

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 tikanıklık ve mikrovasküler sızıntıdır. Bu bozukluklara yol açan ve patogenezde rol alan faktörler üzerine yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur.

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

SUMMARY

ETIOPATHOGENESIS OF DIABETIC RETINOPATHY AND RISC 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 insülden 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 diabetikerin 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 artırdığı 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 hastlığın ortaya çıkışından 3-5 yıl sonrasında kadar görülmemiği 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 çalışmalarla pubertenin DR gelişimi üzerindeki etkisini incelemiştir. 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 büyümeye ve gecikmiş püberte) 5 hastayı incelemiştir. 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 retinopatili (PDR) hastalarda insülin-like growth faktör 1(IGF 1) miktarının çok yüksek olduğunu saptamışlardır. IGF 1, insülinin A zincirine benzer yapıda, büyümeye hormonunun etkisi altında karaciğerden salgılanan endojen bir maddedir. IGF 1'in en önemli özelliklerinden biri, aralarında vasküler endotelin de bulunduğu değişik hücrelerde proliferatif kapasiteyi artırmasıdır (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 nekrozu (Sheehan sendromu) bir hastasında gözlemlemiştir. 1950-60 yılları arasında DR'yi engellemek için hipofiz ablasyonunun sık yapılmasına rağmen, sistemik komplikasyonları nedeniyle bu yöntem terkedilmiştir (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 şekerleri sıkı kontrol altına alınmış, ikinci gruptaki köpeklerin kan şekerini çok az kontrol edilmiş, son gruptaki köpeklerin kan şekerini 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 entükleasyon uygulanmış ve ışık mikroskopu ile incelenmiştir. Bu dönemde, hiçbir gözde retinopati bulgusu saptanmamıştır. 5 yılın sonunda, köpekler öldürülmiş 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, varoluşunu göstermektedir (17)ve 1969 yılında Cairid ve ark.nın yaptığı çalışmaya uyumludur. Bu çalışmada, kan şekerini 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 bozuklıklarının 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 sürdürdü. 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 azalmaya 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 inflamatuar 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 saliniminin 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 ETİYOPATOGENEZİ

DR, retinal prekapiller arterioller, kapillerleri ve venüller etkileyen bir mikroanjiopatidir. Retinopatide, iki temel bozukluk görülür. Bu bozukluklar, mikrovasküler tikanıklık ve mikrovasküler sızıntıdır.

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

gelisir. Hipoksinin sonuçları da arteriovenöz şantlar ve neovaskülerizasyonlardır.

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

Bu biyokimyasal mekanizmalardan hiçbir 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)enзimi 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 epители gibi yapılarda, sorbitol konsantrasyonu toksik düzeylere çıkarılır. Galaktoz da, kendi şeker-alkolü olan galaktitol (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

iceren 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, sorbinin 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 saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak, yazarlar kan hexoz seviyesinin başlı başına retinopati üzerinde belirleyici olduğunu ileri sürümüştür.

Sorbitol yoluyla ilgili olarak yapılan tek insan deneyi ise, sorbinil-retinopati çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiş ve tedavi gurupları arasında sorbinil ve placebo alan hastalar arasında sorbinil ve placebo alan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklar saptanamamıştır. Bu sonuçtaki başarısızlığı, Frank (23) ilaçın 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'nın birçok enzim ve taşıma sistemini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, hiperglisemik durumlarda hücre içi sorbitol konsantrasyonu artan birçok hücrede, hücre içi myo-inositol konsantrasyonunun azlığı 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-potasium-ATPaz aktivitesinde de azalma olduğu ve bu azalmanın, AR inhibisyonuyla 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 degredatif ve biosentetik enzimlerin etkilerini artırrarak veya azaltarak bu kalınlaşmaya yol açıkları 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 makromoleküller yapı taşları olmalarına rağmen, daha az miktarlarda mevcut olan başka makromoleküller de fonksiyonel olarak önemli olabilirler. Bunlar, bir glikoprotein olan laminin ve içerisinde bazal membran yapısı için en önemli heparan sülfat olan proteoglikanlardır. Yapılan bir hayvan çalışmásında (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 fonksiyon ise değişik büyülüklük 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 sürmüştür. Bununla beraber, bazal membran kalınlaşmasının kapiller tikanıklığı zemin hazırlamak dışında ne gibi patolojilere yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (11).

