

# Proliferatif Diabetik Retinopati: Patofizyoloji

*Proliferative Diabetic Retinopathy: Pathophysiology*



## **YARD. DOÇ. DR. ŞABAN GÖNÜL**

*Dr. GÖNÜL, 1976 tarihinde Niğde'de doğmuştur. İlk, orta ve lise eğitimini Adana'da tamamlamıştır. 2000 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göz hastalıkları uzmanı ünvanını almıştır. 2007-2008 yıllarında Ardahan Devlet Hastanesi'nde zorunlu hizmet görevini tamamlamış, 2009-2010 yıllarında Samsun Asker Hastanesinde vatani görevini icra etmiştir. 2011 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Yardımcı Doçent olarak atanmıştır. Bu tarihten bu yana aynı birimde ağırlıklı olarak arka segment cerrahisi ve retina-vitreus hastalıkları ile ilgilenmektedir. Evli ve iki çocuk babası olan Dr. Gönül iyi düzeyde İngilizce bilmektedir.*

**Correspondence:** M.D. Asistant Professor, Saban GONUL  
Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Konya / TURKEY  
**Phone:** +90 332) 241 50 00  
**E-mail:** drsabangonul@gmail.com

## **ÖZ**

Proliferatif diabetik retinopati (PDR) Diabetes Mellitusun (DM) görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlarından birisidir. 15-20 yıldır diabeti bulunan tip 1 diabetli olgularda yaklaşık %50 oranında PDR görülürken, bu oran insulin kullanmayan tip 2 diabetli olgularda %5-10 ve insulin kullanan tip 2 diabetli olgularda ise %30 civarındadır. PDR'nin kesin patogenezi bilinmemektedir, ancak birbirleri ile etkileşen ve kısır döngüler oluşturan pekçok kompleks mekanizma bulunmaktadır. Bu yüzden DM'li olgularda PDR gelişiminin önlenmesi multifaktöriyel yaklaşım gerektirir. Bununla birlikte PDR patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavide kullanılacak yeni ajanların geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; proliferatif diabetik retinopati; patogenezi.

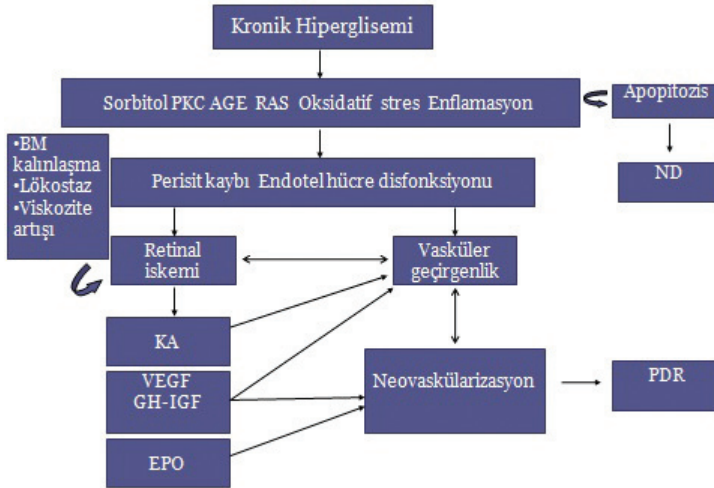
## **ABSTRACT**

Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is an important, sight threatening complication of diabetes mellitus (DM). After 15-20 years of DM, PDR affects about 50% of patients with type 1 DM, 5-10% of patients with noninsulin-dependent type 2 DM and 30% of patients with insulin-dependent type 2 DM. Although the exact pathogenesis of the PDR remains unclear, there are some complex mechanisms interacting with each other and forming a vicious cycle. Therefore, multifactorial approach is needed for the prevention of the development of PDR in cases with DM. Also, a better understanding of the pathogenesis of PDR will enable the development of new agents for its prevention and treatment.

