

Diabetik Retinopatili Hastaların Vitreus Örneklerinde IL-8 ve TNF-A Seviyeleri*

The Levels of IL-8 and TNF-A in Vitreous Samples From Patients with Diabetic Retinopathy

Rifat RASİER¹, Özgür ARTUNAY², Erdal YÜZBAŞIOĞLU², Alper ŞENGÜL³, Uzay GÖRMÜŞ⁴, Murat ÖNCEL⁵, Halil BAHÇEÇİOĞLU⁵

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Diyabetik retinopati (DR) Diyabetes mellitus (DM) hastalarında sıkça rastlanan, görme keskinliğinde ani ve ciddi kayıplara yol açan mikrovasküler bir komplikasyondur. Bu çalışmadaki amacımız DR nedeniyle pars plana vitrektomi (PPV) geçiren hastaların vitreus örneklerinde interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) seviyelerini ölçerek bu sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıp DR patogenezinde etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ameliyat kararı verilen proliferatif DR tanısı almış 57 diyabetik hastanın 57 gözü ve kontrol grubu olarak da proliferatif vitreoretinopatisi olmayan 22 maküla deliği olgusu kontrol grubu kapsamına alınmıştır. Çalışma grubundaki 79 hastaya üç girişli 20 gauge (G) pars plana vitrektomi operasyonu uygulanmıştır. Vitreus örnekleri PPV'nin başlangıcında göz içi infüzyon açılmadan önce vitrektör ile dilüe edilmeden 0.5 cc aspire edilmiştir. Örnekler -70'deki derin dondurucuya aktarılmıştır. Sonuçlar IL-8 ve TNF- α için pg/ml cinsinden ELISA yöntemiyle hesaplandı.

Bulgular: DR grubundan vitrektomi sırasında elde edilen vitreus örneklerinde IL-8 seviyesi (82.7891 \pm 74.08700 pg/ml [0.08-307.09]) kontrol grubundan elde edilen vitreus örneklerindeki IL-8 seviyesine (2.9805 \pm 3.77546 pg/ml [0.08-18.53]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Aynı şekilde DR grubunda TNF- α seviyesi (18.0007 \pm 13.90015 pg/ml [2.32-51.11]) kontrol grubundaki TNF- α seviyesine (1.7005 \pm 1.26949 pg/ml [0.1-5.17]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Sonuç olarak, bulgularımız ışığında enflamatuvar ve anjiyojenik medyatör olan IL-8 ve retinal neovaskülarizasyonda rol oynadığını gösterilmiş olan TNF- α DR hastalarının vitreus örneklerinde yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, IL-8, pars plana vitrektomi, TNF- α .

ABSTRACT

Purpose: Diabetic retinopathy (DR) is a frequent microvascular complication which is leading to sudden and severe loss in visual acuity in diabetes mellitus (DM) patients. Purpose is to compare the vitreous sample levels of interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) which was taken during pars plana vitrectomy (PPV) in DR group and control group patients.

Materials and Methods: In T.C İstanbul Bilim University Ophthalmology department as a study group 57 eyes of 57 DM patients who had been diagnosed with proliferative diabetic retinopathy and as a control group 22 cases of macular hole group which is not a proliferative vitreoretinopathy, were included in the study. 20 gauge PPV operation was applied to all patients. 0.5 cc of vitreous samples were collected before opening vitrectomy infusion at the start of operation without being diluted. with 0.5 cc vitrektör was aspirated. Samples were transferred to the freezer at -70°. Results of IL-8 and for TNF α were calculated as pg/ml with ELISA method.

Results: The vitreous concentrations of IL-8 (82.7891 \pm 74.08700 pg/ml [0.08-307.09]) was significantly elevated in DR patients when compared with control patients IL-8 level (2.9805 \pm 3.77546 pg/ml [0.08-18.53]). Similarly TNF- α (18.0007 \pm 13.90015 pg/ml [2.32-51.11]) was also significantly elevated in DR patients when compared with control patients TNF- α level (1.7005 \pm 1.26949 pg/ml [0.1-5.17]), ($p<0.001$).

