



# Retinopati Patogenezinde Son Durum

Doç. Dr. Mine Adaş  
SBÜ Okmeydanı SUAM

**53. ULUSAL  
DİYABET KONGRESİ**

KARDİYOMETABOLİK HASTALIKLAR SEMPOZYUMU  
(HİPERTANSİYON / DİSLİPİDEMİ / OBEZİTE)  
DİYABETTE YENİ TEKNOLOJİLER SEMPOZYUMU  
İNSÜLİN ÇALIŞTAYI



TÜRKİYE DİYABET VAKFI



TÜRK DİYABET CEMİYETİ

**ELEXUS HOTEL**  
**19 - 23 NİSAN 2017**  
**GİRNE - K.K.T.C.**

Tüm dünyada **93 milyondan** fazla kişi  
Diyabet nedeniyle bir **göz hasarına**  
maruz kalmaktadır.

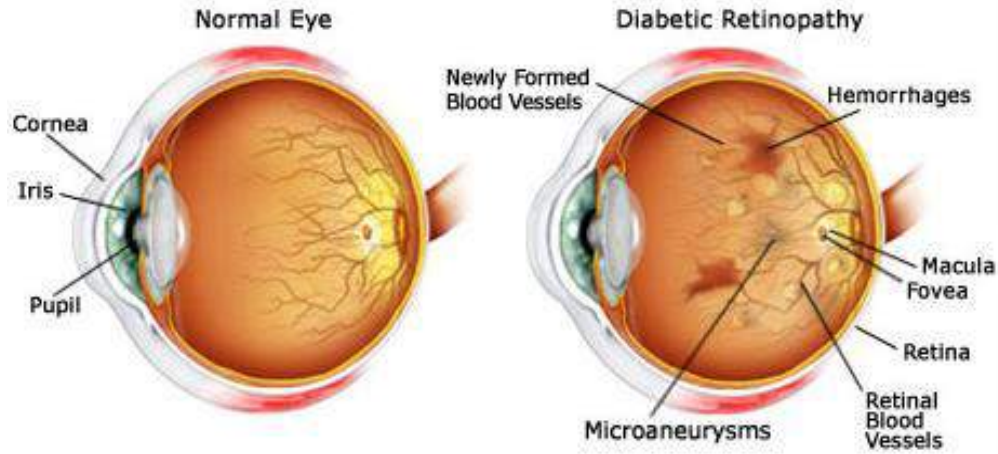


Diyabetli hastaların **1/3'ünden**  
fazlasında diyabetik retinopati  
gelişmektedir.

- Diyabetiklerde **körlük görölme sıklığı** genel topluma **25 kat fazladır.**
- Diyabetik retinopati (DR) 25-74 yaş arasında körlüğün en sık nedenidir.
- DR de görme kaybı nedenleri:
  - Makuler ödem
  - Yeni damarlardan kanama
  - Retinal dekolman
  - Neovaskuler glokom



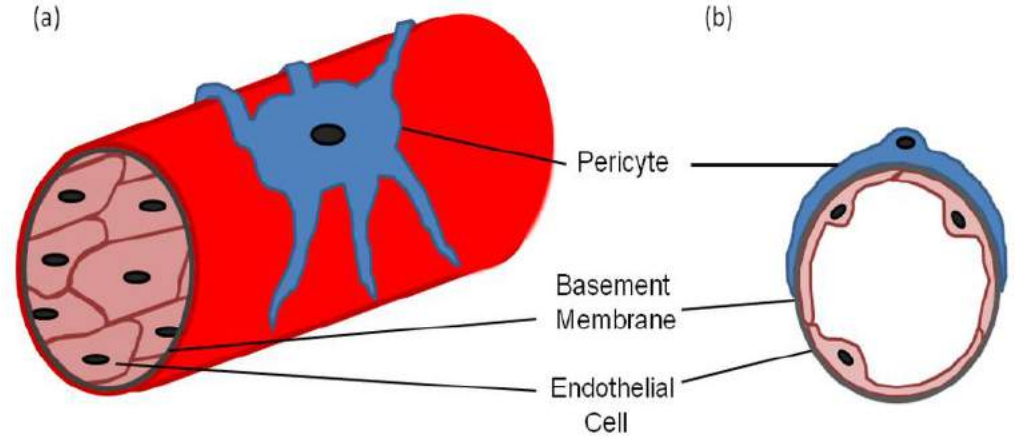
# Nonproliferatif Diyabetik Retinopati



- Hafif
- Orta
- Ciddi
- Çok ciddi

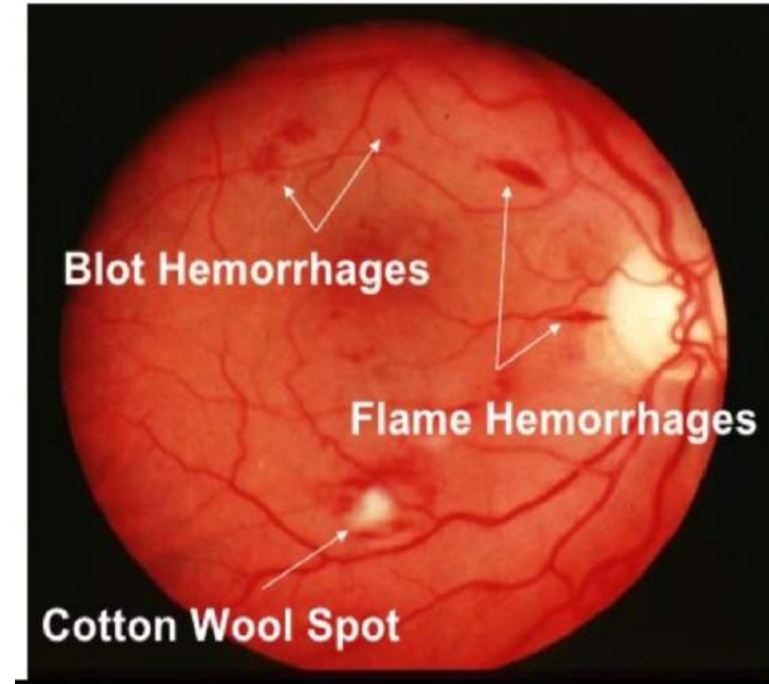
# Patogenez

- **Mikroanevrizma** → Retinal perisit ve mikrovasküler hücre ölümü nedeni ile bazal membran fonksiyonları bozulması sonucu oluşur.
- **Sert eksuda** → Lipid ve proteinden zengin materyalin damar dışına çıkışı



# Patogenez

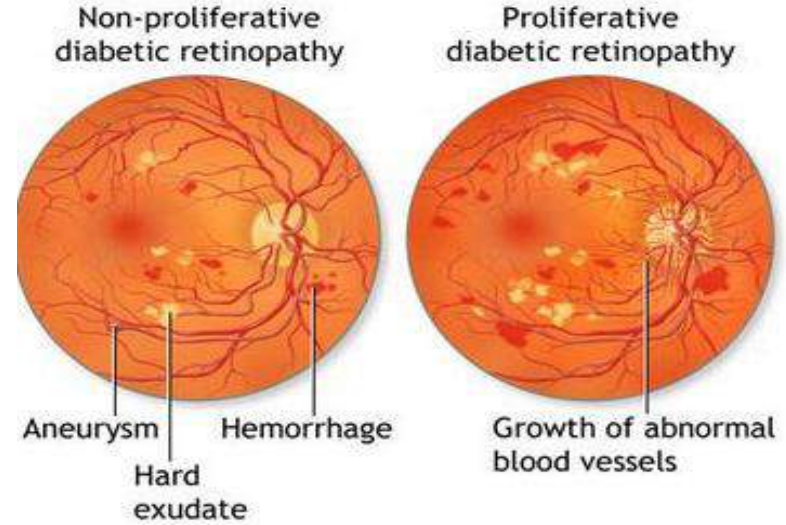
- **Alev şeklinde veya noktasal kanamalar** → intraluminal hücre proliferasyonu, trombosit fonksiyon bozukluğu, eritrosit agregasyonu, yüksek plazma fibrinojen düzeyleri vasküler tıkanma ve rüptüre neden olur.
- **Atılmış pamuk manzarası/ yumuşak eksuda** → Sinir lif tabakasındaki iskemik değişiklikler.





# Proliferatif Diyabetik Retinopati

- Proliferatif retinopati (PDR)
  - Erken
  - Yüksek riskli
  - Ciddi

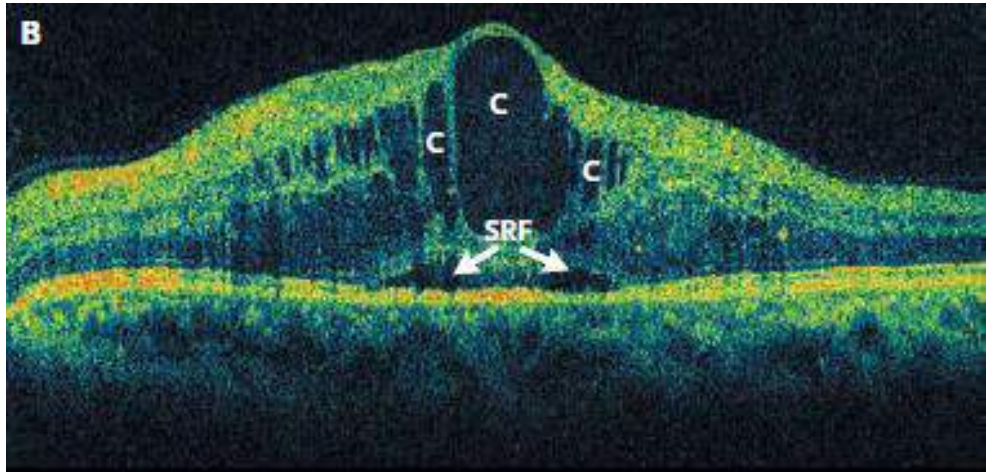
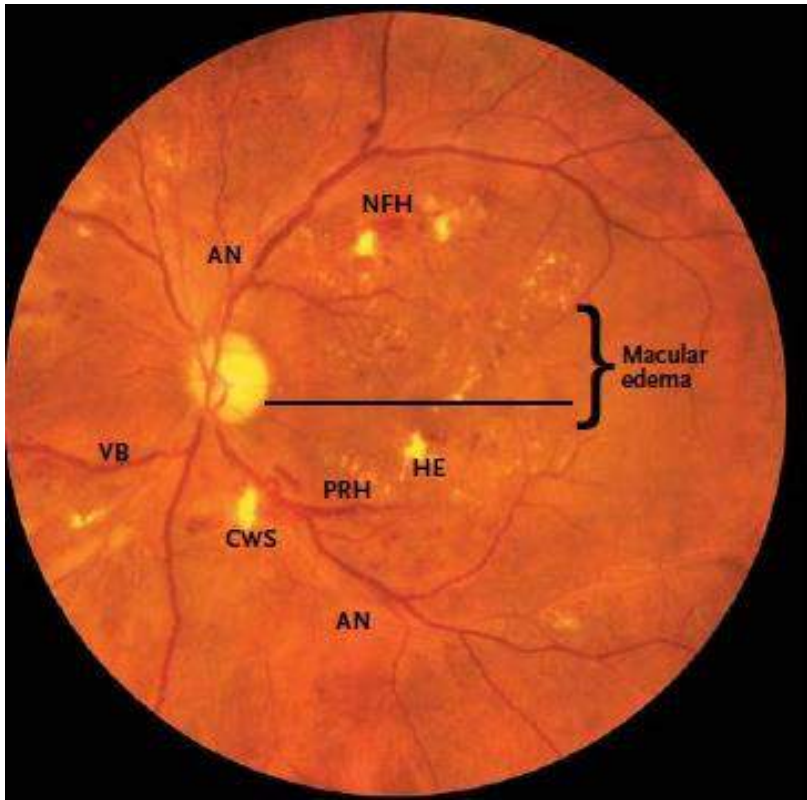


- Proliferatif değişiklikler (Optik disk ve retinada anormal damarlar, yeni damar oluşumları ve buna bağlı preretinal ve vitröz kanamalar, fibroblast proliferasyonu, fibrosiz, retina dekolmanı ile karakterizedir.)

# Maküler Ödem

- Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde oluşabilir.
- %25 hastada görülür
- Retinal kalınlaşma ve makulayı içeren ödem mevcuttur.
- Diyabetik retinopatisi olan olgularda görme kaybının en önemli nedenidir.

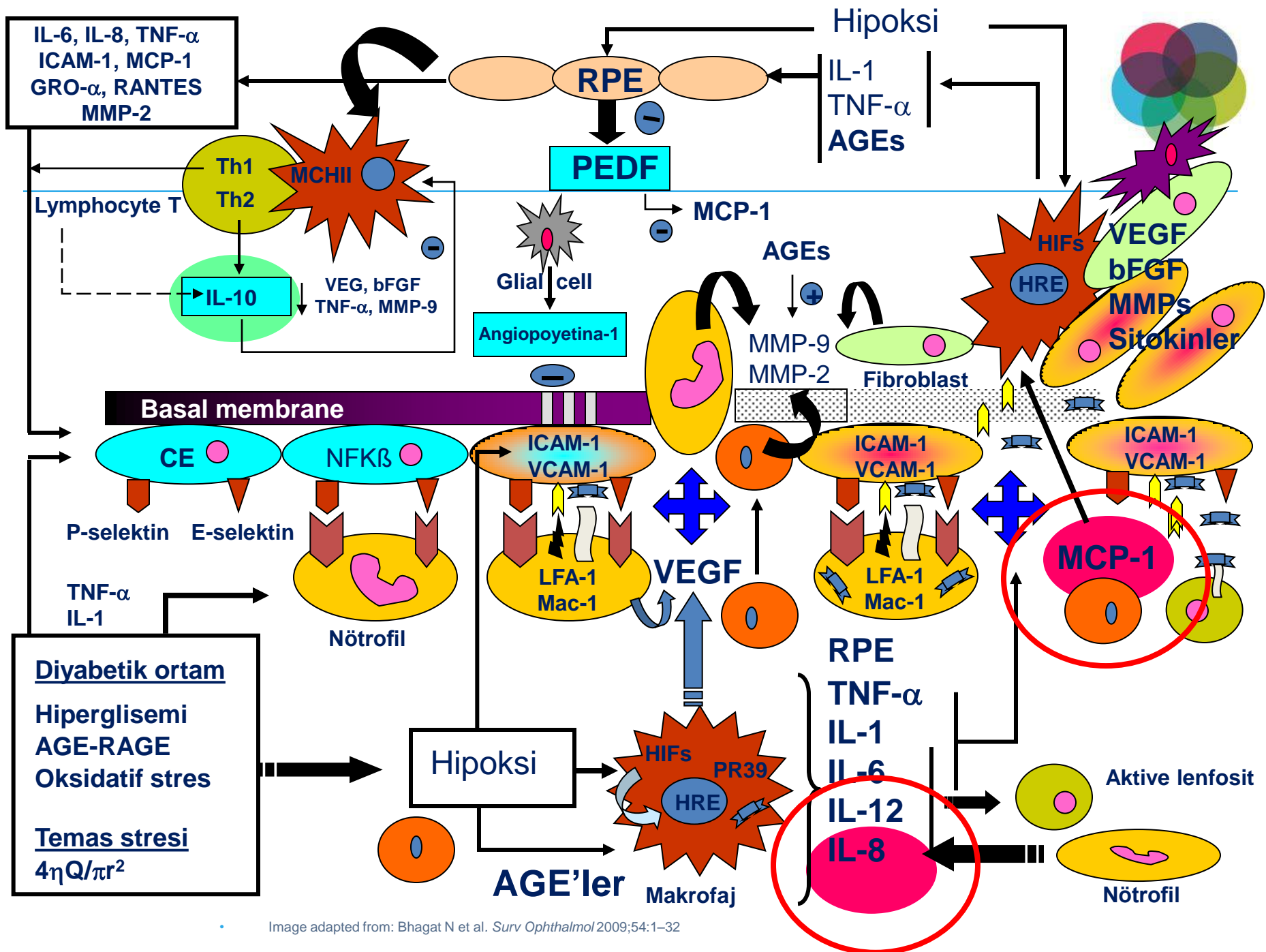




Antonetti DA, N Engl J Med, 2012

# DR'yi hızlandıran faktörler

- Diyabetin süresi
- Metabolik kontrol
- Hamilelik
- Hipertansiyon
- Böbrek hastalığı
- Genetik
- Diğer
  - Obezite
  - Hiperlipidemi
  - Sigara içimi
  - Nöropati



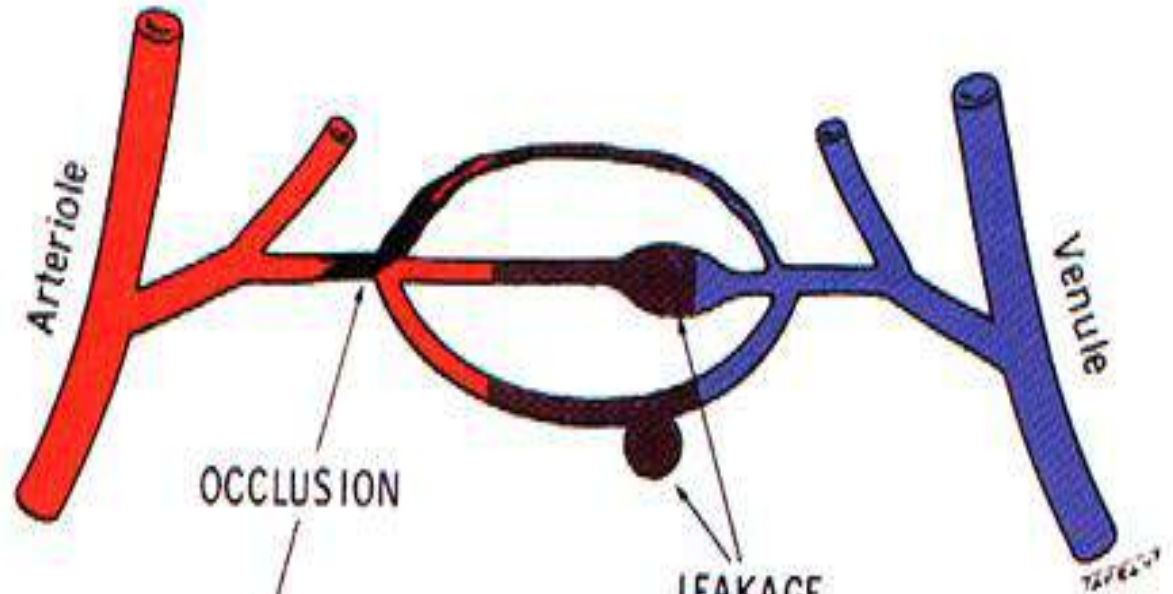
# Patogenez

- Retina vücuttaki metabolik olarak en aktif organlardan biridir. Bu nedenle iskemiye hassastır.
- Mikrovasküler komplikasyonlar hücrelere glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda sıktır (böbrek, retina , vasküler endotel).

