

Proliferatif Diabetik Retinopati ve Proliferatif Vitreoretinopatide Plazma ve Vitreus İnterlökin-8, Nitrik Oksid, Malondialdehid ve Glutasyon Tayini

Erdoğan Cicik (*), Hasan Tekin (**), Hakan Özdemir (***), Solmaz Akar (****),
Gülipek Müftüoğlu (****), Şehirbay Özkan (****)

ÖZET

Amaç: Proliferatif diabetik retinopatili (PDR) ve proliferatif vitreoretinopatili (PVR) hastaların plazma ve vitreus örneklerinde interlökin-8 (IL-8), nitrik oksid (NO), glutasyon (GSH) ve malondialdehid (MDA) varlığını araştırmak.

Metod: PDR'li 23, PVR'li 18 hastanın plazma ve vitreuslarında bu parametrelerin seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: PDR'li ve PVR'li gözlerin vitreus örneklerinde NO seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Vitreus IL-8 ve MDA seviyeleri PDR'li hastalarda PVR'li hastalara göre anlamlı derecede artmış olarak tespit edildi. PDR'li ve PVR'li hastaların kan örneklerinde IL-8 tespit edilemedi. PDR'li hastalarda ön segment neovaskularizasyonu ile vitreus IL-8 seviyesi arasında kuvvetli korelasyon vardı.

Sonuç: Çalışmamız IL-8, NO, GSH ve MDA'nın PDR ve PVR patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu ajanların PDR ve PVR gelişim ve progresyonundaki rollerinin tanımlanabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif diabetik retinopati, proliferatif vitreoretinopati, interlökin-8, nitrik oksid, glutasyon, malondialdehid.

SUMMARY

Plasma and Vitreus Interleukin-8, Nitric Oxide, Malondialdehyde and Glutathion Determination in Proliferative Diabetic Retinopathy and Proliferative Vitreoretinopathy

Purpose: To investigate the presence of interleukin-8 (IL-8), nitric oxide (NO), glutathion (GSH) and malondialdehyde (MDA) in vitreous and plasma samples from the patient with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and proliferative vitreoretinopathy (PVR).

Methods: The level of these parameters were measured in vitreous and plasma from 23 patients with PDR and 18 patients with PVR.

Results: There was no significant difference between vitreous from eyes with PVR and from eyes with PDR in their range of NO concentration. Vitreal IL-8 and MDA level was signi-

(*) Uzm. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

(**) Uzm. Dr., Serbest,

(***) Asistan Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

(****) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 07.12.2000

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 08.01.2001

Kabul Tarihi: 10.02.2001

ificantly increased in patient with PDR compared to the patient with PVR. Blood from the patient with PVR and PDR had undetected IL-8 level. There was significant correlation between vitreal IL-8 level and anterior segment neovascularization in patient with PDR.

Conclusion: Our result suggest that IL-8, NO, GSH and MDA participate in the pathogenesis of PDR and PVR . Further studies are needed to define the role of these agents in the development and progression of PDR and PVR.

Key Words: Proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, interleukin-8, nitric oxide, glutathion, malondialdehyde.

GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR) 20-74 yaşları arasındaki körlüğün en sık nedenlerinden birisidir. DR'nin patogenezi hala tam olarak açıklanabilmiş değildir. Günümüzde bu konuda bir çok araştırma devam etmektedir. Diabetin göze ait komplikasyonlarının tedavisinde medikal tedavilerin yanında cerrahi tedavilerde kullanılmaktadır. Günümüzde pars plana vitrektomi cerrahi tedaviler için en sık kullanılanıdır (1-3).

DR gelişen hastalarda antioksidan savunmanın bozulduğu, serbest radikal ürünlerinin arttığı gözlenmiş ve lipid peroksidasyon ürünlerinin DR'nin vasküler hasarından sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Sitokinlerin de DR patogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sitokin ailesinden interlökin-8'in (IL-8) nötrofillere güçlü kemotaksis yaptığı, angiogenezi uyardığı ve neovaskularizasyon gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir (4-7). Bunlara ilaveten son yıllarda bir çok hastalığın patogenezinde rolü olduğu kanıtlanan nitrik oksidin (NO) proliferatif vitreoretinal hastalıklarda önemli bir endogen madde olduğu söylenmektedir (8).

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) regmatojen (yırtıklı) retina dekolmanı sonrasında gelişen ve vitreusta traksiyonlara neden olan membranların gözlendiği bir klinik tablodur. PVR'in gelişiminde kemotaktik faktörlerin, büyüme faktörlerinin ve hücrel komponentlerin rolü ortaya konmuştur. Günümüzde sitokinlerin PVR oluşumu üzerindeki etkilerine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Ayrıca NO'in PVR patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Antioksidan savunmanın ve oksidatif stresin PVR gelişimi üzerindeki rolü bir çok çalışmada vurgulanmaktadır (8,9).

Bu çalışmada DR'nin komplikasyonu olan proliferatif diabetik retinopati (PDR) ve regmatojen retina dekolmanlarından sonra gelişen PVR ile IL-8, NO, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunmanın göstergesi olan GSH arasındaki ilişki incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Retina-Vitreus servisi-

sinde cerrahi tedavileri planlanan PDR'li ve PVR gelişmiş regmatojen retina dekolmanlı hastalardan ameliyat esnasında alınan vitreus örnekleri ve ameliyat öncesi aynı gün venöz kandan heparinli tüpe alınan serum örnekleri incelendi. Çalışma grubunu 23 PDR'li olgunun 23 gözü, kontrol grubunu regmatojen retina dekolmanından sonra PVR gelişen 18 olgunun 18 gözü olmak üzere toplam 41 olgunun 41 gözü oluşturdu. PDR grubunun seçilmesinde " Early Treatment Diabetic Retinopathy Study " grubunun kriterleri dikkate alındı (10). Olgulara preoperatif dönemde rutin oftalmolojik muayeneye ek olarak gereğinde FFA, ERG, VER ve ultrasonografi yapıldı. Daha önceden pars plana vitrektomi yapılmış hastalar çalışma kapsamına alınmadı. PVR grubu daha önceden regmatojen retina dekolmanı nedeniyle sklera çökertmesi, retina altı sıvı drenajı, gaz tamponadı ve lokal laser (yırtık etrafına) tedavisi yapılmış olgulardan ve travma (künt, delici) nedeniyle retina dekolmanı gelişmiş ancak ameliyat olmamış olgulardan oluşturuldu. PVR sınıflandırılmasında "Silikon Çalışma Grubunun" önerdiği sistem kriter alındı (11). Hastalar preoperatif dönemde ilk grup hastalarda olduğu gibi değerlendirildi. Önceden retina dekolmanı amacıyla pars plana vitrektomi veya yabancı cisim çıkarılması ameliyatı olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Olgulardan venöz kandan heparinli tüpe yaklaşık 10 cc alınan kan örneklerinde hemoglobin ve GSH analizleri kanın alındığı gün yapıldı. Örnekler oda sıcaklığında yarım saat bekletildikten sonra, 4000 rpm'de 10 dakika çevrilerek eritrositlerden ayrılan plazma Malondialdehid (MDA), IL-8 ve NO analizi için -80 C'de saklandı. Vitreus örnekleri pars plana vitrektomi sırasında sklerotomi yerleri açılıp infüzyon sıvısı verilmeden önce, vitrektomi probu ile veya enjektörle aspire edilerek alındı. Bu sırada gözde hipotoni olmaması için infüzyon kanülünden steril hava verildi. Ortalama 0.7-1.00 cc vitreus örneği steril epandorf tüpleri içine konulup buz içinde yaklaşık 30-45 dakikada laboratuvara ulaştırıldı. Aynı gün 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra vitreus örneğinin üst kısmında kalan süpernatant epandorflara konularak -80°C'de saklandı. Vitreus örneklerinin taşınmasında ve saklanmasında literatür bilgilerine uyulmaya özen gösterilmiştir.

