

Diabetik Makulopatide Klinik ve Tanı*

Serra ARF KARAÇORLU¹

GİRİŞ

Diabetik makulopati diabetlilerdeki orta derece görme azalmasının en sık rastlanan nedenidir ve görme kaybının % 50'sinden sorumludur. Esas olarak retinanın iç nukleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipid birikmesidir, buna iskemi eşlik ettiğinde tedavi çok güçleşmektedir. Tüm diabetlilerde %9 oranında görülmekte ve bunların %40'ı santral makulayı tutmaktadır. Yirmi yıldan uzun süreli diabetlilerde görülme sıklığı % 29'dur.

Dünya sağlık örgütü (WHO) yaklaşık 150 milyon olarak tahmin ettiği diabetlilerde klinik olarak anlamlı makula ödemi oranını % 25-30 olarak vermektedir. Tedavi edilmediği takdirde bunların yine % 25-30'unda 3 yıl içerisinde 3 sıradan fazla görme azalması gerçekleşmektedir.

Görülme sıklığı tarama çalışmalarında tip I Diabette, klinik çalışmalarda ise tip II Diabette daha fazla olarak verilmektedir. Makula ödemiyle ilişkili olarak 5/10 altında görme keskinliği tip I diabette % 20, tip II diabette % 50 oranında görülmektedir.

PATOGENEZ

Diabetik makula ödeminin patogenezi hem lokal hem de sistemik faktörleri içermektedir. İç ve dış kan-retina bariyerlerinin yıkılması ilk değişikliklerdir ve retinopati ortaya çıkmadan önce vitreustaki floresein konsantrasyonunun artması florofotometri ile gösterilmiştir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardaki önemli içeriklerin azalması ve bariyerlerin sağlamlığına katkıda bulunan Müller hücrelerinin etkilenmesi buna neden olmaktadır^{1,2}.

Diabetik makula ödeminin gelişmesinde rolü olduğu anlaşılan biokimyasal araçların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü, endotel, pigment epiteli, Müller ve glial hücreler tarafından yapılmakta ve protein kinaz C beta izoformunun uyarılmasıyla damar geçirgenliğini arttırmaktadır, aynı zamanda retina iskemisine de yol açmaktadır^{3,4}.

Diabetin retina kan akımına olan tesiri makula ödemi de etkilemektedir. Diabetik retina kapillerlerinde lökositler ile endotel hücreleri arasındaki yapışıklık artmakta ve damar tıkanıklıkları çevre dokuda hipoksiye yol açmaktadır. Ayrıca yüksek kan glukoz seviyesi ve kapiller bazal membranın kalınlaşması fonksiyonel hipoksiye neden olmaktadır. Doku hipoksisi otokontrol mekanizmaları yoluyla arteriolar dilatasyon ile sonuçlanmaktadır, makula ödeminin önceki arteriolar dilatasyon klinik olarak gösterilmiştir^{5,6}.

Diabetik makula ödeminin gelişmesinde vitreusun rolü oldukça önemlidir. Anormal glikozillenme ile ortaya çıkan vitreus kollajenindeki değişiklikler vitreusu stabilize ederek makula traksiyonuna yol açar. Ayrıca kan-retina bariyerinin yıkılmasıyla vitreus arka yüzünde çok sayıda kimyasal ajan toplanmakta ve bunların neden olduğu hücre göçü ve bu hücrelerin kontraksiyonu ile sık bir makula dekolmanı ortaya çıkmaktadır⁷.

Diabetik makula ödemi etkileyen sistemik faktörlerin başında ise kan glukoz seviyesi gelmektedir. Wisconsin Epidemiyolojik Çalışması HbA1c seviyesi %9.4'ün altında olanlarda 14 yıllık makula ödemi insidansını %12.7, HbA1c %12.1'in üstünde olanlarda ise %36.8 şeklinde bildirmektedir¹. Kan glukozunun tam olarak kontrol altında tutulmasıyla hem diabetik retinopati hem de makula ödeminin oluşması ve ilerlemesi azalmaktadır. Ancak sıkı glukoz kontrolü yapıldığında ilk 1-2 yılda makula ödemi oluşması artmaktadır, bu özellikle başlangıçta çok yüksek HbA1c seviyeleri söz konusu olduğunda gerçekleşmektedir⁸. Ayrıca yüksek kan basıncı, yüksek serum kolesterol seviyesi, anemi, nefropati, puberte, hamilelik ve karotis arter stenozunun da makula ödemi oluşmasına etkisi söz konusudur.

