

# Oküler Neovaskülarizasyon: Büyüme Faktörlerinin Rolü

THE ROLE OF GROWTH FACTORS ON THE OCULAR NEOVASCULARIZATION

Nazmi ZENGİN\*, Süleyman OKUDAN\*, Kemal GÜNDÜZ'

## Giriş

Neovaskülarizasyon (NV) olgun bir damar yatağının normal ağdaki defektleri onaracak ya da anatomik sınırları aşıp doku ve boşlukları istila edecek şekilde gelişmesidir (1). Normal gelişim süreci yanısıra yara iyileşmesi, enflamasyon, rekanalizasyon ve tümör gelişimi gibi birçok patolojik olayda da rolü olan NV'un oftalmolojide özel bir önemi vardır. Bu önem gözün optik bir organ olması dolayısıyla saydam ortamlara gereksinim göstermesi ve göz içi dokuların kritik organizasyonundan ileri gelmektedir.

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar NV gelişiminin erken evreleri, NV'a yol açan faktörler gibi konulardaki bilgilerimizi önemli ölçüde değiştirmiştir. Bu makalede son literatür verileri ışığı altında yeni damarlanmanın sadece hücresel düzeydeki ilk basamakları ve bu ilk basamaklarda rol alan bazı büyüme faktörleri (BF) üzerinde durulacaktır.

## Neovasküler Gelişimin Basamakları

insan vücudunda göz kadar farklı damar sistemleri içeren başka bir organ yoktur. Patolojik durumlarda bu damar sistemlerini içeren oküler dokuların her birinde, hatta kornea gibi damarsız dokularda bile yeni damarlar gelişebilir. Oküler NV'a yol açan nedenlerin dokudan dokuya farklılık gösteren uzun bir listesi vardır (2-5). Neovaskülarizasyon gelişimi sırasında dokulara özgü anatomik ve biyokimyasal faktörlerin de kuşkusuz rolü vardır. Ancak nedenler ve dokular ne olursa olsun mikroskopik düzeyde olaylar birbirinin aynıdır (Şekil 1).

## Ana Damardaki İlk Değişiklikler

Tavşan kulağı ve hamster "yanak" poşundaki gözlemler neovasküler süreçteki ilk olayın ana damardaki genişleme ve endotel hücrelerinde kalınlaşma olduğunu ortaya koymuştur (6,7). Endotel hücrelerindeki kalın-

laşma metabolik aktivitedeki artışa bağlı olarak intrasi-toplazmik organellerin sayısındaki çoğalmanın bir sonucudur. Kalınlaşmaya hücrelerarası "birleşim"lerin azalması ve giderek kaybolması eşlik eder (8).

## Bazal Membrandaki Değişiklikler

Neovasküler gelişimin ilk evrelerinden birinin bazal membran devamlılığının bozulması olduğuna ilişkin gözlemlerin ilki 1963'de Schoefl tarafından yapılmıştır (9). Ausprunk ve Folkman'ın çalışmaları endoteldeki morfolojik değişimleri bazal membrandaki fragmantasyonun izlediğini göstermiştir (10). "Bu olay bazal membranda "aralıkların oluşumu ile sonuçlanır. Endotel hücrelerinin psödopodları bu "aralık"lardan dışarı uzanır.

## Endotelial Hücre Migrasyonu

Yeni damar oluşumunda endotelial hücre migrasyonunun rolü ilk kez 1902'de Maximow tarafından ileri sürülmüştür. Daha sonra Clark, Van den Brenk ve Schoefl'in gözlemleri bu teoriyi desteklemiştir (9).

Bazal membran ve çevre dokularda degradasyon sonucu oluşan "aralıklardan önce psödopodlarını çıkaran endotel hücreleri daha sonra damar duvarını tamamen terk ederek yeni damar tomurcuğunu oluşturmaya başlar. Ausprunk ve Folkman endotel hücre migrasyonunun triated-timidin inkorporasyonundan ve hücre bölünmesinden önce oluştuğunu göstermişlerdir (10). Çalışmalar migrasyon olayının tek başına NV için yeterli olduğunu, hücresel proliferasyon olmasa bile endotel hücrelerinin yayılımı, göçü ve yeniden dağılımı ile yeni damar gelişebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle endotelial hücre migrasyonunun NV'un en önemli basamağı olduğu söylenebilir.

