

# Diabetik Makula Ödeminde Pars Plana Vitrektomi

Levent AKDUMANI<sup>1</sup>, Özyay ÖZ<sup>2</sup>

Diabetik hastalarda, 10 yıllık bir sürede makula ödemi gelişme insidansı %13.9- %25.4 arasında değişmektedir<sup>1</sup>. Tip 1 diabetli hastaların ise yaşamları boyunca makula ödemi gelişme riskinin %42 olduğu bildirilmektedir<sup>2</sup>. Gerçektende diabetik makula ödemi önemli bir sağlık problemi olup özellikle genç kuşakta görme kaybının başta gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır.

Diabetik makuler ödem, hiperglisemiye bağlı olarak vasküler endotelyal hasar, perisit kaybı, kan-retina bariyerinde bozulma sonucu artan kapiller permeabiliteye bağlı gelişmektedir. Bu fizyopatolojik değişiklikler sadece retinada meydana gelmez. Retina ile birlikte vitreusta, makula ödeminin gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. Yaklaşık %98-99'u sudan oluşan vitreusun diğer kısmını fibrillerin ana komponenti olan Tip II kollajen, TipV, Tip IX, Tip XI kollajen, Hyaluronik asit, hyalositler, çözünebilir proteinler oluşturur<sup>3</sup>. Vitreus jelini çeviren

kabuğa posterior vitreus korteks veya posterior hyaloid adı verilir. Posterior hyaloid; laminin, fibronektin, kondroitin sülfat gibi makro moleküller yolu ile retinaya yapışır. Ayrıca bu tabaka içinde hyalositler yer alır. Hyalositler proliferatif vitreoretinal hastalıklardan sorumlu mononükleer fagositlerdir.

Hiperglisemi sırasında vitreus glükoz düzeylerinde de artış gözlenir. Bu artış insan vitreus kollajeninde artmış nonenzimatik glikasyon ürünlerine neden olur. Aynı zamanda bu durum hyaluronanı da etkiler<sup>4</sup>. Kan-retina bariyerinde bozulma intravitreal serum kökenli kemoatraktanların konsantrasyonunda artmaya neden olmakta, yatışık olan premakuler posterior hyaloide sellüler bir migrasyon izlenmektedir. Sellüler kontraksiyon ise tanjansiyel traksiyona ve dolayısıyla makuler ödemin gelişmesi veya ilerlemesine ve/veya sığ makula dekolmanı gelişmesine neden olmaktadır<sup>5</sup>. Tanjansiyel traksiyon kan-retina bariyerinde bozulmaya yol açar veya var

1. Assistant Professor, Saint Louis University Eye Institute

2. Clinical Research Fellow, Saint Louis University Eye Institute

olan bozukluğu artırır. Bu sellüler faktörler aynı zamanda vazopermeabilite oluşturabilecek growth faktörler meydana getirir<sup>5</sup>. Bu mekanizmadan farklı olarak kan-retina bariyerinde bozulmaya bağlı olarak vitreus kavitesi içinde growth faktörler gözlenir. Bunlar makula bölgesinde konsantre olur ve makuler ödeme neden olur veya ödemi arttırlar<sup>6</sup>. Bu faktörler ve posterior vitreosisis 3 gibi diğer faktörler günümüzde araştırılmaktadır. Bu bilgiler ışığında meydana gelen tabloyu diabetik retinopati yerine diabetik vitreoretinopati olarak adlandırmak daha mantıklı olacaktır.

Vitreusun makuler ödem gelişimi veya var olan ödemin ilerlemesinde rol oynadığı bildirildiğine göre acaba vitreusun alınması makuler ödemin düzelmesinde yararlı olacaktır mıdır? Bu soruya cevap aramak için yapılan çalışmalar iki ana başlık altında toplanabilir; cerrahisiz vitreolizis ve pars plana vitrektomi (PPV).

