

Proliferatif Diabetik Retinopati ve Diabetik Maküla Ödemi Birlikteliğinde Tedavi Yaklaşımı

Treatment Approach in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Oedema



PROF. DR. ÖNER GELİŞKEN

Dr. Gelişken, 21/05/1955'de Bursa'da doğdu. 1969-73 arasında İstanbul Robert Koleji'de, 1973-79 yılları arasında Hacettepe Tıp Fakültesinde eğitimini tamamladı. Uzmanlık eğitimini 1979-82 yılları döneminde Belçika, Ghent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz bölümünde yaptı. 1982-84 yılları arasında aynı klinikte retina üst ihtisasını tamamladı. 1983 yılında İsviçre Basel Tıp Fakültesinde lazer tedavisi, 1986-87 yıllarında Hollanda Nijmegen Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1989'da ise Belçika Antwerpen'de, Prof. Zivojnoviç'in kliniğinde Medikal Retina ve Vitreo-Retinal Cerrahisi konularında üst ihtisas eğitimini aldı. 1984'te Uludağ Üniversitesinde yardımcı doçent, 1988 yılında doçent, 1993 yılında ise profesör ünvanlarını aldı. 1984 yılından itibaren Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) üyesi olarak mesleğini yürütmektedir. Bu süre zarfında TOD şube yönetim kurullarında, üye ve başkan, TOD Merkez Yönetim Kurulu'nda üye olarak idari görevlerde bulundu. TOD tıbbi retina birimi, vitreoretinal cerrahi birimlerinde aktif üye ve yürütme kurulu üyelikleri, uvea biriminde aktif üye olarak görev yapmıştır. 2009-2011 döneminde TOD tıbbi retina birimi başkanlığını yapmıştır. Uluslararası oftalmolojinin göz arka segmenti konusunda ihtisaslaşmış meslek örgütlerinden olan "Jules Gonin Club", "American Society of Retinal Specialists" ve "International Fluorescein Angiography Club" üyelikleri bulunmaktadır. Türk oftalmoloji dergisi, Retina-Vitreus dergisi, Türkiye Klinikleri dergisi ve çeşitli yurt içi lokal bilimsel dergileri yayın kurullarında görev almaktadır. Uluslararası oftalmoloji dergilerinden "International Ophthalmology"nin "Editorial Board"ında ve Azerbaycan Oftalmoloji dergisi yayın kurulunda yer almaktadır. Ulusal ve uluslararası oftalmoloji dergilerinde, kongre ve sempozyum yayınlarında, oftalmoloji kitaplarında basılmış çalışmaları bulunmaktadır. Ulusal ve uluslararası bilimsel toplantılarda düzenleyici, moderatör, konuşmacı ve konferansçı olarak çok sayıda bilimsel etkinliklerde yer almıştır.

Bursa, Çekirge'de retina hastalıkları konusunda uzmanlaşmış özel bir sağlık kuruluşunda konsultan hekim olarak ve sözleşmeli olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eğitimlik görevini sürdürmektedir. Dr. Gelişken iyi derecede İngilizce ve Hollandaca bilmektedir.

Correspondence: M.D. Professor, Oner GELISKEN

Special Focus Eye Clinic, Bursa / TURKEY

Phone: +90 532 645 87 22

E-mail: gelisken@uludag.edu.tr

ÖZ

Diabetik maküler ödem, diabetik retinopatili hastalarda en sık görme kaybı sebebidir. İnsidansı retinopatinin ilerlemesi ile artar ve proliferatif diabetik retinopati ile en üst seviyeye ulaşır. Proliferatif diabetik retinopati ile maküler ödem birlikteliğinde, diabetik maküler ödem tedavisi için lazer fotokoagülasyon, intravitreal ilaç tedavileri ve vitrektomi tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Fakik hastalarda, göz içi basınç yüksekliği veya glokom öyküsü olan gözlerde, genç olgularda medikal tedavide ilk tercihimiz IV anti-VEGF olmalıdır. Pseudofak, GİB normal ve glokom öyküsü olmayan gözlerde ise IV triamsinolone anti-VEGF yerine uygulanabilmektedir. Vitrektomize gözlerde ise depo-steroid implant seçimi doğru bir yaklaşım olacaktır. Başarının anahtarı tedavi yaklaşımında doğru stratejinin belirlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetik maküler ödem, proliferatif diabetik retinopati.

