

# Diabetik Retinopatinin Tıbbi Tedavisi

Serra KARAÇORLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Son 30 yıldır laser fotokoagulasyon diabetik retinopati tedavisinde hemen hemen tek seçenek olarak kalmıştır. Diabetik Retinopati Çalışması (Diabetic Retinopathy Study, DRS), panretinal laser fotokoagulasyonun proliferatif diabetik retinopatili gözlerde 5 yıl içerisindeki ağır görme kaybı görülme sıklığını % 50 oranında azalttığını bildirmiştir<sup>1</sup>. Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması ise (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, ETDRS), fokal laser fotokoagulasyonun klinik olarak anlamlı makula ödemindeki etkisini ortaya koymuş ve 5 yıl içerisindeki orta derece görme kaybı oranını % 50 azalttığını göstermiştir<sup>2</sup>.

Bu çalışmalar diabetik retinopatinin mevcut tedavisinin esasını oluştururken diabetik retinopatinin oluşmasının veya ilerlemesinin önlenmesi ile ilgili tıbbi tedavi çalışmaları halen devam etmektedir. Çünkü yararlı etkisi tartışılmayan laser fotokoagulasyon tedavisi retinada termal bir hasar oluşturmakta ve kontrast hassasiyeti ile gece görmeyi bozmaktadır. Ayrıca laser tedavisi daha çok retinada morfolojik ve fonksiyonel bozuklukların geliştiği diabetik retinopatinin ileri safhalarında kullanılmaktadır.

İdeal olan hastalığın çok erken dönemlerinde retina değişikliklerine neden olan mekanizmalarla ilişkiye girerek bu nedenleri ortadan kaldıran tıbbi tedavinin bulunmasıdır. Bu amaçla diabette meydana gelen metabolik ve hemoatolojik bozuklukları düzenlemeye yönelik tedavilerin retinopati üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur.

## SORBİTOL YOLU VE

### ALDOZ REDUKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

1959 yılında Van Heyningen diabetik fare lensinde sorbitolun fazla miktarda bulunduğunu göstermiştir<sup>3</sup>. Böylece osmotik stres teorisi geliştirilmiştir. Hiperglisemide aldoz reduktaz enzimi uyarılmakta ve glukozdan sorbitol oluşmaktadır. Sorbitol dehidrogenaz inhibisyonu nedeniyle sorbitol fruktoza dönüşmemekte ve toksik olan sorbitol hücre içinde birikmektedir.

Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada insan lensinde polyol dehidrogenaz/aldoz reduktaz oranının çok daha yüksek olduğu gösterilmiş ve insanlarda diabet komplikasyonlarını başlatan esas faktörün osmotik hasar olamayacağı sonucuna varılmıştır.

Osmotik stres teorisi hakkındaki kuşkulara rağmen, aldoz reduktaz inhibitörleri (ADI) ile ilgili bazı klinik çalışmalarda yararları gösterilmiştir. Klinikte incelenen 9 aldoz reduktaz inhibitörü mevcuttur, bunlar tolrestat, ponalrestat, zenarestat, epalrestat, sorbinil, zopolrestat, symmetristat ve ADN138 dir. Aldoza reduktaz inhibitörlerinin etki spektrumu aldoz reduktaz inhibisyonu ile sınırlı değildir. Bunların sinir ileti hızı, kan akımı ve vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiştir<sup>4</sup>.

1994 yılında yayınlanan ve 6 ay takip edilen 31 diabetik retinopatili hastayı içeren randomize bir **tolrestat** çalışmasında floresein anjiyografideki fokal lezyonlardan sızıntının azaldığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. **Sorbinil** ile yapılan uzun süreli ve kapsamlı bir çalışmada (Sorbinil Retinopathy Trial Research Group) da yeni mikroanevrizma oluşması hafifçe azalmış görünmektedir<sup>6</sup>. Ancak tüm aldoz reduktaz inhibitörleri olumsuz bir komplikasyon profiline sahiptir ve kuşkuyla faydaları da göz önüne alındığında kullanımlarını savunmak güç olmaktadır.

