

# Diyabetik Makula Ödeminde Cerrahi Tedavi

## *Surgical Treatment in Diabetic Macular Edema*

Ateş YANYALI<sup>1</sup>

1- Doç. Dr., Serbest Hekim

Geliş Tarihi - Received: 25.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 28.01.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 181-185

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

E-mail: atesyanyali@gmail.com

Phone: 0532 595 2021

### ÖZ

Diyabette iç ve dış kan-retina bariyeri bozulması sonucu gelişen makula ödemi, görme keskinliğinin azalmasına neden olur. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde sistemik risk faktörlerinin regüle edilmesi önemlidir. Bununla beraber, göze en çok uygulanan tedaviler maküler laser fotokoagülasyon, intravitreal kortikosteroidler ve sıklıkla intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktörleridir. Bazı hastalarda ise vitreomaküler traksiyon ya da maküler epiretinal membran gibi vitreomaküler ara yüzey anormalliği vardır. Vitreomaküler traksiyon ya da epiretinal membran ile beraber DMÖ'nün olduğu olgularda pars plana vitrectomy (PPV) ± iç limitan membran (İLM) soyulması ile başarılı sonuçlar alabilmekteyiz. Buna karşın, vitreomaküler ara yüzey anormalliği olmayan DMÖ'lü olgularda PPV ± İLM soyulmasının yeri halen tartışmalıdır. Bu konuda güvenilir bir sonuca erişebilmek için prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik macula ödemi

### ABSTRACT

Impairment of inner and outer blood-retina barriers in diabetes results in macular edema and subsequent visual loss. Regulation of systemic risk factors is important in the treatment of diabetic macular edema (DME). In addition, macular laser photocoagulation, intravitreal corticosteroids and frequently intravitreal anti vascular endothelial growth factors are often performed for the treatment of DME. Some patients have vitreomacular interface abnormalities such as vitreomacular traction or epiretinal membrane. In eyes with DME and vitreomacular traction or epiretinal membran, successful results can be achieved with pars plana virectomy (PPV) ± internal limiting membrane (ILM) removal. However, PPV ± ILM removal is controversial in eyes with DME and without vitreomacular interface abnormalities. Prospective randomized comparative studies are needed for a reliable conclusion.

**Key words:** Diabetic macular edema

### GİRİŞ

Diyabette iç ve dış kan-retina bariyeri bozulması sonucu gelişen makula ödemi, görme keskinliğinin azalmasına neden

olur. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde sistemik risk faktörlerinin regüle edilmesi önemlidir. Bununla beraber, göze en çok uygulanan tedaviler maküler laser fotokoagülasyon, intravitreal kortikosteroidler ve sıklıkla intravitreal anti vasküler endotelyal büyüme faktörleridir (VEGF). Bazı hastalarda ise vitreomaküler traksiyon ya da maküler epiretinal membran gibi vitreomaküler ara yüzey anormalliği vardır. Bu hastalarda, pars plana vitrektomi (PPV) ve mekanik traksiyonun ortadan kaldırılması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.<sup>1</sup>

Vitreomaküler ara yüzey anormalliği olmayan DMÖ'lü olgularda PPV ile arka hyaloid kaldırılması  $\pm$  iç limitan membran (İLM) soyulmasının rolü günümüzde halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar bu olgularda PPV  $\pm$  İLM soyulması ile iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde ederken, bazıları iyi bir anatomik sonuç etmişler ama görme keskinliğinde artış elde edememişlerdir.<sup>2,3</sup> Bazıları ise anatomik ve fonksiyonel sonuçlar üzerine PPV'yi etkisiz bulmuşlardır.<sup>4</sup>