ABSTRACT

Diabetic macular edema is the most common cause of visual loss, in patients with diabetic retinopathy. Incidence of diabetic macular edema rises with progression of retinopathy, and reaches to the top level with proliferative diabetic retinopathy. Laser photocoagulation, intravitreal drug treatments and vitrectomy, alone or in combination with each other can be used, as a treatment approach for diabetic macular edema in patients with proliferative diabetic retinopathy. Anti-VEGF treatment should be preferred in young patients with phakia and for eyes with intra ocular hypertension and glaucoma. Intra-vitreous triamcinolone may be used as an alternative treatment in pseudophakic patients without ocular hypertension. Determination of the right strategy is the key for a successful outcome.

Key Words: Diabetic macular edema, proliferative diabetic retinopathy.

GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR) toplumlara göre değişmekle birlikte ortalama %1-2 sıklıkta görülmektedir ve sanayileşmiş ülkelerde erişkin yaş döneminde en önemli görme azalması yapan nedendir. DR'li hastalarda en sık görme kaybı yapan neden diabetik maküler ödemdir (DMÖ).¹⁻³

“Winsconsin Diabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışma Grubu”na göre 10 yılda DMÖ kümülatif insidansı Tip1 diabetes mellitus (DM) hastalarında %20 ve Tip 2 DM'li olup insülin kullananlarda ise %25.4'tür.⁴ Yirmi yıllık DM tanısı olan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında DMÖ prevalansı yaklaşık %28'dir.^{5,6} Hafif non-proliferatif diabetik retinopati (NPDR) vakalarında DMÖ insidansı %3 iken orta ve ağır NPDR de bu oran %40, Proliferatif Diabetik Retinopati (PDR) hastalarında ise %71'dir.⁷ Diabetes mellitusta meydana gelen maküla ödemi; damarlarda oluşan değişiklikler sonucu damar geçirgenliği bozulduğu, bunun sonucunda mikroanevrizmalar ve lokalize kapiller yapılardan kaynaklanan eksudatif sızıntılar ile buna eşlik eden plazma lipoproteinlerinden oluşan sert eksuda halkasının neden olduğu fokal DMÖ; ve iç kan-retina engelini yaygın yıkımı sonucu yoğun kapiller geçirgenlik artışı ve sızıntı görüldüğü; retina pigment epitel işlev bozukluğunun da tabloya eşlik ettiği^{8,9} sıklıkla kistoid maküler ödemin eşlik ettiği ve beraberinde optik koherens tomografide (OKT) de retina dış tabakasında reflektivitede azalma ve/veya subfoveal alanda sıvı birikiminin görüldüğü yaygın DMÖ olarak ikiye ayrılmaktadır.¹⁰

Yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelişiyle maküla santralinin tutulup tutulmadığına göre DMÖ'ler santrali tutan ve tutmayan olarak sınıflandırılmaktadırlar. Maküla ödeminin oluşumundan değişik mekanizmalar sorumludur. Diabetik retinopati patogenezinde önemli rol oynayan enlamatuvar ve anjiojenik mekanizmalardaki değişim ile birlikte retina damar yapısındaki bozulmalar, iskemi, vitreomaküler yüzey sorunları DMÖ gelişimine neden olmaktadır.

Uzun süren hiperglisemi iç retina tabakalarının perfüzyonunu etkilemekte ve iç retina tabakalarında oksijen basıncı düşmektedir. Otoregülasyon ile bunu dengelemek için retinal arteriollerde dilatasyon meydana gelir. Venöz dilatasyon intoretinal kapillerlerde ve venüllerde hidrostatik basınç artışına neden olmaktadır.

Damar içi basıncın artışı sonucu kapillerlerde hasar meydana gelir. Bunlarla beraber retinal oksijen basıncındaki düşüş “Vasküler Endotelial Growth Faktör”ün (VEGF) ve diğer damar geçirgenliğini arttırıcı faktörlerin sentezleri uyarılmakta ve venöz dilatasyonda daha fazla artma ve sızıntılar oluşarak ve ekstraselüler ödemin artışına yol açmaktadır.¹¹

Ağır NPDR ve PDR ile DMÖ Birlikteliğinde Tedavi Yaklaşımı

DMÖ, ağır NPDR ve PDR'de sık olarak gözlediğimiz ve görmeyi azaltan en önemli nedendir. Klasik olarak PDR ve ağır NPDR'nin DMÖ birlikteliğinde lazer fotokoagülasyon (FK) etkinliği uzun yıllardır kanıtlanmış en önemli tedavi seçeneğidir. Lazer tedavisi bu gözlerde panretinal ile fokal veya grid tarzında FK şeklinde yapılmaktadır.