PDR'li ve PVR'li olguların vitreus ve plazmalarındaki IL-8, NO, MDA ve GSH değerleri olguların klinik durumları dikkate alınarak istatistiksel olarak incelenmiştir. PDR'li ve PVR'li olguların plazma ve vitreuslarındaki IL-8, NO, MDA ve GSH değerleri tablo 1 ve tablo 2'de gösterilmiştir. Vitreusta ve plazmada bakılan parametreler PDR(çalışma) ve PVR (kontrol) grupları ile kıyaslamasında student-t testi kullanıldı. PDR ve PVR gruplarının klinik özelliklerinde ikiden fazla alt grup olduğundan istatistiki analizde tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Bu alt gruplara düşen kişi sayısının çok küçük olduğu durumda non parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Vitreusta ve plazmada ölçülen parametrelerin birbirleriyle olan ikili bağlantıları için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm bu testlerde anlamlılık (p) seviyesi 0.05 olarak değerlendirildi. $p < 0.05$ ise iki yönlü alternatif hipotez istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı klinik özelliklerin araştırılan parametrelerle olan kıyaslamasında TUKEY-HSD testi kullanıldı.

BULGULAR

PDR'li ve PVR'li olguların yaş ortalamaları ve standart sapmaları (ortalama±SD) sırasıyla 55.9 ± 11.3 yıl ve 42.4 ± 21.9 yıl olarak bulundu. Her iki grubun yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($t=2.38$, $p=0.026$). Olguların 19'u kadın, 22'si erkekti. PDR ve PVR olgularının cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=2.18$, $p=0.14$).

İki grubun vitreuslarındaki IL-8 değerlerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık bulundu ($t=2.95$, $p=0.005$). PDR olgularında vitreusta IL-8 (79.6 ± 46.4 pg/ml), PVR olgularında ise (42.2 ± 30.7 pg/ml) seviyesinde bulundu. Her iki grubun plazmalarında IL-8 seviyesi 0 pg/ml bulunduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Her iki grubun vitreuslarındaki NO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($t=0.61$, $p=0.54$). Vitreusta NO, PDR olgularında 36.8 ± 14.1

Tablo 1. PDR'li olguların vitreus ve plazmalarında IL-8, NO, MDA ve GSH değerleri

PDR	IL-8 Vitreus Pg/ml	NO Vitreus $\mu\text{mol/L}$	NO Plazma $\mu\text{mol/L}$	MDA Vitreus $\mu\text{mol/L}$	MDA Plazma $\mu\text{mol/L}$	GSH Vitreus $\mu\text{mol/L}$	GSH Plazma $\mu\text{mol/g Hb}$
KH	78.62	48.00	16.40	1.30	6.10	0.30	6.20
SS	59.12	17.00	38.00	0.60	5.30	0.50	3.60
ZE	183.15	50.00	52.00	2.10	6.00	1.00	5.60
SS	176.27	30.00	34.00	1.90	5.00	0.70	8.80
NG	46.71	45.00	30.00	1.10	4.80	1.20	4.10
FÖ	106.53	28.00	23.20	2.30	6.60	0.00	7.30
ÜE	66.72	22.00	30.00	1.10	7.20	-	-
SE	44.47	28.00	25.00	1.50	6.50	0.40	5.00
SA	19.15	26.40	11.60	2.00	5.00	0.00	4.20
BB	43.24	44.00	10.00	1.60	7.30	-	-
SK	20.22	26.00	13.00	1.40	6.80	0.00	4.20
SB	116.05	38.00	16.00	2.60	7.50	1.30	2.90
MD	48.61	28.00	28.00	1.80	3.90	-	-
RE	121.73	32.00	35.00	1.70	6.80	0.00	5.40
ŞK	63.14	21.50	38.00	1.00	9.00	0.00	2.80
SB	76.13	30.00	19.00	1.20	4.90	-	-
HY	69.52	74.00	23.00	1.20	5.20	0.20	4.90
BA	90.14	51.00	28.00	2.50	4.40	0.00	6.90
MA	100.04	54.00	30.00	2.90	7.10	0.10	4.30
ŞÇ	58.33	26.00	18.00	4.70	6.20	0.70	6.40
MY	83.02	30.00	24.40	2.40	4.90	1.70	6.10
FS	149.18	60.00	20.00	1.60	4.90	-	-
AH	10.27	38.50	25.00	0.80	2.50	2.30	6.00

Tablo 2. PVR'li olguların plazma ve vitreuslarında IL-8, NO, MDA, Hb ve GSH değerleri

PDR	IL-8 Vitreus Pg/ml	NO Vitreus µmol/L	NO Plazma µmol/L	MDA Vitreus µmol/L	MDA Plazma µmol/L	GSH Vitreus µmol/L	GSH Kan µmol/g Hb
GY	26.22	25.00	27.20	0.20	4.90	10.00	7.40
MY	38.15	34.00	18.60	0.10	4.00	26.00	8.80
NÖ	50.45	46.00	20.00	0.00	3.10	13.00	6.70
EG	76.39	30.00	18.00	0.00	4.50	11.00	7.80
AA	54.42	40.00	32.00	0.00	4.00	20.00	8.90
SS	102.1	31.00	12.00	0.00	3.60	7.90	5.80
SÇ	24.04	50.00	22.00	0.10	6.00	15.00	7.30
DK	11.01	24.00	18.00	0.00	5.00	0.00	10.80
AY	19.44	34.00	96.00	1.30	4.80	32.00	13.40
BT	83.01	40.00	40.00	1.10	2.40	-	-
M.DS	17.11	60.00	30.00	0.00	5.90	18.00	10.40
NÖ	6.74	30.00	14.00	0.00	3.60	27.00	9.10
H.CK	103.32	54.00	50.00	0.30	4.50	6.50	6.90
HT	20.12	36.00	16.00	0.00	4.30	15.00	9.70
SK	21.42	18.00	17.00	0.10	3.70	-	-
ST	18.21	21.00	19.00	0.40	4.00	19.00	5.90
SM	33.17	24.00	20.00	0.10	4.50	15.00	7.00
MÖ	54.14	20.00	16.00	0.00	3.80	-	-

µmol/L, PVR olgularında ise 34.3 ± 12.1 µmol/L seviyesinde tesbit edildi. Her iki grubun plazmalarında NO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($t=-0.30$, $p=076$). PDR olgularında plazmada NO 25.5 ± 9.8 µmol/L, PVR olgularında 26.9 ± 19.7 µmol/l seviyesindeydi.

