

DERLEME REVIEW**Diyabetik Vitreus ve Retinada Patofizyolojik Değişiklikler****Pathophysiological Changes in Diabetic Vitreous and Retinal**

*İlkay KILIÇ MÜFTÜOĞLU / ORCID No: 0000-0002-3911-5513, **Utku DEMİR / ORCID No: 0000-0001-6243-7361

* Doç. Dr. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**Dr. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 06.07.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0370

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İlkay Kılıç Müftüoğlu, SSBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahpaşa Mah, Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cd. Bina no.24, 34098 Fatih/İstanbul **Tel./Phone:** +90 5324541619, **E-posta/E-mail:** kilicilkay@yahoo.com

ÖZ

Diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi, retina ve çevresindeki dokularda yapısal değişikliklere yol açan bir dizi biyokimyasal ve hemodinamik bozukluğun sonucudur. Bu bozuklukların altında yatan mekanizmalar uzun süredir çalışılıyor olmasına rağmen tam olarak açıklanamamıştır. Bu mekanizmaları anlamak için vitreustaki moleküler mikroçevrenin aydınlatılması yol gösterici olacaktır. Hiperglisemi ve hipoksi ile tetiklenen sitokinler bir dizi biyokimyasal mekanizma ile vasküler, retinal ve nöronal yapılarda yapısal değişikliğe sebep olur. İnflamatuvar süreçlere katkıda bulunurlar. Bu derlemede vitreus ve retinadaki yapısal ve moleküler değişiklikleri güncel literatür eşliğinde açıklamaya çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Retinopati, Diyabetik Vitreus, Patofizyoloji.

ABSTRACT

The development and progression of Diabetic Retinopathy is the result of a series of biochemical and hemodynamic disorders that cause structural changes in the retina and surrounding tissues. Although the mechanisms underlying these disorders have been studied for a long time, they have not been fully explained. To understand these mechanisms, elucidation of the molecular microenvironment in the vitreous will be instructive. Cytokines triggered by hyperglycemia and hypoxia cause structural changes in vascular, retinal and neuronal structures by biochemical mechanisms. They contribute to inflammatory processes. In this review, we tried to explain the structural and molecular changes in the vitreous and retina in the light of current literature.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Diabetic Vitreous, Pathophysiology

1. Giriş

Diabetes Mellitus (DM) tüm dünyada prevalansı artan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda 2013 yılı itibarıyla dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken, 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı varsayılmaktadır.^[1] Diyabetik retinopati (DR), DM'nin önemli bir komplikasyonu olmakla beraber, gelişmiş ülkelerdeki körlüğün en önemli sebebidir.^[2] DM'nin prevalansının artması ile birlikte DR'nin görülme sıklığı da artacaktır.

DR gelişimi ve ilerlemesi, retina ve çevresindeki dokularda yapısal değişikliklere yol açan bir dizi biyokimyasal ve hemodinamik bozukluğun sonucudur. Bu bozuklukların altında yatan mekanizmalar uzun süredir çalışılıyor olmasına rağmen tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda DR patofizyolojisinde sitokinlerin, nöronal ve glial dokuların retinadaki diyabetik süreçte etkileri daha net bir şekilde ortaya konmuştur.^[3]

Hiperglisemi, DR patofizyolojisinde bir dizi biyokimyasal yollarla aktive ederek retina üzerinde fonksiyonel değişikliklerin gelişmesine ve yapısal bozuklukların oluşmasına neden olur. Bu yollar; poliol yolu aktivasyonu, diaçilgliserol-protein kinaz C aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, oksidatif stres, büyüme faktörleri ve sitokinlerin ekspresyonunda artış, inflamasyon ve lökostatiz gelişimdir.

DR'de vitreustaki moleküler mikroçevrenin aydınlatılması, hastalığın patogenezi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Ancak

vitrektomi gerektirmeyen hastalarda örneklemenin sınırlı olması, örneklerin farklı vitreus bölgelerinden elde edilmesi ve süreçlerin tekrarlanabilirliğinin zor olması vitreustaki mediyatörlere yönelik detayli bilgi edinmemizi sınırlandırmaktadır.

2. Diyabetik Vitreus

Diyabetin doğal seyri sırasında hipergliseminin etkisi ile vitreusta yapısal ve moleküler değişiklikler meydana gelir. Vitreustaki bu değişiklikler, retina üzerine patolojik etkiler uygulayarak retinopatinin gelişimine ve ilerlemesine neden olur.

2.1. Diyabetik Vitreusta Yapısal Değişiklikler

Hiperglisemi çok sayıda metabolik ve biyokimyasal yolun aktivasyonuna neden olur. Diyabetik gözlerde vitreusta glukoz seviyeleri yükselir. Hipergliseminin etkisi ile ileri glikasyon ürünleri (AGE) oluşur ve vitreus içinde birikir.^[4] AGE'ler endotelial, glial, mezenkimal hücrelerin ve makrofajların aracılık ettiği hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna neden olmaktadır.

