

## DERLEME REVIEW

## Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez

## Pathogenesis of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Hürkan KERİMOĞLU \*, Hüseyin Buğra TÜRK \*\*

\* Profesör Doktor, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

\*\* Araştırma Görevlisi Doktor, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hürkan KERİMOĞLU / Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Meram / Konya Tel./Phone: +90 332 223 6490 E-posta/E-mail: hurkanka@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-5601-2049

## ÖZ

Diabetik retinopatinin (DR) patogenezi vasküler, inflamatuvar ve nöronal mekanizmaları içeren karmaşık bir yapıdadır. Diabet retinada metabolik ve fizyolojik anomalilere neden olur ancak bunların diyabetik retinopatinin bilinen bulgularının gelişimine ne kadar katkısı olduğu aşıkardır. Anjiyogenez ve inflamasyonun hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemi ve hipoksi tarafından tetiklenen moleküler mediatörler ve beraberindeki metabolik yollar doğrudan endotel hücrelerine etki ederek artmış vasküler geçirgenlik, endotel hücreleri arasındaki bağlantıların bozulması, lökostat ve sonunda diyabetik maküler ödeme (DMÖ) neden olabilir. Moleküler mediatörler ve metabolik yollar arasındaki etkileşim, sinyal iletimi ve geri besleme mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bu derlemede DR ve DMÖ gelişiminde rol oynayan mekanizmalar mikrovasküler ve moleküler seviyede ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödeme, patogenez.

## ABSTRACT

The pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) is complex and several vascular, inflammatory and neuronal mechanisms are involved. Diabetes causes a number of metabolic and physiologic abnormalities in the retina, but which of these abnormalities contribute to recognized features of DR is less clear. Angiogenesis and inflammation have been shown to be involved in the pathogenesis of this disease. Molecular mediators, acting in conjunction with metabolic pathways, which are all stimulated in part by the hyperglycaemia and hypoxia, can have a direct endothelial effect leading to hyperpermeability, disruption of vascular endothelial cell junctions, leukostasis and ultimately diabetic macular edema (DME). The interactions, signalling events and feedback loops between the various molecular mediators and metabolic pathways are complicated and are not completely understood. The underlying mechanisms of DR and DME, on both microvascular and molecular levels, are discussed in this review.

**Keywords:** Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, pathogenesis.

## GİRİŞ

Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre dünyada 387 milyon Diabetes Mellitus tanılı hasta vardır ve bu da dünya nüfusunun %8,3'üne denk gelmektedir. 20 yıl içinde bu sayının 592 milyona çıkması beklenmektedir. Diyabetik hastalarda legal körlük riski diyabetik olmayanlardan 25 kat daha fazladır ve diyabet, çalışan yaş grubu (24-70 yaş) körlüklerinin en önemli nedenidir.<sup>[1,2]</sup> Tanıdan 15 yıl sonra her 4 bireyden üçünde diyabetik retinopati görülür. Diyabetik hastaların yaklaşık %14'ü maküler ödemden etkilenir. Yeni tanı tip 2 diyabette 10 yıllık diyabetik maküler ödeme insidansı %20'dir.<sup>[3]</sup> Ayrıca hastalığın süresi ile birlikte prevelansı artmakta ve diyabetik maküler ödeme 20 yıldan fazla süredir takipli tip 2 diyabetik hastaların %60'ından fazlasını etkilemektedir.<sup>[4]</sup> Diyabetin vasküler komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati ve nöropati bulunmaktadır. Diyabetik retino-

pati en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Diyabetik retinopatideki vasküler değişiklikleri açıklamak için çeşitli biyokimyasal, hemodinamik ve immünolojik mekanizmalar tanımlanmıştır.<sup>[5-7]</sup> İnflamasyon, son araştırmalarda diyabetik retinopati gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir.<sup>[8-15]</sup> Bu derlemede, diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödeme oluşumu ve ilerlemesine neden olan faktörler vasküler yapısal değişimler, biyokimyasal ve immünolojik mekanizmalar ışığında ele alınacaktır.

## VASKÜLER YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Beş yıldan kısa süreli diyabet hastalarında kan akımını inceleyen tekniklerle kan akımında azalma, arteriyollerde daralma görülürken, retinopati ilerledikçe vasküler dilatasyon ve kan akımında artış izlenmiştir.<sup>[16,17]</sup> Perisit kaybı diyabetik retinopatinin en erken ve spesifik "histolojik" bulgusudur. Cogan ve ark. tarafından tripsin boyama metodu ile yapılan çalışmada,

histolojik olarak perisit hücrelerinin retinal kapillerlerin kenarında içi boş olarak görünen hayalet hücreler olduğu gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Normal retinada perisitler endotelial tüpün etrafında yer alırlar. Perisitler kontraktıl özelliği olan hücrelerdir ve mikrovasküler otoregülasyonda görev alırlar. Perisitlerin kaybı venöz boncuklanmaya ve sonucunda kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Perisit ve endotel hücreleri arasındaki hücreler arası kantağın bozulması neticesinde perisitlerin endotel üzerinde antiproliferatif etkisinin ortadan kalkmasıyla, endotel proliferasyonu ve hipersellüler mikroanevrizma oluşumu görülür.<sup>[19]</sup> Asellüler mikroanevrizmaların oluşumunun temelinde ise endotel ve perisitlerin apoptozunun olduğuna inanılmaktadır.<sup>[20]</sup> Aldoz redüktaz enziminin, immünhistokimyasal yöntemlerle perisitlerde varlığı gösterilmişken, endotelde bulunmadığı gösterilmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) endotel kaynaklı bir büyüme faktörüdür ve perisitlerde PDGF- $\beta$  reseptörü bulunmaktadır.<sup>[21]</sup> PDGF- $\beta$ 'den yoksun farelerin kapillerlerinde anjiogenez fazında perisitlerin gelişmediği gösterilmiştir.<sup>[22]</sup>

