

# Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez

## Pathogenesis of Diabetic Macular Edema

Eren ÇERMAN<sup>1</sup>, Özlem YENİCE<sup>2</sup>, Haluk KAZOKOĞLU<sup>3</sup>

Güncel Konu

Quest Editorials

### ÖZ

Diabetes mellitus hastalarında en sık görme kaybı sebebi diyabetik maküla ödemi olmasına rağmen, patogenezini halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Maküla ödeminde önemli fizyolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılması tedavi seçeneklerinin makül olarak kombine edilmesinde faydalı olacaktır. Bu yazıda sırasıyla kan retina bariyerinde oluşan değişiklikler, vitreoretinal yüzeyin etkileri ve vasküler endotelial büyüme faktörü başta olmak üzere diyabetik maküla ödeminde etkili başlıca fonksiyonel proteinler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, maküla ödemi, patogenez.

### ABSTRACT

Although the most common cause of visual impairment in diabetic patients is diabetic macular edema, the pathogenesis is still not fully understood. A full understanding of physiological mechanisms would allow sensible combination of treatment options. In this manuscript changes in blood retina barrier, effects of vitreoretinal interface and functional proteins having effects on diabetic macular edema, especially vascular endothelial growth factor, are being reviewed.

**Key Words:** Diabetes, macular edema, pathogenesis.

Ret-Vit 2011;19:153-156

### GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) hem diabetes mellitus (DM) hastalarında hem de çalışma çağındaki kişiler arasında en sık görme kaybı sebebidir.<sup>1,2</sup>

Retinanın dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarında sıvı toplanması ve müller hücrelerinde plazmoliz gelişmesine maküla ödemi denir. Perifoveal retinal kapillerlerle maküla arasında kan retina bariyeri (KRB) vardır. Sıvı akışı damarlardan makülaya pasif ve maküladan damar içine aktif olmak üzere iki ana mekanizma ile gerçekleşir. Tüm ödemlerde geçerli olan mekanizmalara benzer şekilde, maküladan aktif olarak taşınan sıvı miktarı pasif olarak sızan sıvı miktarından az olduğunda ödem gelişir.

Pasif difüzyonun retinopatinin derecesiyle ilişkili olarak arttığı bilinmektedir ancak bazı çalışmalar diyabetik retinopatide aktif transportun da sınırlı miktarda arttığını göstermektedir.<sup>3</sup> DMÖ gelişmesinde en önemli aşama KRB'nin bozulmasıyla maküladan retina içi tabakalara sıvı sızmasıdır.<sup>4</sup> Bunun yanı sıra vitreoretinal yüzeydeki değişiklikler de maküler çekintilere yol açarak makülaya sızan sıvı miktarını arttırabilir.

Vazoaktif faktörler ise hipoksi, kan akımı değişiklikleri, retinal iskemi ve enflamasyon oluşturarak diyabetik maküla ödemi patogenezinde yer alırlar.

**Geliş Tarihi : 25/01/2011**

**Kabul Tarihi : 10/02/2011**

**Received : January 25, 2011**

**Accepted : February 10, 2011**

- 1- Marmara Üniversitesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Uz. Dr.
- 2- Marmara Üniversitesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Doç. Dr.
- 3- Marmara Üniversitesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY  
ÇERMAN E., erencerman@yahoo.com
- 2- M.D. Associate Professor, Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY  
YENİCE Ö., yeniceozlem@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY  
KAZOKOĞLU H., halukkazokoglu@yahoo.com

**Correspondence:** M.D., Eren ÇERMAN  
Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY

## KAN RETİNA BARIYERİ

KRB'nde iç kan retina bariyerini vasküler endotel, dış kan retina bariyerini retina pigment epiteli oluşturur. Normal bir dokuda oluşan ödem vücudun birçok bölgesinde tolere edilebilirken, makülada oluşacak ödem görmeyi azaltacağından bu bölgede KRB adaptasyona uğramıştır.<sup>5</sup> Endotel hücreleri arasında ve retina pigment epiteli hücreleri arasında zonula okludens adı verilen sıkı bağlantılar (tight-junctions) vardır, bu bağlantılar düşük permeabiliteye sahip bir mikroçevre oluşturur.<sup>6</sup>