Her iki grubun vitreuslarındaki MDA değerleri kıyaslandığında, istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($t=7.81$, $p<0.001$). Vitreusta MDA, PDR olgularında 1.79 ± 0.87 µmol/L, PVR olgularında 0.20 ± 0.30 µmol/L olarak bulundu. Her iki grubun plazma MDA değerlerinde istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($t=4.32$, $p<0.0001$). PDR olgularında plazmada MDA 5.82 ± 1.4 µmol/L, PVR olgularında 4.25 ± 0.89 µmol/L seviyesindeydi.

DR ve PVR olgularının vitreuslarında GSH değerleri açısından çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($t=-6.94$, $p<0.001$). Vitreusta GSH, PDR olgularında 0.57 ± 0.67 µmol/L, PVR olgularında 15.69 ± 8.40 µmol/L olarak bulundu. PDR ve PVR olgularının plazmalarında GSH değerleri açısından çok ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($t=-5.05$, $p<0.001$). PDR olgularında plazmada GSH 5.15 ± 1.61 µmol/gr Hb, PVR olgularında 8.39 ± 2.07 µmol/gr Hb olarak bulundu. Grupları oluşturan hastaların vitreus ve plazmadaki ortalama IL-8, NO,

MDA ve GSH seviyeleri ve bunların istatistiksel analizi tablo 3'de gösterilmiştir.

PVR gelişen retina dekolmanlı olgularda etyoloji travma, nüks retina dekolmanı ve diğer sebepler (periferik retina dejenerasyonu, inflamasyon) olarak gruplandırıldı. PDR grubunda ise etyoloji hastalığın tipine göre tip I ve tip II olarak gruplandırıldı. Her iki grubun etyolojisine göre vitreusta bulunan parametrelerin ilişkisi incelendi. Oluşan alt grupların sayıları çok küçük olduğundan (travmalı 4 olgu, nüks retina dekolmanlı 8 olgu, diğer sebeplere bağlı 6 olgu) ve ayrıca ikiden fazla grup olduğu için Kruscal-Wallis tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Hiç bir kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. PDR grubunda etyolojide 1 hasta tip I diabetliydi. İstatistiksel örnek büyüklüğü çok küçük olduğundan parametreler arasında kıyaslama yapılamadı.

PDR grubunda plazmada ve vitreusta bulunan parametrelerin birbirleri ve diabetin yaşı ve süresi ile korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Buna göre plazma NO değeri ile vitreusta IL-8 değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit edilemedi ($r=0.49$, $p=0.017$). Vitreustaki GSH değeri ile plazmadaki MDA değeri arasında negatif, anlamlı korelasyon tesbit edildi ($r=-0.53$, $p=0.022$). Vitreusta NO de-

Tablo 3. PDR ve PVR hastalarında vitreus ve plazmada bakılan IL-8,NO, MDA ve GSH değerlerinin kıyaslanması (Student t testi)

Parametre	PDR Ort ± SD (n)	PVR Ort ± SD (n)	t,p
Vitreus IL-8	79.6±46.4 (23)	42.1±30.7 (18)	t= 2.95 P= 0.005 Çok anlamlı
Vitreus NO	36.8±14.1 (23)	34.2±12.1 (18)	t= 0.61 P= 0.54 Anlamlı değil
Plazma NO	25.5±9.8 (23)	26.9±19.7 (18)	t= -0.30 P= 0.76 Anlamlı değil
Vitreus MDA	1.7±0.8 (23)	0.2±0.3 (18)	t= 7.81 P<0.001 Çok anlamlı
Plazma MDA	5.8±1.4 (23)	4.2±0.8 (18)	t= 4.32 P<0.001 Çok anlamlı
Vitreus GSH	0.5±0.6 (18)	15.6±8.4 (15)	t= -6.94 P<0.001 Çok anlamlı
Plazma GSH	5.1±1.6 (18)	8.3±2.0 (15)	t= -5.05 P<0.001 Çok anlamlı

ğeri ile vitreusta IL-8 değeri arasında korelasyon tesbit edilmedi. Vitreusta NO değeri ile vitreusta MDA değeri arasında da korelasyon tesbit edilmedi. Diabetin süresi ile plazma ve vitreusta araştırılan parametreler arasında istatistiksel olarak korelasyona rastlanmadı.

PVR grubunda ise plazmada ve vitreusta bakılan parametrelerin birbirleriyle ve PVR süresi ile arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. PVR süresi ile vitreus IL-8 değeri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($r=0.41$, $p=0.011$). Plazma NO değeri ile plazma GSH değeri arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.59$, $p=0.020$). Plazma NO değeri ile vitreus MDA değeri arasında anlamlı derecede korelasyon tespit edildi ($r=0.81$, $p<0.00$). PVR grubunda plazma ve vitreusta GSH ve MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi.

PDR grubunda ön segment bulgularının dağılımı ve parametrelerle ilişkisi değerlendirildi. PDR hastalarının ön segment değerlendirmelerinde 1 hasta afak opere (%4.3), 2 hasta neovasküler glokomlu (%8.7), 14 hasta normal (%60.9) idi; 1 hastada psödo-faki (%4.3) ve 5 hastada rubeosis iridis (%21.7) tesbit edildi. PVR grubunda ön segment bulgularının dağılımına göre 2 hastada olgun katarakt (%11.1), 1 hastada psödo-faki (%5.6),

2 hastada sineşi posterior (%11.1) ve 1 hastada travmatik katarakt ve ön segment hasarı (%5.6) izlendi. 2 hasta afak opere (%11.1), 10 hasta ise normaldi (%55.6). Hem PDR, hem de PVR grubunda ön segment özellikleri açısından çoklu parametre oluşması ve her bir örneğin büyüklüğünün küçük olması nedeniyle ön segment bulguları normal (grup 1) ve anormal (grup 2) PDR'li ve ön segment bulguları normal (grup 3) ve anormal (grup 4) PVR'li olmak üzere dört yeni grup oluşturuldu. Plazmada ve vitreusta bakılan parametrelerle bu dört grubun kıyaslaması yapıldı; bunun için tek yönlü ANOVA ve Post-hoc çoklu kıyas TUKEY-HSD testi kullanıldı. Tablo 4'de sonuçlar verilmiştir.

PDR çalışma grubunun fundus muayenesinde hastaların %47.8'inde (11 hasta) proliferatif DR, fibrovasküler membranlar ve traksiyonel retina dekolmanı, hastaların %21.7'inde (5 hasta) PDR, vitreus içi kanama veya subhyaloid kanama, hastaların %16.7'sinde ise sadece PDR (vitreus içi kanama, traksiyonel retina dekolmanı yok) bulundu. PVR kontrol grubunun fundus muayenesinde hastaların %27.8'de (5 hasta) grade B PVR ve retina dekolmanı, %55.6'sında grade C (C1-C2) PVR ve retina dekolmanı, %16.7'sinde (3 hasta) grade C (C3-C4) PVR bulundu. Hiç bir hastada grade C5 PVR tesbit edilmedi.