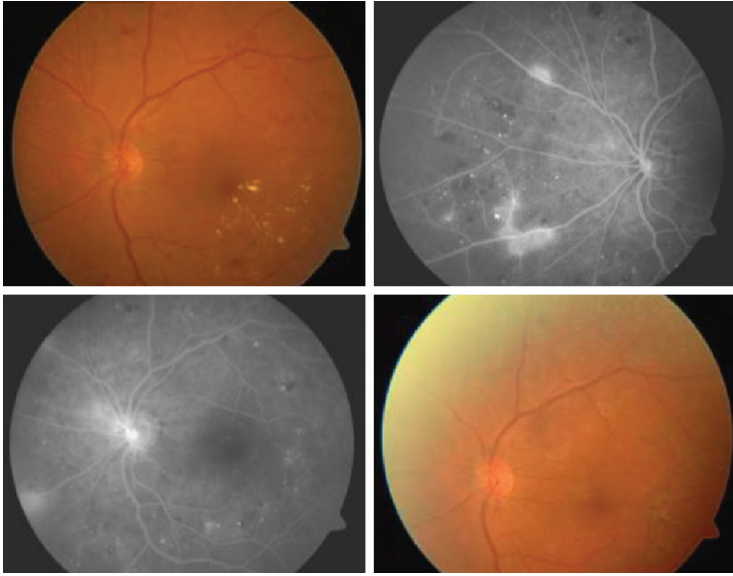
Önerilen yaklaşım öncelikle fokal veya grid lazer FK ile başlanması ve panretinal (PR) tedavinin birkaç seansta tamamlanması şeklindedir. Lazer FK tedavisi hem DMÖ hem de PDR tedavisindeki yararları ilk kez 1985 yılında ETDRS tarafından ortaya konmuştur.

Bu çalışmada maküler ödemli vakalarda fokal lazer uygulamasının orta dereceli görme kaybı riskini (15 veya daha fazla harf görmesinde azalma) 3 yıl sonunda yaklaşık %50 oranında düşürdüğü görülmüştür. Fovea santralinin tutulduğu maküler ödemli vakalarda ve Snellen ekivalanı ile 20/40'tan daha düşük görmelerde 1 yıl sonunda 15 harflik artış %11, 3 yıl sonunda ise %6 bulunmuştur.¹²

Lazer tedavisinin DMÖ'nün çözünmesinde kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Oksijen tüketen fotoreseptörlerin lazer ile tahrip edilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

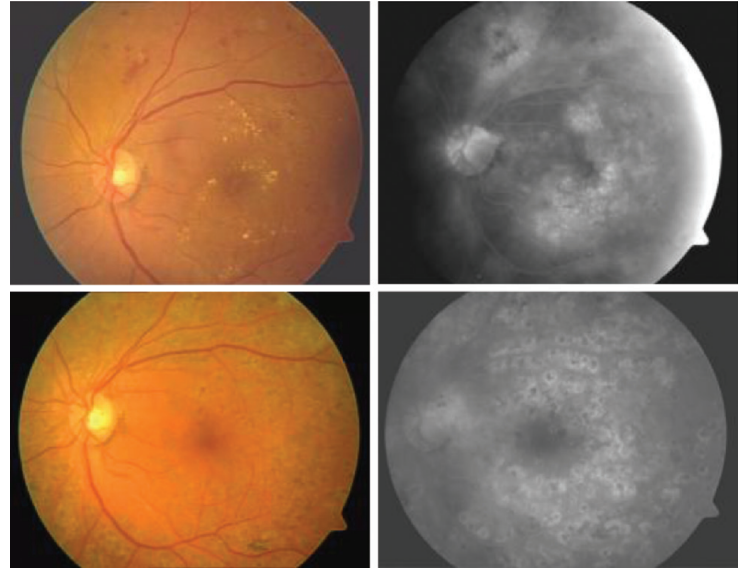
Koryokapillaristen normal zamanda retina dış tabakalarına oksijen geçişi, oluşan retina skarı nedeni ile iç retina tabakalarına daha rahat ulaşmaktadır.

