

Maküla Ödemi Nedenleri

Causes of Macular Edema

Dilaver ERŐANLI¹

ÖZ

Bu makalede maküla ödemi; klinik nedenleri, patofizyolojik mekanizmalar, yeni tanı ve tedavi yöntemleri güncel bilgiler ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Maküla ödemi, nedenleri, patofizyoloji, tanı, tedavi.

ABSTRACT

This article reviews current concepts and recent literature regarding clinical substrates, pathophysiologic processes, diagnosis and therapeutic strategies of macular edema.

Key Words: Macular edema, reasons, pathophysiologi, diagnosis, treatment.

GİRİŐ

Retinanın maküla bölgesinde hücreler arası sıvı birikimi neticesinde kalınlık artışı ve görmede azalma oluşmaktadır. Makülada müller hücrelerinin düzeninin bozulması ve henle tabakasında lifler arası bağlantının zayıf olması sonucu dış pleksiform ve iç nükleer katlarda kolaylıkla sıvı birikimi olabilmektedir. Makülanın damarlanmasının yetersizliği nedeniyle biriken sıvının emilimi de zor olmaktadır.¹ Antcliff ve ark.,² Eximer lazer yardımıyla retina katlarının ablasyonu ile insan retinasında sıvı iletimini araŐtırdıkları bir çalışmalarında retinada sıvı geçiŐine karşı iç ve dış pleksiform tabakalarda direncin en fazla olduğunu bildirmişlerdir. Sıvı bu bölgelerde kistik boşluklar şeklinde biriktiğinde; biomikroskopik muayenede, fundus fluorescein anjiyografide (FFA), optik kohrens tomografide (OCT) görülebilmekte ve kistoid maküler ödem (KMÖ) olarak isimlendirilmektedir. Maküler ödem oluşumunda birçok patofizyolojik mekanizma rol oynayabilmektedir.³

1- M.D. Professor, Gulhane Military Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Istanbul /TURKEY
ERSANLI D., dersanli@e-kolay.net

GeliŐ Tarihi - Received: 01.04.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 07.04.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:172-177

YazıŐma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Dilaver ERSANLI
Gulhane Military Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Istanbul /TURKEY

Phone: +90 532 325 96 94
E-Mail: dersanli@e-kolay.net

1- Artmış damar geçirgenliği

- Enflamasyona bağlı
- Endotel ve perisit kaybı
- Doğumsal damar patolojileri

2- Artmış kan akımı

- Damar içi basınç artışı
- Vazodilatasyon
- Kan hacminde artış

3- Retina pigment epiteli fonksiyon bozukluğu

- Vitreoretinal traksiyon
- Epiretinal membran

4- İlaç toksik etkisi

Bu patofizyolojik mekanizmaların biri veya birkaçı bir arada maküler ödeme sebep olabilmektedir.

MAKÜLER ÖDEME SEBEP OLAN PATOLOJİLER**1- Cerrahi sonrası;**

- Katarakt ameliyatı (İrvine-Gass sendromu)
- Keratoplasti
- Dekolman ameliyatları
- İridotomi/İridektomi
- Lazer uygulamaları
- Kriyopeksi
- Refraktif cerrahi

2- Damarsal Hastalıklar:

- Diabetik retinopati
- Hipertansif retinopati
- Retina ven tıkanıklıkları
- Maküler telenjektaziler

- Retina arter makroanevrizmaları
- Koroid neovaskülarizasyonu
- Radyasyon retinopatisi

3- Enflamatuvar hastalıklar:

- Pars planitis
- Birdshot retinokoroidopatisi
- Behçet hastalığı
- Sitomegalovirüs retinitisi
- Toksoplazmozis
- Sarkoidoz
- Eales hastalığı
- İdiopatik vitritis

4- Kalıtsal retina hastalıkları:

- Retinitis pigmentosa
- X-bağımlı juvenil retinoskizis
- Otozomal dominant kistoid maküler ödem

