

Diabetik Retinopatinin Etyopatogenezi Ve Risk Faktörleri

Seha ÖZDEN¹, Haluk ESGİN²

ÖZET

Diabetik retinopati (DR), diabetin en önemli ve sık rastlanan komplikasyonlarından biridir. DR gelişmiş ülkelerde legal körlüklerin en sık sebebidir.

Diabetik olgularda, retinopatinin gelişmesi açısından en önemli risk faktörleri arasında, diabetin süresi, hormonal ve genetik faktörler, kan şekerinin kontrolü, ve oküler faktörler sayılabilir.

Diabetik retinopatide görülen iki temel bozukluk, mikrovasküler tıkanıklık ve mikrovasküler sızıntıdır. Bu bozukluklara yol açan ve patogenezi de rol alan faktörler üzerine yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Diabetik retinopati, mikrovasküler tıkanıklık, mikrovasküler sızıntı.

SUMMARY

ETIOPATHOGENESIS OF DIABETIC RETINOPATHY AND RISK FACTORS

Diabetic retinopathy (DR), is one of the most frequent and serious complications of diabetes. DR, is the major cause of legal blindness in developed countries.

The duration of diabetes, hormonal and genetic factors, control of blood glucose level and ocular factors are the most important risk factors leading to DR.

Microvascular occlusion and microvascular leakage are the basic lesions in DR. Factors leading to these lesions are widely investigated and there are many papers published on this subject.

Keywords: Diabetic retinopathy, microvascular occlusion, microvascular leakage.

Diabetes mellitus (DM), endojen insülinin azlığına veya azalmış etkisine bağlı olarak gelişen uzamış hiperglisemiyle karakterize bir hastalıktır. İki ana tip diabet vardır: İnsüline bağımlı tip (tip 1) ve insülininden bağımsız tip (tip 2).

İngiltere'de popülasyonun %2 sinin diabetli olduğu tahmin edilmektedir(1). Diabetik popülasyonun %10-15'i Tip 1, diğer kısmı ise Tip 2 diabetlidir.

Diabetik retinopati (DR), böbrek yetmezliğiyle birlikte diabetin en önemli komplikasyonlarından biridir (2). DR, Amerika'da 60 yaş altında, İngiltere'de ise 30-64 yaş arası legal körlüklerin en sık sebebidir (3). DR prevalansı, Tip 1 diabetiklerde

%40 olup, tip 2 diabetiklere (%20) göre daha fazladır. Fakat, tip 2 diabetiklerin sayısının fazla olması, bu hastaların klinikte daha fazla karşımıza çıkmasına neden olmaktadır (1).

RİSK FAKTÖRLERİ:

DR gelişimindeki risk faktörlerinin en önemlisi, kuşkusuz diabetin varlığıdır. Riski arttırdığı düşünülen faktörlerden bazıları şunlardır:

A-Diabetin Süresi:Diabete ait tüm komplikasyonların gelişiminde, diabetin süresinin en önemli risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları (4-7),

¹ Araş.Gör. Dr., Trakya Ü. Tıp Fak. Göz Hast. A.B.D., Edirne

² Yrd. Doç. Dr., Trakya Ü. Tıp Fak. Göz Hast. A.B.D., Edirne

DR'nin, tip 1 ve tip 2 diabetiklerde sistemik hastalığın ortaya çıkışından 3-5 yıl sonrasına kadar görülmediği ve 20 yıllık diabet sonrasında tip 1 diabetiklerin tamamında, tip 2 diabetiklerin ise %60'ında retinopati bulgularının saptandığını, bir tanesi de (8), DR bulgularının 10-12 yıllık diabetiklerde %50 görüldüğünü ve 17-25 yıllık diabetiklerde bu oranın %90'a çıktığını göstermiştir.

B-Sistemik Faktörler: Diabetin süresinden başka, bazı hormonal faktörlerin de DR oluşumunda etkili olduğu ileri sürülmüştür. Klein(5,6), Palmberg(7), Faria De Abreau(9) ve Knowles(10), yaptıkları çalışmalarda pubertenin DR gelişimi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Hormonal faktörlerin retinopati oluşumundaki rolü gösterilememekle beraber, iki çalışma bu bağlantının varlığını desteklemektedir. Daneman ve ark. (11), Mauriac sendromlu (tip 1 diabet, yağlı karaciğer, gecikmiş büyüme ve gecikmiş püberte) 5 hastayı incelemişlerdir. Bu hastalarda, kan glukozları sıkı kontrol altına alındığında, somatik büyümelerinde artma, normal püberte ve hızlı bir retinopati gelişimi gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, Merimee ve ark. (12), tip 1 diabetli ve proliferatif diabetik retinopati (PDR) hastalarda insülin-like growth faktör 1(IGF 1) miktarının çok yüksek olduğunu saptamışlardır. IGF 1, insülinin A zincirine benzer yapıda, büyüme hormonunun etkisi altında karaciğerden salgılanan endojen bir maddedir. IGF 1'in en önemli özelliklerinden biri, aralarında vasküler endotelin de bulunduğu değişik hücrelerde proliferatif kapasiteyi arttırmasıdır (13). Dolayısıyla IGF 1 PDR gelişimine, özellikle gençlerde görülen florid retinopati gelişimine neden olabilir. Hipofiz bezinin cerrahi olarak çıkartılması, radyasyona tabi tutulması sonucu florid retinopatinin gerilediği görülmüştür (11). Poulson, aynı durumu postpartum hipofiz nekrozlu (Sheehan sendromu) bir hastasında gözlemlemiştir. 1950-60 yılları arasında DR'yi engellemek için hipofiz ablasyonunun sık yapılmasına rağmen, sistemik komplikasyonları nedeniyle bu yöntem terk edilmiştir (14).

Yapılan bazı araştırmalarda da diabetin genetik risk faktörleri üzerinde durulmuş, tip 2 diabetin genetik geçiş gösterdiği ve PDR ile HLA-DR'de 4/0,3/0 ve x/x fenotipleri arasında bağlantı olduğu ileri sürülmüştür (15).