Diğer bir adaptasyon ise, retina endotel hücreleri derideki endotel hücrelerine göre daha az veziküler transport gerçekleştirir. Böylece retina tarafına geçen sıvı miktarı sınırlandırılmış olur.<sup>6,7</sup> Ayrıca retina pigment epitelindeki proteinlerin asimetrik dizilimi vektörel sıvı geçişini zorlaştırır.<sup>8</sup> Diyabetik maküla ödeminde bu adaptasyon mekanizmaları sıvıların pasif difüzyonunu engellemekte yetersiz kalır ve ağırlıklı olarak iç kan retina bariyeri olmak üzere, dış kan retina bariyerinin de fonksiyonunu kaybetmesiyle maküler ödem gelişir.<sup>9-13</sup>

### Bağlantı Proteinleri

Hücreler arasında zonula okludens ve zonula adherens bağlantıları vardır. Zonula okludens bağlantıları seçici geçirgerdir, lipid ve proteinlerin sızmasını engeller. Böylece iki kompartman arasında bir kimyasal gradient oluşur. KRB'nde endotel hücreleri arasındaki zonula okludens oluşturucu proteinler içinde klauidin, okludin ve zonula okludens proteinleri (ZO-1, ZO-2, ZO-3) yer alır. Zonula adherens ve maküla adherens adı verilen hücreler arası tutundurucu bağlantılarda ise kaderinler önemlidir. Endotel hücreleri arasında zonula adherens proteini olarak VE-kaderinler, endotel perisit arasında ise n-kaderinler vardır.

KRB'nin bozulması iki ana mekanizma ile olabilir. Endotel hücreleri arasındaki zonula okludens bağlantılarının bozulmasıyla paraselüler transport artar veya endotel hücrelerinde oluşan kaveoller aracılığıyla transselüler transport artar.<sup>14</sup>

Diyabetik retinopatide transport proteinlerinin ekspresyonu değişir, endotel hücrelerinde örneğin; plazmalemma vezikül ilintili protein (PV-1) ekspresyonu artar ve bu kısa vadeli olarak transselüler yolu aktive eder.<sup>14</sup> Buna karşılık diyabetik retinopatide seviyeleri artan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) okludin fosforilizasyona sebep olur, böylece uzun vadede okludin miktarı azalır ve zonula okludens bağlantılarının bozulması sonucunda paraselüler transport artar, KRB fonksiyonu bozulur.<sup>14-16</sup>

### İç Kan Retina Bariyeri

İç kan retina bariyeri birbirine sıkı bağlantılarla bağlı tek sıralı endotel hücreleri, bu hücrelere bitişik astrosit, Müller hücreleri, perisitler ve diferansiye olmuş nöronlardan oluşur.

Müller hücreleri ve astrositler veya diğer adıyla gliyal hücreler, sıkı bağlantıları ve tight-junction proteinlerinin sentezini indüklemeleriyle düşük sıvı geçirgenliğine sahip bir alan oluştururlar ve bu şekilde bariyer görevinde yer alırlar.

**Glial Hücreler:** Astrositler endotel hücrelerini ayakta uzantılarıyla sarar ve bariyer görevine yardımcı olurlar. Bazı çalışmalar DM hastalarında hiperglisemik ortamda oluşan ileri glikolizasyon ürünlerinin astrosit ve Müller hücrelerinde fenotipik değişikliğe sebep olarak bu hücrelerden VEGF salınımını artırdığını ve gliyal hücre kökenli nötrofik faktör (GDNF) salınımını azalttığını göstermektedir.<sup>15,16</sup> Bu ajanlardan VEGF'in endotel üzerine etki ederek diyabetik mikroanjiopatide yer aldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur ancak VEGF tamamen inhibe edildiğinde dahi diyabetik mikroanjiopati yeterli düzeyde engellenememektedir.

