

Diyabetik Retinopati

Zafer CEBECİ, Koray AKARÇAY

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Diyabetik retinopati, diyabetes mellitusu (DM) olan bir bireyde retinal mikrovasküler lezyonların varlığı olarak tanımlanabilir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5-2'sinde diyabet mevcuttur. Diyabetik hastalarında yaklaşık %25'inin herhangi bir evrede diyabetik retinopatiye sahip olduğu düşünülmektedir.¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılı verilerine göre; Dünyada otuz yedi milyon yasal olarak kör birey bulunmakta ve diyabetik retinopati bu körlüklerin %4,8'ine neden olmaktadır.² Wisconsin diyabetik retinopati epidemiyoloji çalışmasına göre başlangıçta retinopatisi olmayan Tip 1 Diyabeti olan hastaların ondört yıllık takipleri sonunda %96'sında retinopati geliştiği saptanmıştır.³ Bir başka çalışmada ise ilk kontrollerinde retinopatisi olmayan tip 2 DM'li hastaların 6 yıllık takipleri sonunda %41'inde retinopati geliştiği saptanmıştır.⁴

Çeşitli biyokimyasal mekanizmalar glukoz metabolizmasını değiştirerek diyabetik retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Uzun süren hiperglisemi varlığında retinadaki aldoz redüktaz enzimatik (sorbitol yolu) veya proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu metabolik anomaliler oluşmaktadır.⁵ Bunların dışında protein kinaz C aktivasyonu, anjiyotensin enzim ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu metabolik dengesizliğe yol açmaktadır. Bu metabolik bozulma sonucunda; kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel, perisit hücre hasarı ve endotelial proliferasyona, defektif oksijen transportu ve trombosit fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Bu değişiklikler ve diyabette kan viskozitesindeki artış sonucunda retinada fokal intraretinal kapiller tıkanıklıklar ile vasküler geçirgenlikte artış ile sızıntılar ortaya çıkar.

Risk Faktörleri

Diyabeti olan her birey diyabetik retinopati gelişimi açısından risk altındadır. Diyabetin süresi, diyabetik retinopati prevalansının belirlenmesinde en kuvvetli belirleyici faktördür. Erken prepubertal tanıli diyabetes mellitusu olan bireylerde daha erken dönemde diyabetik retinopati gelişme olasılığı vardır. Diyabet tipinin; diyabetik retinopati gelişimi açısından değerlendiren eski çalışmalarda Tip 1 DM'un Tip2 DM'a göre aynı süre içerisinde daha sık diyabetik retinopati geliştiği gösterilmiş, fakat son çalışmalarda Tip 2 DM'da bu sıklığın Tip 1'e göre daha arttığı ve bununla Tip 1 hastalarda günümüzde daha iyi metabolik kontrol sağlanmasına bağlanmıştır.⁶

Diyabetik retinopati gelişimi açısından en önemli sistemik risk faktörü glisemik kontroldür. Bunu kan basıncı ve kan lipid düzeylerinin kontrolü takip eder. HbA_{1c} düzeyinin düşürülmesi, diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesini engelleyebilir. DM'ü olan bireylerde hedef HbA_{1c} düzeyi %7'nin altında olmalıdır.⁷ Kan basıncının düşürülmesi (sistolik kan basıncının 130 mmHg altında olması) ve normal sınırlar içinde olması diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesini engelleyebilir. Normal kan lipid düzeyleride, özellikle diyabetik maküla ödemi gelişimini azaltabilir.

Diyabetik retinopati gelişimi açısından diğer risk faktörleri; renal bozukluk, gebelik, sigara kullanımı ve bazı sorumlu genlerin varlığı sayılabilir. Proteinüri, yükselmiş kan üre ve kreatinin değerlerinin varlığı diyabetik retinopati için iyi göstergelerdir. Diyabetik retinopatisi var olan bireylerde 5 yıl içerisinde nefropati gelişme riski %50, 12 yıl sonunda ise risk %75'tir.⁸ Mikroalbuminüri varlığı ise yakın zamanda retinopati gelişebileceğinin habercisidir. DM'ü olup gebeliğin başlangıcında retinopatisi olmayanlar veya minimal lezyonları olan gebelerde, gebelik boyunca %12'sinde retinopati ortaya çıkmış veya ilerlemiştir.⁹

Sınıflama

Diyabetik retinopati erken tedavi çalışma grubu'nun (ETDRS) sınıflamasına göre 2'e ayrılmaktadır: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) ve Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

1-Non_Proliferatif Diyabetik Retinopati

a) **Hafif Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR):** Seyrek mikroanevrizma (MA)

b) **Orta Evre NPDR:** Yaygın retinal hemorajiler ve/veya MA, iki kadrandan az venöz boncuklanma (VB), yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

c) **İleri Evre NPDR:**

Şiddetli NPDR:

4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

- 4 kadrandan yoğun retinal hemoraji
- 2 veya daha fazla kadranda VB
- 1 veya daha fazla kadranda İRMA

d) Şiddetli NPDR:

İleri evre NPDR özelliklerinden iki veya daha fazlasının olması.

2- Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)**a) Erken PDR:**

Retinal neovaskularizasyon (NV) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik disk neovaskularizasyonu (ODNV)

b) Yüksek riskli PDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olması

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük ODNV
- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit ODNV ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji (İVH)
- Retinal NV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH.¹⁰

Diyabetik retinopatinin her aşamasında ortaya çıkabilen diyabetik makülopati nonproliferatif evredeki görme kayıplarının %80'ninden sorumludur.

Diyabetik makülopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

- Maküla iskemisi
- Maküla ödemi
 - Fokal diyabetik maküla ödemi
 - Diffüz diyabetik maküla ödemi
- Mikst tip maküla ödemi.¹¹

İskemik makülopatideki kapiller non-perfüzyon alanları klinik muayenede perifoveal tıkalı beyazlaşmış kapillerler, derin retina hemorajileri ve yumuşak eksudalar ile anlaşılabilir.

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır.¹⁰ Olguların birçoğunda dış retinal (iç ve dış pleksiform) veya subretinal katmanda yerleşen eksüda plazma lipoproteinlerinden oluşmuştur. Bu da iç kan retina bariyerinin bozulduğu anlamına gelir.

Diffüz maküla ödemi; maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır.¹² Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olur. Yani iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir

Mikst tip maküla ödemi ise; diyabetik maküla ödemli bir gözde hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerinin bir arada bulunmasıdır.¹³

Tanı

Diyabeti ve/veya diyabetik retinopatisi olan her bireyde belirli aralıklarla rutin göz muayenesi yapılmalıdır. Bu

rutin göz muayenesi görme keskinliği değerlendirmesi, biyomikroskopik muayene, göz içi basınçları ölçümü ve pupilla dilatasyonu sonrası göz dibi incelemesi (oftalmoskopi) ile yapılmaktadır. Bunun yanında ek yardımcı tanı yöntemleride vardır.

Günümüzde diyabetik retinopati tanı ve takibinde şu yöntemler kullanılmaktadır:

- Oftalmoskopi
- Fundus Flöresein Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OKT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Fundus Fotoğrafı

Oftalmoskopi iki türlü yapılabilir; Direkt ve indirekt oftalmoskopi şeklinde olabilir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biyomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Pupilla dilatasyonu yapılarak yapılan göz dibi muayenesi diyabetik retinopati taramasındaki duyarlılığı %50 oranında artırdığı saptanmıştır.¹⁴

Diyabetik retinopati tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar flöresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, flöresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Oftalmoskopide retinopatisi olmayan veya fundus fotoğraflamasında herhangi bir retinal lezyonu olmayan hastalarda FFA ile erken retinopati varlığı gösterilmiştir.¹⁵ Amerikan Oftalmoloji Birliği günümüzde diyabetik retinopatide FFA'yı açıklanamayan görme azalması, kapiller non-perfüzyon alanlarının ve/veya maküla ödemi tespiti ve klinik anlamlı maküla ödemi tedavisi için kullanılmasını önermektedir.¹⁶

OKT, diyabetik retinopatide ve özellikle diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı nonkontakt, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Retinanın iki boyutlu görüntülerini oluşturarak 10 µm'lik yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerini alır ve kalınlık ölçümleri ile niceliksel olarak değerlendirme yapar. OKT; maküla ödemi değerlendirmesinde etkili kalitatif ve kantitatif bir yöntem olup, maküler kalınlığın erken dönemdeki artışı, tedavi sonrası maküler ödemin progresyon veya regresyonu takibinde önemlidir.¹⁷

Retina kalınlık analizörü; retina yüzeyine oblik bir açıyla laser sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir. RTA'nın maküler ödemde duyarlılığının %69-100 arasında olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Renkli fundus fotoğraflaması ile stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılarak görüntüler alınır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

Tedavi

Retinal Laser (Fotokoagülasyon)