Diyabetik vitreustaki yüksek glukoz seviyeleri kollajen fibrillerinin glikozillenmesine ve çapraz bağlanmasına neden olur. Böylece kollajen fibrilleri büyük paralel lif demetleri şeklinde toplanır ve heterojen bir yapı kazanır. Aynı yaştaki sağlıklı kişilerle, diyabetik hastaların vitreus örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sağlıklı kişilere göre diyabetik hastalarda heterojen ve makroskobik kollajen fibrilleri tesbit edilmiştir.^[5] Yapılan başka bir çalışma-

da ise diabetik hastaların vitreus örneklerinde çapraz bağlayıcı bir protein olan dihidroksilizinonorlörün bileşiğinin yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir.^[6] Bu kanıtlar çapraz bağlayıcı enzimatik reaksiyonların ve glikozillenmenin vitreustaki kollajen fibrillerinin yapısı bozarak DR patogeneğinde rol oynadığını gösterir.

Hyaluronik Asit (HA) vitreustaki ışık saçılmalarını en aza indirir ayrıca vitreusun saydamlığının sağlanması ve korunmasında görevlidir. AGE'lerin vitreusta birikmesi HA'nın depolimerizasyonunu hızlandırarak, vitreusun sıvılaşmasına neden olur. Vitreus kollajen liflerinin çapraz bağlanması ve HA'nın depolimerizasyonu erken arka vitre dekolmanı ve vitreoskizise neden olur.^[7]

Hiperglisemi vitreusu etkilediği gibi vitreoretinal ara yüzeyi de etkilemektedir. Tip 4 kollajen, glukozaminoglukan, laminin ve fibronektinden oluşan internal limitan membran (ILM) retinal yüzeyde nörovasküler hücreler için destekleyici bir yüzey sağlar. DR'de immün elemanların göçü ile ILM kalınlaşır. Özellikle arka vitre korleksinde ve ILM'deki değişiklikler retinoskizis, arka vitre dekolmanı, neovaskularizasyon ve vitreus hemorajisine neden olabilir.^[8]

2.2. Diyabetik Vitreusta Moleküler Değişiklikler

Yapılan çalışmalarda diyabetik vitreusta anjiogenik ve inflamatuvar sitokinler tesbit edilmiştir. Özellikle proliferatif DR'li hastaların vitreuslarından elde edilen örneklerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), angiopoietin 1-2, osteopontin, platelet aracılı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), hepatosit büyüme faktörü (HGF), bağ doku büyüme faktörü (CTGF) gibi proinflamatuvar ve proanjiogenik mediyatörlerin sentezi artarken endostatin, trombospodin- 1, pigment epiteli aracılı faktör (PEDF) gibi antianjiogenik faktörlerin sentezi azalmaktadır. Bu durum anjiogenik ve inflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olmaktadır.^[9]

3. Polyol Yolu

Diyabette polyol yolu fazla glukozu metabolize eder. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Bu reaksiyonda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kofaktör olarak kullanılır. Oluşan sorbitol, sorbitol dehidrogenaz (SDH) enzimi aracılığıyla fruktoza indirgenir.^[10,11] Ancak ikinci reaksiyon daha yavaştır ve sorbitol hücre içinde birikir. Bu reaksiyonlarda NADPH ve NADH kofaktör olarak kullanılır. NADPH ve NADH'ın azalması hücre için önemli bir antioksidan olan glutatyonun yenilenmesini azaltır. Böylece hücrelerin antioksidan kapasitesi azalır. Hücreler oksidatif strese açık hale gelir. Polyol yolu ile oluşan fruktoz ve fruktoz-3-P ileri glikasyon ürünlerinin üretimine de neden olur.^[12]

Galaktoz ile beslenen diyabetik hayvanlar üzerinde polyol yolunu araştıran çalışmalarda aldoz redüktaz inhibitörlerinin DR bulgularının insidansını ve şiddetini azaltabildiği ancak uzun dönemde vasküler hasarı önleyemediği gösterilmiştir.^[13,14]

Aldoz redüktaz enziminin aktivitesindeki artışın retinal hücrelere hasar vermektedir. Yapılan çalışmalarda aldoz redüktaz aktivitesi ile perisit ve endotel hücrelerinin sağ kalıtımı azaltığı ancak aldoz redüktaz inhibitörlerinin bu durumu tersine çevirdiği gösterilmiştir.^[15]

DR'de polyol yolu başka patofizyolojik değişikliklerle de ilişkilidir. Bunlardan birisi de kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır. Çalışmalarda aldoz redüktaz inhibitörlerinin kullanılmasının bazal membran kalınlaşmasını önleyebildiğini gösterilmiştir.^[16]

4. İleri Glikasyon Son Ürünleri

AGE'ler, proteinlerin lipitlerin ve nükleik asitlerin serbest amino grupları ile glukoz ve fruktoz gibi indirgeyici şekerlerin non-enzimatik reaksiyonu ile oluşan heterojen bir moleküllerdir.^[17] Bu reaksiyonun ilk ürünü Schiff bazıdır ve bu baz spontan bir şekilde amadori ürününe dönüşür. Oksidasyonun olaya eşlik

etmesi ile birlikte amadori ürünü AGE'ye dönüşür. AGE birikimi perisitlerin kaybı, oksidatif hasara ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açmaktadır.^[18]

