

Diabetik Makula Ödeminde Medikal Tedavi

Levent AKDUMAN¹ , Özyay ÖZ²

Diabetik retinopatinin glukoz kontrolü, laser tedavisi ve vitrektomi tedavilerinin kombine kullanımı ile başarılı tedavisi modern oftalmolojinin göze çarpan başarılarından biri olarak gösterilebilir. Ciddi bir retinopati gelişmeden önce başlayan ve tekrarlayan muayeneler, maküler ödem ve/veya neovaskularizasyon geliştiğinde yapılan uygun tedaviler ile ciddi görme kaybı riski %5'in altındadır. Bu gerçeğe rağmen, gelişmiş ülkelerde bile diabetik retinopati yeni körlüklerin nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır.

Epidemiyoloji

Diabetik nefropati, nöropati, kardiyovasküler hastalık ve felç gibi ciddi komplikasyonlara sahip olan diabetin en önemli ve özellikle de çalışan genç yaşta insanlarda körlüğe neden olabilen komplikasyonu diabetik retinopatidir. Diabetik retinopati, diabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık %49'unda görülmektedir¹.

Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde %47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde %39'dur. Bununla birlikte diabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile Tip 1 diabete sahip hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diabetli hastalarda %97.5'lere varmaktadır². Tip 2 diabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır³.

Diabetik Makula Ödemi

Maküler ödem, nonproliferatif diabetik retinopatinin önemli bir bulgusu olup, diabetik hastalarda legal körlüklerin önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Günümüzde göze çarpan konu diabetik retinopati ve diabetik maküler ödemde standart tedavinin yetersizliğidir. Glisemik ve kan basıncı kontrolüne rağmen, pek çok diabetik hastada görmeyi ciddi olarak tehdit eden diabetik retinopati ve diabetik maküler ödem gelişmektedir. Mevcut tedavi (fotokoagü-

1 Assistant Professor, Saint Louis University Eye Institute

2 Clinical Research Fellow, Saint Louis University Eye Institute

lasyon) geç dönemde merkezi görmeyi korumayı amaçlamaktadır (Resim1). Fokal/ grid fotokoagülasyonun diyabetik makuler ödem tedavisinde etkisi sınırlı olmakla birlikte, The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grubunun sonuçlarına bakıldığında fokal fotokoagülasyonun orta derece görme kaybı riskini azaltmada etkili olduğu ve persistan makula ödemi sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada çok az miktarda görme alanı kaybı geliştiği ve makulanın merkezini tehdit eden makuler ödemli vakalarda fokal tedavinin yararlı olduğu belirtilmiştir⁴. Yinede makulada subfoveal membran gelişimi, foveal yanık, lens yanığı gibi komplikasyonların gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

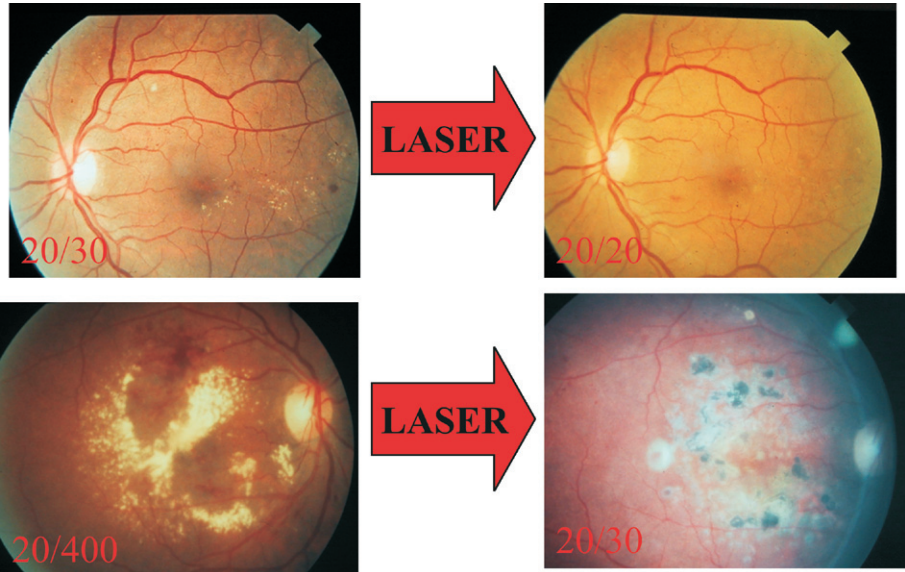
Yazının bundan sonraki bölümünde diyabetik makula ödeminde medikal tedavinin yeri var mı, günümüzdeki çalışmalar ve beklentiler nelerdir, yakın gelecekte neler yapılabilir gibi sorulara cevap aranmaya çalışılacaktır.

