

Diabetik Makula Ödemi: Oluş Mekanizmaları

Diabetic Macular Edema: The Formation Mechanisms

Sibel KADAYIFÇILAR¹

1- M.D. Professor, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
KADAYIFÇILAR S.,
sibelkadayifcilar@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 22.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 28.06.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:32-36

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Sibel KADAYIFÇILAR
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 305 17 77
E-Mail: sibelkadayifcilar@yahoo.com

ÖZ

Diabetik makula ödemi (DMÖ) diabetes mellitusun (DM) başta gelen komplikasyonlarından biri olup görme kaybı ve körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir. Tüm DM olgularının %25'inde DMÖ gelişebilmektedir. Önümüzdeki 20 yılda dünya çapında 360 milyon kişinin diabet ve komplikasyonlarından muzdarip olacağı öngörülmektedir. DMÖ patogenezinin anlaşılması bu komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, makula ödemi, patogenez.

SUMMARY

Diabetic macular edema (DME) is one of the main complications of diabetes mellitus (DM), and it is one of the main reasons for the visual loss and blindness in diabetes. In 50% of patients with DM, DME can be observed. It is predicted that in next twenty years 360 million people worldwide will suffer from diabetes and its complications. Insight into etiopathogenesis of DME is important in the development of new agents for the prevention and treatment of this complication.

Key Words: Diabetes mellitus, macular edema, pathogenesis.

GİRİŞ

Diabetik Makula Ödemi (DMÖ), diabetik retinopati (DR) olgularında görme kaybının en sık nedenidir. Tip 1 DM olgularında da görülmesine rağmen tip 2 de daha çok görülür.¹ Çeşitli çalışmalarda prevalansı %6.8 ile 12.3 arasında değişmekte ve prevalans diabetin süresi ile artmaktadır.²

Makula ödemi makula bölgesinde retina içinde ya da altında sıvı birikimi ile karakterizedir. Spektral domain optik koherens tomografi (OKT) yöntemi ile retinanın tabakaları detaylı olarak incelenebilmekte ve retina kalınlığındaki artış ölçülebilmektedir. Diabetik makula ödemli bir olguda başlıca OKT bulguları kalınlık artışı, intraretinal kistler ve subretinal sıvı olarak özetlenebilir. Bu bulguların aynı mekanizma ile gelişip gelişmediği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Makulada kalınlaşmaya yol açan sıvı birikimi olarak da tanımlayabileceğimiz makula ödemi hücre içi (sitotoksik) ya da hücre dışı (vazojenik) olarak gelişebilir. Hücre içi ödem hücrelerde şişmeye yol açarken, hücre dışı ödemin başlıca etkisi hücrelerin kompresyona maruz kalmasıdır. Ödemin ağırlıklı olarak makulada görülmesi makulanın iskemik ve oksidatif strese daha duyarlı olması ve anatomik özellikleri ile açıklanmaktadır.³ Anatomik olarak makulada hücre yoğunluğu fazladır, metabolik aktivite yüksektir, Henle lif tabakası yanlara doğrudur, merkezde damarsız bir alan vardır, burada ekstrasselüler sıvı yalnızca retina pigment epitel (RPE) aracılığı ile uzaklaştırılabilmektedir. Müller hücreleri makulada yoğundur ve hücrelerarası bağlantılar gevşektir.

Diabet başta retinal damarlar ve koroid, glial hücreler ve nöronal hücreler olmak üzere retinanın tüm hücrelerini etkiler. Retinal hücrelerin yanı sıra damarlar, kan retina bariyeri (KRB), hipoksi durumu, glial aktivasyon ve nöronal hücre ölümü de DMÖ patofizyolojisinde yer alır. Bu karmaşık patolojik durumda rol alan pek çok faktör vardır.⁴ KRBnin bozulması ve VEGF, protein kinaz C, histamin, angiotensin II gibi vazoaktif faktörlerin yanında vitreoretinal ara yüzey ve genetik özellikler de rol oynamaktadır. Patogenezde ilk basamak iç KRBnin yıkımıdır. Bu durum hipoksi, iske mi, serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar medyatörler aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Vitreus değişiklikleri ile birlikte Müller hücreleri, perisitler ve glial hücrelerin disfonksiyonu DMÖ patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Sistemik faktörler arasında da hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve kolesterol yüksekliği yer almaktadır.