Conclusion: As a result, in the light of our findings as an inflammatory and angiogenic mediator IL-8 and TNF- α which plays a role in retinal neovascularization were measured high in DR patients.

Key Words: Diabetic retinopathy, IL-8, pars plana vitrectomy, TNF- α .

Ret-Vit 2011;19:190-193

Geliş Tarihi : 25/11/2010

Kabul Tarihi : 23/05/2011

Received : November 25, 2010

Accepted : May 23, 2011

- * Bu çalışma, TOD 44. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.
- 1- Kırklareli Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kırklareli, Uz. Dr.
 - 2- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Yrd. Doç. Dr.
 - 3- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Asist. Dr.
 - 4- İstanbul Bilim Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Doç. Dr.
 - 5- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., Kırkkale State Hospital Eye Clinic Kırkkale/TURKEY RASİER R., rifatrasier@gmail.com
- 2- M.D. Assistant Professor, İstanbul Bilim University, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY ARTUNAY Ö., artunay@gmail.com YÜZBAŞIOĞLU E., erdal-yuzbasioglu@yahoo.com
- 3- M.D. Assistant, İstanbul Bilim University, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY ŞENGÜL A., ealper_sengul@yahoo.com
- 4- M.D. Associate Professor, İstanbul Bilim University, Department of Biocemistry İstanbul/TURKEY GÖRMÜŞ U., uzaygormus@gmail.com
- 5- M.D. Professor, İstanbul Bilim University, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY ÖNCEL M., muratoncelsuperonline.com BAHÇEÇİOĞLU H., halil@halilbahcecioglu.com

Correspondence: M.D., Rifat RASİER Kırklareli State Hospital Eye Clinic Kırkkale/TURKEY İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

İnsülin yokluğu veya periferik insülin duyarsızlığı ile karakterize olan diyabetes mellitus (DM), hümorale ve dokusal sonuçları olan, karbonhidrat, protein, lipid metabolizma bozukluklarını da içeren bir multisistem hastalığıdır. Diyabetik retinopatiye (DR) neden olan metabolik süreç hala tam olarak anlaşılammıştır. Aldoza redüktaz, vazoproliferatif faktörler, büyüme hormonu, trombositler ve kan viskozitesi ile retinopatiji ilişkilendiren birkaç teori mevcuttur.

İnterlökin-8 (IL-8) yapısal olarak homolog özellikteki birçok sitokinin bir araya gelerek oluşturduğu ailenin bir üyesi olup, bu aileyi oluşturan sitokinlerin antijenle etkinleştirilmiş T hücrelerde, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, keratinositlerde, nötrofillerde, epitelyum hücrelerinde ve tek çekirdekli fagositlerde üretildiği belirlenmiştir.^{1,2} Sentezi İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinler tarafından hızla başlatılabilir.

Endotoksemi sonrası polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajlardan salındığı gösterilmiştir. IL-8, proenflamatuvar bir mediatör kabul edilen ve nötrofiller için kemotaktik etkiye sahip bir moleküldür. IL-8'in nötrofil ve eozinofillerin güçlü bir aktivatörü olduğu, İnterlökin-4 (IL-4) üretimini arttırarak B lenfositlerde IgE üretimini azalttığı kaydedilmektedir.^{1,3}

TNF ve IL-1'in başlattığı nötrofil etkinleşmesi, büyük ölçüde TNF ve IL-1 ile uyarılan IL-8 ve ilişkili proteinlerin üretilmesine bağlıdır. IL-8 ve bu aileye ait sitokinler yangıda ikincil etkili düzenleyiciler olarak görev yaparlar. IL-8, nötrofillerin endotel hücreleri ve endotel altındaki matriks proteinlerine yapışmasını hızlandırır. IL-8 uyarımı sonrası nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmaları ve daha sonra parankim içine geçmelerini sağlar. İskemik durumlarda meydana gelen anjiyogenezis sonucunda retinadaki endotel hücrelerinden ve glial hücrelerden IL-8 üretildiği gösterilmiştir.^{4,5}

TNF mononükleer fagositlerden kaynağını alır. T hücreleri, aktive Naturel Killer (NK) hücreleri ve aktive mast hücreleri bu proteini salgırlar. TNF, düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Sağlıklı bireylerde plazma TNF düzeyleri 0-35 pg/ml arasında değişmektedir.

İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- α (orijinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (lenfotoksin)'dir.^{6,7} TNF- α immün, metabolik ve enflamatuvar olaylara neden olan ve neovasküler oluşumlarda yer alan en önemli sitokindir.

Diyabetik nefropatinin gelişiminde ve diyabetin tüm komplikasyonlarında TNF- α 'nın aracı ve düzenleyici rolü vardır.⁸ DR proenflamatuvar sitokinler olan IL-8 ve TNF- α aktivasyonuna bağlı olarak gelişen mikroangiopati ve iskemik retinal anjiyogenezis ile karakterize bir patolojidir.^{9,10}

Çalışmadaki amacımız DR nedeniyle pars plana vitrektomi (PPV) geçiren hastaların vitreus örneklerinde IL-8 ve TNF- α seviyelerini ölçerek bu sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıp DR patogeneğinde etkilerini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda operasyon kararı verilen diyabetik retinopati tanısı almış 57 diyabetik hasta ve kontrol grubu olarak da proliferatif vitreoretinopatiji olmayan 22 maküla deliği olgusu kontrol grubu kapsamına alınmıştır. PDR tanısı almış hastaların tümü yüksek riskli proliferatif PDR idi.

PDR'si olan hastalar için vitrektomi endikasyonları vitreus hemorojisi eşlik eden traksiyonel retina dekolmanı, vitreus hemorajisi eşlik etmeyen traksiyonel retina dekolmanı, traksiyonel ve proliferatif membranla beraber seyreden maküla ödemidir. Diyabetik hastaların tamamı Tip II diyabetikler arasından seçilmiştir. Çalışma grubundaki tüm olgulara üç girişli 20 gauge (G) pars plana vitrektomi operasyonu uygulanmıştır.

Çalışma grubuna dahil edilen diyabetik retinopatili hastaların yaş ortalaması 65.92 ± 6.18 ; kontrol grubunun ise 64.32 ± 5.22 idi. ($p < 0.05$) Burada amaçlanan, yaş faktörünün parametreler üzerindeki etkisini ortadan kaldırarak iki grubun eşit şartlarda değerlendirmeye katılmasını sağlamaktır.

Çalışma grubunda ve kontrol grubundaki hastalar seçilirken vitreus IL-8 ve TNF α seviyelerini etkileyebilecek yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi herhangi bir ek maküla patolojisinin bulunmamasına, oküler enflamasyon hikâyesinin olmamasına, son üç ay içinde lazer fotokoagülasyon uygulanmamış olmasına dikkat edilmiştir ve bu durumlardan herhangi birini içeren hasta çalışma dışında tutulmuştur. Kontrol grubunun ve hastaların tümünün preoperatif ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapılmış ve kapsamlı anamnezleri incelenmiştir. Hastada oküler travma anamnezi, glokom, üveit sekeli veya diğer ek oküler patolojilerin olması da çalışmadan dışlama ölçütü olarak alınmıştır. Burada amaçlanan, diyabetik retinopati patolojisinde IL-8 ve TNF- α seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Vitreus Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Vitreus örnekleri pars plana vitrektominin başlangıcında göz içi infüzyon açılmadan önce dilüe edilmeden vitrektör ile 0.5 cc aspire edilmiştir. Aspire edilen örnekler hemen steril ependorflara konulmuştur. Örnekler en kısa zamanda güneş ışığından korunarak -70°'deki derin dondurucuya aktarılmıştır. Örnekler hep aynı cerrah tarafından alınmıştır. Hiçbir operasyonda vitreus alınmasına bağlı bir komplikasyon gelişmemiştir. Sonuçlar IL-8 ve TNF- α için pg/ml cinsinden hesaplandı.

Vitreus IL-8 ve TNF- α Miktar Analiz Yöntemleri

Alınan vitreus örneklerinde IL-8 ve TNF- α miktar analizi insan TNF- α ölçüm kiti (AviBion, Helsinki, Finland) ve insan IL-8 ölçüm kiti (AviBion, Helsinki, Finland) üretici firmanın uygulama kurallarına uyarak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubundan alınan veriler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon, ortanca (minimum ve maksimum) değerler, sayı ve yüzdeler olmak üzere gerekli yerlerde tanımlandı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.01$ olarak alındı. İstatistik analiz hesaplamalarında SPSS ver. 12.0 kullanıldı.

Normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi Pearson'un ki-kare sınaması ile yapıldı ve normal dağılıma uygun bulundu. Çoklu değişken karşılaştırmalarında varyans analizi kullanılmıştır. Kontrol grubu ve diyabetik retinopati grupları arasında TNF- α ve IL-8 değerleri açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede t test kullanıldı.

BULGULAR

Ameliyat kararı verilen diyabetik retinopatili 57 hasta ve kontrol grubu olarak makula deliği olan 22 hasta olmak üzere toplam 79 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Diyabetik hasta grubundaki hastaların 23'ü kadın (%40.35), 34'ü erkek (%59.65); kontrol grubundaki hastaların 12'si kadın (%55), 10'u erkek (%45) idi.

Tüm olguların alınan vitreus örneklerinden ELISA yöntemi ile IL-8 ve TNF- α parametrelerine bakılmıştır. DR grubundan vitrektomis sırasında elde edilen vitreus örneklerinde IL-8 seviyesi (82.7891 ± 74.08700 pg/ml [0,08-307.09]) ve TNF- α seviyesi (18.0007 ± 13.90015 pg/ml [2.32-51.11]) kontrol grubundan elde edilen vitreus örneklerindeki IL-8 seviyesine (2.9805 ± 3.77546 pg/ml [0.08-18.53]) ve TNF- α seviyesine (1.7005 ± 1.26949 pg/ml [0.1-5.17]) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Bu sonuçlar tabloda özetlemiştir. Tüm hastalar için ve DR hastaları için TNF- α ve IL-8 seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo: DRP ve kontrol grubunda TNF- α ve IL-8 ortalama, standart deviasyon değerleri.

Hastalık Grupları	N	Mean (ortalama)	Std. Deviasyon
TNF- α DRP	57	18.0007	13.90015
KONTROL	22	1.7005	1.26949
IL-8 DRP	57	82.7891	74.08700
KONTROL	22	2.9805	3.77546

DRP; Diabetik Retinopati.

TARTIŞMA

Bu çalışmada vitreus IL-8 ve TNF- α seviyelerinin diyabetik retinopati ile ilişkisi incelendi. Ulaşılan sonuçlara göre vitreus sıvısındaki IL-8 ve TNF- α seviyeleri diyabetik retinopatili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kan retina bariyerinin bozulması sonucunda vitreusa geçen bazı serum komponentlerinin de fibrovasküler membran oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Proliferatif etki ve neovaskülarizasyondan iskemik retina bölgesinden salınan mediyatörlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{11,14,15} IL-8 enflamatuvar hücrelerden ve birçok başka hücreden üretilen enflamatuvar ve anjiyogenik mediyatördür.

İskemik durumlarda meydana gelen anjiyogenezis sonucunda retinadaki endotel hücrelerinden ve glial hücrelerden IL-8 üretildiği gösterilmiştir.^{4,5} Retinadaki büyük damarların gliyotik tıkanması ile vitreus IL-8 seviyeleri arasında ilişki tespit edilmiştir.¹⁶ Önceki çalışmalarla insan rekombinan IL-8'in tavşan korneasında neovaskülarizasyon gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.¹⁷ PDR'li hastaların vitreus örneklerinde IL-8 düzeyinin yüksek olduğu Aksünger ve ark., çalışmasında gösterilmiştir.¹⁸