## ANTIAGREGAN TEDAVİ

Diabetik hastalarda trombotik eğilime yol açan değişiklikler, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile tromboksan A2 ve endotelial hücre faktörü VIII yapımının artması, endotelial prostasiklin yapımının ve plazminojen aktivatörlerinin azalması olarak sayılabilir. Bu bozukluklar, mikrotrombus oluşması şeklinde kapiller tıkanıklığa yatkınlığı arttırmaktadır<sup>7</sup>.

**Aspirin** trombositlerin agregasyonunu inhibe eder. Aspirin ve mikrotrombus oluşumundan kaynaklanan küçük kapiller oklüzyonların azaltılmasına yönelik diğer ajanlar geniş kapsamlı klinik çalışmalarda test edilmiştir. DAMAD çalışması (Dipyridamole, Aspirin, Microangiopathy of Diabetes) 1989 yılında yayınlanmıştır. Bu çok merkezli randomize çalışmada erken diabetik

retinopatili hastalarda aspirinin tek başına veya dipiridamol ile birlikte etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Nonproliferatif diabetik retinopatili toplam 475 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Aspirin dozu günde 1 gram, dipiridamol dozu günde 25 mg'dır. Floresein anjiyografi ile yapılan takiplerde plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık mikroanevrizma artışının tedavi grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır. İstatistiksel anlamlı sonuçlara rağmen mikroanevrizma mutlak sayısında küçük değişiklikler olması nedeniyle aspirini diabetik retinopati tedavisi için önermek mümkün değildir. Ancak aspirinin makrovasküler hastalıklardaki diğer yararları da göz önüne alındığında bu sonuçlar tedaviyi destekleyici olarak kabul edilmiştir. Aspirin bugün için diabetik hastalarda geniş oranda kullanılmaktadır<sup>8</sup>.

Aspirin ETDRS çalışmasında da test edilmiştir. Hafif-ağır nonproliferatif veya erken proliferatif diabetik retinopatili toplam 3711 hasta, aspirin (günde 650 mg) veya plasebo şeklinde randomize edilmiştir. Aspirin yüksek risk proliferatif diabetik retinopatinin gelişmesini veya görme kaybı riskini engellememiş, ancak vitreus hemorajisi riskini de arttırmamıştır<sup>9</sup>.

**Tiklopidin hidroklorid** trombositleri inhibe etme özelliğine sahip terapötik bir ajandır. Ticlopidine MicroAngiopathy of Diabetes Study (TIMAD) 1990 yılında yayınlanmıştır. Bu çok merkezli, çift kör, randomize, kontrollü çalışmada erken diabetik retinopatili 435 hasta her yıl floresein anjiyografileri çekilerek 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Mikroanevrizma artışı plasebo grubunda, tiklopidin grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca insülin tedavisindeki diabetiklerde yeni damar oluşumu tiklopidin grubunda daha az görülmüştür. Ancak önemli yan etkileri söz konusudur, iki hastada ağır nötropeni gelişmiştir ve bu nedenle geniş bir kullanım bulamamıştır<sup>10</sup>.

## HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Diabetik retinopatinin tıbbi tedavisi ile ilgili en başarılı sonuçlar antidiabetik ve antihipertansif tedavileri araştıran geniş kapsamlı çalışmalarda elde edilmiştir. DCCT (Diabetic Control and Complications Trial) sıkı kan glukoz kontrolü ile tip 1 diabetin mevcut rutin tedavisini karşılaştırmıştır. Dokuz yıllık takip sonunda sıkı kontrol grubunda diabetik retinopatinin ilerlemesinin % 76 oranında azaldığı görülmüştür<sup>11</sup>. Bu sonuç, tip 1 diabetiklerde sıkı glisemik kontrolün önemini açığa çıkarmış ve aynı zamanda hipergliseminin, diabetes mellitustaki hedef organ hasarının esas etyolojisi olduğu iddiasını desteklemiştir<sup>12</sup>. Ne yazık ki tam bir glisemi kontrolünün elde edilmesi birçok hastada oldukça zordur. Ayrıca bu grupta hipoglisemi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>13</sup>.