5- İlaç toksisitesine bağlı:

- Prostoglandin analogları
- Epinefrin
- Nikotinic asit
- Thiazolidinediones (glitazones)

6- Traksiyonel:

- Vitreomaküler traksiyon sendromu
- Epiretinal membran

7- Tümörler:

- Koroid melanomu
- Koroid hemanjiomu
- Retina kapiller hemanjiomu

8- Optik sinir başı hastalıkları:

- Optik disk doğumsal anomalileri (pit, kolobom)

9- İdiopatik

TANI

KMÖ ilk belirtisi merkezi görmenin azalmasıdır. Ayrıca metamorfopsi, mikropsi, fotofobi, hiperemi ve iritasyon belirtileri eşlik edebilir. Görme 0.05'inde altına düşebilir. Biomikroskop ile 90 dioptri veya 3 aynalı lensle muayenede dar ışık yardımıyla Makülada kistik yapılar şeklinde görülebilir. Fundus fluorescein anjiyografi ise KMÖ tanısı için en yaygın kullanılan tetkiktir. FFA tetkikinde sızıntının varlığı ve yaygınlığı özellikle geç dönemde 'çiçek paterni' tarzında izlenebilir. Maküler ödemin tedavi ve takibinde sızıntının varlığı, yaygınlığı ile birlikte retina kalınlığının değerlendirilmeside önemlidir. Günümüzde retina kalınlığını takip için ensik kullanılan tetkik aracı optik kohorens tomografi (OCT)'dir. OCT hızlı, kolay, hassas, tekrarlanabilir ve noninvaziv olması nedeniyle sık ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat FFA ve OCT bulguları her zaman tam uyumlu olmamaktadır. FFA'da sızıntı olmasına rağmen OCT retinal kalınlık olmayabildiği gibi OCT'de retina kalınlığı görülmesine rağmen FFA'da sızıntı izlenmeyebilmektedir.⁴ OCT'de epiretinal membran varlığı, retina içi ve altı sıvı varlığı, iç-dış segment (IS/OS) bandı görülebilmektedir. Bu görüntü tedavi sonrası görme prognozu hakkında fikir verir.

CERRAHİ SONRASI

Katarakt cerrahisi sonrası gelişen kistoid maküler ödem ilk defa Irvine tarafından 1953 yılında tanımlanmış olup, Irvine-Gass sendromu olarak bilinmektedir. Komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası FFA ile olguların yaklaşık %20'sinde KMÖ tesbit edilebilmektedir.⁵ Katarakt ameliyatı olan hastaların ancak %1 ile 2 sinde KMÖ görme bulanıklığına neden olmaktadır. Eger ameliyatda her hangi bir komplikasyon (kapsül açılması, vitre kaybı, ciddi iris hasarı, vitre prolapsusu, lens materyali kalması gibi) olması durumunda olguların %20'sinden fazlasında görme bulanıklığına sebepolan KMÖ gelişmektedir. Cerrahi sırasında uveal dokudan prostaglandin sentezi etkisi ile Maküla kapillerlerinde sızıntı ve ödem oluşmaktadır. Ayrıca keratoplasti, iridektomi ve refraktif cerrahiler sonrası KMÖ gelişebilmektedir. Arka segmente uygulanan dekolman cerrahisi ve kriopeksi sonrası da KMÖ gelişebilmektedir. Görme bulanıklığına sebep olan klinik anlamlı Maküla ödemi cerrahi sonrası 3-12. haftalarda meydana gelmektedir. Olguların %80'inde birkaç hafta veya birkaç ay

içinde ödem ve görme tedavisiz düzelebilmektedir. Cerrahi uygulanan olgularda diabetes varlığı durumunda KMÖ gelişme riski daha yüksek olmaktadır. Postoperatif pseudofakik KMÖ tedavisinde topical nonsteroid antienflamatuar ve topikal steroid kullanımı önerilmektedir. Karbonik anhidraz inhibitörlerinde maküler ödemin tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir.⁶