C)Kan Şekerinin Kontrolü: DR patogenezi hakkında en çok tartışılan konulardan biri, hipergliseminin rolüdür(10). Çalışmaların çoğunda, sıkı kan glukoz kontrolünün yararlı bir etkisinin olduğu gösterilememiştir. Hatta, sıkı glukoz kontrolü yapılan hastaların %10'unda bir yıllık takip sonrasında retinopatilerinde ilerleme gösterilmiştir

(16). Bununla beraber, bazı çalışmalar da kan şekeri kontrolünün yararını vurgulamaktadır. 1987 yılında yayınlanan bir çalışmada, Engerman ve ark. (17)diabetik hale getirilen köpekleri üç gruba ayırmışlardır. İlk gruptaki köpeklerin kan şekeri sıkı kontrol altına alınmış, ikinci gruptaki köpeklerin kan şekeri çok az kontrol edilmiş, son gruptaki köpeklerin kan şekeri ise ilk 2.5 yıl az kontrol edilmiş, daha sonraki 2.5 yıl ise sıkı kontrol altına alınmıştır. 2.5 yılın sonunda tüm köpeklerin bir gözüne entüleksiyon uygulanmış ve ışık mikroskopu ile incelenmiştir. Bu dönemde, hiçbir gözde retinopati bulgusu saptanmamıştır. 5 yılın sonunda, köpekler öldürülmüş ve diğer gözleri aynı metodla incelenmiştir. Sıkı kontrol altında olan grupta retinopati bulgusuna ya çok az rastlanmış ya da hiç rastlanmamıştır. Fakat hem 5 yıl az kontrol edilen grupta, hem de sadece ilk 2.5 sene az kontrol edilen grupta belirgin retinopati bulguları saptanmıştır. Bu sonuçlar, metabolik değişikliklerin ilk 2.5 yıl, lezyon olarak kendini göstermemekle beraber, varolduğunu göstermektedir (17)ve 1969 yılında Cairid ve ark.nın yaptığı çalışmayla uyumludur. Bu çalışmada, kan şekeri seviyesi ilk 5 yıl iyi kontrol altına alınmış hastalarda, DR'nin daha selim seyrettiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak, retinanın yeni hiperglisemik durumuna yavaş ve uzun bir adaptasyonla geçmesi gerektiği ileri sürülmüş ve bu adaptasyon zamanının kısa olması halinde, ağır fonksiyon bozukluklarının meydana gelebileceği belirtilmiştir(11). Bütün bu sonuçlara rağmen, insanda DR'de hipergliseminin rolü tartışmalıdır.

D)Oküler Faktörler: 1967 yılında Becker (11), glokomun diabetik retinopati prevalansını ve şiddetini azalttığını ileri sürdü. Bu bulgular, epidemiyolojik çalışmalarla gösterilememiştir. Ayrıca, bu olayın sadece glokom için mi yoksa oküler tansiyonun yüksek olduğu tüm durumlar için mi geçerli olduğu bilinmemektedir. Sadece glokomda DR prevalansı azalıyorsa bu durum retinanın, ganglion hücrelerinin ölümüne bağlı olarak metabolik aktivite ve ihtiyaçlarındaki azalmayla açıklanabilir. Eğer bu durum oküler hipertansiyonda da görülüyorsa retinal vasküler perfüzyonun azalması neden olarak gösterilebilir (11).

DR prevalansının miyopide de azaldığı öne sürülmüştür. Fakat bu konudaki çalışmalar tam bir sonuca ulaşmamıştır (18).

Aielo, Beetham ve ark. tarafından (11), travma ve inflamatuvar hastalıklar nedeniyle geniş retinokoroidal skarlaşması olan hastalarda, DR prevalans ve şiddetinin az olduğu gösterilmiştir. Bu olayın nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber, retinal metabolik ihtiyaçların, özellikle de oksijen

ihtiyacının azalması sonucu vazoproliferatif faktör salınımının düşmesi en çok taraftar bulan hipotezdir (19). Bu gözlemden yola çıkılarak ortaya atılan panretinal fotokoagülasyonun amacı, benzer bir durumu iatrojenik olarak yaratabilmektir. Hipotezin geçerliliği halen tartışılmakla beraber, panretinal fotokoagülasyonun PDR'deki progresyonu azaltıcı etkisi tartışmasızdır(11).

DIABETİK LEZYONLARIN ETYOPATOGENEZİ

DR, retinal prekapiller arterioller, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroangiopatidir. Retinopatide, iki temel bozukluk görülür. Bu bozukluklar, mikrovasküler tıkanıklık ve mikrovasküler sızıntıdır.

Mikrovasküler tıkanıklığa yol açtığı düşünülen faktörler; bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel hücre hasarı ve proliferasyonu, kırmızı kürelerdeki hasara bağlı olarak oksijen taşınmasının bozulması ve artmış trombosit agregasyonudur. Bu mikrovasküler tıkanıklığa bağlı olarak retinal hipoksi

gelişir. Hipoksinin sonuçları da arteriovenöz şantlar ve neovaskülarizasyonlardır.

Mikrovasküler sızıntı ise perisitlerin kaybı ve retinal kapiller geçirgenliğin artması sonucu meydana gelir. Bu kaçağın sonuçları ise lokalize ve diffüz retinal ödem ve hemorajilerdir(1).

Bu biyokimyasal mekanizmalardan hiçbiri tam anlamıyla ispatlanamamakla beraber yapılan araştırmalar, bu bozuklukların kısmen de olsa DR kliniğinde gözlemlenen patolojileri açıklayabildiğini göstermiştir.

1) Kapiller Bazal Membran Kalınlaşması:

Mikrovasküler bazal membranların kalınlaşması, diabetiklerde sık rastlanılan bir bulgudur. Bu kalınlaşmanın yanında, İsviçre peyniri tarzında vakuolleşme ve bazal membranın arasında fibriller kollajen birikimi de bildirilmiştir. Bazal membran kalınlaşmasında en çok suçlanan mekanizma sorbitol yoludur (20,21).

Sorbitol Yolu:



Sorbitol yolu, aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin rol aldığı bir biyokimyasal yoldur. Aldoz redüktaz (AR), birçok aldoz şekeri, uygun şeker-alkollerine çevirir. Bu şeker-alkollerden çoğu, sorbitol dehidrogenaz (SDH)enzimi tarafından ketoşekerlerine çevrilir. Glukoz, AR enzimi için, Michelis sabitinin yüksekliği nedeniyle iyi bir substrat değildir. Fakat, hiperglisemi durumları gibi yüksek glukoz konsantrasyonlarında AR glukozu sorbitole çevirir. Bu sorbitol, daha sonra fruktoza okside olabilir, fakat bu reaksiyon çok yavaş gelişen bir reaksiyondur. Bu nedenle, özellikle lens epiteli gibi yapılarda, sorbitol konsantrasyonu toksik düzeylere çıkabilir. Galaktoz da, kendi şeker-alkolü olan galaktitole (dulcitol) çevrilir, fakat daha fazla oksidasyon gerçekleşmez çünkü, galaktitol, SDH için iyi bir substrat değildir. Bu nedenle, galaktitol, hassas hücrelerde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve bu özelliğinden dolayı sorbitol yolunun etkileri araştırılırken yapılan deneylerde sıkça kullanılır (11).