### **Cerrahisiz Vitreolizis**

Cerrahisiz vitreolizis, vitreus icine enjekte edildiği zaman posterior vitreus dekolmanı (PVD) veya vitreus likefaksiyonu şeklinde selektif vitreolizis oluşturacak kimyasal maddeleri ele almaktadır. Enzimatik ve nonenzimatik olarak iki gruba ayrılır. Enzimatik vitreolizis, nonspesifik proteazlar ve substrata spesifik kimyasallar ile gerçekleştirilir. Nonspesifik proteazlar arasında en büyük ilgiyi plazmin çekmiştir. Plazmin, retinada herhangi bir morfolojik değişiklik yapmadan vitreus korteksi ile internal limiting membran (ILM) arasında ayrılmaya yol açarak terapötik PVD

oluşturur<sup>7-8</sup>. Doku plazminojen aktivatörleri ile birlikte kriyopeksi, kan-retina bariyerinde geçici bozulmaya yol açarak PVD oluşturur<sup>9</sup>. Yine plazmin ile birlikte sülfür hegzaförür (SF<sub>6</sub>) gazının da PVD oluşturduğu bildirilmiştir<sup>10</sup>. Tezel ve ark.<sup>11</sup> Dispaz ile retinada minor morfolojik değişiklikler ile birlikte PVD oluştuğunu gözlemişlerdir.

Substrata spesifik kimyasallar ise kondroitinaz, hyaluronidaz ve matriks metalloproteinazlardır. Bu maddelerin PVD oluşturulabildiği veya başarısız olduğu konusunda bazı yayınlar mevcuttur<sup>12-14</sup>. Shinoda ve ark.<sup>15</sup> ise subhyaloid boşluğa dengeli tuz solusyonu enjekte ederek, çok sıkı adhezyonlar dışında nonenzimatik PVD oluşturduklarını bildirmişlerdir.

Vitreolizis daha az operatif risk, daha az zaman ve maliyet gibi faktörler nedeni ile PPV'ye göre avantajlara sahip olsa da uzun dönem sonuçlar, retinal toksisite, etkinlik gibi faktörler açısından ileri çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

### **Pars Plana Vitrektomi**

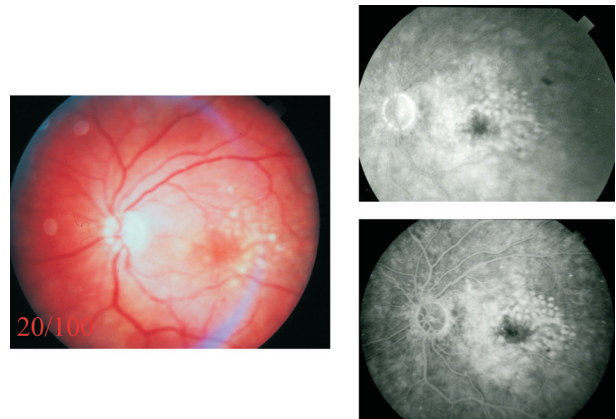
Makula ödemi olmayan diabetik hastalarda, PVD insidansının, makula ödemi olan hastalardan daha yüksek olduğu<sup>16</sup> ve vitreomakular ayrılmanın, diabetik makula ödeminde spontan rezolüsyona yol açtığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir<sup>17</sup>. Diabetik makula ödeminin tedavisinde vitrektominin rolünü tanımlamak için bugüne kadar yapılan çalışmalara bakmak yararlı olacaktır. Lewis ve ark.<sup>18</sup> gergin posterior hyaloide sahip, floresein anjiyografide(FFA) diffüz sızıntı mevcut olan 10 diabetik makula ödemli göze PPV

uygulamışlar. Bu olguların 9'una önceden makular fotokoagulasyon uygulanmış olup, PPV sonrasında 9 olguda görme artışı sağlanmıştır. 8 olguda traksiyon ve ödem düzelerken, 2 olguda ödemde azalma gözlenmiştir. Harbour ve ark.<sup>19</sup> preoperatif değerlendirmede kalın ve gergin posterior hyaloid ve FFA'da diffüz sızıntı izlenen 10 hastaya PPV uygulamışlar, operasyon sırasında 10 hastanın üçünde gergin posterior hyaloide benzeyen epiretinal membran olduğunu gözlemişler, PPV sonunda 5 olguda görme artışı izlenmiştir. Gandonfer ve ark.<sup>20</sup> ise 12 diffüz makuler ödemli olguya PPV ile birlikte ILM peeling uygulamışlar ve operasyon öncesi 10 gözde gergin posterior hyaloid gözlemişlerdir. Postoperatif dönemde tüm olgularda ödemde rezolüsyon veya azalma, 11 gözde görme keskinliğinde Snellen eşeli ile en az iki sıra artış elde etmişlerdir. Tüm bu serilerde PPV sonucu makuladaki traksiyonel kuvvetlerin ortadan kalktığı makulada spontan yatışma görüldüğü gözlenmektedir.