## Endotelial Hücre Proliferasyonu

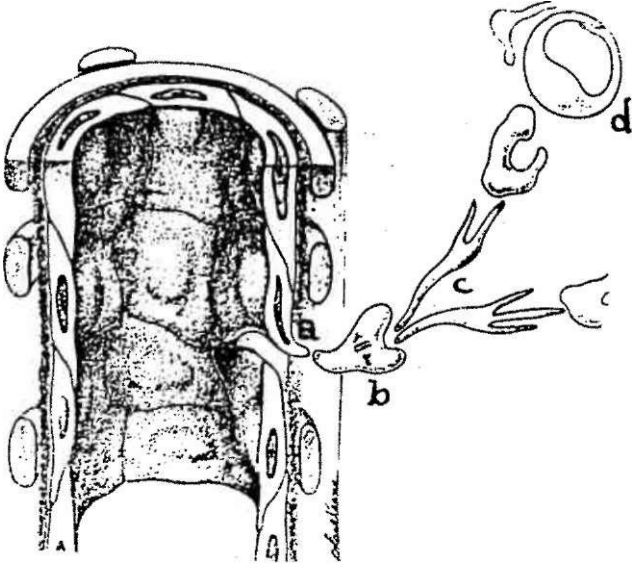
Normal koşullarda olgun kan damarlarında hücre bölünmesi %0.1'den azdır (9,11,12). Ausprunk ve Folkman NV gelişimi sırasında bu oranın %8'e kadar yükseldiğini göstermişlerdir (10). Anjiogenezisin erken evrelerinde bir miktar endotelial hücre bölünmesi olmakla birlikte hücre migrasyonunun başlaması için kontakt inhibisyonun ortadan kalkması gerekir. Bu da bazal membran parçalanması, "aralık"lar oluşması ve

Geliş Tarihi: 24.10.1992

Kabul Tarihi: 3.4.1993

\* Yard.Doç.Dr.Selçuk ÜTF. Göz Hast. ABD,

\*\* Doç.Dr.Selçuk ÜTF. Göz Hast. ABD, KONYA



Şekil 1. Yeni damar oluşumunun ilk basamakları: a) bazal membranda oluşan "aralıklardan psödopodların uzanması; b) hücre migrasyonu; c) hücre proliferasyonu; d) lümen oluşumu

endotel hücrelerinin damar duvarından dışarı çıkmasıyla gerçekleşebilir. Proliferasyonun migrasyonu izlemesinin nedeni budur (3,10).

#### Yeni Damarların Olgunlaşması

Kapiller tomurcuklar distal ucunda migrasyon, proksimal ucunda ise proliferasyon gösteren endotel hücrelerin bulunduğu solid oluşumlardır. Bunların yeni bir damar haline gelebilmesi için lümen oluşması gereklidir.

İn vitro olarak bir çok çalışmada tek tek endotel hücrelerinin kıvrılması sonucunda uçlarında "birleşimlerin oluştuğu, böylece lümenlerin geliştiği gözlemlenmiştir (14). Ancak bu gözlemin in vivo ortama uyarlanması da güçlükler vardır. Bir diğer açıklama kurban hücre teorisidir (6). Buna göre "kurban hücre" göç eden endotel hücreleri için bir odak görevi yapmakta, bu hücrelerce çevre kuşatılınca dejenerer olmaktadır. Ortaları boş kalan endotel hücreleri arasında "birleşim" kompleksleri oluşarak lümen ortaya çıkmaktadır. Ne yazık ki, bu teori de henüz in vivo olarak gözlemlerle desteklenmemiştir.

in vitro çalışmalar damar oluşumunun kan akımı ve hidrostatik basıncın etkisinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. İn vivo olarak aynı durumun geçerli olmadığı açıktır çünkü lümendeki kan durgunlaşırsa pıhtılaşım trombüse yol açar, yani damar tıkanır.

#### Büyüme Faktörleri ve Neovaskülarizasyon

NV gelişiminde kimyasal faktörlerin rolü üzerine spekülasyonlar yıllar boyunca süregelmiştir. 1893'te

Loeb kalp atımları elimine edilmiş balık embriyonlarında kan damarlarının gelişimini biyokimyasal mediatörlerin açıklayabileceğini ileri sürmüştü (15). 1948'de Michaelson hem fetusta normal kan damarlarının gelişiminin hem de Eales hastalığı, proliferate diabetik retinopati ve retin ven tıkanmaları gibi patolojik durumlarda yeni damar gelişiminin ekstraretinal kaynaklı bir biyokimyasal faktörle açıklanabileceğini bildirdi (16). Bunu izleyerek kısaca "anjiojenik faktör" ya da "faktorX" diye anılan bu maddeyi izole etmek için çabalar yoğunlaştı.