Fotokoagülasyon, ışık enerjisinin hedef hücrelerce absorbe edilip ısıya çevrildiği ve irreversible termal denatürasyonun olduğu harap edici bir tedavi çeşididir. Sızdıran damarlar ya da anormal vasküler yapıların yakılması temel amaçtır. Argon yeşil, kripton red, sarı ve kırmızı dye laser kullanılır. Retina laser tedavisinin randomize çalışmalarda diyabetik retinopatiye bağlı yasal körlüklerin %95'inin engelleyebildiğini göstermiştir.¹⁹ ETDRS çalışmasının sonuçlarına göre diyabetik maküla ödemindeki fokal laser uygulamasının faydalı olduğunu göstermiştir.²⁰ Bu tedaviden etkili sonuç elde edebilmek için laser tedavisinde iyi zamanlama ve tedavi sonrası düzenli takip önemlidir. Laser tedavisinin kaybedilen görmenin geri kazanılmasına yardımcı olmamaktadır. Bu yüzden düzenli tarama amaçlı muayenelerin; asemptomatik görmeyi tehdit eden dönemdeki diyabetik retinopatinin tespiti açısından önemlidir.

Medikal Tedavi

İlaç tedavileri arasında göz içerisine (intravitreal) steroid ve anti-VEGF ajanların uygulanmaları vardır. İntravitreal steroidler enjeksiyonluk şekilde veya implant şeklinde olabilirler. İntravitreal steroidler arasında en sık kullanılan triamsinolon asetoniddir. Steroidlerin antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkilerinden dolayı maküla ödeminde kullanılmaktadır ve 4 mg/0.1 ml uygulanır ve etkisi yaklaşık altı ay sürmektedir. Bir çalışmada intravitreal triamsinolon asetonid uygulanan maküla ödemli hastalarda takiplerinde görme keskinliğinde artış ve OKT ile gösterilen maküla kalınlığında hızlı azalma gösterilmiştir.²¹ Fakat steroid enjeksiyonunun göz içi basıncı artışı, katarakt, steril vitrit ve endoftalmi gibi komplikasyonları olduğundan bu işlem dikkatlice ve seçilmiş hastalarda yapılmamalıdır.

Bir diğer medikal tedavi şekli günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanılan anti-VEGF ilaçların intravitreal uygulanmasıdır. Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak üretilir. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Retinal endotel hücrelerinde, diğer endotel hücrelerine göre daha yüksek sayıda VEGF reseptörü vardır. VEGF vasküler endotel hücrelerindeki özgül reseptörlere bağlanarak vasküler geçirgenliği artırır. Klinikte uygulanan anti-VEGF ajanlar arasında pegaptanib sodyum, bevacizumab, ranibizumab bulunmaktadır. Ön planda yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılan bu ilaçlarla diyabetik maküla ödeminin değerlendirilen geniş serili ve uzun süreli çalışmalar halen devam etmektedir.

Vitrektomi

Vitreus kontraksiyonu proliferatif diyabetik retinopatinin geç komplikasyonudur. Bu durum makülayı tutan traksiyonel dekolman ve vitre içi hemorajiye yol açarak görme kaybı oluşturur. Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışma grubunun sonuçlarına göre; açılmayan vitre hemorajisi veya traksiyonel retina dekolmanı olan gözlerde uygun zamanlama ile yapılan vitrektomi tedavisi sonucu başarılı sonuçlar elde edilmiştir.²²

Diyabete Ait Diğer Göz Bozuklukları

Refraktif Değişiklikler

Kötü glisemik kontrolü olan DM'li hastalar bu dönemler içerisinde görmelerinde değişimlerden bahsedebilirler. Özellikler net gördükleri cisimleri zaman zaman daha bulanık gördüklerini ifade edebilirler. Bunun sebebi göz lensindeki glukoz metabolizmasının osmotik değişimlere bağlıdır. Hastalarda yüksek glukoz düzeyi varlığında geçici miyopi ortaya çıkabilmektedir. Bu değişimler geri dönüşümlüdür ve glukoz düzeylerinin regüle edilmesiyle görme düzeyleride stabilize edilebilir.

Katarakt

Diyabet artmış katarakt ve katarakt cerrahisi geçirme riski ile ilişkilidir.²³ Diyabetik retinopatinin katarakt cerrahisi sonrası progresyon göstermesi ise; cerrahi sırasındaki diyabetik kontrol, Tip2 DM varlığı ve proliferatif diyabetik retinopati varlığı ile ilişkilidir.²⁴ Diyabeti hastalarda cerrahi sonrası araka kapsül kesifliği gelişme olasılığı normal bireylere göre daha yüksektir.

Bunların yanında diyabet; ekstraoküler kas hareketleri engelleyen kranyal sinir felçlerine (3., 4. ve 6. kranyal sinirler) ve oküler kan akımında değişiklik, buna bağlı optik sinir hasarı ve glokoma yol açabilir.