Sorbitol yolunun DR'deki rolü üzerindeki çalışmalar, 1980'lerden beri devam etmektedir. İlk olarak, Amerika Ulusal Göz Enstitüsünde yapılan bir araştırma ile (21) yüksek miktarda galaktoz

içeren diyetle beslenen farelerde retinal kapiller bazal membran kalınlaşması, ve diabetik insan ve hayvanlarda raslanan diğer bazal membran anormallikleri saptanmıştır. Bu lezyonların, diyetle beraber verilen ve AR inhibitörü olan sorbinille engellenebildiği gösterilmiştir. Bu etkinin, sorbinilin yapısıyla bir ilişkisinin olup olmadığını anlamak için başka bir (AR) inhibitörü olan tolrestat ile yapılan çalışmalarla da aynı sonuçlar elde edilmiştir (20).

Sorbitol yoluyla ilgili ikinci araştırma, Engerman (22) tarafından 1984 yılında yayınlanmıştır. Bu araştırmada, 6 köpek %30 luk galaktoz içeren diyetle beslenmiş, 10 alloksanla diabetik yapılmış köpek ise normal diyetle beslenmiştir. Üç ve daha fazla yıl galaktozemik diyetle beslenen köpeklerde ve alloksanla diabetik yapılmış köpeklerde, sakküler kapiller anevrizmalar, kanamalar, perfüzyonu olmayan damarlar, kapiller perisit kaybı ve diğer DR bulguları saptanmıştır. Diabetik köpeklerin aksine, galaktozdan zengin diyetle beslenen köpeklerde kan glukoz seviyesi, serbest yağ asitleri ve dallı-zincirli aminoasit seviyeleri yüksek olarak saptanmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak, yazarlar kan hexoz seviyesinin başlı başına retinopati üzerinde belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sorbitol yoluyla ilgili olarak yapılan tek insan deneyi ise, sorbinil-retinopati çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiş ve tedavi gurupları arasında sorbinil ve plasebo alan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklar saptanamamıştır. Bu sonuçtaki başarısızlığı, Frank (23) ilacın kısa süre verilmesine ve düşük doza bağlamıştır ve bu doz düşüklüğünün nedeni olarak, doza bağlı olarak geliştiği düşünülen ciddi toksik reaksiyonlar nedeniyle getirilen kullanım kısıtlamalarını göstermiştir. Aynı makalede, uzun süreli daha yüksek dozda AR inhibitörünün kullanıldığı çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmiş ve Tolrestat-Retinopati çalışma grubunun benzer bir çalışmayı sürdürdüğünden bahsetmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda, AR'nin birçok enzim ve taşıma sistemini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, hiperglisemik durumlarda hücre içi sorbitol konsantrasyonu artan birçok hücrede, hücre içi myo-inositol konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (23). Bu olay, hücre membranı sentezinde önemli rolü olan fosfoinositidlerin sentezinde rol alan myo-inositolün, hücresel taşınmasındaki bir bozukluk sonucu olabilir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, yüksek sorbitol konsantrasyonu olan hücrelerde protein kinaz-c ve sodyum-potasyum-ATPaz aktivitesinde de azalma olduğu ve bu azalmanın, AR inhibisyonu ile giderilebildiği gösterilmiştir.

Sorbitol yolu enzimlerinin, bazal membran kalınlaşmasına nasıl neden olduğu bilinmemekle beraber, bu konuda ileri sürülen hipotezlerden biri, sorbitol ve galaktitol gibi şeker-alkollerin hücre içi birikiminin bazal membran metabolizmasındaki degradatif ve biosentetik enzimlerin etkilerini arttırarak veya azaltarak bu kalınlaşmaya yol açtıkları şeklindedir (11). Diabetik hastalarda bazal membran kalınlaşmasının başka biyokimyasal nedenleri de olabilir; Bazal membran kollajeni, yoğun bir biçimde enzimatik veya non-enzimatik yolla glikozillenmiştir. Bazal membranda en çok bulunduğu bilinen kollajen, tip 4 kollajendir, fakat tip 1 ve tip 5 kollajenin de bulunduğu gösterilmiştir (11). Bazal membranın yapısı, bu kollajenlerin göreceli oranları ve kimyasal yapılarının değişimine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kollajenler, bazal membranların ana makromoleküler yapı taşları olmalarına rağmen, daha az miktarlarda mevcut olan başka makromoleküller de fonksiyonel olarak önemli olabilirler. Bunlar, bir glikoprotein olan laminin ve içlerinde bazal membran yapısı için en önemlisi heparan sülfat olan proteoglikanlardır. Yapılan bir hayvan çalışmasında (24), diabette, heparan sülfat yapımında azalma ve bununla beraber bazal membran kollajen yapımında artış olduğu

gösterilmiştir. Bazal membranların en çok bilinen fonksiyonları, damar duvarlarına bir iskelet gibi yapısal destek vermeleridir. Başka bir olası fonksiyonu ise değişik büyüklük ve elektriksel yükteki moleküllere filtre görevi yapmalarıdır. Bazı araştırmacılar, bu olası fonksiyonun bazal membranlardaki yüksek negatif yük taşıyan heparan sülfat miktarı, sülfatlanma oranı ve anatomik dağılımı ile sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla beraber, bazal membran kalınlaşmasının kapiller tıkanıklığa zemin hazırlamak dışında ne gibi patolojilere yol açtığı tam olarak bilinmemektedir(11).

2) Mikrovasküler İntramural Perisit Kaybı Ve Mikroanevrizmalar:

Retinal kapillerlerin hücre elemanları, endotel hücreleri ve perisitlerdir. Endotel hücrelerinin sıkı bağlantıları (tight-junction), retinanın iç kan-retina bariyerini oluşturur. Perisitler ise kapillerlerin etrafına dağılmış olarak bulunurlar ve yapısal sağlamlıktan sorumludurlar. Normal popülasyonda, kapillerlerde her endotel hücresi için bir perisit vardır. Bu oranın, diabetiklerde, perisitlerin azalmasına bağlı olarak endotel hücreleri lehine döndüğü gösterilmiştir (1).

