

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Klinik Tanı ve Yeni Sınıflandırmalar

Clinical Diagnosis and New Classifications in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Sema ARVAS *, Aslıhan YILMAZ ÇEBİ **

* Profesör Doktor, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

** Araştırma Görevlisi Doktor, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sema ARVAS / İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerleşkesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocamustafapaşa Cd. No: 53 Cerrahpaşa 34098 Fatih / İstanbul Tel./Phone: +90 212 414 3399 E-posta/E-mail: semaarvas@yahoo.com

ORCID No: 0000-0003-4337-8524

ÖZ

Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi, birçok ülkede, çalışan yetişkin nüfusta önlenilebilir körlüğün en sık nedenidir. Diyabetik hastalarda görme kaybının sıklıkla ilişkilendirildiği diyabetik makula ödemi prevalansı dünyada gittikçe artmaktadır. Hastaların yaşam kalitesini artırmak için diyabetik retinopatinin ve ödeminin sınıflamasının yapılması, doğru ve zamanında tedavi ve takip şarttır. Son senelerde yapılmış çeşitli çalışmalarla tanı, sınıflandırma ve takip protokol düzenlemeleri paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, makula ödemi, sınıflandırma.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy and diabetic macular edema are the most common causes of preventable blindness among working class in many countries. Prevalence of diabetic macular edema, which is frequently associated with vision loss, is increasing. Classification of diabetic retinopathy is essential for precise and punctual treatment and follow-up, and ultimately for enhancing the quality of life of diabetic patients. Studies in recent years have shared protocols for diagnosis, classification and follow-up.

Keywords: Diabetic retinopathy, macular edema, classification.

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

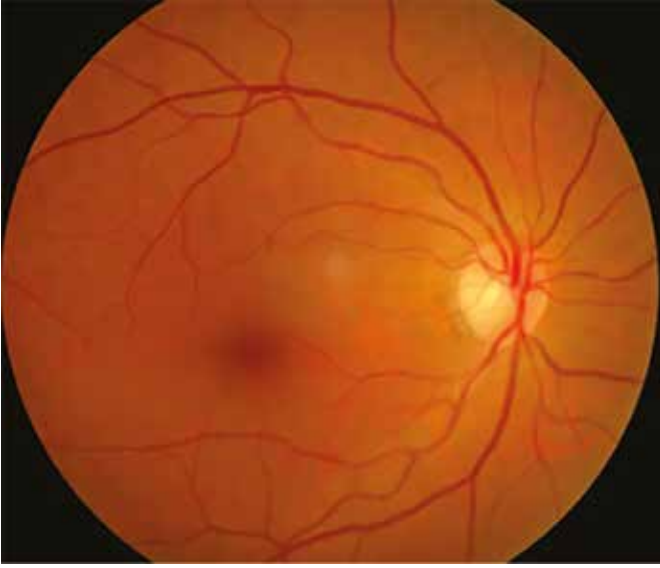
Diabetes Mellitus (DM) hastalığı, günümüzde dünya çapında prevalansı 382 milyon kişi olan ve 2035'te bu sayının 592 milyon olacağı tahmin edilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. ^[1] Diyabetik retinopati (DR) DM lu üç kişiden birinde görülen makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkilemektedir. Global bir meta analiz çalışmasında Birleşik Devletler, Avustralya, Avrupa ve Asya'da 1/3 hastanın herhangi bir formda DR'si olduğu bildirilmiştir. Ayrıca on hastadan birinde görmeyi tehdit eden proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve/veya diyabetik makula ödemi (DMÖ) olduğu rapor edilmiştir. 2010'da dünya diyabet popülasyonunda 92 milyondan fazla yetişkin diyabetlide herhangi bir evrede DR saptanmışken, 17 milyonunda PDR ve 20 milyonunda ise görmeyi tehdit eden DR saptanmıştır. Organ kaybıyla sonuçlanabilecek DR'nin günümüzde 100 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. ^[2] DR hâlâ çalışan yetişkinde görme kaybının en önemli sebebidir. Ağır düzeyde DR'li hastaların kötü yaşam kalitesine sahip oldukları ve fiziksel, ruhsal ve sosyal yaşam seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir.

SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİ

DR zamanla gelişmektedir ve kan şekerinin, kan basıncının, kan lipidlerinin kötü kontrolü ile ilişkilidir. Uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan bir hasta DR gelişimi için yüksek riske sahiptir. İyi kontrol, DR gelişim riskini azalttığı gibi kardiyovasküler hastalık riskini de azaltarak yaşam süresini uzatır. Fakat iyi kontrol yaşam boyu DR gelişme riskini azaltmaz, yani her diyabetli kişi risk altındadır. ICO 2017 kılavuzuna göre muayene bulguları normal olan gözler dahi senelik muayene edilmeli, hasta bu konuda bilinçlendirilmeli ve dahiliye/endokrin hekimi ile iletişim ihmal edilmemelidir. Oftalmik değerlendirme esnasında da hastanın kan şekeri ve tansiyon kontrolü sorgulanmalı, HbA1c değeri kaydedilmelidir. Doğurganlık çağındaki kadın DM hastalarının gebelikte DR riskleri açısından bilgilendirilmesi sağlanmalıdır. ^[3]

TANI – KLİNİK BULGULAR

DR tanısında altın standart dilate göz muayenesi ve fundus fotoğrafları ile kayıt alınmasıdır. ^[4]



Resim 1-Hafif NPDR



Resim 2-Orta NPDR

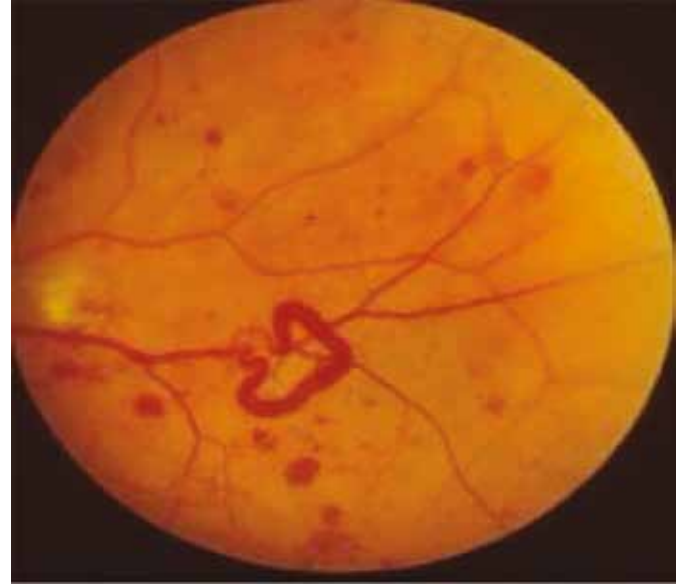


ICO 2017 kılavuzunda neovaskülarizasyon riski açısından her hastanın göz içi basınçlarının ölçülmesi ve pupilla dilatasyonu öncesi rubeozis iridis açısından değerlendirilmesi, gerekli durumlarda gonioskopi ile açılı kontrolü yapılması önerilmiştir.^[3] Sınıflama, klinik muayene ile görülebilen vasküler komplikasyonlara göre yapılır. Nonproliferatif diyabetik retinopatide (NPDR) mikroanevrizmalar, retinal kanamalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler, venöz değişiklikler, lipid eksüstasyon, cotton-wool spotlar ve papillopati izlenir. Histolojik olarak bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı, endotel hücre ölümlü gösterilmiştir. Proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) ise kapiller nonperfüzyon ve iskemiye cevaben açığa çıkan proanjiojenik faktörlerin etkisiyle patolojik neovaskülarizasyonlar; perfüze ve nonperfüze dokuların sınırında (NVE), optik disk üzerinde ve/veya 1 disk alanı içerisinde (NVD) ve ileri olgularda iris üzerinde (NVI) izlenir. Fibrovasküler membranlar eşlik edebilir. Bunların sebep olduğu vitreus içi hemoraji veya trak-