Diabetik makula ödem tedavisi üzerindeki çalışmalar 1970 ve 1990 yılları arasında laser tedavisi ve aldoz reduktaz inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. 1990'lardan sonra çalışmalar nonenzimatik glikozilasyon, büyüme faktörleri ve protein kinaz C inhibitörleri üzerine yönelmiştir.

Günümüzde diyabetik makula ödeminde medikal tedavinin hedefinin şu faktörler üzerine olduğunu söylemek doğru olacaktır:

1. Hiperglisemi
2. Polyol yolu
3. Nonenzimatik Glikozilasyon
4. Büyüme faktörleri
5. Protein Kinaz C
6. Diğer faktörler (Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperkoagülabilité)

Hiperglisemi kontrolünün diyabetik komplikasyonlarda azalmaya yol açtığı, insülin bağımlı diyabetik hastalarda yoğun insülin tedavisinin diyabetik retinopati başlamasını geciktirdiği ve/veya var olan retinopatinin progresyonunu yavaşlattığı bilinmektedir⁵. Tip 2 diyabetli hastalarda sıkı kan glükoz kontrolünün, mikrovasküler komplikasyonlarda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir⁶. Hiperglisemi kontrolünün diyabetik retinopati progresyonu üzerine etkisinin bildirildiği geniş kapsamlı çalışmalardan bir tanesi; The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) grup tarafından insülin bağımlı 1441 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmadır⁷. Bu çalışma



Resim 1. Diyabetik makula ödeminde laser

grubunun sonuçlarına bakıldığında intensif insülin tedavisinin (günde en az 3 kez enjeksiyon veya pompa ile) retinopati progresyonunu azalttığı, 3.5 yılın ötesindeki takiplerde progresyon riskinin konvansiyonel tedavi(günde 1 veya 2 kez insülin) alan gruba göre 5 kat daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Diabetik retinopati gelişiminde rol oynayan enzimatik mekanizmalardan biri poliyol yolu (sorbitol yolu)'dur. Glükoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Normal kan şekeri değerlerinde bu yol çok az aktivite gösterir veya hiçbir aktivite göstermez. Kan glükoz değerlerinin yükseldiği dönemlerde aldoz redüktaz enzimi glükoz için heksokinaz enzimi ile yarışır. Bu enzimatik reaksiyon sonucu oluşan sorbitol hücre dışına kolay bir şekilde difüze olamaz ve intrasellüler konsantrasyonu artar. İntrasellüler sorbitol birikimi hücre içi elektrolit imbalansı, Na-K ATPaz bozukluğuna yol açar. Bu süreçleri bazal membran kalınlaşması doğal olarak hücre ölümü izler. Bu durum diabetik retinopatinin gelişiminde rol oynar. Bu reaksiyonların lens epitel hücrelerinde görülmesi de diabetik katarakt ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın aldoz redüktaz enzimi üzerinde olması, araştırmacıları aldoz redüktaz inhibitörlerine yöneltmiştir. Aldo redüktaz inhibitörleri yaklaşık 20 yılın üzerinde bir süredir çalışılmakta olmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir⁸⁻¹¹. Bu konuda Sorbinil Retinopathy Trial Research Group tarafından bir aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil ile yapılan çalışma örnek verilebilir. Oral sorbinil ve plasebo alan insülin bağımlı diabetlilerde en az 30 aylık takiplerde sorbinil'in diabetik retinopati gelişimi ve progresyonunu önlemediği, sadece sorbinil alan grupta mikroanevrizma sayısının plasebo alan gruba göre hafifçe daha az olduğu bildirilmiştir⁸.

Diabetik retinopatinin tedavisinde bu tür ilaçların etkinliğini tanımlamak için daha uzun süreli çalışmaların ve daha güçlü inhibitörlerin gerekli olduğunu söylemek mantıklı olacaktır.

Nonenzimatik glikolizasyon; intrasellüler proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu ve sonucunda oluşan ileri glikolizasyon son ürünlerin (AGEP) diabetik retinopatiye neden olması sürecini içerir. AGEP inhibitörlerinin enzimatik olmayan glikolizasyonunu engelleyerek AGEP ürünlerinin düzeyini düşürdüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bu inhibitörler halen günümüzde incelenmektedir^{12,13}.

