

Diabet Retinopatisinin Etyopatogenezi

Neşe HATTAT*

Bütün dünyada 20-65 yaş arası körlüğe götürücü en önemli hastalık olarak gösterilen diabet retinopatisi, bu nedenle diabetin en önemli komplikasyonlarından birini teşkil ederken, göz hastalıklarını da çok ilgilendiren, üzerinde sürekli çalışılan, araştırmaların yoğun bir biçimde yürütüldüğü en önemli konulardan biridir.

Modern tedavi yöntemleri ile diabetlinin yaşam süresinin uzaması, diabetik retinopatinin görülme sıklığını da artırmıştır. 10 yıllık diabetide retinopati %20 oranında görülürken 25 yıllık diabetide bu oran %65'e çıkmaktadır (1-4). Son çalışmalar, retinopatinin diabetin süresi ile ilgili olarak çok daha erken dönemlerde görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. İnsüline bağımlı diabetlilerde 5-7 senede %25-53 oranında retinopati bulguları saptanmış. 15 yıldan sonra ise bütün diabetiklerin bir kısım retinopati bulgularına sahip oldukları gösterilmiştir (1-9).

Değişik toplumlarda %1-2 sıklığında görülen diabetiklerin %50'sinde diabet retinopatisi görüldüğü bildirildiğine göre dünyada 15-16 milyon diabet retinopatisi bulunmaktadır (1-2,8). Bu da konunun önemini açıklayan diğer bir veridir.

ETYOPATOGENEZ

Retinanın esas olarak prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini etkileyen diabet mikroangiopatisi ve sonuçta ortaya çıkan lezyonların tümü, 2 ana olayın sonucudur:

- I. • Mikrovasküler tıkanma,
- II. Mikrovasküler sızıntı

I. Mikrovasküler Tıkanma: Mikrovasküler tıkanmaya yol açan değişiklikler kısaca şöyle özetlenebilir:

1. Kapiller bazal membran kalınlaşması,
2. Kapiller endotel hücre harabiyeti ve proliferasyonu,
3. Oksijen transportunda bozukluğa yol açan kırmızı kan hücrelerindeki değişiklikler (Eritrosit kümelenme ve mikroviskozite özelliğinin artması, deforme olma özelliklerinin azalması, yitimi hemoglobinlerin yükselmiş se-

viyeleri, 2,3-difosfogliserinlerin etkili düzeylerinin azalması) (1,5,10).

4. Trombositlerin kümelenme ve yapışma özelliklerinin artması, trombojenik prostoglandin derivelerinin artmış sentezi, kan viskozitesinde artışa yol açan plazma protein anomalileri, hızlanmış fibrinojen tüketimi, anti-trombin HPün azalması, Von Willebrand faktörü (VWF)'nin artması, fibrinolizisin azalması (1,5,10).

Bütün bu değişiklikler sonucunda kapillerlerin oklüzyonu ile retinada beslenemeyen iskemik adacıklar oluşur. Netice, retina hipoksisidir. Hipoksiye dokunun cevabı iki türlü olabilir. Birincisi, beslenmeyen bölgeleri kanlandırabilmek amacı ile normalde mevcut olmayan arteriol-venül arası şant damarlar, kollateraller gelişir. Bu, retina hemodinamiğinin anormal gelişmesine yol açarken yine hipoksik retinadan açığa çıktığı düşünülen yeni damar oluşumunu uyarıcı madde, hipoksik retinayı kanlandırabilmek amacı ile yeni damar oluşumunu yani neovaskülarizasyonu başlatır. Böylece proliferatif devreye geçilir (5-13).

II. Mikrovasküler Sızıntı: Mikrovasküler sızıntı adı verilen patolojik olay, damar duvarı permeabilitesinin bozulması olarak kan elementlerini çevresindeki retina dokusuna sızdırmasıdır. Sonuç hemoraji veya ödemdir.