Kapiller bazal membranı endotel hücreleri ve perisitler için yapısal destek olmasının yanında, büyüme, sağkalım ve fonksiyon için önemlidir. Diyabetik retinopatide kapiller bazal membran kalınlaşması görülmektedir. Elektron mikroskopisinde, bazal membranda fibriller kollajen birikimi ve isviçre peyniri benzeri vakuolizasyon görülür.<sup>[23]</sup> Bazal membran kalınlaşması endotel-perisit iletişimini bozar. Bazal membran kalınlaşmasında aldoz redüktaz ve sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır. Galaktozemik sıçanlara aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil verildiğinde bazal membran kalınlaşmasının önlenildiği görülmüştür.<sup>[24]</sup>

Klinik olarak muayenede ve fundus floresein anjiyografide diyabetik retinopatinin görülebilir ilk bulgusu mikroanevrizmadır. Mikroanevrizmalar hipersellüler ve asellüler olarak ikiye ayrılır. Perisit hücre kaybına bağlı endotel üzerindeki antiproliferatif etkinin sonlanması sonucu endotel hücre proliferasyonu ile hipersellüler mikroanevrizmalar oluşurken, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlı perisit ve endotel hücre ölümü neticesinde oluşan skleroz ile asellüler mikroanevrizmalar oluşmaktadır.

Diyabetik retinopatide görülebilen bir diğer anatomik lezyon ise asellüler kapillerlerdir. Postmortem diyabetik retinaların hemen hepsinde görülebilen asellüler kapillerler, normal bir kapillerin  $\frac{1}{4}$ 'ü çapında, hücre çekirdeği içermeyen bazal membran tüpleridir. İskemi ile klinikopatolojik korelasyon gösterirler. Otopsi gözlerindeki asellüler kapillerler, fundus floresein anjiyografide perfüze olmayan alanlar olarak görülürler.<sup>[25]</sup> Asellüler kapillerler, diyabete spesifik değildir, diğer vasküler patolojilerde de görülebilirler.

İntravasküler içerik için bir bariyer görevi gören iç kan retina bariyerinin yıkımı hayvan deneylerinde 4. haftadan itibaren izlenebilirken dış kan retina bariyeri çok daha geç evrede bozulmaktadır.<sup>[26]</sup> Bariyer fonksiyonuna katkı sağlayan okludin, kludin ve zonula okludens-1 (ZO-1) proteinlerinin sentezinin azalması buna bağlı endotel hücreleri arasında sıkı bağlantıların gevşemesi, kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Yüksek glukozlu ortamda kültüre edildiğinde ZO-1 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), önemli bir vasküler permeabilite faktörü olup, bradikinin üzerinden endotelde nitrik oksit düzeyini arttırarak vasküler permeabiliteyi arttırır.<sup>[27]</sup>

## BİYOKİMYASAL MEKANİZMALAR

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) ve UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) gibi geniş serili çalışmalarda hipergliseminin sonuç olarak diyabetik retinopati ve makülopati ile ilişkisi gösterilmiş ve bu sürece etki eden faktörler ortaya konmuş olsa da aradaki mekanizmaların hangi sırayla işlediği ve süreci ne oranda etkilediği halen tam olarak anlaşılamamıştır (Şekil 1). Diyabetik retinopati ve maküler ödem gelişiminde etkili olan belli başlı biyokimyasal mekanizmaları şu şekilde sıralayabiliriz:

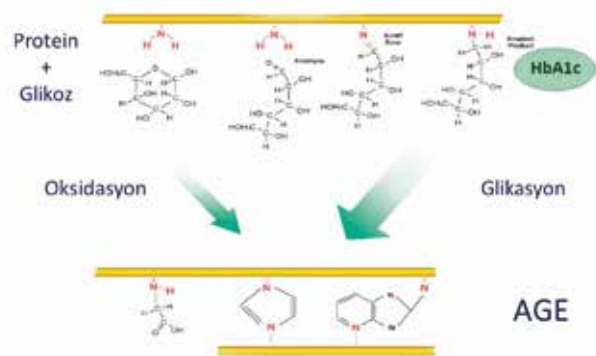


Şekil 1. Diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem gelişiminde rol oynayan mekanizmalara genel bakış. DCCT : The Diabetes Control and Complications Trial, UKPDS: The UK Prospective Diabetes Study, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, KRB: Kan retina bariyeri.

### A. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

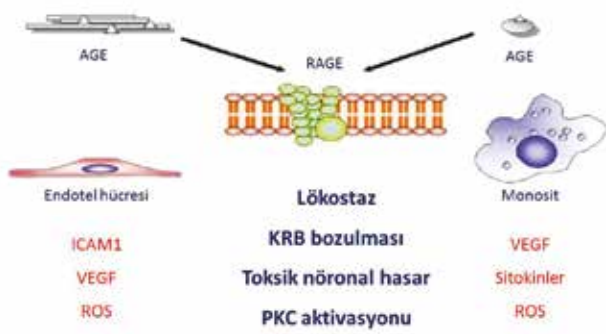
Diyabet hastalarında uzun dönem devam eden hiperglisemiye bağlı olarak, glukoz ve fruktoz ile protein, lipid ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan kompleks oluşturması (Maillard reaksiyonu) sonucu önce Amadori ürünleri oluşur. Bunun kanda tesbit edilebilen bir örneği Hemogloblin A1c'dir. Sonrasında sürece oksidasyonun etkisi ile ileri glikasyon son ürünleri (AGE – Advanced Glycation End Products) açığa çıkar (Şekil 2). İleri glikasyon son ürünleri endotel membran reseptörünü

### AGE (İleri Glikasyon Son Ürünleri)



Şekil 2. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu.

## AGE (İleri Glikasyon Son Ürünleri)



Şekil 3. İleri glikasyon son ürünlerinin etki mekânizması. RAGE: İleri glikasyon son ürünü reseptörü, ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PKC: Protein kinaz C, ROS: Reaktif oksijen türleri.