2) Mikrovasküler Intramural Perisit Kaybı Ve Mikroanevrizmalar:

Retinal kapillerlerin hücre elemanları, endotel hücreleri ve perisitlerdir. Endotel hücrelerinin sıkı bağantıları (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 teknigiyle boyama yöntemini ortaya atmışlardır. Bu teknikte, formaldehitle fiks edilmiş retinalar, içinde tripsin bulunan solüsyonlarla sindirime uğratılarak nöral ve glial elemanlarından arındırılmış ve geride sadece retinal damarların kaldığı örnek, boyanarak ışık mikroskopunda incelemeye alınmıştır. Bu preparatlarda, dejener olan perisitler kapiller duvarından dışarı doğru uzanan içi boş balon şeklinde çıkışlıklar olarak gözükmeğtedir (26). Robinson ve ark. (27) 1991 yılında yayınladıkları bir makalede, değişik yollarla diabetik yapılan farelerdeki 8 aylık izlemeleri sonunda bütün diabetik farelerde, tripsin-sindirme teknigiyle 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 sürmüştür ve gerekçe olarak da yaptıkları çalışmalarında insan örneklerinde, perisitlerde aldoz redüktaz'a rastlamalarını fakat endotel hücrelerinde bu enzime rastlamamalarını göstermişlerdir. Yapılan başka çalışmalar ise (29), AR'in hem perisitlerde hem de endotel hücrelerinde bulunduğu öne sürülmüştür. Bu konudaki araştırmalar da halen devam etmektedir (11).

Perisit kaybının sadece histolojik preparatlarda görülmemesine karşın diabetin klinik olarak gözlemlenebilen ilk bulgusu mikroanevrizmalarıdır (11). Tripsin-sindirme teknigiyle hazırlanan preparatlarda, mikroanevrizmalar, kapiller duvarından dışarı doğru salkım şeklinde uzantılar olarak görülürler (25). Bu yapıların neden olduğu 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 kontraktilemanlar içerdığı gösterilmiştir. Bu araştırmalarda, perisitlerin miyofibrillerinin tonusunun, kan akımına bağlı olarak oluşan transmural basınçla 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, digeri ise diabetiklerde tüm organ sistemlerinde perisit kaybının olmasına karşın bu sistemlerde (kalp kası hariç) mikroanevrizmaların görülmemesidir.

Gardnier 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 mikroanevrizmala ve düz kas hücresi kaybına rastlanmıştır. Araştırmacılar bu düz kas hücresi kaybının anevrizma gelişimini artttığını ileri sürmüştürler.

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 glikozlanması, ilk olarak, 1967 yılında diabette glikozile hemoglobin miktarının artlığının gösterilmesiyle saptanmıştır (11). 1988 yılında Brownlee ve ark. (34) non-enzimatik glikozilasyona ugrayan, 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 oluşturulduktan 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 dolaşımada 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 sürmüştür. Normal popülasyonda glikohemoglobin seviyesi %5-6 civarındayken, diabetiklerde bu oran %15-20 ye kadar çıkabilemektedir. Bu haberci özelliğinden başka, glikozile hemoglobinin DR patogenezinde de rolü vardır. Glikozile hemoglobinin oksijene bağlanma kapasitesi, normal hemoglobinden daha fazladır. Bu nedenle, retinal dolaşımada 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 dolaşının yavaşlamasına ve anjiopatinin ciddileşmesine katkıda bulunur. Bazı diabetiklerde trombosit agregasyonunu en çok artıran maddelerden biri olan tromboksan A₂'nin inaktif metaboliti olan tromboksan B₂, yüksek olarak bulunmuştur. Tromboksan A₂'nın trombosit agregasyonu ve kırmızı kürelerin birbirine yapışması üzerine olan etkisi retinal mikrosirkülasyonun bozulmasına hatta bazı bölgelerde durmasına neden olabilir (3).

Fibrinojen ve alfa-2 makroglobulin gibi bazı serum proteinlerinin artması da hiperviskozite problemlerine neden olabilir. Bu iki serum proteini, büyümeye hormonunun etkisiyle karacigerden salgılanmaktadır. Hiperglisemi durumlarında, büyümeye 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 mikroskopuya diabetli deney hayvanlarında ve insan örneklerinde araştırılmıştır. Öne sürülen anatomik değişikliklerden bazıları şunlardır:

Endotel hücreleri arasındaki "sıkı" bağlantıların (zonula okludens) açılması iç kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olabilir. Elektron mikroskopuya 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 gösterilmiştir (11).

Endositik veziküler yoluyla taşımanın artması, suçlanan diğer bir mekanizmadır. Essner ve ark. (40), bu olayı, retinal distrofili hayvanlarda, nöral retinaya penetre olan damarlarda göstermişlerdir. Diabetik guruplarda yapılmış bir çalışmanın olmamasına rağmen endositik vezikülerin, 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 kaçının dış kan-retina bariyerinin yıkımına neden olduğunu öne sürmüştür. 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 artırmak 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 antiinflamatuar 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 düzermenin,

ilacın hangi özelliğinden kaynaklandığı bilinmemektedir. Araştırmacılar, daha uzun süreli çalışmalarla diabetik retinopati tablosunun tam olarak engellenip engellenemeyeceğinin incelenmesi gerektiğini savunmaktadır (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 anjiogenezi uyaran ve baskılayan faktörlerin bir denge içinde olmasıdır. Neovaskülarizasyon, anjiojenik 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 büyümeye faktörü (aFGF) ve bazik fibroblast büyümeye 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, imünositokimyasal 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 görünümekle bereber yapılan bazı çalışmalar, bFGF'nin fazla bir rolü olmayacağı göstermiştir. Hanneken (46), değişik safhalarındaki 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 bulunduğuunun araştırılması gerektiğini belirtmiştir.