Mikrovasküler sızıntıya yol açan değişiklikler:

1. Perisit hücre kaybı,
2. Endotel hücre harabiyeti,
3. Kan-retina bariyerinin bozulması (İnternal retina ve pigment epiteli),
4. Mikroanevrizma teşekkülü (5-13).

Diabetik retinada kapiller tıkanma ve damar permeabilitesinin bozulmasına yol açan metabolik değişikliğin esas ve patogenezi konusunda değişik teoriler ileri sürülmüştür. Bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar devam etmektedir.

Biokimyasal olarak; mukopolisakkarid, sorbitol, glikojen, glikolizisin artışı, glikoregülasyondaki bozukluk, genetik etkenler (HLA-DR 3-4, immun kompleksler), insüline karşı oluşmuş antikorların etkisi ile kapiller bazal membranın kalınlaşması gibi görüşler henüz kesin açıklığa kavuşmamıştır (1,4,14,15).

* (Prof.Or. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD \ Öğretim Üyesi, İSTANBUL

Retina endotel hücreleri ve perisitler, sorbitol yolu, vitreus fluorometrisi, retina kan akımı, anjiogenesis son yılların en çok üzerinde durulan ve araştırmaların yoğunlaştığı alanlardır (1,13-17).

Retina Endotel Hücreleri ve Perisitler

Retinadaki mikrovasküler bozukluklara yolaçan en önemli histolojik değişikliğin kapiller perisitlerde kayıp ve endotel hücrelerinde proliferasyon olduğu bilinmektedir. Endotel hücresi, perisit ile aynı ana hücreden kaynaklanır ve perisiti de saran bazal membranı oluşturur. Aynı zamanda, endotel hücreleri arasında kan-retina bariyerinden sorumlu olduğu düşünülen sıkı bağlar bulunmaktadır (1,5-7,11). Dolayısı ile kapiller veya prekapiller endotel hücresi, diabetik retinadaki değişikliklerden sorumlu hedef gibi gözükmemektedir. Endotel hücresi, böbrekte olduğu gibi kan dolaşımı ile direkt temas halindedir. Glikoz transportu için insülin gereksinmesi yoktur. Neticede, yüksek glikoz konsantrasyonu ile de direkt temastadır. Bu hücrenin bir kısım zarara uğraması, başlangıç retinopati bulgularından sorumlu olabilir. Daha sonraki değişiklikler, özellikle proliferatif dönem lezyonları sekonder fenomenlerdir. Yani, diabete özel olarak bağımlı olmayan, zarara uğramış retinanın cevabıdır (1,11,17).

Sorbitol Yolu

Aldoz redüktaz (aldose reductase), şeker metabolizmasının polioli yolunu idare eden iki enzimden biridir. Aldoz redüktaz, glikoz ve galaktozu şeker alkollerini sorbitol ve glaktitole (glactitole) çevirir. Diğer bir enzim sorbitol hidrogenaz, sorbitolu fruktoz ve dulcitol (dulcitol)'e dönüştürür. Diabetiklerde bu enzimi ihtiva eden ve glikoz akımı için insüline gereksinme duymayan dokularda aldoz redüktaz fonksiyonları yüksek seviyelerdedir. Polioller hücre membranından geçemez ve hücre içinde birikirler (1,15,16). Önceleri retina endotelindeki sorbitol yolu kanıtlanamamıştır. Son yıllarda Buzney ve Frank, retina perisit hücre kültürleri elde etmeyi başarmışlar ve bu hücrelerde aldoz redüktaz aktivitesini göstermişlerdir (1,10,17). Hücre içi sorbitol birikimi, bir seri şişme, inme olaylarına yol açarak osmotik dengeyi bozmakta ve neticede endotel hücresi harabiyete uğramaktadır (1,15,16). Ayrıca, kültür ortamındaki glikoz konsantrasyonunu değiştirmenin hücre aktivitesine de tesir ettiği gösterilmiştir. Fizyolojik glikoz konsantrasyonu, tek katlı hücre büyümesine yol açarken yüksek (diabetik) konsantrasyonlar hücrelerin aşırı büyümesine ve debris birikimine sebep olmuştur (1,10,17). Yine aynı araştırmacılar, endotel hücre kültürleri de elde etmeyi başarmışlardır. Ancak endotel hücrelerinin

sorbitol birikiminden dolayı zarara uğradığının ispatı gerekmektedir (1,10,16).