**Key Words:** Diabetes mellitus, proliferative diabetic retinopathy; pathogenesis.

## GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olup gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları içinde yaşa bağlı maküla dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus içinde ise birinci körlük nedenidir.<sup>1</sup> DR retinada kapiller, venüller ve arteriollerini etkileyen spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden nöropati şeklinde tanımlanabilir.<sup>2</sup> Bu yüzden DR sadece bir mikroanjiyopati değildir. Retinada perisitler, retina pigment epitel (RPE) hücreleri, Müller hücreleri, astrositler, mikroglial hücreler ve ganglion hücreleri gibi hemen hemen tüm nöroglial hücreler etkilenmektedir. Bununla ilişkili olarak diabetik olgularda elektoretinografi ve kontrast duyarlılık gibi testlerle gösterilebilen çeşitli fonksiyonel değişikliklerin, mikroanjiyopatik değişikliklerden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>3,4</sup> DR proliferatif (PDR) ve nonproliferatif (NPDR) olarak başlıca iki grupta incelenebilir. 15-20 yıl diabet süresi bulunan tip 1 diabetli olgularda yaklaşık %50 oranında PDR görülürken, bu oran insulin kullanmayan tip 2 diabetli olgularda %5-10 ve insulin kullanan tip 2 diabetli olgularda ise %30 civarındadır.<sup>5</sup>



**Şekil:** Kronik hiperglisemi sonucu oluşan patolojik biyokimyasal olayların eşlik ettiği diabetik retinopati patofizyolojisine genel bir bakış.<sup>7</sup> PKC; Protein Kinaz C, AGE; İleri Glikasyon Son Ürünleri, RAS; Renin-Anjiotensin Sistemi, BM; Bazal membran, ND; Nörodejenerasyon, KA; Karbonik Anhidraz, VEGF; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, GH; Büyüme Hormonu, IGF; İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, EPO; Eritropoietin, PDR; Proliferatif Diabetik Retinopati.

PDR'nin en önemli bulgusu ise neovaskülarizasyondur (NV). NV oluşumunda kronik hiperglisemi ve hipoksinin indüklediği patolojik süreçler anahtar rol oynamaktadır.<sup>6</sup> Fakat PDR ve NPDR patogenezinde birbirlerini potansiyalize eden pekçok ortak mekanizma da mevcuttur. Bu yüzden PDR patogenezinin anlaşılması için genel olarak DR patogenezinin de bilinmesi gerekir. Bu derlemede DR patofizyolojisini PDR açısından gözden geçireceğiz.

## DR Patofizyolojisine Genel Bir Bakış

DR için pekçok önemli risk faktörleri; hiperglisemi, sistemik hipertansiyon, dislipidemi, diabet süresi, gebelik, puberte ve geçirilmiş katarakt cerrahisi olarak çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>7</sup> Bununla birlikte DR'nin kesin patogenezi bilinmemektedir.<sup>6</sup> Ancak kronik hiperglisemi DR patogenezinde anahtar rol oynamaktadır.<sup>7</sup> Hiperglisemiye kronik maruziyet sonucunda, sorbitol birikimi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) artışı, renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu gibi patolojik biyokimyasal mekanizmalar oluşmaktadır (Şekil).

### A. Sorbitol Yolu

Glukoz aldolaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. İşlemin birinci kısmında glukoz sorbitole dönüşürken NADPH tüketilir ve miyoinositol ortaya çıkar. Miyoinositol ise vasküler disfonksiyona sebep olur. Hiperglisemide fazla miktarda NADPH tüketilir ve aşırı miktarda sorbitol açığa çıkar. NADPH'in aşırı tüketimi ve sorbitoldeki artış işlemin ikinci basamağını bloke ederek fruktoz oluşumunu engeller. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artarak oksidatif stresi, AGE üretimi, PKC aktivasyonu gibi patolojik biyokimyasal süreçler de indüklenmektedir.