(RAGE – Receptor for AGE) uyararak (Şekil 3), oksidatif hasarı tetikler, adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokinler ve VEGF ekspresyonunu artırır. Nükleer faktör-B (NF- $\kappa$ B) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonunu sağlayarak, reaktif oksijen türlerinin artışına ve perisit apoptozuna neden olur.<sup>[28]</sup> Hem lökostatı hem de kan retina bariyerinin bozulmasını tetikler. Retinal nöronlara reaktif oksijen türleri aracılığıyla (mitokondrial hasar) toksik etki gösterir.<sup>[29]</sup> Protein Kinaz-C aktivasyonuna neden olur. İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi bazal membran kalınlaşmasına neden olur, intraretinal vasküler yapılarıdaki seviyesi, serum seviyesi ve retinopati şiddeti ile koreledir. RAGE'nin inhibisyonu hayvanlarda retinal kapiller dejenerasyonu ve erken diyabetik retinopati bulgularını inhibe eder. RAGE inhibitörü aminoguanidinlerin toksik yan etkileri nedeniyle insan çalışmalarında net sonuçlara ulaşılamamıştır.<sup>[30]</sup>

## B. Polyol Yolu Aktivasyonu

Normoglisemi durumunda aldoz redüktaz yolu çalışmaz. Hiperglisemi durumunda glukozun metabolize olmasını sağlayan diğer biyokimyasal yollar doyduğu için sorbitol intraselüler olarak artar. Sorbitol dehidrogenaz sorbitolu fruktoza okside eder ama bu reaksiyon yavaştır. Bu nedenle sorbitol birikir ve mitokondrial ozmotik hasara neden olur. Sorbitolün artışı antioksidan olan glutatyon üretimini azaltır. Sorbitolün oluşumunda anahtar enzim aldoz redüktazdır. Polyol yolunda kofaktör olarak görev yapan NADPH ve nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH) hücre içinde azalması redoks dengesini bozar, oksidatif stres ve hücre hasarına neden olur (Şekil 4).



Şekil 4. Polyol yolağı. NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat.

Polyol yolunun son ürünü olan fruktoz, ileri glikasyon ürünlerinin üretimine katkı sağlar. Sonuç olarak oksidatif stres karşılanamaz ve retinal hücrelerde hasar oluşur. Polyol yolu ak-

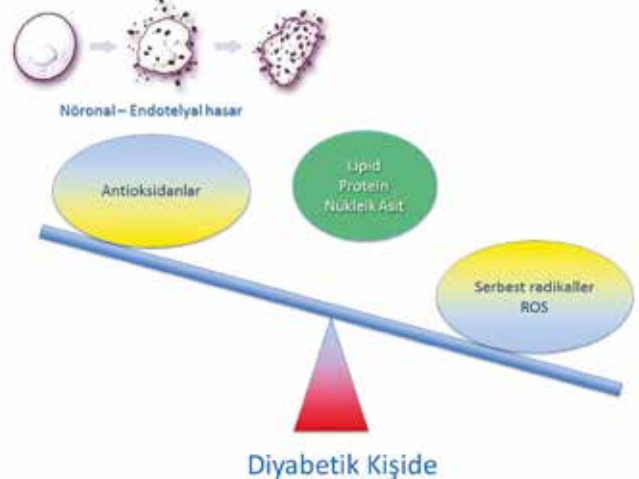
tivasyonunu, diyabetik mikrovasküler disfonksiyon, nöronal apoptoz, glial reaktivite ve kompleman birikimine neden olur.<sup>[31]</sup> Selektif aldoz redüktaz inhibitörlerinin diyabetik rat modelinde oksidatif hasarı azaltıp nöronal apoptoza engel olduğu gösterilmiştir.<sup>[32]</sup> 'Sorbitin Retinopathy Trial' çalışma grubunun, 497 insülin bağımlı diyabetik hasta ile yaptığı çalışmada oral sorbinil ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar karşılaştırılmıştır. Sorbinil kullananlarda, mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir ancak, ilk 3 ayda hastaların %7'sinde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir. Doza bağlı yan etkiler ilacın dokuda gerekli terapötik seviyeye ulaşmasını engellemiştir.<sup>[33]</sup>

## C. Protein Kinaz C

Protein kinaz C,  $\beta$ 1/2 izoformunun diyabetik retinopati gelişimiyle yakından ilişkili olduğu 10 enzimden oluşan bir ailedir.<sup>[34]</sup> Protein kinaz C spesifik hormonal, nöronal ve büyüme faktörü uyarılarına cevap veren, sinyal iletim olaylarında yer alan, hücre cevapları, gen ekspresyonunu ve inflamatuvar cevapları düzenleyen bir serin/treonin kinazdır. Hiperglisemi, glikoliz yolunda glikoz akışında artışa neden olur ve bu da protein kinaz C'nin anahtar aktive edicisi olan diaçilgliserolün sentezini artırır. Protein kinaz C'nin aktivasyonu oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri veya VEGF yoluyla tetiklenebilir.<sup>[35]</sup> Fazla uyarılması lökosit adezyonu, anjiogenez ve vasküler permeabilite artmasında etkilidir. Protein kinaz C, okludin ve ZO1 fosforilasyonu yoluyla kan retina bariyeri disfonksiyonuna sebep olur.<sup>[36]</sup> Protein kinaz C inhibitörü olan Ruboksitaurin'in klinik hayvan çalışmalarında diyabete bağlı kan retina bariyeri bozulmasını ve retinal nöropatiyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>[37]</sup>

## D. Oksidatif Hasar

Hiperglisemi mitokondrial süperoksit ekspresyonunu artırır ve heksozamin yolu aktive olur. Heksozaminin retinada insülin sinyalizasyonuna yaptığı olumsuz etkiyle diyabetik retinopati patogeneğinde önemli bir yolak olduğu düşünülmektedir.<sup>[38]</sup> Oksidatif stres reaktif oksidatif türleri olarak adlandırılan serbest radikallerin birikimine sekonder bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybı gibi histolojik değişikliklerle ilişkilendirilir. Oksidatif stres, proinflamatuvar sitokin salınımını ve lökosit adezyonunu artırır aynı zamanda nükleik asit ve hücre protein hasarına, nöronal, endotelial ve perisit hücre kaybına, kan retina bariyeri bozulmasına neden olur



Şekil 5. Antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri arasındaki dengenin bozulması ve oksidatif hasar oluşumu. ROS: Reaktif oksijen türleri.