Böylelikle iç retinal tabakalarda hipoksi azalmaktadır. Başka bir teori ise lazer FK'nın hem endotelial hücrelerde hem de pigment epitel hücrelerinde proliferasyona neden olduğunu ileri süren teoridir. Bu sayede hem iç hem de dış kan-retina bariyerindeki hasarlı hücrelerin yerini, sağlamlarının aldığı düşünülmektedir. Maküla alanında mikro anevrizmalara yapılan lazer atışlarında lazer spot çapı 50-100 mikrondan büyük, süresi de 0.05-0.1 sn'den uzun olmamalıdır.



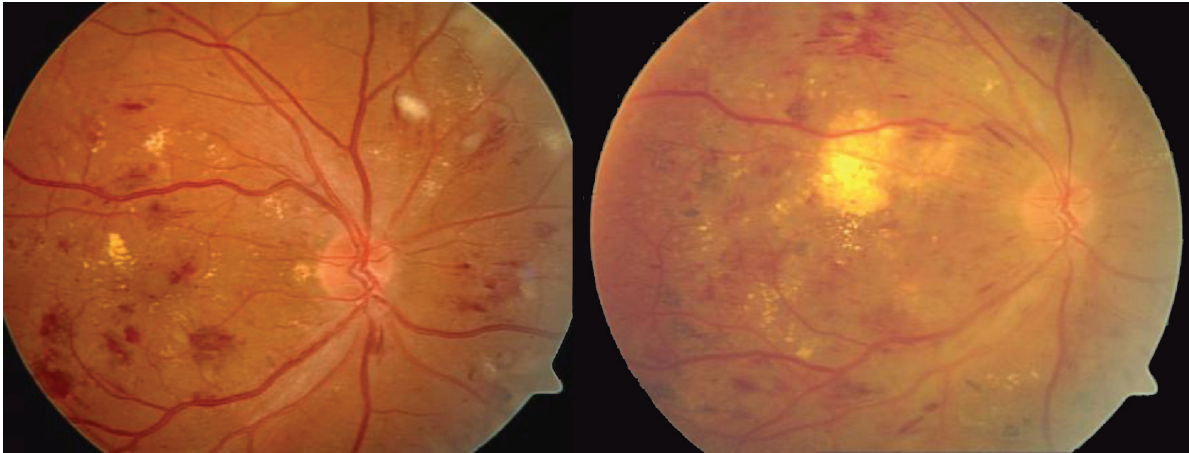
Resim 1: PDR ve DMÖ olan gözde fokal ve PR lazer FK sonrası düzelme.

Hedefimiz hafif bir soluklaşma ve mikroanevrizmaların etkisizleştirilmeleridir. Grid şeklindeki tedavide spotlar makülanın üst, alt ve temporaline uygulanır. Değerler ayındır ve hafif retina pigment epitel soluklaşması amaçlanmalıdır. Maküla merkezinin 500 mikron çapı içine ve disk nazal kenarından 500 mikron yakına lazer FK uygulanmamalıdır.

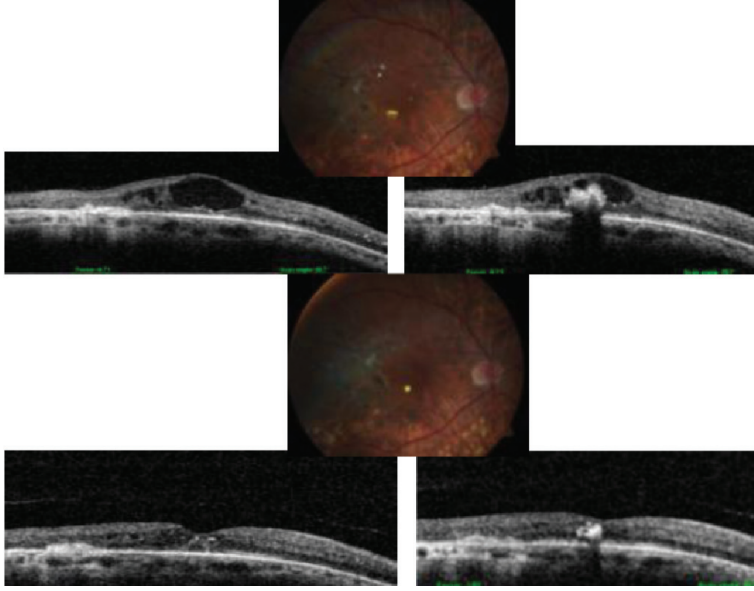


Resim 2: PDR ve yaygın ödemi olan gözde PR ve Grid paterninde fokal lazer FK sonrası klinik ve anjiyografik düzelme.