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

Sistemik olarak oluşturulan ve retinaya 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 bulunduğu ve özellikle florid retinopatide önemli bir rolü olabileceğini söylemiştir (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 retinada zaten var olduğunu ve proliferatif retinopatide yitredeki miktarının artabileceğini öne sürülmüştür.

Neovaskülarizasyonun uyarlanları 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 düşüğü 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 moleküleracılığıyla 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 membranıdır (BM). Bazal membranlar, sadece damar büyümeyi engelleyen fiziksel bariyerler değildir. BM matriksi üzerine ekilen endotel hücre kültürleri diğer hücre kültürlerine göre azalmış proliferasyon ve iyi anatomi 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 büyümeye 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 membranlardaki 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 büyümeye faktörlerinin sabit miktarındaki heparan sülfat moleküllerine bağlanması 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 prolifere olduğu yoğun lazer fotokoagülasyon gibi olaylarda salgılandığını savunmuşlardır. Fakat, RPE ve endotel hücrelerinin birlikte ekimi, RPE'nin endotel hücre proliferasyonunu azaltmaktan çok artttığını göstermiştir (50). Bu bulgular şaşırtıcı değildir, çünkü RPE kültürünün bFGF ürettiği gösterilmiştir. RPE hücrelerinin proliferasyon sırasında büyümeye faktörü üretmesi inhibitör bir faktör üretmesinden daha mantıklı görülmektedir (23).

Diabetik Retinopatiyle İlgili Yeni Bir Hipotez

Diabetik retinopatinin etiyopatogenezi, yapılan yoğun çalışmalarla rağmen halen tam olarak aydınlanmamış değildir. Araştırmaların çoğu, olayın belli bir boyutıyla ilgilenirken, bazı araştırmacılar, diabetik retinopatide görülen bulguların tümünü açıklamaya çalışan hipotezler üzerinde çalışmaktadır. 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 bahsetmiştir. Verma, bu durumun, ganglion

hücrelerinin ölümüne bağlı olarak gelişmeyeceğini, çünkü bu hastaların filtrasyon ameliyatından sonra DR'lerin progresyon gösterdiğini belirtmiştir. Miyoplarda DR'nin selim seyi de açıklanamayan olgulardan biridir. Yazار, tek taraflı karotis arter hastalığında, aynı taraf gözün diabetik retinopatiden korunduğunun saptadığını ve daralmanın iskemiyi azaltmaktan çok artıracığını 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 artırmak için var olan girintilerin, DR gelişimi sırasında arttılarından bahsetmiştir. 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 IGF'ler gibi bazı faktörlerin de taşınmasını kolaylaştırabilir. Verma, vitredeki IGF miktarlarının, diabetiklerde, serum konsantrasyonlarıyla paralellik gösterdiği halde normal deneklerde daha az miktarda olmasını diabetiklerde bu faktörlerin vitreye ulaşmasında bir kolaylaşmaya baglamaktadır.

Hipotez, diabetik retinopatının başka bulgularına da açıklık getirmeye çalışmaktadır. Retinal damarların perfüzyon basıncı, intravasküler ve intraoküler basınçlar arasındaki faktür. Intraoküler 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 makroglobulinemi 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 genişir. 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 artırarak 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, iskemiyle beraber diabetik retinopatide görülen birçok patolojiyi açıklayabildiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kanski J. J. Clinical ophthalmology. Butterworth Heinemann . Third edition . 1994.
2. Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophtalmology. W. B. Saunders Company. 1994.
3. Conway MD, Olk 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 when age of diagnosis is 30 or more years. Arch. Ophthalmol. 1984;102:527-530.
6. 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.
7. Yazar Z, Ünlü N, Ünűvar N, Aral Y, Duman S. Diabetik retinopati etiopatogenezinde rol oynayan faktörler. TOD 14. Kış Sempozyumu (Diabet ve Göz) s.48, Konya: Ceylan ofset, 1992.
8. retinopathy when age of diagnosis is less than 30 years. Arch. Ophthalmol. 1984;102:520-526.

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 vitreus. *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, Aagenaes 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. Robinson WG 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. Robinson WG, Mc Caleb ML, Feld LG, Michaelis OE, Laver N, Mercandetti M. Degenerated intramural pericytes 'ghost cells' in the retinal capillaries of diabetic rats. *Current Eye Research.* 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 isoformosins in graded concentrations. *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. Waller IHL, Geldner PS. Endothelial fenestrae in proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980;19:1176-1183.
39. Waller 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, Lutty GA, McLeod DS, Robey F, Harvey AK, Hjelmeland LM. Localisation of basic fibroblast factor to the developing capillaries of the bovine retina. *J Cell. Physiol.* 1989;138:115-120.
46. Hanneken A, Eugene De Juan Jr, Lutty 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, Hasnreisoglu B. İleri proliferatif diabetik retinopati etyopatogenezinde interleukin-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, Klugbush 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.