Tablo 4. Ön segment özelliklerine göre parametrelerin kıyaslanması. Grup 1: PDR hastalarında normal ön segment yapıları, Grup 2: PDR hastalarında normal olmayan ön segment yapıları, Grup 3: PVR hastalarında normalön segment yapıları, Grup 4: PVR hastalarında normal olmayanön segment yapıları

Parametre	Grup 1 Ort ± SD	Grup 2 Ort ± SD	Grup 3 Ort ± SD	Grup 4 Ort ± SD	ANOVA	TUKEY-HSD
Vitreus IL-8	69.3±42.4	95.5±50.1	37.0±31.2	48.6±30.9	F=3.86 P=0.017	(2-3 farkı) p<0.05 anlamlı
Vitreus NO	36.6±15.3	37.1±13.0	33.1±12.9	35.7±11.6	F=0.18 P=0.31	Anlamlı değil
Plazma NO	25.8±10.6	25.0±9.2	26.1±25.0	28.0±11.9	F=0.06 P=0.98	Anlamlı değil
Vitreus MDA	1.8±1.0	1.7±0.5	0.1±0.4	0.2±0.3	F=16.47 P<0.001	(1-3), (1-4) (2-3), (2-4) p<0.05 anlamlı
Plazma MDA	5.4±1.3	6.3±1.4	4.4±0.9	3.9±0.8	F=6.99 P=0.0008	(1-4), (2-4) (2-3) p<0.05 anlamlı
Vitreus GSH	0.7±0.7	0.3±0.4	17.1±10.8	14.0±4.7	F=19.14 P<0.001	(1-3), (1-4) (2-3), (2-4) p<0.05
Plazma GSH	5.5±1.3	5.2±2.0	9.1±2.3	7.5±1.3	F=9.97 P=0.0001	(1-3), (1-4) (2-3) p<0.05 anlamlı

DR çalışma grubunda laser fotokoagülasyonu pan-retinal olanlar, prepanretinal (hafif scatter) olanlar, hiç laser tedavisi olmayanlar ve fokal (grid) laser tedavisi olanlar olarak gruplandırıldı. Olguların %60.9'unda (14 hasta) prepanretinal laser fotokoagülasyonu vardı. Olguların %13'ünde (3 hasta) ise önceden yapılan laser tedavisi yoktu. PVR kontrol grubu yırtık etrafına laser fotokoagülasyonu yapılanlar ve hiç laser tedavisi yapılmayanlar olarak gruplandırıldı. Fokal laser tedavisi yapılan hastaların çoğu önceden skleral çökertme ve subretinal sıvı drenajı veya gaz enjeksiyonu veya skleral çökertme ve hava enjeksiyonu yapılmış olmak üzere önceden tedavi edilen hastalardı. Örnek büyüklüğünün her bir klinik durumu istatistiksel olarak inceleyecek kadar büyük olmadığı için PVR grubunda önceden yapılan tedavinin araştırılan parametrelere etkisi değerlendirilemedi. Hastaların %61.1'ini (11 hasta) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi yapılanlar, %38.9'unu (7 hasta) ise laser fotokoagülasyon tedavisi yapılmayanlar oluşturdu. DR ve PVR olgularının fundus bulguları ile incelenen parametreler arasında korelasyon olup olmadığı tek yönlü ANOVA ve Tukey-HSD testi ile analiz edildi. Tüm olgular fundus bulgularına göre beş gruba ayrıldı. Grup 1 (PDR) PDR, fibrovasküler membran ve traksiyonel retina de-

kolmanı, grup 2 (PDR) sadece PDR'si, grup 3 (PDR) PDR ve vitreus içi ya da subhyoloid kanaması, grup 4 (PVR) grade B PVR'si, grup 5 (PVR) ise grade C1,C2,C3,C4 PVR'si olan hastalardan oluşturuldu. Grup 1'de 11 hasta, grup 2'de 5 hasta, grup 3'de 7 hasta, grup 4'de 5 hasta, grup 5'de 13 hasta bulunuyordu. Tablo 5'de bu gruplarda elde edilen sonuçlar görülmektedir.

TARTIŞMA

DR tüm dünyada körlüğün en sık nedenlerinden biridir. Hastalık hiperglisemi zemininde başlayan reolojik, oksidatif ve sitotoksik değişiklikler sonucu makro ve mikroangiopatiye neden olmaktadır. Hastalığın sıkı glikoz kontrolü ile birlikte komplikasyonlarından korunacağı bilinmekle birlikte, patogeneizde halen bilinmeyen bazı faktörler mevcuttur. PVR, regmatojen retina dekolmanından sonra gelişen vitreusta, retina önünde veya altında kontraksiyon yapabilen membranların geliştiği bir tablodur. Retina dekolmanı cerrahisinde başarısızlığın ve nükslerin en sık ve en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Vitreusta veya retina önünde proliferasyonun patofizyolojisinde inflamatuvar hücrelerin, ekstrasellüler matrisin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin rol oynadığı

Tablo 5. PDR ve PVR grubunun fundus bulguları ile parametreler (IL-8, NO, MDA, GSH) arasındaki korelasyon. Grup 1: PDR, fibrovasküler membran, traksiyonel retina dekolmanı. Grup 2: PDR (vitre içi kanama veya hyaloid altı kanama ya da traksiyonel retina dekolmanı yok). Grup 3: PDR, hyaloid altı kanama veya vitre içi kanama. Grup 4: PVR, Grade A-B, retina dekolmanı. Grup 5 : PVR, Grade C1-C4, retina dekolmanı.

Parametre	Grup 1 Ort ± SD	Grup 2 Ort ± SD	Grup 3 Ort ± SD	Grup 4 Ort ± SD	Grup 5 Ort ± SD	ANOVA	TUKEY HSD
Vitreus IL-8	98.6±54.9	59.5±30.8	63.9±30.8	34.1±19.4	45.2±34.3	F=3.63 P=0.013	(1-4), (1-5) P<0.05 anlamlı
Vitreus NO	41.4±16.2	34.2±14.6	31.5±8.8	36.8±16.4	33.3±10.6	F=0.80 P=0.53	Anlamlı değil
Plazma NO	28.8±11.0	21.7±12.0	23.1±4.6	20.5±5.4	29.4±22.8	F=0.59 P=0.67	Anlamlı değil
Vitreus MDA	1.7±0.5	1.6±0.8	2.0±1.3	0.02±0.04	0.2±0.4	F=12.70 P<0.001	(3-4), (1-4) (2-4), (3-5) (1-5), (2-5) p<0.05 anlamlı
Plazma MDA	5.8±1.5	5.9±1.1	5.7±1.5	4.3±1.0	4.2±0.8	F=3.91 P=0.0098	(1-5) p<0.05 anlamlı
Vitreus GSH	0.4±0.5	0.2±0.2	0.9±0.9	14.2±10.9	16.2±7.8	F=13.38 P<0.001	(4-2), (4-1) (4-3), (5-2) (5-1), (5-3) p<0.05 anlamlı
Plazma GSH	4.8±1.9	4.0±0.3	6.1±0.7	9.1±1.8	8.1±2.1	F=7.76 P=0.0002	(2-4), (2-5) (1-4), (1-5) p<0.05 anlamlı

bilinmektedir. Kemokin ailesinden IL-8'in, inflamasyonda sekonder haberci olarak davranan NO'in, oksidatif hasarda önemli yer tutan, lipid peroksidasyon ürünü MDA'in ve antioksidan savunmanın göstergesi olan GSH'un her iki hastalığın patogenezindeki rolü araştırılmıştır.