Sorbitol gibi aldolaz inhibitörlerinin hayvanlarda retinopati gelişimini ve retinopatinin ilerlemesini durdurduğu, katarakt oluşumunu engellediği, bazal membran kalınlaşmasını ve perisit kaybını önlediği bildirilmiştir.<sup>8</sup> Ayrıca deneysel diabet modelinde aldolaz inhibitörü olan fidarestatin özellikle PDR gelişiminde önemli olan lökosit ile endotel arasındaki etkileşimi azalttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup>

## B. Diaçilgliserol/Protein Kinaz-C Yolu

Diabetes mellitusta hiperglisemi ile oluşan protein kinaz-C aktivasyonu, vasküler permeabilite, bazal membran sentezi ve düz kas kontraktilesi gibi vasküler fonksiyonları etkiler. Ayrıca vazoaaktif mediatörlerdeki artış, bazal membran kalınlaşması, lökosit adezyonu, anjiogenez ve apoptozis gibi diğer patolojik süreçleri de uyandır.<sup>10</sup>

PKC-β'nın ruboksitaurin ile inhibisyonunun maküler ödemi azaltarak görmeyi artırdığı ve bunun güvenli bir ajan olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Ancak bu ajanın PDR progresyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir.

## C. Nonenzimatik Glikasyon

Kan dolaşımında bulunan hemogloblin ve diğer lizin, valin aminoasitlerini içeren proteinler glukozla nonenzimatik reaksiyona girerek glikolize olurlar ve geri dönüşümsüz ileri glikasyon ürünleri meydana getirirler.

Glikasyon serbest radikal oluşumuna yol açar; serbest radikaller ise, vasküler duvar yapısında bulunan proteoglikanlarda değişime neden olur. Kapiller bazal membranda bulunan major proteoglikanlar fibronektin, laminin ve heparin sülfatıdır. Diabetes mellitusta bu yapılar bozulur ve major proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır.

Ayrıca bazal membranda bulunan tip IV kollojen yerini, tip II ve tip V kollojene bırakır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler, gerek serbest radikaller ve disakkarit molekülleri, kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya, daha sonra endotel hücre kaybına neden olurlar.<sup>12</sup> Endotel hücre kaybı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi ve diğer yollardan DR progresyonunu hızlandırır ve bir kısır döngü ortaya çıkar.

İleri glikasyon ürünleri ayrıca DR'deki nörodejeneratif süreçte de rol oynar.<sup>13</sup> Bununla birlikte arka hyaloidde yapısal değişikliklere yol açarak, PDR progresyonuna neden olabilen vitreomaküler adezyonu arttırabilir.<sup>14</sup>

Ayrıca çeşitli büyüme faktörleri ve enflamatuar mediatörlerin salınımına ve oksidatif strese neden olarak PDR'nin progresyonunu hızlandırabilir.<sup>15</sup> Tip 1 diabetli olgularda yapılan bir çalışmada AGE inhibitörü olan pimagedin'in DR progresyonunu azaltabileceği gösterilmiştir.<sup>16</sup>

## D. Renin-Anjiotensin Sistemi

Renin anjiotensinojeni anjiotensin I'e, anjiotensin konverting enzim ise anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürmektedir. Anjiotensin II ise endotel hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer büyüme faktörlerinin yapısını artırarak DR patogenezinde yer alır. Renin-Angiotensin System Study (RASS) çalışmasında tip 1 diabet olgularında kan basıncı değişimlerinden bağımsız olarak, enalapril'in %65, losartan'ın ise %70 oranında DR progresyonunu azalttığı bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Yukarıda bahsedilen ve hiperglisemiye sekonder olarak meydana gelen bu patolojik biyokimyasal mekanizmalar sonucunda retinada reaktif oksijen türevleri (ROS) artmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Diabette oksidatif stres oluşumu için birçok mekanizma tanımlanmıştır.<sup>18-20</sup> Ancak süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim sistemlerindeki bozuklukları da içeren birçok mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>21</sup>