Yüksek düzeyde AGE'ye maruz kalmanın vasküler komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda diyabet geliştikten 26 hafta sonra, retina kapillerinde AGE birikiminde artış ve perisit kaybı görülmüştür. Bir AGE inhibitörü olan aminoguanidin ile tedavi sonrasında AGE birikiminin büyük ölçüde azaldığı, mikroanevrizma ve perisit kaybının önlenildiği gösterilmiştir.^[19] Yine sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada 29 haftalık diyabetten sonra asellüler kapillerde artış ve bazal membranda kalınlaşma tesbit edilmiştir. AGE inhibitörü olan pridoksamin ile tedavi ile retina kapiller kaybına karşı korunmuş ve bazal membran protein üretimi sınırlandırılmıştır.^[20]

AGE'ler özellikle perisit kaybı ile ilişkilendirilse de, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak transkripsiyon faktörlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açarak inflamasyona da katkıda bulunur.^[21]

5. Protein Kinaz C Aktivasyonu

Protein Kinaz C (PKC), 12 izoformdan oluşan bir serin/ treonin kinazdır. DR patofizyolojisinde PKC- α , - β , - δ , ve - ϵ aktive olan izoformları olmakla beraber özellikle PKC β 1/2, DR gelişimi ile yakından ilişkilidir.^[22] Hiperglisemik ortamda temel aktivatörü olan diasilgliserolün (DAG) sentezinin artması ile aktifleşir. PKC sayısız fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol alan bir enzimdir. PKC'nin aktivasyonu ile endotel geçirgenlik artışı, endotel hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, VEGF ekspresyonunda artışa neden olur.^[23] Ayrıca endotel hücreleri, düz kas hücreleri, perisitler ve mezenkimal hücrelerde reaktif oksijen ürünlerinin üretimini destekleyen NADPH oksidazın aktivasyonuna da yol açar.^[22]

6. Oksidatif Stres

DR patofizyolojisinde reaktif oksijen ürünleri önemli bir rol oynamaktadır. PKC yolunun aktivasyonu, polyol yolu aktivasyonu, heksozamin yolunun aktivasyonu ve AGE'lerin hücre içi oluşumu retinal dokularda hipergliseminin neden olduğu oksidatif hasarın oluşumuna neden olan 4 klasik metabolik yoldur.^[24,25]

Bu yolların yanı sıra epigenetik modifikasyonlar, yüksek düzeyde aktive nükleer faktör kappa-B (NF-KB) aktivitesi de dahil olmak üzere nükleer faktörlerin anormal aktivitesi DR'de reaktif oksijen ürünleri ile ilişkilidir.^[26,27] Özellikle oksidatif stresin neden olduğu epigenetik modifikasyonlar kan glukoz düzeyleri normale dönse bile etkilerini uzun bir süre devam ettirebilir.^[28]

Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, DR'de mitokondriyal defektler, hücresel apoptoz, inflamasyon, lipid peroksidasyonu, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (mikro dolaşım anormallikleri ve nörodejenerasyon) meydana getirir. Hipergliseminin tetiklediği oksidatif stres ve aktive ettiği yollar kapiller bazal membranda kalınlaşma, endotel ve perisit kaybına ve kan retina bariyerinde hasara da yol açmaktadır.^[29]

7. Subklinik İnflamasyon ve Lökostaz

DR'de inflamasyonun rolü belirgin olmakla birlikte karmaşık bir süreçtir. Hiperglisemi, oksidatif stres, AGE'lerin oluşumu ve hipertansiyon inflamasyonu tetikleyip sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, VEGF'in ekspresyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte nitrik oksit regülasyonunda değişikliklere ve NF-KB sinyalinin oluşmasına da neden olmaktadır. Hücre içi sinyal yollarının aktifleşmesi ve sitokin ekspresyonu ile vasküler permeabilite artışı ve lökosit adezyonu şiddetlenir ve bu durum lökostaz ile sonuçlanır.^[30,31] Lökostaz kapiller oklüzyona, hücre ölümüne ve inflamatuvar yanıtın güçlenmesine neden olarak, DR'nin patofizyolojisine katkıda bulunur.

DR'de tetiklenen inflamasyon ile nörodejenerasyon ve mikro-

vasküler hasar da meydana gelir. Birkaç güncel çalışmada; nörodejenerasyon mu yoksa mikrovasküler hasar (perisit apoptozu) mı önce başlamaktadır sorusuna cevap aranmıştır. Son yıllarda Kim ve ark tarafından yapılan longitudinal çalışmaya göre, DR'li hastalar 4 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu hastalardan en az iki basamak progresyon gösterenlerin makuladaki gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakası, diğer hastalara göre daha ince bulunmuştur.^[32] Dahası, uzun süreli hipergliseminin neden olduğu nöron ölümünün, perisit apoptozu başlamadan önce olduğu gösterilmiştir.^[33] Nörodejenerasyona sebep olarak, retinanın yüksek besin gereksinimi olan bir doku olduğu düşünülerek, hipoksi ve inflamasyon öne sürülmüştür

Yapılan çalışmalarda lökositlerin yüzeyindeki karbohidrat zincirlerinin ekspresyonundaki değişikliklerin lökosit aktivasyonuna yol açtığı ve lökositlerin endotelial hücrelere yapışmasını büyük ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu değişimi sağlayan C2G-NT enzimi hiperglisemi ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ile indüklenip diyabetik hastalarda yüksek aktivite göstermektedir. Ayrıca bu enzim diyabette noröpati ile de ilişkilendirilmiştir.^[34]