Yaygın DMÖ bulunan hastalara grid lazer fotokoagülasyon anjiyografide intraretinal mikrovasküler anormalliklerden (İRMA) olan kaçaklara, kapiller yataktan olan kaçaklara ve maküla santralinin 2 disk çapı içine foveal avasküler zonun (FAZ) dışındaki non-perfüze alanlara yapılır.



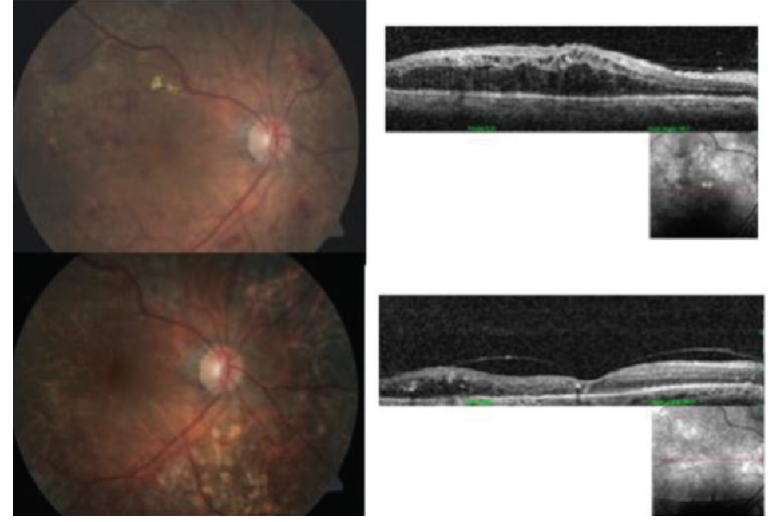
Resim 3: Ağır NPDR'li gözde uygulanan PR ve fokal lazer FK tedavisinden sonra DR ve DMÖ'de yoğun artış izlenmekte.



Resim 4: 68 Yaş kadın; GİB-21, GK-0.1, Topikal beta bloker kullanıyor. Anti-VEGF ve PR tedaviden sonra ödemin ve retinopatinin düzelmesi izleniyor.

Maküla ödemin tedavisi yanında birkaç seansta yaklaşık 2-3 hafta içinde yeterli PR FK tedavisi tamamlanmalıdır (Resim 1-2). Bu yaklaşımlar ile her ne kadar başarılı sonuçlar alınmaktaysa da görsel prognoz her zaman beklentilerimize, özellikle DMÖ açısından, uygun sonuçlar veremediği nadir olmayarak gözlenen bir durumdur (Resim 3). Diğer yandan uygulanan PR lazer FK ayrıca kısa vadede DMÖ artışına neden olabilmektedir. Özellikle son yıllarda DR ve DMÖ patogenezinde kaydedilen ilerlemeler yeni medikal tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir.

Yapılan çalışmalarda anti-VEGF ve anti-enflamatuvar ajanların (steroidlerin) tek başına veya lazer FK ile birlikte DMÖ tedavisinde önemli başarılar edildiği gösterilmiştir. Ülkemizde ve dünya literatüründe konu ile ilgili yayınlarda ve klinik deneyimlerimizde medikal tedavi yaklaşımlarıyla DMÖ tedavisinde son derece başarılı sonuçlar elde edildiği ortaya konmuştur¹³⁻¹⁶ (Resim 4,5). Anti-VEGF uygulamaları ile sadece DMÖ'de değil aynı zamanda DR ve özellikle PDR'de stabilizasyon ve iyileşme görülebilmektedir.



Resim 5: Pseudofak ve PDR, DMÖ birlikteliği; PR ve İV Triamsinolone sonrası DR ve ödemin düzelmesi.