Oluşan bu oksidatif stres ise hem kısır bir döngüye neden olarak ROS artışına hem de PKC aktivasyonuna, AGE ve VEGF artışına neden olur. Hiperglisemiye sekonder olarak oluşan bu patolojik biyokimyasal mekanizmaların diğer bir sonucu ise kronik, düşük dereceli ve lokal bir enflamatuar yanıtın meydana gelmesidir.<sup>22</sup> Bu diabette oluşan hiperglisemik ve hiperozmotik ortam, VEGF ve diğer enflamatuar mediatörlerin artışı sonucu oluşmaktadır. Literatürde enflamasyonun PDR patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu gösteren pekçok çalışma bulunmaktadır.<sup>23,24</sup>

Adamec-Mroczek, PDR'li olgularda yaptıkları çalışmalarında ICAM-1, VCAM-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF-α) gibi enflamatuar mediatörlerin serum ve vitreus konsantrasyonlarının yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>23</sup> Aynı şekilde, diabetik retinadaki değişikliklerin anahtar mediatörünün VEGF olması ve VEGF'in proenflamatuar etkileri düşünüldüğünde, PDR patogenezinde enflamasyonun önemli bir yer tuttuğu söylenebilir.

Diabetik retinopati sürecinde oluşan bu oksidatif stres ve enflamasyonun diğer bir sonucu ise DR'nin fonksiyonel değişikliklerinden sorumlu olan apoptozis ve bunun sonucunda oluşan nörodejeneratif süreçtir.<sup>25,26</sup> Bu nörodejeneratif sürecin DR progresyonu ile arttığı gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Bunun yanı sıra patolojik biyokimyasal mekanizmalar ve bunun sonucu gelişen oksidatif stres ve enflamasyon perisit kaybı başta olmak üzere endotel hücre (EH) disfonksiyonu ve EH kaybı ile sonuçlanır.<sup>6</sup> Perisit ve EH'leri retinal otoregülasyonun sağlanmasında önemli yeri olan hücrelerdir. Bu yüzden bu hücrelerin bozukluğu iki temel patolojik sürece neden olur.<sup>7</sup> Bunlardan retinal iskemi PDR sürecinde daha önemli yere sahiptir. Diabette retinal iskemi sadece perisit kaybı ve EH disfonksiyonundan kaynaklanmaz. Bunun yanında DR'nin erken bulgularından birisi olan bazal membran kalınlaşması, kan viskozitesinde artış ve son zamanlarda PDR sürecinde önemli bir mekanizma olarak göze çarpan lökostatizis de retinal iskemi gelişimini artırır.<sup>28,29</sup>

Lökostatizis DR patogeneğinde enflamasyona işaret eden mekanizmalardan birisidir. Ortamda konsantrasyonu artan ICAM-1, E-selektin gibi interselüler adezyon molekülleri retinal lökositlerin EH'lerine bağlanmasını artırarak vasküler geçirgenlik artışı, EH kaybı ve aselüler kapiller oluşumuna yol açmaktadır.<sup>23,29</sup> Bu ise kapiller oklüzyon ve retinal iskemi ile sonuçlanır.<sup>29</sup> Yine burada kısır döngülerden birisi meydana gelir ve retinal iskemi hem VEGF sekresyonunu hem de lökosit adezyonunu artırarak PDR sürecini hızlandırır.<sup>7,29</sup> EH bozukluğu sonucu oluşan diğer patolojik süreç ise NPDR bulgularını oluşturan vasküler geçirgenlik artışıdır.

Bu da hem neovasküler süreci hem de retinal iskemiyi artırarak PDR sürecine katkı sağlar (Şekil). Retinal iskemi PDR için anahtar mekanizma olan VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin artışı ile sonuçlanır. Bu ise PDR'nin en önemli bulgusu olan NV'ye neden olur. Ayrıca iskemi VEGF'ten bağımsız olarak karbonik anhidraz artışına ve bu yolla vasküler geçirgenlik artışına neden olabilir.<sup>7</sup> Bu ise neovasküler sürece dolaylı olarak katkı sağlar.

