

Diabetes Mellitus ve Oftalmoloji

Burak Erden, Selim Bölükbaşı, Serkan Erdenöz, Mustafa Elçioğlu

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

ÖZ

Diabetes mellitus hem sistemik kronik metabolik bir hastalık olarak hem de mikroanjiopatik karakteriyle göz yapısındaki birçok dokuda patolojilere yol açabilmektedir. Korneal yüzey ve gözyaşı sistemini bozmakta, lenste refraktif değişiklikler ya da katarakt gelişimine yol açmakta, retina da diyabetik makulopati ve retinopatiye neden olarak ağır görme kaybına neden olabilmektedir. Diyabetik hastaların uygun aralıklarla oftalmolog tarafından takip edilmesi, diyagnostik ve terapötik uygulamaların profilaktik olarak yapılabilmesi ile görme kaybının engellenmesi olasıdır.

Anahtar kelimeler: diyabetik makulopati, diyabetik retinopati, katarakt, görme kaybı

ABSTRACT

Diabetes Mellitus and Ophthalmology

Diabetes mellitus, being a systemic chronic metabolic disease with its microangiopathic character, can cause several pathologies in various eye tissues. It can change corneal surface and lacrimal system, it can lead to refractive changes of the crystalline lens or eventually to cataract progression and it can cause severe visual loss secondary to maculopathy or retinopathy in retinal tissue. If diabetic patients can be followed up by an ophthalmologist in proper intervals, visual loss can be prevented using diagnostic and therapeutic tools in a prophylactic fashion.

Keywords: cataract, diabetic maculopathy, diabetic retinopathy, visual loss

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada hızla artmakta olup, artan yaşam beklentisi ile beraber komplikasyonlarının takip ve tedavisinin uygun şekilde yapılması gittikçe daha çok önem kazanmıştır. Diyabete bağlı gelişebilecek göz komplikasyonları uygun tarama, takip ve profilaktik ya da terapötik yaklaşımlarla önlenmektedir. DM göz dokularını metabolik ya da mikrovasküler değişiklikler üzerinden etkilemektedir. Tüm oküler komplikasyonların önlenmesinde öncelik, metabolik kontrolün sağlanması ve eşlik eden patolojilerin (hipertansiyon, nefropati gibi) tedavisidir. Tüm özenli ve yerinde sistemik tedavilere rağmen diyabetin süresine, klinik seyrine ve hastanın kişisel faktörlerine bağlı olarak oküler komplikasyonlar gelişebilir. Biz de Okmeydanı EAH Göz Kliniği olarak en sık karşılaşılan komplikasyonları özetleme-ye çalıştık.

KORNEA ve OKÜLER YÜZEY

Kornea avasküler saydam bir dokudur. Ön kamara da hümor aközde bulunan glukoz konsantrasyo-

nuna bağımlı olarak difüzyon ile beslenmektedir. Oksijenizasyonu gözyaşı filmi ile sağlanan korneada ön yüzünde bulunan epitelinin hemen altında uzun silier sinirlerden gelen sinir uçlarının oluşturduğu subepitelyal plexus korneal duyarlılığı sağlamaktadır. Aköz hümorede bulunan glukoz konsantrasyonunun diyabette olduğu üzere normalin üzerinde seyretmesi halinde, alternatif glukoz kullanımı yolu olan aldoz redüktaz yolu aktive olmakta ve bu yolağın ürünü olan sorbitol birikerek kornea epitelinin multilaminar bazal membranında ve endotel komşuluğunda Descemet membranında strüktürel kalıcı hasara yol açmaktadır ⁽¹⁾. Bunun sonucu olarak, korneada gelişen hipoestezi ⁽²⁾, refleks gözyaşı salınımı mekanizmasını bozmakta, endotel lubrikasyonun bozulmasına sekonder korneal yüzeyde punktat epitelyopati odakları gelişmektedir. Diyabetin erken dönemlerinde dahi batma, yanma, geçici bulanık görme gibi kuru göz semptomları hastalarda sıklıkla rastlanmaktadır. Diyabetik hastalarda kornea -bazal membran distrofilisi hastalara benzer şekilde- endoteli iyileşmesi gecikmeli ve sorunludur, bu durum cerrahi planlanan hastalarda dikkate alınmalıdır ⁽³⁾.