Bizim yaptığımız çalışmalarda, laser fotokoagülasyona cevap vermeyen, vitreomaküler ara yüzey anormalliği olmayan DMÖ'lü olgularda PPV + İLM soyulması ile makula ödeminde anlamlı bir azalma bulunurken, görme keskinliğinde anlamlı bir artış saptanmadı.<sup>5</sup> Buna karşın, daha önce hiçbir tedavi uygulanmamış ve vitreomaküler ara yüzey anormalliği olmayan DMÖ'lü gözlerde, PPV + İLM soyulması ile makula ödeminde anlamlı azalma ve görme keskinliğinde anlamlı artış saptandı.<sup>6</sup> PPV sonrası DMÖ kaybolan olgularda, dış limitan membran (ELM) ve elipzoid zon bütünlüğü ile görme keskinliğinin pozitif ilişkisi olduğu bulundu.<sup>7</sup> Ayrıca, PPV + İLM soyulan gözleri uzun süre takip ettiğimizde DMÖ'de geç postoperatif dönemde nükslerin gelişebileceği gözlemlendi.<sup>8</sup>

### **Diyabetik makula ödemi oluşumunda vitreus**

Vitreus DMÖ oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetik hastalarda anormal glikasyon ve vitreus kollajeni ile stabilize olmuş vitreus, makula traksiyonuna yol açar. Vazopermeabilite oluşturan faktörler premaküler alanda toplanır. Ayrıca, kemoatraktan faktörlerin vitreusta toplanması posterior hyaloide hücrel göç, kontraksiyon ve makula traksiyonuna yol açar.

### **Diyabetik makula ödemi tedavisinde pars plana vitrektomi**

DMÖ tedavisinde PPV'nin etki mekanizmasının çeşitli yollarla olduğu ileri sürülmüştür. Diyabetik hastalarda vitreustaki oksijen seviyesi azalmıştır.<sup>9</sup> PPV vitreus boşluğundaki oksijen seviyesini artırır.<sup>10</sup> Vitreus oksijenasyonunun artması VEGF seviyesini düşürür. Vitreus viskozitesi aközden 300 - 2000 kez daha fazla olduğundan PPV sonrası intravitreal moleküllerin difüzyon katsayısı artar. Bu da VEGF ve diğer proinflamatuar sitokinlerin makuladan uzağa daha kolay yayılmasına yol açar. Ayrıca DMÖ'de artmış maküler kan akımının, PPV sonrası makula ödemi kaybolmuş gözlerde normale döndüğü bildirilmiştir.<sup>11</sup> Bunların dışında, DMÖ'lü gözlerin %12 - 24 ünde vitreomaküler traksiyon olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> PPV ile vitreoretinal ara yüzey anormallikleri ortadan kaldırılmaktadır.

### **Diyabetik makula ödeminde İnternal Limitan Membran soyulması**

DMÖ tedavisinde PPV ile beraber İLM soyulması etki mekanizmasının çeşitli yollarla olduğu öne sürülmüştür.<sup>13</sup> İLM soyulması hem bir bariyerin ortadan kaldırılmasına hem de astrosit, mikroglia ve Müller hücrelerini içeren lokal glial proliferasyona yol açar. Yapılan çalışmalarda, İLM soyulmasının bir miktar Müller hücre yaralanmasına ve iyileşme sürecinin uyarılmasına yol açtığı öne sürülmüştür.<sup>14</sup> Minor Müller hücre travması, epidermal büyüme faktör reseptörünü upregüle eder. Epidermal büyüme faktör reseptörü de, Müller hücrelerinin glial fibrillary acidic proteinlerinin (GFAPs) mikrofibrilleri ile dolmasını uyarır. Bu da İLM'den ELM'ye kadar dikey glial proliferasyona neden olur. Bu mekanizma, travma sonrası santral sinir sisteminde, radyal gliaların sinapsları tekrar birleştirmesi ve tamir etmesi olarak tanımlanmıştır. Bu mekanizma dekolman sonrası retinada da gözlenmekte ve Müller hücrelerinde GFAPs artması hipoksik hasarı hafifletmekte ve nöronal kaybı azaltmaktadır. Retina dekolmanı dışında bu koruyucu mekanizma iskemik retina hasarında da gösterilmiştir.<sup>13</sup> Bunların dışında, üzerinde çeşitli inflamatuvar hücreler bulunan ve kalın İLM'nin ortadan kaldırılması DMÖ' de tanjansiyel traksiyonu azaltmaktadır. Ayrıca, proli-

fere hücreler için iskelet yapı olan İLM'nin ortadan kaldırılması postoperatif membran oluşumunu azaltmaktadır.