DCCT'yi takiben tip 2 diabetlilerde de sıkı glukoz kontrolü ile diabetik komplikasyonlarda benzer sonuçlar alınacağı şeklinde bir umut doğmuştur. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tip 2 diabetlilerdeki sıkı glisemi kontrolünü araştırmıştır.

Klorpropamid, glibenklamid veya insülin ile yoğun tedavi edilen hastalar 10 yıllık takip sonunda standart tedavi grubundakiler ile karşılaştırılmış ve fotokoagülasyon oranları ile retinopatinin ilerlemesinde anlamlı, ancak küçük bir azalma tespit edilmiştir<sup>14</sup>. Tip 2 diabetli hastalar, tip 1 diabetlilere göre sıkı glukoz kontrolünden daha az yarar sağlamaktadır.

## HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Literatürde sistemik hipertansiyon ile retinal eksudasyon, hemoraji ve makulopati arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur<sup>15</sup>. Retinal hiperperfüzyonun diabetik retinal mikrosirkülasyondaki hasarın başlamasında önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Retina damarlarında otoregülasyon mevcuttur ve normal kişilerde çok farklı sistemik pefüzyon basınçlarında optimal akım hızlarının muhafazası mümkün olmaktadır. Diabetik hastalarda retina dolaşımının otoregülasyonu bozulmuştur ve sistemik kan basıncına proporsiyonal olan retina akım hızı artmıştır. Hipertansiyon, hiperglisemi ve hamilelikte retina kan akımı artmakta ve diabetik retinopati ağırlaşmaktadır. Buna karşılık karotis arter stenozu ve yüksek göziçi basıncı gibi retina kan akımını azaltan durumlar diabetik retinopatiye karşı korumaktadır<sup>7</sup>.

UKPDS çalışmasında 1148 hipertansiyonlu hasta ya da bir betabloker ya da anjiyotensin konvertan enzim ile sıkı kan basıncı kontrolüne alınmış veya daha az sıkı bir kontrole tabi tutulmuştur. Sıkı kontrol grubunda 9 yıl sonunda görme keskinliğinde 3 veya daha fazla ETDRS sırası azalma riski % 47, fotokoagülasyon oranı ise % 35 oranında azalmıştır, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır<sup>16</sup>.

1998 yılında yayınlanan EUCLID çalışması normotansif tip I diabetli hastalarda ACE inhibitörlerinin (lisinopril) etkisini araştırmıştır. İki yıl sonunda ACE inhibitör grubunda retinopati ilerlemesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>17</sup>.

Hipertansif tip II diabetiklerde sıkı kan basıncı kontrolünün büyük yararlarını gösteren UKPDS'de ACE inhibitörleri betablokelerle üstün bulunmamıştır<sup>16</sup>. HOPE çalışması ise (The Heart Outcomes Protection Evaluation Study) kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk taşıyan 55 yaşın üzerinde 9500 hastayı kapsamakta ve ACE inhibisyonunun spesifik etkisini desteklemektedir<sup>18</sup>. Çalışma 4 yılda sonlandırılmıştır, çünkü bir ACE inhibitörü olan Ramiprilin plaseboya üstünlüğü aşikar olarak elde edilmiştir. ACE inhibitör tedavisi ile mortalitede % 20'nin üzerinde bir azalma olmaktadır. Çalışma diabetik retinopati üzerindeki etkiyi araştırmaya yönelik değildir, ancak Ramipril grubunda laser tedavisi gerektiren olgu sayısında azalma saptanmıştır.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri hipertansiyon tedavisinde yeni bir ilaç sınıfıdır. Bunların kullanılması ile ACE inhibitörlerindeki öksürük gibi rahatsız edici yan etki oranı azalmıştır, çünkü bradikinin sistemi anjiyotensin II blokajından etkilenmemektedir. Spesifik anjiyotensin II blokajının potansiyel bir yararı da bu ajanların in vitro

olarak gösterilmiş antianjiyojenik ekisidir<sup>19</sup>. Diabetik retinopatili hastalarda anjiyotensin II blokajını araştıran büyük bir randomize kontrollu çalışma devam etmektedir (DIRECT Çalışması).