Kuşkulanılan ilk maddelerden birisi laktik asit oldu. Kedi yavrularına intravitreal olarak verilen laktik asitin yinelenen enjeksiyonlar sonunda deneklerin %50'sinde vitre içinde vazoproliferasyona yol açtığı bildirilmişti (17). Ne yazık ki daha sonraki çalışmalarda retinaları iskemik hale getirilen kedi yavruları ve rafların vitrelerinde laktik asitin arttığı belirlenemedi (18). Böylece laktik asit teorisi önemini kaybetti, ancak bu konudaki çalışmalar durmadı. Bu arada anjiogenik faktörün ekstraretinal değil, aksine retinanın kendi katları içinden salındığı belirlendi. Bir çok laboratuvarında çok değişik maddeler üzerinde çalışıldı. Bunlardan bir grubu damar endotel hücresinde migrasyon, proliferasyon gibi NV'un ilk basamaklarında rol alan olaylar üzerine etkili olan BF'ler oluşturulmaktaydı (Tablo 1) (19-22).

BF'ler çeşitli hücre tiplerinde büyüme ve çoğalma yeteneğini uyarabilen ya da engelleyebilen multifonksiyonel regülatör maddelerdir, ilk tanımlanan örnekleri hipofiz ve tiroid gibi endokrin bezlerden salınan hormonlardır. Son birkaç dekat içinde hem yapısal hem de fonksiyonel bakımdan hormonlara benzeyen bazı düşük ağırlıklı (10-20 kDA) peptidlerin de BF özelliklerine sahip oldukları dikkati çekti. Nanomolar konsantrasyonlarda bile etkili olabilen bu maddeler hormonlardan farklı olarak kan yerine dokulardan elde edilebilmekte ve etkilerini hedef hücrelerin plazma membranlarındaki özgül reseptörlere bağlanarak göstermektedirler. Başta epidermal büyüme faktörü, (EBF) olmak üzere sinir büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü (FBF), makrofaj büyüme faktörü, İnsüline benzer büyüme faktörü (IBBF\*), mezodermal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktörü-a (TNF-a), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-KUF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-KUF) gibi çok sayıda BF izole edilmiştir (20-23).

#### Epidermal Büyüme Faktörü ve Transforme Edici Büyüme Faktörü-a

İlk kez 1962'de Cohen tarafından erişkin erkek farelerin submaksiller bezlerinden izole edilen EBF'nün daha sonra çeşitli hayvan türlerine alt doku ve biyolojik sıvılarda da bulunduğu anlaşılmıştır. Tek zincirli, asitlere dayanıklı bir polipeptiddir. Molekül ağırlığı 6.045 kDA'dır (24).

TBF-a, TBF-B ile birlikte De Larco ve Todaro tarafından sarkom büyüme faktörü adıyla bulunmuştur.

Daha sonraki saflaştırma çalışmaları sırasında bu faktörün iki aktif komponenti olduğu ve bunların yapılarının tamamen farklı olduğu anlaşılmıştır. Bunlardan TBF-ot, EBF reseptörlerine bağlama özelliği taşımakta, TBF-p ise normal rafların böbrek hücrelerinde klonal büyümeyi uyarmaktaydı.

TBF-ot 5500 mol ağırlığında bir polipeptiddir. EBF ile %40 homoloji gösterir. Etkisi EBF'ne benzemekle birlikte anjiogenezisi uyarma potansi ondan oldukça güçlüdür (25).

Çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma EBF ve TBF-ot'nin NV'daki rolünü göstermiştir. Yavaş salgılanan polimerler halinde korneal ceplere yerleştirildiğinde EBF NV'u uyarır. Hamster "yanak" poşunda hem EBF hem de TBF-a aynı etkiyi gösterir (25). Birçok dokudaki damarlarda olduğu gibi sığır retina damarlarında da EBF/TBF-a reseptörleri saptanmıştır. Ayrıca sığır retina-sında TBF-a protein ve mRNA belirlenmiştir (26).

EBF ve TBF-a'nın yeni damarlanmayı uyardığı kesin olmakla birlikte gözün damarsal hastalıklarında oynadığı rolün belirlenebilmesi için ek çalışmalara gerek vardır.