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Burak Erden, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul

e-posta: drburakerden@gmail.com

LENS

İnsan gözünde kristalin lens, metabolizması için gerekli enerjiyi aköz hümörden diffüzyonla aldığı glukozu büyük oranda (%78) anaerobik glikoliz ile kullanarak sağlar. Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi durumunda aköz hümör glukoz konsantrasyonuna çok arttığında sorbitol yolağında bulunan aldoz redüktaz enzimi indüklenir. Sorbitol yolağının son ürünü olan fruktozun fruktokinaz ile yıkımı yavaş olduğundan sorbitol lens içinde akkümüle olur. Yüksek sorbitol konsantrasyonu ise ozmotik basınç yolu ile aköz hümördeki suyun lense sızmasına ve lensin aşırı hidrasyonuna yol açar. Bu durum diyabetik hastalarda hiperglisemik durumlarda geçici refraktif kusur kaymalarına yol açtığı gibi, kontrol altına alınmazsa lens liflerinin anatomik olarak bozulmasına ve katarakt gelişimine de neden olabilir. Kontrol altında olan diyabetik popülasyonda bile katarakt sıklığı aynı yaş grubuna göre artmıştır⁽⁴⁾. Rutin katarakt cerrahisi sırasında kapsülözeksis ve fakoemülsifikasyon aşamalarında lensin ön ve arka kapsülünün diyabetik hastalarda aynı yaş grubuna göre çok daha frajil olması kapsül komplikasyonlarının daha sık görülmesine yol açmaktadır⁽⁵⁾.

RETİNA

Diyabetik Retinopati ve Makulopati:

Diyabetin oftalmolojik olarak en çok dikkat edilmesi gereken komplikasyonları kalıcı görme kaybına yol açması nedeniyle retinada gerçekleşmektedir. Tüm dünyada 20-65 yaş grubunda legal körlüğün bir numaralı nedenidir. Diyabetin tipi ve süresi, metabolik kontrol, -renal yetersizlik, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyak sorunlar gibi- ek hastalıkların olup olamaması retinopati gelişimi açısından önemli parametrelerdir⁽⁶⁾.

Risk Faktörleri:

Diyabetin Tipi ve Süresi: Diyabetik retinopati (DRP) tip I'de (%40) tip II'ye (%20) göre çok daha sık görülmektedir. Hastalığın süresi en önemli risk faktörüdür. Tip I diyabette 10 yılın sonunda DRP insidansı %50 , 30 yılın sonunda ise %90'dır. Tip II diyabetik hastalarda tanı sırasında DRP sıklığı %5 iken, 20 yılın sonunda bu oran %60 civarındadır⁽⁶⁾. DM tip II'de

tanı anında retinopati gelişmiş olabileceğinden oftalmoloji konsültasyonu önerilir.

Metabolik Kontrol: En önemli ikinci parametredir. Serum glikolize hemoglobin HbA1C düzeyi ile diyabetin regülasyonunun takibi DRP açısından da çok anlamlıdır. HbA1c düzeyi 7,5'in altında olan hastalarda DRP gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Hipertansiyon: Mikroanjiopatiye olumsuz katkısından dolayı ADC HT'da hedefi 140/80 mmHg olarak belirlemiştir. Özellikle diyabetik makulopatisi (DMP) bulunan DM II hastalarında önemli olduğu görülmektedir⁽⁷⁾.

Nefropati: Renal yetersizlik gelişimi DRP ilerlemesine ve tedavi yanıtının düşmesine yol açmaktadır. Kontrol altına alınabilmesi ile DRP'de gerileme ve laser fotokoagülasyon tedavisine cevapta iyileşme görülmüştür.

Diğer: Gebelik, hiperlipidemi, obezite, anemi, eşlik eden hormonal patolojiler sayılabilir.