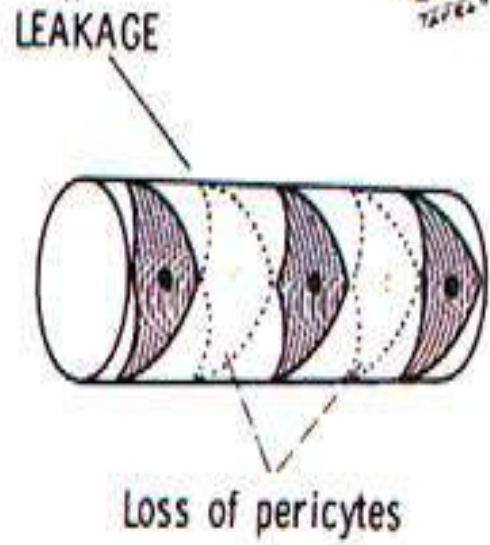
Anormal permabilite + vasküler oklüzyon = İskemi



Yeni damar oluşumu

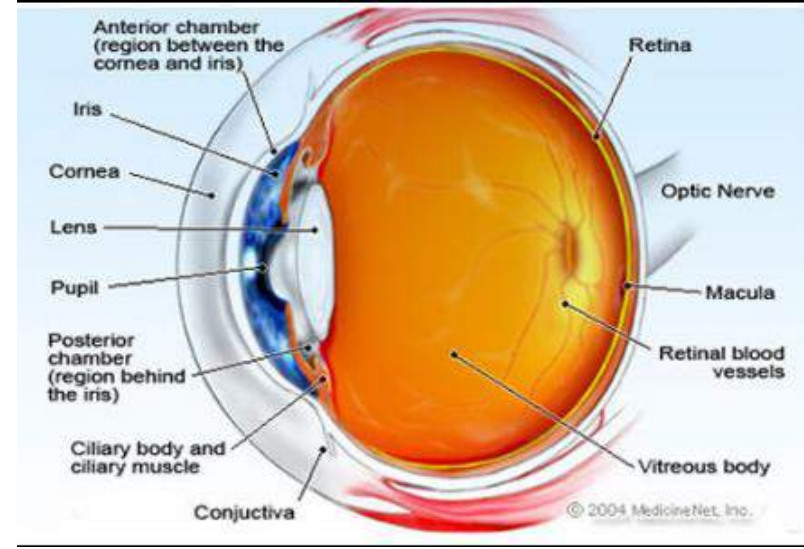


1. Basement membrane thickening
2. Endothelial cell damage
3. R. B. C. changes
4. Platelet stickiness increased

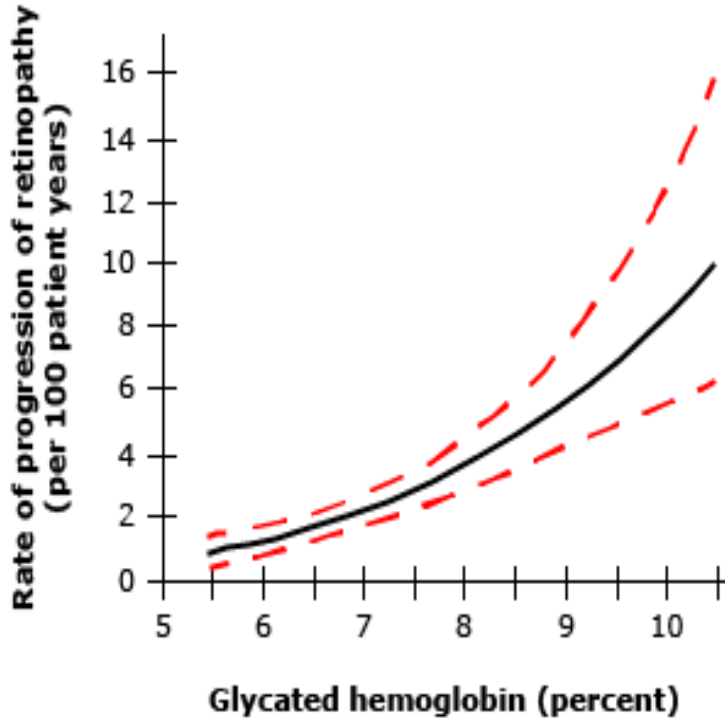


# Patogenez

- Kronik hiperglisemi
  - Retinal kan akımı otoregölasyonu
  - Oksidatif stres
    - Protein kinaz C (PKC)
    - Heksozamin yolağı
    - Polyol
    - İleri glikasyon son ürünleri (AGE)
- Retinal mikrotrombüsler
- Büyüme faktörleri
- Proinflamatuvar genler (NF-kB, TGF- $\beta$ , NOX4, Nrf2, ...)
- Karbonik anhidraz
- Genetik faktörler
- Epigenetik ve epigenomik düzenleme
- Etnik faktörler



# Glisemik kontrol & retinopati ilişkisi



## DCCT alışması

İntensif grupta yeni retinopati gelişme insidansı %76 azalmış (HbA1c %9.9 & %7.9)

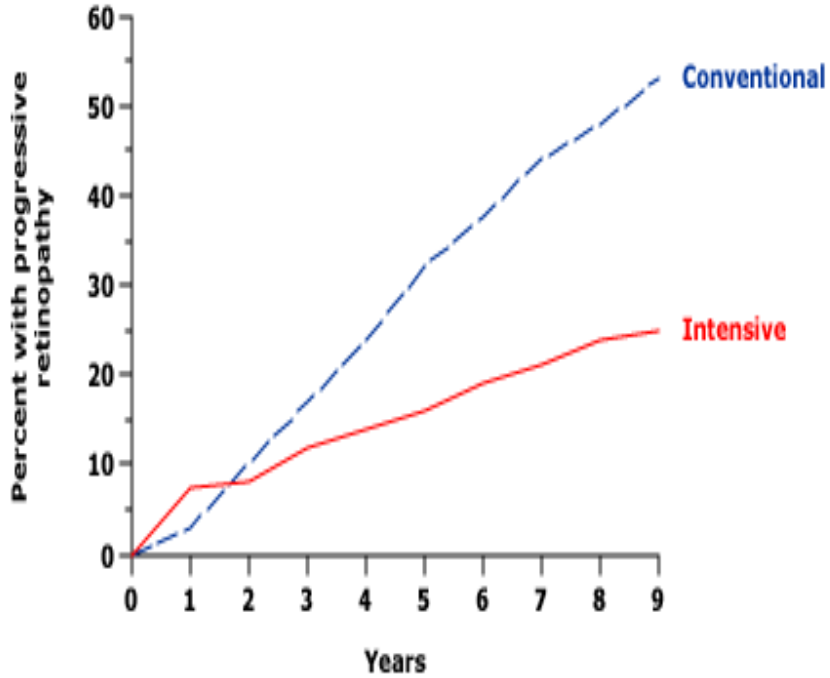
9 yıl sonunda yeni retinopati gelişme riski intensif grupta %12 & konvansiyonel grupta %54

HbA1c <%7 ise proliferatif retinopati görölmesi nadir

HbA1c >%12 de risk en fazla.



# Sıkı glisemik kontrol retinopatinin kötüleşmesini yavaşlatır



DCCT

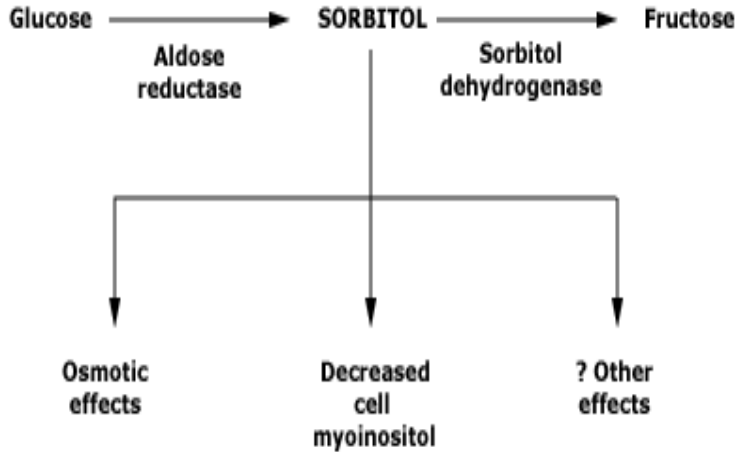
Sekonder koruma: 9 yıl sonunda retinopati kötüleşmesi intensif grupta %25 & konvansiyonel grupta %53

# Glisemik kontrol & retinopati ilişkisi



- UKPDS
  - Tip 2 DM da %1 HbA1c azalması diyabetik retinopati gelişiminde %37 azalma sağlar.

# Sorbitol



Aldoz redüktaz gen polimorfizmi varlığında retinopatinin erken yaşta ortaya çıktığı gözlenir.

Sorbitol oluşumu sırasında NADPH tüketimi oksidatif strese neden olur.

Sorbitol birikimi:

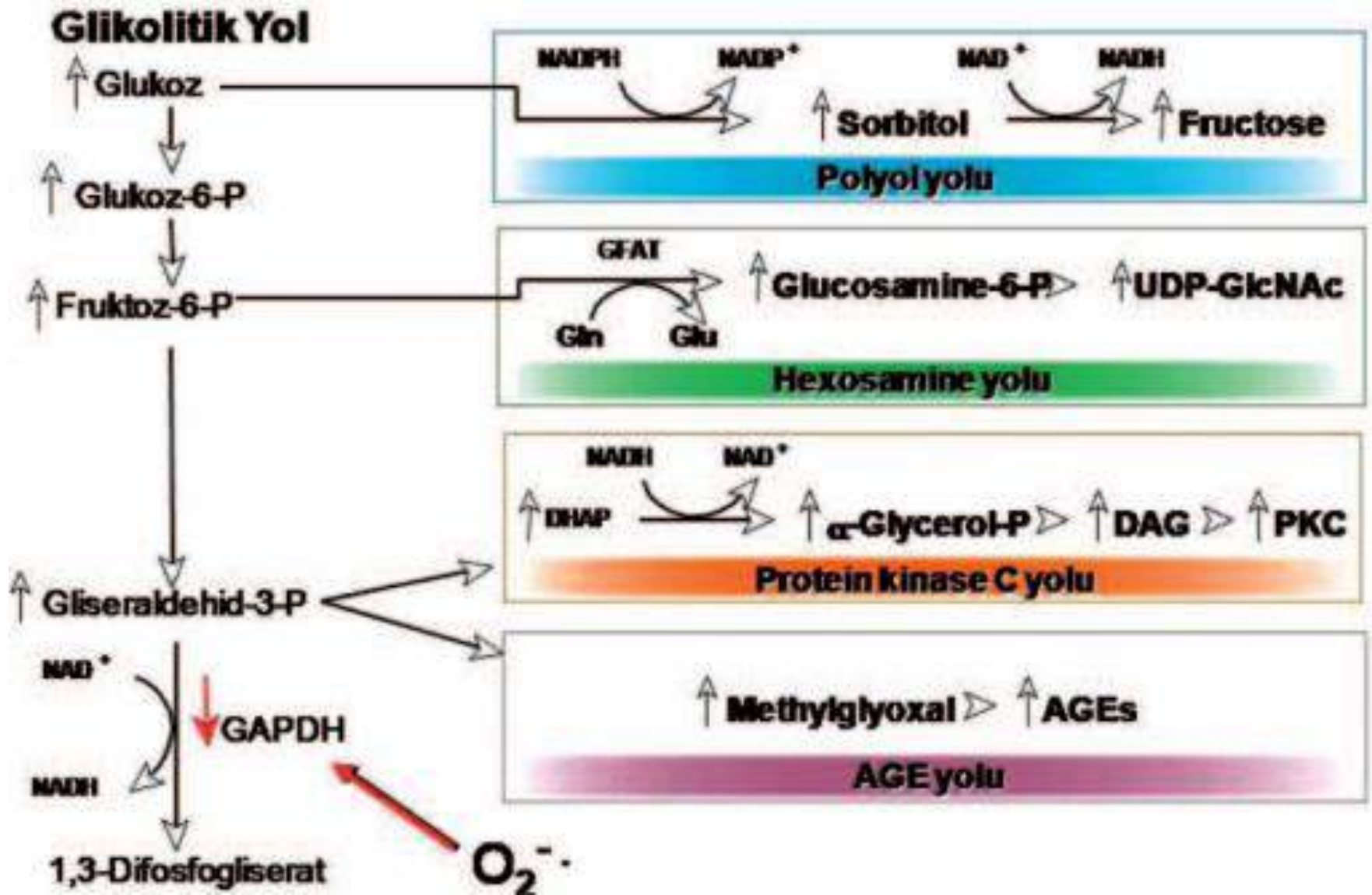
Na/K-ATPaz aktivitesini azaltır.

Fosfatidilinositol metabolizması bozular.

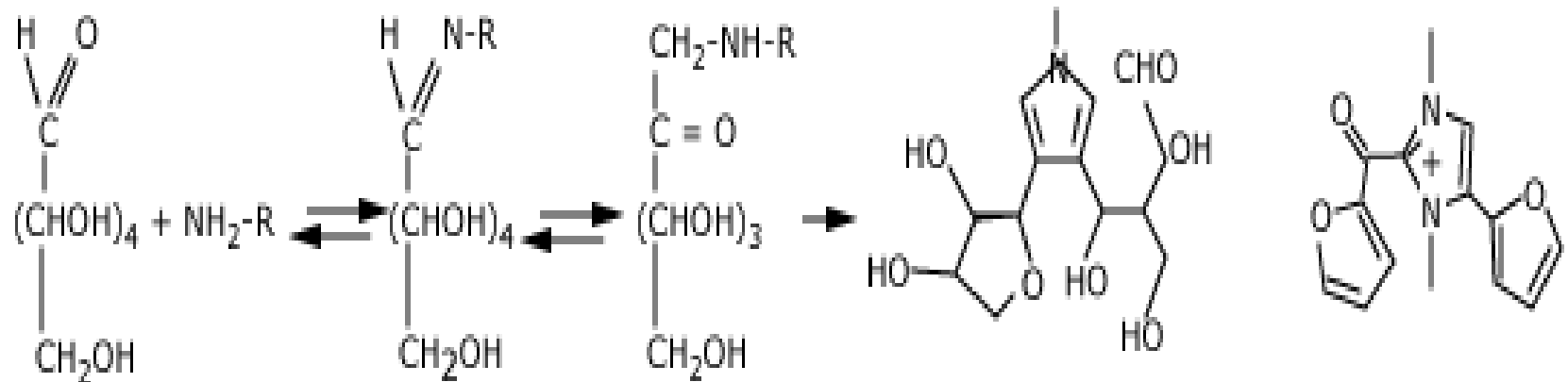
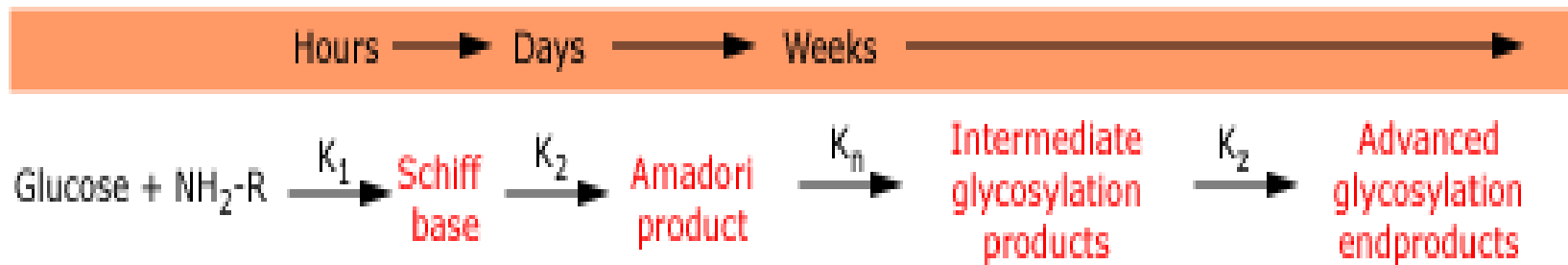
Prostoglandin yapımı artar.

Protein kinaz C aktivitesi değişir.

Sorbinil efektif bulunmamış.



# İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)



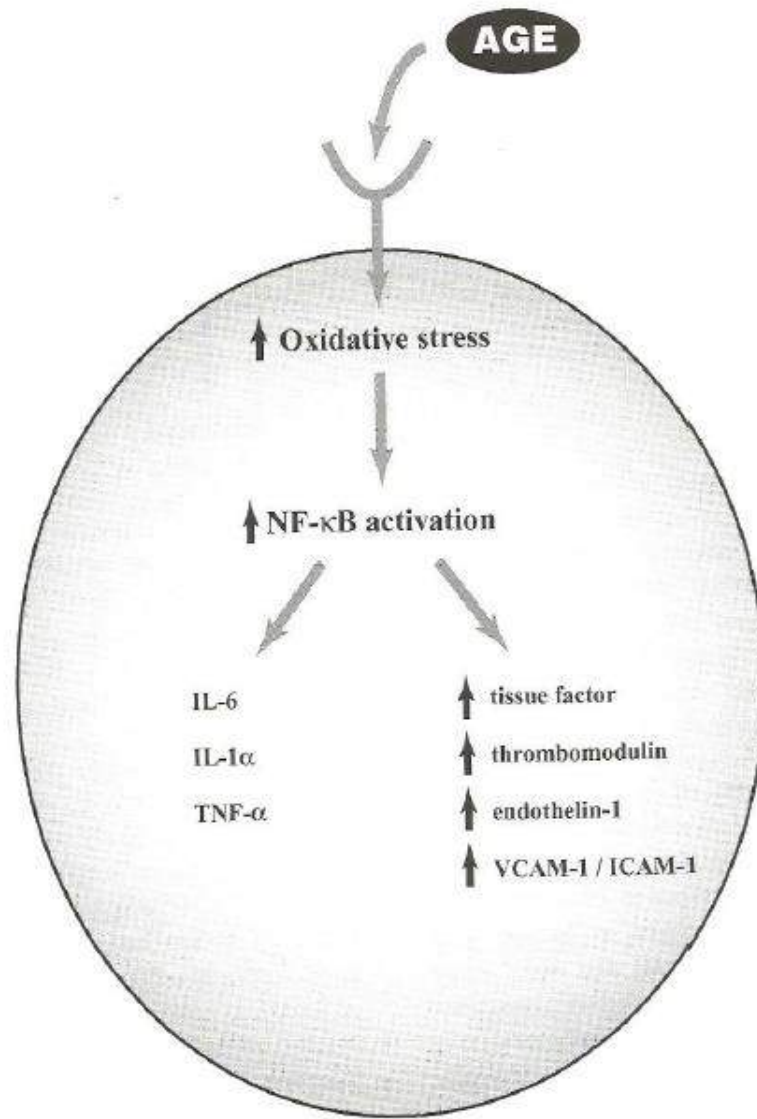
# İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Retinal hücrelerin AGE ile karşılaşması VEGF gen ekspresyonunu arttırır.

