandı. İç nükleer tabaka hücrelerinde mitokondriyonların genişlediği, iç membranların parçalandığı ve sonuçta sitoplazmanın vakuoler bir görünüm aldığı dikkati çekti. Benzer sitoplazmik vakuöflere dış pleksiform tabaka ve dış nükleer tabaka hücrelerinde de rastlandı (Şekil 5).



Şekil 7. Koni ve rod hücrelerinin dış segmentinden ve pigment hücreleri (p) ile birleşim alanlarında vakuolizasyon (v) görülmektedir. Çekirdek (ç).X 12.250.



Şekil 8. İç pleksiform (ip) ve iç nükleer tabakalar (in) görülmektedir. Ortamda hücreler arası mesafenin ödem alanlarını simgeler tarzda genişledikleri ilgi çekicidir (x) X 5.250.



Şekil 5. İç pleksiform (ip) ve iç nükleer tabakanın (in) genellikle normal yapılarını korudukları izlenmekle birlikte, hücre sitoplazmalarında hafif vakuolizasyon (v) dikkati çekmektedir. X 5.250.

1 mg 5-FU uygulanan gözlerde 30. gün bulguları: iç nükleer tabaka hücreleri ve ganglion hücrelerinde hafif organel değişiklikleri ile hücreler arası ödem alanlarını simgeleyen boşluklara rastlanmakla birlikte, retina tabakalarının görünümü genelde kontrol grubuna benzemekteydi. Ancak dış nükleer tabaka hücrelerinde mitokondriyonların bozulması sonucu oluşan membranöz whorl yapılarına bu grupta da rastlandı (Şekil 6).

2. Grup: 0.5 mg 5-FU uygulanan gözlerde 24. saat bulguları: İç limitan tabakada hafif parçalanmalar, özellikle sinir lifleri ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalarda belirgin olan ödem alanları, hücrel vakuolizasyon, 1 mg 5-FU uygulanan gözlerde olduğu gibi oldukça belirgindi. İç nükleer, dış pleksiform, dış nükleer tabakalarda hücreler arası genişleme ve hücrelerde mitokondriyon dejenerasyonlarına bağlı sitoplazmik vakuolizasyon gözlemlendi. Koni ve rodların dış segmentlerinde hafif parçalanmalar ve pigment hücreleriyle birleşme bölgelerinde geniş sitoplazmik vakuöflere rastlandı (Şekil 7).

0.5 mg 5-FU uygulanan gözlerde 7. gün bulguları: Çoğu alanlarda retina tabakaları normal yapılarını korumaktaydı. Hücrelerin bazılarında mitokondriyonlarda hafif genişlemeler ve membranöz whorl yapılarına rastlandı. İç pleksiform tabaka ile iç nükleer tabaka arasında ödem alanlarını simgeleyen boşluklar mevcuttu (Şekil 8). Bununla beraber iç ve dış nükleer tabakalardaki hücreler genellikle normal olarak izlendi.

0.5 mg 5-FU uygulanan gözlerde 30. gün bulguları: Ganglion hücreleri ve iç nükleer tabakada bazı hü-

İNTRAVİTREAL 5-FLUOROURASİL'İN RETİNADA NEDEN OLDUĞU ULTRASTRÜKTÜREL DEĞİŞİKLİKLER

relerde hafif mitokondriyon genişlemelerine rastlanmakla birlikte (Şekil 9) retinanın bütün tabakalarında hücrelerin normal yapılarını korudukları gözlemlendi. Membranöz whorl yapılarına bu grupta nadiren rastlandı, İntersellüler aralıklar normal genişlikte idi. Pigment epitel hücreleri normal yapısını korumaktaydı.

Tartışma

Günümüzde PVR tedavisinde intraoküler tampo-nadlarla birlikte farmakolojik ajanların kullanılması vit-rektomide olumlu gelişmeler sağlamıştır. PVR'in medikal tedavisinde amaç repliferasyonu önleyerek bir anlamda profilaksi yapmak, iyileşme ve fonksiyonların stabilizasyonunu sağlamaktır (4). PVR'de steroidler, heparin, daunomyon, fluoroprimidinler, kolşisin, toxol, penisilamin, retinoic asid gibi değişik ilaçlar klinik ve deneysel olarak kullanılmaktadır (5-15). Ancak hastalığın medikal tedavisinde kullanılan ilaçların intravitreal terapötik dozunu sağlamadaki güçlükler, göz içi dokulara toksisite gibi sorunlar henüz tam olarak çözümlene memiştir. Antiproliferatif ajanlar retina pigment epiteli, fotoreseptör ve ganglion hücreleri gibi bölünme özelliği olmayan hücrelere çok az etkili olsalar da, bu ilaçların retina ve diğer göz içi dokulara toksisiteyi PVR'da medikal tedavinin en önemli sorunlarından biridir (1).