VEGF bağımsız diğer bir yol ise retinal iskemi sonucu konsantrasyonu artan eritropoietindir (EPO). EPO neovaskülarizasyonu uyararak PDR sürecini destekler.<sup>7</sup> PDR sürecinde dikkat çeken diğer bir nokta ise bu patolojik süreçte oluşan kısır döngülerdir. Bu kısır döngüler vasküler geçirgenlik artışının hem retinal iskemiyi hem de neovaskülarizasyonu karşılıklı olarak uyarması gibi birbirlerini potansiyalize eden süreçlerden kaynaklanır (Şekil). Bu ise NPDR'nin PDR'ye progresyonunu engelleme çabalarını zorlaştırmaktadır.

## Neovaskülarizasyon

PDR'nin en önemli bulgusu retina, optik disk ve iriste görülebilen neovaskülarizasyonlardır (sırasıyla NVE, NVD ve NVI). NV oluşumunda VEGF, plasental büyüme faktörü (PGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve diğer sitokinler rol oynamaktadır. Ancak VEGF neovasküler süreçte kilit rol oynamaktadır.<sup>30</sup> NV sürecinde anjiogenez ve vaskülogenez olmak üzere 2 temel mekanizma bulunur. Vaskülogenez; vasküler endotelial öncül hücrelerden yeni damar oluşumunu ifade eder ve embriyonik dönemde bu şekilde yeni damar oluşumu meydana gelir.<sup>31</sup> Anjiogenez ise mevcut bir vasküler sistemin EH'lerinden yeni damar oluşumunu ifade eder. DR'deki NV sürecinde anjiogenez ön plandadır. Ancak güncel bazı çalışmalarda NV sürecinde sadece anjiogenezin değil vaskülogenezin de rol aldığı bildirilmiştir.<sup>32,33</sup>

Asrar ve ark.,<sup>33</sup> çalışmalarında vaskülogenezde etkili endotelial progenitor hücreleri (EPC), PDR'li olguların epiretinal membranlarında göstermişlerdir. Bu yüzden gelecekte vaskülogeneze yönelik olası tedavi stratejilerinin PDR'de etkili olabileceği söylenebilir.

Vaskülogenez sürecinde ise kemokin stromal kaynaklı büyüme faktörü (SDF) IL-8 ve VEGF iskemik retinadan salınır ve bu mediatörler dolaşım ile kemik iliğine ulaşır. Kemik iliğinde bu mediatörler yardımı ile hematopoetik kök hücreler proliferasyon olur ve EPC'lere dönüşür. EPC'ler dolaşım ile retinaya ulaştığında büyüme faktörlerinin yoğun olduğu bölgelerde NV sürecini başlatırlar.<sup>34</sup>

## Anjiogenez

Anjiogenez hipoksik ortamdan salınan büyüme faktörlerinin EH'lerini uyarması ile başlar.

Daha sonra proteolitik enzimlerin salınımı ile bazal membran ve ekstraselüler matriks yıkımı meydana gelir. Bu şekilde EH buldukları ortamdan damar dışına çıkarlar ve burada çoğalırlar. Kapiller tüp oluşumu, bunların birleşimi ve budanma ile yeni damar ağı oluşur.

Perisit oluşumu ve stabilizasyon ile yeni damar ağının sağlamlığı artırılır.<sup>35</sup> Ancak oluşan bu damarlar ince duvarlı, normalden daha az sayıda perisit içeren ve yetersiz sıkı bağlantılar bulunduran damarlardır. Bu yüzden sızıntı ve kanamaya eğilimlidirler.