Patogenez

Fizyopatolojiden sorumlu olan temelde mikroanjiopatidir. Uzun süren hiperglisemik fazda ileri glikolizasyon ürünleri ve oksidatif stress sonucu oluşan serbest radikaller kapiller yatakta değişikliklere yol açar. Kapillerlerin endotelinde hasarlanma, basal membranlarında kalınlaşma ve artmış trombosit agregasyonu vasooklüzyona sekonder retinal iskemiye yol açar. Dış kan retina bariyerini oluşturan damar duvarı dışındaki destek hücreleri olan perisitlerin azalması ise iskemiye sekonder gelişen akut inflamatuvar mediatörlerden özellikle VEGF8 düzeyinin yükselmesi ile birlikte damar geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak, gelişen retinal iskemi inflamatuvar mediatörleri artırırken, artmış olan damar permeabilitesi neticesinde görme keskinliğini azaltan diyabetik makular ödem gelişir. Retinal iskeminin devamı hâlinde sekonder neovasküler dokuların gelişimi ile DRP proliferatif faza girer. Fibroblastik aktivite sonucu gelişen pre-retinal proliferatif fibrotik membranlar neovasküler membranlar ile beraber traksiyonel retina dekolmanına ve son evre olan burn-out evreye ilerler, ışık hissi kaybedilir.

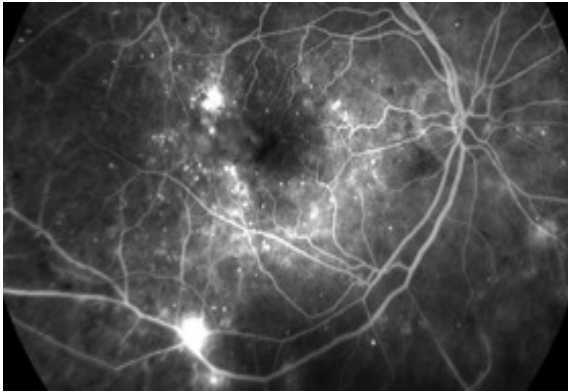
Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Non-Proliferatif (NPDR) DRP

Hafif NPDR: DRP'nin başlangıç evresidir. Genellikle ilk bulgu olarak makulanın temporalinde mikroanevrizmalara rastlanır. Bu aşamada metabolik kontrole DRP gerileyebilir. Beş yıllık proliferatif DRP (PDRP) gelişme riski %15'tir.

Orta NPDR: Geniş bir alanda mikroanevrizmalar, yuvarlak derin ya da yüzeysel mum alevi şeklinde intraretinal hemorajiler, retinal sinir tabakasında infaktları gösteren yumuşak eksüdalar, iskemiye sekonder gelişen venöz boncuklama ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) görülebilir. Lokalize retinal ödem gelişmesi hâlinde kapiller yataktan sızan lipoproteinlerin makrofajlarca yakalanması ile oluşan sirsine dağılımlı sert eksüdalar görülebilir. %33'ünde 5 yılda PDRP gelişir.

Ağır NPDR: Yumuşak eksüdaların, venöz boncuklanmanın ve kırmızı lezyonların tüm kadrana yayılması ile karakterizedir. %60'ı 5 yıl içinde PDRP geliştirir. Fundus flöresein angiografide (FFA) retinal non-perfüzyon alanları iskemiye göstermektedir (Bkz. Şekil 1).



Resim 1. Proliferatif diyabetik bir olgunun FFA görüntüsü;alt temporal damar arkında NVE hiperflöresan görülmektedir. Makula temporalinde hipoflöresan alan retinal iskemiye göstermektedir.

Çok Ağır NPDR: 4-2-1 kuralına uygun olarak 4 kadranda hemoraji ya da mikronevrizmalar, 2 kadranda venöz boncuklanma ve 1 kadranda IRMA rastlanmasıdır. Olguların %75'i 1 yıl içinde PDRP geliştirir.