Nd:YAG kapsülotomi sonrası özellikle katarakt operasyonu sonrası ilk 3 ay içinde yapıldığında KMÖ gelişebilmektedir.⁷ Retinanın vasküler hastalıklarında yapılan panretinal lazer fotokoagülasyon(PRF) mevcut maküler ödemi daha arttırmaktadır. PRF sonucu açığa çıkan enflamatuar mediatörler ve/veya artan maküler kan akımı nedeniyle KMÖ artmaktadır. Bu nedenle PRF yapılmadan önce KMÖ için fokal lazer yapılması ve PRF'nin birkaç seansta yapılması önerilir.³ Lazer öncesi anlamlı KMÖ olan olgularda vitre içi anti-VEGF veya steroid enjeksiyonu faydalı olmaktadır.⁸

RADYASYON RETİNOPATİSİ

Işın tedavisi alan hastalarda radyasyon retinopatisi ve görmeyi bozanmaküler ödem gelişimi erken dönemde ve sık görülür. Klinik görünüm ve histopatolojik olarak radyasyon retinopatisi diabetik retinopatiye benzer. Radyasyon retinopatisinde de damar endotel ve perisit hücre kaybı, microanevrizma, kapiller tıkanıklık, damar geçirgenliğinde artış ve neovaskülarizasyon oluşumu görülür.³ Guyer ve ark.,⁹ Paramaküler koroidal melanom nedeniyle proton ışın tedavisi uygulanan 218 hastanın %89 (194)'ünde 3 yıllık takip sonucunda maküler ödem geliştiğini bildirmişlerdir. Radyasyona bağlı gelişen maküler ödemin tedavisindefokal lazer fotokoagülasyon ve/veya vitre içi anti-VEGF ilaç uygulamaları ödemin gerilemesi ve görmenin artışında etkili olmaktadır.^{10,11}

ENFLAMATUAR HASTALIKLAR

Gözün enflamatuar hastalıklarında (Üveitler) en sık görme kaybı nedeni KMÖ gelişimidir. Üveitler: Otoimmün (Pars planitis, Birdshot retinokoroidopatisi, Behçet hastalığı), enfeksiyöz (Sitomegalovirüs retinititi, Toksoplazmozis) veya idyopatik (Sarkoidoz, Eales hastalığı, İdyopatik vitritis) nedenli olabilmektedir. Üveitlerde KMÖ gelişimine neden olan en önemli mekanizma ortamda

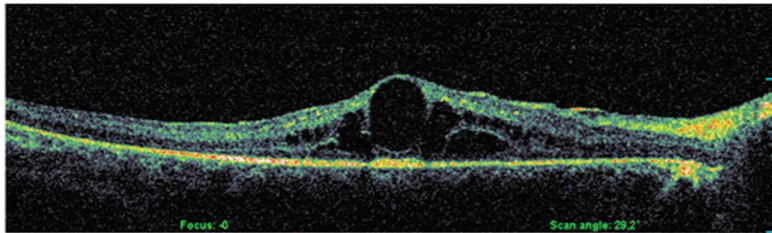
bulunan prostaglandinler, lökotrienler ve çeşitli sitokinler (interleukinler, tümör nekrozis alfa, VEGF) etkisiyle iç kan-retina bariyerinin bozulmasıdır. Bazen dış kan-retina bariyerinin(Retina Pigment Epitel) bozukluğunda maküler bölgede ödem arttırabilir.