Bu olgularda fibröz proliferasyon ile beraber traksiyonel retina dekolmanı ve epiretinal membran da gelişir. Bu yüzden NV'nin erken tespiti çok önemlidir ve bu komplikasyonları azaltır.<sup>6</sup> Anjiogenez mikroçevrede bulunan çeşitli anjiogenik ve anti-anjiogenik ajanların konstrasyonuna göre regüle edilir. Normal retinada anti-anjiogenik ajanlar daha baskındır. Bunlar, pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü (PEDF) başta olmak üzere angiostatin, endostatin, IL-12, trombospodin, interferonlar ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ), heparinaz, metalloproteinaz inhibitörleri ve bunun gibi çeşitli mediatörlerden oluşur.<sup>36</sup> DR'de ise anjiogenik faktörlerin konsantrasyonu artar ve denge anjiogenik faktörler lehine bozulur. Bu anjiogenik ajanlar VEGF başta olmak üzere fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IGF-1, endotelin, neptin, TNF- $\alpha$ , IL-8 ve bunun gibi diğer mediatörlerden oluşur.<sup>37</sup> Diabetik retinopatide anjiogenezi başlatan en önemli faktör ise hipoksidir. Hipoksi inducible faktör 1 (HIF-1) glukoproteini, hipoksi ile sıkı bir şekilde regüle edilir. HIF-1,  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere 2 alt üniteden oluşur. Normoksik ortamda HIF-1 $\alpha$  hidroksile olarak degradasyona uğrar.

Hipoksi durumunda ise hidroksilasyon inhibe olur ve HIF-1 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$  ile kompleks oluşturarak VEGF geninin ekspresyonunu artırır. HIF-1 $\alpha$  ayrıca hipoksiden bağımsız olarak enflamasyon, NO ve ROS gibi mediatörlerle de uyarılabilir. Her iki durumda da aktive HIF-1, VEGF geni yanında angiogenik diğer mediatörlere ait genleri, apoptozis ve DNA tamiri ile ilgili genleri regüle eder.<sup>38</sup> Hipoksi ile regüle edilen gen ürünlerini hedef alan ajanlar, anti-VEGF ile beraber ya da tek başlarına yeni tedavi seçenekleri oluşturabilirler.

Proliferatif diabetik retinopati gelişiminde VEGF düzeyleri büyük önem taşır. Bu açıdan hipoksi VEGF düzeylerini artıran en önemli faktördür. Ancak PDR gelişiminde VEGF artışı sadece hipoksiden kaynaklanmaz. Bunun yanında hiperglisemi ve beraberinde gelişen patolojik biyokimyasal süreç sonucu oluşan oksidatif stres ve enflamasyon da ortamdaki VEGF konsantrasyonunu artırır. Ayrıca IGF-1 ve insülünün kendisi de VEGF düzeylerini artırmaktadır. Yoğun insülün tedavisi uygulanan olgularda başlangıçta görülen DR progresyonundaki artış bununla ilişkilidir. Ortamda konsantrasyonu giderek artan VEGF ise PDR sürecinde oksidatif stres ve enflamasyonu artırır ve bu şekilde bir kısır döngü daha meydana gelir.

Anjiogenez sürecinde VEGF çeşitli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. VEGF reseptör 1'in (VEGFR-1) (Flt-1) anjiogenik etkisi ön plandadır. Ancak PDR sürecinde VEGF özellikle VEGFR-2 (Flk-1/KDR) üzerinden anjiogenez, mitogenez ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur. VEGFR-3 ise lenfogenezden sorumludur.<sup>39</sup> İskeminin indüklediği vazoproliferatif süreçte VEGF anahtar rol oynar. VEGF NV sürecinde anahtar mediatördür. Bunun dışında vasküler geçirgenliği, nitrik oksit (NO) sentezini ve ICAM-1 gibi çeşitli enflamatuvar mediatörleri ve oksidatif stresi artırır. Böylece PDR patogenezinde önemli süreçlerden birisi olan lökostazis artar ve endotel hücre hasarı ve perisit kaybı derinleşir. Bu yüzden VEGF, PDR gelişiminde en önemli mediatördür.