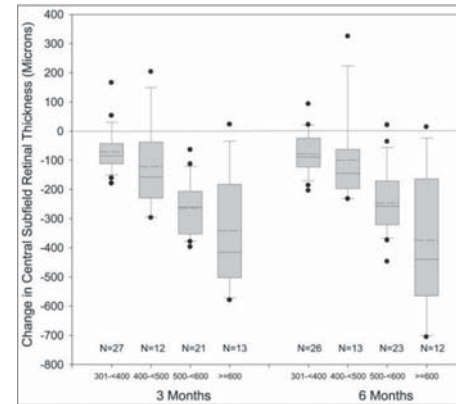
Buna karşın, İLM soyulmasının çeşitli komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. İdiyopatik epiretinal membran soyulması ile beraber İLM soyulan gözlerde, mikroperimetri ile ölçülen ortalama retina duyarlılığında azalma (4° ve 12° santral alan) ve 12° santral alanda absölu mikroskotomlar gözlenmiştir.(15) İLM soyulması, Müller hücrelerine verebileceği hasar sonrası intraretinal iskelet yapının çökmesine neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>16</sup> Bu da traksiyonel olmayan DMÖ olgularında maküler hipotrofi olarak gözlenebilir. Başka bir çalışmada da, DMÖ için İLM soyulan gözlerde makulanın optik diske doğru yer değiştirdiği bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Literatürde, DMÖ tedavisinde PPV'nin etkinliği üzerine birçok çalışma ve farklı sonuçlar olduğundan, bu yazıda sadece daha güvenilir olan prospektif, çok merkezli çalışmalar ile meta-analiz sonuçları verilecektir.

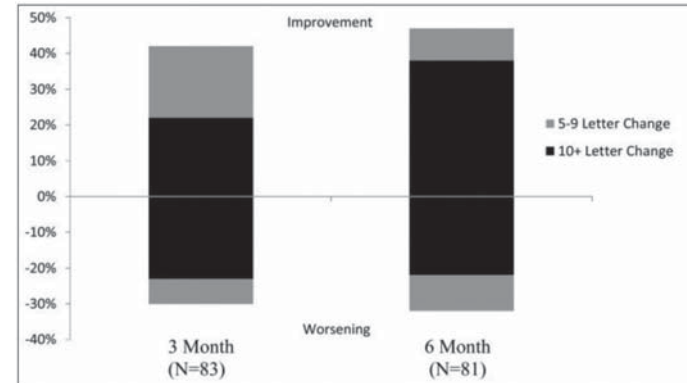
### Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) Network – Protocol D

Bu prospektif, çok merkezli çalışmada DMÖ'lü ve vitreomaküler traksiyonlu 87 göze PPV uygulanmıştır.(18) PPV sırasında, %61 göze epiretinal membran soyulması, %54 göze İLM soyulması, %40 göze panretinal fotokogülasyon, %64 göze ameliyat sonunda kortikosteroid injeksiyonu uygulanmıştır. Postoperatif 6. ayda, medyan santral retinal kalınlık (SRK) 160 µ azalmıştır (Şekil 1). %43 gözde SRK 250 µ altında, %68 gözde SRK'da en az %50'lik bir azalma bulunmuştur. Postoperatif 6. ayda, %38 gözde görme keskinliği 10 harf ve üzerinde artarken, %22 gözde 10 harf ve üzerinde azalmıştır (Şekil 2). SRK'da büyük azalma (350 µ üzeri) olan gözlerin dışında, SRK'sı azalan gözlerde çok çeşitli görme keskinliği değişimleri bulunmuştur (Şekil 3).