Retina vücudun diğer kısmından retinal bariyerler ile ayrılmıştır. İç ve dış olmak üzere iki adet KRB mevcuttur. İç KRBnin kaynağı retinal damarlardır. Endotel hücrelerinin sıkı bağlantıları, perisitler, astrositler ve uzamış retinal Müller hücreleri retinal damarlar ve kapillerler etrafında adeta bir zarf oluştururlar. Dış KRB ise RPE ve dış limitan membrandan oluşur. RPE sıkı bağlantılar gösteren tek tabakalı epitel hücrelerinden meydana gelir. İç ve dış KRB hasarı iç ve dış pleksiform tabakada olmak üzere intraretinal ve subretinal sıvı birikimi ile sonuçlanır. KRB yıkımı pek çok faktöre bağlı olup sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit kaybı, endotel hücre kaybı, retina damar lökostazi, veziküler iletinin artması, retina damar endotel ve RPE hücrelerinin yüzey

geçirgenliğinin artması, ileri glikalizasyon son ürünlerinin (AGE) reseptör aktivasyonu, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörün azalması, VEGF, protein kinaz C, histamin, matriks metalloproteinazlar, angiotensin II, platelet kaynaklı büyüme faktörü gibi vazoaktif faktörler ve vitreoretinal traksiyon bunların başlıcalarıdır. Perisit kaybı KRB yıkımında en erken bulgudur. Perisitler mezenkim kaynaklı kontraktıl hücreler olup endotel hücreleri ile PDGF, TGF β , VEGF, angiopoietin 1 ve 2 gibi moleküller aracılığı ile parakrin iletişim halindedir. Perisit kaybı AGE, poliyol yolağı ve oksidatif strese bağlı apoptozis ile gerçekleşir. KRBnde önemli rol oynayan sıkı bağlantılar hücrelerarası solüt akımına biyolojik ve mekanik engel oluştururlar ancak besinler ve atıklar hücre aracılığı ile yani transsellüler olarak geçebilirler. Sıkı bağlantı kompleksinde protein yapıda okkludin, triselluin, klau-dinler ve kavşak adezyon molekülleri yer almaktadır. Kavşağın sitoplazmik tarafında yer alan membran ilişkili guanilat künaz homologları (MAGUK) ailesinden zonula okkludens okkudin ile etkileşerek sıkı bağlantıya katkı sağlamaktadır.⁵ Endotel hasarı ise lökosit adezyonu sonucu gerçekleşir.

Dış KRB'de ise başlıca eleman RPE olup bu epitel hücrelerindeki iyon ve su kanalları suyu retinadan koroide doğru aktif olarak pompalarlar. Normal durumda sıvının yönü subretinal aralıktan koroide doğrudur. Sıvı akışı osmolitlerin akışı ile beraberdir ki bunların başında potasyum (K⁺) gelir. Ağırlıklı olarak Müller hücrelerinde olmakla birlikte RPE hücrelerinde de bulunan akuaporin-4 bir su kanalı olup hücreye su girişine izin verir. İske mi ya da inflamasyon durumunda akuaporin-4 düzeyleri artarak daha fazla sıvının hücrelere girmesine neden olur. Retinal mikrodolaşımında iske mi/hipoksi perivasküler Müller hücre uç kısımlarında ve RPE hücrelerinde K⁺ kanallarında azalmaya yol açarak suyun iç retinadan kana geçişini azaltır. Hücre içinde K⁺ birikmesi ozmotik olarak kandan hücre içine su akışını arttırır, bu da hücrenin şişmesine, ödeme ne en sonunda da kist oluşumuna yol açar.⁶ Son yıllarda dış limitan membranın üçüncü bariyeri oluşturduğu düşünülmektedir. Bu membran Müller hücreleri ile fotoreseptörler arasında bir bağlantı bölgesidir. OKTde ince bir çizgi halinde görülen bu bölge aslında bir membran olmayıp retina Müller hücrelerinin apeksleri ile fotoreseptörler arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Sıkı bağlantı proteinleri olan okkludin ve zonula okkludens 1 kimyasal olarak bu bölgede gösterilmiştir.⁷