Sonuç olarak DM'ü olan bireylerde göz ile ilgili sorunların oluşmaması için bazı yapılması gerekenler vardır. Bunlardan birincisi kan şekeri düzeyini düzenli ve normal sınırlar içerisinde tutmaktır. İkincisi kan basıncı değerlerini istenilen seviyelerde tutmaktır. Üçüncü olarak önerilen düzenli göz muayenelerini yaptırmaktır. Amerikan Diyabet Birliğinin önerisine göre eğer birey 10 ila 29 yaşları arasındaysa ve en az 5 yıl tanılı DM'si varsa, 30 yaşın üstünde ise ne kadar süredir tanılı DM'ü olduğuna bakılmaksızın yılda bir kez rutin göz muayenesi yapılmalıdır.²⁵ DM'ü olan hamile kadınlar ise mutlaka rutin göz muayenesi yaptırmalıdır. Tarama sürelerinin uzatılması hasta ile iletişimin kopmasına ve erken önlem alınabilecek göz komplikasyonlarının geciktirilmesine sebep olabilir. Eğer bireyin görmesinde herhangi bir değişiklik hissettiğinde ise rutin göz muayenesi zamanını beklemeden hemen bir göz doktoruna başvurmalıdır.

Gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen diyabetik retinopati halen yeryüzündeki önlenemez körlük sebeplerinin en başlarında yer almaktadır. Diyabetik retinopatinin patofizyolojisini oluşturan biyokimyasal yolların daha iyi anlaşılması ve halen sürmekte olan ve yapılacak

çalışmalarla retinopatinin önlenmesi ve tedavisinin gelecekte daha iyi yapılabilmesine olanak tanıyacaktır.

Kaynaklar

1. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy diabetes care. 1992; 15: 1875-91.
2. Resnikoff, S, Pascolini, D, Etya'ale, D et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull. World Health Organ. 2004; 82: 844-851.
3. Klein, R, Klein, BE, Moss, SE, Cruickshanks, KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology. 1998; 105: 1801-1815.
4. Stratton, IM, Kohner, EM, Aldington, SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia. 2001; 44: 156-163.
5. Robert N Frank. On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Ophth. 1991; 98: 586-593.
6. Henricsson, M, Nystrom, L, Blohme, G et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Diabetes Care. 2003; 26: 349-354.
7. Mohamed, Q, Gillies, MC, Wong, TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007; 298: 902-916.
8. Ballone, E, Colagrande, V, Di Nicola, M, Di Mascio, R, Di Mascio, C, Capani, F. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. Stat. Med. 2003; 22: 3889-3897.
9. Sunness, JS. The pregnant woman's eye. Surv. Ophthalmol. 1988; 32: 219-238.
10. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Design methods and baseline results. DRS report no. 6. Invest Ophthalmol 1991; 21: 149-209.
11. Connan P. Ai E. The early treatment of diabetic retinopathy. Ophthal Clin North Am 1990; 3: 359-372.
12. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983; 90: 1301-17.
13. Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1987; 105: 218-222.
14. Pandit, RJ, Taylor, R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. Diabet. Med. 2000; 17: 693-699.
15. Ivanisevic, M, Stanic, R. Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy. Ophthalmologica. 1990; 201: 9-13.
16. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy. 2003. American Academy of Ophthalmology.
17. Panozzo, G, Gusson, E, Parolini, B, Mercanti, A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. Semin. Ophthalmol. 2003; 18: 74-81.
18. Guan, K, Hudson, C, Flanagan, JG. Comparison of Heidelberg Retina Tomograph II and Retinal Thickness Analyzer in the assessment of diabetic macular edema. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45: 610-616.
19. Harper CA. Treatment of Diabetic Retinopathy. Clin Exp Optom 1999; 82: 98-101.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report no. 1. Arch Ophthalmol 1989; 103: 1796-806.
21. Jonas, JB, Kampeter, BA, Harder, B, Vossmerbaeumer, U, Sauder, G, Spandau, UH. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. J Ocul. Pharmacol. Ther. 2006; 22: 200-207.
22. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. DRVS report no. 1. Ophthalmology 1985; 92: 492-502.
23. Rowe, NG, Mitchell, PG, Cumming, RG, Wans, JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related cataract: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2000; 7: 103-114.
24. Romero-Aroca, P, Fernandez-Ballart, J, Almena-Garcia, M, Mendez-Marin, I, Salvat-Serra, M, Buil-Calvo, JA. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. J Cataract Refract. Surg. 2006; 32: 1438-1444.
25. American Diabetes Association: Eye Care. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/eye-complications/eye-care.html>