Kuwabara ve Cogan (25) 1960' larda tripsin-sindirme tekniğiyle boyama yöntemini ortaya atmışlardır. Bu teknikte, formaldehitte fikse edilmiş retinalar, içinde tripsin bulunan solüsyonlarla sindirime uğratarak nöral ve glial elemanlardan arındırılmış ve geride sadece retinal damarların kaldığı örnek, boyanarak ışık mikroskopunda incelemeye alınmıştır. Bu preparatlarda, dejenere olan perisitler kapiller duvarından dışarı doğru uzanan içi boş balon şeklinde çıkıntılar olarak gözükmektedir (26). Robinson ve ark. (27) 1991 yılında yayınladıkları bir makalede, değişik yollarla diabetik yapılan farelerdeki 8 aylık izlemleri sonunda bütün diabetik farelerde, tripsin-sindirme tekniğiyle hazırlanan preparatlarda, intramural yerleşimli normal hücre materyallerini içermeyen perisit 'hayaletlerine' rastladıklarını belirtmişlerdir.

Perisitlerin spesifik kaybının nedenleri bilinmemektedir. Akagi ve ark. (28), 1983 yılında yayınladıkları bir makalede, bu kaybın, sorbitol yoluyla gerçekleştiğini öne sürmüşler ve gerekçe olarak da yaptıkları çalışmalarda insan örneklerinde, perisitlerde aldoz redüktaz'a rastlamalarını fakat endotel hücrelerinde bu enzime rastlamamalarını göstermişlerdir. Yapılan başka çalışmalarda ise (29), AR'ın hem perisitlerde hem de endotel hücrelerinde bulunduğu öne sürülmüştür. Bu konudaki araştırmalar da halen devam etmektedir (11).

Perisit kaybının sadece histolojik preparatlarda görülmesine karşın diabetin klinik olarak gözlemlenebilen ilk bulgusu mikroanevrizmalardır (11). Tripsin-sindirme tekniğiyle hazırlanan preparatlarda, mikroanevrizmalar, kapiller duvarından dışarı doğru salkım şeklinde uzantılar olarak görülürler (25). Bu yapıların neden oluştuğu tam olarak bilinmemekle beraber destek gören düşüncelerden birisi, mikroanevrizmaların, kapiller duvarında perisit kaybına bağlı olarak zayıflayan noktalarda meydana geldiğidir. Yapılan bazı araştırmalarda (30-32), perisitlerin, daha büyük damarlardaki düz kaslar gibi kontraktıl elemanlar içerdiği gösterilmiştir. Bu araştırmalarda, perisitlerin miyofibrillerinin tonusunun, kan akımına bağlı olarak oluşan transmural basınca karşı geldiği ve perisit kaybıyla bu tonusun kaybolduğu durumlarda küçük damarların mikroanevrizma oluşturmak üzere lokal genişlemeler gösterebileceği öne sürülmüştür. Frank (11) bu konuda iki uyumsuz olayın varlığından bahsetmektedir. Bunlardan ilki, mikroanevrizmaların, perisit kaybının olmadığı lösemi gibi hastalıklarda da görülmesi, diğeri ise diabetiklerde tüm organ sistemlerinde perisit kaybının olmasına karşın bu sistemlerde (kalp kası hariç) mikroanevrizmaların görülmemesidir.

Gardner ve ark. (33), 1994 yılında yayınladıkları bir makalede diabetik farelerde perisit kaybına eşlik eden arteriolar düz kas hücresi kaybı da olduğunu göstermişlerdir. Deney farelerinde 7 yıllık izlem sonrası mikroanevrizmalara ve düz kas hücresi kaybına rastlanmıştır. Araştırmacılar bu düz kas hücresi kaybının anevrizma gelişimini arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

3) Kan Elemanları Ve Proteinler:

Mikrovasküler kan akımı yavaşlaması ve retinal hipoksiye neden olan faktörler arasında kan elemanlarındaki ve bazı proteinlerdeki yapısal değişiklikler de göz önüne alınmalıdır.

Glikozilasyon:

Proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glukozlanması, ilk olarak, 1967 yılında diabette glikozile hemoglobin miktarının arttığına gösterilmesiyle saptanmıştır (11). 1988 yılında Brownlee ve ark. (34) non-enzimatik glikozilasyona uğrayan, hücre içi ve hücre dışı matrikste bulunan kritik proteinlerle, diabetin komplikasyonları arasındaki bağı araştırmışlardır. Yüksek konsantrasyonda glukoz moleküllerinin lizin moleküllerinin epsilon-amino gurubuna bağlanarak, Amadori ürünü denilen bir ara ürün oluşturduktan sonra, glikozile proteinler bir tekrar-yapılanma aşamasına girmekte ve birbirleriyle çapraz bağlar oluşturmaktadır. Bu yapıya, 'ilerlemiş glikozilasyon son-ürünü'

(advanced glycation end-product) (AGE proteinleri) adı verilmiştir. Bu proteinlerin, yapısına girdikleri metabolik ve yapısal olaylarda önemli değişikliklere neden olabileceği öne sürülmüştür (34).

Retinal vasküler bozukluğa neden olan faktörlerden biri de, hemoglobinin yapısında meydana gelen değişikliktir. Glikohemoglobin, (Hb A1C) hemoglobinin beta zincirindeki son valinin glikozillenmesi sonucu oluşur. Bu reaksiyon, ancak hiperglisemik durumlarda meydana gelmektedir ve tek yönlüdür. Hemoglobin molekülü bir kez glikozillendikten sonra içinde bulunduğu kan hücresiyle beraber ortalama olarak 90 gün dolaşımında kalmaktadır ve bu yolla, son 2-3 ay içerisinde hastanın hiperglisemik durumu hakkında bilgi vermektedir (11). 1988 yılında Klein ve ark., yaptıkları bir araştırmada (35) glikozile hemoglobin seviyesinin, retinopati gelişimi açısından haberci nitelikte olduğunu öne sürmüşlerdir. Normal popülasyonda glikohemoglobin seviyesi %5-6 civarındayken, diabetiklerde bu oran %15-20 ye kadar çıkabilmektedir. Bu haberci özelliğinden başka, glikozile hemoglobinin DR patogenezinde de rolü vardır. Glikozile hemoglobinin oksijene bağlanma kapasitesi, normal hemoglobinden daha fazladır. Bu nedenle, retinal dolaşımında oksijen difüzyonunu azaltarak normal oksijen kısmi basıncıyla bile retinal hipoksi gelişimine neden olur.

Kan elemanlarındaki değişiklikler de retinal hipoksiye neden olur. Trombositlerin artmış agregasyonu, diabetiklerde retinal dolaşımın yavaşlamasına ve anjiopatinin ciddileşmesine katkıda bulunur. Bazı diabetiklerde trombosit agregasyonunu en çok arttıran maddelerden biri olan tromboksan A₂'nin inaktif metaboliti olan tromboksan B₂, yüksek olarak bulunmuştur. Tromboksan A₂'nin trombosit agregasyonu ve kırmızı kürelerin birbirine yapışması üzerine olan etkisi retinal mikrosirkülasyonun bozulmasına hatta bazı bölgelerde durmasına neden olabilir (3).