Mikroglia ve makrofaj aktivasyonu ile lokal inflamasyon tetiklenebilir. Mikrogliaların aktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, matriks metalloproteinazlarının ve nitrik asit üretiminin artmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda mikroglia aktivasyonunu bloke eden minosiklinin DR'yi önlemede faydalı olabileceği öne sürülmüştür.^[35,36]

İnflamasyonun baskılanması DR gelişimini yavaşlatmakta faydalı olabilir. İntravitreal triamsinolon asetonoid ve nepafenak gibi antiinflamatuvar ilaçların kullanılması VEGF ekspresyonu, hücre ölümünü ve vasküler permabilitiyi azalttığı gösterilse de, DR gelişimi bu ajanlarla engellenememiştir.^[37,38]

8. Sitokinler

Vasküler gelişim ve homeostazın ana düzenleyicisi, hipoksiye yanıt olarak hedef dokular tarafından salgılanan bir polipeptit olan VEGF'dir. VEGF geninin transkripsiyonu doku hipoksisine bağlı salgılanan hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) aracılığı ile kontrol edilir. HIF kontrolündeki VEGF üretimi, damar büyümesinin gerektiği yerde ve zamanda gerçekleşmesini sağlar.^[39]

VEGF; VEGF-A, B, C, D, E, F ve plasental büyüme faktörü (PlGF) olmak üzere yedi tane dimerik proteinden oluşur. VEGF'ler, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR) olarak adlandırılan ve hücre yüzeyinde yer alan tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak onların dimerleşmelerine ve transfosforilasyon yoluyla aktive olmalarına neden olur. Yapılan çalışmalarda vitrektomi yapılan proliferatif diyabetik retinopati (PDR) hastalarından alınan örneklerde vitreusta VEGF miktarının arttığı ve hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^[40-42] VEGF kan-retina bariyerinde yer alan sıkı bağlantı proteinleri okludin ve zonula okludenslerin fosforizasyonunu artırarak ve PKC-B'yi aktive ederek, endotelial geçirgenliği artırır.^[43] Vasküler endotel hücrelerin üzerine mitojenik etki ile de neovaskularizasyona sebep olabilir.^[44] Tüm bu etkiler VEGF'in DR patofizyolojisinde rol alan ana mediyatör olarak öne çıkmasına neden olmaktadır. VEGF ailesinin bir üyesi olan PlGF in de diyabetik hastaların vitreusunda miktarı artmaktadır. VEGFR aracılığı ile anjiogenezi, subretinal sıvı oluşumunu ve fibrovasküler aktiviteyi artırmaktadır.^[45]

Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) endotel hücre proliferasyonunu ve adezyonunu artıran proliferatif bir büyüme faktörüdür. TGF- β 'nin bir izoformu olan TGF- β 2 PDR'li vitreuslarda normalin 2-3 katı kadar fazla bulunmuştur. TGF- β , PDR'de anormal damar oluşumu tetikleyerek fibrovasküler membranların oluşmasına neden olur.^[46] Ayrıca Ekstraselüler matrikste metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu arttırarak retinal vasküler permeabilitiyi arttırmaktadır.

Pigment epitelyal kaynaklı büyüme faktörü (PEDF) retina pigment epiteli ve siliyer cisimden salgılanan proliferasyonu ve endotelial hücre göçünü engelleyen, apoptozisi düzenleyen anti anjiyogenik bir büyüme faktörüdür.^[47,48] Yapılan birçok çalışmada PEDF miktarının PDR'de azaldığı bildirilmiştir. Bu durum inflamatuvar proseslerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır. PEDF özellikle apoptozis yollarını düzenleyerek nöranal ve retinal sağ kalımı artırmaktadır.^[49] PEDF fotoreseptör hücrelerinde BCL-2'yi indükleyerek hem in vitro, hem de in vivo olarak apoptozisi önlediği gösterilmiştir.^[50] Ayrıca BCL-2/ BAX dengesini ile perisitler üzerinde AGE kaynaklı oksidatif stresin neden olduğu apoptozisi engelleyerek perisitlerin hayatta kalmasına yardımcı olur.^[51]

İnterlökinler hastalıklara karşı immun yanıtın düzenlenmesini sağlayan inflamatuvar sitokinlerdir. Yapılan çalışmalarda vitreusta izole edilmiş ve inflamatuvar kaskatları düzenlediği gösterilmiştir.

IL-6, retina pigment epiteli (RPE) hücreleri, makrofajlar, monositler, T hücreler ve endotelial hücrelerden salgılanan hücrelerin proliferasyonu, farklılaşmasını ve aktivasyonu uyaran bir sitokindir. Diyabette glikasyon son ürünleri IL-6 ekspresyonunu indükleyebilir.^[52] IL-6 endotel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantı proteinleri zonula okludens ve hücre iskeletindeki aktine etki ederek, vasküler permabilitiyi artırır. Özellikle diyabetik makula ödeminde subretinal sıvı ile spesifik ilişkili olduğu ve sıvının subretinal alana geçişine izin verdiği gösterilmiştir.^[53]