(Şekil 5). Oluşan serbest radikaller protein kinaz C aktivitesini arttırmışlar ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu tetiklerler. Oksidatif stres, retinal inflamasyon ve vasküler permeabiliteyi arttırır.<sup>[39]</sup>

Antioksidan tedavinin diyabetik ratlarda interlökin 1 (IL-1) ve NFkB aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>[40]</sup>

## İNFLAMASYON

### Hiperglisemi Ve İnflamasyon

İnflamasyon organizmanın eksojen veya endojen herhangi bir tehdite verdiği koruyucu yanıttır. Akut dönemde inflamasyon faydalı iken kronik süreçte maalesef ki istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır. Hipergliseminin kendisi proinflamatuvar bir ortam olarak kabul edilmektedir. Retinal hücrelerin yüksek konsantrasyonda glukoz ile inkübasyonunun, proinflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>[41]</sup> Uzun süreli deneysel hiperglisemi diyabet olmasa bile diyabetik retinopati benzeri bulgulara, lökosta ve vasküler permeabilite artışına sebep olur.<sup>[42]</sup> İnsanda hiperglisemi tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi insülin direncinden sorumlu tutulan sitokinlerin ve VEGF'in plazma seviyelerini artırır.<sup>[43]</sup>

### Diabetes Mellitus Ve İnflamasyon

Diyabetiklerde yaşlarına göre periferik kanda lökosit sayısı artmıştır. Özellikle nötrofil oranının yüksek olması dikkat çekicidir ve insülin duyarlılığının azalması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[44]</sup> Bugün için insülin direncinin, inflamatuvar sürecin bir bulgusu olduğu kabul edilmektedir. Pankreatik adacık inflamasyonu, tip 1 özellikle de tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde önemlidir. Bazı serilerde tip 2 Diabetes Mellitus olgularında anti-inflamatuvar tedavinin hiperglisemi ve beta hücre fonksiyonlarında düzelme sağladığı bilinmektedir.<sup>[45-46]</sup>

### Diabetik Retinopati Ve İnflamasyon

Diyabetik retinopati ile ilişkili yapısal ve moleküler değişikliklerin uyarılmasında inflamatuvar süreçlerin bağlantısı, artan bir ilgi görmektedir. Diyabetik retinopati düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir.<sup>[8]</sup> Diyabetik retinopatinin gelişimine inflamasyonun muhtemel bir katkısı olarak, romatoid artrit tedavisinde salisilat alan diyabetik hastaların beklenenden düşük diyabetik retinopati insidansına sahip olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>[47]</sup> Hayvan çalışmaları diyabetik hayvanların retina- larında proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artmış olduğunu göstermektedir.<sup>[42]</sup> Antiinflamatuvar tedavi erken evre diyabetik retinopati bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir. Klinik çalışmalar diyabetik retinopatili hastalarda vitreusta proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığını ve retinal hasarın ilerlemesi ve şiddetiyle korele olduğunu göstermektedir.<sup>[48]</sup>

## LÖKOSTAZ

Lökostaz, ilk kez 1991 yılında diyabetik rat modelinde gösterilmiştir.<sup>[49]</sup> Lökostaz, nötrofil ve monosit ağırlıklıdır. Aktive nötrofiller reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkararak endotel hasarı ve vasküler oklüzyona sebep olur.<sup>[50]</sup> Ayrıca Fas ligand (FasL) salgılayarak direkt endotel hücre ölümünü tetikleyebilmektedir.<sup>[51]</sup> Lökostaz inflamatuvar sitokinler yoluyla endotelial sıkı bağlantı komplekslerinin disfonksiyonuna ve disorgani-

zasyonuna sebep olmaktadır.<sup>[52]</sup> McLeod ve ark.<sup>[53]</sup> diyabetiklerde koroidal ve retinal kan damarlarında nötrofil miktarının arttığını ve buna eşlik eden hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) immünoreaktivitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Diyabetik retinopatili hastalardaki nötrofiller üzerinde CD18 ve CD11 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>[54]</sup> CD18 antikoları uygulandığında retinal lökostaz bariz olarak azalma göstermektedir.<sup>[55]</sup>

Diyabetik ratlarda lökostaza retinal ICAM-1 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun eşlik ettiği gözlenmiştir. Dahası anti ICAM-1 antikolarının sistemik yoldan verilmesi ile hem lökostaz hem de vasküler geçirgenlik bariz olarak azalmıştır.<sup>[56]</sup> Diyabetik retinopatili hastalarda koriokapillarisite lökositlerin artışı endotel hücre sayısında azalma, lümen içinde lökosit kümelenmesi ve kapiller tıkanıklık ile korele bulunmuştur.<sup>[57]</sup> Diyabetik retinal kapillerlerde mikrotrombüsler de bulunmakta ve trombosit birikimi adezyon moleküllerinin artması ile koreledir.<sup>[58]</sup> Hayvan modellerinde streptozosin ile diyabet indüklendikten sonra lökosit sayısının progresif arttığı ve artmış olarak kaldığı görülmektedir.<sup>[56]</sup>

Lökositoza vasküler sızıntı eşlik etmektedir. Vasküler permeabilite artışı kapiller tıkanıklık neticesinde oluşan hipoksiye sekonder VEGF artışına bağlı olabileceği gibi lökositlerce salınan VEGF ile de ilişkilendirilebilir.<sup>[59]</sup> Diyabetik olmayan ratlarda vitreus içerisine VEGF enjekte edildiğinde retinal ICAM-1, vasküler permeabilite ve lökostazda artış olmaktadır. Dahası sistemik ICAM-1 antikoru veya anti-VEGF verildiğinde vasküler permeabilite ve lökostaz azalmaktadır.<sup>[60]</sup> Streptozosin ile tetiklenmiş diyabetik ratlarda intravitreal triamsinolon enjeksiyonu VEGF ve ICAM-1 gibi inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltırken vasküler permeabilite artışını da engellemektedir.<sup>[61]</sup> Diyabetik maküler ödemli hastalarda steroid enjeksiyonu anti-inflamatuvar etkisi ile dolaylı olarak VEGF seviyelerinde azalmaya ve maküler ödemde gerilemeye sebep olmaktadır.<sup>[62]</sup>