Yapılan bir çalışmada 529 üveitli hastanın 842 gözü incelenmiş, olguların %33'ünde (175 olguda) KMÖ saptanmıştır. KMÖ saptanan olguların %44'ünde (77 olgu) görmenin en az bir gözde 0.3 ve altında olduğu bildirilmiştir. İleri yaş grubu ve kronik olgularda; KMÖ ve görme kaybının daha fazla olduğu görülmüştür.¹²

Üveit olgularında FFA'da geç fazda (Onuncu dakikada) maküler bölgedeki sızıntı üveit çalışma grubunun anjiyografi skorlamasına göre (ASUWOG) 4 evreye ayrılmıştır. Maküla bölgesindeki sızıntı miktarı üveit aktivitesi hakkında fikir verebilmektedir. Onuncu dakikada: Makülada hafif hiperfloresans vermesi EVRE 1, tam halka oluşturmayan sızıntı EVRE 2, tam halka oluşturan sızıntı EVRE3, kistik boşluklarda boynın göllenmesi EVRE 4 olarak belirtilmiştir. Bu skorlama üveitin tedavi ve takip aşamalarında yardımcı olmaktadır.¹³

Gözün enflamatuar hastalıklarında tedaviye öncelikle topikal kortikosteroidlerle ve nonsteroid antiinflamatuvar damlalarla başlanmaktadır. Birçok olguda bu damlaların normal dozda veya sık kullanımıyla üveit kontrol altına alınabilmektedir.

Dirençli (özellikle maküler ödem nedeniyle görme azlığı olan)ve tek taraflı olgularda kortikosteroidler subkonjonktival, subtenon, vitreici enjeksiyon veya yavaş salınımlı vitre içi implantlar şeklinde uygulanabilir. Ayrıca vitre içi anti-VEGF'ler (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) tek başına veya kortikosteroidlerle kombine edilerek uygulanabilir. Her iki gözün etkilendiği dirençli olgularda yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi başlanır. Daha sonra dozu azaltabilmek için immuno-



Resim 1: Retinitis pigmentosa olgusunda sağ göz Maküla bölgesinde kistik oluşumların OCT görünümü.

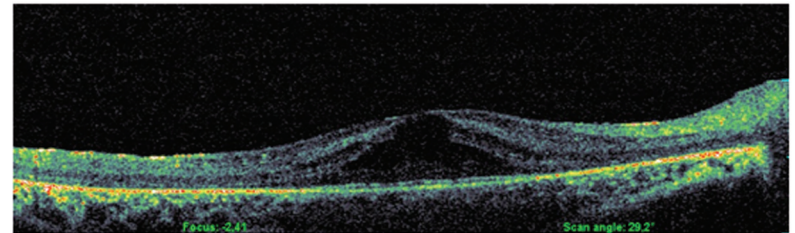
supresif ilaçlar tedaviye eklenir. İmmunosupresif ilaçların kullanımında dikkat edilmesi gereken konular:

- 1- Kesin tanı konulmuş olmalıdır.
- 2- Hastada enfeksiyon ve/veya malignite olmamalıdır.
- 3- Hastalığın her iki gözü etkilemiş ve görme iyi gören gözde 0.5'in altında olmalıdır.
- 4- Hamilelik, hipertansiyon, böbrek rahatsızlığı gibi durumlar sorgulanmalıdır.

Enflamatuar dirençli maküler ödem varlığında seçilmiş (özellikle Epi-retinal membran gelişiminin eşlik ettiği) olgularda vitrektomi uygulanmaktadır. Medikal tedaviyle görmesi artmayan ve önsegmentde vitreus yapışıklıkları olan 24 kronik pseudofak KMÖ olgusunda vitrektomi uygulanmış ve bütün olgularda görme artışı sağlandığı bildirilmiştir.¹⁴

KALITIMSAL RETİNA HASTALIKLARI

Kalıtımsal retina hastalıklarında KMÖ gelişiminde patogenezi; tam anlaşılammış olmasına rağmen, açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Retina ve özellikle Maküla oluşumu sırasında bir çok gen tarafından kodlanmaktadır. Bu genlerin mutasyonu ile farklı klinik tablolar oluşmakta ve görmeyi etkilemektedir. Kalıtımsal retina hastalıklarında kistik maküler lezyonların ödemden daha çok hücre dejenerasyonunda kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁵ Retinitis pigmentozada (RP) KMÖ'in retina pigment epitelinde pompa fonksiyonunun bozulması ve tanjansiyel vitreus traksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür(16). RP toplumda yaklaşık 1/4000 sıklıkta görülmekte



Resim 2: Retinitis pigmentosa olgusunda sol gözde Makülada kistik ödemin OCT ile görünümü.

olup OCT ile olguların %38'inde enaz bir gözde, %27'sinde her iki gözde KMÖ saptanmıştır. (Resim 1,2)¹⁷ FFA'da maküler bölgede fluoresseinin sızıntısı ve kistik bölgelerde göllenme yaptığı izlenir. Görme etkilendiğinde; oral (asetozolamid 500 mg./gün 2 hafta) veya topikal (%2 dorzalamid 3x1 4-8 hafta) karbonik anhidraz inhibitörleri

RPE'den sıvı transportunu arttırarak etkili olmaktadır. Tedaviye cevap alnamayan olgularda vitre içi triamsinolon veya anti-VEGF ajanlar uygulanabilir(18).

X-bağımlı juvenil retinoskizis RS1geninin mutasyonuna bağlı olarak gelişmekte olup retinanın yüzeyel tabakaları arasında (sinir lifi tabakası altında) kistik boşluklarla karakterizedir. Nadir görülmekte olup 15.000'de 1 görülmektedir. Hayatın erken dönemlerinde erkek çocuklarda görme bulanıklığına sebep olmaktadır. Otozomal dominant kistoid maküler ödem; bilateral KMÖ ile karakterize olup erken yaşta görme azalması şikayetleri ileri yaşlarda daha artar. FFA'da paramaküler kapillerlerden sızıntı izlenir, anjiyonun geç döneminde pigment epitel atrofisine bağlı hiperfloresans izlenir. Bunlarda da oral veya topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin faydalı olduğu bildirilmektedir.¹⁸

İlaç Toksikitesi

Sistemik ve topikal kullanılan bazı ilaçlarda KMÖ gelişimine neden olabilmektedir. Prostaglandin analoglarının topikal kullanımı kan-retina bariyerini bozarak KMÖ gelişimine neden olmaktadır.¹⁹ Aynı şekilde epinefrin ve benzeri ilaçların topikal kullanımı Maküla kapillerlerinin geçirgenliğinde artış ve KMÖ'e neden olabilmektedir.²⁰ Bu ilaçların kullanımının kesilmesinden bir süre sonra ödem gerilemektedir.

Kolesterol düşürücü olarak oral yüksek doz kullanılan Nikotinik asit (Vitamin B3) çift taraflı KMÖ oluşturabilmektedir. Nikotinik asit makulopatisi olarak adlandırılan ödem FFA'da sızıntı paterni oluşturmamakta ve ilacın kesilmesinden birkaç hafta sonra düzelmektedir.²¹

Diabet tedavisinde kullanılan Thiazolidinediones (glitazones) grubu ilaçlar hastaların %5-15'inde Makülada sıvı birikimine neden olmakta veya mevcut maküler ödemini artırmaktadır. İlacın kesilmesi ile ödem tedavisiz gerilemektedir.²²

Tümörler

Göz içi tümörleri KMÖ gelişimine sebep olabilmektedir. Koroid melanomları Maküla bölgesinde veya periferde de yerleşmiş olsa KMÖ gelişimine sebep olmaktadır. Bazen ekvator bölgesindeki koroid melanomlarının ilk bulgusu KMÖ olabilmektedir. Perifer yerleşimli koroidal melanomların KMÖ oluşturma sebebi net aydınlatılamamış olmasına rağmen; muhtemelen VEGF benzeri sitokin salınımı veya tümöre karşı düşük dereceli immün enflamatuvar cevaptan kaynaklandığı düşünülmektedir. Koroid hemanjiomu ve retina kapiller hemanjiomu da KMÖ nedeni olabilmektedir. Koroid hemanjiomlarında fotodinamik tedavi retina kapiller hemanjiomlarda perifer yerleşimli olanlara lazer fotokoagülasyon, Makülaya yakın olanlara fotodinamik tedavi veya Anti-VEGF ilaçların vitre içi uygulanması önerilmektedir.^{3,7}