IL-8 CXC (alfa kemokin) kemokin grubuna dahil, nanomolar ve pikomolar konsantrasyonlarda nötrofiller için selektif olarak kemotaktik aktivite gösteren bir sitokindir (4). IL-8 nötrofiller için kemotaksis yaptıktan sonra bu hücrelerin şekillerini değiştirir, granüllerin dış salgılanmasını sağlar ve respiratuvar patlama meydana getirir. Nötrofillerin granüllerindeki litik enzimler (elastaz, kollegenaz, gelatinaz ve serin proteinaz) etraftaki dokuları degrade eder (12). IL-8'in neovaskularizasyon ve angiogenik cevapta ilişkisi olduğu gösterilmiştir (13). Strieter ve arkadaşları tavşan korneası üzerine fizyolojik konsantrasyonlarda insan IL-8'ini muamele edince korneada neovaskularizasyon oluştuğunu görmüşlerdir (14). IL-8'in göz doku ve sıvılarında farklı hastalıklarda olası rolünü ortaya koyan bir çok çalışma mevcuttur. IL-8'in

özellikle üveit ve diğer inflamatuvar göz hastalıklarının, PDR'nin ve PVR'nin patogenezinde rolü olduğu kabul edilmektedir.

Çalışmamızın sonucunda PDR ve PVR olgularından elde edilen IL-8 değerlerinin litetatür sonuçları ile uyumlu olduğu bulunmuştur. PDR'li olguların vitreuslarında IL-8 düzeyi 79.6±46.4 pg/ml, PVR'li olguların vitreuslarında ise 42.2±30.7 pg/ml olarak tesbit edildi (p=0.005). Hastalarımızın plazmalarında IL-8 tesbit edilemedi.

Elnor ve ark. PDR'de vitreusta CXC kemokinler olarak interferon uyaran protein-10 ve IL-8 düzeylerini araştırmışlar, aktif ve inaktif PDR'li hastaların çoğunda IL-8 tesbit etmişlerdir. PDR'li hastaların vitreuslarındaki IL-8 düzeyi kontrol grubuna göre (maküler pucker ve maküla deliği) daha yüksek bulunmuştur (5). Elnor ve ark. diğer çalışmalarında PDR ve PVR'li hastalarda ve kontrol grubunda vitreusta IL-8, MCP-1, M-CSF (makrofaj koloni stimüle eden faktör) araştırmışlardır. IL-8 proliferatif PDR'li hastaların %90'ında, PVR'li hastaların ise %85'inde tespit edilmiştir (15). Kauffmann ve

ark. PVR ve PDR'li hastaların vitreuslarında IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 düzeylerini ölçmüşlerdir. IL-8 PVR'li hastalarda 277 pg/ml olarak tespit edilirken PDR'li hasta grubunda ortalama 84 pg/ml olarak tespit edilmiştir. PVR C2-C3 düzeyindeki vitreuslarda IL-8 düzeyleri 100 pg/ml'ye kadar yükselmiş bulunmuştur. Sonuçlar IL-6'nın PVR patogenezinde diğer sitokinlere göre daha fazla rol aldığını gösterir (16). Sonuçlarımız Kauffmann'ın sonuçlarından farklılık göstermektedir.

Olgularımızda plazmada IL-8'in tespit edilmemesi yöntemden kaynaklanabilir. Ancak diabet hastalarında plazmada IL-8 düzeylerinin tespit edildiğini, hastalığın kronik komplikasyonlarından sorumlu olabileceğini bildiren yayınlarda vardır (17). Ayrıca Aksüer ve arkadaşları IL-8'i plazmada tespit etmemelerini gözde lokal olarak sentezlendiği şeklinde yorumlamıştır (18). El-Ghrobly ve arkadaşları PVR'li hastaların vitreus ve retina altı sıvılarında IL-6, IL-8, IL-1 beta, TNF-alfa anlamlı düzeyde tespit etmişler ve bu sitokinlerin vitreusta ve subretina sıvılarında lokal olarak üretildiği saptanmıştır (19). Aksüer ve ark. PVR'li hastalarda ve 20 kadavra gözünde ve PVR'li hastaların plazmalarında IL-8 düzeylerini değerlendirmişlerdir. PVR'li gözlerin %40'ında IL-8 saptanırken kadavra gözlerinde ve hastaların plazmalarında IL-8 tespit edilmemiştir. PVR'li gözlerde tespit edilen IL-8 düzeyi ortalama 44.75pg/ml ($p<0.005$) bulunmuştur. Araştırmacıların sonuçlarına göre PVR'de kan retina bariyerinin bozulmasına rağmen plazmada IL-8 tespit edilmemesi IL-8'in lokal olarak üretildiğini gösterir. PVR derecesi ve semptomların süresi ile IL-8 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (18).

Ahmed ve arkadaşları PVR'li ve PDR'li hastalarda vitreus ve plazmada IL-8, MCP-1 ve IL-6 düzeylerini araştırmışlardır. MCP-1 PVR'li olguların vitreuslarının %72'sinde, PDR'li olguların vitreuslarının %76'sında tespit edilmiştir. PVR ve PDR gruplarındaki MCP-1 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. IL-8 PVR'li vitreusların %5'inde, PDR'li vitreusların %7'inde tespit edilmiştir. MCP-1 ve IL-8 hiç bir hastanın serumunda izlenmemiştir. IL-6 PVR'li vitreusların %82'inde, PDR'li vitreusların %74'ünde tespit edilmiş ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. IL-6 hastaların %99'unun plazmalarında tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre PVR patogenezinde MCP-1 önemli rol oynamakta, IL-8 ve MCP-1 lokal olarak üretilmekte, IL-6 ise sistemik olarak üretilmektedir (20). Benzer sonuçlar farklı araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (21,22).

Polimorfonüveli (PMN) lökositlerin diabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde önemli rolü olduğu savunulmaktadır (17). IL-8, PMN hücrelerini aktive eden

önemli bir kemokindir. Diabetli hastaların serumlarında IL-8 düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirilmiş ve PMN hücre aktivasyon cevabı araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak sağlıklı kişiler alınmıştır. IL-8'in serum düzeyleri sağlıklı kişilerde 39.93 ± 4.96 pg/ml, tip I ve tip II diabetli hastalarda 160.29 ± 34.81 pg/ml düzeyinde ölçülmüştür ($p<0.05$). IL-8'in inflamatuvar süreçte rolü olan önemli bir kemokin olduğu, makrofajlar, endotelial ve epidermal hücreler tarafından sentezlendiği vurgulanmaktadır (17).