### HİPERKOLESTEROL TEDAVİSİ

Temel araştırmalar okside LDL kolesterolun retina endotel hücrelerine toksik olduğunu ileri sürmektedir. Statinler hepatik kolesterol sentezini inhibe ederek plazma LDL-kolesterol konsantrasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca makrofaq kolesterol sentezini değiştirmekte, PDGF'e (platelet-derived-growth-factor) bağlı DNA sentezini inhibe etmekte, kan akımını kolaylaştırmakta, hem eritrosit hem de trombosit membranlarındaki kolesterol miktarını azaltarak trombus oluşmasını engellemekte ve kan basıncı ile homosistein düzeylerini düşürmektedir<sup>20</sup>.

Statinlerin kullanımı kardiovasküler tedavi çalışmaları ile yönlenmekle birlikte retinal eksudasyon ile temel kolesterol düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>20</sup>. Bazı öncü çalışmalarda kolesterol azaltıcı tedavi ile makuler eksudasyonun gerilediği veya stabilize olduğu ortaya konmuştur, ancak ileri diabetik makula hastalıklarında görme keskinliğinde değişme olmamıştır. Eksudatif diabetik makulopatili hastalarda pravastin ile ilgili daha yeni ve kontrolsuz bir çalışmada incelenen 6 hastada retinopatide 1 yıl içerisinde iyileşme tespit edilmiş ve bu terapötik yaklaşım yeniden gündeme gelmiştir<sup>21</sup>.

Halen diabetik retinopatinin seyrini statin tedavisinden önce ve sonra detaylı retina fotoğrafları ile takip eden iki büyük randomize çalışma devam etmektedir (FIELD ve ASPEN çalışmaları).

### ENDOKRİNOLOJİK MEKANİZMALARLA FARMAKOLOJİK ETKİLEŐİM

ETDRS'nin yayınlanmasından ve argon laser fotokoagülasyonun yaygın kabul görmesinden önce proliferatif diabetik retinopatinin tedavisinde hipofiz ablasyonu bir tedavi seçeneğiydi. Bu tedavi, genç bir diabetik kadında hipofiz bezinin postpartum infarktından sonra proliferatif diabetik retinopatinin gerilemesi nedeniyle kabul görmüştü<sup>22</sup>. 1970'lerde hipofiz ablasyonu yaygınlaşmış ve birçok kontrolsuz çalışma yayınlanmıştır.

Daha sonra çalışmalar retina iskemisine cevap olarak retina dokusundan salınan anjiyojenik büyüme faktörleri üzerinde odaklanmıştır. Tanımlanmış lokal retinal anjiyojenik büyüme faktörleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF 1) ve PDGF'tir.

Büyüme hormonu ve IGF1 etkisinin doğal inhibitörü somatostatindir. Somatostatin nöroendokrin dokular ve gastrointestinal sistem tarafından oluşturulur ve TSH, prolaktin, glukagon, insülin ve pankreatik ekzokrin fonksiyona karşı etkileri içeren geniş bir inhibitör yelpazeye sahiptir. Ayrıca direkt antiproliferatif etkisi de mevcuttur.

Oktreotid bir somatostatin analogudur, yarı ömrü 90 dakikadır, 8 saatlik bir etkisi söz konusudur ve subkutan enjeksiyon ile verilmektedir. Büyüme hormonu sekresyonunun inhibisyonunda somatostatinden 20 kez daha güçlüdür<sup>20</sup> ve akromegalinin tedavisindeki kullanımı iyi bilinmektedir.