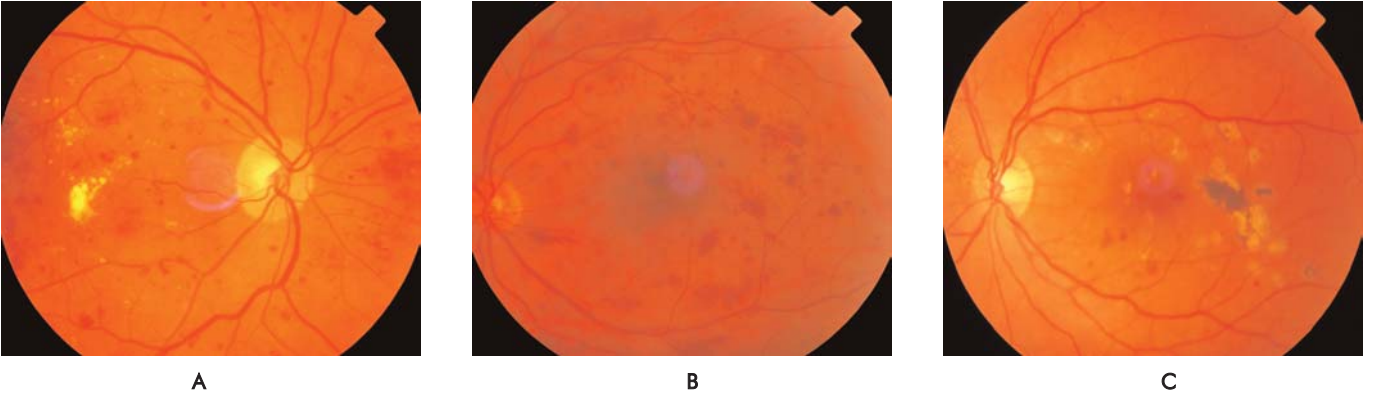
KLİNİK

Klinik olarak diabetik makulopati, fokal, difüz, iskemik ve mikst makulopati olarak ayrılabilir.

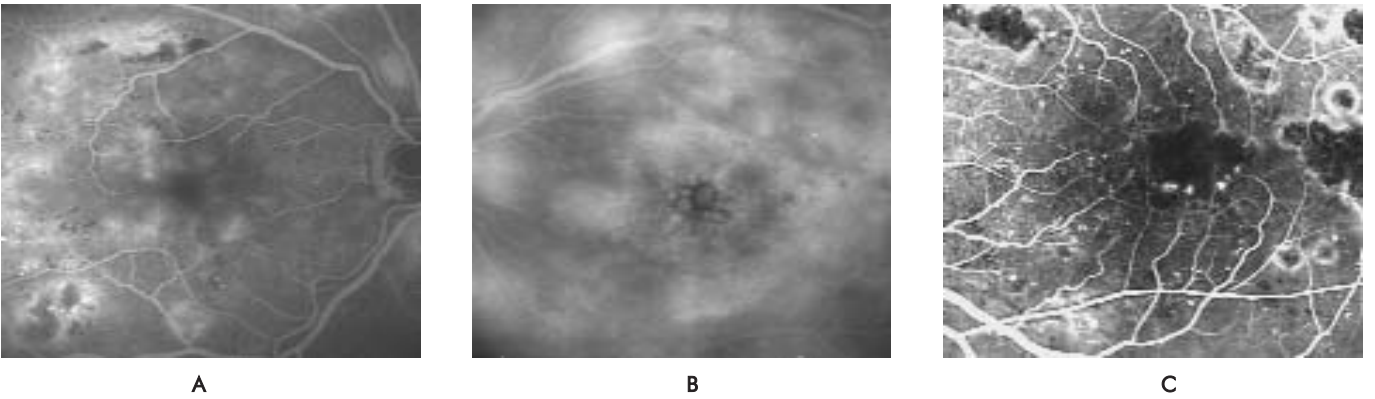
Fokal makulopati, fokal retina ödemi alanlarında lokalize mikroanevrizma kümeleri ve dilate retina

* TOD 38. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

1- İstanbul Retina Enstitüsü, Şfi., İstanbul, Doç. Dr.