IL-8 uyarımı ile nötrofillerin, endotel hücrelerine yapışmaları ve $\beta 2$ integrin ekspresyonunun artırılması ile parankim içine geçmeleri sağlanır. PDR, retinal mikrovasküler yapıların perisit ve endotel hücrelerinin kaybı ile kan retina bariyerinin bozulması ile karakterizedir. PDR'de retinal dokudan vitreusa uzanan membranöz yapılar izlenir. Vitreus örneklemede IL-8'in, PDR'nin aktif döneminde CXCL-10 nun inaktif olduğu dönemlerde yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁹⁻²⁰ IL-8 anjiyogenik etkiliyken CXCL-10 anjiostatik etkilidir. Her iki antagonist etkili sitokin hastalığın farklı evrelerinde pik yapar. IL-8 ekspresyonu esas olarak vasküler endotelial hücrelerde ve retinal glial hücrelerde izlenir. Hipoksida glial hücrelerden IL-8 ve VEGF sentezlenmesi ile neovaskülarizasyon başlatılır.²¹

Kemotaktik ve anjiyogenetik etkisi gösterilmiş olan ve proliferatif oküler hastalıklarda yüksek olarak bulunan IL-8'in, PDR'li hastaların vitreus örneklerinde de yüksek bulunması, IL-8'in PDR patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Diğer çalışmalarda da yayınlandığı gibi çalışmamızda proliferatif diyabetik retinopatili olan hastalarda kontrol grubuna göre vitreus IL-8 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

TNF-alfa immün, metabolik ve enflamatuvar olaylara neden olan ve neovasküler oluşumlarda yer alan önemli sitokindir. TNF sistemi insülin direnci sendromunun birkaç parçasının patogenezinde TNF- alfa'nın iki tip reseptöründen (tip 1 (TNFR1) ve tip 2 (TNFR2)), baskın bir rol alan TNFR2'nin neden olduğu farklı hücreler mekanizmaları etki eder.

Son çalışmalar göstermiştir ki, TNFR1I genindeki mutasyonlar tip 2 DM patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır.²² Tip 2 DM ve onun mikrovasküler komplikasyonlarında; TNF- α 'nın büyümeyi uyarma, sitotoksikite ve anjiyogenez gibi önemli fonksiyonları vardır.

Proliferatif göz hastalıklarında insan retinasında TNF- α 'nın eksprese edildiği ve proliferatif diyabetik retinopatili hastaların vitreuslarında TNF- α seviyelerinin yüksek bulunduğu daha önce rapor edilmiştir.²³⁻²⁵ Bu çalışmalar TNF- α 'nın retinal neovaskülarizasyonda rol oynadığını gösterse de TNF- α 'nın retinal neovaskülarizasyon üzerine etkisinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. TNF mononükleer fagositlerden kaynağını alır. TNF, düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. İskemi ile indüklenmiş retinal neovaskülarizasyonu oluşturulmuş sıçan modelinde TNF- α 'nın mRNA seviyesinde artış izlenmiştir.²⁶

Yoshida ve ark., oluşturulan sıçan modelinde TNF- α 'nın makrofaj/mikroglialarda eksprese olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda TNF- α 'nın iskemik durum karşısında sitokin kaskadının tetikleyici ve retinal neovaskülarizasyonu indükleyici faktörlerden biri olabileceğini belirtmiştir.^{27,28} Retinal glial hücrelerde TNF- α bağımlı IL-8 indüklemesinin görülmesi iskemik retina nedeniyle vitreus sıvısında IL-8 seviyesinin artmasının TNF- α upregulasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda vitreus seviyesini incelediğimiz bu iki enflamatuvar sitokin proliferatif DR gelişiminde belirleyici risk faktörü olarak düşünülebilir. Bizde çalışmamızda PDR etyopatogeneğinde vitreus TNF- α ve IL-8 ilişkisini irdelemeyi ve bu yolla PDR tedavisinde bu sitokinlerin blokajı ile yeni tedavi seçenekleri oluşturulabileceğini gösteren yeni çalışmalara ışık tutmayı hedefledik.