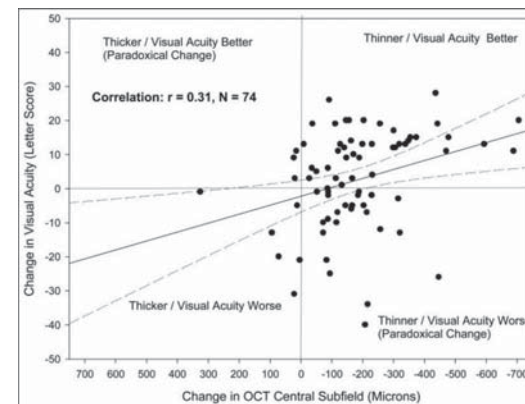
Diğer bir DRCR çalışması yine prospektif, çok merkezlidir.<sup>19</sup> Vitreomaküler traksiyon ya da maküler laser fotokoagülasyona cevap vermemiş DMÖ'lü 241 göze PPV uygulanmıştır. %61 gözde epiretinal membran soyulması, %64 gözde İLM soyulması, %68 gözde ameliyat sonunda kortikosteroid injeksiyonu uygulanmıştır. Postoperatif 6. ayda medyan SRK 412 µ'dan



Şekil 1. Başlangıç Santral Retinal Kalınlığına göre optik koherens tomografideki Kalınlık Değişim Dağılımı



Şekil 2. Başlangıç Görme Keskinliğine göre Değişim Dağılımı



Şekil 3. Başlangıç ile postoperatif 6. ay Santral Retinal Kalınlık ve Görme Keskinliğindeki Değişimin Karşılaştırılması

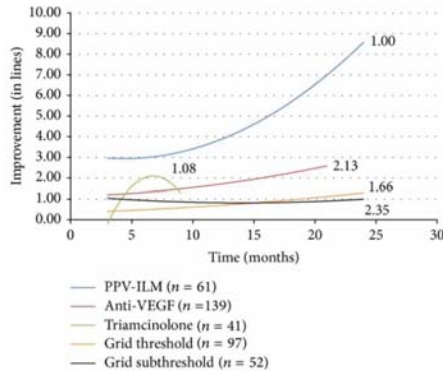
278  $\mu$  a azalmıştır. Buna karşın medyan görme keskinliğinde değişim bulunamamıştır. En çok görme keskinliği artışı; kötü preoperatif görme keskinliği olan ve epiretinal membran soyulan gözlerde bulunmuştur. SRK'nın en çok azaldığı durumlar ise; kötü preoperatif görme keskinliği olan, kalın preoperatif SRK'sı olan, İLM soyulması olan ve OKT'de vitreomaküler anormalliklerin olduğu gözler olarak bulunmuştur.

### European Vitreo-retinal Society Diabetic Macular Edema Çalışması

Bu randomize olmayan çok merkezli çalışmada, 29 ülkeden 86 retina cerrahı DMÖ'lü 870 hastayı farklı yöntemler ile tedavi etmişlerdir.(13) PPV  $\pm$  İLM soyulması 61 olguda uygulanmıştır (Tablo 1). Anti-VEGF'lerde dahil olmak üzere diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında, PPV + İLM soyulması ile en iyi görme keskinliği sonuçları elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 4). Görme keskinliğindeki artışın postoperatif 12 ile 24. aylarda da artmaya devam ettiği gözlenmiştir.

**Tablo 1-** Uygulanan tedavi ve Olgu sayısı

UYGULANAN TEDAVİ	OLGU SAYISI
ANTİ - VEGF	139
EŞİK GRİD LASER	97
PPV + İLM SOYULMASI	61
EŞİK ALTI GRİD LASER	52
I.V. TRIAMSİNOLON	41



**Şekil 4.** Farklı Tedavi Yöntemleri sonrası Görme Keskinliği Değişimleri

### Meta-Analiz Sonuçları

DMÖ'de PPV'nin etkinliğini araştıran ve randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde, kontrol grubu olarak izlenen ya da maküler laser fotokoagülasyon uygulanan gözler alınmıştır.<sup>20</sup> Beş çalışmadaki PPV  $\pm$  İLM soyulması uygulanan 127 göz irdelenmiştir. SRK'da anlamlı bir azalma (102  $\mu$ ) bulunmuştur. Ancak, alt grup analizinde SRK'da postoperatif 6. ayda tespit edilen iyileşme postoperatif 12. ayda tersine döndüğü bildirilmiştir. Bu meta-analiz sonuçlarına göre, bazı seçilmiş DMÖ'lü olgularda PPV anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağlamakta ama görme keskinliğindeki iyileşme laser ya da gözlemeden daha iyi değildir. Bununla birlikte, PPV'nin önemli bir komplikasyona yol açmadığı belirtilmiştir.

