

Investigation of the association between diabetic macular edema and retinal ischemic areas

Diyabetik maküler ödem ve retinal
iskemik alanlar arasındaki ilişkinin araştırılması

Yusuf Koçluk, Selim Cevher, Emine Alyamaç Sukgen, Emine Çiloğlu, Fikret Ünal

Clinic of Eye Diseases, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

Abstract

The present study aimed to investigate the association between diabetic macular edema (DME) and retinal ischemic areas without laser treatment in DME patients, on whom fundus fluorescein angiography (FFA) was performed. FFA findings of 180 diabetic patients were evaluated in the Eye Clinic of Adana Numune Training and Research Hospital between January 2014 and March 2015. 180 diabetic patients were divided into two groups. 108 patients with DR in whom DME was detected by FFA were classified as Group 1 (DME group) and 72 patients in whom DME was not detected by FFA were classified as Group 2. In particular, whether or not there were any retinal ischemic areas without laser treatment was investigated. While ischemic retina area without laser treatment was detected in 75 (69.4%) patients in Group 1 (DME group), only 27 (37.5%) patients in Group 2 were identified as ischemic retina area without laser treatment. This prominent difference between the two groups were statistically significant ($p < 0.001$). In patients in Group 1, severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) were determined more as compared to the other group which had no DME. In the present study, retinal ischemic areas were identified to be associated with DME.

Keywords: Diabetic macular edema, retinal ischemi, fundus fluorescein angiography

Öz

Fundus floresin anjiyografi (FFA) çekilen ve diyabetik maküler ödem (DMÖ) saptanan diyabetik retinopati (DR)'li diyabet hastalarında lazersiz iskemik retinal sahaların DMÖ ile ilişkisini saptamak amaçlandı. Ocak 2014-Mart 2015 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde FFA işlemi yapılan 180 diyabetik hastanın anjiyografi bulguları retrospektif olarak incelendi. 180 diyabetik hasta iki gruba ayrıldı. FFA'sında DMÖ tespit edilen 108 DR'li hasta grup 1 (DMÖ grubu), FFA'sında DMÖ saptanmayan 72 hasta grup 2 (DMÖ'süz grup) olarak sınıflandırıldı. Özellikle lazersiz iskemik retinal alanların bulunup bulunmadığı araştırıldı. DMÖ'lü grup 1 hastalarının 75 (%69.4)'sinde lazersiz iskemik retina sahası saptanırken, DMÖ saptanmayan grup 2 hastalarının sadece 27 (%37.5)'sinde lazersiz iskemik retina sahası tespit edilmiştir. İki grup arasındaki belirgin olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Grup 1 olgularında, ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) evrelerinin DMÖ bulunmayan diğer gruba göre daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızda, vascular endothelial growth factor (VEGF) kaynağı olarak bilinen retinal iskemik sahaların DMÖ ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik maküler ödem, retinal iskemi, fundus floresin anjiyografi

Giriş

Diyabetik maküler ödem (DMÖ) merkezi görme kaybına yol açan diyabetik retinopatinin (DR) yaygın bir formudur (1). DMÖ insidansı tip 1 diyabette %20.1, tip 2 diyabette ise %25.4 olarak bildirilmiştir (2).

Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de lazer tedavisi ile DR ve DMÖ'de görme kazancı sağlanabileceği ve retinal kalınlıkta azalma elde edilebileceği belirtilmiştir (3). Bununla birlikte gün geçtikçe farklı tedavi modaliteleri ve medikal ajanlar denenmiştir.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) mikrovasküler geçirgenliği ve yeni damar oluşumunu artırmaktadır. VEGF salınımı proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve DMÖ'lü hastalarda artmakta, vitreus ve aköz

de yüksek bulunmaktadır (4,5). İntravitreal anti-VEGF ilaçlar retinal kalınlığı azaltıp görme düzeyini artırmaktadır (6).

Vitreusdaki VEGF'in genellikle hipoksik ve iskemik retinal alanlardan salındığı farkedilmiştir. DMÖ patogeneğinde bu iskemik retinal alanların rol aldığı ve anlamlı bir ilişki olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (7). Eksik yapılan panretinal fotokoagülasyon ve periferik retinal iskeminin DMÖ rekürrensinde rol alabileceği bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda, fundus floresin anjiyografi (FFA) çekilen ve DMÖ saptanan DR'li diyabet hastalarında lazersiz iskemik retinal sahaların DMÖ ile ilişkisini saptamak amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda, Ocak 2014-Mart 2015 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz

Correspondence: Yusuf Koçluk, Clinic of Eye Diseases, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey
Tel: 0506 6459040
koçluk99@gmail.com

Received: 01.07.2015 **Accepted:** 04.09.2015
www.gaziantepmedicaljournal.com
DOI: 10.5578/GMJ.10820



Kliniğinde FFA işlemi yapılan 180 diyabetik hastanın anjiyografi bulguları retrospektif olarak incelendi. 180 diyabetik hasta iki gruba ayrıldı. FFA'sında DMÖ tespit edilen 108 DR'li hasta grup 1 (DMÖ grubu), FFA'sında DMÖ saptanmayan 72 hasta grup 2 (DMÖ'süz grup) olarak sınıflandırıldı. FFA işlemi Topcon TRC.50IX fundus kamera cihazı (Topcon Medical Systems, Inc, Oakland) ile yapıldı. Hastaların FFA'daki DMÖ bulguları ve evreleri optik koherans tomografi cihazı ile doğrulandı. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı.