Çalışmamızda PDR hastalarında IL-8, PVR hastalarında tespit edilen IL-8 düzeyinden daha yüksek miktarda saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürle uyumludur. PVR'de patofizyolojiye katkıda bulunan sitokinler daha çok IL-6, MCP-1 dir (12,15,16,23). Diabet hastalarında IL-8'in daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmesi PVR'ye göre daha kronik seyirli hastalık olmasından, kötü glikoz kontrolünün lokal ve sistemik etkilerinden ve gözde neovaskularizasyonla karakterize komplikasyonlara neden olmasından kaynaklanabilir. Nitekim in-vitro endotel hücrelerinde yüksek glikoz konsantrasyonunun IL-8'i uyardığı, PMN lökosit, T lenfosit, düz kas hücresi için kemotaktik aktivite gösterdiği bilinmektedir (24). Wierusz-Wysocka ve ark. bozulmuş glikoz kontrolünün PMN hücrelerini uyardığını ve bu hücreleri aktive ettiğini, süperoksid anyonların açığa çıkmasında artış olduğunu göstermiştir (25). IL-8'in, bu olayların gelişiminde rolü olabilir. IL-8 ve diğer sitokinlerin normal vitreusta bulunmadıkları unutulmamalıdır (12,16).

Elnor ve ark. retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinin hem retina hemostazında hem de bir çok retina hastalığında önemli rol oynadığını bildirmektedir. Nöroektodermal kökenli RPE hücreleri kan retina bariyerinin önemli bir komponentini oluşturarak retina hastalıklarında lökosit infiltrasyonunu kontrol etmektedir. RPE hücresi aktive olarak fagositoz yapabilmekte ve bazı özellikleri ile makrofajlara benzemektedir. RPE hücrelerinin sitokin uyarısından sonra makrofajlar gibi nötrofil kemotaktik faktör olarak bilinen IL-8 salgılayabileceği gösterilmiştir. RPE hücresinin proinflamatuvar sitokin olan IL-1 beta ile uyarıldıktan sonra IL-8 mRNA üretiminde artış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak sitokinler tarafından RPE hücresinin uyarılmasına cevap olarak IL-8 salgısı artar ve nötrofillere karşı kemotaksis başlar (26).

Hipoksinin bir çok retina hastalığının patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Transkripsiyon faktörü olan NF-Kappa B, hipoksi ile aktive edilir ve angiogenetik faktörleri içeren birçok gen ekspresyonunu kontrol eder. Relatif olarak hipoksi oluşturulmuş ve yaratılan bu proliferatif retinopati ortamında NF-Kappa B

aktivasyonunun, IL-8 mRNA'yı attırdığı gözlenmiştir. Artan IL-8 düzeyi neovaskularizasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (27,28).

Çalışmamızda IL-8'in neovaskularizasyon gelişimi üzerine olan katkılarını irdeledik. IL-8 neovaskularizasyon gelişmiş diabetli olgularda diğer olgulara göre daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edildi. Ayrıca rubeosis iridisli, açıda neovaskularizasyonu olan ve neovaskular glokumu olan diabetli olguların rubeosisi olmayan diabetli olgular ve PVR'li olgularla olan kıyaslaması da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu bulgular IL-8'in neovaskularizasyon gelişimi üzerine etkisi bulunduğu desteklemektedir.

IL-8 tarafından aktive edilen nötrofiller patolojik süreci başlatmakta ve beraberinde normal dokuyu degrade edici enzimler salgılamaktadır. İnsan nötrofillerinde tip I,II,III kollojeni degrade eden gelatinöz A ve tip IV, V kollojeni degrade eden gelatinöz B vardır (29). Doku inflamasyonu sırasında ekstrasellüler matrisi degrade olur ve yeni baştan sentezlenir. Bu olay inflamasyon sonrasında fibrozis gelişimine katkıda bulunur. El-Asrar ve ark. PVR'li ve PDR'li hastaların vitreuslarında gelatinöz-A ve gelatinöz-B aktivitesini araştırmışlardır. Özellikle gelatinöz-B'nin vitreusta proliferatif DR'li hastaların %89.5'inde, PVR'li hastaların %44.7'sinde, retina dekolmanlı hastaların %32'sinde mevcut olduğunu, PDR'li hastaların vitreuslarında gelatinöz B: A oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (30).

Çalışmamızda PVR hastalarının etyolojisi ile vitreusta IL-8 seviyesi arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p=0.44$). PDR'li hastaların çoğu tip II diabetli olduğundan diabetin tipi ile IL-8 seviyesi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bazı literatürlerdeki gibi hastalığın etyolojisi ve şiddeti ile korelasyon görülmemesi sonuçlarımızla uyumludur. Ancak hasta sayısının fazla olmaması ve yöntemin farklı olmasından dolayı korelasyon tespit edilmemiş olabilir. DR'li olgularda plazmada ölçülen NO ile vitreusdaki IL-8 arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($p=0.017$) diabetin sistemik bir hastalık olması ile açıklanabilir.

Fizyolojik ortamda NO'in nitrik oksit sentetaz-I (NOS-I) ve NOS-III izoenzimi ile sentezlendiği ve çok kısa sürede nitrit ve nitrat ürünlerine yıkıldığı bilinmektedir (8). Patolojik durumlarda ise NO'in ayrıca uyarılabilir NOS (iNOS) izoenzimi ile sentezlendiği ve biolojik ortamlarda daha uzun süre kaldığı ve genellikle süperoksit ürünlerle birleşip peroksinitrit ürünleri oluşturduğu kanıtlanmıştır. NO'in serbest oksijen radikalleri ile birleşmesi aslında biolojik ortamları korumaya yönelik bir reaksiyondur, ancak oluşan ürünler organizmaya (veya

patolojik ajana) zarar vermektedir. Gözde farklı dokularda NOS enzimi olduğu bilinmektedir. Aköz humorda NO tespit edilmiştir (31). Ancak literatürde vitreus humorda NO olduğuna veya tespit edildiğine dair bir bilgi mevcut değildir. Vitreusta NO tespit edilmesi olasılıkla iNOS enzimi tarafından sentezlenen NO'ı akla getirmektedir.

Çalışmamızda iNOS enzim aktivitesi değerlendirilmemiştir. Ancak NO'in yıkım ürünleri olan nitrit ve nitratı tayin ederek NO miktarı ölçülmüştür. PDR olgularında NO vitreusta 36.8 ± 14.1 $\mu\text{mol/L}$, plazmada 25.5 ± 9.8 $\mu\text{mol/L}$, PVR olgularında vitreusta 34.3 ± 12.1 $\mu\text{mol/L}$, plazmada 26.9 ± 19.7 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. Her iki olgu grubunda plazmada ve vitreusta NO konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.54$, $p=0.76$).

Chiou ve arkadaşları, neovasküler glokomlu diabetik hastaların aköz humor örneklerinde kemilüminasans yöntemi ile NO araştırmışlardır. NO diabetik neovasküler glokomlu hastaların aköz sıvılarında 127.3 ± 11.2 $\mu\text{mol/L}$, PDR'li hastaların aköz sıvılarında 52.4 ± 10.8 $\mu\text{mol/L}$, erken/geç non-PDR'li hastaların aköz sıvılarında 43.1 ± 9.7 ($\mu\text{mol/L}$, retinopati gelişmemiş hastaların aköz sıvılarında 38.1 ± 13.2 $\mu\text{mol/L}$ seviyesinde bulunmuştur. Neovasküler glokomlu hastalara ait NO değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak farklıdır (31). Babiei ve arkadaşları NO'in angiogenetik büyüme faktörlerinin proliferasyon yapıcı etkilerinde ve endotel hücrelerinin vasküler yumaklar haline dönüşmesinde rolü olduğunu göstermişlerdir (32). Ayrıca NO trombosit aktive eden faktör (PAF) ile uyarılan angiogeneze ve PAF üretimine bağlı TNF-alfa uyarısı ile oluşan angiogeneze aracılık etmektedir (33).

Çalışmamızda PDR'li ve PVR'li olguların ön segment özellikleri ile plazma ve vitreus NO konsantrasyonları arasında korelasyona rastlanmadı. Bu durum ön segment özelliklerine göre olgu gruplarının çoklu alt gruplara ayrılması ve bu gruplara düşen olgu sayısının az olmasından kaynaklanabilir. NO ile plazmada ve vitreusta araştırılan diğer parametreler arasında korelasyon saptanmaması da hastaların klinik özelliklerinin heterojen olmasından, olgu sayısının az olmasından veya yöntemden kaynaklanabilir. Olguların fundus bulguları ile plazma ve vitreus NO konsantrasyonları arasında da korelasyona rastlanmadı. Özellikle PDR'li, fibrovasküler membran gelişmiş ve traksiyonel retina dekolmanı olan hastalarda ve intra-oküler kanaması olan PDR grubunda anlamlı düzeyde NO konsantrasyonu yüksek olarak beklenmekteydi. Vitreusta PDR ve PVR'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı konsantrasyonlarda tespit edilmesine rağmen, NO'in her iki hastalığın patogeneğinde

rol oynadığından bahsedilebilir. Özellikle her iki hasta grubunda da plazmada NO tespit edilmesi NO'in inflamatuvar süreçte hem lokal, hem de sistemik olarak sentezlenebileceğini düşündürmektedir.

Lipopolisakkarid ve INF-gamma uyarısıyla iNOS tarafından peritoneal makrofajlarda ve keratositlerde sentezlenen NO miktarının en fazla all-trans-retinoik asid tarafından azaltıldığını göstermiştir. Retinoik asid mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Ancak, olasılıkla anti-inflamatuvar etkisi NO miktarını azaltması şeklindedir. Retinoik asidin PVR'de tedavi edici etkisi olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında inflamasyonda NO etken rol oynar ve retinoik asid NO'in inflamatuvar etkisini önleyebilir (34).

NO'in önemli bir diğer özelliği inflamatuvar, iskemik veya infektif durumlarda oluşan serbest oksijen radikalleri ile birleşerek peroksinitrit (ONOO) ürünleri oluşturmasıdır (35). Diabette lipid peroksidasyonunda artış olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda peroksinitrit ürünlerinden MDA tayini ile lipid peroksidasyonu irdelenmiştir. PDR olgularında MDA vitreusta 1.79 ± 0.87 $\mu\text{mol/L}$, plazmada 5.82 ± 1.4 $\mu\text{mol/L}$, PVR olgularında MDA vitreusta 0.20 ± 0.3 $\mu\text{mol/L}$, plazmada ise 4.25 ± 0.89 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiş ve çok ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). MDA plazma ve vitreus sonuçları literatür verilerine uymaktadır.

PDR'li ve PVR'li hastaların ön segment ve fundus bulguları ile plazmada ve vitreusta MDA konsantrasyonu arasında yapılan istatistiksel korelasyon testi diabetli grupta daha fazla MDA düzeyi olduğunu göstermektedir. Bulgularımız ve literatür verilerine göre lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, PDR'li hastalarda vitreusta ve plazmada daha fazla olmak üzere PVR hastalarında da tespit edilmekte ve her iki hastalığın patogenezinde rol oynadığı sanılmaktadır. Sitokin uyarısı, inflamatuvar hücre aktivasyonu, NO salınımı ve süperoksit radikal oluşumu dikkate alınırsa her iki hastalık bazı noktalarda ortak özellikler taşır.

Çalışmamızda PDR ve PVR olgularında plazmada ve vitreusta GSH seviyeleri de incelendi. PDR'li olgularda GSH vitreusta 0.57 ± 0.67 $\mu\text{mol/L}$, plazmada 5.15 ± 1.61 $\mu\text{mol/gr Hb}$, PVR'li olgularda vitreusta 15.69 ± 8.40 $\mu\text{mol/L}$, plazmada 8.39 ± 2.07 $\mu\text{mol/gr Hb}$ seviyesinde tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). PDR hastalarında vitreusta ve plazmada GSH miktarının PVR hastalarına göre daha düşük olması; PDR olgularının yaş ortalamalarının PVR olgularından yüksek (fakat istatistiksel olarak anlamsız) olması ve diabetin PVR'ye göre sistemik bir hastalık olmasıyla izah edilebilir. PDR'li olgularda yaş ile plazma GSH

düzei arasında anlamlı ($p=0.047$) negatif korelasyon vardır. GSH antioksidan savunmanın sadece bir parçasıdır. PDR ve PVR'de oksidatif strese karşı daha güçlü enzimatik veya nonenzimatik antioksidanlar da vardır. Total antioksidan durumunun değerlendirilmesi hiç kuşkusuz daha sağlıklı sonuçlar verecektir. Ancak bu durum için fazla miktarlarda vitreus örneği gerektiğinden sadece GSH seviyeleri değerlendirilmiştir.

Vitamin-E'nin (vit-E) antioksidan ya da non antioksidan etki ile diabetli hayvanlarda retina kan akımı bozukluğunu iyileştirdiği ileri sürülmektedir. Diabetik ratlarda retinada GSH düzeyleri azalmıştır, ancak azalmış GSH düzeylerinin deneysel iskemiye takiben resirkülasyondan etkilenmediği görülmüştür. Yaşa bağlı patolojilerde GSH oksidasyonu, GSH miktarının azalmasından daha önemlidir. Diabet gibi spesifik patolojilerde hem GSH oksidasyonu, hem de GSH azalması ön planda düşünülmelidir (6,36,37). Diabette artmış trombosit kümelmesi vasküler komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Trombositlerde aşırı süperoksit üretimi olur ve NO'in kalsiyum uyarısı ile sentezi azaldığından trombosit kümelmesi artar. GSH tedavisi trombositlerde kalsiyum sinyal iletimini normalize ettiğinden diabetin komplikasyonlarında yarar sağlayabilir (9).