IL-8, nötrofiller için başlıca kemoatraktandır. Özellikle akut inflamasyonda önemli rol oynar. Bu sitokin esas olarak RPE hücreleri, makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından salgılanır ve oküler dokular üzerinde anjiyogenik ve fibrosellüler proliferatif etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda DR'de IL-8'in anjiyenez ve vasküler kayıplarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[54]

IL-1 beta proinflamatuvar bir sitokindir ve kaspas-1 ile aktive olmaktadır.^[55] Diyabetik vitreusta lokal olarak sentezlenir ve DR'nin şiddeti ile doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Hipoksi ve iskemi ile artan retinal neovaskularizasyonun gelişmesinde önemli bir yere sahiptir.^[56] Ayrıca IL-1 beta'nin, NF-KB'yi aktive ederek hipergliseminin neden olduğu perisit kaybını hızlandırdığı gösterilmiştir.^[57]

Monosit kemoatraktan protein -1 (MCP-1) monosit ve T lenfositler için kemoatraktan özellik sergiler. MCP-1, NF-KB tarafından düzenlenir, TNF-alfa ve IFN-gama ile indüklenir. Diyabetik vitreusta miktarı arttığı gösterilmiştir.^[58,59] IL-8 ile birlikte anjiyogenik faktörleri salgılayan inflamatuvar hücrelerin göçüne aracılık eder.^[60] Böylelikle inflamasyona yol açan hücre göçü ile PDR patogeneğinde önemli bir rol oynar.

Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler endotel hücreler tarafından ekspere edilir. Retinada lökositlerin travazasyonunu sağlar. Yapılan çalışmalarda diyabetik sıçanlarda ICAM-1 ekspresyonunun arttığı ve lökositlerin göçüne aracılık ettiği görülmüştür.^[61] ICAM-1 veya CD-18'i (ICAM-1 ligandını kodlayan gen) eksik olan diyabetik fareler, DR bulgularında (perisit kaybı, dejenerasyon ve artan vasküler geçirgenlik gibi) ve lökosta ilişkili lezyonlarda azalma göstermektedir.^[62] Lökositlerin ortama göçü, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına sebep olmaktadır.

Stromal hücre kaynaklı protein-1 (SDF-1) doku hasarına yanıt olarak salgılanan gözü, karaciğer ve beyini etkileyen ve endotelial progenitör hücreleri uyardığı bilinen bir kemokindir.^[63] Hem diyabetik makula ödeminde, hem de PDR'li hastaların vitreus örneklerinde SDF-1 miktarının hastalığın şiddeti ile kolere şekilde arttığı gösterilmiştir.^[64] Başka bir çalışmada da SDF-1'in PDR'li hastalarda hem vitreusta, hem de preretinal membranlarda yüksek olarak eksprese edildiği bulunmuştur.^[65] Diyabetik vitreusta retina hasarı olan bölgelerde endotelial progenitör hücre mobilizasyonunu kolaylaştıran vasküler hücre adezyon molekülü-1'nin (VCAM-1) salgılanmasını indüklediği ve sıkı bağlantı proteinleri

olan zonula okludenslerin yapısını bozduğu düşünülmektedir. Ayrıca SDF-1'in VEGF üretimini arttırdığı ve VEGF etkilerine karşı hücreleri daha duyarlı hale getirdiği sanılmaktadır.^[66]

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) kronik hiperglisemik ortamda artan proinflamatuvar bir sitokindir. Yarı ömrünün kısa olması nedeni ile vitreusta izole edilmesi zordur. TNF-α, tip 2 diyabet başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilmiştir.^[29] Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalardan daha yüksek TNF-α seviyeleri vardır ve plaz-

ma TNF-α seviyeleri ile DR şiddeti arasında güçlü bir korelasyon bildirilmiştir.^[67] TNF-α'nın intraoküler üretimi sistemik düzeye göre daha yüksektir ve diyabetik hastaların hem vitreus TNF-α düzeyleri, hem de TNF-α vitreus/ serum oranları diyabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.^[30] Artmış TNF-α düzeyinin DR'de fibrovasküler membranların oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca IL-6 ile birlikte serum VEGF seviyelerini artırır.^[68]