AGE ve reseptörü RAGE, reaktif oksijen türevleri (ROS) oluşturur ve vasküler inflamasyona neden olur.

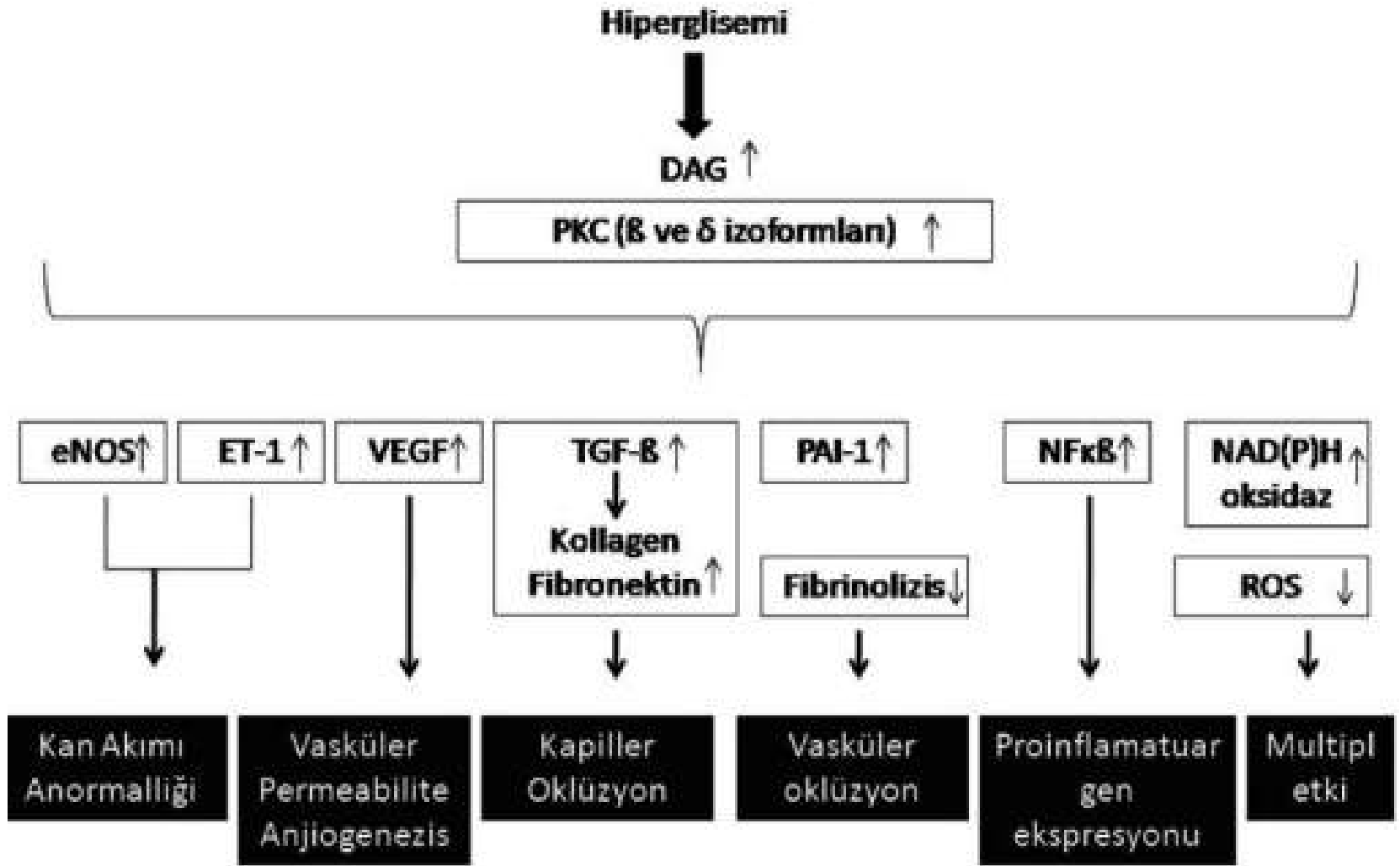
PDR şiddeti ile ROS seviyesi koreledir.

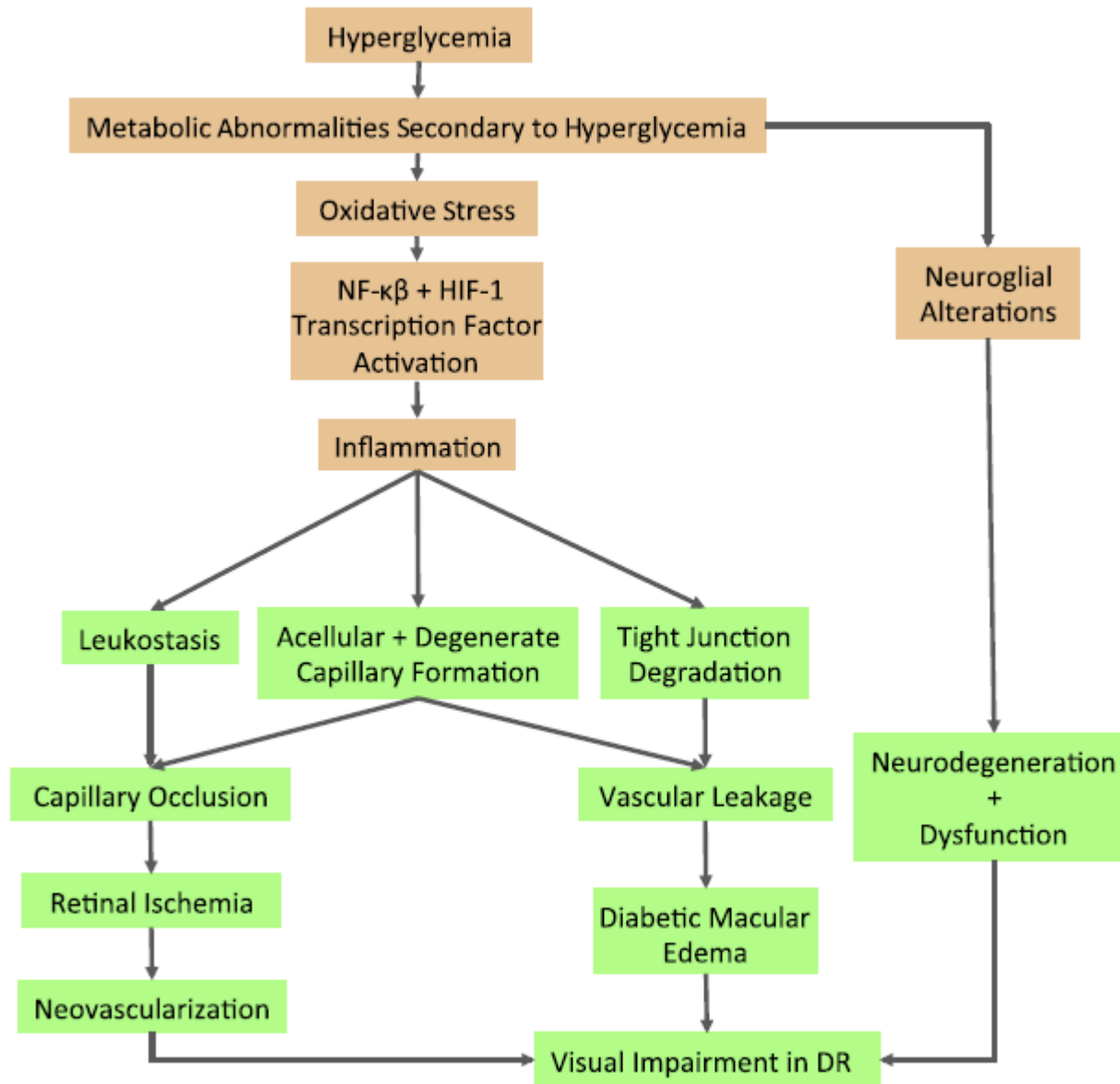
RAS sisteminin ARB ile inhibisyonu endotel hücrelerinde AGE ile uyarılmış inflamatuvar reaksiyonları ROS oluşumunu suprese ederek önler.



Makrofajlarda AGE-RAGE etkileşimi oksidatif stresi, vazokonstriksiyon ve koagülasyonu, sitokin ve inflamatuvar medyatörlerin salınımını uyarır







# **İnflamatuvar mediatörler**

- **Diyabetlilerde vitreus sıvıda inflamatuvar medyatörlerin düzeyi yüksektir.**
  
  - **TNF- $\alpha$**
  - **Anjiotensin 2**
  - **Prostoglandinler**
  - **VEGF**
  - **İnterlökinler (IL-1,IL-6,IL-8)**
  - **ICAM-1**
  - **MCP-1**
  - **VCAM-1**
- 
- **Funatsu H, Ophthalmology, 2009**
  - **Antonetti DA, Diabetes, 2006**

# İnflamatuvar mediatörler

- Yüksek doz aspirin
- Siklooksijenaz 2 inhibitörü Meloksikam
- Anti TNF- $\alpha$  Etanersept
- İntravitreal glukokortikoid tedavi
- Anti-VEGF

# Büyüme Faktörleri

- IGF-1
- VEGF
- Eritropoetin
- Fibroblast growth faktör (bFGF)
- Hepatosit growth faktör

# VEGF

- **Retinal endotel hücreleri, perisitler, pigment epitel hücreleri, Müller hücreleri hipoksiye yanıt olarak VEGF eksprese eder.**
- **VEGF angiogenezi (neovaskülarizasyon) stimule eder.**
- **Kapiller permeabilite artar (retinal ödem).**
- **VEGF, PKC- $\beta$  aktivasyonu ile vasküler geçirgenliği arttırır.**
- **PKC- $\beta$  nın ruboxistaurin ile inhibisyonu DMÖ'ü geriletir.**

- Antonetti DA, N Engl J Med, 2012

# Eritropoetin

- İskemi ile uyarılan kuvvetli bir angiogenik faktördür.
- VEGF'den bağımsız olarak, PDR'de retinal angiogenezde rol oynar.
  - Katsura Y, Diabetes Care, 2005
  - Watanabe D, N Engl J Med, 2005



# Genetik Faktörler

DCCT de retinopatisi pozitif olanların akrabalarında, retinopatisi olmayanların akrabalarına nazaran 3 kat daha fazla ciddi retinopati gösterilmiştir.

Polyol yolağı →

Aldoz redüktaz polimorfizm

Sorbitol dehidrogenaz polimorfizmi

Büyüme faktörleri →

VEGF promoter polimorfizmi

AGE →

RAGE polimorfizmi

ACE1 polimorfizmi

# Etnik Faktörler

- Siyah ırkta beyaz ırka nazaran daha sık.
- Güney Asyalılarda beyaz ırka göre daha sık.
- İspanyol kökenlilerde ve Afrikalı Amerikalılarda beyazlara göre daha sık.
  - Raymond NT, Diabetes Care, 2009
  - Wong TY, Am J Ophthalmol, 2006
  - Stolk RP, Diabetes Care, 2008

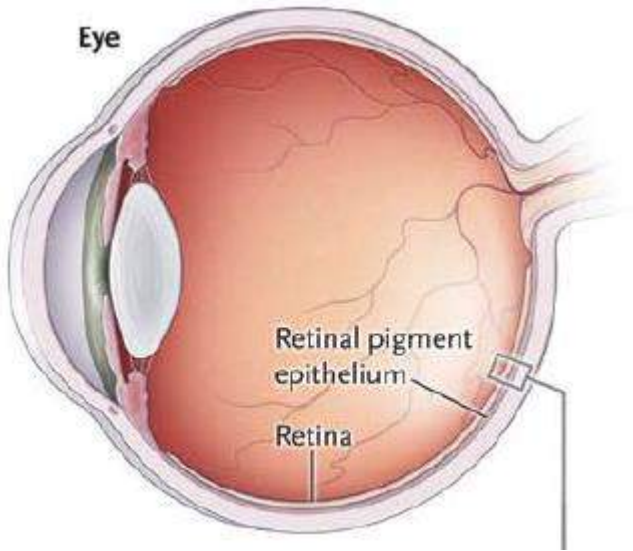
# Epigenetik

- DNA metilasyonu: TNF- $\alpha$ , MMP-9
- Histon modifikasyonu: MMP-9, NF-kB
- miRNA: miR-126, miR-146a, miR-200b VEGF
- miR-126 $\uparrow$   $\rightarrow$  PDR

Epigenetik belirteçler biomarker olarak kullanılabilir mi?  
Tedavide kullanılabilir mi?

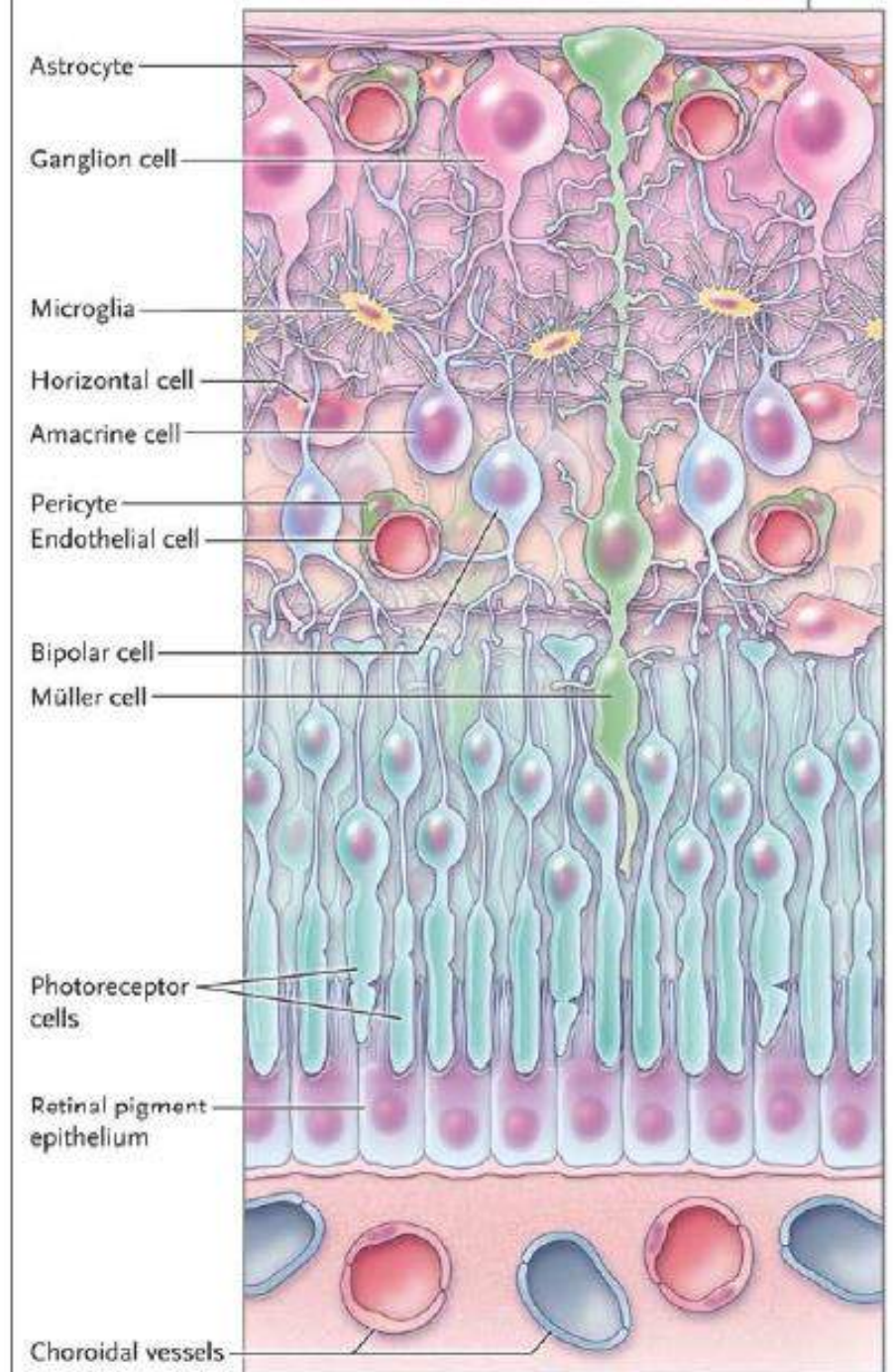
# **Mikrovasküler & Nörovasküler**

## **???**



# Retina Nörovasküler Ünitesi

Antonetti DA, N Engl J Med, 2012



# Mikrovasküler & Nörovasküler

- Diyabete bağlı olarak retinada insülin reseptör sinyal yolağı etkilenererek nörodejenerasyona neden olur.
- “Brain derived neurotropic factor” azalmıştır.
- Diyabet, retinada nöronal apoptoz artışı ve nöroretinal destek hücrelerinin metabolizmasında değişiklik yapar.