Patogenez ve medikal tedavide kaydedilen gelişmeler PDR ve DMÖ tedavisinde yeni uygulamaları gündeme getirmiştir. Bu hastalarda medikal tedavi yaklaşımlarının başarılı ve uzun vadede olabileceği ancak yeterli bir PR FK uygulamasıyla mümkün olabileceği hiçbir zaman unutulmaması gerekir. Maküla ödemi ağır NPDR ve PDR'li gözlerde genellikle sadece yeterli bir PR sonrasında kendiliğinden iyileşebilmektedir. Diğer yandan PR lazer FK posterior vitreusun ayrılmasını (PVD) uyarak ödemin oluşumuna yol açan, medikal tedaviye direnç gösteren olan vitreo-maküler yüzey sorunlarının ortadan kalkmasını sağlayarak ödemin düzelmesini sağlayabilmektedir. Özellikle baskın fokal ödem ve PDR birlikteliğinde PR tedavi ile birlikte fokal lazer FK uygulanması gerekir.

Medikal tedavi bu hastalarda bazen fokal lazer FK öncesi uygulanarak ödemin azalmasıyla teknik bakımdan FK'un daha az güçle ve daha doğru olarak gerçekleştirilmesine yardımcı olmaktadır. Yaygın ve baskın yaygın DMÖ ve PDR birlikteliğinde ise PR FK ile birlikte grid patterninde fokal lazer FK tedavisi genellikle yeni medikal yaklaşımların gelişmesiyle yaygın olarak uygulanmamaktadır. Bu durumda PR tedavi öncesi veya sonrasında intra-vitreale (IV) anti-VEGF veya triamsinolone önerilmektedir.

Fakik hastalarda, göz içi basınç (GİB) yüksekliği veya glokom öyküsü olan gözlerde, genç olgularda medikal tedavide ilk tercihimiz IV anti-VEGF olmalıdır.

Pseudofak, GİB normal ve glokom öyküsü olmayan gözlerde ise IV triamsinolone anti-VEGF yerine uygulanabilmektedir. Vitrektomize gözlerde ise depo-steroid implant seçimi doğru bir yaklaşım olacaktır.

Maküla ödemi olmayan PDR'li gözlerde PR FK sonrası ödem gelişimi olabilmektedir. Hasta konu ile ilgili olarak bu konuda önceden bilgilendirilmelidir. Ödem gelişmesi durumunda uygulanacak anti-VEGF tedavisi ile hızlı bir şekilde iyileşme görülmektedir. Medikal tedavi yaklaşımlarında PDR ve DMÖ birlikteliğinde diğer NPDR DMÖ birlikteliğinde önerilen algoritmalardan farklı olarak çok daha kısa dönemde ve az sayıda enjeksiyona gereksinim olmaktadır. PDR'li gözlerde Maküla ödemi bazen vitreo-maküler yüzey sorunlarına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Önerilen kombine tedaviye yanıt alınamayan durumlarda vitrektomi uygulanarak ödemin düzelmesi sağlanır.

Sonuç olarak PDR ve Maküla ödemi birlikteliğinde PR tedaviye ek olarak uygulanan yeni medikal tedavi yaklaşımlarıyla son derece başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Başarının anahtarı: ne'yi, ne zaman ve nasıl yapılması gerekliliğinin bilinmesi ve doğru strateji ve uygulamaların gerçekleşmesidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tranos P, Wickremasinghe S, Stangos N, et al. Macular edema. Surv Ophthalmol 2004;49:470-90.
2. Pelzek C, Lim JI. Diabetic macular edema: review and update. Ophthalmol Clin North Am 2002;15:555-63.
3. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visualloss in a diabetic population. Ophthalmology 1998;105:998-1003.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. 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.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten-Year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1217-8.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91:1464 -74.
7. Fareed AA. A Review of diabetic macular edema. Digital Journal of Ophthalmology 1997;3:6.
8. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.
9. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991;98:1594-602.
10. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2004;137:313-22.
11. Browning DJ. Diabetic Macular edema. Diabetic Retinopathy Evidence-Based Management. Spinger. New York 2010:141-202.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Report Number 1 Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
13. Yalcinbayir O, Gelisken O, Kaderli B, et al. Intravitreal versus sub-tenton posterior triamcinolone injection in bilateral diffuse diabetic macular edema. Ophthalmologica 2011;225:222-7.
14. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. Apilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. Ophthalmology 2006;113:1706-1712.
15. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. Ophthalmology 2012;119:2312-8.
16. Batioglu F, Ozmert E, Parmak N, et al. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetone injection for the treatment of diabetic macular edema. Int Ophthalmol 2007;27:299-306.

Makaleye katkılarından dolayı Prof. Dr. Sertaç Argun KIVANÇ'a teşekkür ederiz.