Tablo 1: Diyabetik Vitreusta Moleküller Değişimleri

Sitokinler	Örneklem Yeri	Önemi/ Görevi
Tümör nekroz faktör-Alpha (TNF-α) ^[69,70]	↑ Vitreus, Serum	Proinflamatuvardır, VEGF ve IL-6 ekspresyonunu sağlar, fibrozis gelişimini indükler.
Interleukin 1 beta (IL-1β) ^[70]	↑ Vitreus (merkezi), Serum	Proinflamatuvardır, NF-KB yolunu aktiveleştirir, Neovaskularizasyonu uyarır, vasküler geçirgenliği artırır.
Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) ⁷³	↑ Vitreus	Endotelial hücre proliferasyonu ve göçünü uyarır, fibrozis gelişmesini destekler.
Interleukin 6 (IL-6) ^{69,70}	↑ Vitreus, Serum	Proinflamatuvardır, hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve aktivasyonu uyarır, vasküler geçirgenliği artırır.
Adezyon Molekülleri ve Kemokinler		
Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM -1) ^[71]	↑ Vitreus (merkezi), Serum	Lökositlerin göçüne neden olur, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına aracılık eder.
Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ^[71]	↑ Vitreus (merkezi), Serum	Lökositlerin göçüne neden olur, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına aracılık eder.
Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ^[69]	↑ Vitreus, Serum	Kemoatraktandır, inflamatuvar hücrelerin göçüne aracılık eder.
Interleukin 8 (IL-8) ^[70]	↑ Vitreus (merkezi), Serum	Kemoatraktandır, angiogenik etki gösterir, nötrofil göçüne ve fibrozise aracılık eder.
Anjiogenik Faktörler		
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ^[72]	↑ Vitreus	Vasküler gelişim ve hemostazın ana düzenleyicisi, endotelial geçirgenliği artırır, mitojenik etkisi ile neovaskularizasyona neden olur.
Angiopoietin 1 -2 ^[74]	↑ Vitreus	Anjiogenezi destekler, VEGF'in etkilerine aracılık eder.
Platelet aracılı büyüme faktörü (PDGF) ^[75]	↑ Vitreus	Müller hücre aktivasyonuna neden olur, hücre proliferasyonunu uyarır, erim ve fibrozis gelişiminde rol oynar.
Plasental büyüme faktörü (PIGF) ^[76]	↑ Vitreus, Serum	Anjiogenezi, subretinal sıvı oluşumunu ve fibrovasküler aktiviteyi artırır.
Fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ^[77]	↑ Vitreus	Anjiogenizi düzenler.
Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ^[78]	↑ Vitreus	Anjiogenezi düzenler, endotelial hücre proliferasyonu uyarır.
Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) ^[79]	↑ Vitreus	Miyofibroblast aktivasyona neden olur, fibrozis ve neovaskularizasyona neden olur.
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ^[80]	↑ Vitreus, Serum	Hücre büyüme ve gelişiminin sağlanmasında rol oynar.
Stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1) ^[81]	↑ Vitreus	Endotelial progenitör hücrelerin göçünü düzenler, VEGF'in etkilerine aracılık eder.
Osteopontin ^[82]	↑ Vitreus	Proinflamatuvardır, doku şekillenmesi, fibrozis ve anjiogeneze neden olur
Endostatin ^[83]	↓ Vitreus	Anti-anjiogeniktir, VEGF inhibisyonu yapar.
Trombospondin-1 ^[84]	↓ Vitreus	Anti-anjiogeniktir.
Pigment epiteli aracılı faktör (PEDF) ^[85]	↓ Vitreus	Anti-anjiogeniktir, endotel hücre proliferasyonu ve göçünü engeller.
Diğer Mediyatörler		
Spermidin ^[86]	↑ Vitreus	Mitogenezi düzenler, hücre proliferasyonunu uyarır.
Putresin ^[86]	↓ Vitreus	Spermidin için öncü moleküldür.
Adiponektin ^[86]	↑ Vitreus	Anti-inflamatuvar, anti-anjiogenik etki gösterir.

Spermidin ve Spermin tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan hücre büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan doğal poliaminlerdir. Bu poliaminler mitogenezin düzenlenmesinden sorumludurlar. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla PDR'li hastaların vitreus örneklerinde spermidin konsantrasyonunun 3 kat arttığı, spermidinin öncüsü olan putrisinin de azaltığı gösterilmiştir.^[86] PDR'li hastalardaki spermidin artışı hücre proliferasyonunun bir belirteci olarak görülebilir.

Adiponektin enerji metabolizmasını düzenleyen anti-inflamatuvar, anti-anjiogenik bir proteindir. Diyabette kardiyoprotektif etkileri ile vasküler komplikasyonlara karşı koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir.^[87] Yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların vitreuslarında sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu artışın kan retina bariyeri hasarından mı kaynaklandığı yoksa lokal bir üretim mi olduğu bilinmemektedir.^[88]

Diyabetik vitreusta moleküler düzeyde olan değişimler tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç

Hipergliseminin etkisi ile meydana gelen vitreustaki yapısal ve moleküler değişiklikler DR patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Vitreustaki bu değişiklikler retinal dokulara da etki ederek DR gelişimini hızlandırabilir. Yapılacak yeni çalışmalar diyabetik vitreustaki mikroçevrenin aydınlatılmasına katkı sunarak DR patogenezinin daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Açıklama