Sağlıklı retinada hidroiyonik drenaj mekanizmalarına bakıldığında intrasellüler sıvının Müller hücrelerinde biriktiği görülmüştür. Sağlıklı retinada Müller hücresi ganglion hücrelerinden RPE'ye uzanır. Normal retinada sıvı vitreus, damarlar ve koroidden gelir, RPE ve Müller tarafından uzaklaştırılır. Sıvı girişinde artış (sızıntı) ya da çıkışında azalma olduğunda denge bozularak ödem meydana gelir.^{8,9} Sıvı sızıntısı birden çok mekanizmayla ortaya çıkabilir: Mikroanevrizmalar, anormal kapillerler, perisit örtüsünün azalması, sıkı bağlantıların açılması, endotel hücre disfonksiyonu ve lökosit adezyonu gibi mikrovasküler değişikliklerin yanı sıra vasküler inflamasyon da mikrotrombozlara, mikroanevrizmalar ve nöronal damarlardan sızıntıya yol açabilir. Sızıntı dış KRB yıkımı sonrası da ortaya çıkabilir. Sıkı bağlantılarda okkludin kaybı açık bir retinal damar sızıntısı olmadan da dış retinal anjiyografide diffüz makula ödemeine yol açabilir.^{10,11} RPE sıkı bağlantılarıdaki değişiklikler hem diabetik sıçanlarda hem de diabetik insan dokularında herhangi mikroanjiopatik bir değişiklik görülmeden saptanmıştır.¹²

Son yıllarda üzerinde pek çok araştırma yapılan Müller hücreleri retinada iletişimi sağlayan hücrelerdir. Retinada sıvı transferini Müller hücreleri sağlar. Bu hücrelerin bozukluğu KRB yıkımı olmadan da makula ödemeine neden olabilir. KRB yıkımı da Müller hücrelerindeki su ve iyon kanallarındaki ve bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler ile ilişkilidir. Su ve diğer solütlerin hareketi hücre içi ve hücreler arası mekanizmalarla sıkı kontrol altında tutulur. Ancak diabetik retinada su ve iyon kanallarının (özellikle Kir 4.1, akuaporin 1, akuaporin 4 ve akuaporin 9) ekspresyonu ve yeri değişir. Bu kanallar normalde damarlar etrafında yerleşim gösterirlerken, diabette hücrenin apekslerine doğru giderek sıvının dış retinada birikmesini artırır.¹³

DMÖde sıvı dengesinin bozulma mekanizmaları başlıca aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Retinal damarlardan sızıntı: Bariyer yıkımı, anormal damarlar (mikroanevrizmalar, yeni damarlar): Sıvı girişi artar
- Subretinal sıvı: Dış KRB yıkımı, RPE disfonksiyonu: Sıvı girişi artar, subretinal sıvı çıkışı azalır
- Retinal Müller hücre disfonksiyonu ve /veya kaybı: Retinal sıvı çıkışı azalır
- Hücre hasarı, iskemi: Hücre içi ödem
- Traksiyon: Mekanik stres

KRB yıkımında Starling yasası geçerlidir. Normal durumda retina kalınlığında artış görülmezken retina bariyer yıkımında sızıntı ve kan basıncı artar. Basıncıdaki artış retinaya sızıntı artışı ile doğrudan ilişkilidir. Kistler oluştuğunda ise doku basıncı düşer, bu da sıvı düşük dirençli dokuya daha kolay geçtiği için sızıntıda artışa neden olur. Vitreoretinal traksiyon da doku basıncını azaltarak dokuya daha fazla sıvı girmesine neden olur. Bağlantıların açılması ile retinada protein birikimi ozmotik basıncı arttırarak sıvının damardan dokuya geçişini arttırır. Kısacası herşeyin retinal kalınlığı arttırdığı bir kısır döngü oluşur.¹⁴