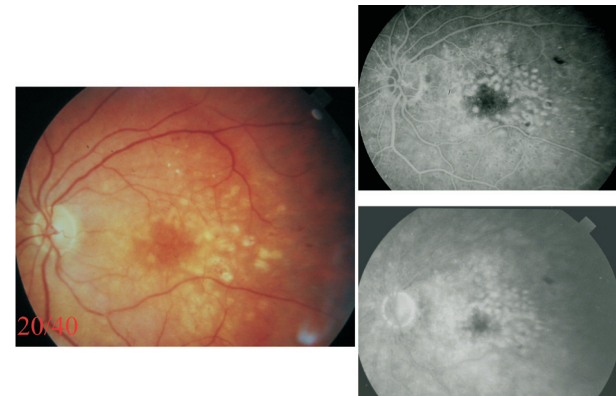
Tachi ve ark.<sup>21</sup> gergin hyaloidin ve PVD'nin olmadığı 58 göze PPV uyguladıklarında 57 gözde ödemin çözüldüğünü, 31 gözde görme keskinliğinde Snellen eşeli ile en az bir sıra artış olduğunu gözlemlerken, gergin hyaloidin olmadığı gözlerde yatışık vitreus korteksinin makular tanjansiyel traksiyona neden olduğunu ve PVD oluşturulan PPV ile bunun ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Pandergast ve ark.<sup>22</sup> laser tedavisine cevap vermeyen, gergin hyaloide sahip, diffüz makula ödemli 55 göze vitrektomi uyguladıklarında, preoperatif görme keskinliği Snellen eşeli ile ortalama 20/160 iken, postoperatif dönemde ortalama

20/80 olduğunu, gözlerin %94'ünde ödemde azalma, %81'inde ise tamamen rezolüsyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada preoperatif düzeltilmiş görme keskinliğine sahip, minimal veya hiç makula iskemisi olmayan olgularda prognoz daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Bizim kendi sonuçlarımıza baktığımızda, diabetik makula ödemli 10 olgunun 12 gözüne PPV uyguladık. Preoperatif görme keskinliği Snellen eşeli ile ort 20/794 iken postoperatif dönemde 20/200 idi. Yedi gözde görme keskinliğinde 2 sıra ve üstünde artış gözlerken, 3 gözde değişme olmadı. Makula



**Resim 1.** Diabetik makula ödemi-Pre-op fundus fotoğrafı. Erken ve geç dönem FFA



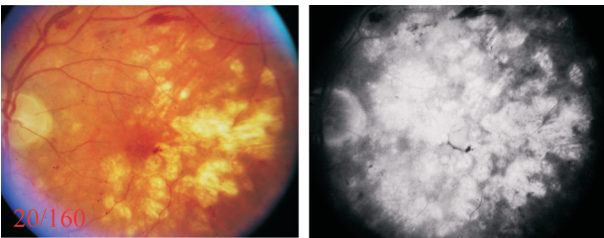
**Resim 2.** Diabetik makula ödemi-Post-op fundus fotoğrafı. Erken ve geç dönem FFA

ödemi 9 gözde(%75) kaybolurken, 2 gözde(%17) azaldı (Resim1-2). Bu çalışmada preoperatif kistoid ödem varlığı ve panretinal laser fotokoagulasyon uygulamasının prognozu etkilemeyen faktörler olup, insülin kullanan hastalarda ve fakik hastalarda postoperatif görme artışının daha fazla olduğunu gözlemledik.

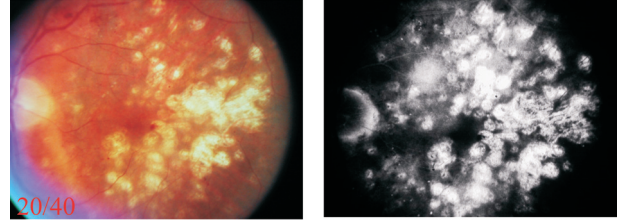
Hangi vakalarda PPV endikasyonu vardır? Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığında; laser tedavisinin yetersiz kaldığı, diffüz kistoid makula ödemi olan, gergin hyaloide sahip bir başka ifade ile posterior hyaloidal traksiyonun varlığının gösterildiği vakalarda PPV düşünülmelidir. Posterior gergin hyaloid veya sığ makula dekolmanının varlığının gösterilmesinde optik koherens tomografinin oldukça yararlı olduğu bildirilmektedir<sup>23</sup>.