Bunun sebebinin santral sinir sisteminde ve retina da bulunan GDNF olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur.<sup>6</sup> Bu nedenle diyabetik makülopati patogenezinde gliyal hücrelerin ve salgıladıkları ajanların önemini vurgulamak uygun olacaktır.

**Perisitler:** İç kan retina bariyerinde yer alan perisitler vasküler stabiliteyi sağlar. Perisitlerin ileri glikozillenmiş son ürün (AGE) reseptörleri mevcuttur, dolayısıyla hiperglisemik ortamdan etkilenirler.<sup>17</sup> Erken retinopatide perisitlerde morfolojik değişiklikler olur ve damar yapılarına yaptığı destek kaybolur. Böylelikle mikroanevrizmalar, kapiller dilatasyon, retinal iskemik oluşur ve VEGF artışına bağlı olarak vasküler permeabilite artar.

**Endotel Hücreleri:** Vasküler endotelial hücreler diyabetik retinopatide apoptoza uğrar. Bunun hangi mekanizma ile olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak AGE'nin interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM 1) ve CD 18 ekspresyonunu artırmasıyla endotel hücrelerine lökosit adezyonu artar, endotel ve perisit kaybı olur.<sup>20,21</sup>

Ayrıca endotel hücreleri lökosit adezyon molekülü (LAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi moleküller salarak inflamasyonu regüle eder ve endotel disfonksiyonuna yol açar.<sup>18</sup> Endotel apoptoza uğradıkça aselüler kapillerler oluşur ve iskemik gelişir, böylece KRB'nin daha da bozulmasına neden olan VEGF ve diğer vazoaktif ajanların salınımı da artar.

### Dış Kan Retina Bariyeri

Dış kan retina bariyerini tek sıralı retina pigment epiteli (RPE) oluşturur. RPE'den salınan pigment epiteli kökenli faktör (PEDF) memelilerde bulunan en potansiyel anjiogenez inhibitörüdür ve diyabetik maküla ödeminin derecesiyle orantılı olarak PEDF'ün vitre seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup>

Pigment epitel hücrelerinde azalma, PEDF seviyelerinde azalmaya ve bu da KRB'ndeki permeabiliteyi arttıran diğer faktörlerle beraber VEGF'ün artmasına neden olmaktadır.

## VİTREORETİNAL YÜZEY

Vitreoretinal yüzeydeki traksiyon maküladaki hidrosstatik basıncı azaltır, buna bağlı olarak vasküler ve doku kompartmanları arasındaki hidrosstatik basınç gradiyenti artar. Böylece damarlardan makülaya sıvı akışı artar.<sup>19</sup>

Maküla üzerine mekanik anterior-posterior ve tangensiyal uygulanan güçlerden biri posterior vitredir. Yaşa bağlı olarak vitreoretinal adezyonların gevşemesi vitrenin sıvılaşması ve vitrenin jel oranının azalması ile spontan posterior vitre dekolmanı (PVD) gelişebilir. PVD maküla üzerindeki anterior posterior ve tangensiyal mekanik çekilmeleri azalttığından bu hastalarda daha az maküla ödemi görülür.<sup>20</sup> Örneğin yakın zamanda yapılan bir çalışmada otolog plazmin enziminin intravitreal injeksiyonu ile vitrektomi yapmadan tam PVD elde edilerek diyabetik maküla ödeminde düzelmeye bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Diyabetik hastalarda AGE birikimi nedeniyle vitre korteksinde çapraz bağlantılar daha fazladır ve bu posterior vitre korteksinin internal limitan membrana (ILM) adezyonunu artırır. Dolayısıyla diyabetik hastalarda PVD gelişse bile vitreomaküler adezyon kuvvetli olarak kalabilir ve bu da vitrenin maküladan ayrı katlar halinde ayrılmasına sebep olabilir.<sup>22</sup> Vitrektomi ya da PVD ile vitrenin maküla üzerinden çekilmesi bölgeden VEGF uzaklaşmasına sebep olduğu gibi, anti-VEGF antikorlarının da bu bölgeye ulaşmasına sebep olur.<sup>23</sup>