Fluoroprimidinler PVR tedavisinde en çok tercih edilen antiproliferatif ilaçlardır. Bu grup ilaçlar PVR'nin proliferasyon ve skatrizasyon fazında etkilidir. Ayrıca kollajen sentezini de inhibe ederler. Primidir antagonisti olan 5-FU thimidilat sentetaza geri dönüşümsüz bağlanarak DNA sentezini İnhibe eder. DNA sentezi için thimidin elde edilemeyince hücre ölümü olur. 5-FU DNA'nın yanı sıra RNA sentezini de etkiler. İntravitreal, subkonjonktival veya intralipozomal kullanılan bu grup ilaçların diğer sitostatiklerde olduğu gibi toksik etkileri görülebilmektedir. Fluoroprimidinlerden terapötik indeksi en güvenilir ilaçlar 5-fluorodeoksiüridin ve 5-fluorouridin, en az toksisitesi olan ise 5-FU'dir. 5-FU'in toksisitesinin proliferatif hücrelere nonproliferatif hücrelerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (16,17).

Fluorourasilin uygulama dozları ve etkinliği, toksik etkisiyle ilgili farklı sonuçları içeren çalışmalar mevcuttur (18-20). Düşük doz intravitreal ilaç uygulaması, tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirmesi açısından tedavinin dezavantajlarından birini oluşturmaktadır. Blumenkranz ve arkadaşları (19) deneysel çalışmalarında tek doz 1mg intravitreal fluorourasilin PVR tedavisinde yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Blankenship (20) ise tekrarlayan küçük dozlar yerine tek uygulama ile 10 mg intravitreal 5FU kullandığında klinik olarak toksik etki görülmediğini, ancak intraoküler enflamasyonu veya hücre proliferasyonunu azaltıcı terapötik etkisinin de yeterli olmadığını belirtmiştir. Yüksek dozda kullanılan ilacın hücre düzeyinde oluşturabileceği toksik etkiyle ilgili bir sonuç verilmemiştir.

Stem ve arkadaşları (18) afak ve vitrektomili tavşan gözlerinde 7 gün süreyle 12 ve 24 saatte bir 1.25 mg tekrarlayan dozlarda 5-FU'in komeal ve elektoretinografik değişikliklerinin geri dönüşümlü olduğunu göstermişlerdir. Bu tedavi şemasında retinada ultrastrüktürel düzeyde bütün retina hücrelerinde serbest veya endoplazmik retikülüne bağlı bulunan ribozomların bir hafta sonra kaybolduğunu, ilaç uygulaması kesilince ribozomların tekrar görünür hale geldiğini göstermişlerdir. Yedi gün süreyle tekrarlayan 0.5 mg 5-FU uygulamasında ise ultrastrüktürel olarak kontrol ve çalışma grubu gözler arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar afak vitrektomili tavşan gözlerinde 5-FU'in toksisitesinin artan dozajın yanı sıra ilaç uygulama sıklığına da bağlı olduğu, toksik etkinin ultrastrüktürel düzeyde de geri dönüşümlü olduğunu vurgulamışlardır (18).

Arumi ve arkadaşları (16) tavşan gözlerinde intravitreal 1 mg 5-FU uygulamasından 10 gün sonra retinada ödem, iç lmitan membranda rüptür ve fotoreseptör hücrelerinde azalma tesbit etmişlerdir. Altı değişik antiproliferatif ilacın kullanıldığı bu çalışmada en az toksik etkiye 5-FU'in sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak intravitreal ilaç uygulamasından sonra geç dönem retinal ultrastrüktürel değişiklikler konusunda ve etkinin geri dönüşümlü olup olmadığı hakkında bir açıklama getirmemişlerdir.

Antimetabolit özelliklere sahip SFU'in hücrelerde protein sentezini engellediği bilinmektedir. Çalışmamızda 0.5 ve 1 mg 5FU uygulanan gözlerde retina hücrelerinde ribozomların sayılarında azalma ve fotoreseptör hücre kaybı gibi bozukluklar belirgin değildi. Ancak 1 mg 5-FU'in 24. saat ve 7 gün ile, 0.5 mg 5-FU'in 24. saatte yapılan elektron mikroskopik incelemelerinde, hücrelerde mitokondriyonda şişme, kristallarında parçalanma ve sonuçta membranöz whorl yapılarına dönüşme gibi ciddi mitokondriyon bozukluklarının görülmesi, 5-FU'in hücrelerde protein sentezini etkilemesi yanında mitokondriyal fonksiyonu da bozduğunu düşündürmektedir. Ayrıca kullanılan 5-FU miktarı ile oluşan yapısal bozukluklar arasında da bir paralellik olduğu görülmektedir. Her iki grupta da 30. günde elde edilen bulguların kontrol gruplarıyla benzer olması, intravitreal 0.5 ve 1 mg 5-FU'in retina hücrelerine etkilerinin geri dönüşümlü olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak normal tavşan gözlerinde yapılan bu çalışmada 5-FU'in retina hücrelerine olan etkilerinin geri dönüşümlü olduğu saptanmakla birlikte, antiproliferatif ilaçların PVR tedavisinde kullanılabilirliğini netleştirmek için geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı. Tavşan gözlerinde retinada gözlenen değişikliklerin insan gözü retinal değişikliklerle ne ölçüde bağdaştırılabileceği konusu ise 5-FU kullanılan gözlerde yapılarada histopatolojik incelemeler sonucunda ortaya çıkartılabilecektir.