## SİTOKİNLER

Yoshimua ve ark.<sup>[63]</sup> hastaların vitreuslarından aldıkları örneklerde 20 inflamatuvar mediatörü çalışmış ve IL-6, Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) seviyelerini yüksek bulmuşlardır. IL-6 ve VEGF seviyeleri korelasyon göstermekte ve diyabetik retinopati skoru ile artmaktadır.<sup>[64]</sup> Bevacizumab enjeksiyonu VEGF seviyesini azaltırken, intravitreal steroid enjeksiyonu diyabetik maküler ödemli hastalarda ödem ile beraber vitreus IL-6, MCP-1 ve VEGF seviyelerini azaltır.<sup>[65]</sup> Diyabetik maküler ödemin şiddeti (anjiyografik ve biyomikroskopik olarak) aköz IL-6 seviyesi ile korele bulunmuştur.<sup>[66]</sup> Artmış aköz IL-6 seviyesi diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi sonrası floresein sızıntısı ile ilişkilidir.<sup>[67]</sup> İntravitreal bevacizumab tedavisi sonrası diyabetik maküler ödem rekürrensi artmış IL-6 seviyesi ile ilişkilidir.<sup>[68]</sup> Sonada ve ark.<sup>[69]</sup> tip 2 diabetes mellitus tanılı ve pars plana vitrektomi uygulanmış hastalarda subfoveal retina dekolmanı ile IL-6 seviyesini korele bulmuşlar ve IL-6'nın dış retinal katlarda inflamatuvar reaksiyonu artırarak dış limitan membranın hasarını artırdığını öne sürmüşlerdir. Seröz retina dekolmanının intravitreal steroid tedavisine iyi cevap vermesi de bu tezi desteklemektedir.<sup>[70]</sup> MCP-1 dokuya monosit ve makrofaj infiltrasyonunu tetikleyen bir kemokin-

dir. Lökostaz yoluyla retinal hipoksiye sebep olabileceği ön görülmüştür.<sup>[71]</sup> Vasküler yapıların duvarı üzerinde monosit ve makrofaj toplanması vasküler permeabilityi artırır.<sup>[72]</sup>

Vitreus MCP-1 seviyesi ile diyabetik maküler ödem arasında korelasyon bulunmuştur.<sup>[73]</sup> İntravitreal steroid tedavisi sonrası merkezi maküla kalınlığındaki azalmayla korele olarak aköz MCP-1 seviyelerinde bariz azalma olmaktadır.<sup>[65]</sup>

## VEGF

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiyogenezi düzenleyen bir büyüme faktörü olup retinada, başta müller hücreleri ve retina pigment epitel hücreleri olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve ganglion hücrelerinden salgılanır. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü'nden (PlGF) oluşmaktadır. VEGF ailesi üyeleri arasında, üzerine en çok çalışılan VEGF-A, oküler anjiyogenezi ve vasküler permeabiliteye en kritik öneme sahiptir. VEGF-A'nın 9 izoformu olup, VEGF-A165'in oküler hastalık patogenezi daha kritik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF etkisini VEGFR-1 ve VEGFR-2 olmak üzere iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir. VEGFR-2, VEGF-A'nın mitojenik, anjiyojenik ve vasküler permeabilite etkisini gösterdiği ana reseptördür.

VEGF-A'nın, birçok homeostatik yolda etkisi olup, nöronların büyümesinde, migrasyonunda ve sağkalımında, endotel hücrelerin migrasyonunda, diferensiyasyonunda ve sağkalımında, astrogliaların çoğalmasında, sinaptik fonksiyon ve vaskülogenezde görevlidir.<sup>[74]</sup> VEGF'in diyabetik retinopati ve maküler ödem gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. VEGF vasküler geçirgenliği artırdığı gibi endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi nedeniyle yeni damar oluşumlarını da tetikleyebilmektedir.<sup>[75]</sup> Hipoksik koşullarda VEGF ekspresyonunun artış gösterdiği bilinmektedir. VEGF endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırarak lökosit aktivasyonuna ve sitokin üretimine neden olur. Ortama salınan sitokinler inflamatuvar cevabı uyarır ve daha fazla VEGF salınımına sebep olurlar.<sup>[76]</sup> Çok sayıda çalışma VEGF'in diyabetik retinopati ve makülopati gelişiminden sorumlu ana anjiyojenik faktör olduğunu ortaya koymaktadır ve VEGF seviyesi ile retinopati aktivitesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>[77-80]</sup>

## KAN RETİNA BARIYERİ

Kan beyin bariyerinin keşfinden esinlenilerek, kan retina bariyeri kavramı, Ashton ve ark.<sup>[81]</sup> tarafından 1965 yılında, oküler damarlarda histamin kaynaklı sızıntının gözlenmesine rağmen, retinal damarlarda sızıntı olmamasına dayanılarak ortaya atılmıştır. Retinal dolaşımdaki endotel hücreleri, aralarındaki sıkı bağlantılar, endotel hücrelerini çevreleyen bazal membran, perisit ve astrositler iç kan retina bariyerini oluştururken, retina pigment epitel hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar dış kan retina bariyerini oluştururlar. Dış kan retina bariyeri, koroid ve retinanın dış katmanları arasında çözelti yükü ve besinlerin geçişini düzenlerken, iç kan retina bariyeri moleküllerin kandan retinaya geçişini düzenler ve retinal homeostasis açısından önemlidir.<sup>[82]</sup>