Diğer bir meta-analizde de, PPV'nin postoperatif 6. ay anatomik ve fonksiyonel sonuçları kontrol grubuna (gözlem) daha iyi olarak bulunmuştur.<sup>21</sup> PPV'nin maküler laser fotokoagülasyona göre postoperatif 6. ay anatomik sonuçları daha iyi bulunurken, fonksiyonel sonuçlar açısından üstünlüğü bulunamamıştır. Postoperatif 12. ayda anatomik üstünlüğü nünde kaybolduğu bildirilmiştir.

Bu meta-analizlerin içerdiği çalışmalarda, PPV diğer tedavi yöntemlerine cevap vermemiş DMÖ'lü olgularda uygulanmıştır. Dolayısıyla, PPV bu olgulara uygulandığında DMÖ kronikleşmiş ve ayrıca ELM ve elipzoid zon hasarı gelişmiş olabilir. Bu da görme keskinliğinde anlamlı bir artış olmamasını açıklayabilir.

DMÖ'de İLM soyulmasının meta-analiz sonuçlarını veren bir çalışmada, randomize ve randomize olmayan çalışmalar incelemeye alınmıştır.<sup>22</sup> Sadece PPV ile PPV + İLM soyulan olguların karşılaştırıldığı 5 çalışmadaki 741 olgu irdelenmiştir. Bu meta-analiz sonuçlarına göre, SRK'da azalma ve görme keskinliğinde artış açısından İLM soyulması yapılan ile yapılmayan gözler arasında bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, vitreomaküler traksiyon ya da epiretinal membran ile beraber DMÖ'nün olduğu olgularda PPV  $\pm$  İLM soyulması ile başarılı sonuçlar alabilmekteyiz. Buna karşın, vitreomaküler ara yüzey anormalliği olmayan DMÖ'lü olgularda PPV  $\pm$  İLM soyulmasının yeri halen tartışmalıdır. Bu konuda



güvenilir bir sonuca erişebilmek için prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. DRCR Network Writing Committee. Haller JA, Qin H, Apte RS et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1087-1093.
2. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000; 20: 126-133.
3. Kimura T, Kiryu J, Nishiwaki H et al. Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina*. 2005; 25: 454-61.
4. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*. 2008; 28: 420-426.
5. Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, Ercalçık Y, Nohutcu AF. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 16: 573-81.
6. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 795-801.
7. Yanyali A, Bozkurt KT, Macin A, Horozoglu F, Nohutcu AF. Quantitative assesment of photoreceptor layer in eyes with resolved edema after pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011; 226: 57-63.
8. Yanyali A, Horozoglu F, Bayrak YI, Celik E, Nohutcu AF. Long-term outcomes of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Retina*. 2007; 27: 557-66.
9. Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC. Lower intraocular oxygen tension in diabetic patients: possible contribution to decreased incidence of nuclear sclerotic cataract. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141: 1027-1032.
10. Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC. Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 302-310.
11. Park JH, Woo SJ, Ha YJ, Yu HG. Effect of vitrectomy on macular microcirculation in patients with diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 1009-17.
12. Agarwal D, Gelman R, Prospero Ponce C, Stevenson W, Christoforidis JB. The vitreomacular interface in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 392983.
13. Adelman R, Parnes A, Michalewska Z et al. Strategy for the management of diabetic macular edema: the European vitreo-retinal society macular edema study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 352487.
14. Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P et al. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects. *Ophthalmology*. 2004; 111: 238-243.
15. Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response. *Retina*. 2015; 35: 498-507.
16. Romano MR, Romano V, Vallejo-Garcia JL et al. Macular hypotrophy after internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Retina*. 2014; 34: 1182-9.
17. Yoshikawa M, Murakami T, Nishijima K et al. Macular migration toward the optic disk after inner limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 629-35.
18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1087-1093.
19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*. 2010; 30: 1488-1495.
20. Jackson TL, Nicod E, Angelis A et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: A systematic review, meta-analysis, and synthesis of safety literature.
21. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014; 49: 188-95.
22. Nakajima T, Roggia MF, Noda Y, Ueta T. Effect of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic macular edema. Systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2015; 35: 1719-25.