Diabette kronik hiperglisemi protein kinaz C, AGE, oksidatif stres, sorbitol ve heksosamin yollarını aktive ederek mikrovasküler disfonksiyona, nöronal apoptozise ve glial tepkiye yol açmaktadır.¹⁵ Bu yollar aracılığı ile gelişen hipoksi ve inflamasyon sonucu ortaya çıkan VEGF ve diğer inflamatuvar sitokinlerin yol açtığı endotel, perisit, Müller hücre hasarı ve KRB yıkımı makula ödemeine ortaya çıkarmaktadır. Retinada hücre protein kinaz C aktivasyonu matriks proteinleri ve vazoaaktif medyatörlerde artışı beraberinde getirir. Retinal kan akımı artar, bazal membran kalınlaşır, vasküler geçirgenlik, perisit apoptozisi, anjiyogenez, lökosit adezyonu ve sitokin aktivasyonu artar.^{16,17} Hiperglisemi poliyol yolağına glikoz akışını arttırır. Glikozun fazlası poliyol yolağında sorbitole metabolize olur, bu da fruktoza dönüşür. Sorbitol oluşumunda anahtar enzim aldoz redüktazdır. DRli olgularda sinir lifi, ganglion ve Müller hücrelerinde aldoz redüktaz proteininin ve çeşitli dokularda sorbitolün arttığı gösterilmiştir.^{18,19} Sorbitol, hiperozmolariteye yol açarak retina endotel hücreleri ve perisitlere ozmotik hasar vermektedir.²⁰

Diabetik retinalarda inflamasyonun karakteristiği olan pek çok moleküler ve fonksiyonel değişiklik gösterilmiştir.²¹ Para-inflamatuvar cevap, anormal lökosit-endotel etkileşimi ve retinal mikrovasküler hasar diabetik retinadaki başlıca değişikliklerdir. Lökosit birikimi endotel ve perisit hasarına yol açarak kapillerlerin asellüler hale gelmesine neden olmaktadır.²² Lökosit birikimi ICAM 1 ve CD-18 gibi sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Erken evre DRde artmış retinal ICAM-1 ve nötrofilik integrin ekspresyonu gözlenmiş ve VEGF'in, retinal ICAM-1 ve eNOS ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır.²³ VEGF okkludin ekspresyonunu azaltarak endotel sıkı bağlantılarına hasar verir. Retinal damarlarda ICAM-1 ekspresyonunu arttırarak retinal lökostaza dolayısıyla endotel hücre hasarına yol açar.

Peki inflamatuvar hücreler nereden gelmektedir? Diabette ve metabolik strese vücuttaki her hücre stres altındadır, bu da savunma mekanizmalarını aktive eder ve hücreler VEGF, sitokinler ve nitroz oksit üretirler. RPE hücreleri ve lokal hücreler de sitokin üretirek dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin retinaya gelmesine neden olurlar. İnflamatuvar hücrelerin aşırı birikimi ufak damarların tıkanmasına da neden olabilir. Sitokinlerin bu aktivasyonu mikroanjiopati öncesinde gerçekleşir. Retinda inflamasyona tepki veren ilk hücre grubu mikroglialardır. Mikroglialar retinanın makrofajlarıdır. Normal retina da damarlar etrafında yer alırlar. DRde ise aktive olurlar ve retina altına göç ederler. Şekilleri de değişir ve yuvarlaklaşırlar. Aktive olan mikroglialar IL-6, TNF- α , VEGF ve NO üretirler. DRde OKTde saptanan hiperreflektif noktaların mikroglial hücre kümeleri olduğu düşünülmektedir.^{24,25} Normal retinada aktive olan mikrogliaların transsellüler migrasyonu fizyolojik parainflamasyon sürecinin bir parçasıdır ve yaşlanmada yer alır. Diabetik retinada transsellüler migrasyon anormal kanal oluşumuna bağlı olarak bozulur bu nedenle aktive olmuş mikroglialar retinadan atılamaz ve subretinal boşlukta birikerek inflamasyonu ve hücre hasarını tetikler.^{26,27}