#### Fibroblast Büyüme Faktörü

FBF ilk kez 1975'te Gospadorowicz tarafından sığır beyni ve hipofizinden izole edilmiştir. Birbirine benzeyen iki formu vardır: bazik FBF (bFBF) ve asidik FBF (aFBF). Beyin, hipotalamus ve retina gibi nöral dokularda bulunan aFBF, 15 kDA mol ağırlığında tek zincirli bir polipeptiddir. bFBF ise damar endotel hücreleri dahil birçok mezodermal kökenli dokudan izole edilmiş, 146 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Molekül ağırlığı 16 kDA'dır. Retina ekstrelerinde hem güç hem de konsantrasyon bakımından ana faktör bFBF'dür (27).

D'Amore ve ark. 1981'de retina ekstrelerinin in vivo olarak anjiogenik etki gösterdiğini belirlemişlerdir. İzleyen çalışmalarda bu ekstrelerin mitojen etkisinden kısmen ya da tamamen asidik ve bazik FBF'lerin sorumlu olduğu anlaşılmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle lokalize edilerek ve bu faktörlere özgül mRNA içeren hücreleri belirlemek için in situ hibridizasyon teknikleri kullanılarak çok sayıda retinal hücrenin bu faktörleri sentezleyebildiği gösterilmiştir. Kültür ortamında da retina pigment epitel hücreleri ve damar endotel hücrelerinin bFBF ürettiği bildirilmiştir. Vitrektomi yapılan aktif proliferatif diabetik retinopatili gözlerden alınan materyalde bFBF bulunurken regrese olmuş olgularda ya da başka nedenlerle vitrektomi yapılanlarda bFBF oranları ya düşük ya da negatif bulunmuştur (28).

bFBF sağlıklı gözlerde de bulunmakta fakat NV gelişmemektedir. Çelişkili gibi görülen bu durum bFBF'nün sinyal peptid bulunmadığı için hücre içinden dışarı salgılanması ve bazal membranda bol miktarda bulunan heparine bağlı olması ile açıklanabilir. Patolojik durumlarda endotel hücrelerinin hasarlanması ya da

bazal membranın plazmin ve heparinitaza maruz kalmasıyla bFBF'nün aktifleştiği sanılmaktadır (22).

Eldeki veriler FBF'nün NV'da rol aldığını kuvvetle düşündürmekle birlikte proliferasyon gelişmeden hemen önce bu maddenin konsantrasyonunun arttığını, proliferasyon durduğu zaman ise azaldığını açıkça ortaya koymadan kesin bir karara varılamamaktadır.

#### insuline Benzer Büyüme Faktörleri (İBBF)

Önceleri somatomedin C adıyla bilinen bu grupta İBBF-I, İBBF-II ve relaksin bulunur. Geçmişte büyüme hormonunun etkisiyle gerçekleştiği sanılan bir çok hücreysel olayın bu faktörler aracılığıyla oluştuğu anlaşılmıştır.

Yediyüz aminoasit içeren tek zincirli bir peptid olan İBBF-I bu grubun en iyi bilinen üyesidir. Molekül ağırlığı 7.649 kDA'dır. Proinsülinle %50 homoloji gösterir. Sentezi hipofiz kaynaklı büyüme hormonunun regülasyonu ile karaciğerde gerçekleşir. Kanda %80'i büyüme hormonu ile regüle edilen 150 kDA'lık bir proteine, geri kalan %20'si ise büyüme hormonu ile ilişkisi olmayan 35-45 kDA'lık başka bir proteine bağlanır (29). 150 kDA'lık proteine bağlanan kısım diğer peptid BF'lerinin aksine dolaşımda bulunur. Plazma dışındaki vücut sıvılarında bulunan İBBF 35-45 kDA'lık ilişkili olandır (3).

Son çalışmalar vücuttaki birçok dokunun İBBF sentezleyebildiğini ortaya koymuştur. Oküler NV'un regülasyonunda lokal olarak sentezlenen İBBF'nün karaciğerde sentezlenenden daha önemli olması muhtemeldir (21).

Retinal NV'da İBBF'nün rolünü düşündüren çok sayıda çalışma vardır. Retina damar endotel hücrelerinde İBBF-I reseptörleri mevcuttur. Bu hücreler İBBF'ne DNA sentezini 5 kat artırarak cevap verirler (31). İBBF-I diyabetiklerin retina damar endotel hücrelerinde plazminojen aktivatör salınımını uyarır, nondiyabetiklerde bu olay söz konusu değildir (32). Bu durum bize İBBF'nün NV'un endotel proliferasyonu, migrasyonu ve proteazların sekresyonu gibi çeşitli basamaklarında etkili olduğunu düşündürmektedir.