Fibrinojen ve alfa-2 makroglobülin gibi bazı serum proteinlerinin artması da hiperviskozite problemlerine neden olabilir. Bu iki serum proteini, büyüme hormonunun etkisiyle karaciğerden salgılanmaktadır. Hiperglisemi durumlarında, büyüme hormonu miktarının yükseldiği göz önünde tutularak, bu proteinlerin de DR etyopatogenezinde rol alabilecekleri öne sürülmüştür (3).

4) Kan-Retina Bariyerinin Yıkılması:

Diabetik hastalarda, kan-retina bariyerinin yıkılması, ilk olarak 1975 yılında Cunha-Vaz tarafından gösterilmiştir (36). Bu yıkımın, klinik olarak retinopatinin ortaya çıkışından çok önce başladığı vitre florofotometriyle saptanmıştır

(36,37). Fonksiyonel bozukluğa neden olan morfolojik değişiklikler, elektron mikroskopuyla diabetli deney hayvanlarında ve insan örneklerinde araştırılmıştır. Öne sürülen anatomik değişikliklerden bazıları şunlardır:

Endotel hücreleri arasındaki "sıkı" bağlantıların (zonüla okludens) açılması iç kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olabilir. Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda (38), bu "sıkı" bağlantıların lantanyum klorid gibi elektrondan zengin bazı "izci"(tracer) maddelere karşı geçirgen olmadığı, fakat bu bağlar açıldığında (39) "izci"lerin endotelden rahatlıkla geçtiği gösterilmiştir.

Kan-retina bariyerinin yıkımında rol oynayabilecek başka bir endotel hücre anomali ise, bu hücrelerin sitoplazmalarında oluşabilecek "pencereler"(fenestrae) dir (38). Bu pencereler, endotel hücre sitoplazmasında bulunan, tek katlı bir membranla kaplı boşluklardır. Normalde pencereler retinal kapillerlerin yapısında bulunmamasına rağmen, retinal neovaskülarizasyonlu insan ve hayvanlardan alınan örneklerde bu pencereler gösterilmişlerdir (11).

Endositik veziküller yoluyla taşınmanın artması, suçlanan diğer bir mekanizmadır. Essner ve ark. (40), bu olayı, retinal distrofi hayvanlarda, nöral retinaya penetre olan damarlarda göstermişlerdir. Diabetik guruplarda yapılmış bir çalışmanın olmamasına rağmen endositik veziküllerin, artmış endotel geçirgenliğinin bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Laties ve ark. ise (41,42), akut diabetli farelerde retina pigment epitelinin (RPE), intravenöz olarak verdikleri flöresseine geçirgen olduğunu gözlemlemişler ve pigment epitelindeki bir kaçağın dış kan-retina bariyerinin yıkımına neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Yaptıkları elektron mikroskopik çalışmalarda, RPE plazma membranındaki girintilerin, diabetin ilk aylarında arttığını göstermişlerdir. Bu girintilerin görevi, RPE'nin bazal yüzeyini genişleterek aktif ve pasif taşıma miktarını arttırmak olduğu için, sayılarındaki artış da taşıma kapasitelerini anormal seviyelere çıkartarak kan-retina bariyerinde bir bozukluğa neden olabileceği öne sürülmüştür (10).

Cunha-Vaz ve ark. (43), prostaglandin sentezini ve aldoz redüktazı inhibe eden Sulindak adlı non-steroid antiinflamatuvar ilaç grubundan bir ilaçla kan-retina bariyer fonksiyonunu düzeltmeye çalışmışlardır. Deneylerinde, tip I diabetli ve ilerlememiş diabetik retinopatili hastalarda oral olarak verilen günlük 250 mg sulindak'ın kan-retina bariyer fonksiyonunu düzelttiğini vitre florofotometriyle göstermişlerdir. Bu düzelmenin,

ilacın hangi özelliğinden kaynaklandığı bilinmemektedir. Araştırmacılar, daha uzun süreli çalışmalarla diabetik retinopati tablosunun tam olarak engellenip engellenemeyeceğinin incelenmesi gerektiğini savunmaktadırlar (11).

5)Proliferatif Diabetik Retinopati Ve Anjiogenez:

DR patogeneziyle ilgili çalışmalar, ya diabetin erken safhalarındaki lezyonların oluşumunu, ya da retinal neovaskülarizasyon oluşturan nedenleri araştırırlar. Neovaskülarizasyona neden olan faktörlerin, ilk lezyonlara yol açan nedenlerden daha farklı ve kompleks olduğu düşünülmektedir.

Memelilerde, doğumda retina vaskülarizasyonunu tamamlamış olur (holangiotik retina). Bu nedenle, vasküler hücre bölünmesi nadirdir. Fakat, 1980 yılında Glaser (44), yeni enükleasyon yapılmış memeli gözlerinin kamaralar sıvısında önemli miktarda vasküler proliferatif faktörün varlığını göstermiştir. Bu çelişkiye günümüzde getirilen açıklama, normal retinada anjiogenez uyaran ve baskılayan faktörlerin bir denge içinde olmasıdır. Neovaskülarizasyon, anjiogenik faktörlerin artması ya da inhibitör maddelerin azalmasına bağlı olarak dengenin bozulması sonucu oluşur.

Birçok madde, vazoproliferasyondan sorumlu tutulmuştur. Bunlardan en çok üzerinde durulanlar, asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF)ve bazik fibroblast büyüme faktörüdür (bFGF). Glaser'in çalışmalarında (44), bunların retinal ekstrelerde bulunan mitogenetik faktörler olduğu gösterilmiştir. Hem aFGF hem de bFGF'nin birçok retinal hücre tarafından sentezlenebilen faktörler olduğu, imüno kimyasal metodlarla saptanmıştır (45). Retina pigment epiteli (RPE)hücreleri ve retinal vasküler endotel hücreleri bFGF sentezlemektedirler. bFGF, aktif proliferatif DR'li hastaların vitre örneklerinden elde edilebildiği halde, gerilemiş retinopatili hastaların örneklerinde saptanamamıştır (23). Bu veriler, bFGF'nin vazoproliferasyondaki rolünü ispatlar görünmekle beraber yapılan bazı çalışmalar, bFGF'nin fazla bir rolü olmayabileceğini savunmaktadır. Hanneken (46), değişik safhalardaki DR'li hastaların otopsilerini veya ameliyatla alınan fibrovasküler membranlarını incelemiştir. Çalışmasının sonucunda, non-proliferatif DR'den PDR'ye gidilirken vasküler bazal membranlardaki bFGF miktarının arttığını, fakat neovaskülarizasyon sırasında bFGF miktarının azaldığını göstermiştir ve bFGF'nin, proliferatif süreçte mi kullanıldığı, yoksa neovaskülarizasyonla ilişkisi olmadığı için mi proliferatif DR de vasküler endotelde az bulunduğu araştırılması gerektiğini belirtmiştir.