Proliferatif DRP (PDRP)

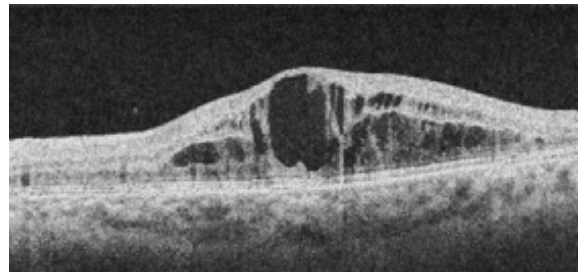
Retinal yüzeyde genellikle temporal damar arkları çevresinde (NVE) ya da optik disk üstünde (NVD) neovaskülarisyon (NV) gelişmesi ile karakterizedir. Bu neovasküler doku venöz endotelin proliferasyonu ile başlar, zamanla retinal iç yüzeyindeki internal limitan membranı delerek vitreal yüzeye ilerler, beraberinde fibroblastik aktivite de içermektedir. NV'lar preretinal ve vitreal hemorajilere yol açabilir.

Erken PDRP: Retina yüzeyinde bulunan NV odaklara az miktarda preretinal hemoraji eşlik eder. FFA'da flöresein sızıntısı NV dokunun tanısında kullanılır.

Ağır PDRP: NV membranlara fibröz komponent eşlik eder, genellikle traksiyonel retina dekolmanına rastlanır.

Diyabetik Makulopati (DMP)

Nonproliferatif DRP evredeki hastalarda görülen görme keskinliğinde azalmanın %80 nedeninden sorumludur. DMP, diyabetik makula ödemi (DMÖ; fokal, diffüz ya da miksed tip) veya iskemik makulopati şeklinde olabilir. DMÖ olgularında foveada iç kan retina bariyerinin yıkılmasına bağlı olarak retinal ödem gelişmektedir. Makula ödemi diffüz olarak tüm foveayı tutabildiği gibi fokal de olabilir. DMÖ'in son yıllarda görüntülenmesinde tüm makula hastalıklarında olduğu gibi optik koherens tomografi cihazı yaygın olarak kullanılmaktadır (Bkz. Şekil 2). İskemik MP'de ise foveal avasküler zon (FAZ) ve çevresinde diyabetik değişikliklere bağlı olarak vazooklüsif süreç ağırlık kazanmış ve retinanın fovea bölgesinde FFA'de en iyi tespit edilebilecek şekilde makular iskemi artmış, FAZ genişlemiştir⁽⁹⁾. İskemik MP, DMÖ'in aksine mevcut olanaklarla tedaviye dirençli kalıcı görme kaybına yol açan bir durumdur.



Resim 2. Diyabetik makula ödemi olgusunda çekilen OKT görüntüsü retinanın tüm katlarını etkilemekte olan yoğun kistoid ödemi göstermektedir.

TAKİP ve TEDAVİ

Diyabetik retinopati tedavisi öncelikle hastaların uygun aralıklarla oftalmolojik açıdan taranmasını gerektirmektedir. Tip I DM olgularında puberte öncesi DRP'ye rastlanmazken, hastalığın teşhisinden sonraki 5. yılda ilk tarama tam oftalmolojik muayene ve fundus muayenesi ile yapılmalıdır. Tip II DM olgularında ise ilk teşhis tarihinde bile %5 oranında DRP'ye rastlanabildiğinden ilk tarama teşhis tarihinde yapılmalı, ardından tüm diyabetik hastalar yıllık oftalmolojik kontrollerini devam ettirmelidir. Hafif NPDRP olgularında iyi diyabetik kontrol ile bulgular gerileyebilmektedir. Orta NPDRP ve üstündeki evrelerdeki DRP hastalarının kontrol sıklığı oftalmolog tarafından hastaya özel belirlenir. Takiplerde retina'nın perfüzyon durumunu değerlendirmek ve iskemik alanların varlığını, foveanın vasküler durumunu görmek amacıyla hastalara FFA çekilmesi gerekebilir. Makulada anatomik yapıyı detaylı değerlendirmek, DMÖ'ni tespit etmek ve tedaviyi planlamak açısından sıklıkla OKT'de kullanılmaktadır.