Maküla üzerindeki çekintiye, progresif fibrovasküler vitreoretinal proliferasyon (PVR) da sebep olabilir. Özellikle optik diskte ya da vasküler arklarda gelişen preretinal fibrotik membranlar, oluşturdukları tangensiyal güçlerle maküla ödemi artırabilirler.

ILM sensöryal retinanın en iç tabakasıdır ve müller hücrelerinin bazal membranıdır. Diyabette HBA1C seviyeleriyle orantılı olarak ILM'da kalınlaşma olur.<sup>28</sup> ILM de gelişen kalınlaşma maküler çekilmeyi artırır ve makülanın oksijenasyonu azalır.

## DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE ETKİLİ FONKSİYONEL PROTEİNLER VE DİĞER FAKTÖRLER

Vasküler endotelial büyüme faktörü: VEGF ailesinde VEGF A, B, C, D ve plasental büyüme faktörü (PlGF) mevcuttur. VEGF A ve B daha çok VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak anjiogeneze etki ederken, VEGF C ve D daha çok VEGFR-3'e bağlanarak lenfajenezde etkilidir.<sup>24</sup> Özellikle VEGF-A'nın 165 izoformu göz patolojilerinde etkilidir.<sup>30</sup> İnsan retina hücreleri kültüründe yapılan bir çalışmada hücre içi glikoliz enerjisinin ya da oksijen ihtiyacının karşılanmadığı durumlarda kompensatuar olarak VEGF salınımının arttığı gösterilmiştir.<sup>25</sup> Dolayısıyla yüksek glikoliz oranına sahip Müller hücrelerinden en fazla miktarda salınmaktadır.<sup>26</sup> Oksijenasyonun artırıldığı durumlarda ise salınımı azalır, örneğin saf oksijen bulunduğu maküla ödemi azalır.<sup>27</sup> Fotokoagülasyon sonrasında da retina pigment epiteli hasarına bağlı olarak damar yapılarından oksijen

pigment epiteli tarafından harcanmadan daha yüksek oranda retina tabakalarına ulaşır böylece VEGF salınımı ve maküla ödemi azalır.<sup>28</sup> Bir sinyal proteini olan VEGF, KRB permeabilitesinin artışında en önemli vazodilatör ajanıdır. Diyabetik retinopati patogenezinde olduğu gibi diyabetik makülopati patogenezinde de en önemli ajanlardandır ve vitredeki VEGF oranının makülopati miktarı ve vitrektomi sonrası görme prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup>

Sıkı bağlantı proteinlerinden okludin ve zonula okludens 1 (ZO-1)'in fosforilasyonunu artırır böylelikle ve fonksiyonel özelliklerinin bozulmasına yol açar. Ayrıca endotel hücreleri arasında aktin hücre iskeletine etki eden vasküler endotelial kaderini (VE-cadherin) fosforilleyerek hücreler arası bağlantıları bozar, hücrelerarası boşluk oluşur ve KRB'nde permeabilite artışı gerçekleşir.<sup>30</sup> VEGF ailesinden olan PlGF'de VEGFR-1 reseptörlerine tutunarak RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulmasına, böylece subretinal sıvı toplanmasına ve maküla ödeme sebep olur.<sup>34</sup>

VEGF endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu artırarak hem lökosit adezyonunu artırır hem de kemotaktik etkileri vardır. Ayrıca endotel hücrelerinde vesikülovaküoler organellerin yapısal değişikliğe uğramasına ve transendotelial porlara dönüşmesine neden olur.<sup>31</sup>

**Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) KRB yıkımına yol açan bir proinflamatuvar sitokindir. Lökostazise VEGF ve ICAM-1 ekspresyonunu artırarak etki eder ve endotel hücre harabiyetine sebep olur.<sup>32</sup>

**Karbonik Anhidraz:** Purifiye edilmiş insan karbonik anhidraz tip-1 (CA-1)'in rat vitresine enjekte edildiğinde retinal floresan kaçışının arttığı, ayrıca diyabetik retinopatide vitrede karbonik anhidraz seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>33</sup> Karbonik anhidraz eritrosit içinde ve retinal hücrelerde bulunmaktadır, vitre içine eritrosit sızması veya retina hasarı dolayısıyla vitrede karbonik anhidraz miktarı artabilir. Karbonik anhidrazın vitre pH'sını yükselterek kallikreini aktive ettiği, faktör XIIA seviyelerini arttırdığı ve böylece retinal permeabiliteyi arttırdığı düşünülmektedir.<sup>33</sup>

**Hepatosit Büyüme Faktörü:** Hepatosit büyüme faktörü (HGF) mitojenik bir büyüme faktörüdür ve vasküler permeabilitede etkilidir. Retinal endotel hücrelerinde ekspresyon edilir ve endotel hücrelerinde fosfotidilinozitol-3 kinaz üzerinde etki ederek endotel hücreleri arasındaki bağlantı elemanlarından olan kludin, okludin, CAM ve kaderini etkiler, böylece endotel hücrelerinin arası açıklık permeabilite artışı gerçekleşir.<sup>34</sup> HGF'nin vitre seviyeleri de diyabetik olgularda diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir.<sup>35</sup>

**İnterlökinler:** İnterlökin-6 (IL-6) endotel hücrelerinden salınır ve endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı proteinlerinden zonula okludens-1 (ZO-1) ve hücre iskeletindeki aktine etki ederek interselüler sınırlarda düzenliliğe ve KRB permeabilitesi artışına sebep olur.

IL-6 ayrıca VEGF ekspresyonunu artırır. DMÖ derecesi ile orantılı olarak IL-6'nın vitre seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir.<sup>36</sup>

**Transforme Edici Büyüme Faktörü  $\beta$ :** Hiperglisemide endotel hücrelerinde transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) daha fazla salınır ve tip 2 diyabet hastalarında plazma seviyeleri yüksektir. TGF-  $\beta$ , endotel hücre proliferasyonunda ve hücre adezyonunda etkilidir. Ekstraselüler matrikste metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu artırarak retinal vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır. Matriks metallo proteinazlar: Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriks proteinlerinin ve bazı başka proteinlerin parçalanmasında etkilidir. Hiperglisemik ortamda ve AGE'nin etkisiyle endotel hücrelerinden salınan MMP-2 ve MMP-9 artar.<sup>37,38</sup> Bu proteinazlar hücrelerarası bağlantı proteini olan okludin ve kaderini parçalar.<sup>38</sup> Böylece retinal vasküler permeabilitede artış olur. Ayrıca MMP maküla ödeminde vitrede düşük seviyelerde bulunan antianjiyojenik PEDF seviyelerini de azaltır.

**Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü:** Bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) Müller hücrelerinden ve hasarlanan endotel hücrelerinden salınır. Aktive olan FGF yolu astosit ve hiyalositlerin daha sert ve sıkı bir hyaloid membran oluşturmasına neden olur ve maküla ödeminin artırır.<sup>26</sup>

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

- Bresnick GH.: Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986;93:989-997.
- Clark JB, Grey RH, Lim KK, et al.: Loss of vision before ophthalmic referral in blind and partially sighted diabetics in Bristol. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:741-744.
- Sander B, Thornit DN, Colmorn L, et al.: Progression of diabetic macular edema: correlation with blood retinal barrier permeability, retinal thickness, and retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3983-3987.
- Antcliff RJ, Marshall J.: The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:223-232.
- Kent D, Vinore SA, Campochiaro PA.: Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:542-545.
- Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, et al.: Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007;56:1333-1340.
- Sagaties MJ, Raviola G, Schaeffer S, et al.: The structural basis of the inner blood-retina barrier in the eye of *Macaca mulatta*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28:2000-2014.
- Rizzolo LJ.: Polarity and the development of the outer blood-retinal barrier. *Histol Histopathol*. 1997;12:1057-1067.
- Blair NP, Tso MO, Dodge JT.: Pathologic studies of the blood-retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:302-311.
- Caldwell RB, Slapnick SM.: Freeze-fracture and lanthanum studies of the retinal microvasculature in diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:1610-1619.
- Grimes PA, McGlinn A, Laties AM, et al.: Increase of basal cell membrane area of the retinal pigment epithelium in experimental diabetes. *Exp Eye Res*. 1984;38:569-577.
- Bursell SE, Delori FC, Yoshida A, et al.: Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:703-710.
- Do Carmo A, Ramos P, Reis A, et al.: Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res*. 1998;67:569-575.
- Klaassen I, Hughes JM, Vogels IM, et al.: Altered expression of genes related to blood-retina barrier disruption in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res*. 2009;89:4-15.
- Miyajima H, Osanai M, Chiba H, et al.: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products preferentially induce VEGF expression and reduce GDNF expression in human astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330:361-366.
- Igarashi Y, Chiba H, Utsumi H, et al.: Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell Struct Funct*. 2000;25:237-241.
- Yamagishi S, Hsu CC, Taniguchi M, et al.: Receptor-mediated toxicity to pericytes of advanced glycosylation end products: a possible mechanism of pericyte loss in diabetic microangiopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;213:681-687.
- Hadi HA, Suwaidi JA.: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:853-876.
- Stefansson E, Bek T, Porta M, et al.: Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:374-385.
- Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al.: The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1988;95:1335-1339.
- Abu El-Asrar AM, Al-Mezain HS.: Pharmacologic vitreolysis in diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010.
- Takahashi M, Trempe CL, Maguire K, et al.: Vitreoretinal relationship in diabetic retinopathy. A biomicroscopic evaluation. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:241-245.
- Stefansson E.: Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:147-163.
- Kasap M, Sazci A.: The comparison of VEGFR-1-binding domain of VEGF-A with modelled VEGF-C sheds light on receptor specificity. *J Theor Biol*. 2008;253:446-451.
- Kennedy A, Frank RN.: The influence of glucose concentration and hypoxia on vegf secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res*. 2010.
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al.: Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-32.
- Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al.: Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:617-624.
- Budzynski E, Smith JH, Bryar P, et al.: Effects of photocoagulation on intraretinal PO<sub>2</sub> in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:380-389.
- Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, et al.: Association of preoperative vitreous IL-8 and VEGF levels with visual acuity after vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:311-316.
- Bazzoni G, Dejana E.: Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*. 2004;84:869-901.
- Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al.: Pathways of macromolecular extravasation across microvascular endothelium in response to VPF/VEGF and other vasoactive mediators. *Microcirculation*. 1999;6:23-44.
- Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al.: Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3125-3130.
- Gao BB, Clermont A, Rook S, et al.: Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med*. 2007;13:181-188.
- Clermont A, Bursell SE, Feener EP.: Role of the angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of diabetic retinopathy: effects of blood pressure control and beyond. *J Hypertens Suppl*. 2006;24:73-80.
- Kocak N, Alacacioglu I, Kaynak S, et al.: Comparison of vitreous and plasma levels of vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and hepatocyte growth factor in diabetic and non-diabetic retinal detachment cases. *Ann Ophthalmol*. 2010;42:10-14.
- Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al.: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003;110:1690-1696.
- Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, et al.: Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest*. 2005;85:597-607.
- Navaratna D, McGuire PG, Menicucci G, et al.: Proteolytic degradation of VE-cadherin alters the blood-retinal barrier in diabetes. *Diabetes*. 2007;56:2380-2387.