Aksünger ve ark (47).ise PDR'li hastalardan aldıkları vitreus örneklerindeki interlökin-8 (İL-8) miktarını, kadavra gözlerinden alınan örneklerle karşılaştırmışlar ve aradaki farkı anlamlı bulmuşlar ve buradan yola çıkarak İL-8'in PDR'de etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sistemik olarak oluşturulan ve retina dışarıdan gelen bazı faktörler de retinal neovaskülarizasyondan sorumlu olabilirler (48). Daha önceden sistemik faktörler bölümünde bahsedilen IGF 1 bunlardan biridir. IGF1'in proliferatif retinopatili hastaların serumlarında, kontrollere göre daha fazla bulunduğunu ve özellikle florid retinopatide önemli bir rolü olabileceğini söylemiştik (12,49).Frank (23) IGF'lerin bazı retinopatilerde rolü olabileceğini kabul etmekle beraber, Merimee'nin savunduğu gibi (12) genel bir vazoproliferatif madde olduğunu kabul etmemektedir. Bunun nedeni olarak, IGF'lerin retina zaten var olduğunu ve proliferatif retinopatide vitredeki miktarının artabileceğini öne sürmüştür.

Neovaskülarizasyonun uyaranları yanında inhibitörleri de araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Orlidge ve D'Amore (50) retinal mikrovasküler perisitlerin ve düz kasların, endotel hücre kültürlerinde proliferasyonu engellediğini göstermişlerdir. Bu engelleme, perisit-endotel oranının 1/10'a düştüğü durumlarda bile geçerlidir, fakat etkili olabilmesi için perisitlerin, endotel hücreleriyle temasta olması ya da en azından çok yakın yerleşimli olması gerekmektedir. İnhibisyon, transforming growth faktör β (TGF β) adı verilen, perisitlerden salgılanan ve aktive olabilmesi için endotel hücresiyle temasta olması gereken bir moleküleracıyla gerçekleşir. Bu bulgular, DR'de görülen perisit kaybının, perisit-endotel temasının azalmasına bağlı olarak endotel proliferasyonuna neden olabileceğini düşündürmektedir.

Retinal vazoproliferasyonun diğer bir inhibitörü de vasküler bazal membrandır (BM). Bazal membranlar, sadece damar büyümesini engelleyen fiziksel bariyerler değildir. BM matriksi üzerine ekilen endotel hücre kültürleri diğer hücre kültürlerine göre azalmış proliferasyon ve iyi anatomik organizasyonla büyürler (51). Yapılan bazı çalışmalarda (52,53), bu azalmış proliferasyonun, bFGF moleküllerinin bazal membranın en çok sahip olduğu glikozaminoglikan olan heparan sülfata bağlanması sonucunda olduğu öne sürülmüştür. Heparan sülfat molekülleri, FGF'ler gibi heparine bağlanan büyüme faktörlerini bağlayarak, bu faktörlerin hücre yüzeyindeki reseptörlerine ulaşmasını engellemekte ve vazoproliferasyonu

inhibe etmektedir. Bu bulgular, bazal membran kalınlaşmasının, patofizyolojik önemini gösterebilir. BM'lerin morfolojik anormallikleri ilk olarak, üzerlerindeki hücrelerin fonksiyonel durumlarını ve değişimlerini etkilemektedir (54). İkinci olarak, BM kalınlaşması, bazal membrandaki pencereler yoluyla temas sağlayan perisit ve endotel hücrelerini birbirinden ayırır (23). Frank R.N., retinal kapiller bazal membranlarla ilgili olarak yaptığı çalışmalarda (55), galaktozemik farelerde BM'lerde laminin ve tip 4 kollajen miktarlarının arttığını fakat heparan sülfat miktarının değişmediğini göstermiştir ve artmış laminin ve tip 4 kollajenin büyüme faktörlerinin sabit miktardaki heparan sülfat moleküllerine bağlanmasını engelleyerek vazoproliferasyona neden olabileceğini ileri sürmüştür.

Neovaskülarizasyon inhibitörü olarak düşünülen üçüncü bir madde, Glaser ve ark. tarafından ortaya atılmıştır (56). Bu araştırmacılar, RPE'nin, doku plazminojen aktivatörünü etkisizleştiren bir proteaz inhibitörü salgıladığını ve bu inhibitörün, RPE hücrelerinin proliferasyonu yoğun lazer fotokoagülasyon gibi olaylarda salgılandığını savunmuşlardır. Fakat, RPE ve endotel hücrelerinin birlikte ekimi, RPE'nin endotel hücre proliferasyonunu azaltmaktan çok artırdığını göstermiştir(50). Bu bulgular şaşırtıcı değildir, çünkü RPE kültürünün bFGF ürettiği gösterilmiştir. RPE hücrelerinin proliferasyon sırasında büyüme faktörü üretmesi inhibitör bir faktör üretmesinden daha mantıklı görünmektedir(23).

Diabetik Retinopatiyle İlgili Yeni Bir Hipotez

Diabetik retinopatinin etiyopatogenezi, yapılan yoğun çalışmalara rağmen halen tam olarak aydınlanmış değildir. Araştırmaların çoğu, olayın belli bir boyutuyla ilgilenirken, bazı araştırmacılar, diabetik retinopatide görülen bulguların tümünü açıklamaya çalışan hipotezler üzerinde çalışmaktadırlar. Bu araştırmacılardan, Verma (57), diabetik retinopatinin başka mekanizmalarla açıklanmış veya hiç açıklanamamış yönlerini farklı bir biçimde açıklamaya çalışmıştır. Retinal neovaskülarizasyonun, sadece retinal iskemi ile açıklanamayacağını savunmaktadır. Retinitis pigmentozalı hastalardaki, optik diskte neovaskülarizasyon gelişiminin, retinanın en çok oksijen harcayan hücreleri olan koni ve basillerin dejeneratif hastalığında, iskemiyle açıklanamayacağından bahsetmiştir. Ayrıca, yoğun retinal iskemisi olan bazı hastalarda neovaskülarizasyon gelişmemektedir.