### **Proliferatif Diabetik Retinopati Patogenezinde Etkili Diğer Faktörler**

Proliferatif diabetik retinopati sürecinde VEGF bağımsız mekanizmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda eritropoietin (EPO) inhibisyonunun VEGF'ten bağımsız olarak retinal NV'da süpresyon sağladığı bildirilmiştir.<sup>40</sup> Ancak EPO sadece iskemiye bağlı oluşmaz ve ilginç olarak başlangıçta nöroprotektif etkiye sahiptir. Bu yüzden tedavi olarak EPO inhibisyonunu DR'deki nörodejeneratif süreci hızlandırabilir.

Proliferatif diabetik retinopati patogenezinde vitreusun da önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bu yüzden bazı yazarlar PDR terimi yerine "proliferatif diabetik vitreoretinopati" terimini tercih ederler. Hiperglisemi vitreusta tip 2 kollajen değişikliklerine yol açmaktadır. Bununla birlikte ortamda konsantrasyonu artan büyüme faktörleri arka vitreus korteksinde kalınlaşmaya neden olur. Daha sonra gelişen posteriör hyaloid kontraksiyonu ise vitreoretinal ara yüzeyde traksiyona neden olur ve neovasküler süreç hızlanır. Posterior vitreus dekolmanı ise PDR progresyonunu azaltır.<sup>6</sup>

### **Proliferatif Diabetik Retinopati Gelişimini Azaltan Faktörler**

Diabetik retinopati progresyonunu etkileyen çeşitli faktörler bildirilmiştir.<sup>7</sup> Kronik hipergliseminin DR ve PDR patogenezindeki rolü düşünüldüğünde kan şekeri regülasyonunun PDR gelişimini önlemede en önemli faktör olduğu düşünülebilir.

Hipertansiyon EH'de mekanik hasara yol açarak VEGF sekreyonunu ve böylece PDR riskini artırabilir.<sup>7</sup>

Sistolik basınçta her 10mmHg artışın PDR için ilave %15 riske neden olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup> Ayrıca Renin-Angiotensin System Study (RASS) çalışmasında tip 1 diabet olgularında kan basıncı değişimlerinden bağımsız olarak, enalapril'in %65, losartan'ın ise %70 oranında DR progresyonunu azalttığı bildirilmiştir.<sup>17</sup> Bu yüzden sistemik hipertansiyon bulunan olgularda antihipertansif olarak bu grup ilaçların kullanımı akıllıca olacaktır.

Dislipideminin DR patogenezinde önemli bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.<sup>42</sup> Ayrıca yapılan bir çalışmada fenofibratın lipit profili değiştirici etkisinden bağımsız olarak tip 2 diabetli olgularda laser ihtiyacını %31 oranında azalttığı bildirilmiştir.<sup>43</sup> Bu yüzden fenofibratın DR gelişimi açısından koruyucu bir etkiye sahip olabileceği ve bu yolla PDR riskini azaltabileceği söylenebilir. Oral kullanılan bir insülün sensitize edici ajan olan rosiglitazonun tip 2 diabetli olgularda PDR riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Bunun angiogenezin inhibisyonu ile sağlandığı düşünülmektedir.<sup>44</sup> Bununla birlikte bu grup ilaçların maküler ödemi artırıcı etkisi de bulunmaktadır.<sup>45</sup>