Growth faktörler adı altındaki grupta; growth hormon(GH), basic fibroblast growth factor(bFGF), İnsülin like GF-1(IGF-1), Vasküler endotelial growth factor (VEGF) yer almaktadır. Growth hormonun diabetik vasküler komplikasyonların gelişimi ve progresyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Pituitier glandin postpartum hemorajik nekrozu(pituitier apopleksi) gelişen kadınlarda diabetik retinopatide iyileşme görülmesi ve bazı çalışmalarda growth hormon eksikliğinin retinopati karsisinde biraz koruyucu rolü olduğunun gösterilmesi bu konuyu gündeme getirmiştir¹⁴. Growth hormonun biyolojik etkilerinin azaltılmasının retinopati ve diğer diabet komplikasyonlarını olumlu etkileyebileceği düşüncesi, konunun growth hormon antagonistleri üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Son yıllarda yapılan küçük kapsamlı çalışmaların sonuçları çelişkili olup, daha kapsamlı çalışmalar devam etmektedir¹⁵. Growth hormon antagonisti olan pegvisomant ile yapılan çalışmada diabetik retinal neovaskularizasyonda regresyon gösterilememiştir¹⁵.

Basic FGF'ün hücre plazma membran dış yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak mitojenik etki oluşturduğu ve hücre proliferasyonunu stimüle ettiği bilinmektedir^{16,17}. Proliferatif diyabetik retinopatili vitrektomi geçirmiş insanlardan alınan vitreus örneklerinde, nonneovasküler hastalığa sahip vitrektomi geçirmiş olanların vitreus örnekleri ile karşılaştırıldığında bFGF düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁸. Diyabetik retinopatili hastalardan cerrahi olarak eksize edilen mebranlarda yapılan immünohistokimyasal çalışmaların ortak özelliği vasküler endotelial growth faktörün(VEGF) gösterilmiş olmasıdır^{19,20}. Günümüzde retina ve koroid hastalıklarında en yaygın olarak araştırılan anjiyogenik faktör VEGF'dir. Normal embriyonik damar gelişiminde ve doku tamirinde çok önemli olan anjiyogenez, diyabetik retinopati de dahil olmak üzere pekçok hastalığın patojenezinde rol oynamaktadır²¹. VEGF damar permeabilitesini arttıran bir faktör olarak ilk bulunduğundan diğer ismi vasküler permeabilite faktörüdür. Bu sebepten dolayı diyabetik maküler ödemden sorumlu olduğu iddia edilmiştir²². Diyabetik makula ödemli hastaların vitreuslarında VEGF ve Angiotensin II düzeylerinin, diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir²³. VEGF, iskeminin etkisi ile regüle olur, dokularda neovaskularizasyon ve permeabiliteden sorumludur. Temel retinal anjiyogenik faktör olarak kabul edilen VEGF'nin etkisini azaltabilmek için günümüzde anti-VEGF antikoları veya antisense DNA teknolojisi veya hücre membran reseptörüne bağlandıktan sonra VEGF'nin etkisini bloke etmek için küçük moleküllerin kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar diyabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu üzerine

olup halen devam etmektedir. Bu kaskadda asıl önemli postreseptörel durum, protein kinaz C (PKC)'nin β -isoformunun aktivasyonudur²⁴. PKC, hücre membran reseptörlerine growth faktörlerin bağlanmasını takiben VEGF ile aktive olur. Bu yüzden VEGF'nin retinal neovaskularizasyon ve maküler ödemde kan-retina bariyerinin bozulmasındaki etkilerinde rol oynayan önemli bir mediator olarak gösterilebilir.

Serin-Threonin kinaz grubundan olan protein kinaz C, adenosin trifosfatazdan trifosfat grubunun transferini kataliz ederek hücre içi sinyalizasyonda önemli rol oynar. Kontrol edilemeyen diyabetlilerde, kronik hiperglisemi sellüler diaçilgliserolün artışına neden olur. Bu durum PKC isoformlarını aktive eder. PKC- β I ve β II isoformları retina²⁵ ve beyinde bulunur. PKC- β isoformlarının erken hiperglisemiye bağlı mikrovasküler hasarda önemli rol oynadığı, ayrıca VEGF'e bağlı neovaskularizasyonun ve vasküler permeabilite artışının PKC aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. PKC aktivasyonunun damarlardaki etkileri şöyle sıralanabilir; endotelial hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, permeabilite artışı, lökosit adezyonu, düz kas hücrelerinin kontraksiyonu ve büyümesi, TGF- β , VEGF ve endotelin sentezi, bazal membran/ ekstrasellüler matriks protein sentezinde artış ve anjiyogenez²⁶. PKC- β inhibisyonun diabete bağlı glomerüler filtrasyon hızını, albumin atılım hızını ve retina dolaşım zamanını düzelttiği ratlarda gösterilmiştir²⁷. Selektif PKC- β inhibitörü olan LY333531'nin PKC aktivitesini düşürdüğü ve vasküler permeabilite artışını azalttığı bildirilmiştir. Deneysel retinal ven tıkanıklığı gerçekleştirilen domuz modelinde de 12 hafta sonra neovaskularizasyon (preretinal ve optik sinir başı)