Son yıllarda araştırmacılar elde ettikleri kültürlerde, endotel ve perisit hücreleri üzerinde insülin reseptörleri bulmuşlardır. Bu reseptörlerin rollerinin ne olduğu ve sorbitol mekanizması üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir (1,10).

Proliferatif retinopati tip I (insüline bağımlı) diabette neden daha fazla görülüyor? Bu konuda en çok taraftar toplayan iki görüş mevcuttur: 1) Proliferatif retinopati uzun zaman devam eden yüksek kan glikoz seviyelerinin sonucudur. Bu özellik tip 1 diabette daha fazladır. 2) Proliferatif retinopati gençlikte bulunması daha muhtemel olan, retinanın özel bir metabolik durumunun ifadesidir.

Pubertede retinopati riskinin artması, genç kişilerde proliferatif retinopati patogeneğinde, büyüme hormonlarının rolünü düşündürmektedir. Proliferatif retinopatili tip 1 diabetlilerde insüline benzer büyüme faktörü (IGF 1, daha önceleri ismi somatomedin C) yüksek seviyelerde bulunmuştur. İnsülinin A zincirine benzeyen bu polipeptid, büyük ölçüde karaciğerde yapılır ve hipofizin salgıladığı somatotropin büyüme hormonunun etkisi altındadır. Bu hormon, vasküler endotelium da dahil olmak üzere hücrelerin proliferasyon kapasitesini hızlandırmaktadır. Gençlerde rastlanılan florid retinopatiden sorumlu olabilir. Hipofizer ablasyondan sonra proliferatif retinopatinin remisyona uğramasına IGF seviyesinin azalması neden olabilir.

Rand ve arkadaşları, HLA DR 4/0, 3/0, X/X fenotipleri ile proliferatif retinopati arasında ilişki bulmuşlardır. Ancak bu sonuçların yanıltıcı olabileceğine işaret edilmiştir (1,8,10,13).

Vitreus Florometrisi (Fluorometri)

Deneysel çalışmalarda, diabetin kan-retina bariyerini bozduğu gösterilmiş olmasına rağmen Cunha-Vaz ve arkadaşları ile daha sonra Waltmann ve ekibinin geliştirdikleri vitreus florometri çalışmaları, bu konuya açıklık getirmiştir (1,5,7). Vitreus florometri yöntemi, intravenöz flöresein enjeksiyonundan sonra vitreus içine dakikalık flöresein kaçığı miktarını (ng/ml) ölçer. Araştırmacılar, retinopatisi olmayan diabetiklerde, vitreus için flöresein konsantrasyonunun, normal kişilere oranla %50 daha fazla olduğunu göstermişlerdir (1,9,10). Ayrıca, farelerde diabetin insülin veya pankreas adacık hücresi transplantasyonu ile kontrol altına alınmasından sonra, bu kaçık fenomeninin reversibl olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde insanda da tedavi ile hemoglobin A1C düzeylerinin normale dönmesi ile bu reversibilitate doğrulanmıştır (1).

DIABET RETİNOPATİSİNİN ETYOPATOGENEZİ

Vitreus florometri çalışmaları son derece önemlidir ve gelişmektedir. Önceleri, vitreus içi flöresansa retina damarlarından kaçığın sebep olduğu kabul edilirken son yıllarda koroidden pigment epitel aracılığı ile olan sızıntıların da önemli olabileceği düşünülmektedir. Böylece kan-retina bariyerinin sadece retina içi değil pigment epiteli seviyesinde de bozulmuş olabileceği konusu gündeme gelmiştir (1,7). Bu konuda çalışmalar artıp, aletler standardize edildikçe, çeşitli merkezlerin sonuçları birleştikçe etyopatogenez ve tedavi yöntemleri açısından büyük bir aşamaya yol açacaktır.