Diyabetik retinopati ve maküla ödemi sınıflaması Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) tarafından belirlenen kriterlere göre yapıldı (9,10).

Kan şekeri regülasyonu düzensiz ve HbA1c'si 10'un üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aynı zamanda son altı ay içinde herhangi bir intravitreal enjeksiyon tedavisi yapılmış, epiretinal membran, vitreus traksiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda vitreoretinal cerrahi ve son altı ayda katarakt cerrahisi geçiren gözler çalışmaya dahil edilmedi. FFA'sında herhangi bir DMÖ bulgusu olan ve olmayan diyabet hastalarının periferik retinal bulguları anjiyografik olarak incelendi. Özellikle lazersiz iskemik retinal alanların bulunup bulunmadığı araştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 16.0 programı (SPSS Inc. Chicago, ABD) ile yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılımadığı tespit edildiğinden bulgular median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda nonparametrik testler (Mann-whitney U ve ki-kare testi) testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza grup 1 (DMÖ grubu)'de 108, grup 2 (DMÖ'süz grup)'de 72 olmak üzere toplam 180 diyabetik hastanın FFA bulguları dahil edildi. Hastaların median yaşı grup 1'de 58 (min: 34, maks: 83), grup 2'de 55 (min: 36, maks: 71) olup gruplar arası anlamlı fark görülmedi (p: 0.239, Mann-whitney U testi). DMÖ grubunda hastaların 70 (%65)'i kadın, 38 (%35)'i erkek idi. Grup 2'de hastaların 41 (%57)'i kadın, 31 (%43)'i erkek idi. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı

fark izlenmedi (Tablo 1) (p: 0.287, ki-kare testi).

DMÖ'lü grup 1 hastalarının 50 (%46.3)'sinde difüz, 15 (%13.9)'inde kistoid, 33 (%30.6)'ünde fokal, 10 (%9.3)'unda iskemik maküler ödem saptandı.

DMÖ'lü grup 1 hastalarının 75 (%69.4)'inde lazersiz iskemik retina sahası saptanırken, DMÖ saptanmayan grup 2 hastalarının sadece 27 (%37.5)'inde lazersiz iskemik retina sahası tespit edilmiştir (Tablo 2). İki grup arasındaki belirgin olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.001, ki-kare testi). Saptanan bu alanların DMÖ ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Grup 1 olgularında, ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) evrelerinin DMÖ bulunmayan diğer gruba göre daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo 3). Hastalığın şiddetini ve ileri evre olduğunu gösteren bu bulgular da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p< 0.001, ki-kare testi). Bu nedenle retinal iskeminin arttığı ileri evre DR olgularında DMÖ oranının da iskemiyeye ikincil artabileceği gözlemlenmiştir.

Makülaya lazer fotokoagülasyon (LF) yapıp yapılmadığı ve yapılmış lazerin DMÖ ile ilişkisi araştırıldığında her iki grup hastalarında benzer oranlarda lazer işlemi yapıldığı tespit edildi. Bu oranlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4) (p: 0.088, ki-kare testi). Bu nedenle mevcut DMÖ nedeninin başka faktörlerle ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır.

Tartışma

İntravitreal enjeksiyon tedavisi yapılan çoğu DMÖ olgusunda ödemde tam rezolüsyon sağlanamamaktadır. Çoklu enjeksiyonlara ve fokal/grid LF tedavilerine rağmen nöksler olabilmektedir (11). Bu nedenle sürekli biçimde farklı tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, inatçı DMÖ olgularında ultra geniş açı fundus anjiyografi kullanılarak % 80 olguda tedavi edilmemiş nonperfüze retinal sahalar tespit edilmiş (12). Aynı çalışmada geniş açı fundus anjiyografi ile elde edilen bu periferik nonperfüze alanların fotokoagülasyonu sayesinde inatçı DMÖ'ye yol açan biyokimyasal mediyatörlerin elimine edilebileceği vurgulanmıştır.

Biz de çalışmamızda, standart FFA ile elde edilen görüntülerde bile lazer tedavisi eksik yapılmış nonperfüze iskemik retinal alanlarla, sebat eden DMÖ arasında

Tablo 1. Hastaların yaş dağılımı

Grup	Sayı	Ortalama	Standart deviasyon	Median	Minimum	Maximum
Grup 1	108	58.15	8.860	58.00	34	83
Grup 2	72	56.54	6.589	55.00	36	71
Toplam	180	57.51	8.046	57.00	34	83

Tablo 2. Gruplar arasında lazersiz iskemik retinal alan varlığı

			Lazersiz iskemik retinal alan		Total
			Var	Yok	
DMÖ varlığı	Grup 1	Sayı	75	33	108
		%	%69.4	%30.6	%100.0
	Grup 2	Sayı	27	45	72
		%	%37.5	%62.5	%100.0
Total	Sayı	102	78	180	
	%	%56.7	%43.3	%100.0	

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi.