Bir çalışmada ağır nonproliferatif diabetik retinopati veya erken proliferatif diabetik retinopatili toplam 22 hasta ya konvansiyonel diabet tedavisine veya ilave olarak subkutan enjekte edilen Oktreotid grubuna randomize edilmiştir. Oktreotid grubunda bir hastaya panretinal fotokoagülasyon gerekirken, diğer grupta 9 gözde fotokoagülasyon uygulanmıştır<sup>23</sup>. Ancak gastroentestinal başta olmak üzere önemli yan etkileri söz konusudur.

Lanreotide ve Sandostatin gibi uzun etkili somatostatin analoglarının kullanıma girmesiyle bu tedavi yöntemi daha uygulanabilir hale gelmiştir ve randomize çalışmalar planlanmaktadır.

Daha yeni olarak büyüme hormonu reseptör antagonistleri (GHRA) geliştirilmiştir. Bunlardan birisi olan pegvisomant insan büyüme hormonu reseptörlerine geri dönüşümlü olarak bağlanmakta ve dolaşan IGF1 düzeyi azalmaktadır. Kontrolsuz bir çalışma proliferatif diabetik retinopatili hastalarda yapılmıştır. Hiçbir hastada retinopati gerilemezken, 16 hastada ilerleme olmamış, 9 hastada ise retinopatinin ağırlık derecesi artmıştır<sup>24</sup>.

### VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE PROTEİN KİNAZ C ENZİM İNHİBİSYONU

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) bir glikopeptiddir ve eksudatif ve proliferatif diabetik retinopatinin oluşmasında anahtar bir büyüme faktörü olarak tanımlanmaktadır<sup>25</sup>.

Protein kinaz C (PKC) birçok izoenzim içeren bir ailedir, bunlar fosfat gruplarını proteinlere ekler ve böylece anahtar metabolik enzimleri aktive eder. Retinadaki VEGF reseptör uyarısı PKC beta I ve II izoformları aracılığıyla olur. Bunların bağımsız uyarılmasıyla diabetiklerde permeabilite, koagülasyon ve kan akımı gibi birçok vasküler fonksiyon değişikliğe uğrar.

PKC'nin ilk inhibitörleri (H7 ve Staurosporine) tüm PKC izoformlarını (A, B ve C) bloke ettiğinden klinik yararı kısıtlıdır. PKC beta izoformlarının spesifik bir inhibitörü olan ve oral olarak alınabilen LY333531'in bulunması yeni bir araştırma alanı yaratmıştır. İlk deneysel çalışmalarda bu maddenin retina kan akımı, glomerüler filtrasyon oranı ve albuminüri gibi diabete bağlı birçok bozukluğu geri döndürebildiği<sup>26</sup> ve deney hayvanlarında VEGF'e bağlı retinal permeabiliteyi engellediği<sup>27</sup> gösterilmiştir. Bir başka çalışmada antianjiyojenik özelliği gösterilmiştir, PKC II beta izoform inhibisyonu ile VEGF'e bağlı endotelyal hücre proliferasyonu azalmaktadır<sup>28</sup>. PKC sisteminin bu spesifik inhibitörü diabetik mikrovasküler hastalık ve özellikle diabetik retinopati tedavisine yönelik ilk spesifik oral

medikasyonu sunmaktadır. Geniş bir randomize klinik çalışmada diabetik retinopatinin doğal seyrini değiştirmesi veya laser tedavisine yardımcı bir ajan olarak kullanılması açısından araştırılmaktadır.

### GLİKOZİLLENME

Hiperglisemide glukoz nonenzimatik olarak proteinlerle birleşmekte ve oluşan ketoaminler bir sürü nonenzimatik reaksiyon serisinden geçerek "advanced glycosylation end products" (AGEs) meydana getirmektedir. AGEs hücre ve dokularda, büyüme faktörlerinin uyarılması, ekstraselüler matrisinde birikme, vazoregulator disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümü gibi birçok anormal cevaba yol açar. Oldukça detaylı bir çalışmada diabet komplikasyonlarının gelişmesinde glikozillenmiş proteinin rolüne işaret edilmiş ve glikozillenmenin inhibisyonu ile bu etkinin geri döndürülmesine yönelik farmakolojik yaklaşımlar tanımlanmıştır<sup>29</sup>.