Antonetti DA, Diabetes, 2006

Antonetti DA, N Engl J Med, 2012

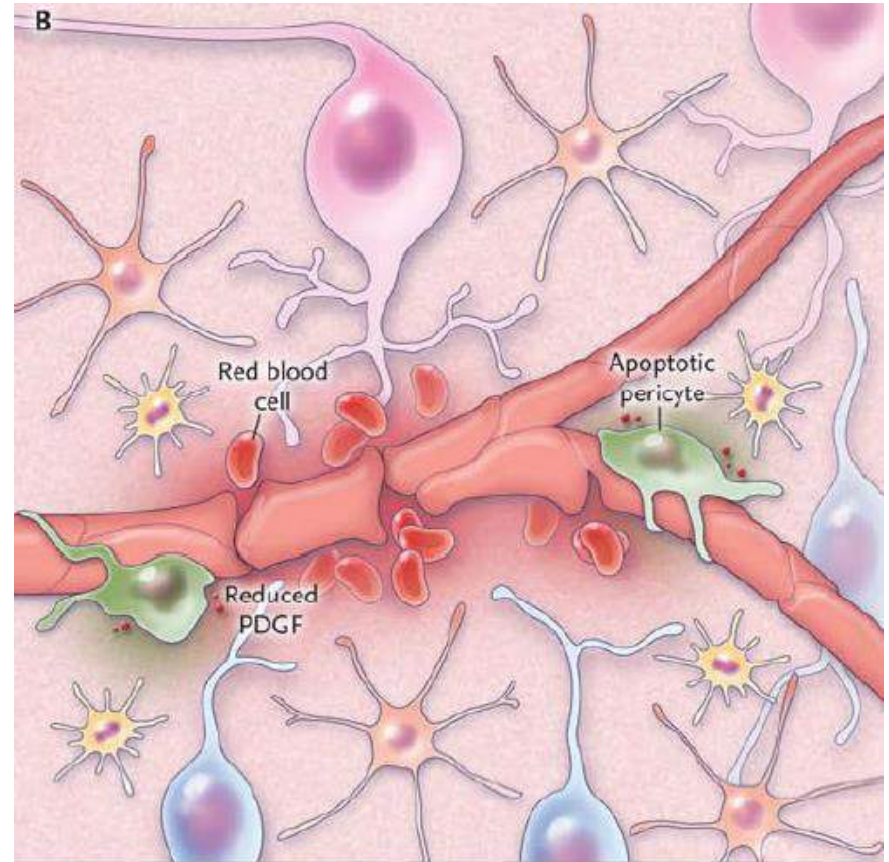
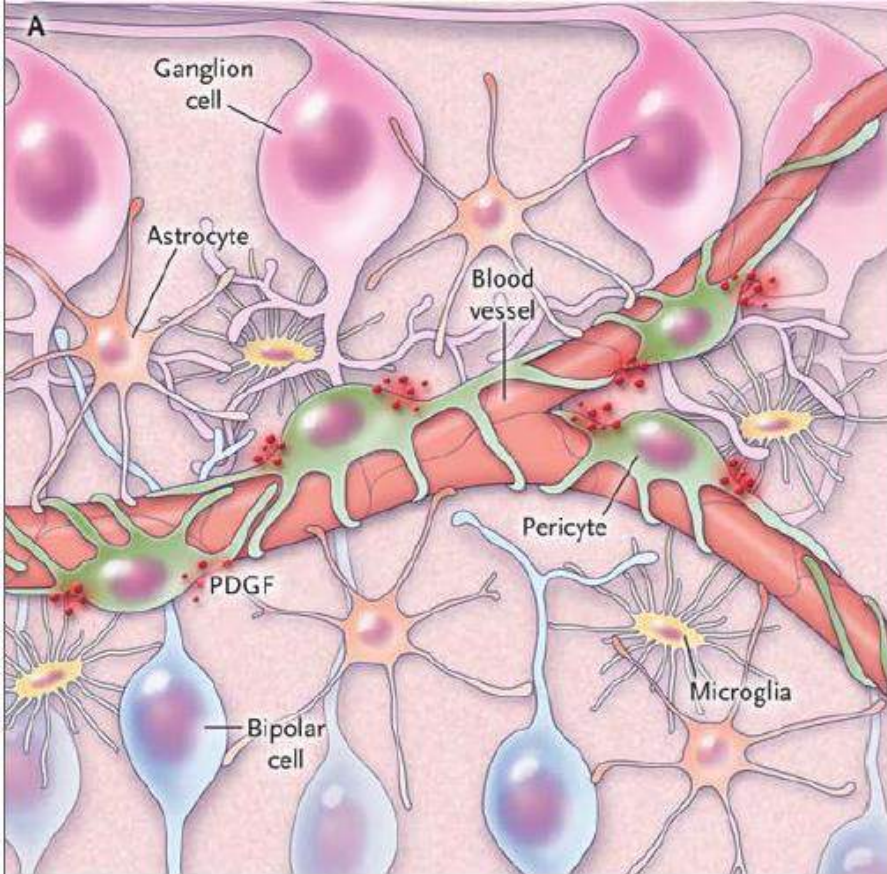
# Mikrovasküler&Nörovasküler

- DR'de elektriksel aktivite azalır, sinir liflerinde değişiklik ortaya çıkar.
- Pupilla otonom innervasyonu bozular.
- Retinal duysal sinir iletiminde değişiklikler olur.
- Bu bulgular DR'nin, retinal parankimi etkileyen duysal nöropati olarak değerlendirilebileceğini düşündürür.

Antonetti DA, Diabetes, 2006

Antonetti DA, N Engl J Med, 2012

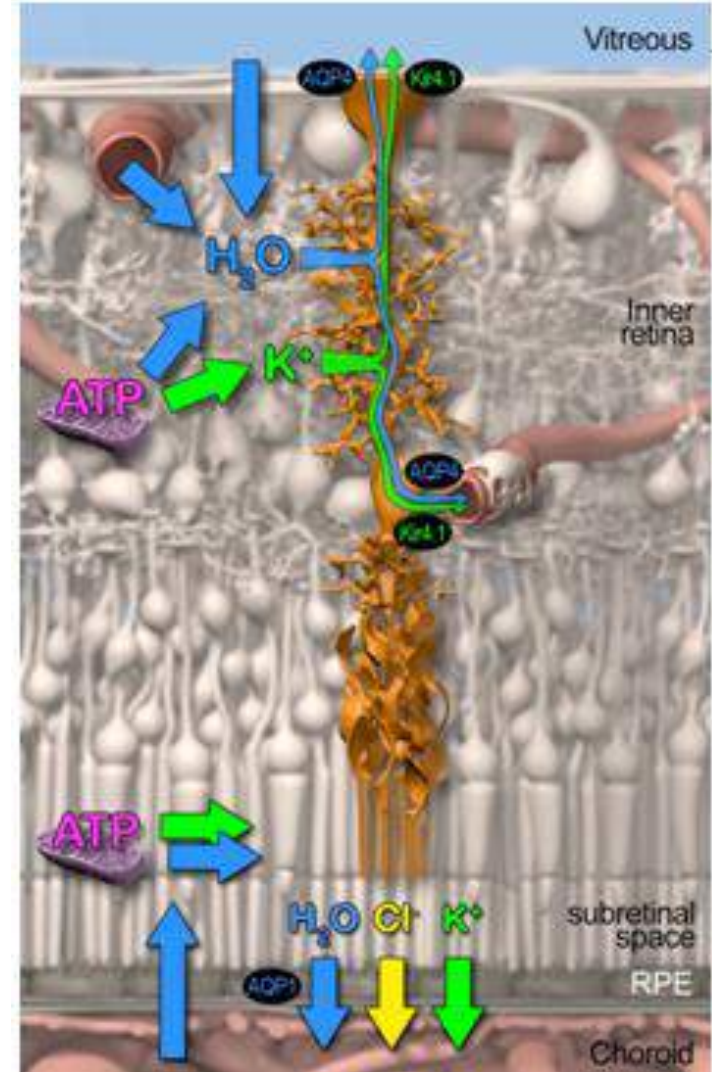
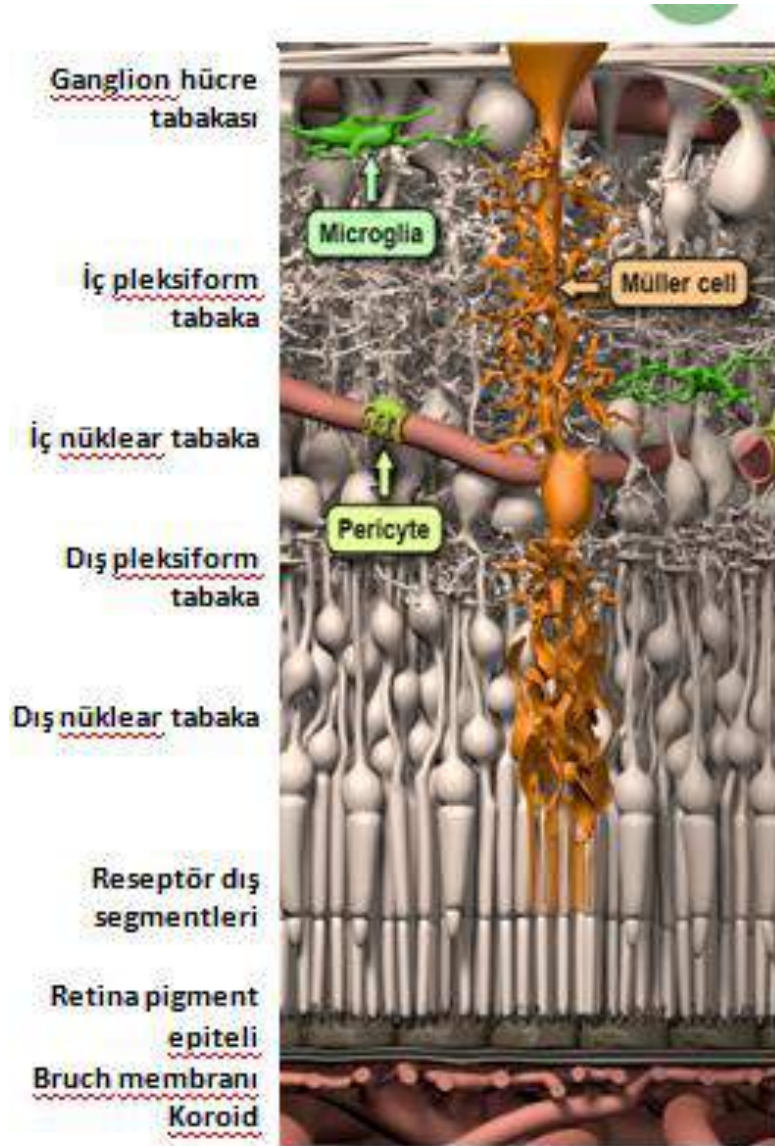




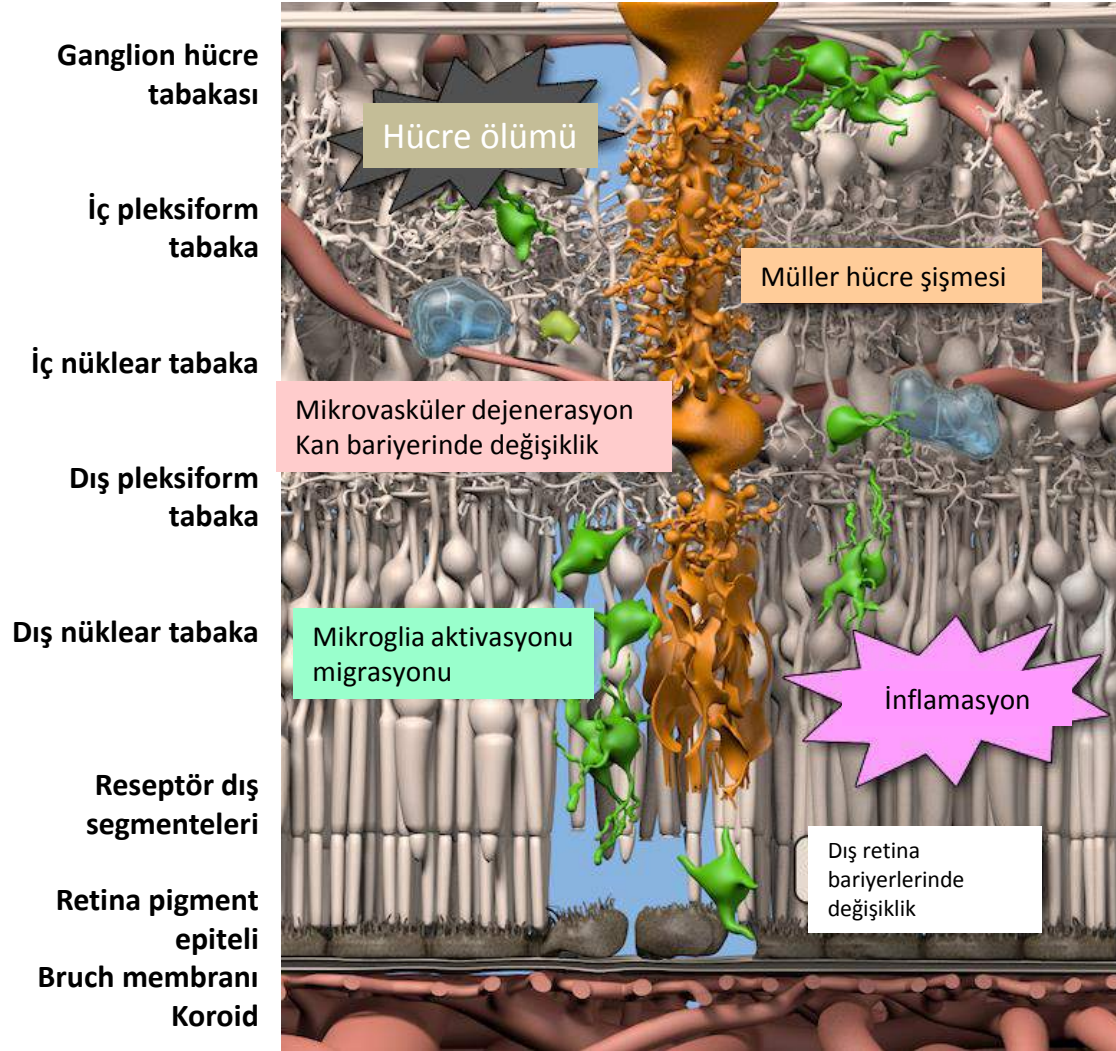
Antonetti DA, N Engl J Med, 2012



# Retinal makroglia: Müller hücreleri



# DMÖ'ye yol açan olaylar



# Sonuç

- DR patogenezi aydınlatmaya yönelik yeni çalışmalar halen devam etmektedir.
- Aydınlatılan her patogenetik mekanizma yeni tedavi alternatifleri yaratmaktadır.
- Nörodejenerasyon geri dönüşümsüz olduğu için yakın gelecekte nöroproteksiyona yönelik tedaviler etkin tedavi yöntemi olacak gibi durmaktadır.



**görmek  
güzeldir**







TEŞEKKÜR  
EDERİM :)





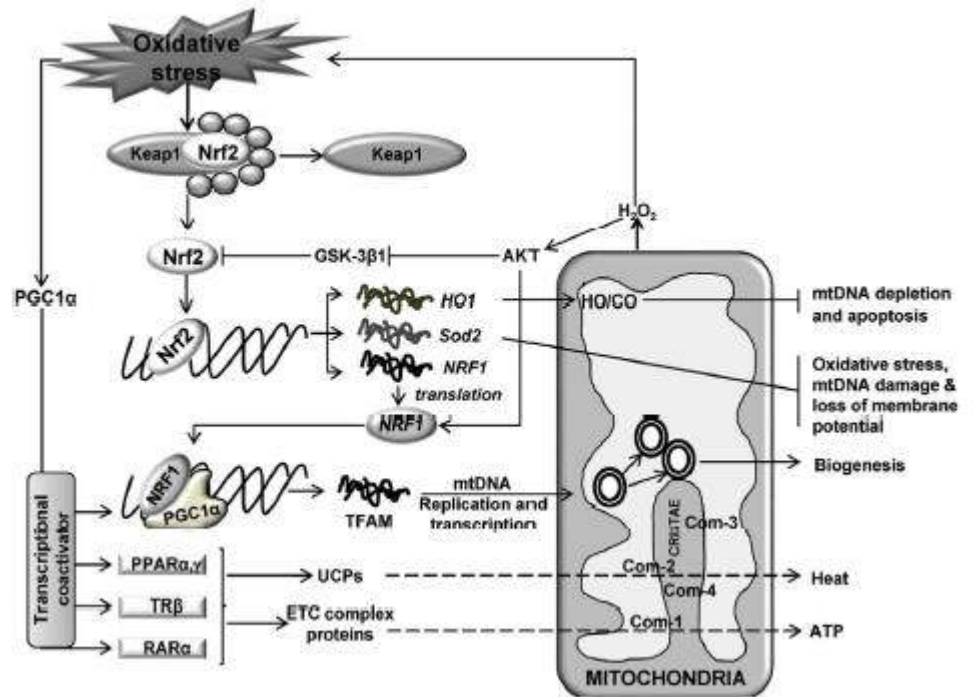
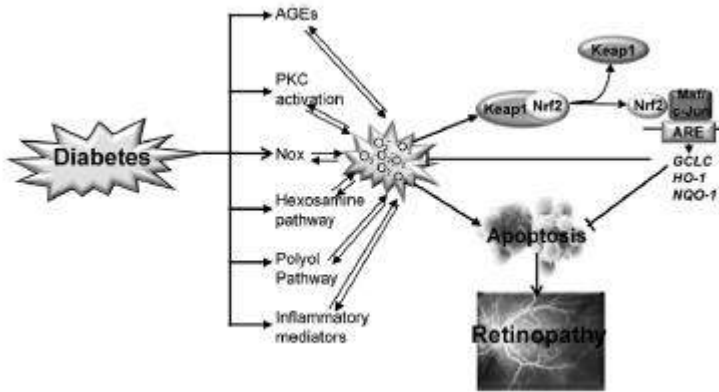