Tablo 3. DMÖ ile DR evrelerinin ilişkisi

			DR evreleri					Total	
			Hafif NPDR	Orta NPDR	Ciddi NPDR	Çok Ciddi NPDR	Erken PDR		Yüksek riskli PDR
DMÖ varlığı	Grup 1	Sayı	14	3	7	37	36	11	108
		%	%13.0	%2.8	%6.5	%34.3	%33.3	%10.2	%100.0
	Grup 2	Sayı	31	3	0	15	18	5	72
		%	%43.1	%4.2	%0.0	%20.8	%25.0	%6.9	%100.0
Total	Sayı	45	6	7	52	54	16	180	
	%	%25.0	%3.3	%3.9	%28.9	%30.0	%8.9	%100.0	

NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, DMÖ: Diyabetik maküla ödemi, DR: Diyabetik retinopati.

Tablo 4. Makülaya LF işleminin dağılımı

			Makülaya LF			Total
			LF yapılmamış	Fokal LF yapılmış	Grid LF yapılmış	
DMÖ varlığı	Grup 1	Sayı	78	10	20	108
		%	%72.2	%9.3	%18.5	%100.0
	Grup 2	Sayı	62	3	7	72
		%	%86.1	%4.2	%9.7	%100.0
Total	Sayı	140	13	27	180	
	%	%77.8	%7.2	%15.0	%100.0	

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi, LF: Laser fotokoagülasyon.

İstatistiksel olarak anlamlı olan bir ilişki saptadık. Çalışmamızda iskemik retinal alanların arttığı ve neovasküler hadisenin de ilave olduğu ileri evre DR'de DMÖ oranlarının artmış olduğu bulundu. Bu durum iyi lazerlenmemiş periferik iskemik retinal sahaların DMÖ ile ilişkili olabileceğini güçlendirmektedir.

Başka bir çalışmada ise, ultra geniş açı fundus anjiyografi kullanılarak yapılan benzer çalışmada tespit edilen iskemilerle DMÖ arasında direk bir ilişki saptanamamış. Aynı çalışmada DMÖ'yi indükleyecek eşik seviyede bir retinal iskeminin bulunabileceği belirtilmiştir. Kesin sonuç için olgu sayısının fazla olduğu prospektif çalışmaların yapılması gerektiği önerilmiştir (7).

İskemik değişiklikler ve mikrovasküler patolojilerin DMÖ gelişiminde rol aldığı düşünülmüştür. İskeminin neden olduğu VEGF salınımı sayesinde kan-retina bariyerinin yıkımı ve damar permeabilitesinin artması ile DMÖ oluşabilir. Bu mekanizma intravitreal anti-VEGF tedavisi sonucu DMÖ'nün regresyonu ile açıklanabilir. Anti-VEGF tedavisinin bu başarısı, retinal iske mi ile DMÖ arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Fakat bunu saptamak geleneksel FFA görüntüleri ile mümkün olmayacaktır (4,13,14). Bizim kliniğimizde de olduğu gibi, farklı doktorların aynı hastanın tedavisine müdahil olduğu eğitim kliniklerinde lazer tedavisi eksik kalabilmekte, dirençli DMÖ'lü olguların geleneksel

FFA görüntülerinde bile iskemik retinal sahalarla karşılaşılabilir. Buradan yola çıkarak yaptığımız taramada lazersiz iskemik sahalar ile DMÖ arasında bir ilişki saptadık. Bu nedenle iskemik retina alanlarını lazerlemeden yapılan intravitreal enjeksiyon tedavilerinin başarısı geçici olacaktır.

Sonuç olarak; çalışmamızda VEGF kaynağı olarak bilinen retinal iskemik sahaların DMÖ ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Fakat kesin sonuç için geniş açı görüntülemelerin kullanıldığı, prospektif ve olgu sayısının fazla olduğu çalışmaların yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda saptanan bu iskemik alanların tedavisi ile DMÖ takibi yapılması bu ilişkiyi netliğe kavuşturacaktır.

Kaynaklar

- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):1-32.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The longterm incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102(1):7-16.
- Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103(2):1796-806.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-7.
- Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110(9):1690-6.
- Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12- month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-86.
- Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):694-8.
- Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, et al. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *IOVS* 2014;55(8):4741-46.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy From Stereoscopic Color Fundus Photographs An Extension Of The Modified Airlie House Classification. ETDRS report Number 10. *Ophthalmology* 1991;98(5):786-806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report Number: 2. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-74.
- Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;2(15):1-20.
- Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1038-44.
- Adams AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4):445-50.
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26(9):999-1005.

How to cite:

Koçluk Y, Cevher S, Alyamaç Sukgen E, Çiloğlu E, Ünal F. Investigation of the association between diabetic macular edema and retinal ischemic areas. *Gaziantep Med J* 2015;21(4):252-255.