İç kan retina bariyerinde bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions) ve bağlantıda görev alan proteinler retinanın nor-

mal biyolojik fonksiyonunu sürdürmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Okludin, klaudin ve kavşak yapışma molekülleri sıkı bağlantı kompleksini oluşturur. Okludin ve klaudinler sıkı bağlantılarda görevli ana transmembran proteinleri iken, kavşak yapışma molükülleri immünglobulin süper ailesine ait olup sıkı bağlantılara komşu olarak konumlanmışlardır.<sup>[83-84]</sup>

Ayrıca, sıkı bağlantıların sitoplazmik yüzeyi üzerinde konumlandırılan, membrana bağlı guanilat kinaz homologları (membrane-associated guanylate kinase homologs-MAGUKs) olarak adlandırılan bir grup protein bulunur. Zonula okludens (ZO-1), MAGUK ailesine ait bir protein olup, sıkı bağlantı bölgeleri için tanıyıcı protein olarak görev yaparlar ve okludin ile etkileşime girdiği düşünülmektedir.<sup>[85]</sup>

## KAN RETİNA BARIYERİ YIKIMI VE DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM

Kan retina bariyeri yıkımı, diyabetik retinopatide büyüme faktörlerine (VEGF, PlGF), sitokinlere (IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ ), adezyon moleküllerine (ICAM-1), lökostaza ve hidrostatik kuvvet bileşenlerinin değişimine bağlı olarak meydana gelmektedir. Kronik olarak yükselmiş kan glukozu, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikasyon son ürünleri, protein kinaz C ve diğer faktörlerin birikimi diyabetik maküler ödem patogenezi de rol oynar.<sup>[86]</sup> Bu faktörler kan retina bariyerinin parçalanmasına neden olan VEGF-A'nın artışına katkıda bulunurlar. Hiperglisemi neticesinde oluşan ileri glikasyon son ürünleri müller hücrelerinde bulunan RAGE üzerinden VEGF üretimini artırırken, hipoksik koşullarda antianjiyogenik pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) seviyesi azalır.<sup>[87-88]</sup>

Lökostazın, retinal kapillerlerin luminal yüzeyinde lökosit birikimi yoluyla, kan retina bariyerinin disfonksiyonuna önemli bir katkı yaptığı düşünülmektedir. Lökosit yapışması çeşitli şekillerde endotel disfonksiyonuna ve kapiller nonperfüzyonuna neden olur.

Lökostazın, monositlerin ve nötrofillerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eden ICAM-1 artışına sebep olduğu, ICAM-1'in ise diyabette retinal lökostaz, vasküler geçirgenlik ve kan retina bariyerinin bozulmasına aracılık ettiği bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ , lökostazı arttırdığı gibi, VEGF-A ile uyarılan kan retina bariyeri parçalanmasına da aracı olduğu gösterilmiştir.<sup>[89]</sup>

VEGF-A ile uyarılan ICAM-1'in artmış ekspresyonunun, streptozosin verilen diyabetik sıçan retinalarında doz bağımlı bir şekilde azaldığı bulunmuştur.<sup>[90]</sup>

Normal şartlar altında kan retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişine kısıtlı olarak izin verilmektedir. VEGF-A, vezikülovaküoler organellerin ve transendotelial por oluşumu ile büyük moleküllerin damar dışına taşınmasını transellüler yolla (endotel hücreleri içinden) arttırmış olur. Diyabetik ratlarda okludin ekspresyonu azalmakta ve bu azalma kan retina bariyeri geçirgenliğinde artışa paralellik göstermektedir. Artmış VEGF varlığında okludin ve ZO-1 hızlıca fosforile olmakta ve fonksiyonunu yitirmektedir.<sup>[91]</sup> Bu sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerinde kalsiyum salınımıyla vazodilatasyon yolu ile parasellüler olarak (endotel hücreleri arasından) sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına geçişi artmaktadır.<sup>[91]</sup>

Bu yıkım, interstisyel ödem oluşumuna eğilimli olan nöral interstisyumda, plazma proteinlerinin birikimine ve yüksek onkotik basınç oluşumuna neden olur. Starling prensibi, sıvı akışında hidrostatik ve ozmotik kuvvetler arasındaki farkı, maküla ödemi oluşturarak itici güç olarak tanımlar. Retina dahil tüm dokularda kapiller yatakta damar içine ve damar dışına hareket, damar içindeki ve ekstraselüler alandaki hidrostatik ve onkotik basınçlara bağlıdır. Starling yasasına göre onkotik ve hidrostatik basınçlar farkı eşit olduğunda denge sağlanır. Retina için bahsederek, kapiller hidrostatik basınç pratikte sistemik kan basıncı ile ilişkilidir, onkotik basınç da kan proteinlerinin yoğunluğunu oluşturan albumin ile ilişkilidir. Doku hidrostatik basıncı göz içi basıncına eşittir ve doku onkotik basıncı interstisyel protein içeriğine bağlıdır.<sup>[92]</sup> Diyabette bu dengeyi birkaç faktör bozar. Diyabette retinal kan akımının arttığı, çalışmalar tarafından gösterilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Sistemik hipertansiyon varlığıyla beraber artan kapiller hidrostatik basınç, kan retina bariyerinin bozulmasıyla artan doku onkotik basıncı retinal ödem gelişimine neden olur. Aynı zamanda diyabete bağlı gelişen nefropatide hipoalbuminemi varlığı kapiller onkotik basıncını düşürerek ödem gelişimine katkı sağlar.