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25(9):1551-6.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux E.L, Kowalski J.W, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3), 556-564.
- Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401-2411.
- Katagiri M, Shoji J, Inada N, Kato S, Kitano S, Uchigata Y. Evaluation of vitreous levels of advanced glycation end products and angiogenic factors as biomarkers for severity of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2018;38(2):607-615.
- Sebag J, Ansari RR, Dunker S, Suh KI. Dynamic light scattering of diabetic vitreopathy. *Diabetes Technol Ther*. 1999;1(2):169-176.
- Sebag J, Buckingham B, Charles MA, Reiser K. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(10):1472-1476.
- Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res*. 1987;44(6):863-870.
- Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina*. 2005; 25(3):311-316.
- Nawaz IM, Rezzola S, Cancarini A, et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 72:100756.
- Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annual Review of Medicine*. 1975; 26, 521-536
- Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. *Experimental Eye Research*. 1990; 50(6), 567-573.
- Szwergold, BS, Kappler F, Brown, TR. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science*. 1990; 247.4941: 451-454.
- Engerman RL, Kern TS. Aldose reductase inhibition fails to prevent retinopathy in diabetic and galactosemic dogs. *Diabetes*. 1993; 42(6), 820-825.
- Engerman RL, Kern TS. Hyperglycemia and development of glomerular pathology: diabetes compared with galactosemia. *Kidney international*. 1989; 36(1), 41-45.
- Cheung AK, Fung MK, Lo AC, Lam TT, So KF, Chung SS, et al. Aldose reductase deficiency prevents diabetes-induced blood-retinal barrier breakdown, apoptosis, and glial reactivation in the retina of db/db mice. *Diabetes*. 2005; 54(11), 3119-3125.
- Lee SE, Ma W, Rattigan EM, Aleshin A, Chen L, Johnson LL et al. Ultrastructural features of retinal capillary basement membrane thickening in diabetic swine. *Ultrastructural pathology*. 2010; 34(1), 35-41.
- Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. Recent progress in hormone research. 2001; 56(1), 1-22.
- Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Progress in retinal and eye research*. 2011; 30(1), 18-53.
- Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991; 88(24), 11555-11558.
- Stitt A, Gardiner TA, Anderson NL, Canning P, Frizzell N, Duffy N et al. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes*. 51(9), 2826-2832.
- Ding Q, Keller JN. Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2005;1746(1), 18-27.
- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. 2020; *Redox Biology*, 37, 101799.
- D Koya, G L King; Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47 (6): 859-866.
- Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*. 2018; 61(1):29-38.
- Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007; 2007:43603.
- Kowluru RA. Retinopathy in a Diet-Induced Type 2 Diabetic Rat Model and Role of Epigenetic Modifications. *Diabetes*. 2020; 69(4): 689-698.
- Sui A, Chen X, Demetriades AM, et al. Inhibiting NF-κB Signaling Activation Reduces Retinal Neovascularization by Promoting a Polarization Shift in Macrophages. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(6):4.
- Miller RG, Orchard TJ. Understanding Metabolic Memory: A Tale of Two Studies. *Diabetes*. 2020;69(3):291-299.
- Li J, Wang JJ, Yu Q, Chen K, Mahadev K, Zhang SX. Inhibition of reactive oxygen species by Lovastatin downregulates vascular endothelial growth factor expression and ameliorates blood-retinal barrier breakdown in db/db mice: role of NADPH oxidase 4. *Diabetes*. 2010;59(6):1528-1538.
- Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *The American journal of pathology*. 1991; 139(1), 81.
- Lutty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151(3):707-714.
- Kim K, Kim ES, Yu SY. Longitudinal Relationship Between Retinal Diabetic Neurodegeneration and Progression of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2018;196:165-172.
- Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*. 2017;139:101-7.
- Ben-Mahmud BM, Mann GE, Datti A, Orlacchio A, Kohner EM, Chibber R. Tumor necrosis factor-α in diabetic plasma increases the activity of core 2 GlcNAc-T and adherence of human leukocytes to retinal endothelial cells: significance of core 2 GlcNAc-T in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):2968-76.
- Langmann T. Microglia activation in retinal degeneration. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007; 81, 6,1345-1351.
- Sfikakis PP, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I, et al. Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, 32-week study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1523-1528.
- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled study.