Resim 1: A-fokal makulopati, B-difüz makulopati, C-iskemik makulopati



Resim 2: Floresein anjiyografi, A-fokal, B-difüz, C-iskemik

kapillerlerinden oluşur. Bunlar genellikle sert eksuda halkaları ile çevrilmiştir (Resim 1A). Anormal kapillerlerden gelişen sızıntı, rezorpsiyonun gerçekleşeceği normal kapillerlere doğru olmakta ve bu distal bölgelerde lipoproteinler birikerek sert eksudaları meydana getirmektedir. Floresein anjiyografide sızdıran mikroanevrizmalar parlak hiperfloresan noktalar şeklinde, lipid birikintileri ise hipofloresan çizgiler veya plaklar şeklinde görünür (Resim 2A).

Difüz makula ödemi ise kan retina bariyerinin yıkılmasıyla ortaya çıkar, genellikle kistoid makula ödemi ile birlikte, sert eksudalar genellikle yoktur ve mikroanevrizmaların sayısı azdır (Resim 1B). Floresein anjiyografide kapiller yatak yaygın olarak genişlemiştir, çok sayıda genişlemiş interkapiller boşluk mevcuttur (Şekil 2B). İleri olgularda pigment epiteli atrofi ve fibröz değişiklikler görülür.

İskemik makulopatideki kapiller nonperfüzyon alanları klinik muayenede perifoveal tıkalı beyazlaşmış kapillerler, derin retina hemorajileri ve yumuşak eksudalar ile anlaşılabilir (Resim 1C). Floresein anjiyografide kapiller tıkanıklık hipofloresan alanlar şeklinde görünür, foveal avasküler zon genişlemiş ve düzensizleşmiştir (Resim 2C).

Klinik olarak anlamlı makula ödemi Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu tarafından şu özelliklerden biri ile tanımlanmıştır:

1. Makula merkezinin 500 mikron içerisinde veya kenarında retina kalınlaşması
2. Makula merkezinin 500 mikron içerisinde veya kenarında sert eksudalar ve komşu retina kalınlaşması
3. Makula merkezinden 1 disk çapı mesafeyi kısmen içeren 1 disk çapından geniş retina kalınlaşması alanları

Klinik olarak anlamlı makula ödemi fokal/grid lazer fotokoagülasyon ile tedavi edildiğinde orta derece görme kaybı oranı yarı yarıya azalmaktadır?

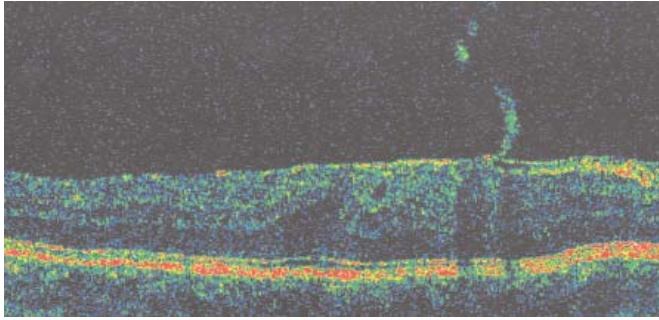
TANI

Diabetik makulopatinin erken tanısı ve uygun tedavisi kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir.

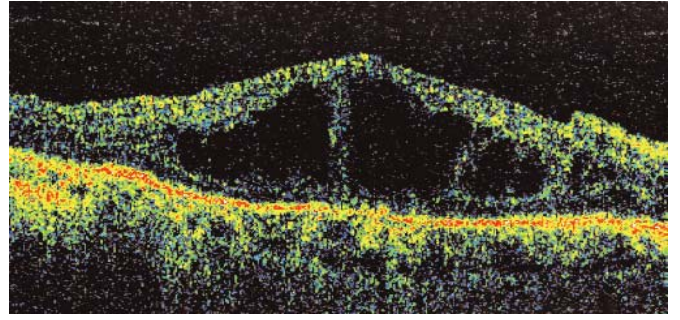
Bu aşamada ilk yöntem iyi bir **fundus muayenesidir**, slit lamp biomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksudaların takibi ve iskemik alanların bulunması mükemmel bir şekilde yapılabilir.

Floresein anjiyografi ise diabetik makulopatinin sınıflanması ve sızıntı kaynaklarının kesin bir şekilde tanımlanmasını sağlar.