Diabetik retinopatinin daha önceden bahsettiğimiz, açıklanamayan bazı yönleri vardır: Glokomlu hastalarda, DR'nin selim seyrettiğinden bahsetmiştik. Verma, bu durumun, ganglion

hücrelerinin ölümüne bağlı olarak gelişemeyeceğini, çünkü bu hastaların filtrasyon ameliyatından sonra DR'lerinin progresyon gösterdiğini belirtmiştir. Miyoplarda DR'nin selim seyri de açıklanamayan olgulardan biridir. Yazar, tek taraflı karotis arter hastalığında, aynı taraf gözün diabetik retinopatiden korunduğunun saptandığını ve daralmanın iskemiye azaltmaktan çok arttıracığını vurgulayarak, bu durumun başka şekilde açıklanması gerektiğini vurgulamıştır.

Göreceli Hipotoni Hipotezi:

Bu hipotez, diabetik hastalardaki hipergliseminin, ozmotik bir yük oluşturarak, göreceli bir intraoküler hipotoni yarattığını ve buna bağlı olarak, retina pigment epitelinde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerin meydana geldiğini öne sürmektedir. Diabetik hayvanlarda, RPE bazal membranında, normalde taşıma yüzeyini arttırmak için var olan girintilerin, DR gelişimi sırasında arttığından bahsetmiştik. Bu hipotezde, oluşan göreceli hipotoninin bu girintilerin artmasına neden olarak, kan-retina bariyerinin yıkımına neden olduğu savunulmaktadır. Bazal membran girintilerinin artması, aynı zamanda, retinal neovaskülarizasyona neden olabilecek İGF'ler gibi bazı faktörlerin de taşınmasını kolaylaştırabilir. Verma, vitredeki İGF miktarlarının, diabetiklerde, serum konsantrasyonlarıyla paralellik gösterdiği halde normal deneklerde daha az miktarda olmasını diabetiklerde bu faktörlerin vitreye ulaşmasında bir kolaylaşmaya bağlamaktadır.

Hipotez, diabetik retinopatinin başka bulgularına da açıklık getirmeye çalışmaktadır. Retinal damarların perfüzyon basıncı, intravasküler ve intraoküler basınçlar arasındaki farktır. İntraoküler basıncın düşmesiyle intravasküler basınçta göreceli bir artış olacak ve bu artış, retinal damarlarda venöz genişleme, damar

otoregülasyonunu sağlayan mekanizmalarda bozulma ve retinaya eksudasyonda artışa sebep olacaktır. Perisitlerini kaybetmiş olan damarlarda, artmış perfüzyon basıncı, mikroanevrizmaların oluşumuna neden olabilir. Mikroanevrizma oluşumuyla giden diğer hastalıklardan makroglobülinemi ve lösemide de kanın artmış ozmolaritesi dikkat çekmektedir.

Hipotez, diabetin açıklanamamış bulgularına da açıklamalar getirmektedir.

*Glokomlu hastalarda, artmış göz içi basıncı, hipergliseminin neden olduğu göreceli hipotoninin etkilerini yok ederek, gözü, retinopati oluşumundan koruyabilir.

*Miyopinin gelişiminde, bazı yazarlar tarafından yüksek göz içi basıncının suçlandığını ve bu artmış basıncın gözü koruyabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, miyoplarda, retina pigment epiteli, daha yassı ve daha geniştir. Bu morfoloji, göreceli hipotonide görülen girintilerin oluşumuna direnç göstererek retinopatiye engel olabilir.

*Tek taraflı karotis arter stenozunda, aynı taraftaki gözün korunması, o taraftaki intravasküler basıncın azalması ve buna bağlı olarak, göreceli hipotoninin etkisinin görülmemesiyle açıklanabilir.

Verma, hipertansiyonun, diabetik retinopati gelişimini arttırmadaki rolünü perfüzyon basıncını arttırarak gerçekleştirdiğini ileri sürmektedir.

Lazer fotokoagülasyonun yararlı etkisi de iskemik modelden daha farklı bir biçimde ele alınmıştır. Hipoteze göre, lazerle oluşturulan nebde dokularındaki gerilme, RPE'deki bazal girintileri azaltmaktadır. Bu azalma, kan-retina bariyerinin fonksiyonunu düzeltmektedir. Zaten, difüz maküler ödem tedavisindeki grid lazerin etkisi de benzer bir mekanizmayla açıklanmaktadır. Göreceli intraoküler hipotoninin, iskemiyile beraber diabetik retinopatide görülen birçok patalojiyi açıklayabildiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kanski J. J. Clinical ophthalmology. Butterworth Heinemann. Third edition. 1994.
2. Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. W. B. Saunders Company. 1994.
3. Conway MD, Oik RJ. Diabetic maculopathies. *Ophthalmology Clinics of North America*. June 1993.
4. Frank RN, Hoffman W, Podgor MJ, Joondeph HC, Levis RA, Margherio RR. ve ark. Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmology*. 1980;87:1-9.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: Prevalance and risk factors of diabetic retinopathy whan age of diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol*. 1984;102:520-526.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: Prevalance and risk factors of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol*. 1984;102:527-530.
7. Palmberg P, Smith M, Waltman S, Krupin T, Singer P, Burgess D ve ark. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 1981;88:613-618.
8. Yazar Z, Ünlü N, Ünüvar N, Aral Y, Duman S. Diabetik retinopati etiopatogenezinde rol oynayan faktörler. *TOD 14. Kış Sempozyumu (Diabet ve Göz)* s.48, Konya: Ceylan ofset, 1992.