Son yıllarda üzerinde en çok durulan soru DRnin yalnızca mikrovasküler hasar sonucu mu ortaya çıktığıdır. Yeni çalışmalar DR'nin nöroretinal bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.²⁸ Yeni yaklaşıma göre Diabetik Retinopati terimi retinada diabete bağlı yapısal ve fonksiyonel tüm değişiklikleri kapsar. Daha önce kullanılan "Diabetik retinopati bir mikrovasküler hastalıktır" ifadesi retinal özellikleri tam olarak tanımlamaktadır çünkü diabet retinanın bütün hücrelerini etkiler: İç retina nöronlarının ve uzantılarının kaybı, Müller hücre ve astrositlerin disfonksiyonu, mikroglia aktivasyonu ve RPE dejenerasyonu diabetin vasküler hasar dışında yol açtığı başlıca değişikliklerdir. Nörodejenerasyonun patofizyolojisi ise diabetin hücre dışı glutamatı arttırmasının nörotoksisite ve apoptozis ile sonuçlanması ve diabetin insülin, PEDF, CNTF, NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlere etkisiyle açıklanmaktadır. Nöron ve glial hücrelerden açığa çıkan histamin ve VEGF gibi faktörlerin kapiller sıkı bağlantılar üzerindeki etkileriyle vasküler hastalığın başladığı öne sürülmektedir.

DMÖ'de vitreus da epiretinal membran, vitreomaküler adezyon ya da sıkı arka hyaloid gibi arayüzey patolojileri aracılığı ile rol oynamaktadır. Son yıllarda genetik yatkınlığın da patogeneze rol oynayabileceği üzerinde de durulmaktadır.

Sonuç olarak DMÖ çeşitli ve farklı mekanizmaların bileşkesi olarak ortaya çıkmaktadır. Yukarıda bahsedilenlere ek olarak diabetin süresi gibi sistemik faktörler de göz önünde bulundurulmalı, özellikle kan basıncı gibi sistemik faktörler kontrol altına alınmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Wenick AS, Bressler NM. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. Middle East Afr J Ophthalmol 2012;19:4-12.
2. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. Curr Med Res Opin 2010; 26:1587-97.
3. Şatırtav G. Diabetik maküler ödemin patofizyolojisi. Ret-Vit Özel Sayı 2014;22:25-30.
4. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol 2009;54:1-32.
5. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wong N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. Cell Biosci 2014;4:27.
6. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. Physiol Rev 2005;85:845-81.
7. Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. Clin Ophthalmol 2010;4:183-95.
8. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. Ophthalmic Res 2004;36:241-9.
9. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:627-36.
10. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton DD, Priel E, Yassur Y. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol 1995;79:728-31.
11. Lobo CL, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. Arch Ophthalmol 2000;116:1364-9.
12. Omri S, Behar-Cohen F, Rotschild PR, et al. PKC mediates breakdown of outer blood-retinal barriers in diabetic retinopathy. PLoS One 2013;29:e81600.
13. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog Retin Eye Res 2006;25:397-424.

14. Cunha-Vaz JG, Travassos A. Breakdown of the blood retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:485-92.
15. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
16. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007;55:498-510.
17. Geraldès P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res* 2010;106:1319-31.
18. Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets*. 2005;6:475-86.
19. Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, et al. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004;53:2404-11.
20. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy. Old concepts and new questions. *Eye* 2002;16:242-60.
21. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004;18:1450-2.
22. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:95-103.
23. Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal Vascular Endothelial Growth Factor Induces Intercellular Adhesion Molecule-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Initiates Early Diabetic Retinal Leukocyte Adhesion in Vivo. *Am J Pathol* 2002, 160:501-9.
24. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008;126:227-32.
25. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2012;153:710-7.
26. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:346-68.
27. Omri S, Behar-Cohen F, de Kozak Y, et al. Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKC in the Goto Kakizaki rat model. *Am J Pathol* 2011;179:942-53.
28. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuro-Psychoph* 2003;27: 283-90.