Diyabetik retinopatide temel patoloji retinal iskemi alanları olduğundan panretinal laser fotokoagülasyon ile iskeminin ortadan kaldırılması amaçlanmış ve hastalığın proliferatif evreye ilerlemesi kısmen durdurulabilmiştir⁽¹⁰⁾. Klasik laser fotokoagülasyon tedavisi retinada kalıcı anatomik ve histolojik değişikliklere neden olarak iskemik alanları ortadan kaldırmakta ya da retina altında yer alan yüksek oksijen seyisesi içeren vasküler bir tabaka olan koryokapillaris ile retina arasında oksijen diffüzyonunu artırarak hipoksiyi engellemektedir⁽¹¹⁾. Gelişmiş laser teknolojilerinde (mikropulse laser, pattern laser gibi) retinada histolojik kalıcı değişikliklere yol açmaksızın retina pigment epiteli laser enerjisi ile indüklenmekte ve fokal ya da diffüz DMÖ olgularında klinik düzelme sağlanabilmektedir⁽¹²⁾.

Laser fotokoagülasyonun dışında intravitreal, peribulber ve sklera ile tenon arasına steroid enjeksiyonlarının -başta triamsinolon asetonid- DMÖ ve DRP tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Son yıllarda özellikle intravitreal inflamatuvar mediatörlerden özellikle VEGF'un retinal iskemiyeye sekonder patolojik olarak yükseldiği ve iç kan retina bariyerinin yıkılmasına neden olarak DMÖ'e yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca artan VEGF düzeyi proliferatif DRP'de

NV dokunun gelişiminin devamını sağlamaktadır. Bu hipotezle kolon kanseri tedavisinde sistemik olarak kullanılan bir anti-VEGF olan bevacizumab ilk kez intravitreal olarak denenmiş ve DMÖ tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Günümüzde yine bir anti-VEGF antikoru olan intravitreal kullanıma özel üretilmiş ranibizumab hem reseptör hem molekül düzeyinde etkili bir VEGF-Trap olan aflibercept kullanılmaktadır⁽¹³⁾. Bu tür intravitreal tedavi modalitelerinin en önemli dezavantajı kısa etkili -yaklaşık 1 ay- olmalıdır. Son yıllarda kullanıma girmiş olan özel bir depo sistemi içinde yavaş salımlı bir dekzametazon implant DMÖ olgularında kullanılmaya başlanmış ve en az 4 ay süre ile etkili bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Bu tür yavaş salımlı farklı farmakolojik ajanların prelinik çalışmaları sürmektedir.

Medikal tedaviye dirençli seçilmiş olgularda DMÖ tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) denenmiş ve özellikle anatomik olarak başarılı bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Proliferatif DRP olgularında NV dokulara bağlı kanamaların temizlenmesinde ve proliferatif fibrotik traksiyonel membranların tedavisinde PPV endikedir.

SONUÇ

Diyabetin göz komplikasyonlarını önlemede riskli hastanın zamanında taranması ve takibi büyük önem taşımaktadır. Gelişen komplikasyonların tedavisinde profilaktik ve terapötik yaklaşımlar mevcuttur, ancak çoğu olguda profilaktik yaklaşımlar hastanın uzun dönem görme keskinliğinin ve kalitesinin korunmasında öncelik taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rehany U, Ishii Y, Lahav M, Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea*. 2000;19(4):534-538. <http://dx.doi.org/10.1097/00003226-200007000-00026>
2. Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, Müller LJ, Grönhagen-Riska C, Vesaluoma MH. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):2915-2921.
3. Sánchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38(2):19-36. Review. <http://dx.doi.org/10.1097/00004397-199838020-00004>
4. Li L, Wan XH, Zhao GH. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. *BMC Ophthalmol*. 2014 Jul 24;14:94. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2415-14-94>
5. Kuchle M, Schönherr U, Dieckmann U. Risk factors for capsular rupture and vitreous loss in extracapsular ca-

- taract extraction. The Erlangen Ophthalmology Group. *Fortschr Ophthalmol* 1989;86(5):417-21.
6. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10):1937-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.012>
 7. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2443-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.019>
 8. Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, Mura M, Goldschmeding R, Van Noorden CJ, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):587-590.
<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301005>
 9. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):834-840
[http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38015-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38015-4)
 10. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766-785.
 11. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987 Jul;94(7):761-74.
 12. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina* 2014;34(10):2010-2020.
<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000177>
 13. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-1203.
 14. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, Goodwin S, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2473-2481.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.002>
 15. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(1):71-78.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00417-011-1777-7>