İBBF'nün retinal NV'daki rolü hakkındaki deneysel gözlemler klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Mérimée ve ark. hızla ilerleyen diabetik retinopatilerde İBBF düzeylerinde anlamlı yükselmeler bildirmişlerdir (32). Hyer ve ark. ise proliferatif dönemdeki hastalarda kan İBBF düzeylerini 3 ay sonraki değerlerle karşılaştırdıklarında sadece NV gelişenlerde anlamlı bir yükselme olduğunu saptamışlardır (34). Yukarıda NV'un regülasyonunda dolaşımdaki İBBF'nden çok lokal İBBF'nün rolü olabileceğinden bahsetmiştik, bu düşünceden hareketle Grant ve ark. radyoimmünoessey yöntemiyle vitrede İBBF düzeylerini araştırdıklarında proliferatif diabetik retinopatilerde kontrol grubundan 2 kat yüksek değerler bulmuşlardır (35).

### Transforme Edici Büyüme Faktörü-p (TBF-p)

Plateletlerden saflaştırılan bu faktör BF'leri içinde nispeten yeni tanımlanmış bir aileyi oluşturur. Disülfid bağ-larıyla bağlanmış 112 aminoasitten oluşan dimerik bir peptiddir. 25 kDA molekül ağırlığındadır (34).

TBF-p adı bu maddenin fibroblastların yumuşak ağarda büyümesini uyardığı için verilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda TBF-p'nin çeşitli dokularda hücre büyümesini hem uyarabileceğini hem de inhibe edebileceğini, üstelik transformasyon da yapmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenlerle aslında bir yanlış adlandırma olduğu söylenebilir.

TBF-Ş'nin NV'un regülasyonunda bifonksiyonel rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır. Sıçanlarda ciltaltına verilen TBF-p enjeksiyon yerinde fibrozis ve NV'a yol açarken kültürde bFbF ile uyarılmış endotel hücrelerinin proliferasyon ve motilitesini kuvvetle inhibe eder (36,37). Bu çelişki TBF-p'nin enflamatuar hücreler üzerindeki indirekt etkisiyle açıklanabilir (21). Çalışmalar TBF-p'nin çok potent bir kemoatraktan olduğunu göstermiştir. TBF-p primer olarak endotel hücre bölünmesini inhibe ederken daha sonra makrofajları olay yerine çekmekte, diffüzyon ve degradasyona bağlı olarak TBF-p düzeyi düştükçe makrofajlardan salınan bFbF ve TNF-cr, G-KUF, GM-KUF gibi BF'leri dominant hale gelerek NV'u uyarmaktadır.

TBF-p'nin düal etkisi peptid BF'lerinin etkilerini tek başlarına değil, hedef hücreye etkili hücre dışı uyarlayıcı faktörlerin hepsiyle ilişki içinde gösterdiklerini düşündürmektedir (38).

### Sonuç

Michaelson'un 1984'de anjiogenik faktör (faktör x) teorisini ileri sürmesinden bu yana geçen zaman içinde NV gelişiminde biyokimyasal faktörlerin rolü defalarca doğrulanmıştır. Ancak bu faktörün belirlenmesine yönelik araştırmalar sırasında tek bir anjiogenik faktörün değil bir faktörler grubunun söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Bu faktörlerin en azından bazılarının (TBF-p gibi) belli koşullarda inhibe edici olduğunun belirlenmesi NV'un patogenezinin bir zamanlar sanıldığından daha karmaşık olduğunu ortaya koymuştur. Son yıllarda sağlanan büyük gelişmelere karşın bu konuda hala cevaplanmamış birçok soru vardır. Bununla birlikte BF'lerinin yapılarının ve rollerinin bilinmesi uzak olmayan bir gelecekte NV'un önlenmesinin ve halen tek tedavi yöntemi olan ışık koagülasyonuna oranla daha az destrüktif ve daha özgül biçimde tedavisinin gündeme gelebileceğini düşündürmektedir.