Optik Sinir Başı Hastalıkları

Optik pit, kolobom veya morning glory gibi doğumsal optik sinir anomalilerinde seröz Maküla dekolmanı şeklinde sıvı sızıntısı olur. Maküla altında toplanmış olan bu sıvı retina iç tabakalarına sızarak ödem oluşturur. Oluşan seröz dekolma ve maküler ödem kalıcı olması durumunda tedavi olarak; disk kenarına argon lazer ile baraj oluşturacak fotokoagülasyon, vitrektomi ve gaz tamponat tedavisi uygulanmaktadır.²³

İdiopatik Maküla Ödemi

Nadiren tek veya çift taraflı görme bulanıklığı yapan, nedeni belirlenemeyen KMÖ gelişebilmektedir. Bu hastalarda Maküla kapillerlerindeki sızıntı FFA'da belirlenemeyebilir. Bazı olgularda ödem kendiliğinden kaybolabilmekte fakat bazen kronikleşebilmekte ve tedavilere rağmen sebat edebilmektedir. Detaylı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan ve FFA'da sızıntı oluşturmayan, OCT de izlenebilen, görme bulanıklığı yapan maküler ödemler idiyopatik olarak adlandırılmaktadır.³

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jampol LM: Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The Mosby Company, St.Louis 1989, V.2 p:81-88.
2. Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation: barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. Arch Ophthalmol 2001;119:539-44.

3. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am. J. Ophthalmol* 2009;147:11-21.
4. Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al, Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1852-1859.
5. Wright PL, Wilkinson CP, Balyeat HD, et al Angiographic cystoid macular edema after posterior chamber lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1988;106:740-744.
6. Tripathi RC, Fekrat S, Tripathi BJ, et al. A direct correlation of the resolution of pseudophakic cystoid macular edema with acetazolamid therapy. *Ann Ophthalmol* 1991;23:127-29.
7. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular Edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-90.
8. Zacks DN, Johnson MW. Combined intravitreal injection triamsinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2005;25:135-140.
9. Guyer DR, Mukai S, Egan KM, et al Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992;99:1278-85.
10. Finger PT, Chin K. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:751-56.
11. Selver ÖB, Yaman A, Öner HF, et al. Radyasyon retinopatili iki olguda intravitreal enjeksiyon tedavisi. *Ret-Vit* 2009;17:136-140.
12. Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova . Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:1446-9.
13. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M. Angiography Scoring for Uveitis Working Group: Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol* 2010;30:539-52.
14. Harbour jw, Simiddy WE, Rubsamen PE, et al. Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1995;120:302-7.
15. Ganesh a, Stroh E, Manayath GJ, et al. Macular cysts in retinal dystrophy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:332-9.
16. Takezawa M, Tetsuka S, Kakehashi A. Tangential vitreous traction: a possible mechanism of development of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol* 2011;5:245-8.
17. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1065-8.
18. Salvatore s, Fishman AG, Genead AM. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies. *Survey of ophthalmology* 2013;58:560-584.
19. Altıntaş o, Yüksel N, Karabaş VL, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost after uncomplicated cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:158-61.
20. Michels RG, Maumenee AE. Cystoid macular edema associated with topically applied epinephrine in aphakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1975;80:379-88.
21. Spirn MJ, Warren FA, Guyer DR, et al. Optical coherence tomography findings in nicotinic acid maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:913-4.
22. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006;26:562-70.
23. Johnson TM, Johnson MW. Pathogenic implications of subretinal gas migration through pits and atypical colobomas of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1793-800.