Kaynaklar

1. **Heimann K**, Wiedemann P. Medication therapy for proliferative vitreoretinopathy. In: **Stirpe M, ec** Advances in vitreoretinal surgery (Acta of the third international congress on vitreoretinal surgery). Newyork: GH Buchanan, 1992: 247-51.
2. **Ryan S.J.** Traction retinal detachment (XLIX Edward Jackson Memorial Lecture). Am J Ophthalmol 1993; **115:1-20**.
3. Millonig **G.** Advantages of phosphate buffer for **OsO₄** solutions and fixation. J A pp Phisic 1961; 32:637.
4. Davis PA, Parrish **RK.** Antiproliferative agents. In: Albert DM, Jacobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:1085-91.
5. Stern WH, **Lewis GP**, Ericksort PA, Guerin CJ, Anderson **DH**, **Fisher SK**, O'Donnel JJ. Fluorouracil therapy for proliferative vitreoretinopathy after vitrectomy. Am J Ophthalmol 1983; 96:33-42.
6. Wiedemann **P**, **Lernmen K**, Schmied! R, Heimann **K.** Intraocular **daunorubiin** for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1987; **104:10-4**.
7. **Blumenkranz MS**, **Hartzer MK**, **Iverson D.** An overview of potential applications of heparin in vitreoretinal surgery. Retina 1992; 12:71-4.
8. Weiss JF, Belkin M. The effect of penicillamine on posttraumatic vitreous proliferation. Am J Ophthalmol 1981; 92:625-7.
9. Tano **Y**, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetate. Am J Ophthalmol 1980; 90:810-8.
10. **Araiz JJ**, **Refojo MF**, Arroyo **MH**, **Leong FL**, Albert DM, **Tolentino FI.** Antiproliferative effect of retinoic acid in intravitreal silicone oil in an animal model of proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sei 1993; 34:522-30.
11. **Nobuhisa N**, Honda Y. Toxic effect of fluorouracil on the rabbit retina. Am J Ophthalmol 1983; 96:641-3.
12. Hasanreisiođlu B. PVR tedavisinde farmakolojik ajanlar. Türk Oftalmoloji Derneđi XXIV. Ulusal Kongresi Bülteni (1990). Ankara: Yıldırım Ofset, 1990: 3:91-8.
13. Doyran 8. Proliferatif vitreoretinopatide medikal tedavinin yeri. T at Gaz 1991; 21:184-7.
14. **Blumenkranz MS**, **Hartzer MK.** Pharmacologic treatment of proliferative vitreoretinopathy: Interrelationship with the coagulation cascade. In: Lewis HL, Ryan SJ, eds. Medical and surgical retina. St Louis: Mosby. 1994:172-81.
15. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, **Machemer R.** The clearance of intravitreal triamcinolone acetate. Am J Ophthalmol 1982; 93:415-7,
16. **Arumi JG**, **Corcostegui 8**, **Mateo C**, **Adan A** Retinal toxicity of six antiproliferative agents in proliferative vitreoretinopathy. Journal of Vitreoretina 1992; 1:11-8.
17. **Blumenkranz MS**, **Hartzer MK**, **Hajek AS.** Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease (II. Differing antiproliferative activity of the fluoropyrimidines). Arch Ophthalmol 1987; 105:396-9.
18. Stern WH, Guerin CJ, **Erickson PA**, **Lewis GP**, Anderson **DH**, **Fisher SK.** Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. Am J Ophthalmol 1983; 96:43-51.
19. **Blumenkranz MS**, **Ophir A**, **Clafin AJ**, **Hajek A.** Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. Am J Ophthalmol 1982; 94:458-87,
20. **Blankenship GW.** Intravitreal dexamethasone phosphate and 5-fluorouracil following vitrectomy surgery. In: **Stirpe M.** ed. Advance in vitreoretinal surgery (Acta of the third international congress on vitreoretinal surgery). Newyork: GH Buchanan, 1992: 363-6.