9. Faria De Abreu JR, Silva R, Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barrier in diabetes during puberty. *Arch. Ophthalmol.* 1994;112:1314-1318.
10. Knowles HC, Guest GM, Lampe J, Kessler M, Skillman TG. The course of juvenile diabetes treated with unmeasured diet. *Diabetes.* 1965;14:260-269.
11. Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In Ryan. *Retina part 2 (the medical retina)*
12. Merimee TJ, Zapf J, Froech ER. Insulin-like growth factors. *N.Engl J Med.* 1983;309:527-530.
13. Grant M, Rusel B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous. *Diabetes.* 1986;33:416-420.
14. Benson WE, Tasman W, Duane TD. Diabetic retinopathy. In Duane TD, Jaeger EA editors. *Clinical ophthalmology.* Philadelphia: Harper&Row publishers 1986.
15. Gelişken Ö. Diabetik retinopati patogenezi. *TOD 14. Kış Sempozyumu (Diabet ve Göz) ,s.3, Konya: Ceylan Ofset, 1992.*
16. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen K, Sandvik L, Aagaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: The Oslo study. *Br. Med. J.* 1985;290:811-815.
17. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes.* 1984; 36:808-12.
18. Jain IS, Luthra CL, Das T. Diabetic retinopathy and its relation to errors of refraction. *Arch. Ophthalmol.* 1967;77:59-60.
19. Weiter JJ, Zuckerman R. The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. *Ophthalmology.* 1980;87:1131-1139.
20. RobinsonWG Jr., Kador PF, Akagi Y, Kinoshita JH., Gonzales R., Dvornik D:Prevention of basement membrane thickening in retinal capillaries by a novel inhibitor of aldose reductase, tolrestat. *Diabetes.* 1986;33:295-29919.
21. Frank RN, Klein RJ, Kennedy A, Frank KW. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: Prevention by sorbinil. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983;24:1519-1524.
22. Engerman RL, Kern TS. Experimental galactozemia produces diabetic-like retinopathy. *Diabetes.* 1984;31:97-100.
23. Frank RN. On the patogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology .* 1991; 98:586-593.
24. Rohrbach DH, Wagner CW, Star VL, Martin GL, Brown KL, Yoon Ji-Won. Reduced synthesis of basement membrane heparan sulfate proteoglycan in streptozotocin-induced rats. *The Jurnal Of Biological Chemistry.* 1983;258:11672-11677.
25. Kuwabara T, Cogan D. Retinal vascular patterns. *Arch. Ophthalmol.* 1963;69:114-124.
26. Cuthbertson RA, Mandel TE. Anatomy of the mouse retina. Endothelial cell-pericyte ratio and capillary distribution. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986;27:1659-1664.
27. RobinsonWG, Mc Caleb ML, Feld LG, Michaelis OE, Laver N, Mercandetti M. Degenerated intramural pericytes 'ghost cells' in the retinal capilleries of diabetic rats. *Current Eye Reserch.* 1991;10:319-330.
28. Akagi Y, Kador F, Kuwabara T, Kinoshita JH. Aldose reductase localisation in human retinal mural cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983;24:1516-1519.
29. Kennedy A, Frank RN, Varma SD. Aldose reductase activity in retinal and cerebral microvessels and cultured vascular cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983;24:1250-1258.
30. Herman IM, D'amore PA. Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. *J.Cell Biology* 1985;101:43-52.
31. Joyce NC, Haire MF, Palade GE. Contractile proteins in pericytes. I. Immunoperoxidase localisation of tropomyosin. *J. Cell Biology.* 1985;100:1379-1386.
32. Joyce NC, Haire MF, Palade GE. Contractile proteins in pericytes. II. Immunocytochemical evidence for the presence of two isomyosins in graded consantrations. *J. Cell Biology.* 1985;100:1387-1395.
33. Gardnier TA, Stitt AW, Anderson HR, Archer DB. Selective loss of vascular smooth muscle cells in the retinal microcirculation of diabetic dogs. *Br. J. Ophthalmology* 1994;78:54-60.
34. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.* 1988;318:1315-1301.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864-2871.
36. Cunha-Vaz J, Faria De Abreu JR, Campos AJ, Figo GM. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Brit. J. Ophthalmol.* 1975;59:649-656.
37. Frank RN. The mechanism of blood-retina barrier breakdown in diabetes. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103:1303-1304.
38. Wallow IHL, Geldner PS. Endothelial fenestrae in proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980;19:1176-1183.
39. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest. Optthalmol. Vis. Sci.* 1977;16:447-461.
40. Role of vesicular transport in breakdown of the blood-retinal barrier. *Editorial:Laboratory Investigations.* 1987;56:457-460.
41. Grimes PA, Laties AM. Early morphological alteration of the pigment epithelium in streptozotocin-induced diabetes: Increased surface area of the basal cell membrane. *Exp. Eye Res.* 1980;30:631-639.

42. Kirber WM, Nichols CW, Grimes PA, Winegrad AI, Laties AM. A permeability defect of retinal pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol.* 1980;98:725-728.
43. Cunha-Vaz JG, Mota CC, Leite EC, Abreu JR, Ruas MA. Effect of sulindac on the permeability of the blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103:1307-1311.
44. Glaser BM, D'amore PA, Michels RG, Patz A, Fenselau A. Demonstration of vasoproliferative activity from mammalian retina. *J. Cell Biol.* 1980;84:298-304.
45. Hanneken A, Luty GA, McLeod DS, Robey F, Harvey AK, Hjelmeland LM. Localisation of basic fibroblast factor to the developping capillaries of the bovine retina. *J Cell. Physiol.* 1989;138:115-120.
46. Hanneken A, Eugene De Juan Jr, Luty GA, Fox GM. Altered distribution of basic fibroblast growth factor in diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1991;109:31-25.
47. Aksünger A, Akbatur HH, Or M, Güven D, Okur H, Hasnreisöglü B. İleri proliferatif diabetik retinopati etyopatogenezinde interlökin-8'in rolü. *Retina-Vitreus* 1994;2:63-66.
48. Sebag J, McMeel JC. Diabetic retinopathy pathogenesis and the role of retina-derived growth factor in angiogenesis. *Surv. Ophthalmol.* 1986;30:377-384.
49. Dills DG, Moss SE, Klein R, Klein BEK. Association of elevated IGF-I levels with increased retinopathy in late-onset diabetes. *Diabetes.* 1991;40:1725-1730.
50. Orlidge A, D'amore P. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell. Biol.* 1987;105:1455-1462.
51. Madri JA, Williams SK, Wyatt T, Mezzio C. Capillary endothelial cell cultures: Phenotypic modulation by matrix components. *J. Cell Biol.* 1983;97:153-165.
52. Folkman J, Klugsburn M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I. A heparin-binding angiogenic protein -Basic fibroblast growth factor- is stored within basement membrane. *Am J Pathol.* 1988;130:393-400.
53. Vigny M, Ollier-Hartmann MP, Fayein N, Jeanny JC, Laurent M, Courtois Y. Specific binding of basic fibroblast factor to basement membrane-like structures and to purified heparan sulfate proteoglycan of the EHS tumor. *J. Cell. Physiol.* 1988;137:301-308.
54. Critical factors controlling angiogenesis: Cell products, cell matrix and growth factors. *Editorial: Laboratory Investigations.* 1986;55:505-509.
55. Das A, Frank RN, Zhang NL, Samadani E. Increases in collagen type 4 and laminin in galactose-induced retinal capillary basement thickening-Prevention by an aldose reductase inhibitor. *Exp. Eye. Res.* 1990;50:269-280.
56. Glaser MB, Campochiaro PA, Davis JL, Sato M. Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularisation. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103:1870-1875.
57. Verma D. Pathogenesis of diabetic retinopathy. The missing link?. *Medical hypothesis.* 1993;11:205-210.