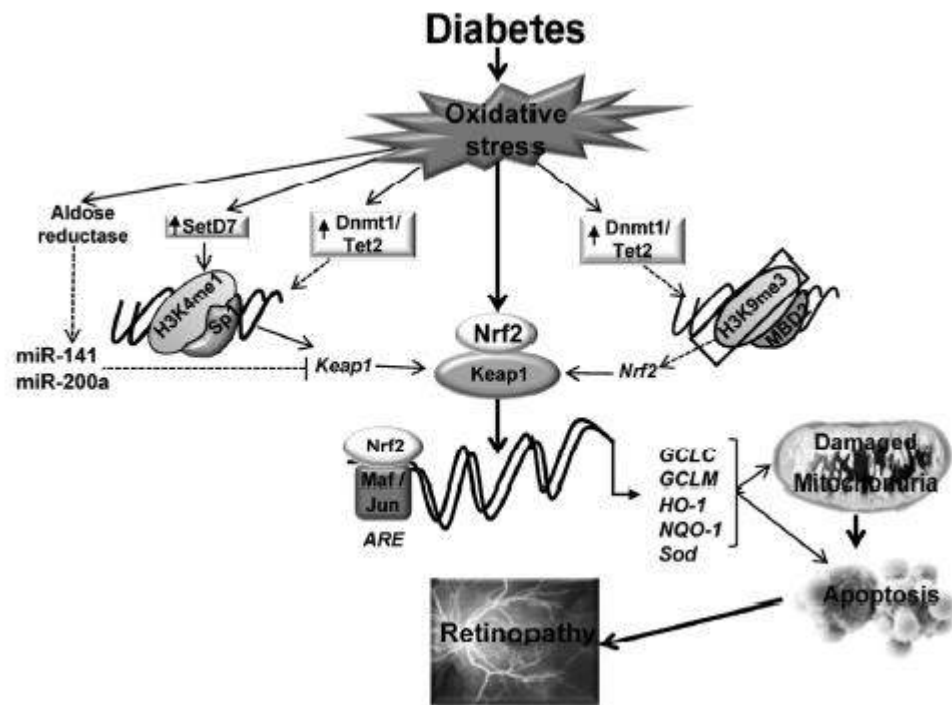
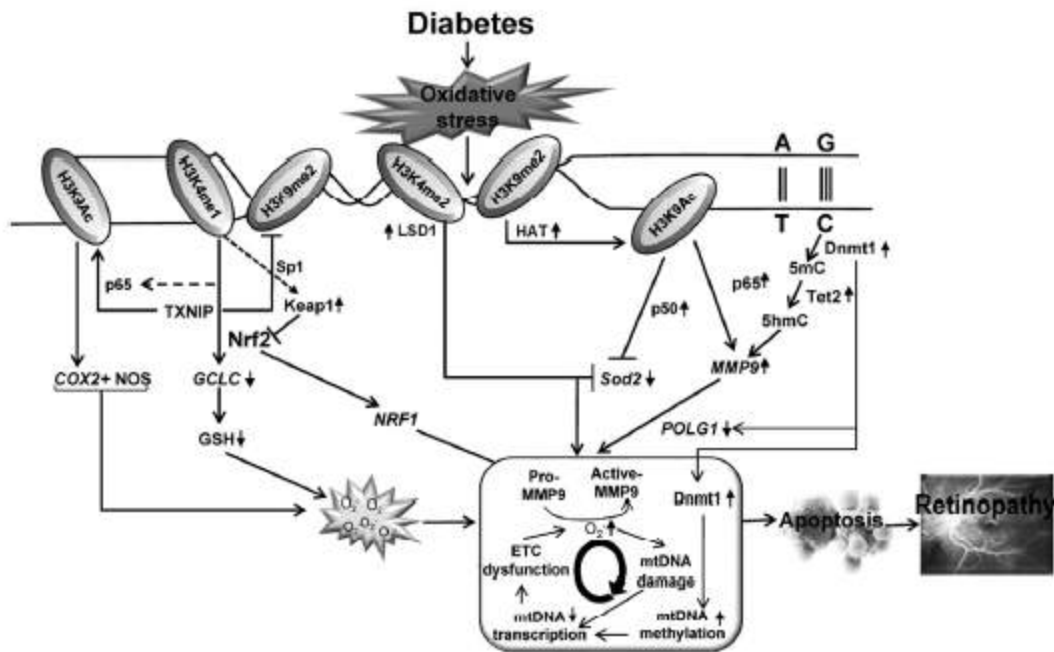
# Oksidatif Stres

- Protein kinaz C (PKC)
- Polyol
- Heksozamin yolları ve
- İleri glikolizasyon son ürünleri (AGE)
  - DR gelişiminden sorumlu dört önemli yoldur ve oksidatif stresi arttırırlar.

# İlaçlar

- Rosiglitazon makuler ödem riskini arttırır.





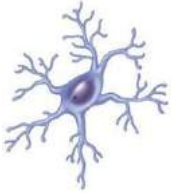
# Nefropati İlişkisi

- Hiperglisemi derecesi ve diyabet süresinden bağımsız olarak DR ve nefropati arasında ilişki olması ortak patogenetik mekanizmayı düşündürür.

# Mikroglia hücreleri ve Müller hücreleri



## Mikroglia hücreleri



- Konak savunmasında, inflamatuvar süreçte ve doku onarımında önemli rolleri olan immün hücreler<sup>1</sup>
- Aktivasyonu nitrik oksid ve çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin salınımına yol açar, sonuçta inflamatuvar mediatörlerin düzeyi artar<sup>2-4</sup>

## Müller hücreleri



- Damarlar ve nöronlar arasında “iletişim” hücreleri
- Nörolojik sinyallerin iletimine katılır<sup>5</sup>
- Müller hücrelerin disfonksiyonu hücre içinde sıvı birikimine ve Müller hücrelerin balonlaşmasına neden olarak hücre içi ödeme sonuçlanır<sup>5-7</sup>

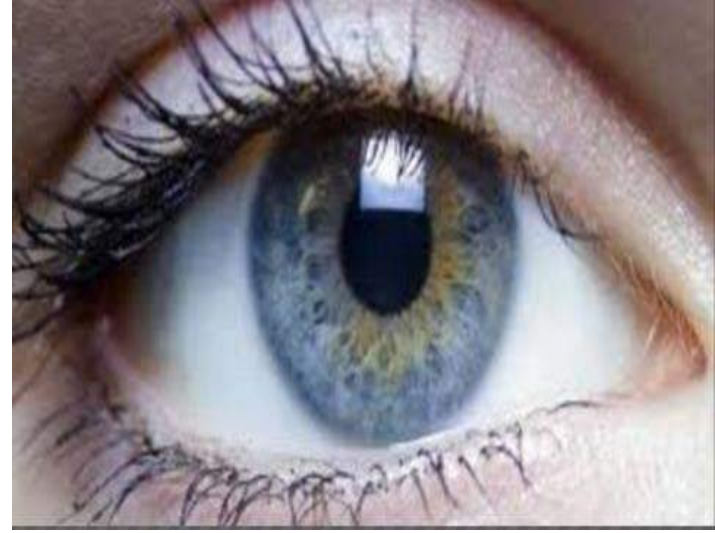
Müller cells are one of the principal locations for intracellular fluid accumulation in patients with ME and this is proposed to be one of the main causes of ME<sup>5,7</sup>

1. Bringmann A, Wiedemann P. *Prog Retinal Eye Res* 2006;25:397–424.  
2. Langmann T. *J Leukocyte Biol* 2007;81:1345–1351.  
3. Chhor V et al. *Brain Behav Immun* 2013;30:70–85.  
4. Santos AM et al. *J Comp Neurol* 2010;518:477–492.

5. Reichenbach A et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:627–636.  
6. Li Q, Puro DG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3109–3116.  
7. Boyer DS. *Retina Today Supplement*; September 2011.

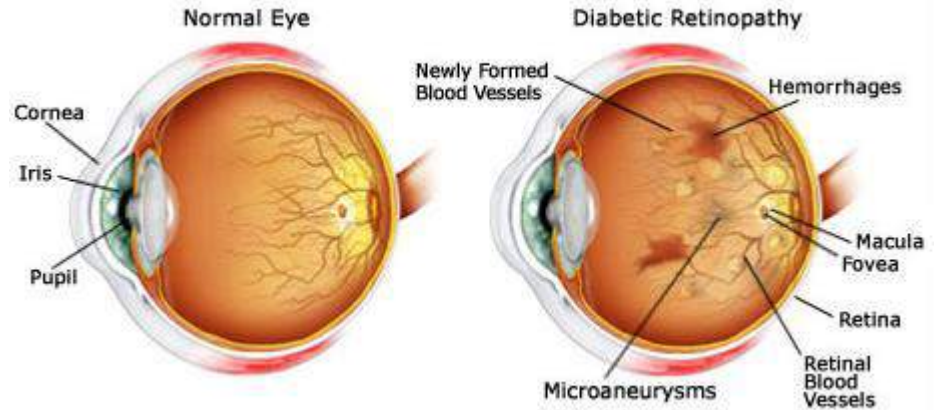
# Patogenez

- Kronik hiperglisemi
  - Retinal kan akımı oto-regülasyonu
  - Sorbitol
  - İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE)
- Retinal mikrotrombüsler
- Büyüme faktörleri
- Karbonik anhidraz
- Etnik faktörler
- İlaçlar
- Nefropati ilişkisi



# Diyabetik Retinopati

- Nonproliferatif retinopati (NPDR)
  - Hafif
  - Orta
  - Ciddi
  - Çok ciddi



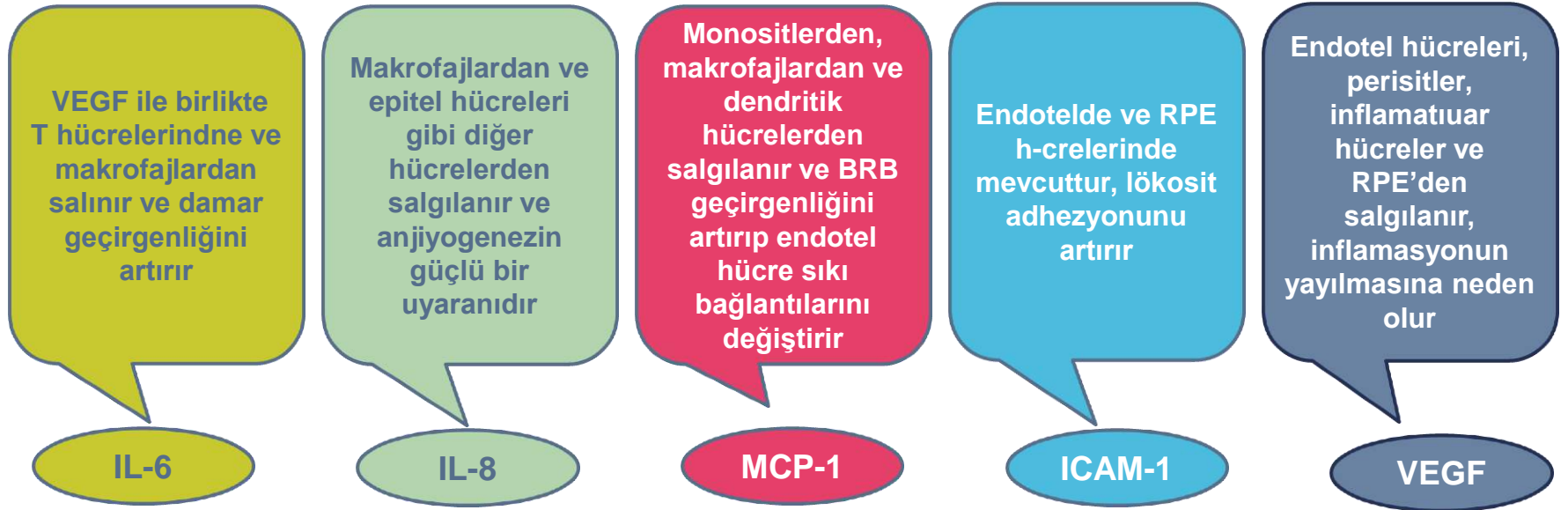
Sinir lif tabakasındaki infarktlar (atılmış pamuk manzarası), intraretinal kanama, sert eksudalar, mikrovasküler anormallikler (mikroanevrizmalar, tıkanmış damarlar, genişlemiş damarlar)





# DMÖ fizyopatolojisinde inflamasyon<sup>1</sup>

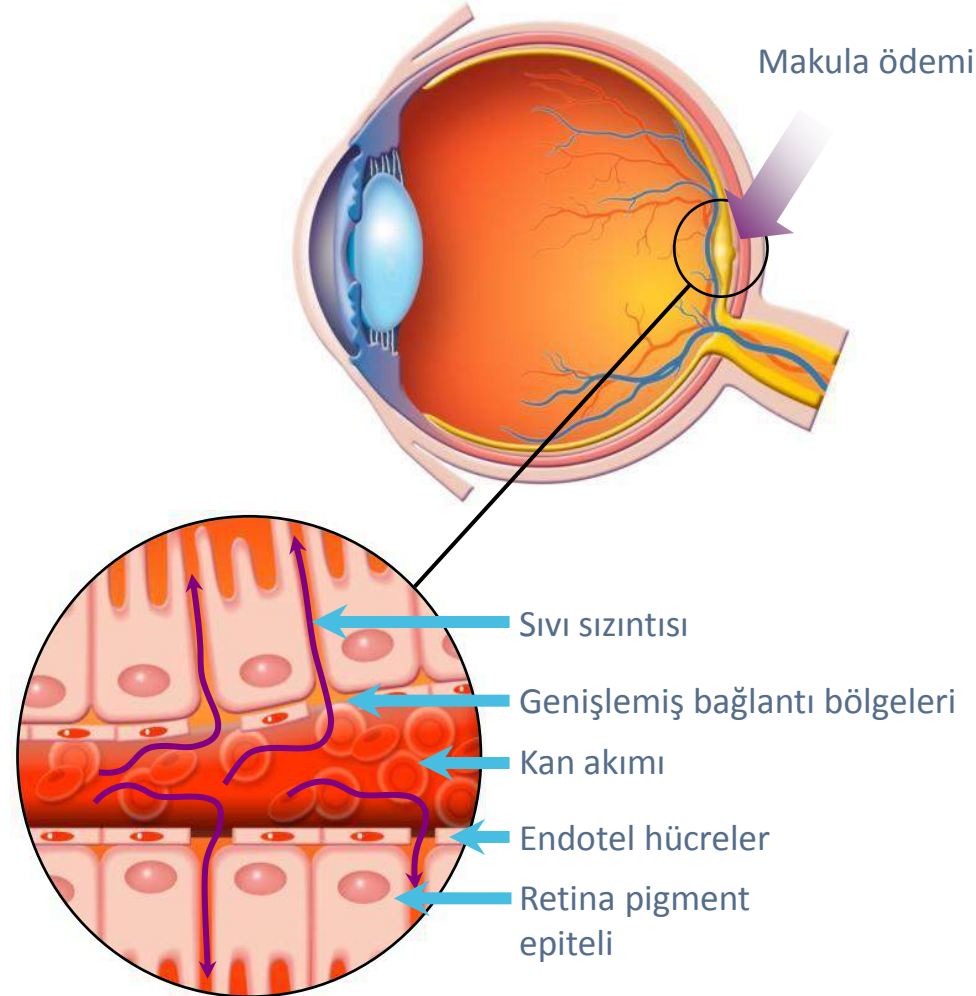
- Diyabet hastalarının vitreus sıvısında inflamatuvar mediatörlerin düzeyleri yüksektir<sup>2,3</sup>

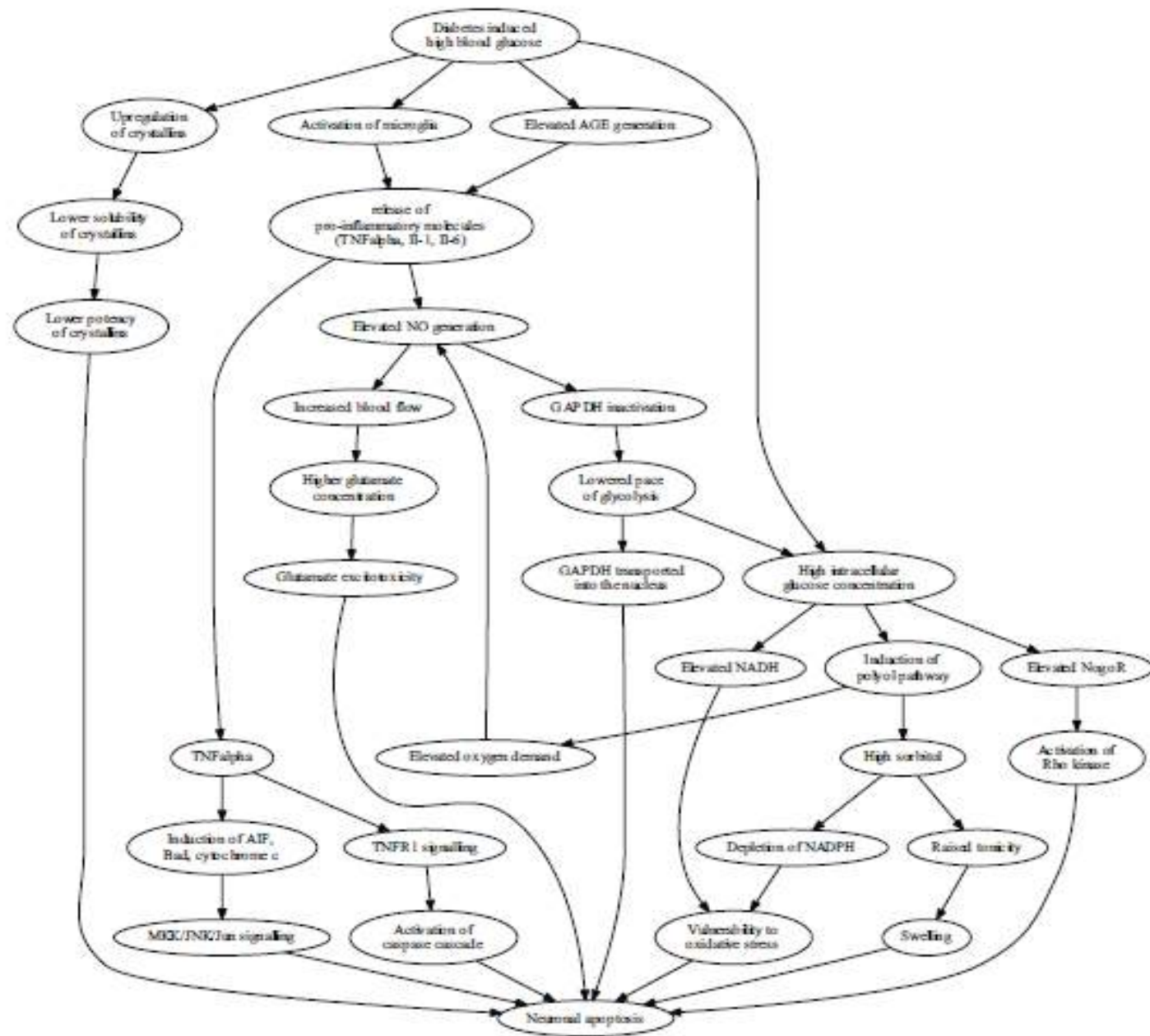


# BRB yıkımı ME'ye yol açar



- Koruyucu BRB'nin yıkımı<sup>1</sup>
- Damar geçirgenliği artışı retinal ekstrasellüler alanı genişletir<sup>1,2</sup>
- Sıvı birikimi sıvı dengesini bozar<sup>2</sup>
- Makula kalınlaşır (ödem)<sup>3</sup>





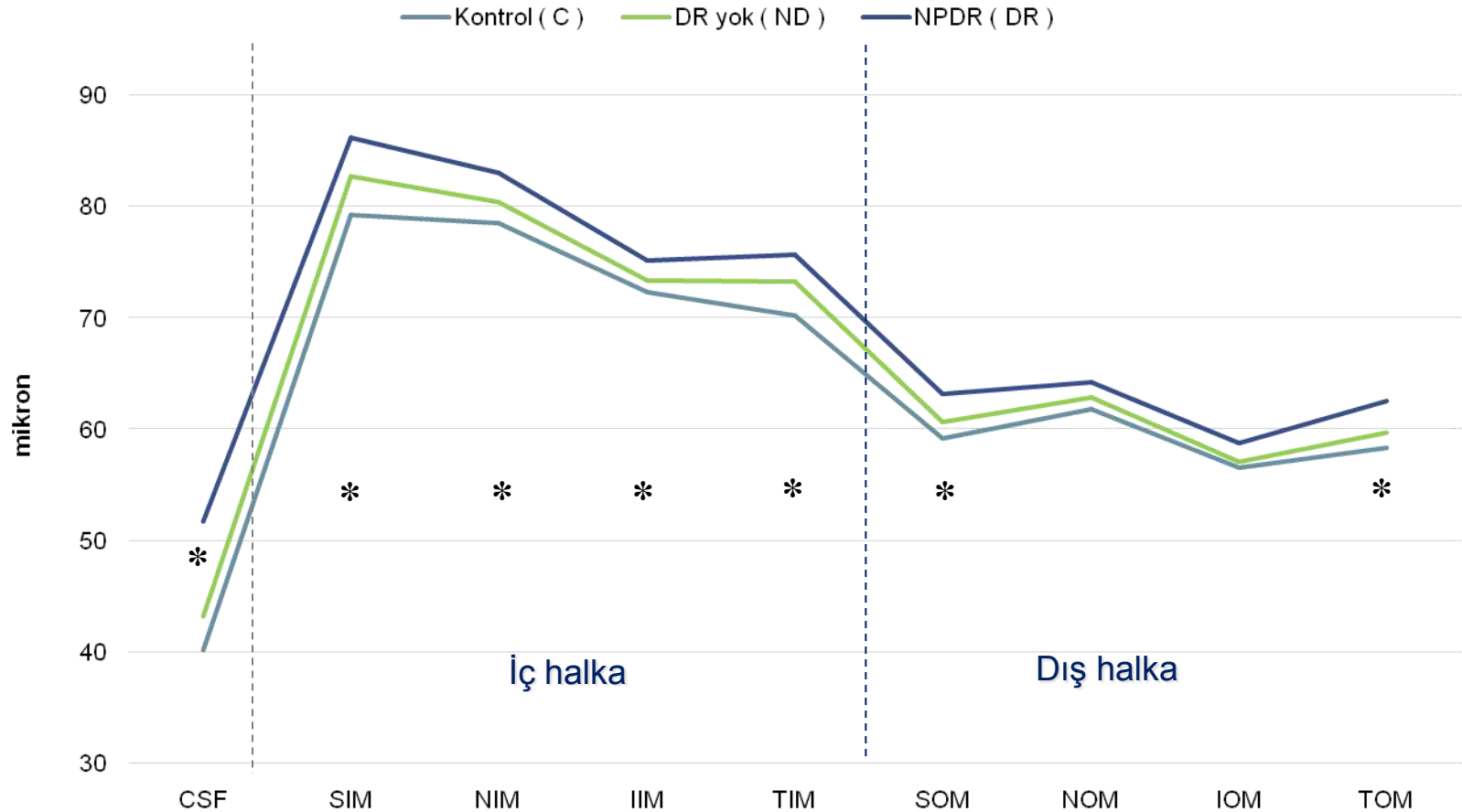
# Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus

Elliott H. Sohn<sup>a,1</sup>, Hille W. van Dijk<sup>b,1</sup>, Chunhua Jiao<sup>a</sup>, Pauline H. B. Kok<sup>b</sup>, Woojin Jeong<sup>a</sup>, Nazli Demirkaya<sup>b</sup>, Allison Garmager<sup>a</sup>, Ferdinand Wit<sup>c</sup>, Murat Kucukcilioglu<sup>a</sup>, Mirjam E. J. van Velthoven<sup>d</sup>, J. Hans DeVries<sup>e</sup>, Robert F. Mullins<sup>a</sup>, Markus H. Kuehn<sup>a</sup>, Reinier Otto Schlingemann<sup>b</sup>, Milan Sonka<sup>f,g</sup>, Frank D. Verbraak<sup>b,h</sup>, and Michael David Abramoff<sup>a,f,g,i,j,2</sup>

<sup>a</sup>Stephen A. Wynn Institute for Vision Research, Department of Ophthalmology, University of Iowa, Iowa City, IA 52242; <sup>b</sup>Department of Ophthalmology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; <sup>c</sup>Department of Global Health, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; <sup>d</sup>Oogziekenhuis Rotterdam, 3011 BH Rotterdam, The Netherlands; <sup>e</sup>Department of Endocrinology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; <sup>f</sup>Iowa Institute for Biomedical Imaging, University of Iowa, Iowa City, IA 52242; <sup>g</sup>Department of Electrical and Computer Engineering, University of Iowa, Iowa City, IA 52242; <sup>h</sup>Department of Biomedical Engineering and Physics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; <sup>i</sup>Iowa City VA Health Care System, Iowa City, IA 52246; and <sup>j</sup>Department of Biomedical Engineering, University of Iowa, Iowa City, IA 52242

Edited by Artur V. Cideciyan, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, and accepted by the Editorial Board March 23, 2016 (received for review December 17, 2015)

# Müller hücre aktivasyonu

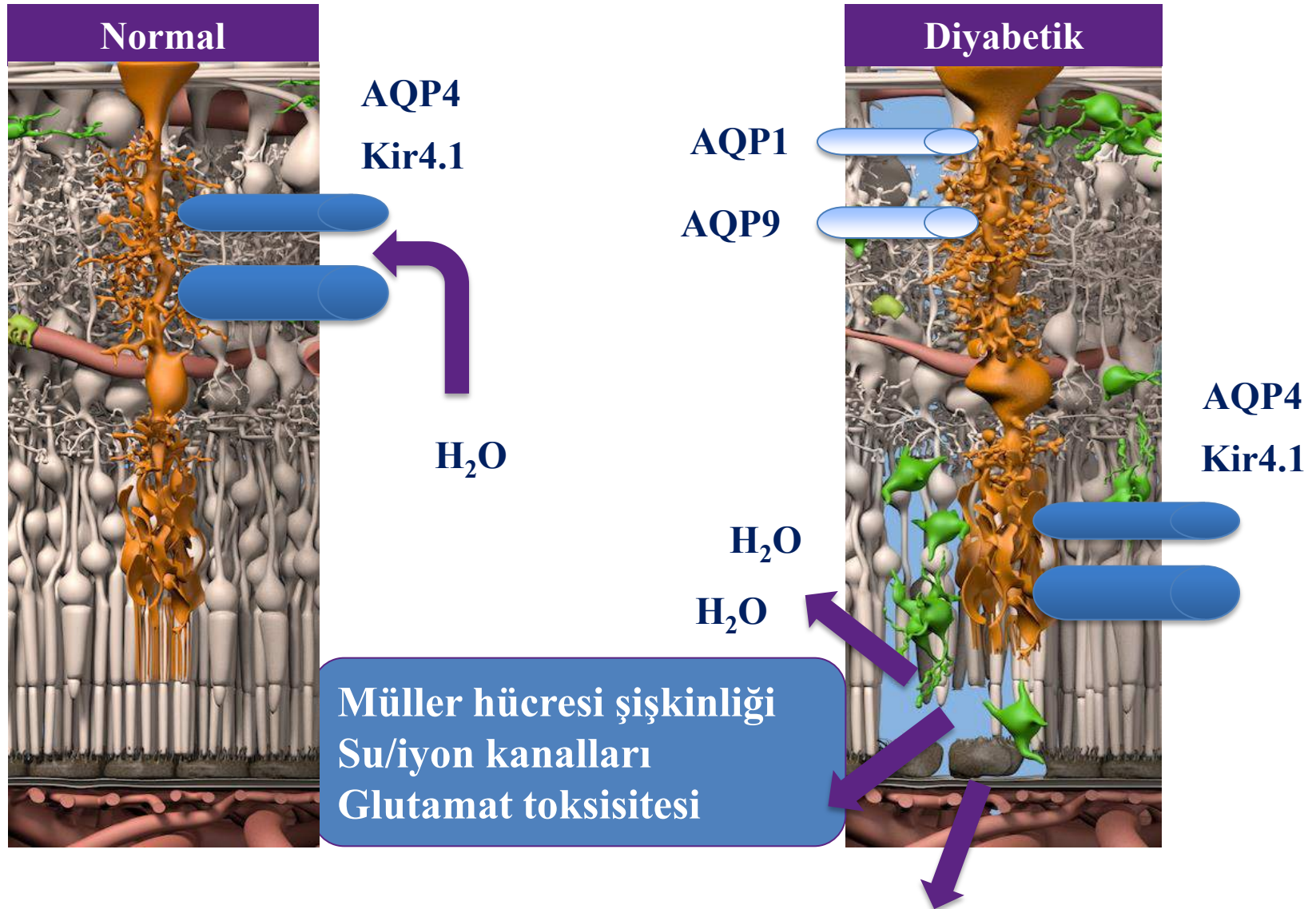


\* $p < 0.05$  of C to DR

- Erken retinopatisi olan ve olmayan diyabet hastalarında iç nükleer tabaka kalınlığında artış (tüm ETDRS sektörlerinde)
- Müller hücre aktivasyonunun bir bulgusu (iç nükleer tabaka hücresi ile en çok ilişkili)

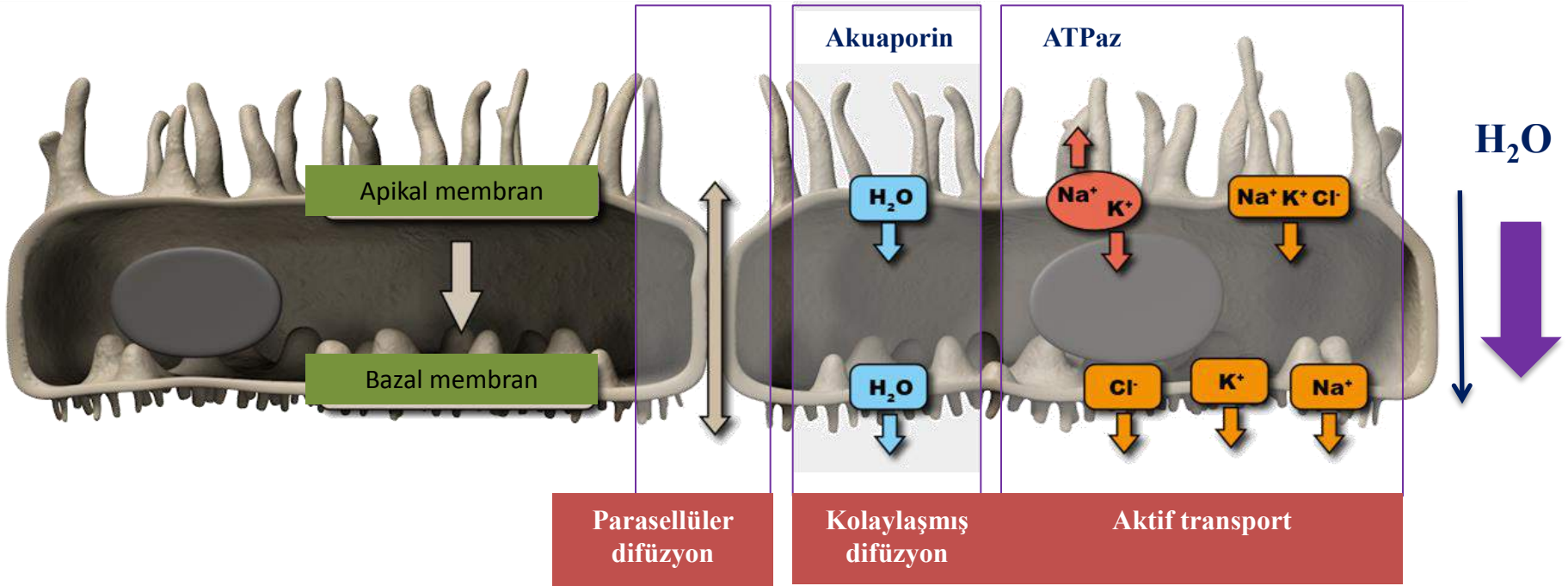


# Drenaj mekanizmalarında değişiklik: Retina Müller glia hücrelerinde sıvı çıkışı



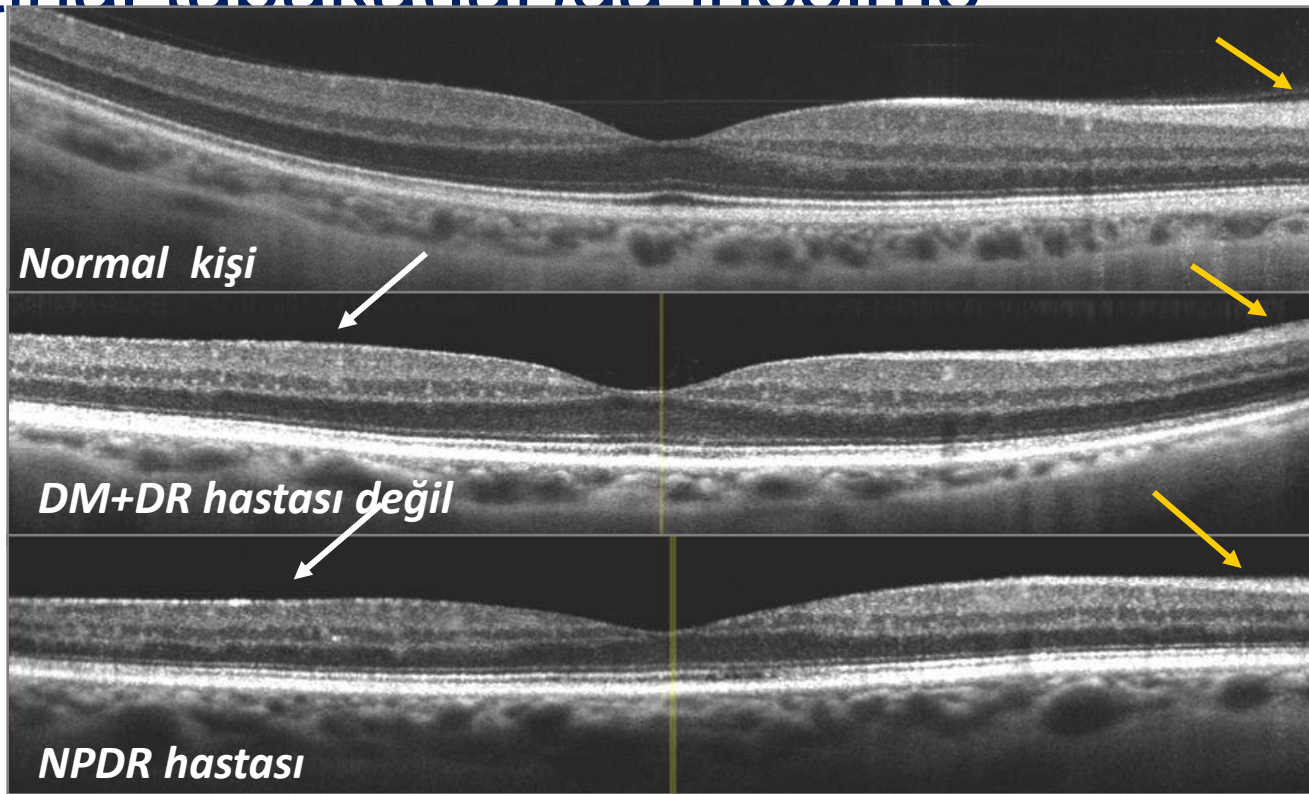
# Hidro-iyonik drenaj mekanizmaları

## Retina pigment epiteli



# Nöronal hücreler

- Hücre kaybı (başlıca apoptosis yoluyla)<sup>1</sup>
- Retinal tabaka(lar)da incelme<sup>2</sup>



Normal birey, retinopatisi olmayan diyabet hastası ve hafif NPDR olan diyabet hastasının makulada spectral domain OCT linear taramaları. Oklar normal kişilere karşılık diyabette retina sinir lifi tabakasında progresif incelme gösterir<sup>3</sup>



# 53. ULUSAL DİYABET KONGRESİ

KARDİYOMETABOLİK HASTALIKLAR SEMPOZYUMU  
(HİPERTANSİYON / DİSLİPİDEMİ / OBEZİTE)  
DİYABETTE YENİ TEKNOLOJİLER SEMPOZYUMU  
İNSÜLİN ÇALIŞTAYI



TÜRKİYE DİYABET VAKFI



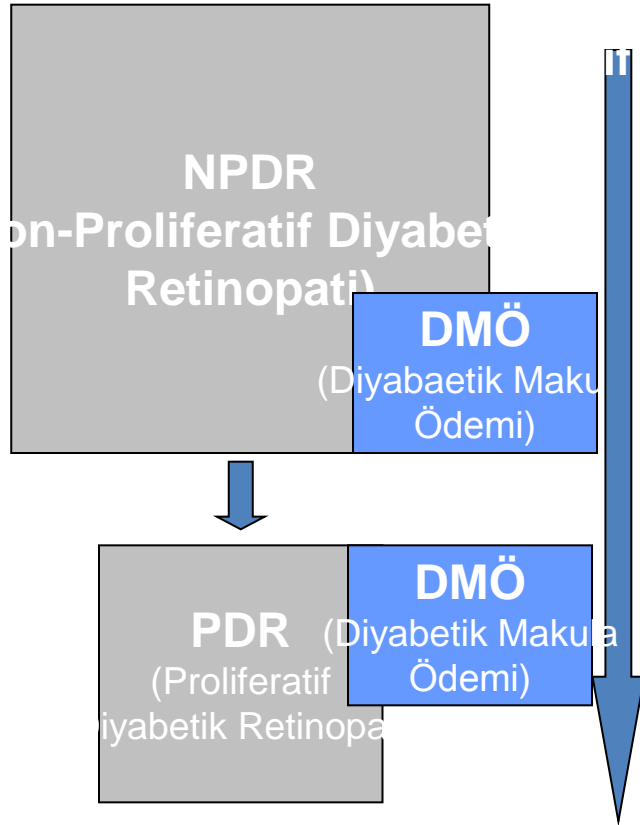
TÜRK DİYABET CEMİYETİ

**ELEXUS HOTEL**  
**19 - 23 NİSAN 2017**  
**GİRNE - K.K.T.C.**

## Retinopati Patogenezinde Son Durum

**Doç. Dr. Mine Adaş**  
**SBÜ Okmeydanı SUAM**

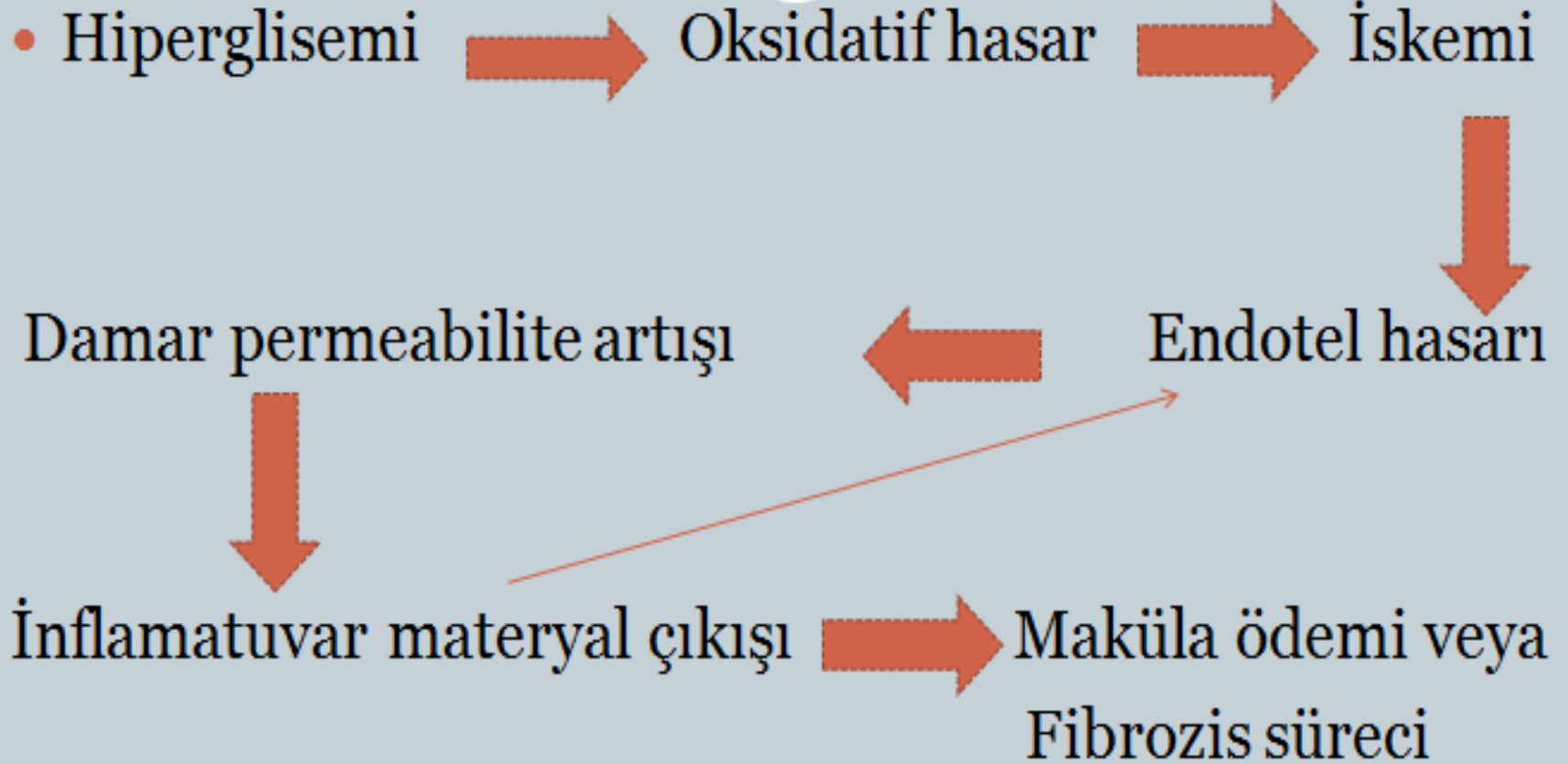




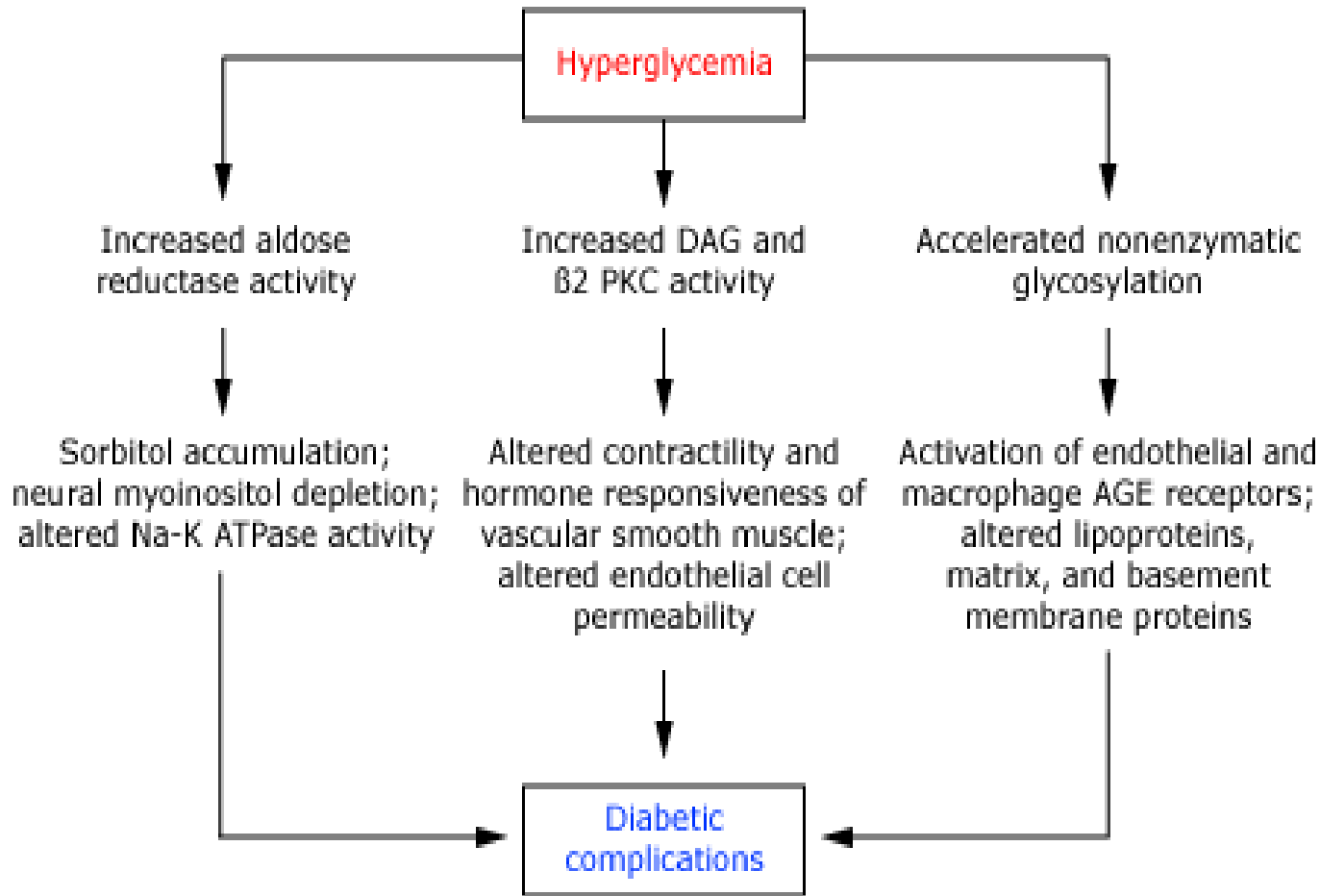
- Mikroanevrizmalar
- Mikroanevrizmalar, hemoraji, sert eksüda ve pamuk yünü benekleri (cotton-wool spots)
- Venöz anomaliler (tespikleşme, kıvrımlaşma, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA), artmış hemoraji ve eksüdasyon

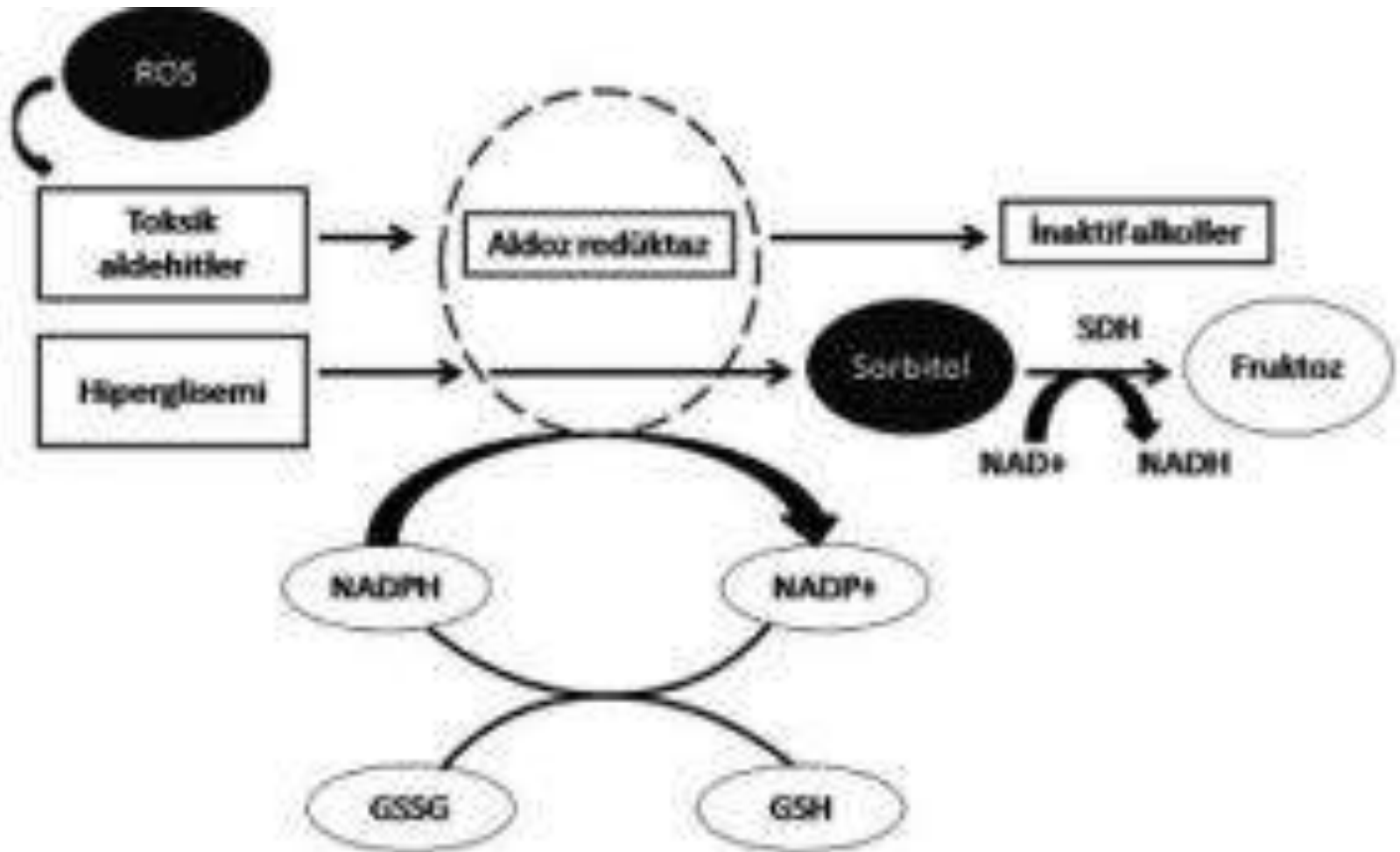


# Retinopati Patogenezi



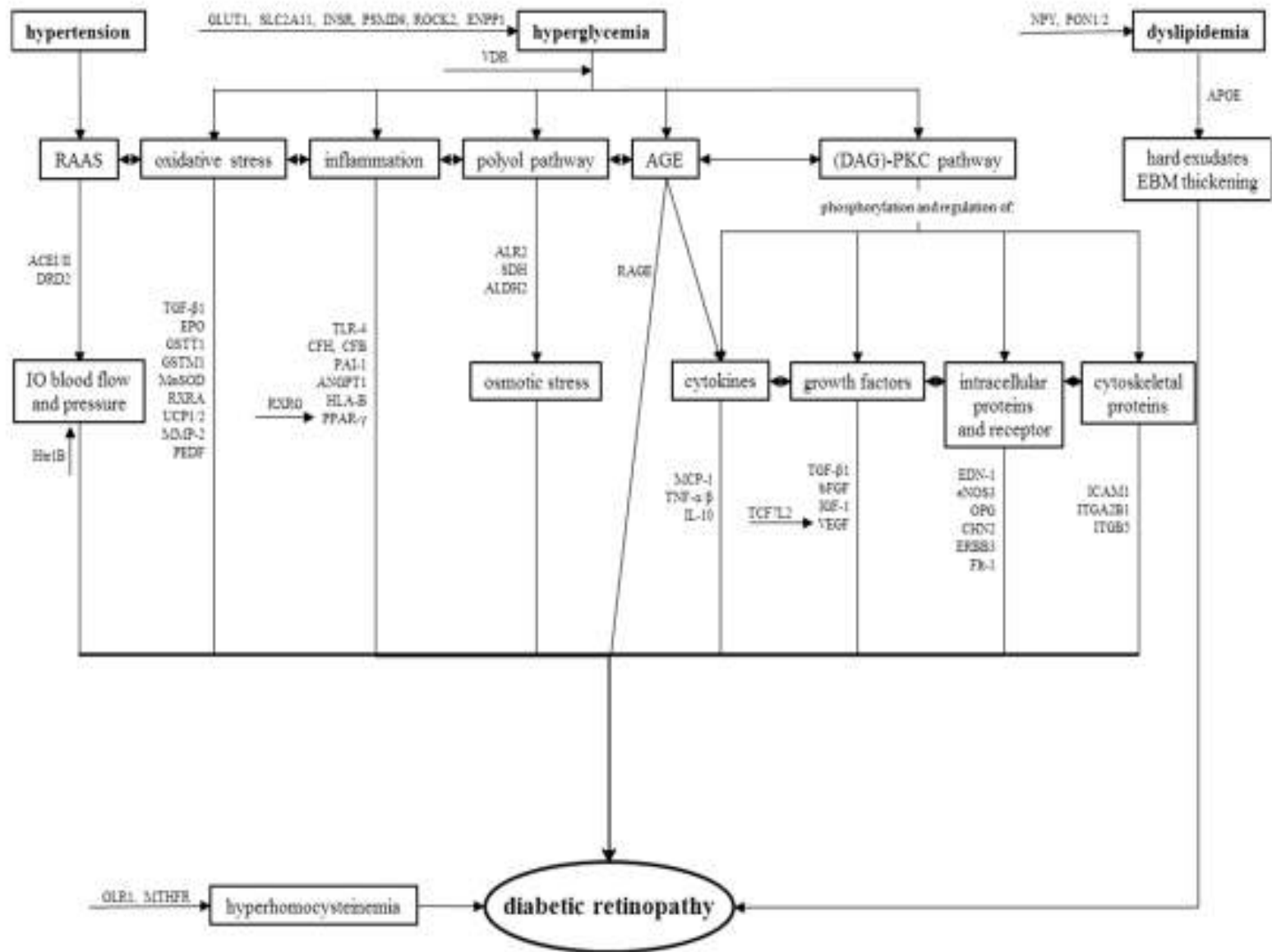
# Hiperglisemiye bağlı vasküler komplikasyonların mekanizması





# Genetik Faktörler

- Trombosit membran glikoprotein Ia/IIa (alfa-2, beta-1 integrin ) reseptörü kollagen için polimorfizmi
- BgL LL polimorfizmi retinopati riskini arttırır.
- Bu polimorfizm olan trombositler kollajen ile daha kolay etkileşir.



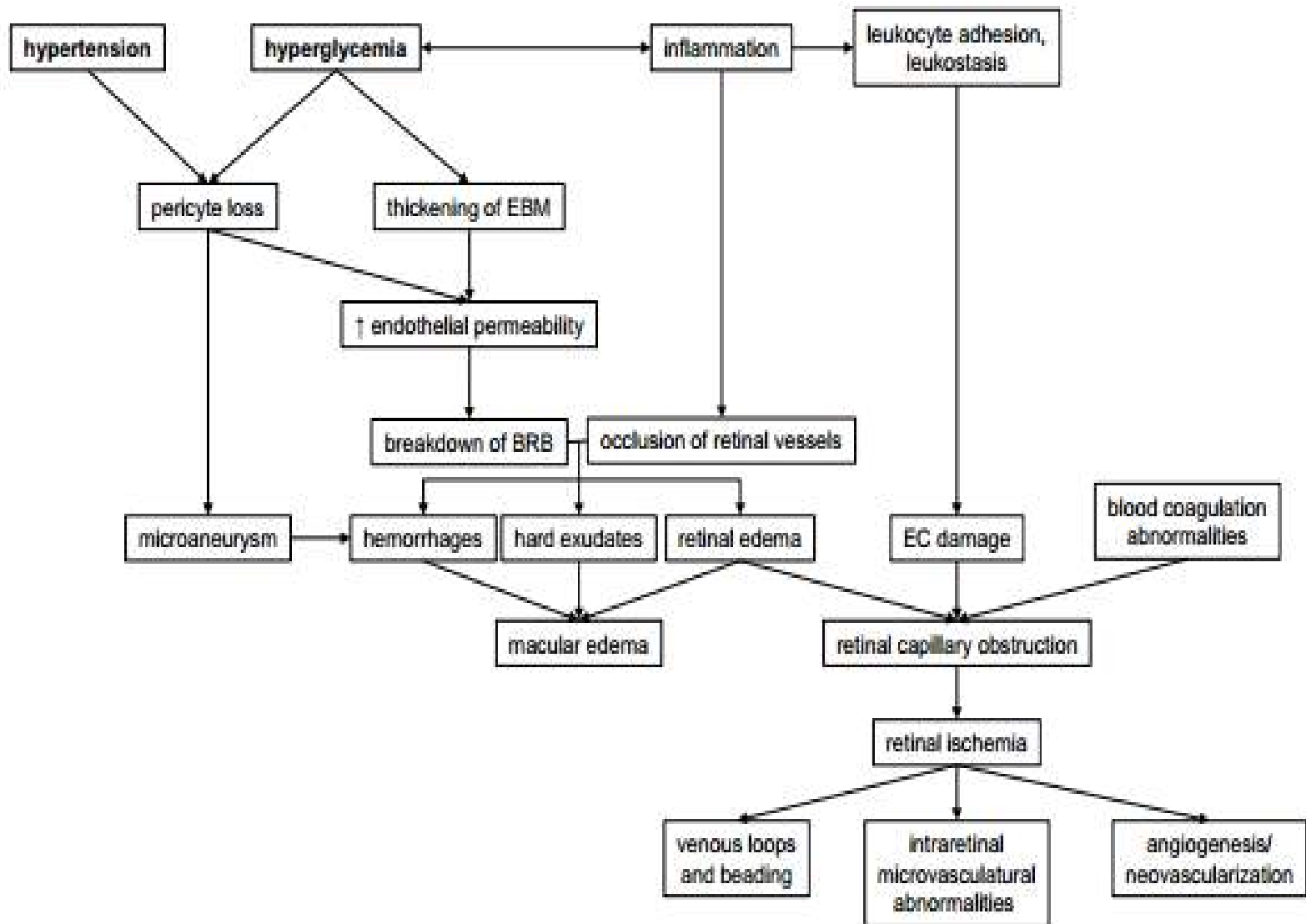
# İnflamasyon hücre içi ve hücre dışı sıvıya yol açar<sup>1-12</sup>



1. Jousseaume AM. Chapter 19.3. In: Retinal Vascular Disease. Springer, 2007.
2. Ciulla TA *et al.* *Diabetes Care* 2003;26:2653–2664
3. Rangasamy S *et al.* *Middle East African J* 2012;19:52–59.
4. Wenick AS, Bressler NM. *Middle East African J* 2012;19:4–12.
5. Reichenbach A *et al.* *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:627–636.
6. Funatsu H *et al.* *Ophthalmology* 2009;116:73–79.

7. Sohn HJ *et al.* *Ophthalmology* 2011;118:686–694.
8. Pannicke T *et al.* *Diabetes* 2006;55:633–699.
9. Bringmann A, Weidemann P. *Ophthalmologica* 2012;227:1–19.
10. Wang *et al.* *J Neuroinflamm* 2011;8:173.
11. Cukras C *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3865–3874.
12. Ehrlich R *et al.* *Acta Ophthalmol* 2010;88:279–291.





# Karbonik anhidraz

- PDR de vitroz sıvısa karbonik anhidraz miktarı artmıştır.
- İntravitreal karbonik anhidraz injeksiyonunun PH'yı arttırarak vazoaaktif bir madde olan bradikinin aktivasyonuna neden olup retinal vasküler permeabilite arttırır.



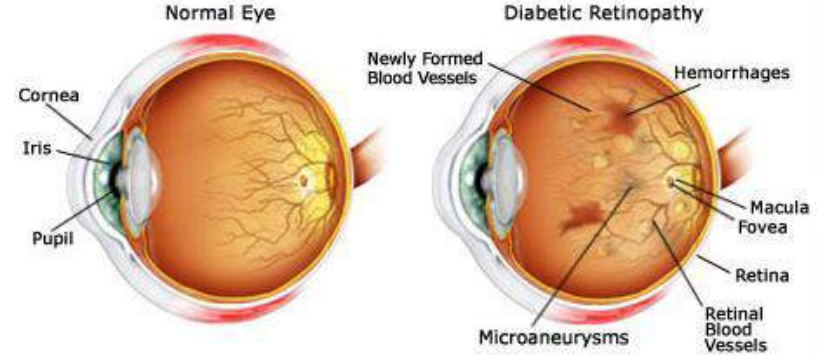


- Her **11 kişiden 1'i** diyabetik.
- 2040 yılında her **10 kişiden 1'i** diyabetik olması beklenmekte.
- Her **15 kişiden 1'inde bozulmuş glukoz intoleransı** var.
- Her **2 diyabetliden 1'i** hastalığını bilmemekte. Bu da **193 milyon kişi** demek.
- Her **6 saniyede 1** diyabete bağlı ölüm gerçekleşmekte. Bu da **5 milyon kişi** demek.
- **7 doğumdan 1'i** gestasyonel diyabetten etkilenmekte.

- [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org), 2015

# Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

- Nonproliferatif retinopati (NPDR)
  - Hafif
  - Orta
  - Ciddi
  - Çok ciddi



## Mikronevrizmalar

Eksüdatif Değişiklikler (Lipoprotein kaçağı [sert eksüda] ve kan [nokta kanama]) maküler ödeme yol açar.

İskemik değişiklikler (sinir lif tabakasındaki infarktlar [atılmış pamuk manzarası])

Kollateraller (intraretinal mikrovasküler anormallikler)

Venül dilatasyonu (venöz boncuklanma)



# Retinopati Patogenezinde Son Durum

Doç. Dr. Mine Adaş  
SBÜ Okmeydanı SUAM

**53. ULUSAL DİYABET KONGRESİ**

KARDİYOMETABOLİK HASTALIKLAR SEMPOZYUMU  
(HİPERTANSİYON / DİSLİPİDEMİ / OBEZİTE)  
DİYABETTE YENİ TEKNOLOJİLER SEMPOZYUMU  
İNSÜLİN ÇALIŞTAYI

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI**  
**TÜRK DİYABET CEMİYETİ**

**ELEXUS HOTEL**  
**19 - 23 NİSAN 2017**  
**GİRNE - K.K.T.C.**

# Patogenez

- Mikroanevrizma → Retinal perisit ve mikrovasküler hücre ölümü nedeni ile bazal membran fonksiyonları bozulması sonucu oluşur.
- Sert eksuda → Lipid ve proteinden zengin materyalin damar dışına çıkışı

# Patogenez

Alev şeklinde veya noktasal kanamalar →  
İntraluminal hücre proliferasyonu, trombosit  
fonksiyon bozukluğu, eritrosit agregasyonu,  
yüksek plazma fibrinojen düzeyleri vasküler  
tıkanma ve rüptüre neden olur.

Atılmış pamuk manzarası / yumuşak eksuda →  
Tıkanıklık sonrası oluşan intraretinal infarktlar.



# Protein Kinaz C Aktivasyonu

- Vasküler geçirgenlik artar.
- NO yapımı bozular.
- Damar duvarına lökosit adezyonu artar.
- Kan akımı etkilenir.
- PKC- $\beta$  inhibitörü ruboksitaurin retinal kan akımını arttırır.
- VEGF ve endotelin, PKC yi aktifler.
- PKC, MAPK ve NF-kB yi etkiler.

# Anatomik Bozukluklar

**Perisit kaybı:**

Aldoz redüktaz yolu  
PDGF- $\beta$

**Kapiller bazal membran kalınlaşması:**

Aldoz redüktaz  
Sorbitol  
Glikasyon

**Mikroanevrizma:**

Perisit kaybı

**Kapiller asellülarite**

**Kan-retina bariyerinin bozulması:**

ZO-1  
Occludin  
VEGF  
Kallikrein-kinin sistemi

**Figure 1** Effects of hyperglycemia (HG) on biochemical pathways and inflammation in diabetic retinopathy (DR) pathogenesis. In the HG condition, metabolic abnormalities secondary to hyperglycemia contribute to neuroglial alterations that can lead to neurodegeneration and dysfunction. Increased oxidative stress can promote NF- $\kappa$ B and hypoxia-inducible factor (HIF)-1 activation. In addition, increased activity of proinflammatory cytokine, chemokine, and adhesion molecule can result in tight junction degradation and acellular capillary formation. Leukostasis contributes to capillary occlusion and can lead to retinal ischemia. Diabetes-induced macular edema, and neovascularization, all significant pathological events in DR. The **orange boxes** represent stages leading to the development of retinal vascular lesions; **green boxes**, pathological and clinical stages leading to vision loss in DR.

# Retinal Kan Akımının Otoregölasyonu

- Kronik hiperglisemi retinal kan akımını arttırır.
- Ortalama arteryel basınç %40 artıncaya kadar retinal kan akımı sabit kalır.
- Hiperglisemi varlığında bu otoregölasyon bozular.
- Retinal kan akımı artışının retinal kan damarları üzerinde oluşturduğu stres vazoaktif madde yapımını, vasküler kaçağı tetikler. Retina dışında sıvı birikimi maküler ödeme neden olur.

# İnflamatuvar mediatörler

- **IL-6:** VEGF ile birlikte T hücreleri ve makrofajlardan salınır, damar geçirgenliğini artırır.
- **IL-8:** Makrofaj ve epitel hücrelerinden salgılanır, angiogenezi uyarır.
- **MCP-1:** Monosit, makrofaj, dendritik hücrelerden salınır. BRB geçirgenliğini artırır, endotel hücre sıkı bağlantılarını etkiler.
- **ICAM-1:** Endotel ve RPE hücrelerinde mevcuttur. Lökosit adhezyonunu artırır.
- **VEGF:** Endotel hücreleri, perisitler, inflamatuvar hücreler, RPE den salınır. İnflamasyonun yayılmasına neden olur.

# Retinal Mikrotrombüs

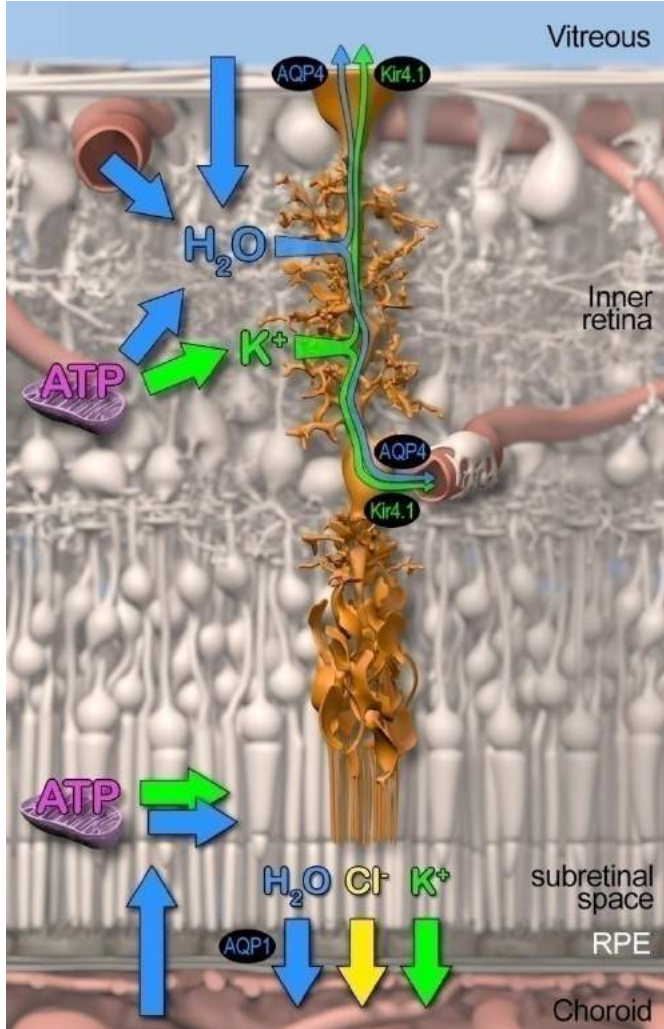
- Mikrotrombüsler retinal kapillerde oklüzyon ve kaçağa neden olurlar.
- Retinal vasküler endotele lökosit adezyon artışı DR de en erken bulgudur ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur.
- Endotel bütünlüğün bozulması retinal iskemiye neden olarak IGF-1, PDGF, FGF ve VEGF salınımına yol açar.

# Retinal makroglia: Müller hücreleri

Cell Biology of the Müller Cell  
Andreas Reichenbach, Andreas Bringmann

Chapter

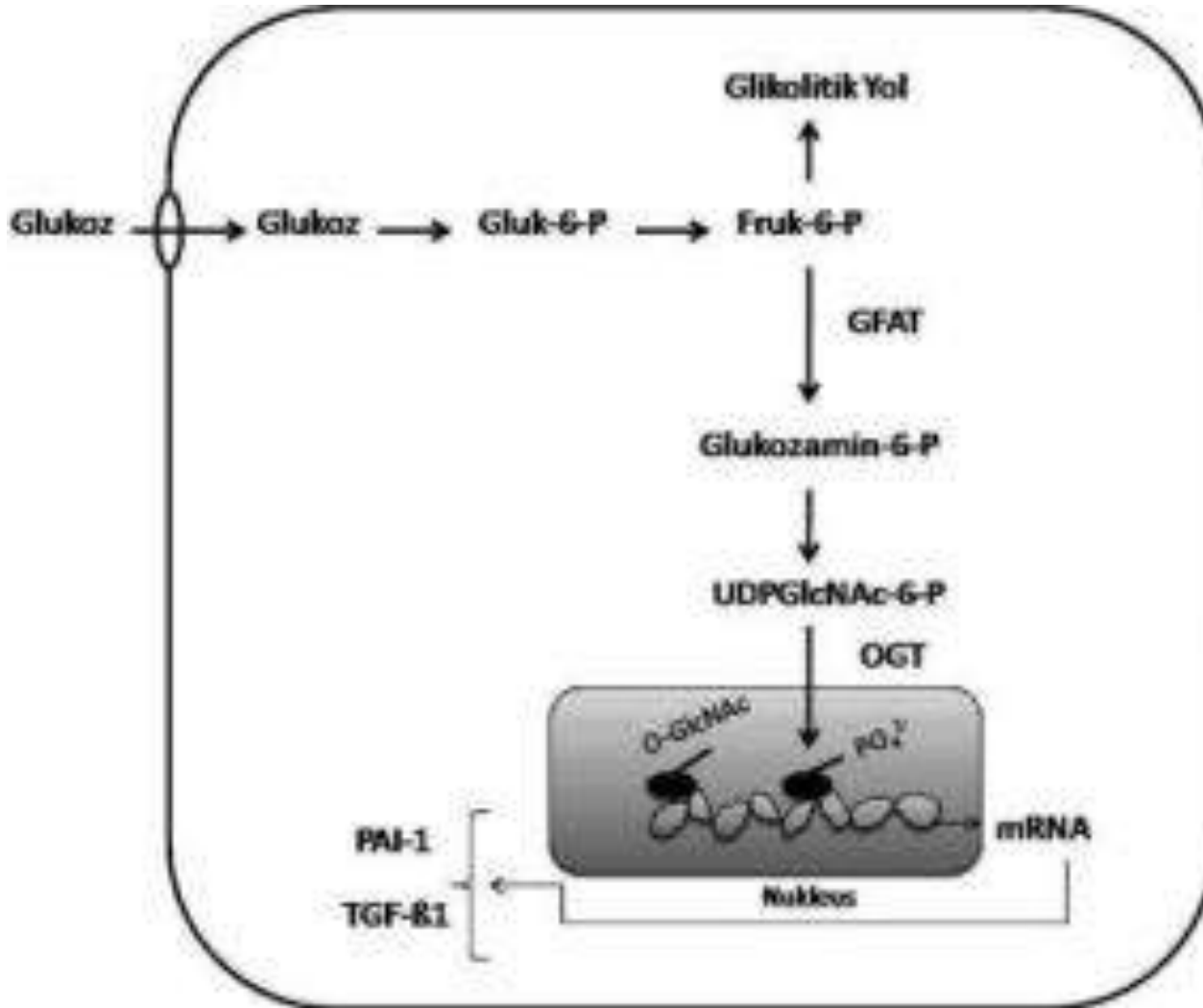
17



- Damarlar ve nöronlar arasında “iletişim” hücreleri<sup>1–4</sup>
  - GFAP ve AQP4 up-regülasyonu
  - Apoptosisten ziyade daha çok hipertrofi
  - BRB’de rolü (güçlendirir/bozar)
  - VEGF artışı/PEDF azalması
  - MMP sekresyonu

AQP: aquaporin;  
GFAP: glial fibriller asidik protein;  
MMP: matriks metalloproteinaz.

# Heksozamin Yolağında Artış





# Vasküler Geçirgenlik Artışı

- VEGF
- Kallikrein → Bradikinin reseptör aktivasyonu yapar. Kallikrein inhibitörleri hayvan deneylerinde etkili bulunmuş.
- Urökinaz plazminojen aktivatör
- MMP-2 ve 9
- Perisit kaybı → PDGF- $\beta$  ablasyonu

Target	Effect on gene regulation	Model
<b>Histone modifications</b>		
<i>Sox2</i>	Increased H4K20me3, acetyl H3K9, and decreased methyl H3K4 at the promoter/enhancer	Retina & retinal endothelial cells
<i>MMP-9</i>	Decreased H3K9me2 and increased acetyl H3K9 at the promoter	Retina & retinal endothelial cells
<i>Gclc</i>	Decreased H3K4me3 and H3K4me1 at <i>GCLC-ARE</i>	Retina & retinal endothelial cells
<i>Cox2</i>	Increased H3K9 acetylation at promoter	Retina & retinal endothelial cells
<i>Keap-1</i>	Increased H3K4me1	Retina & retinal endothelial cells
<b>DNA methylation</b>		
<i>MMP-9</i>	Increased DNA methylation-hydroxymethylation	Retina & retinal endothelial cells
<i>Polg 1</i>	Hypermethylation	Retina & retinal endothelial cells
<i>mtDNA</i>	Hypermethylation	Retina & retinal endothelial cells
<b>Micro RNAs</b>		
<i>VEGF</i>	Decreased levels of miR-126, -200b	Retina & retinal endothelial cells
<i>Sirt1</i>	Increased levels of miR-23b-3p, miR-195	Retina & retinal endothelial cells
<i>NF-κB</i>	Upregulation of miR-146	Retina & retinal endothelial cells
<i>PKR associated protein X</i>	Upregulation of miR-29b	Retina