Sonuç olarak PDR patogenezinde hipoksi, VEGF, vasküler geçirgenlik artışı ve anjiogenez/vaskülogenez önemli yer tutmaktadır. PDR patogenezinde enflamasyonun önemi ortaya çıkmakta ve bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Patogenez birbirlerini potansiyalize eden ve kısır döngüler oluşturan pek çok sürecin birleşiminden oluşmaktadır. Bu yüzden PDR gelişiminin önlenmesinde multifaktöriyel yaklaşım gerekmektedir. PDR patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak PDR patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavide kullanılabilen yeni ajanların geliştirilmesini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Grey RHB, Bums C, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. *Br J Ophthalmol* 1989;73:88-94.
2. Kadayıncılar S. Diabetik retinopati: Etiopatogenez. *Ret-Vit* 2012;20:Özel Sayı:39-44.
3. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985;103:51-4.
4. Prager TC, Garcia CA, Mincher CA. The pattern electroretinogram in diabetes. *Am J Ophthalmol* 1990;109:279-84.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
6. Kroll P, Rodrigues EB, Hoerle S. Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 2007;221:78-94.
7. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
8. Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes* 1994;4:169-172.
9. Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res* 2010;35:146-54.
10. Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res* 2010;106:1319-31.
11. Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ et al. Oral protein kinase c  $\beta$  inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C  $\beta$  Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C  $\beta$  Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. *Retina* 2011;31:2084-94.
12. Bayraktar MZ. Diabetik retinopatinin epidemiyolojisi. In: Özkan Ş, Akar S. *Diabetik Retinopati*. Dilek Ofset. İstanbul;2000;1-9.
13. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2011;11:244-52.
14. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2916-24.
15. Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sci* 2006;79:1040-8.
16. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32-40.
17. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
18. Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Cytosolic NADH/NAD<sup>+</sup>, free radicals, and vascular dysfunction in early diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40:115-7.
19. Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:315-27.
20. Kanwar M, Kowluru RA. Role of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase in the development and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009;58:227-34.
21. Agardh CD, Agardh E, Hultberg B et al. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. *Curr Eye Res* 1998;17:251-6.

22. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? Br J Ophthalmol 2002;86:363-5.
23. 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;246:1665-70.
24. Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. J Exp Med 2003;198:483-9.
25. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes 2006;55:2401-11.
26. Zhang X, Wang N, Barile GR et al. Diabetic retinopathy: neuron protection as a therapeutic target. Int J Biochem Cell Biol 2013;45:1525-9.
27. Gönül Ş, Özkağncı A, Öztürk BT et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness with optical coherence tomography in type 1 diabetes mellitus patients. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31:1100-5.
28. Schmetterer L, Wolet M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Diabetologia 1999;42:387-405.
29. Gologorsky D, Thanos A, Vavvas D. Therapeutic interventions against inflammatory and angiogenic mediators in proliferative diabetic retinopathy. Mediators Inflamm 2012;doi:10.1155/2012/629452.
30. 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;331:1480-7.
31. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. Nature 2005;438:937-45.
32. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D et al. Angiogenic and vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. J Diabetes Res 2013;doi:10.1155/2013/539658.
33. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Verbeke H et al. Circulating bone-marrow-derived endothelial precursor cells contribute to neovascularization in diabetic epiretinal membranes. Acta Ophthalmol 2011;89:222-8.
34. Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, et al. Retinal Vascular Disease. In: Sengupta N, Grant MB, Caballero S, Boulton ME. Hematopoietic Stem Cells in Vascular Development and Ocular Neovascularization. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 2007;78-148.
35. Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, et al. Retinal Vascular Disease. In: Ruiz de Almodovar C, Carmeliet ANP. General Concepts of Angiogenesis and Vasculogenesis. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 2007;31-65.
36. Cao Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. Int J Biochem Cell Biol 2001;33:357-69.
37. Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein A. Treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF drugs. Acta Ophthalmol 2011;89:203-7.
38. Mowat FM, Luhmann UF, Smith AJ et al. HIF-1alpha and HIF-2alpha are differentially activated in distinct cell populations in retinal ischaemia. PLoS One 2010;5:e11103.
39. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Receptor2: its biological functions, major signaling pathway, and specific ligand VEGF-E. Endothelium 2006;13:63-9.
40. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. N Engl J Med 2005;353:782-92.
41. Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 2008;115:1859-68.
42. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA 2007;298:902-16.
43. Cheung N, Wong TY. Fenofibrate and diabetic retinopathy. Lancet 2008;371:721-2.
44. Shen LQ, Child A, Weber GM et al. Rosiglitazone and delayed onset of proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 2008;126:793-9.
45. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. Retina 2006;26:562-70.

***Makaleye katkularından dolayı Prof. Dr. Şansal GEDİK'e teşekkür ederiz.***