- rolled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006; 113(9), 1533-1538.
38. Kern TS, Miller CM, Du Y, et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes*. 2007;56(2):373-379.
39. Rattner A, Williams J, Nathans J. Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the retina and brain. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3807-3820.
40. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-1487.
41. Burgos R, Simó R, Audí L, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor are not influenced by its serum concentrations in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1997;40(9):1107-1109.
42. Murugeswari P, Shukla D, Kim R, Namperumalsamy P, Stitt AW, Muthukkaruppan V. Angiogenic potential of vitreous from Proliferative Diabetic Retinopathy and Eales' Disease patients. *PLoS One*. 2014;9(10):e107551.
43. Praidou A, Klanga I, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakioulakis, et al. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr. Eye Res*. 2009, 34, 152-161.
44. Hollborn M, Tenckhoff S, Seifert M, Köhle S, Wiedemann P, Bringmann A, et al. Human retinal epithelium produces and responds to placenta growth factor. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2005, 244, 732-741
45. Hirase K, Ikeda T, Sotozono C, Nishida K, Sawa H, Kinoshita S. Transforming growth factor beta2 in the vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol*. 1998, 116, 738-741.
46. Hirase K, Ikeda T, Sotozono C, Nishida K, Sawa H, Kinoshita S. Transforming Growth Factor β 2 in the Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(6):738-741.
47. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu HJ, Benedict W, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis.1999 *Science*, 285(5425), 245-24
48. Elahy M, Baidur-Hudson S, Cruzat VF, Newsholme P, Dass CR. Mechanisms of PEDF-mediated protection against reactive oxygen species damage in diabetic retinopathy and neuropathy. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R129-R139.
49. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, et al. Inhibition of nuclear translocation of apoptosis-inducing factor is an essential mechanism of the neuroprotective activity of pigment epithelium-derived factor in a rat model of retinal degeneration. *Am J Pathol*. 2008;173(5):1326-1338.
50. amagishi S, Inagaki Y, Amano S, Okamoto T, Takeuchi M, Makita Z. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal pericytes from advanced glycation end product-induced injury through its antioxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;296(4):877-882.
51. Nakamura N, Hasegawa G, Obayashi H, Yamazaki M, Ogata M, Nakano K. et al. Increased concentration of pentosidine, an advanced glycation end product, and interleukin-6 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2003, 61, 93-101.
52. 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*, 34(4), 741-748.
53. 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(2), 339-344.
54. Zhao M, Bai Y, Xie W, Shi X, Li F, Yang F, et al. Interleukin-1 β level is increased in vitreous of patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and polypoidal choroidal vasculopathy. *PLoS One*. 2015; 10(5), e0125150.
55. Lye SSR, Lagrew MK, Tillit SM, Roohipourmoallai R, Korntner S. The Vitreous Ecosystem in Diabetic Retinopathy: Insight into the Patho-Mechanisms of Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 1;22(13):7142.
56. Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(10):1343-1347.
57. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, 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.
58. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy. *Retina*. 2010;30(2):339-344.
59. Murugeswari P, Shukla D, Kim R, Namperumalsamy P, Stitt AW, Muthukkaruppan V. Angiogenic potential of vitreous from Proliferative Diabetic Retinopathy and Eales' Disease patients. *PLoS One*. 2014;9(10):e107551.
60. 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.
61. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *The FASEB journal*, 2004 18(12), 1450-1452.
62. Butler JM, Guthrie SM, Koc M, Afzal A, Caballero S, Brooks HL, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J. Clin. Investig*. 2005, 115, 86-93.
63. You JJ, Yang CH, Huang JS, Chen MS, Yang C.M. Fractalkine, a CX3C chemokine, as a mediator of ocular angiogenesis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007. 48(11); 5290-5298.
64. Chen LY, Zhuo YH, Li YH, et al. Expression of stromal cell-derived factor-1 in diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(8):984-988.
65. Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, 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):1801-1807.
66. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846.
67. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, et al. 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):163-170.
68. 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.
69. Urbančič M, Petrovič D, Živin AM, Korošec P, Fležar M, Petrovič J. G. Correlations between vitreous cytokine levels and inflammatory cells in fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol. Vis.* 2020, 26, 472–482.
70. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of Intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr. Eye Res.* 2012, 37, 416–420.
71. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J. Assessment of selected adhesion molecule and proinflammatory cytokine levels in the vitreous body of patients with type 2 diabetes — role of the inflammatory-immune process in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008. 246, 1665–1670.
72. Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, Chernykh DV, Trunov AN. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(1):33-6.
73. Hirase K, Ikeda T, Sotozono C, Nishida K, Sawa H, Kinoshita S. Transforming Growth Factor β 2 in the Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(6):738–741.
74. Patel JI, Hykin PG, Gregor ZJ, Boulton M, Cree IA. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):480-483.
75. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei K.A, Lalezary M, Cherney E. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, 53, 5906–5911.
76. Mesquita J, Sousa JPC, Tavares-Ratado P, Vaz-Pereira S, Neves A, Rocha AS, et al. Comparison of serum and vitreous PIGF in diabetic retinopathy patients and non-diabetic patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015;56(7), 5179-5179.
77. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(6):869-72.
78. Cantón A, Burgos R, Hernández C, et al. Hepatocyte growth factor in vitreous and serum from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(7):732-735.
79. Hinton DR, Spee C, He S, et al. Accumulation of NH2-terminal fragment of connective tissue growth factor in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(3):758-764.
80. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes.* 1986;35(4):416-20.
81. Brooks HL, Newell CK, Steinmetz RL, Fortin J, Caballero S, Grant MB. Vitreous Levels of VEGF and SDF-1 in Patients with Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2003. 44(13), 4285-4285
82. Abu El-Asrar AM, Imtiaz Nawaz M, Kangave D, Siddiquei MM, Geboes K. Osteopontin and other regulators of angiogenesis and fibrogenesis in the vitreous from patients with proliferative vitreoretinal disorders. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012:493043.
83. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mochizuki H, Mimura T, Ikeda T, et al. Outcome of vitreous surgery and the balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44(3), 1042–1047.
84. Wang S, Gottlieb JL, Sorenson CM, Sheibani N. Modulation of thrombospondin 1 and pigment epithelium-derived factor levels in vitreous fluid of patients with diabetes. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(4):507-13
85. Boehm BO, Lang G, Volpert O, Jehle PM, Kurkhaus A, Rosinger S, et al. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2003. 46(3):394–400.
86. Nicoletti R, Venza I, Ceci G, Visalli M, Teti D, Reibaldi A. Vitreous polyamines spermidine, putrescine, and spermine in human proliferative disorders of the retina. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87(8):1038–1042.
87. Kawana J, Arora R. The role of adiponectin in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *J Cardiometa Syndr.* 2009;4(1):44–49.
88. Özay Y, Ozek D, Yıldırım F, Yıldırım Z. The effect of diabetes on vitreous levels of adiponectin and inflammatory cytokines in experimental rat model. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2020. 29(4):449-452.



Doç. Dr. İlkay KILIÇ MÜFTÜOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp fakültesinden mezun oldu. Uzmanlık eğitimini Başkent Üniversitesi göz kliniğinde tamamladı. UC San Diego Shiley Göz Enstitüsünde 2 yıl süre ile vitreoretinal cerrahi alanında fellowship yaptı. 2019 yılında doçent oldu. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapmaktadır.