

RETİNA VASKÜLER HASTALIKLARININ FİZYOPATOLOJİSİ

Retinal Hastalıkların Patogenezinde Hipoksi ve Enflamasyon

Hypoxia and Inflammation in the Pathogenesis of Retinal Diseases

Ümit Übeyt İNAN¹

ÖZ

Retinanın damarsal hastalıklarının etyopatogenezinde kompleks mekanizmalar iç içe geçmiş dişliler gibi görev yapmaktadır. Bu mekanizmaların önemli bir kısmı aydınlatılmış olmakla beraber katkısı hala çalışılanlar da mevcuttur. Bunlardan önemli iki tanesi enflamasyon ve hipoksidir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogenezinde yer aldığı düşünülen hipoksi özellikle prematürite retinopatisi, vasküler tıkanıklıklar ve diabetik retinopati gibi damarsal retina hastalıklarının kritik klinopatolojik bulgularının ortaya çıkmasında en önemli paydaya sahiptir. Retinada hipoksi ile başlayan patojenik mekanizmalarda bir transkripsiyon faktörü olarak HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α) aracılık etmektedir. Öte yandan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retinanın damarsal hastalıklarında patogenezin belli bir aşamasında enflamatuar olayların yer aldığını görmekteyiz. Diabetik retinopati, enflamatuar bir hastalığın özelliklerinin bir çoğunu gösterir. Deneysel çalışmalarda damar sızıntısı, kapiller kapanma, endotelial hücre hasarı kısmen retinal lökosit stazı ile ilişkilidir. VEGF, lökosit stazı ve iskemi kaynaklı neovaskularizasyonda anahtar rol oynar. DRP'te enflamatuar mediatörler upregüledir ve diabetik retinal patoloji antienflamatuar ajanlar ile inhibe olabilir. Diabetik retinadaki enflamatuar değişikliklerde VEGF anahtar mediatördür. Sonuçta ortaya çıkmış önemli oranda deneysel çalışma verileri diabetik retinopatinin düşük düzeyde enflamatuar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte bu hipotezin insan diabetik retinopatideki yerini doğrulamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu derleme makalede hipoksi ve enflamasyonun retinanın damarsal hastalıkları ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogenezindeki yeri ana hatları ile verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi, enflamasyon, retinal hastalıklar, patogenez.

ABSTRACT

Complex mechanisms act as toothed-wheels of a machine in the etiopathogenesis of retinal vascular diseases. Although important parts of these mechanisms have been clarified, contributions of some mechanisms are still being studied. Two mechanisms of them are hypoxia and inflammation. Hypoxia has most important role in the manifestations of critical clinicopathological findings of retinal vascular diseases such as retinopathy of prematurity, vascular occlusions and diabetic retinopathy, in addition to its suggested role in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) as a transcription factor, mediates pathogenic mechanisms developing with hypoxia in retina. On the other hand, we observe that inflammatory events take place in certain steps of pathogenesis in retinal vascular diseases as well as age-related macular degeneration. Diabetic retinopathy shows most of the characteristics of an inflammatory disease. Diabetic retinal vascular leakage, capillary nonperfusion, and endothelial cell damage are temporary and spatially associated with retinal leukocyte stasis in early experimental diabetes. Inflammatory mediators are upregulated in diabetic retinopathy and diabetic retinal pathology can be inhibited by anti-inflammatory agents. Vascular endothelial growth factor is key mediator even in the enflamatuar changes of diabetic retina. Conclusively, a body of data generated from experimental diabetes studies indicating that diabetic retinopathy is a low-grade inflammatory disease. However, more work needed to directly prove this hypothesis especially in human diabetic retinopathy. The roles of hypoxia and inflammation in the pathogenesis of retinal vascular diseases as well as age-related macular degeneration has been attempted to give substantially in this review article.

Key Words: Hypoxia, inflammation, retinal diseases, pathogenesis.

1- M.D. Professor, Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Afyon/TURKEY
İNAN U.U., uuinan@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 18.03.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 22.03.2012
Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:10-20

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Professor,
Ümit Übeyt İNAN
Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Afyon/TURKEY

Phone: +90 272 246 33 33
E-Mail: uuinan@gmail.com

GİRİŞ

Retinal hastalıkların patogeneğinde hipoksinin ve enflamasyonun önemi ve hangi mekanizmalar içinde yer aldığı anlatılırken diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi, retinal vasküler tıkanıklar, prematüre retinopatisi gibi retinal vasküler hastalıkların ve ayrıca yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogeneğinin konumuzla ilgili olan kısımlarından bahsedilecektir.

RETİNAL VASKÜLER HASTALIKLAR VE

HIPOKSI

Hücrelere oksijen (O₂) desteğı, damar yatağının bütünlük ve fonksiyonuna bağlıdır. Dokunun fonksiyonları için yeterli düzeyde O₂'ye ihtiyaç duyar iken gerekli olandan çok fazla O₂ varlığı da dokuda zararlı olabilmektedir. Dokuda yüksek O₂ seviyesi, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşmasına ve dolayısıyla hücre hasarına yol açar. Dokuda ROS aracılı hücre hasarı veya hipoksiden kaçınmak için optimal O₂ konsantrasyonu gereklidir. Retinal doku özellikle fotoreseptörlerden dolayı metabolik olarak çok aktif olduğundan fonksiyonları için yeterli O₂ desteğine çok duyarlıdır. Retinaya oksijen desteğı için sistemik kan basıncı, hemoglobin içeriğı, lokal damar bütünlüğü, göz içi basıncı ve lokal otoregülatuar mekanizmalar optimal düzeyde tutulmalıdır.¹ Çoğu retinal hastalıkların patogeneğinde hipoksi ve ikincil etkileri yer almaktadır. Özellikle göziğinde oluşan tüm patolojik neovaskülarizasyonlarda hipoksi rol oynamaktadır.

Neovasküler dokunun oluşumunda etkilerini bildiğimiz damarsal büyüme faktörünün (VEGF) uyarılmasında hücre çekirdeğinin içinde moleküler düzeyde "hipoxia inducible factor" (HIF-1) olarak adlandırılan faktörün devreye girmesi gerekmektedir. Yani VEGF üretimi, HIF-1 yolağının aracılık etmesi ile uyarılmaktadır.²⁻⁴

Hipoxia Inducible Factor (HIF-1)

HIF-1, bir transkripsiyon faktördür, yani etkilerini gen düzeyinde göstermektedir. Hipoksiye verilen hücre ve sistemik homeostatik cevapta rol oynar. Birçok alt ünite bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları HIF-1 α ve HIF-1 β (ARNT) olmakla birlikte HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α , ARNT2 ve ARNT 3 gibi diğer alt üniteleri de bulunmaktadır. HIF-1 hipoksik çevreye cevapta rol oynayan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Enerji metabolizması, anjiogenezis, eritropoezis, hücre siklusu ve apoptozis süreçlerinde görev alır. Etkileri daha çok çalışılmış ve daha iyi bilinen HIF-1 α protein, hücrede O₂ düzeyi %1 olunca ortaya çıkar ve O₂ düzeyi %20'ye çıkınca ubiquitin/proteazomal yolağı ile kaybolur. HIF-1 α 'nın yeterli oksijen varlığında degrade olmasında Von Hippel Lindau (VHL) proteininin de rolü bulunmaktadır.

Öte yandan HIF-1 α , P13K-AKT-mTOR yolağı sitokinleri ve büyüme faktörleri ile oksijenden bağımsız olarak ta uyarılabilir. HIF-1 β mRNA normoksik hücrelerde devamlı bulunurken HIF-1 α O₂ düzeyi ile regüle olur. Transkripsiyonel düzeyi hipoksik-iskemik dokuda saatler içinde 'upregüle' olur. Postranskripsiyonel düzeyi hipoksik hücrelerde stabilize edilir. Hücre hipoksiye maruz kaldığında HIF-1 α üzerindeki etki dakikalar içinde gelişir. HIF-1 α yarılanma ömrü yaklaşık 1-5 dk arasındadır. Hücre hipoksi/anoksiye maruz kalınca 2 dk içinde çekirdekte birikmeye başlar. Normoksida hidrosile olur ve VHL gen proteinine bağlanır ve degrade olur. Normalde hipoksik hücrelerde protein sentezi suprese olurken HIF-1 aktivasyonu hedef genlerin açığa çıkışını uyarır.²⁻⁵

VEGF, VEGF reseptör FLT-1, adrenomedüllin, endotelin-1, NO sentaz-2, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi anjiogenez ve vasküler fizyoloji mediatörleri, eritropoetin, seruloplazmin, transferrin, transferrin reseptör mRNA gibi eritropoezis düzenleyicileri, BNIP3 ve cxcr4 gibi hücre proliferasyon ve apoptozis mediatörleri, GLUT 1-3 gibi glukoz transport molekülleri veya glikolitik enzimler ve MSH2 ve MSH6 gibi DNA tamir proteinlerini kodlayan genler bahsedilen hedef genler arasındadır. HIF-1 α , VEGF mRNA düzey ve stabilitesini artırır. DNA tamir proteinlerinin HIF-1 α tarafından inhibe edilmesi hipoksik strese giren hücrelerdeki genetik instabiliteden sorumlu olduğu düşündürmektedir. Hipoksi dışı uyarı ile de HIF aktivasyonu olabilir. Desferrioksamin ve Co pirotil, hidrosilaz enzimini enzimdeki Fe iyonlarında şelasyon ve yer değiştirme nedeni ile baskılayarak ve dolayısıyla ile de HIF-1 α degradasyonunu inhibe ederek HIF-1 α salınımını stabilize ederler. Sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve diğerleri (NO, ısı, mekanik stres), oksijenden bağımsız olarak HIF-1 α 'yı aktive edebilir. Bu sinyal yolları HIF-1 aktivasyonu, VEGF salınımı ve retinal neovaskülarizasyonda anahtar rol oynarlar.²⁻⁷ Hipoksi dışı HIF-1 α uyarıcıları arasında IGF-1, VEGF salınımı için potent uyarıcıdır. Vitreus IGF-1 düzeyi DRP varlığı ve şiddeti ile korreledir. İntravitreal IGF-1 enjeksiyonu HIF-1 α , Akt, JNK, NF- κ B, AP-1 aktivitesi ve VEGF düzeylerini artırır ve mikroanjiyopatiye neden olur. IGF-1, aynı zamanda RPE hücresinde VEGF salınımını uyarır ve hayvan modelinde sistemik IGF-1 inhibisyonu ile etkileri tersine döner. İnsülin HIF-1'i aktive eden başka bir faktördür. Akut agresif insülin tedavisi hayvan modelinde HIF-1 α aktivasyonu ile retinada VEGF mRNA ve protein seviyesini artırır. Akut ve agresif insülin tedavisinin geçici olarak DRP'yi kötüleştirdiği bilinmektedir ve bunun altında yatan mekanizmalardan birisi HIF-1 α aracılığı ile VEGF düzeylerinin yükselmesi olabilir.⁸⁻¹¹ Von Hippel Lindau (VHL) hastalığı, kromozom 3p25 yerleşimli VHL genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır.

Normoksi durumunda VHL proteini hidoksile HIF-1 α proteinini tanıır ve proteazomal degradasyon için hedef seçer. Normokside HIF-1 α protein ve HIF-1 α sorumlu genleri düşük düzeydedir. Hipokside O₂ tarafından hidroksilaz aktivitesi inhibe edilemediği için HIF1 α hidoksile pirolin içermez ve VHL kompleksi ile etkileşim olmaz, hücre içinde HIF-1 α ve genleri artar. VHL HIF-1 α 'den bağımsız olarak ta VEGF ile ilişkilidir. Hayvan BRVO modelinde, adenoviral aracılı VHL gen transferinin neovaskularizasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir. Benzer şekilde adVHL transferi sonrası retina VEGF mRNA baskılanmış, ödem, NVD, NVE ve NVİ'de gerileme gözlenmiştir.¹²⁻¹⁴ Damarsal büyüme faktörü (VEGF) endotel hücre mitojeni olup 121, 145, 165, 189, 206 olarak 5 majör izoformu bulunmaktadır. İki reseptöre bağlanır. Bunlar VEGFR1: fms-like tirozin kinaz (flt-1) (180-kDa) ve VEGFR2: KDR (kinase insert domain containing receptor) veya flk (fetal liver kinase) (200-kDa) reseptörlerdir. Hipoksi, VEGF mRNA salınımını HIF-1 α aracılığı ile stimüle eder. HIF-1 α VEGF molekülünün promotör kısmında yer alan 'Hypoxia response elements' bölgesine bağlanır. VEGF molekülünü uyaran maddeler arasında ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), hiperglisemi, reaktif oksijen ara ürünleri, enflamatuar mediatörler, prostaglandinler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve insülin yer alır.

VEGF, anjiogenez ilişkili pekçok hastalığın patogenez ve progresyonunda rol oynar ve MAPK-bağımlı yolak aracılığı ile endotel hücre proliferasyon ve neovaskularizasyonu uyarır. Endotel hücre migrasyon ve vasküler permeabiliteyi artırır. Damar sızıntısı interstisyel ödemi artırır, hipoksiyi kötüleştirir ve VEGF üretimi daha fazla uyarılır. Endotel hücrelere Flk-1/KDR aracılı fosforilasyon/Akt aktivasyonu ile hücre koruyucu ve anti-apoptotik uyarı sağlar.^{15,16}

Prematür Retinopatisi

Prematür retinopatisinde anormal retinal damar gelişimi rol oynamaktadır. Retinal vaskülogenez gestasyonun 16. haftasında başlar 40. haftasında tamamlanır. ROP patogenezinde, retina periferine ilerleyen damarlara erken dönemde olumsuz etki, yüksek O₂ konsantrasyonu, vitamin E eksikliği, sepsis, intraventriküler kanama gibi teoriler ileri sürülmektedir. Hiiperoksiye maruz kalma ROP sekeli ile sonuçlanma nedeni değildir. Hiperoksi ve Hiperbarizm kombinasyonu etkindir. Hiperbarizm koryokapillariste vazokonstriksiyona neden olarak retina ve koroid kan akımını bozar. Prematür retinopatisinde patogenez iki fazda incelenmektedir. FAZ 1'de anjiogenetik faktörlerin 'downregülasyonu' (VEGF, IGF-I) ve anti-anjiogenetik faktörlerin [pigment epithelium-derived factor (PEDF), endothelin-1 and platelet-activating factor (PAF)] 'upregülasyonu' olmaktadır.

FAZ 2'de ise HIF-1 α ve HLF (EPAS)-aracılı VEGF up-regülasyonu olmaktadır. Her iki fazda IGF-1 düşük seviyelerde seyrederek ve düşük kaldığı süre hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir.¹⁷⁻²⁵

Diabetik Retinopati ve Hipoksi

Diabetik retinopatinin (DRP) en erken bulgularından birisi retina kan akımında azalmadır. Yine retinopatinin en erken dönemlerinde deneysel hayvan modellerinde kapillerler içinde lökosit stazı görülür. Hiperglisemik-hiperozmotik çevre ile birlikte büyüme faktörleri ve sitokinlerin 'upregülasyonu' (VEGF, TNF- α , interlökinler) damar endoteli ve lökositlerde adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) çoğalmasına neden olur. Hücre içi adezyon molekülü ve damarsal hücre adezyon molekülü hem lökositlerin yüzeyinde hem de damar endotel yüzeyinde bulunur ve aktive olduğunda lökositler damar duvarına yapışır. Dolayısı ile diabetik retinopatide enflamatuar hücrelerin kapillerleri tıkayarak patolojik süreci başlatmalarında bu moleküllerin aktivasyonu etkindir.

Damar endoteline lökosit adezyonu, endotel hücre hasarı ve ölümü, sızıntı, asellüler kapillerler, kapiller tıkanma, oluşan hipoksi ile ortaya çıkan kısır döngü ve artan lökosit adezyonu, endotel hasarı, apoptotik hücre ölümü şeklinde patogenezdeki süreçlerdir. Ortaya çıkan retinal hipoksinin aslında diabetik retinopatinin görülebilir kardinal bulgularının henüz tespit edilmediği dönemde bile mevcut olduğu düşünülmektedir.^{4,26,27} Diabetik retinopatide uzun karanlık adaptasyonu periyotları da doku hipoksisini ağırlaştırır. Çünkü fotoreseptörler, ışık adaptasyonu sırasından koroidten iç retina doğru olan O₂ transferinden karanlık adaptasyonu sırasında mahrum kalır. Hipoksi ve serbest radikaller endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) ve NO oluşumuna yol açınca adezyon molekülleri (ICAM-1) ve büyüme faktörleri (VEGF) upregüle ederken artan büyüme faktörleri, sitokinler ve reaktif oksijen ürünleri proapoptotik genleri upregüle eder. VEGF gen transkripsiyonu O₂ değişikliklerine oldukça duyarlı olup HIF-1 α up-regülasyonu aracılığı ile hipoksik çevreye hemen cevap verir. İnsülin ve IGF-1, VEGF'i HIF-1 α aracılığı ile 'upregüle' edebilmektedir. Hipoksik çevrede MIF, endotelin B reseptör gibi proenflamatuar sitokinler uyarılır. Hiperglisemi ve hipoksi mikroanevrizmalara, venül dilatasyonu, bazal membran kalınlaşması, perisit ölümü ve hücresiz kapillerler, oklüzyon ve retina iskemisine yol açar.^{4,26,27}

Retinal Ven Tıkanıklıkları ve Hipoksi

Retinanın ven tıkanıklıklarında drenaj alanında retinal kanamalar ile birlikte ortaya çıkan hipoksi ve retinal iskemi, neovaskularizasyon gelişimini tetikleyebilmektedir. Neovaskularizasyon gelişimi, iskemik alanın büyüklüğü ile doğru orantılıdır.

İskemik alanlara lazer fotokoagülasyon uygulanması 2 hafta içinde lokal retinal pO₂'yi restore eder. Fotokoagülasyon fotoreseptörleri tahrip ederek dış retinada O₂ tüketimini azaltır. Fotoreseptörlerin yerine gelişen glial skar koryokapillaristen iç retinaya O₂ diffüzyonuna izin verir ve fotoreseptör mitokondrilerinde O₂ tüketilemez. VEGF üretimi ve neovaskularizasyon baskılanır, vazokonstrüksiyon gelişir, pO₂ artar, arteriolar direnç artar. Kapiller ve venüllerde hidrostatik basınç düşer, sıvı ekstrasvazasyonu ve ödem azalır, ekstrasellüler sıvıda O₂ diffüzyonu artar, hücrelere O₂ geçişi artar, VEGF daha fazla baskılanır. Ven tıkanıklıklarında HIF- α bağımlı bir faktör olan eritropoetin vitreus düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde ortaya çıkan hipoksi ile mayor antianjiyogenik faktör olan PEDF düzeyleri düşer (downregülasyon); nitekim ven tıkanıklığı nedeniyle retinal neovaskularizasyonlarında düzeyi düşük bulunmaktadır. Fotokoagülasyon ile PEDF düzeyleri restore olur. Anti-VEGF antikorlar primat retinal ven tıkanıklığı modelinde anjiogenezi azaltmıştır. Primat ven dal tıkanıklığı modelinde intraoküler VHL gen transferi anjiogenezis oluşumunu inhibe etmiştir. HIF/VHL yolağının VEGF upregülasyonunda kritik olduğundan yukarıda bahsedilmiştir.²⁸⁻³³

Diabetik Maküla Ödemi ve Hipoksi

Diabetik maküla ödemi olan az sayıda bir grup hastaya 3 ay süre ile nazal kanülasyon ile %100 oksijen solutulduğunda, suplemental oksijen, kistik maküla ödeminde azalma ve fovea kalınlığında %42.5 azalma sağlamıştır. Etkinin patofizyolojisi net olmamakla beraber, atmosferik basınçtan bağımsızdır. Oksijenasyonun hipoksi siklüsünü kırarak maküla ödemi azalttığı ileri sürülmüştür. Hipoksi ile regüle edilen genler maküla ödeminde önemli rol oynar ve bunların içinde en önemlisinin şu an için VEGF olduğu düşünülmektedir.

Klinik çalışmalarda VEGF antagonistlerinin maküla ödemi için faydalı olduğu gösterilmiştir. Hipoksi ile regüle edilen gen ürünlerini hedef alan ajanlar da, VEGF antagonistleri ile kombine veya yalnız etkinliği çalışılabilir.³⁴

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu ve Hipoksi

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun (YBMD) patofizyolojisinde iskemi ve hipoksi varlığına işaret eden hipotezlerin oluşumunda koroidal perfüzyon çalışmalarını önemli yer tutar. Bu hastalarda retinal oksijen metabolizmasını etkileyen diğer faktörler arasında konfluen druzen, seröz ve hemorajik retina pigment epitel dekolmanı, retina ödemi, vitreoretinal adezyon sayılabilir. Subretinal koroidal neovasküler membranlarda HIF'ün mevcudiyeti gösterilmiştir. Koroid neovasküler membranların patolojisinde endotel ve makrofajlarda HIF gösterilmiştir.

HIF transkripsiyon faktörleri VEGF gen ekspresyonunu aktive eder, VEGF ise anjiogenezi indükler. Aynı zamanda HIF, apoptozise yol açar ve bu durum hipoksinin geografik atrofiye neden olan mekanizması olabilir. Koroid neovaskularizasyonunun oluşumunda oksijen konsantrasyon gradientindeki değişim de önemli olabilir. Normal retina ve druzenli alandan oksijen geçiş miktarı farklıdır.

Druzenin üstündeki pigment epitel kısmına koroid tabakasından geçen oksijen miktarının bitişikteki druzensiz alana kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir. Druzen oksijenin geçişine karşı bariyer görevi yapıyor olabilir. Vitreoretinal yüzey bozukluklarında da retinanın oksijenasyonu değişir. Arka hyaloidin yapışık olduğu alanlarda retinaya oksijen difüzyonu daha azdır. Bununla birlikte arka hyaloidin makülaya yapışık olması veya bağlantılı olup çekinti yapmasının koroid neovaskularizasyonu oluşumundaki etkisi henüz net değildir ve tartışmalı bir konudur. HIF ile kontrol edilen YBMD patogenezinde oksidatif stres, hipoksi, kronik enflamasyon, lipofüsin ve druzen birikimi yer alır. Yaşlanan RPE'de sürekli oksidatif strese karşı cevap kapasitesi azalır. Bu, otooksidan olan ve RPE'de oksidatif stres hasarını artıran lizozomal lipofüsin birikimine yol açar.

Bruch membranı ve RPE arasında biriken druzen koryokapillaristen RPE hücrelerine oksijen akımını azaltır ve hipoksiye neden olur. Hem hipoksi hem de oksidatif stres NF-kB sinyali, HIF aktivasyonu ve enflamasyon gelişimi için ana uyarıcılardır. Bazı vakalarda kronik enflamasyon koroid neovaskularizasyonu uyarır. HIF aynı zamanda hücreler için yararlı olan otofaji temizliğinin düzenleyicisidir.^{4,35,36}

RETİNAL HASTALIKLARIN PATOGENEZİNDE ENFLAMASYON

Enflamasyon

Enflamasyon yaralanmaya karşı verilen nonspesifik bir cevaptır. Çok sayıda fonksiyonel ve moleküler mediatörler içerir. Lökosit aktivasyon ve/veya davetinde görevlidirler. Hücrel enflamasyon modeli eskiden beri bilinirken moleküler değişiklik ve mekanizmaları hala tartışılmaktadır. Akut temelde faydalı etkileri varken, kronik süreçte istenmeyen etkileri ortaya çıkabilir.³⁷

Diabetik Retinopati ve Enflamasyon

Diabetik retinopati, çok önceleri "diabetik retinitis" olarak tanımlanmıştır. Ancak 1970'lerde bu kullanım terk edilmiştir.³⁸ Kronik enflamasyon özellikleri olarak artmış vasküler permeabilite, ödem, enflamatuar hücre infiltrasyonu, sitokin ve kemokin salınımı, doku tahribi, neovaskularizasyon ve tamir aşamaları göze çarparken, diabetik retinopati bu özelliklerin bir çoğunu sergilemektedir.

Enflamasyon antijen /mikroorganizmaya maruziyet sonrası immün sistemin kendini koruma yollarından birisidir. Patojenin pattern tanıma reseptörlerine spesifik bağlanması enflamasyona aracılık eder. TLR (Toll-like receptors), RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) gibi reseptörlerin ligandları moleküller sınıfı olarak kategorize edilir. PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) ve TLR reseptörlerinin aktivasyonu TNF- α , IL-1 β gibi sitokin üretimi ile sonuçlanır ve proenflamatuar proteinlerin yapımı uyarılır. Enflamasyon koordine bir program ile yatıştır ve bu aşamada resolvinler, lipoksinler, protektinler görev alır. Nuclear Factor-kappa-B (NF- κ B), sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri, proenflamatuar proteinler, siklooksigenaz-2 (COX-2), IL-1 β , iNOS ve TNF α diabetik retinopatide patogenezin belirli aşamalarında olaya karışırlar. Nitrik Oksit ve uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) DRP modellerinde upregüledir. Diabetik hayvan modellerinde iNOS inhibitörü aminoguanidinin retinada NO ve iNOS üretimini ve de mikrovasküler lezyonların gelişimini baskıladığı bildirilmiştir. Endotelial NOS etkisi ise zıttır.³⁸⁻⁵⁴ Eikosanoitler araşidonik asit metabolitleri olup, prostaglandinler siklooksigenazlar tarafından ve lökotrienler de lipoksigenazlar tarafından sentezlenirler. Hipergliseminin kendisi proenflamatuar bir çevre olarak kabul edilmektedir ve retinal hücrelerin yüksek glukoz içinde inkübasyonu proenflamatuar iNOS, COX-2 ve lökotrienlerin upregülasyonu ile sonuçlanmaktadır.

Uzun süreli deneysel hiperglisemi (DM olmadan) diabetik retinopati benzer bir tablo, retinal lökostaz ve damar permeabilitesinde artış ile sonuçlanmaktadır. Retinal endotel hücrelerinin hiperglisemiye cevap verdikleri düşüncesinin tersine komşu hücrelerin ürettiği sitokinlere cevap verdiği iddia edilmektedir. DRP hayvan modellerinde COX-2 ve Prostaglandin üretimi yüksek bulunmuştur. Fibrovasküler damar endotel hücrelerinde COX-2 tanımlanmıştır. COX-2, diabetik retinopatideki prostaglandin üretiminden sorumludur. Siklooksigenazlar (COX-1 ve COX-2) araşidonik asidin prostaglandinlere dönüşümünde anahtar enzimlerdir. COX-2 akut enflamasyon alanında aktive olur, proenflamatuar görevi olan eikodanoitlerin üretimini sağlar. Diabetik ratlarda PGE2 üretimi selekoksib (COX-2 inhibitörü) tarafından baskılanmıştır. Deneysel COX-2 inhibisyonu ile VEGF upregülasyonu, permeabilite artışı, lökostaz ve endotel hücre ölümü baskılanmıştır. COX-2 inhibitörü meloxicam ise diabetik retinada eNOS, NF- κ B ve TNF- α düzeylerini düşürmüştür. Lökotrienlerden LTB4, LTC4, LTD4 ve LTE4, lökosit daveti ve permeabilitede önemlidir. Lipoksigenaz kaynaklı 5-hidroksieikosatetraenoikasit (5-HETE), araşidonik asit ve antienflamatuar olan dokozahexaenoik asit (DHEA) lipitleri diabetik retinopatili gözlerde vitreusta yüksek olarak saptanmıştır.³⁹⁻⁵⁰

Adezyon molekülleri ve integrinler özellikle daha retinopatinin henüz oluşmadığı dönemden başlamak üzere patogenezde rol oynarlar. Lökositler endotel hücre yüzeyindeki ICAM-1 'e bağlanarak kan hücrelerinin endotel duvarına yapışmalarına neden olur. Enflamasyonun bir özelliği olarak VEGF, PARP aktivasyonu, oksidatif stres ve dislipidemi gibi uyarılar ile ICAM-1 upregüle olur. Deneysel ICAM-1 eksikliğinin lökostaz ve diabetik retinopatideki lezyon gelişiminden koruyucu olduğu bildirilmiştir.

İntegrin alfa 4 /CD49d lökosit adezyonunda görevli olup diabetik retinopatinin damarsal değişikliklerinde mediatör olarak hizmet eder ve bu mediatörlerin blokajı diabet kaynaklı retinal enflamatuar değişiklikleri baskılar.^{43,50-52} Diabetik retinopatinin patogenezinde önemli rol oynayan VEGF, proenflamatuar bir moleküldür ve vitreustaki düzeyinin yükselmesi neovaskularizasyon ve ödem ile ilişkilidir.

Permeabilite, endotel hücre migrasyon ve proliferasyon üzerine etkileri belgelenmiştir. Bu etkileri vasküler enflamasyon sırasında oluşabilir. Endotel hücrelerinden ICAM-1 üretimini uyarması ile lökosit aktivasyon ve sitokin salınımına neden olarak daha fazla VEGF üretimi ve enflamatuar cevabın şiddetlenmesine yol açar. Diabette endojen VEGF blokajı hem retinal lökostaz hemde KRB kırılmasını suprese eder.

Diabetik farede müller hücre kaynaklı VEGF inhibisyonu NF- κ B, TNF- α ve ICAM-1 üretimini azaltır. VEGF inhibisyonu nötrofil CD11b ve CD18 salınımını in vitro olarak değiştirmez, ancak retina damarlarına lökosit çekilmesinde rol oynar. VEGF'e cevap olarak retinada monosit migrasyonu görülür. VEGF nötrofiller, monositler, eozinofiller, lenfositler ve trombositler üzerinde bulunur. Diabette VEGF lökosit yüzey integrin ifadesini değiştirmese de lökosit biyolojisini değiştirebilir.⁵⁶ Retinal iskemiye cevap olarak ortaya çıkan değişikliklere aracılık eden hücrel ve moleküler bir mekanizma olarak lökositler damarsal 'remodeling'e aracılık eder. Ayrıca VEGF ve lökositler, iskemi kaynaklı neovaskularizasyon ve damar hasarının düzenlenmesinde önemli faktörlerdir. T lenfositleri patolojik retinal neovaskularizasyonun negatif düzenleyicileri, monositler ise pozitif düzenleyicileridir. Öte yandan retinal hücre hasarı ve ölümü Fas/FasL bağımlıdır. İntravitreal VEGF enjeksiyonu retinada ICAM-1 ekspresyonu, artmış lökosit adezyonu ve endotel hc hasarı ve permeabilite artışına yol açmıştır. VEGF 165 izoformu ICAM salınımında daha baskındır. ICAM-1'e karşı sistemik antikor verilmesi ile bu cevaplar azalmıştır. ICAM-1 ve CD18 yoksun diabetik farede endotel hücre hasarı, perisit kaybı ve asellüler kapillerler azalmıştır. Fas-FasL aracılı endotel hücre apoptozisi enflamatuar hasarda son adımdır.

Proliferatif diabetik retinopatili (PDR) gözlerde vitrektomi ile çıkarılan membranlarda enflamatuar hücre ve mediatörler gösterilmiş olup immünohistokimyasal boyanma ile membran içindeki kan damarları ve myofibroblastlar CD34 ve monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) için pozitifdir. Membranlardaki damar endotel hücreleri Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) için güçlü immünoreaktivite göstermiştir.^{56,57} Diabetik retinopatinin patogenezinde rol oynayan enflamasyonun önemli diğer aktörleri sitokin ve kemokinlerdir. TNF- α proenflamatuar bir sitokindir ve retinopatinin patogenezinde yer almaktadır. Retinopati duyarlılığı ile TNF- α gen polimorfizmi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. TNF- α , proliferatif diabetik retinopatili hastalarında ekstrasellüler matriks, endotel, fibrovasküler dokuda damar duvarında, ve vitreusta gösterilmiştir.

TNF- α , koroid neovaskülarizasyonunda da RPE'den VEGF salınımını uyarır. Deneysel diabet modellerinde retina IL-1 β ve TNF- α artmıştır. Caspase-1 enzimi aktif IL-1 β üretimi sağlar. Caspase-1 inhibisyonu IL-1 β inhibisyonu ve retinal kapillerde dejenerasyonun inhibe olmasını sağlar. TNF- α inhibitörü olan etanercept'in retina damarlarına lökosit yapışmasını, kan-retina bariyer kırılmasını ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Başka bir TNF- α inhibitörü olan pegsunercept diabetik ratlarda kapiller dejenerasyon ve perisit kaybını azaltmıştır. Genetik olarak TNF- α yoksun diabetik sıçanlarda vasküler permeabilite bozukluğu, perisit ve endotel hücre kaybı ve lökostaz daha az görülmüştür. Vitreusta TNF- α , IL-8, IL-6, MCP-1, endotelin, sE-selektin, VEGF, ICAM-1, CXCL10/IP-10, EPO, SDF-1, ANGP-2, ANG2 gibi proenflamatuar sitokin, kemokin ve diğer proteinlerin PDR ve DMÖ hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Diabetik maküla ödemi ve PDR hastalarında vitrektomi ile alınan membran ve vitreus örneklerinde IL-6, IL-8 ve MCP-1 yüksek düzeydedir. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) nötrofillerin damar içinde kalması, adezyonu ve sitokin salmasında yer alan proenflamatuar bir lemfokindir. MIF kodlayan genler, ve diğer enflamasyon, adezyon ve apoptozisi kodlayan genlerin diabetik rat modelinde upregüle olduğu gösterilmiştir. PDR hastalarında SDF- α serum seviyeleri retinopatisi evresi düşük hastalardan daha yüksektir. Diabetiklerde immun boyama ile iç retinanın RANTES ve MCP-1 için reaktif olduğu gösterilmiştir.^{39,54,57,58} Diabetik retinopati patogenezinde enflamasyonun yer aldığına işaret eden başka bir durum kompleman aktivasyonudur. Diabetiklerde retina kan damarları içinde kompleman aktivasyonunun son ürünü C5b-9 depozisyonu gözlenmiştir. PDR'de vitreusta CC3, CF-1, protorombin, α -1 antitripsin, antitrombin III ve faktör VIII artmıştır.

Vitrektomize preretinal membranlarda konnektif stroma içinde ve damar boyunca immunohistokimyasal olarak kompleman komponentlerinin depozisyonu gösterilmiştir. Koryokapillariste C3d, C5b-9 ve vitronektin varlığı gösterilmiştir.⁵⁹

Diabetik rat retinalarında Fas seviyeleri 2 hafta süre ile yüksektir. FasL blokajı endotel hücre hasarını, damar sızıntısını ve trombosit kümelenmesini baskılamaktadır. NF- κ B enflamasyon ve immün cevaplar, hücresel çoğalma ve apoptozisi kodlayan pek çok genin önemli bir düzenleyicisi olan transkripsiyon faktörüdür.

Diabetik retinopatide aktive olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Aktivasyonu p53 subünitinin retinal endotel hücreleri, perisitler, gangliyon hücreleri ve iç nükleer tabaka hücrelerinin nükleuslarına migrasyonuna neden olur. Yüksek glukoz konsantrasyonunda retina endotel ve perisit hücrelerinde DNA bağlanma aktivitesi artar.

DRP erken evrelerin patogenezinde önemli rol oynar ve deneysel olarak selektif inhibisyonu (dehidroksimetilpoksikinomisin) diabetin tetiklediği retinal lökostaz, ICAM-1 ve VEGF üretimini baskılar.

TNF- α ve VEGF gibi proenflamatuar sitokinlerce adezyon moleküllerinin endotel hücrelerinde uyarılması, moleküler düzeyde NF- κ B aracılığı ile olur. NF- κ B, ICAM-1 ve farklı enflamatuar genleri upregüle eder.^{37,39,44-48,60,61}

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF), nörotrofik, nöroprotektif, antianjiyogenik, antioksidatif ve anti-enflamatuar özelliklere sahiptir. Yüksek glukoz konsantrasyonu müller hücrelerinden PEDF ekspresyonunu azaltır. Vitreus PEDF düzeyi, PDR ve DMÖ hastalarında daha yüksek bulunmaktadır ve eksikliğin proenflamatuar olduğu düşünülmektedir.

Diabetik rat modelinde intravitreal PEDF enjeksiyonu, vasküler hipermeabiliteyi ve retinal enflamatuar faktörleri (MCP-1, TNF- α , ICAM-1, VEGF VEGFR-2) azaltır. PEDF üretiminin siRNA ile azaltılması müller hücrelerinde IL- β ekspresyonunu artırır.⁶²

Angiopoetin (Ang) -1 ve -2, embriyonik vaskülogenezis ve anjiogenezisi regüle eden endotel spesifik trozin kinaz reseptörünün (Tie-2) ligandlarıdır.

Ang-1 reseptör agonisti iken ang-2, tie-2/ang-1 inhibitörüdür. Tek başına neovaskülarizasyonu uyarmazlar ve VEGF ile koordine çalışırlar. VEGF, Ang-2'yi uyarır diğerlerini uyarmaz. Ang-1'in damarları stabilize etme, permeabiliteyi koruma görevi vardır. Ang-1 retinal VEGF, ICAM-1 ve lökosit adezyonunu inhibe eder.⁶³

Anjiotensin II, renin-anjiotensin sisteminin en önemli düzenleyicisidir ve proenflamatuar bir mediatör

olduğu saptanmıştır. Ang II sinyali, NF- κ B aracılığı ile proenflamatuar genlerin transkripsiyonuna neden olur. Diabetik mikrovasküler hastalıkta, rho/rho kinaz(ROCK) yolağı enflamatuar mekanizmalar aracılığı ile yer alır. Selektif bir ROCK inhibitörü, intravitreal enjeksiyon olarak verildiğinde diabetik rat retinasında ICAM-1 ekspresyonu, lökosit adezyonu ve endotel hasarını baskılamaktadır.^{37,64}

Diabetik retinada, özellikle müller glia hücrelerinde ileri glikasyon son ürünleri reseptörünün (RAGE) düzeyi yüksektir. RAGE inhibisyonu DRP kaynaklı kapiller dejenerasyonu azaltır RAGE sinyali enflamatuar değişiklikleri de tetikler. RAGE inhibitörleri in vitro yüksek glukozun yol açtığı sitokin cevabını bloke eder ve in-vivo retinal ICAM upregülasyonunu bloke eder.⁶⁵

Diabetik retinopatinin patogenezinde görülen fonksiyonel değişikliklerin oluşmasında da enflamatuar olaylar yer almaktadır. Fonksiyonel değişikliklerden birisi permeabilite bozukluğudur. Kan retina bariyer bozukluğu lökostaz, sitokinler ve büyüme faktörlerine bağlanmıştır. Bunların içinde etkisi en iyi belirlenmiş olan VEGF molekülüdür. TNF α , protein kinaz C aracılı permeabiliteyi artırabilmektedir.

Bununla birlikte enflamasyon ve permeabilite ilişkisi tam net değildir ve hangisinin diğerine neden olduğu kesin bilinmemektedir. Fonksiyonel değişikliklerden birisi de lökostazdır. Lökositler, sitokin ve superoksit salarak mikrovasküler hasara neden olabilir ve fiziksel olarak kapillerleri tıkayarak blokaj gerisinde lokal iskemiye neden olabilirler.

Endotel hücre yüzeyinde ICAM-1 ve VCAM (damarsal hücre adezyon molekülü) ile bağlanarak etkileşirler ve kan hücrelerinin endotel duvarına yapışmalarına neden olurlar. Lökostaz, oksidatif stres, enflamatuar moleküller ve renin-anjiotensin sisteminden etkilenir. Kapiller nonperfüzyon alanlarına bitişik damar içi çok çekirdekli lökositler (PMN) gösterilmiştir.

Diabetiklerde koroid damarlarında da lökositler saptanmıştır. Aynı şekilde lökostaz-kapiller dejenerasyon ilişkisi tam net olmayıp deneysel çalışmalarda metodoloji hatası ile özellikle lökositlerin saptanmış olabileceği bir ihtimal olarak düşünülmektedir; zira eks vivo çalışmalarda kapiller dejenerasyon nedeni değildir.^{37,39,44-54}

Diabetik retinopatide retinanın spesifik hücre tiplerinde hangi enflamatuar olayların geçtiğinden de kısaca bahsetmek faydalı olabilir. Retinopatinin ileri evrelere ilerlemesinde en önemli sorumlu hücrelerden olan endotel hücrelerinde ICAM upregülasyonu olduğu bilinmektedir. Endotel hücrelerinde AGE ile RAGE etkileşimi VCAM, ICAM-1, e-selektin ve lökosit yapışmasını artırır. Diabetik retina ve koroid endotel hücrelerinde yine kompleman atak kompleksi

olan C5b-9 deposizyonu gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarının aksine insan retinal endotel hücreleri, müller ve perisit hücrelerinin tersine yüksek glukoz maruz kaldığında ROS üretimi, NF- κ B veya diğer proenflamatuar değişiklikleri uyarmamıştır. Bu proenflamatuar değişiklikleri sitokinlere maruziyet sonrası göstermiştir. Bu durumun tür farklılığı mı yoksa metodoloji farklılığına mı bağlı olduğu bilinmemektedir.

Diabetik retinopati patogenezinde önemli değişikliklerin olduğu hücre tiplerinden birisi perisitlerdir. Perisitlerin uzun süreli (2-12 gün) yüksek glukoz maruz kalmaları IL-1B, NF- κ B, VEGF, TNF-a, TGF-b, ve ICAM-1 protein düzeyleri ve gen ifadelerinin artmasına neden olur. Bu enflamatuar değişiklikler glukoz konsantrasyonunun normale dönmesi sonrası da devam eder.

Müller hücreleri ise özellikle VEGF üretiminde yer alır. Fare modelinde müller hücre kökenli VEGF inhibisyonu, TNF- α , ICAM-1, NF- κ B üretimini azaltır. Yüksek glukoz maruz kalınca iNOS, NO, ICAM, sitokinler, PGE2 gibi diğer enflamatuar proteinler de müller hücrelerinden üretilebilir.

Diabette müller hücrelerinde RAGE ifadesi artar ve yüksek glukoz ile müller hücrelerinden enflamatuar cevap RAGE tarafından düzenlenir. Mikroglial hücreler ise nöral dokuya anormal uyarı gönderen ana hücrelerdendir ve sitokinler tarafından aktive edilebilirler. Aktive olunca Glutamat, ROS, IL-1b, IL-3, IL-6, TNF- α , VEGF, Lenfotoksin, matriks metalloproteinazlar (MMP), NO gibi proenflamatuar ve sitotoksik maddeler salarlar. Lenfotoksin, TNF- α , NO ve ROS hücreleri öldürebilir. Ayrıca VEGF, NO ve MMPs kan retina bariyerini bozabilir. Hayvan modellerinde diabetik retinopatinin çok erken evresinde mikroglia aktivasyonu gözlenmiş olup aktivasyonunun inhibe edilmesi retinal enflamasyonu azaltmaktadır. Glikole bileşiklerin mikroglia ile etkileşimi aktivasyona ve TNF-a sekresyonuna yol açar.^{59,66-72}

Diabetik retinopatideki sürece bakıldığında artmış kan akımı ve damar permeabilitesi doku ödeme ve hızlanmış hücre ölümüne neden olmakta; makrofaj infiltrasyonu ve mikroglia aktivasyonu ile sitokin salınımı (IL-1b, IGF-1, VEGF ve diğer) ve kompleman aktivasyonu olmakta FAS ligand upregülasyonu ile hücre apoptozisi gelişmektedir. Sonuç olarak var olan vasküler endotel hücrelerinden neovaskularizasyon ve glial hücre proliferasyonu ortaya çıkmaktadır. Lökositler retinal damarlara ICAM-1 ve CD18 aracılığı ile yapışır. İskemi ve diabete bağlı damarsal yeniden şekillenmede FasL aracılı apoptozis rol oynar.

Anjiopoeitin-1 DRP'de enflamatuar mediatörlerin salınması ve vasküler permeabiliteyi düzenler. SDF-1 ve reseptörü CXCR4, hipoksi ile regüle olan genlerdir.

CXCR4 monosit ve makrofajlar üzerinde yerleşiktir ve kemik iliği ve kandan dokulara makrofaj toplanmasında görev alır. İskemik retinada hem SDF-1 hem CXCR4 artar. İskemi yoksa bile VEGF yüksekliği SDF-1 ve CXCR4 artışına yol açar. Normalde retinada çok az SDF-1 varken hipoksik retinada glial hücreler tarafından üretilir. SDF-1 üretimi retinaya makrofaj hücumunu uyarır ve glia hücreleri damar çevresinde yoğun olduğundan makrofajlar damarları da çevreler. Dolayısı ile damarları çevreleyen makrofajlar neovaskülarizasyon uyarısına iştirak ederler.

VEGF, PDGF-B, ve SDF-1 oküler neovaskülarizasyona katılan 3 soluble sinyaldir. Her biri transkripsiyonel olarak HIF-1 tarafından regüle olur. Bunların reseptörleri de HIF-1 tarafından ve anjiopoetin-2 (ECM ten gelen sinyalleri düzenler) tarafından up-regüle olur. Bu sinyallerin tümünü HIF-1 regüle ettiğinden hedef olarak seçilmesi uygun bir strateji olabilir.^{39,44,48,57,60,63} DRP vasküler nöroenflamatuar bir hastalıktır. Deneysel modellerde oksidatif stres, proenflamatuar sitokinler, adezyon molekülleri CD18 ve ICAM-1 nedeni ile erken DRP bulgusu olarak vasküler enflamatuar reaksiyonlar görülür. Bu reaksiyonlar kan retina bariyer fonksiyonunu bozar, damar tıkanıklığı, doku iskemisi ve nöronal hücre ölümüne yol açar; mikroglial ve makroglial hücreler aktive olur. Makroglialların glutamat metabolizma ve transport fonksiyonu bozulur ve NMDA aracılığı ile glutamat eksitotoksitesitesi olur. Superoksitlerin salınması nöronal hücre ölümüne neden olur. Bunu nöroenflamasyon takip eder. Aktive mikrogliallar enflamatuar sitokin salar ve hasarı artırırılar.^{37,44,45}

Diabetik retinopatinin patogenezinde bunca enflamatuar mekanizmaların yer aldığını görmek anti-enflamatuar tedavinin tedavide etkili olabileceğini akla getirmektedir. Aşlında elli yıl öncesinde tedavi için yüksek doz aspirin kullanan romatoit artrit hastalarında diabetik retinopatinin daha az görülmesi diabetik retinopati tedavisinde antienflamatuar kullanımını gündeme getirmiştir. Köpek ve ratlarda oluşturulan diabetik retinopati modellerinde diabet başlangıcı ile salisilat tedavisi verilmesi retinal kapiller dejenerasyonu önlemiştir. Bununla birlikte prospektif trial çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bu konuda yapılan bir çalışmada erken DRP evresindeki 475 hastaya günde 3 doz 330 mg aspirin başlanmış ve yıllık ortalama mikroanevrizma artışı aspirin grubunda daha düşük bulunmuştur.

Başka bir çalışmada 40 hastada Sulindac (NSAID) tedavisi ile 3 yıllık takip sonunda DRP progresyonunun yavaşladığı bildirilmiştir. Ancak ETDRS çalışması bu gözlemleri desteklememiştir. ETDSR çalışması aspirinin DR üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisini göstermemiştir, ancak ETDRS çalışmasında aspirin daha düşük dozda 650 mg/g olarak orta-ileri

NPDR ve erken PDR gibi önceki çalışmalara kıyasla ileri evreye sahip 3711 hastada çalışılmıştır ve kullanılan doz antienflamatuar etki için düşük olabilir.⁷³⁻⁷⁷

Maküla Ödemi ve Enflamasyon

Retinal doku stresi retina damarlarında enflamatuar bir süreci başaltır. Kan akımında değişiklik ve retina damarlarına enflamatuar hücre göçü olur. Lökositler enflamatuar sitokin salgılamaya başlarlar. Lökositler damar iç duvarında salınan ICAM-1 molekülüne hedeflenir. Lökositler damar duvarına yapıştığında MCP-1 salınır. MCP-1 lökositleri damar duvarından doku içine migrasyonları için aktive eder. Lökositler retina dokusu içinde IL-1, TNF-alfa, VEGF ve diğer enflamatuar mediatörler salgılar. Enflamatuar mediatörlerin varlığı bu moleküllerin daha çok üretimine neden olur. Enflamatuar cevap amplifike olur. Durum ilerledikçe kan retina bariyeri bozulmaya başlar ve vasküler permeabilite artar. Büyük moleküller vasküler kompartmandan dışa çıkar ve retina içinde sıvı ile birlikte lipoproteinlerden oluşan eksudasyona neden olur. Hücre içi hiperglisemi, serbest radikaller (oksidatif stres), Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonu ve AGE oluşumuna yol açar. Bu süreç hipoksi, iske mi, enflamasyon ve vitreomaküler yüzey değişiklikleri ile sonuçlanır. Enflamasyon VEGF artışı, endotel disfonksiyonu, lökosit adezyonu ve PKC üretimine neden olur.^{78,80}

Yaşlanma ve Retinal Paraenflamasyon

İmmün sistem organizmayı hastalığa karşı korumada çok güçlüdür. İmmün sistem aynı zamanda doku hemostazında görev yapmaktadır. Normal yaşlanma sürecinde düşük düzeyde doku stresi belli derecede doku hasarına neden olabilir ve bu hasar düşük düzeyde alarma neden olabilir. İmmün sistem bu düşük düzey hasarı tanıyabilme ve doku hemostazını restore etmek için paraenflamatuar bir cevap verme kapasitesine sahiptir. Dolayısı ile yaşlanma süreci içinde retinada enflamatuar bulgular izlenmesi patolojik bir olayla ilişkili bir enflamasyon anlamına gelmiyor olabilir. Ancak bahsedilen düşük düzey kronik stress durumları ile uğraşırken ortaya çıkabilecek immün sistemin disfonksiyonu veya disregülasyonu klinik patoloji ile sonuçlanabilir. Metabolik olarak çok aktif, ve sürekli ışık uyarısına maruz kalarak oksidize maddeler üreten retinada yaşlanma ile oksidatif stres artar ve paraenflamatuar bir cevap ortamı oluşur.⁸¹

YBMD ve Enflamasyon

Multifaktöryel bir hastalık olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu aynı zamanda poligenik bir patoloji olup çok sayıda genin duyarlılıkta etken olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda artan bulgular YBMD gelişim ve progresyonunda enflamasyonun kritik rol oynadığını göstermektedir.

Druzenin lokal enflamatuar cevaptan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Yine gerek seroloji gerekse de koroid neovasküler membran histopatolojilerinde *C. Pneumonia* gibi enfeksiyöz ajanlarla ilişkisinin gösterilmesi enflamasyon hipotezini güçlendirmektedir. Druzen içinde çok sayıda enflamasyon ile ilişkili maddenin bulunması patogenezde enflamasyonun varlığına delil olarak gösterilebilir. Druzen içinde bahsedilen maddelerden başlıcaları olarak kompleman komponentleri, immün aracılı proseslerde yer alan proteinler, enflamasyon belirteçleri, bir akut faz reaktanı olan amiloid, immün cevabın düzenlenmesinde görevli proteinler, vitronektin, apoprotein B ve E ve kompleman reseptör 1 sayılabilir. Dolayısı ile enflamasyonun KNVM oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülebilir.⁸²⁻⁸⁷ Erken monosit aktivasyonu ve Bruch membran dış yüzeyinde kronik enflamatuar hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Enflamatuar hücreler, proteolitik enzimlerin salınması, oksidanlar ve toksik oksijen bileşikleri aracılığı ile Bruch membranında hasara yol açması ile sonrasında oluşacak patolojiler için zemin hazırlıyor olabilir. Deneysel koroid neovaskülarizasyonu modellerinde nötrofilin neovaskülarizasyonu uyardığı gösterilmiştir. Makrofaj yığılması RPE'den VEGF üretimi ile ilişkili bulunmuştur. Makrofaj yoksunluğunda ise koroid neovaskülarizasyon büyüklük ve sızıntısında azalma gözlenmiştir. Retinada enflamasyon ve immünolojik kaskadın aşırı aktivasyonu ile birlikte RPE ve fotoreseptörlerin immün ayrıcalığı bozulur. Mikroglia hücreleri aktif hale gelirler, kompleman komponentleri, proenflamatuar sitokinler, ROS ve VEGF gibi büyüme faktörleri üretirler. Kompleman sisteminin kontrolündeki değişiklikler ve CX3CR1 defektleri ile devam ettirilen bozulmuş mikroglia göçü enflamasyona patolojik cevabı tetikleyerek retina altında kronik lokal enflamasyona yol açan mikroglia ve ürünlerinin birikimine neden olur. Makrofaj ve T lenfosit infiltrasyonu ve otoantikörlerin oluşumu süreçte rol oynayan potansiyel diğer mediatörlerdir.⁸⁸⁻⁹⁰ Kompleman kaskadındaki değişikliklerin YBMD riskini modifiye ettiğine dair deliller artmaktadır. Kompleman Faktör H, Kompleman Faktör B/ CC2 ve CC3 kodlayan genlerdeki varyantların YBMD ile anlamlı ilişkisinin gösterilmesi patogenezde enflamatuar mekanizmalara işaret etmektedir. Hastalık sürecine kısmen aracılık eden mekanizmalar arasından alternatif kompleman yolağının (CFH, C2, CFB, C3, CF1) disregülasyonu, HDL kolesterol metabolizması (LIPC, CETP, ABCA1) genetik bozuklukları, anjiogenezis (VEGF), ekstrasellüler matriks degradasyonu (COL10A1, COL8A1, FRK, TIMP3, ARMS2) sayılabilir. Deneysel olarak patolojik neovaskülarizasyon içinde yoğun lökosit adezyonu gösterilmiştir. Monosit gibi fagositik hücrelerin inhibisyonu (İV clodronate) patolojik neovaskülarizasyonda azalma ile sonuçlanmıştır. Koroid neovaskülarizasyon modelinde MCP-1 reseptör blokajı

ile monosit çağrısı inhibe edildiğinde KNV'de azalma gözlenmiştir. Aynı şekilde COX inhibisyonu ile VEGF üretimi ve retinal NV azaldığı bildirilmiştir. Enflamatuar sistem neovasküler cevabın farklı yönlerine katkıda bulunmaktadır.⁸²⁻⁹⁰

Özetle ifade edilecek olunursa DRP, RVO, ROP gibi vasküler retina hastalıkları ve YBMD patogenez ve/veya progresyonunda hipoksi önemli bir yer tutmaktadır. Öte yandan yaşlanma ile retinada zaten paraenflamasyon ortamı bir savunma sistemi olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle YBMD ile enflamasyon arasındaki ilişkiye dair bulgu ve mekanizmalar hala çalışılmakla beraber daha belirgin iken, DRP patogenezinde varlığı daha çok deneysel çalışmalara dayanılarak kabul edilen enflamasyonun önemi ve boyutu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ames A 3rd, Li YY, Heher EC, et al. Energy metabolism of rabbit retina as related to function: high cost of Na⁺ transport. *J Neurosci* 1992;12:840-53.
2. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5510-4.
3. Sutter CH, Laughner E, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1alpha protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4748-53.
4. Poulaki V. Hypoxia in the pathogenesis of retinal disease. In Jousen AM: *Retinal vascular disease* springer-verlag Berlin Heidelberg. New York 2007:1221-38.
5. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev* 2000;14:1983-91.
6. Becerra SP, Amaral J. Erythropoietin -an endogenous retinal survival factor. *N Engl J Med* 2002;347:1968-70.
7. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)* 2004;19:176-82.
8. Poulaki V, Jousen AM, Mitsiades N. Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2004;165:457-69.
9. Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. *Studies in nondiabetic and diabetic subjects. J Clin Invest* 1993;92:2620-5.
10. Danis RP, Bingaman DP. Insulin-like growth factor-1 retinal microangiopathy in the pig eye. *Ophthalmology* 1997;104:1661-9.
11. Poulaki V, Qin W, Jousen AM. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002;109:805-15.
12. Flamme I, Krieg M, Plate KH. Up-regulation of vascular endothelial growth factor in stromal cells of hemangioblastomas is correlated with up-regulation of the transcription factor HRF/HIF-2alpha. *Am J Pathol* 1998;153:25-9.
13. Akiyama H, Tanaka T, Itakura H. Inhibition of ocular angiogenesis by an adenovirus carrying the human von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1289-96.

14. Levy AP, Levy NS, Goldberg MA. Hypoxia-inducible protein binding to vascular endothelial growth factor mRNA and its modulation by the von Hippel-Lindau protein. *J Biol Chem* 1996;271:25492-7.
15. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.
16. Levy AP, Levy NS, Goldberg MA. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia. *J Biol Chem* 1996;271:2746-53.
17. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002;86:696-700.
18. Leske DA, Wu J, Fautsch MP, et al. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. *Mol Vis* 2004;10:43-50.
19. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 1999;285:245-8.
20. Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Neuroprotective and antiangiogenic actions of PEDF in the eye: molecular targets and therapeutic potential. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:561-77.
21. Provis JM, Leech J, Diaz CM, et al. Development of the human retinal vasculature: cellular relations and VEGF expression. *Exp Eye Res* 1997;65:555-68.
22. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:290-9.
23. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J* 2003;22:1134-46.
24. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469-73.
25. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Develop* 2008;84:83-8.
26. Linsenmeier RA, Braun RD, McRipley MA, et al. Retinal hypoxia in long-term diabetic cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1647-57.
27. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 2003;121:547-57.
28. Finkelstein D. Laser therapy for central retinal vein obstruction. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:80-3.
29. Pournaras CJ, Tscopoulos M, Strommer K, et al. Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 1990;97:1329-33.
30. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:435-40.
31. Inomata Y, Hirata A, Takahashi E, et al. Elevated erythropoietin in vitreous with ischemic retinal diseases. *Neuroreport* 2004;15:877-9.
32. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, et al. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes* 2001;50:2641-5.
33. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.
34. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:617-24.
35. Stefansson E, Geirsdóttir A, Sigurdsson H. Metabolic physiology in age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:72-80.
36. Arjamaa O, Nikinmaa M, Salminen A, et al. Regulatory role of HIF-1alpha in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev* 2009;8:349-58.
37. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Res Eye Res*, 2011;30:343-58.
38. Sherrill JW. Diabetes mellitus and diabetic retinitis factors influencing regulation. *California Medicine* 1953;78,3:197-203.
39. Jousseaume AM, Adamis AP. Inflammation as a Stimulus for Vascular Leakage. In Jousseaume AM, Gardner T, Kirchhof B, Ryan SJ: *Retinal Vascular Disease*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York 2007:97-107.
40. Koizumi K, Poulaki V, Doehmen S, et al. Contribution of TNF-alpha to leukocyte adhesion, vascular leakage, and apoptotic cell death in endotoxin-induced uveitis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2184-91.
41. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *FASEB J* 2002;16:438-40.
42. Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol* 2002;160:501-9.
43. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16.
44. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004;18:1450-2.
45. Liou GI. Diabetic retinopathy: Role of inflammation and potential therapies for anti-inflammation. *World J Diabetes* 2010;1:12-8.
46. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008;30:65-84.
47. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr J, et al. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diabetes Rev* 2010;6:294-303.
48. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;1-14. Article ID:95103
49. Zhang W, Liu H, Al-Shabraway M, et al. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2:96-103.
50. Limb GA, Hickman-Casey J, Hollified RD, et al. Vascular adhesion molecules in vitreous from eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2453-7.
51. Limb GA, Chignell AH, Green W, et al. Distribution of TNF alpha and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:168-73.
52. Iliaki E, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Role of alpha 4 integrin (CD49d) in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4898-904.

53. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, et al. Cytokines in human intraocular inflammation. *Curr Eye Res* 1992;11:187-91.
54. Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5257-65.
55. El-Asrar AM, Missotten L, Geboes K. Expression of cyclo-oxygenase-2 and downstream enzymes in diabetic fibrovascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1534-9.
56. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155-62.
57. Lima e Silva R, Shen J, Hackett SF, et al. The SDF-1/CXCR4 ligand/receptor pair is an important contributor to several types of ocular neovascularization. *FASEB J* 2007;21:3219-30.
58. Kocak N, Alacacioglu I, Kaynak S, et al. Comparison of vitreous and plasma levels of vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and hepatocyte growth factor in diabetic and non-diabetic retinal detachment cases. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2010;42:10-4.
59. Gerl VB, Bohl J, Pitz S et al. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1104-8.
60. Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *Faseb J* 2003;17:76-8.
61. Harada C, Harada T, Mitamura Y, et al. Diverse NF-kappaB expression in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Mol Vis* 2004;10:31-6.
62. Yoshida Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Protective role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in early phase of experimental diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:678-86.
63. Joussen AM, Poulaki V, Tsujikawa A, et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol* 2002;160:1683-93.
64. Nagai N, Izumi-Nagai K, Oike Y, et al. Suppression of diabetes-induced retinal inflammation by blocking the angiotensin II type 1 receptor or its downstream nuclear factor-kappaB pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4342-50.
65. Zong H, Ward M, Madden A, et al. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Muller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). *Diabetologia* 2010;53:2656-66.
66. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, et al. Enhanced expression of intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am. J. Pathol* 1995;147:642-53.
67. Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Exp Eye Res* 2010;90:617-23.
68. Wang J, Xu X, Elliott MH, et al. Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes* 2010;59:2297-305.
69. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008;126:227-32.
70. Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Pena Jr A, et al. Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation. *Mol Vis* 2010;16:2033-42.
71. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol* 1999;14:240-8.
72. Kim SY, Johnson MA, McLeod DS, et al. Neutrophils are associated with capillary closure in spontaneously diabetic monkey retinas. *Diabetes* 2005;54:1534-42.
73. Powell EDU, Field RA. Diabetic retinopathy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1964;2:17-8.
74. Zheng L, Howell SJ, Hatala DA. Salicylate-based anti-inflammatory drugs inhibit the early lesion of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007;56:337-45.
75. DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 1989;38:491-8.
76. Hattori Y, Hashizume K, Nakajima K, et al. The effect of long-term treatment with sulindac on the progression of diabetic retinopathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1913-7.
77. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1991;98:757-65.
78. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;147:11-21.
79. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
80. Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:1-11.
81. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 2009;28:348-68.
82. Lommatzsch A, Hermans P, Müller KD, et al. Are low inflammatory reactions involved in exudative age-related macular degeneration? Morphological and immunohistochemical analysis of AMD associated with basal deposits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:803-10.
83. Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137-52.
84. Kalayoglu MV, Bula D, Arroyo J, et al. Identification of Chlamydia pneumoniae within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1080-90.
85. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, et al. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-96.
86. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-31.
87. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, et al. Age related macular degeneration and drusen: Neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol* 2011;95:14-25.
88. Telander DG. Inflammation and age-related macular degeneration (AMD). *Semin Ophthalmol* 2011;26:192-7.
89. de Oliveira Dias JR, Rodrigues EB, Maia M, et al. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1631-7.
90. Augustin AJ, Kirchhof J. Inflammation and the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:641-51.