AGE oluşumunun inhibe edecek yeni bileşikler halen araştırılmaktadır.

### OKSİDASYON

Serbest radikaller oksijenin stabil olmayan türevleridir. Oksidatif yük arttığında protein, nukleik asit ve lipidlerin serbest radikallerle oluşan hasarı artmaktadır<sup>30</sup>.

Proliferatif diabetik retinopati nedeniyle vitrektomi yapılan hastalardan elde edilen örneklerde serbest radikal oluşması artmakta ve antioksidan aktivite azalmaktadır<sup>31</sup>.

Antioksidanlarla ilgili klinik çalışmalar ise ne yazık ki hayal kırıcı olmuştur. Bu yaklaşımla ilgili en kapsamlı çalışma HOPE çalışmasıdır. 55 yaşın üzerinde 3577 diabetik hasta günlük 400 IU E vitamini veya plasebo şeklinde randomize edilerek 4.5 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada E vitamini desteği ile retinopati açısından ek bir yarar elde edilmemiştir<sup>18</sup>.

### KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler intraoküler inflamasyonu azaltır ve konsantrasyona bağlı olarak hücre proliferasyonunu baskılar. Yeni klinik ve deneysel çalışmalar intravitreal enjekte edilen triamsinolon asetonidin neovasküler, ödematöz ve inflamatuvar hastalıklarda bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Gözün sadece % 0.01'lik bir hacmi olduğu düşünüldüğünde intraoküler hastalıkların oral yerine intravitreal yolla tedavisi daha mantıklı görünmektedir.

Birçok deneysel çalışmada intravitreal yolla verilen triamsinolon asetonidin neovasküler ve fibroproliferatif cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>32,33</sup>. İntravitreal steroidlerin fotokoagülasyona rağmen gerilemeyen inatçı diabetik makula ödemi başarılı bir şekilde tedavi ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>34</sup>. Bir diğer çalışmada difüz diabetik makula ödemi olgularında intravitreal triamsinolon enjeksiyonu ile görme keskinliğinin % 81 oranında arttığı bildirilmektedir<sup>35</sup>.

Ancak bu tedavi yöntemi ile ilgili bazı komplikasyonlar da söz konusudur. En sık bildirilen göziçi basınç yüksekliğidir. Bir çalışmada olguların yarısında göziçi basıncının 21 mmHg'nın üzerine çıktığı, ancak medikal tedavi ile gerilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan doz genellikle uygulanan 4 mg yerine 25 mg'dır<sup>36</sup>.

Tek bir enjeksiyondan sonra triamsinolon asetonidin yarı ömrünün nonvitrektomize gözde yaklaşık 19 gün olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada 3 ay süre ile gözde ölçülebilir konsantrasyonda kalmıştır<sup>37</sup>.

Halen devam etmekte olan prospektif çok merkezli ISIS (Intravitreal Steroid Injection Study) çalışmasında santral retina ven kök ve dal tıkanıklıkları, postoperatuar kistoid makula ödemi, jukstafoveal telenjektazi ve pigment epitel dekolmanı olan koroidal neovasküler membranlar ile birlikte diabetik makula ödeminde de intravitreal triamsinolon asetonidin etkisi araştırılmaktadır.

### SONUÇ

Diabetik retinopatinin seyrini etkileyebilecek spesifik tıbbi tedavilerle ilgili çalışmalar ne yazık ki henüz tam olarak başarıya ulaşmamıştır. Bugünkü diabet pratiğinde en önemli nokta mükemmel metabolik kontrolün sağlanması, kan basıncı ve lipidler açısından önerilen hedeflere ulaşmak ve laser tedavisidir. ACE inhibitörleri, statinler ve aspirin tedavisinin antidiabetik ajanlara eklenmesi bunu kolaylaştıracaktır.