Sonuç olarak, DM'a bağlı sitokin seviyelerindeki değişimlerin iç kan retina bariyerinde diyabetin yaratmış olduğu olumsuz etkiler nedeniyle vitreusa yansımaları kaçınılmazdır. Bulgularımız enflamatuvar ve anjiyojenik medyatör olan IL-8 DR'nin PDR'e ilerleyişi ile ilişkilendirilmesine değer olduğunu göstermektedir. Retinal glial hücrelerde TNF- α bağımlı IL-8 indüklemesinin görülmesi iskemik retina nedeniyle vitreus sıvısında IL-8 seviyesinin artmasının TNF- α upregulasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. DR ve sitokinler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.: Cellular and molecular immunology: Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1991.
2. Hebert CA, Baker JB.: Interleukin-8: A review. Cancer Invest. 1993;11:743-750.
3. Frew AJ.: Cytokines, chemokines, T cells and allergy. Clin Exp Allergy. 1996;26:2-4.
4. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, et al.: Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. J Diabetes Complications. 2001;15:257-259.
5. Hernandez C, Segura RM, Fonollosa A, et al.: Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Med. 2005;22:719-722.
6. Güner D, Özmen D, Bayındır O.: Sitokinler. T Klin Tıp Bilimleri. 1997;17:65-74.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.: Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994:240-261.
8. Navarro, J. F., Mora, C., Maca, M., et al.: Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. American Journal of Kidney Diseases. 2003;42:53-61.
9. McCarter R. J., Hempe J. M., Gomez R., et al.: Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1259-1264.
10. Yokoi M, Yamagishi S.I, Takeuchi M.: Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy, British Journal of Ophthalmology. 2005; 89:673-675.
11. Davis DM.: Proliferative diabetic retinopathy. Retina. Ryan SJ (ed). The c.v. Mosby comp. St. Louis. 1989;3:367-402.
12. Lewsi G, Guerin C, Erickson P.: Basic fibroblast growth factor stimulates proliferation of nonneuronal retinal cell in vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32:754.
13. De Boer JH, Hack CE, Verhoeven JA, et al.: de Jong PTVM. Chemoattractant and neutrophil degranulation activities related to interleukin-8 in vitreous fluid in uveitis and vitreoretinal disorders. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34:12:3376-3385.
14. Frank RN.: On the pathogenesis of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1984;91:626-634.
15. Kaufmann DTH, Rimarachin JA, Pertrige CA, et al.: Neutrophil chemoattractant activity in vitreous from patients with PVR and severe diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30:11.
16. M.G. Petrovic, P. Korosec, M. Kosnik, et al.: Vitreous Levels of Interleukin-8 in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 2007;143:175-176.
17. R.M. Strieter, S. L. Kunkel, V. M. Elnor, et al.: Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization. Am J Pathol. 1992;141:1279-1284.
18. A. Aksünger, H.H. Akbatur, M. Or, ve ark.: İlerlemiş proliferatif diyabetik retinopati etyopatogeneğinde interleukin 8'in rolü. Ret-Vit. 1994;2:63-66.
19. J.J. Hooks, C.N. Nagineni, L.C. Hooper, et al.: IFN- β Provides immuno-protection in the retina by inhibiting ICAM-1 and CXCL9 in retinal pigment epithelial cells. The Journal of Immunology. 2008;180:3789-3796.
20. J. Cohen, K. Sundar, D. Bleich.: Pathogenesis of type 1 diabetes: regulation of adhesion molecules and immune cell trafficking. Current Immunology Reviews. 2007;3:87-100.
21. Aksunger A, Or M, Okur H, et al.: Role of interleukin 8 in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmologica. 1997;211:223-225.
22. J. Vendrell, M. Broch, J. M. Fernandez-Real.: Tumour necrosis factor receptors (TNFRs) in Type 2 diabetes. Analysis of soluble plasma fractions and genetic variations of TNFR2 gene in a case-control study. Diabet. Med. 2005;22:387-392.
23. Limb GA, Hollifield RD, Webster L, et al.: Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:1586-1591.
24. Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Klein M, et al.: TNF-alpha level in the vitreous body. Increase in neovascular eye diseases and proliferative diabetic retinopathy. Med Klin. 1995;90:134-137.
25. Demircan N, Safran BG, Soyul M, et al.: Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy. Eye. 2006;20:1366-1369.
26. Majka S, McGuire PG, Das A.: Regulation of matrix metalloproteinase expression by tumor necrosis factor in a murine model of retinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:260-266.
27. Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, et al.: Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Curr Eye Res. 1995;14:1045-1053.
28. Yoshida A, Yoshida S, Khalil AK, et al.: Role of NF-kappaB-mediated interleukin-8 expression in intraocular neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998; 39:1097-1106.