### Kaynaklar

1. Archer DB. Retinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983; 103:2-27.
2. Hendkind P. Ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* • 1978;85:287-301.
3. Garner A, Kissun RD. Ocular angiogenesis in disease states. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980; 100:381-4.
4. Gartner S, Henkind P. Neovascularization of the iris. *Surv Ophthalmol* 1978; 22:291-311.
5. Jampol LM, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies. *Surv Ophthalmol* 1980; 25:1-14.
6. Boulton ME, McLeod D, Gardner A. Vasoproliferative retinopathies, clinical, morphogenic and modulatory aspects. *Eye* 1988; 2(Suppl):124-39.
7. Klinworth GK. The hamster cheek pouch: an experimental model of corneal vascularisation. *Am J Pathol* 1973; 73:691-710.
8. Ishibashi T, Miller H, Orr G, Sorgente N, Ryan SJ. Morphologic observations on experimental subretinal neovascularisation in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28:116-30.
9. Glaser BM, Patz A. Neovascularization: current concepts. In: Little HL, Jack RL, Pätz A, Forsham PH, editors. *Diabetic retinopathy*. New York. Thieme-Stratton, 1983:376-90.
10. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977; 14:53-65.
11. Wise GN, Gollery CT, Henkind P. The retinal circulation. New York. Harper&Row, 1971:147.
12. Engerman RL, Pfaffenbach D, Davis MD. Cell turnover of capillaries. *Lab Invest* 1967; 17:738-43.
13. Yamagami I. Electron microscopic study on the cornea I. The mechanism of experimental new vessel formation. *Jpn J Ophthalmol* 1970; 14:41-58.
14. Folkman J, Haundenschild C. Angiogenesis by capillary endothelial cells in culture. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980; 100:346-53.
15. Glaser BM. Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularisation: an overview In: Ryan SJ, editor. *Retina*, Vol 3. St Lois: Mosby, 1988:503-14.
16. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948; 68:137-80.
17. Imre G. Studies on the mechanism of retinal neovascularisation: Role of lactic acid. *Br J Ophthalmol* 1964; 48:75-82.
18. Gerke E, Spitznas M, Brodde OE. The role of lactic acid in retinal neovascularisation. *Graefes'Arch Clin Exp Ophthalmol* 1976; 200:79-84.
19. D'Amore PA, Thompson RW. Mechanisms of angiogenesis. *Ann Rev Physiol* 1987; 49:453-64.
20. Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-7.
21. Loughnan MS. Neovascularisation: has the angiogenic factor already been found? *Aust NZ J Ophthalmol* 1991; 19:65-3.
22. Schlutz GS, Grant MB. Neovascular growth factors. *Eye* 1991;5:170-80.

## OKÜLER NEOVASKÜLARİZASYON: BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN ROLÜ

23. Sorrentino V. Growth factors, growth inhibitors and cell cycle control (Review). *Anticancer Res* 1989; 9:1925-36.
24. Burgess AW. Epidermal growth factor and transforming growth factor  $\alpha$ . *Br Med Bull* 1989; 45:401-24.
25. Scheiber AB, Winkler ME, Derynck R. Transforming growth factor  $\alpha$ : a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. *Science* 1986; 232:1250-53.
26. Fossio JB, Brockmen EB, Jublatt M, Groaton C, Henry JL, Geoghegan TE, et al. Transforming growth factor alpha and its receptor in neural retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1916-22.
27. Baird, Esch F, Gospodrarowlcz D, Guillemin R. Retina and eye derived endothelial cell growth factors: partial molecular characterization and identity with acidic and basic fibroblast growth factors. *Biochemistry* 1985; 24:7855-60.
28. Sivallngam A, Kenney J, Brown CG, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:869-72.
29. Hintz RL, Liu F, Somatomedin plasma binding proteins. In: Pecile A, Muller E, editors. *Growth hormone and other biologically active peptides*. Amsterdam: Excerpta Medica Publ 1980:133-43.
30. Cohen KL, Nissly SP. The serum half-life of somatomedin activity: evidence for growth hormone dependency. *Acta Endocrinol* 1979; 83:243-58.
31. King GL, Goodman AD, Bosnec S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth promoting effects of insulin and IGF-I on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75:1028-36.
32. Grant MB, Gary C. Plasminogen activator production by human retina endothelial cells of nondiabetic and diabetic origin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:53-63.
33. Merimee TJ, Zapt J, Froesch ER. Insulin-like growth factors: studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983;309:527-30.
34. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Burrin JM, Kohner EM. A two-year follow-up study of serum insulin-like growth factors in diabetes with retinopathy. *Metabolism* 1989; 39:586-9.
35. Grant M, Burell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in the vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularisation. *Diabetes* 1986; 35:416-20.
36. Roberts AB, Sporn MB, Assolan RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, et al. Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83:4167-71.
37. Mueller G, Behrens J, Nussbaumer U, Bohlen P, Brichtmeier W. Inhibitory action of transforming growth factor  $\beta$  on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84:5600-04.-
38. Glaser BM. Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:603-7.