Diabetik retinopatinin gelişmesinde büyüme faktörlerinin öneminin anlaşılması tedavi hedefine yeni bir yön vermiştir. VEGF etkisini azaltan bir PKC beta inhibitörünün bulunması yeni bir klinik programın gelişmesine yol açmıştır, preproliferatif ve diabetik makulopati ile ilgili ilk kontrollü çalışmalar çok yakın bir gelecekte beklenmektedir. Bunun yanında, oktreotidin uzun etkili analogları, büyüme hormonu antagonistleri ve büyüme hormonu reseptör blokerleri, yeni glikozillenme inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ile statinler diabetik retinopatinin tek veya multiple yeni spesifik tedavisinin müjdesini verebilir. İntravitreal steroidler ile ilgili randomize çalışmalar da çok yakında bu yaklaşım açısından belirleyici olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Diabetic Retinopathy Study Research Group : Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. Am J Ophthalmol, 1976; 81:383-396.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group: ETDRS report number 1. Arch Ophthalmol, 1985; 103:1796-1806.
3. Van Heyningen R : Formation of polyols by the lens of the rat with sugar cataract. Nature, 1959; 184: 194-195.
4. Crabbe MJ, Goode D: Aldose reductase: A window to the treatment of diabetic complications ? Prog Retin Eye Res, 1998; 17: 313-383.
5. Van Gerven JM: Effect of aldose reductase inhibition with tolrestat on diabetic retinopathy in a six months double blind trial. DOC ophthalmol, 1994; 87: 355-365.

6. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group : A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108: 1234-1244.
7. Archer DB: Bowman Lecture 1998. Diabetic Retinopathy : some cellular, molecular and therapeutic considerations. *Eye*, 1999; 13: 497-523.
8. The DAMAD Study Group : Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes*, 1989; 38: 491-498.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : Effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*, 1991; 98: 757-765.
10. The TIMAD Study Group : Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108: 1577-1583.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*, 1995; 102: 647-661.
12. Dodson PM, Kritzinger EE: Medical cardiovascular treatment trials: relevant to medical ophthalmology in 1997?. *Eye*, 1997; 11: 3-11.
13. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*, 1991; 90: 450-459.
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Mathews DR, Manley SE, Cull CA: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405-412.
15. Dodson PM, Gibson JM : Long-term follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye*, 1991; 5: 699-703.
16. Adler AI: Association of systolic blood pressure with microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 412-419.
17. The EUCLID Study Group : Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 1997; 349: 1787-1792.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators : Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000; 355: 253-259.
19. Unger T, Azizi M, Belz G : Blocking the tissue renin-angiotensin system: the future cornerstone of therapy. *J Hum Hypertens*, 2000; 14: S23-S31.
20. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM : Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*, 1996; 348:1079-1082.
21. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi Y, Robertson C, Drexler N : The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:385-391.
22. Poulsen J : Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmond's disease. *Diabetes*, 1953; 2:7-12.
23. Grant MB : The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care*, 2000;23:504-509.
24. Luetke BLG, Boehm BO, Lang GK : Influence of a Somatostatin analogue on the course of persisting proliferative diabetic retinopathy after laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39: 3100.
25. Toentino MJ, Miller YW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzitefanou K, Ferrara N, Adamis AP : Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 1996; 103: 1820-1828.
26. Ishii H : Amelioration of vascular disfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*, 1996; 272: 728-731.
27. Aiello LP : Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*, 1997; 46: 1473-1480.
28. Danis RP, Bigaman DP, Irousek M, et al.: Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKCbeta inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39: 171-179.
29. Stitt AW : Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age-related eye disease. *Br J Ophthalmol*, 2001; 85: 746-753.
30. Baynes JW, Thorpe SR : Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999; 48: 1-9.
31. Verdejo C : Lipid peroxidation in proliferative vitreoretinopathies. *Eye*, 1999; 13: 183-188.
32. Tano Y, Sugita G, Abrams G, et al.: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 1980; 90: 818-816.
33. Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, et al.: Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*, 1996; 103: 2099-2104.
34. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002; 109: 920-927.
35. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring R : Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121: 57-61.
36. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R : Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*, 2003; 87: 24-27.
37. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al.: Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*, 2003; 110: 681-686.