Müller hücreleri gangliyon ve fotoreseptör hücre sağkalımından, retinal yapının stabilizasyonundan, inflamatuvar ve immün cevapların modülasyonundan sorumludur. Morfolojik olarak maküler ödem gelişimi retinal parankime sızan sıvı ve retinal dolaşıma dönen sıvı arasındaki dengeye bağlıdır. Retina pigment epiteli subretinal sıvıyı absorbe ederken müller hücreleri hücrelerarası sıvı transportundan ve ekstraselüler sıvının retinal dolaşıma taşınmasından sorumludur. Su transportu potasyum ve klor iyonları yoluyla olur. Müller hücrelerindeki su kanalı aquaporin-4, potasyum kanalı ise Kir4.1'dir.<sup>[93]</sup>

Diyabetiklerde müller hücreleri ödemden ilk etkilenen hücrelerdir ve ilk hücrel cevap hücrenin şişmesi ve intraselüler ödemdir. Bozuk müller hücre metabolizmasıyla beraber, hücre içinde potasyum ve su birikir. Hücrel şişme sonrası apoptoz gelişir. Kan retina bariyeri yıkımı sonrası sıvı interstisyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda küçük kistler oluşur. Sıvı dış tabakalarda daha büyük kistler meydana getirir. Dış pleksiform tabakada lipid eksüdasyonu sert eksüda oluşumuna neden olur.<sup>[93]</sup> Steroidler, müller hücrelerinin metabolik fonksiyonlarını geri kazandırır, potasyum ve su kanallarının açılmasını ve retinal vasküler yapıları sıvı akımını sağlar.<sup>[94-95]</sup>

Diyabetik retinopati sürecinde kan retina bariyerinde diffüz bir bozulma olmasına rağmen ödemin maküla da birikmesi yüksek hücre yoğunluğu, yüksek metabolik aktivite, Henle liflerinin foveadan periferiye yatay uzanması, dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağların zayıf olması ve ekstraselüler sıvı için rezervuar görevi görmesi ve santral avasküler zonun bulunması nedeniyle sıvı emiliminin az olması gibi nedenlerle açıklanmaktadır.

Diyabetik maküler ödem halen diyabetik hastalarda görme azlığının en önde gelen nedenidir. Hiperglisemiye sekonder vazojenik değişiklikler kan retina bariyerinin bozulmasına neden olarak diyabetik maküler ödem oluşumuna katkıda bulunurken, düşük şiddetteki inflamasyon ise retinal hasarın ilerlemesinde ve maküler değişikliklerin kronikleşmesinde rol oynamaktadır.

Bu derlemeden de anlaşılacağı gibi diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödemin patofizyolojisi birbirinden beslenen

ve birbiriyle bağlantılı pekçok biyokimyasal yolağı, büyüme faktörlerinin tetiklendiği düşük evreli bir inflamatuvar süreci ve sonuç olarak vasküler ve nöronal hasarı bünyesinde barındırmaktadır. Yeni çalışmalar ve bilimsel veriler diyabetik retinal hasar ve diyabetik maküler ödem mekanizmalarını daha iyi anlamamızı ve daha etkili tedavi hedefleri belirlememize katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Programme. *Eye(Lond)*. 2002;16(2):140-5.
- 2- Luty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):81-7.
- 3- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- 4- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902-16.
- 5- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-68.
- 6- Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, Savli H. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2002;16(2):163-70.
- 7- Kastelan S, Tomić M, Salopek-Rabatić J, Pavan J, Lukenda A, Gotovac M, et al. The association between the HLA system and retinopathy development in patients with type 1 diabetes mellitus. *Coll Antropol*. 2013;37 Suppl 1:65-70.
- 8- Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):363-5.
- 9- Tomić M, Ljubić S, Kastelan S. The role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Coll Antropol*. 2013;37 Suppl 1:51-7.
- 10- Gologorsky D, Thanos A, Vavvas D. Therapeutic interventions against inflammatory and angiogenic mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:629452.
- 11- Kastelan S, Tomić M, Antunica AG, Rabatić JS, Ljubić S. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:213130.
- 12- Rangasamy S, McGuire PG, Nitta CF, Monickaraj F, Oruganti SR, Das A. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2014;9(10):e108508.
- 13- Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *J Diabetes Res*. 2015;2015:582060.
- 14- Perez, VL, Caspi RR. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol*. 2015;36(6):354-63.
- 15- Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, Nguyen TT, Shaw JE, Wang JJ. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2015;32(5):686-91.
- 16- Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2118-25.
- 17- Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ*. 1992;305(6855):678-83.
- 18- Kuwabara T, Cogan D. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:114-24.
- 19- Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol*. 1987;105(3):1455-62.
- 20- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(4):362-67.
- 21- Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(11):1516-19.



- 22- Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997;277(5323):242-245
- 23- Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirculation*. 2007;14(1):25-38.
- 24- Robison WG Jr, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science*. 1983;221(4616):1177-9
- 25- Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1970;69(3):403-14.
- 26- Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013;34:19-48.
- 27- Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:583-621
- 28- Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Current Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):362-8.
- 29- Knels L, Worm M, Wendel M, Roehlecke C, Knip E, Funk RH. Effects of advanced glycation end products-inductor glyoxal and hydrogen peroxide as oxidative stress factors on rat retinal organ cultures and neuroprotection by UK-14,304. *J Neurochem*. 2008;106(4):1876-87.
- 30- Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(8):2916-24.
- 31- Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*. 2003;52(2):506-11.
- 32- Sun W, Oates PJ, Couter JB, Gerhardinger C, Lorenzi M. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2006;55(10):2757-62.
- 33- Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1234-44.
- 34- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859-66.
- 35- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90
- 36- Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(11):5106-15.
- 37- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-39.
- 38- Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*. 2001;276(47):43748-55.
- 39- Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol*. 2009;175:2676-85.
- 40- Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the development of retinopathy in rats: effect of antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):4161-66.
- 41- Zheng L, Kern TS. In vivo animal models of diabetic retinopathy. Hammes H-P, Porta M (eds), *Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy*. Basel, Karger, 2010;42-60.
- 42- Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18(12):1450-2.
- 43- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
- 44- Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):455-61.
- 45- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-26
- 46- Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE. The effects of salsalate on glycemic control inpatients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):346-57.
- 47- Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1964;2(7349):17-8.
- 48- dell'Omo R, Semeraro F, Bamonte G, Cifariello F, Romano MR, Costagliola C. Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases. *Mediators of Inflamm*. 2013;2013:935301.
- 49- Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 1991;139(1):81-100.
- 50- He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):281-90.
- 51- Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Cai WY, Suzuma I, Pak J, et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J*. 2003;17(1):76-8.
- 52- Del Maschio A, Zanetti A, Corada M, Rival Y, Ruco L, Lampugnani MG, et al. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J Cell Biol*. 1996;135(2):497-510.
- 53- McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol*. 1995;147(3):642-53
- 54- Song H, Wang L, Hui Y. Expression of CD18 on the neutrophils of patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;45(1):24-31
- 55- Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, Fujita K, Bursell SE, Aiello LP, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1153-58.
- 56- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(19):10836-41.
- 57- Luty GA, Cao J, McLeod DC. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151(3):707-14.
- 58- Yamashiro K, Tsujikawa A, Ishida S, Usui T, Kaji Y, Honda Y, et al. Platelets accumulate in the diabetic retinal vasculature following endothelial death and suppress blood-retinal barrier breakdown. *Am J Pathol*. 2003;163(1):253-9
- 59- Gaudry M, Brégerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocard MA, Hakim J. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood*. 1997;90(10):4153-61
- 60- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Morimoto Y, Aiello LP, Ogura Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol*. 2000;156(5):1733-39.
- 61- Kim YH, Choi MY, Kim YS, Park CH, Lee JH, Chung IY, et al. Triamcinolone acetate protects the rat retina from STZ-induced acute inflammation and early vascular leakage. *Life Sci*. 2007;81(14):1167-73.
- 62- Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, Steinmetz RL, Watson D, Segal MS, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(12):1801-7.
- 63- Yoshimura T, Sonoda K-H, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 2009;4(12):e8158.
- 64- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(1):3-8.
- 65- Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):686-94.
- 66- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmology*. 2002;133(1):70-7.
- 67- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Mimura T, Hori S. Predict-