Tachi ve ark.<sup>24</sup> pilot çalışmada diabetik makula ödeminin tedavisinde PPV ile birlikte kistotomi uygulamışlar; yirmi iki gözün 16'sında makula ödeminin elimine edildiğini, 7 gözde görme keskinliğinde artış izlenirken, 13 gözde aynı kaldığını bildirmişlerdir. Takagi ve ark.<sup>25</sup> ise 7 gözde PPV ile birlikte foveal massif sert eksudaları çıkartmışlar, 5 olguda görme keskinliğinde artış izlemişlerdir.

Günümüzde diabetik makula ödeminde intravitreal olarak verilen kimyasal ajanlar



**Resim 3.** Triamcinolone enjeksiyonu öncesi fundus fotoğrafı ve FFA



**Resim 4.** Triamcinolone enjeksiyonu sonrası fundus fotoğrafı ve FFA

arasında steroidler, triamcinolone ve fluocinolone implantlar sayılabilir. İntravitreal steroidler, sitokin ve growth hormon inhibisyonuna neden olurken, tight junction regulasyonunu sağlar. İntraokuler triamcinolone acetone (Kenalog-40) enjeksiyonu ile yapılan çalışmalarda vitreus icine 0.1 cc verilmektedir (Resim 3-4). Floater, sekonder glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar bildirilmekle birlikte çalışmalar çok yenidir<sup>26-27</sup>. İlaçların etkinliği, güvenirliliği konusunda uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olup, bu konuda devam eden çalışmalar mevcuttur. İntravitreal olarak yerleştirilen ve yavaş salınım sistemli fluocinolone implantlar yaklaşık 3 yıl etkili olup bu konudaki çalışmalarda devam etmektedir<sup>28</sup>. Laser tedavisinin yetersiz kaldığı diabetik makular ödemli vakalarda vitre içi steroidler veya seçilmiş olgularda PPV düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
2. Javitt JC, Canner JK, Sommer A. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology* 1989;96:255-64.
3. Sebag J. Diabetic vitreopathy. *Ophthalmology*. 1996;103:205-6.
4. Frank RN. Etiologic mechanism in Diabetic retinopathy. S: 1259-94. In Ryan SJ. Eds. *Retina* third edition. St. Louis Mosby 2001.
5. Jumper MJ, Embabi SN, Toth CA, et al. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina* 2000;20:63-8.
6. Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:123-5.
7. Gandonfer A, Putz E, Luben-Welge U, et al. Ultrastructure of the vitreoretinal interface following plasmin assisted vitrectomy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:6-10.
8. Gandonfer A, Priglinger S, Schebitz K, et al. Vitreoretinal morphology of plasmin-treated human eyes. *Am J Ophthalmol* 2002;133:156-9.
9. Hesse L, Nebeling B, Schroeder B, et al. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy. *Exp Eye Res* 2000;70:31-9.
10. Hikichi T, Yanagiya N, Kado M, et al. Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina* 1999;19:55-58.
11. Tezel TH, Del Priore LV, Kaplan HJ. Posterior vitreous detachment with dispase. *Retina* 1998; 18:7-15.
12. Bishop PN, McLeod D, Reardon A. Effects of hyaluronan lyase, hyaluronidase, and chondroitin ABC lyase on mammalian vitreous gel. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2173-8.
13. Hikichi T, Kado M, Yoshida A. Intravitreal injection of hyaluronidase cannot induce posterior vitreous detachment in the rabbit. *Retina* 2000;20:195-8.
14. Jin M, Kashiwagi K, Uzuka Y, et al. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001;21:28-33.
15. Shinoda K, Inoue M, Katsura H, Ishida S. A new technique for separation of posterior vitreous in vitreous surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30:588-90.
16. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:1335-9.
17. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473-8.
18. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-9.
19. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:405-13.
20. 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;20:126-33.
21. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-60.
22. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178-86.
23. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44-9.
24. Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N. Cystotomy for diabetic cystoid macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:459-63.
25. Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:249-56; discussion 256-7.
26. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132: 425-7.
27. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Baumas C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
28. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, et al. Safety and Pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3569-3575.