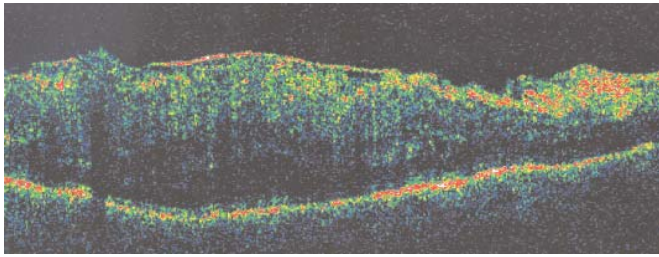
Optik kohorens tomografi diabetik makulopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. Retina



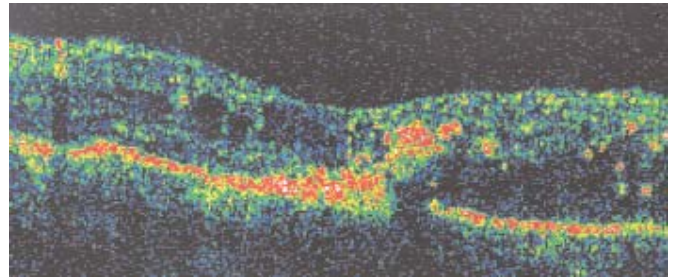
Resim 3: OCT-Vitreomakuler traksiyon



Resim 6: OCT-Kistoid dejenerasyon



Resim 4: OCT-Epiretinal membran



Resim 7: OCT-Sert eksuda

yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Diabetik makulopatideki optik kohorens tomografi bulguları preretinal (vitreomakuler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid makula ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz makula dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

Makula ödemindeki vitreomakuler traksiyon (Resim 3) veya epiretinal membran (Resim 4) etyolojik faktörü, optik kohorens tomografide gösterildiği takdirde tedavi yönteminin cerrahi olması kaçınılmazdır.

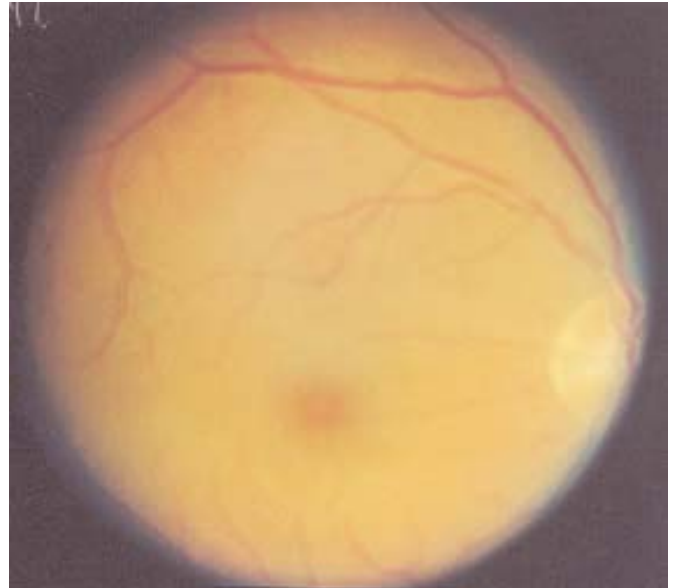
Bir başka önemli nokta ise kistoid makula ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenmesidir. Kistoid makula ödemi (Resim 5) uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu (Resim 6) oluşturmaktadır. Böyle olgularda intravitreal steroid ile makulanın yatışması sağlansa bile görme artışı muhtemelen buna eşlik etmeyecektir.

Optik kohorens tomografi ayrıca sert eksudaların (Resim 7) retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir.

Seröz makula dekolmanı (Resim 8) da kistoid makula ödemi gibi intravitreal steroid tedavisinin başarısına işaret eden bir bulgudur, tedavi ile kistoid



Resim 5: OCT-Kistoid makula ödemi



Resim 8: OCT-Seröz makula dekolmanı



Resim 9: OCT-Subretinal fibrozis

boşluklar kaybolup makula dekolmanı yatıştığında görme çok artmaktadır.

Bazı olgularda görülen subretinal fibrozis (Resim 9) ise kötü prognoza işaret etmektedir. Tedavi ile intraretinal sıvı ve kistoid makula ödemi gerilese bile böyle olgularda genellikle görme artışı olmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
2. Jonea CW, Cunha-Vaz J, Zweig KO, et al.: Kinetic vitreous fluorophotometry in experimental diabetes. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:1941-1943.
3. Aiello LP, Bursell SE, Clermont et al.: Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-1480.
4. Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES, et al.: Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996;103:1820-1828.
5. Linsenmeier RA, Brown RD, McRipley MA, et al.: Retinal hypoxia in long-term diabetic cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1647-1658.
6. Kristinsson JK, Gottfensdottir MS, Stefansson E.: Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 1997;81:274-278.
7. Lewis H.: The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:123-125.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.: Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-886.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-272.