tion of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(8):1355-63.

68- Roh MI, Kim HS, Song JH, Lim JB, Kwon OW. Effect of intravitreal bevacizumab injection on aqueous humor cytokine levels in clinically significant macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(1):80-6.

69- Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina.* 2014;34(4):741-8.

70- Shukla D, Behera UC, Chakraborty S, Mahalakshmi R, Prasad NM. Serous macular detachment as a predictor of resolution of macular edema with intravitreal triamcinolone injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40(2):115-9.

71- Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006;26(3):262-9.

72- Tesch GH. Role of macrophages in complications of type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(10):1016-9.

73- Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(1):73-9.

74- Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development.* 2012;139(8):1371-80.

75- Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem.* 1995;270(22):13333-40.

76- Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med.* 1996;2(9):992-7.

77- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med.* 1994;331(22):1480-7.

78- Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Matsuzaki T, Takayama M, et al. Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(7):834-7.

79- Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes.* 1999;48(10):1899-906.

80- Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y, Tagawa H, Ohtsuka K, Mizue Y, et al. Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2352.

81- Ashton N, Cunha-Vaz JG. Effect of histamine on the permeability of the ocular vessels. *Arch ophthalmol.* 1965;73:211-23.

82- Campbell M, Humphries P. The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation. *Adv Exp Med Biol.* 2012;763:70-84.

83- González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003;81(1):1-44.

84- Saitou M, Furuse M, Sasaki H, Schulzke JD, Fromm M, Takano H, et al. Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. *Mol Biol Cell.* 2000;11(12):4131-42.

85- Pan L, Chen J, Yu J, Yu H, Zhang M. The structure of the PDZ3-SH3-GuK tandem of ZO-1 protein suggests a supramolecular organization of the membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family scaffold protein core. *J Biol Chem.* 2011;286(46):40069-74.

86- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32.

87- Hirata C, Nakano K, Nakamura N, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, et al. Advanced glycation end products induce expression of vascular endothelial growth factor by retinal Muller cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;236(3):712-5.

88- Eichler W, Yafai Y, Keller T, Wiedemann P, Reichenbach A. PEDF derived from glial Muller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis. *Exp Cell Res.* 2004;299(1):68-78.

89- Viores SA, Xiao WH, Shen J, Campochiaro PA. TNF-alpha is critical for ischemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage. *J Neuroimmunol.* 2007;182(1-2):73-9.

90- Matsuoka M, Ogata N, Minamino K, Matsumura M. Leukostasis and pigment epithelium-derived factor in rat models of diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2007;13:1058-65.

91- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274(33):23463-7.

92- Steward, MW. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Browning DJ, Diabetic retinopathy: evidence based management. Springer Science and Business Media, Heidelberg, London 2010;8-11.

93- Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(4):397-424.

94- Uckermann O, Kutzera F, Wolf A, Pannicke T, Reichenbach A, Wiedemann P, et al. The glucocorticoid triamcinolone acetate inhibits osmotic swelling of retinal glial cells via stimulation of endogenous adenosine signaling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(3):1036-45.

95- Pannicke T, Iandiev I, Wurm A, Uckermann O, vom Hagen F, Reichenbach A, et al. Diabetes alters osmotic swelling and membrane characteristics of glial cells in rat retina. *Diabetes.* 2006;55(3):633-9.



### Prof. Dr. Hürkan KERİMOĞLU

1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olup aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladı. İhtisasın ardından aynı bölümün Retina biriminde bir yıl süre ile uzman olarak çalıştı. 2004 yılında Yardımcı Doçent kadrosu ile Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde göreve başladı. Amerika Birleşik Devletleri'nde Wisconsin ve Iowa Üniversitelerinin Vitreoretinal Cerrahi ünitelerinde bulundu. 2011 yılında Doçent ünvanını aldı ve ileri düzey International Council of Ophthalmology sınavını geçerek FICO ünvanını kullanmaya hak kazandı. TOD ve ASRS üyeliği bulunan Dr. Kerimoğlu TOD Tıbbi Retina birimi ve Vitreoretinal Cerrahi birimlerinin aktif üyesidir. 2016 yılında Profesör ünvanı alan Dr. Kerimoğlu halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Vitreoretinal cerrahi ve Tıbbi retina alanlarında hizmet vermektedir.