Retinal Kan Akımı

Retina hemodinamiği, retinopatinin gelişmesinden önemli ölçüde sorumludur. Son yıllarda, eritrosit ve trombositlerde tespit edilen değişikliklerin diabetik kapillerin oklüzyonunda önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (1,5,7,12).

Bu konuda diğer bir ilgi odağı, radyal peripapiller kapiller ağdaki kan dolaşımıdır. Glokomlu gözde, ciddi retinopatli bulgularının gelişmediği görülmüştür. Glokomun bu kapiller ağda atrofiye neden olduğu bilinmektedir. Bu ağ, diabetik retinopatili gözlerde çok belirgindir. Radyal peripapiller kapiller yataktaki artmış kan akımı, proksimal bir şant yolu olarak çalışıp diğer kapiller bölgelerde İzafi hipoperfüzyona götürebilir. Özellikle bu ağın belirgin olduğu anatomik olarak predispoze gözlerde diabete ait spesifik fenomenlerin de birleşmesi ile retinopatinin ortaya çıkışı kolaylaşacaktır (1). Bu yolla ciddi retinopatli gelişebilecek gözlerin tanınmasına yönelik varsayımlar, retina hemodinamiğindeki çalışmaların artması ile açıklık kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rand I. Recent advances In diabetic retinopathy. Am J Med 1981;70:595-602.
2. Dwyer M, Melton II, J, Ballard D, Palumba P, Trautmann J, Chu-Pin C. Incidence of diabetic retinopathy and blindness: a population-based study in Rochester, Minnesota. Diab Care 1985; 8:316-22.
3. Covet C, Genton P, Pointel JP, Louis J, Gross P, Saudax E, Debry G, Drouin P. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. Diab Care 1985; 8:323-8.
4. Bağrıaçık N. Diabetin uzun süreli komplikasyonları. Diabet ve tedavisi, İstanbul: Nurettin Uycan Basım Sanayii, 1988:79-91.
5. Kanski JJ. Retinal vascular disorders. Clinical ophthalmology. Butterworths 1984:11,2-11,12.
6. Duane TD. Diabetic retinopathy. In: Duane TD, Jeager EA, eds. Clinical ophthalmology. Harper-Row Publishers, 1978: 3:30,1-20.
7. Whitelocke R, Black RK, Hamilton AMP. The management of diabetic maculopathy. In: Kanski JJ, Morse PH, eds. Disorders of the vitreus, retina and choroid. Butterworths, 1983:23-41.
8. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets DL. Retinopathy in young-onset diabetic patients. Diab Care 1985; 8:311-5.
9. L'Espérance FA, Jr MD. Diabetic retinopathy. Ophthalmic lasers. Photocoagulation, photoradiation and surgery. 2nd ed. CV Mosby Co 1983: 235-307.
10. Juvenile diabetes foundation international countdown: retinopathy. 1988 Research Progress Report 1988; 9:16-8.
11. Addison DJ, Garner A, Ashton N. The degeneration of intramural pericytes in diabetic retinopathy. Br Med J 1970; 1:264-6.
12. Leopold JH. Capillary shunts In the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes 1963; 12:349.
13. Bloodworth JB JR. Diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 1962; 7:463.
14. Paty A, Berkow J. Studies on diabetic retinopathy. Diabetes 1965; 14:700.
15. Arisoy I. Diabetik anjiyopati ve tedavisi. Türk Diabet Yıllığı. İstanbul: Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayii, 1984: 93-111.
16. Robison WG. The polyol pathway In the retina. XII. International IDF congress 1985. Abst. The polyol pathway and complications of diabetes. Sponsored by Pfizer International Inc.
17. Frank RN, Keirn RJ, Kennedy A and Frank KW. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: Prevention by sorbinil. Sorbinil and aldose reductase inhibition. Annotated bibliography. Department of Professional Information. Pfizer Inc 1985.