gelişim skorlarının PKC- β inhibitörü alan hayvanlarda daha düşük olduğu bulunmuştur²⁸.

Diabetli hastalarda ise LY333531 ile yapılan geniş serili faz 1 çalışmaları günümüzde devam etmekte olup, bu inhibitör ile retina dolaşım zamanı ve retina kan akımı değerlendirilmektedir. Tip 1 ve Tip 2 hafif nonproliferatif diabetik retinopatili 29 hastada yapılan randomize, çift kör çalışmada 30 gün sonunda LY333531'in iyi tolere edildiği ve retinal dolaşım zamanını düzelttiği gösterilmiştir²⁹. Bu çalışmada kan glükoz ve HbA1C değerlerinde değişiklik olmadığı, yan etkinin az olduğu bildirilmiştir.

Diabetik makula ödeminde rol oynayan hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperkoagülabilité gibi faktörler ise hiperglisemi gibi kontrol edilebilir faktörlerdir. Kan basıncının 160/94 mmHg'dan 144/82 mmHg'ya düşürülmesi mikrovasküler riski (retinal fotokoagülasyon gerekliliği) %37, sıkı kan basıncı kontrolü ise görme kaybını %47 azaltmaktadır³⁰.

Diabetik makula ödeminde gelecekte neler yapılabilir sorusuna cevap vermek kolay olmamakla birlikte hiperglisemi dışındaki faktörler, apoptosisin rolü ve pankreas/ada hücre transplantasyonu çalışmaları gelecekte bu soruya cevap vermeye çalışacaktır. Bugünün gerçeklerinde ise yukarıda sayılan kontrol edilebilir faktörlere önem vermek, rezistan olgularda steroidlerin kullanımı ve önümüzdeki birkaç yıl içinde çıkacak yeni ilaçları beklemek mantıklı görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Decision resources. Diabetic complications: mosaic study#13.1999.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.
3. Klein R et al. Diabetes in America. 2nd edition. Chapter 14.
4. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98(5 suppl):766-85.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Eng J Med 1993; 30:329, 977-86.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;12:352: 837-53.
7. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in Insulin-Dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1995;113:36-51.
8. A Randomized trial of Sorbinil, an Aldose Reductase inhibitor, in Diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. Arch Ophthalmol 1990;108:1234-1244.
9. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol 1990; 108:1302-09.
10. Kern TS, Engerman RL. A mouse model of diabetic retinopathy, Arch Ophthalmol 1996;114:986-90.
11. Robison WG Jr, Laver NM, Jacot JL, et al. Diabetic-like retinopathy ameliorated with the aldose reductase inhibitor WAY-121. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1149-56.
12. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein crosslinking. Science 1986;232:1629-32.

13. McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, et al. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese. *American Diabetes Care* 1999;22:65-70.
14. Alzaid AA, Dinneen SF, Melton III LJ, Rizza RA. The role of growth hormone in the development of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1994;17:531-4.
15. The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study group. *Ophthalmology* 2001;108:2266-72.
16. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-47.
17. Gaser BM. Extracellular modulating factor and the control of intraocular neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 1988;106:603-7.
18. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC et al. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:869-72.
19. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1476-82.
20. Frank RN, Amin R, Kennedy A, Hohman TC. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393-403.
21. Jones N, Ijijn K, Dumont DJ, Alitalo K. Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:257-67.
22. Mathews MK, Merges C, McLeod DS, et al. Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2729-41.
23. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002;133:537-543.
24. Xia P, Aiello LP, Ishii H, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996;98: 2018-26.
25. Frank RN. Potential new medical therapies for diabetic retinopathy: Protein Kinase C inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:693-698.
26. Koya G, King GL. *Diabetes*. 1998;47:859-866.
27. Ishii E, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272:728-31.
28. Danis P, Binggaman DP, Jirousek M, Yang Y. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:171-79.
29. Aiello LP, Bursell SE, Devries T, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:S192.
30. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.