Her iki hastalığın karmaşık patogenezinde aydınlanmayı bekleyen bir çok nokta mevcuttur. Bu tip vakaların tedavide sitokin reseptör antagonistleri, antioksidan ajanlar ve NO inhibitörlerin kullanılabileceği düşünülmektedir. Günümüzde patogenezin ve tedavi stratejilerinin yeterince anlaşılmasına yönelik ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Albert DM, Jakobiec FA: Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology, W.B. Saunders Company, 1994. Edited by Gragoudas E.S., D'amico D.J., Vol 2, Retina and Vitreus.
2. Valeria AA, Er-Ning S, Dao-Yi Y, Stephen JC, Paula KY: Diabetic Retinopathy: Early Functional Changes. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1997;24:785-88.
3. Smiddy WE, Flynn HW: Vitrectomy in the Management of Diabetic Retinopathy. Survey of Ophthalmology, 1999; 43:491-507.
4. Epstein FH: Chemokines- Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation. New Engl J Med, 1998;12: 436-45.
5. Elnor SG, Strieter R, Bian ZM, Kunkel S, Mokhtarzaden L, Johnson M, Luckas N, Elnor VM: Interferon induced protein-10 and interleukin-8. CXC chemokines present in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol, 1998;116:597-601.

6. Altomare E, Grattoglianio I, Vendemiale G, Micelli-Ferrari T, Signorile A, Cardia L: Oxidative protein damage in human diabetic eye: Evidence of a retinal participation. *Eur J Clin Invest*, 1997;27:141-147.
7. Cerillo A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A, Tonutti L, Taboga C: Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1998;21:1529-33.
8. Becquet F, Courtouis Y, Goyreau O: Nitric oxide in the eye: Multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol*, 1997;42:71-82.
9. Schaeffer G, Wascher TC, Kostner GM, Graier WF: Alternations in platelet calcium signalling in diabetic patients is due to increased formation of superoxide anions and reduced nitric oxide production. *Diabetologia*, 1999;42:167-176.
10. Early treatment diabetic retinopathy study report number 12: Fundus Photographic BK factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1991;98:823-33.
11. Lean JS, Stern WH, Irvine AR, Azen SP: Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study. *Ophthalmology*, 1989;96:765-71.
12. De-Boer JH, Hack CE, Verhoeven AJ, Baarsma GS, De-Jong PTVM, Rademaker AJJM, De-Vries-Knoppert AEJ, Rothova A, Kijlstra A: Chemoattractant and neutrophil degranulation activities related to interferon-8 in vitreous fluid in uveitis and vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993;34:3376-85.
13. Hu DE, Hori Y, Fan TP: Interleukin-8 stimulates angiogenesis in rats. *Inflammation*, 1993;17:135-43.
14. Strieter RM, Kunkel SL, Elnor VM, Martonyi CL, Koch AE, Polverini PJ, Elnor SG: Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization. *Am J Pathol*, 1992;141:1279-84.
15. Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM: Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res*, 1995;14:1045-53.
16. Kauffmann DJ, Van-Meurs JC, Mertens DA, Peperkamp E, Master C, Gerritsen ME: Cytokines in vitreous humor: Interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994;35:900-6.
17. Zazulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz- Wysocka B: Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients, letters. *Diabetologia*, 1999;42:117-8.
18. Aksüer A, Or M, Okur H, Hasanreisöglü B, Akbatur H: Role of interleukin-8 in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmologica*, 1997;211: 223-5.
19. El-Ghrably IA, Dua HS, Orr GM, Fischer D, Tighe PJ: Detection of cytokine mRNA production in infiltrating cells in proliferative vitreoretinopathy using reverse transcription polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1296-99.
20. Ahmed M, El-Asrar A, Van Damme J, Put W, Veckneer M, Dralands L, Billiau A, Missoten L: Monocyte chemotactic protein-1 in proliferative vitreoretinal disorders. *Am J Ophthalmology*, 1997;123:599-606.
21. Abu el asar AM, Maimone D, Morse PH, Gregory S, Reider AT: Cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1992, 15;114:731-6.
22. Esser P, Heimann K, Wiedemann P: Macrophages in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy: Differentiation of subpopulations. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:731-3.
23. Lazarczyk AB, Sulkowski S, Moniuszko T: Comparative studies of morphological changes and interleukin concentrations in subretinal fluid of patients with retinal detachment. *Ophthalmologica*, 1999;213:25-9.
24. Zozulinska DA, Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Majchszak AE, Wykretowicz A: The influence of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) duration on superoxide anion and hydrogen peroxide production by polymorphonuclear neutrophils. *Diabetes Res Clin Pract*, 1996; 33: 139-44.
25. Wierusz-Wysocka B, Wykretowicz A, Byks H, Sadurska K, Wysocki H: Polymorphonuclear neutrophils adherence, superoxide anion(O₂⁻) production and HbA1 level in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 1993;212:109-14.
26. Elnor VM, Strieter RM, Elnor SG, Baggiolini M, Lindley I, Kunkel SK: Neutrophil chemotactic factor (IL-8) gene expression by cytokine-treated retinal pigment epithelial cells. *Am J Pathol*, 1990;136:745-50.
27. Yoshida A, Yoshida S, Hata Y, Khalil AK, Ishibashi T, Inotoma H: The role of NF-Kappa B in retinal neovascularization in the rat: Possible involvement of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC), a member of the interleukin-8 family. *J Histochem Cytochem*, 1998; 46:429-36.
28. Guex-Crosier Y, Wittwer AJ, Roberge FG: Intraocular production of a cytokine (CINC) responsible for neutrophil in endotoxin induced uveitis. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80:649-53.
29. Masure S, Proost P, Van Damme J, Opdenakker G: Purification and identification of 91-kDa neutrophil gelatinase: Release by the activating peptide interleukin-8. *Eur J Biochem*, 1991;198:391-8.
30. Abu El-Asrar AM, Dralans L, Veckeneer M, Geboes K, Missotten L, Aelst IV, Opdenakker G: Gelatinase B in proliferative vitreoretinal disorders. *Am J Ophthalmol*, 1998;125:844-51.
31. Chiou SH, Chang CJ, Chou CK, Hsu WM, Liu JH, Chiang CH: Increased nitric oxide levels in aqueous humor of diabetic patients with neovascular glaucoma. *Diabetes Care*, 1999; 22:861-2.
32. Babaei S, Teichert-Kuliszewska K, Monge JC, Mohammed F, Bendeck MP, Stewart DJ: Role of nitric oxide in the angiogenic response in vitro to basic fibroblast growth factor. *Circ Res*, 1998,18; 82:1007-15.
33. Montrucchio G, Lupia E, De Martino A, Battaglia E, Arese M, Tizzani A, Bussolino F, Camussi G: Nitric oxide

- mediates angiogenesis induced in vivo by platelet-activating factor and tumor necrosis factor- α . *Am J Pathol*, 1997;151:557-63.
34. Aggarwal BB, Mehta K: Determination and regulation of nitric oxide production from macrophages by lipopolysaccharides, cytokines and retinoids. *Methods in enzymol*, Vol 269, Part B:166-71.
 35. Beckham JS, Beckham TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA: Apperent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87:1620-24.
 36. Hiroyuki K, Allen C, Sven B: Differantial effect of vitamin-E and lipoic acid in retinal blood flow in diabetic rats. *Diabetologia*, 1998;12:153.
 37. Michelia Z, Timoty O: Copper zinc dismutase gene transfer to endothelial cells reduces gluucose-mediated cytotoxicity. *Diabetologia*, 1998;12:33.