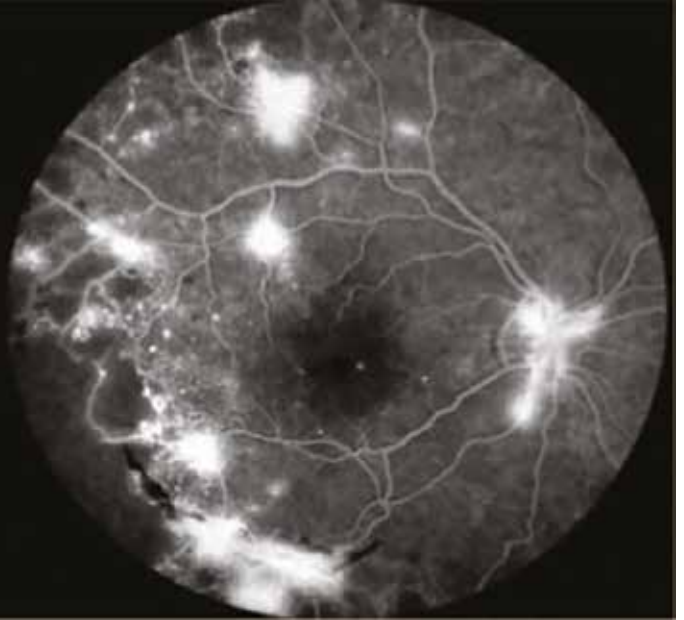
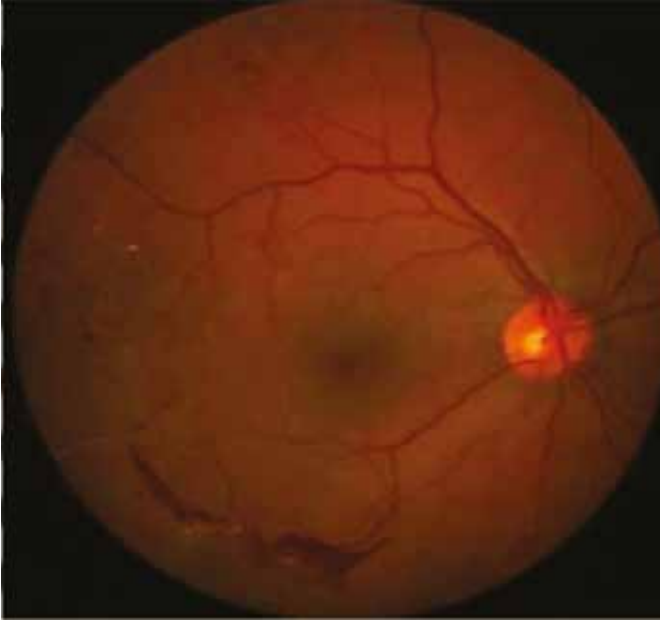
siyonel retina dekolmanı sonucu ciddi görme kayıpları ortaya çıkabilir. Neovaskülarizasyonun patolojik preretinal seyrini açıklamaya yönelik çabalar devam etmektedir.^[5] Görme kaybının sıklıkla sebebi olan ve kan retina bariyerinin bozulmasıyla ortaya çıkan diyabetik makula ödemi ise her evrede izlenebilmekte ve DR evresinden bağımsız seyir göstermektedir.^[3]

TANI - GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

DR'ye bağlı iskemi ve neovaskülarizasyon tespiti ve takibinde fluorescein anjiyografi (FA); DMÖ tespiti ve takibinde ise OCT önemlidir. FA, DR tanısı için gerekli olmayıp iskemi, neovaskülarizasyon, maküler nonperfüzyon tespitinde rol oynamaktadır. EURETINA, tedaviye başlamadan önce DR ve DMÖ evresinin saptanması için OCT'ye ek olarak FA çekilmesini, tedaviye yanıtızlığı araştırmada veya uzun vadede takip amacıyla FA'nın belli aralıklarla tekrarını önermektedir. DMÖ



Resim 3-Ağır NPDR



Resim 4-PDR

takibinde ise OCT ve görme keskinliği testlerinin yeterli olacağını bildirmektedir. Tedavi öngörülmediği durumlarda da aylık OCT çekilerek morfolojik değişikliklerin erken saptanması amaçlanmalıdır. İnvazif olmayışı ile OCT-anjiyografi de yüzeysel ve derin pleksusların değerlendirilmesinde faydalı bulunmuş olup takipte kullanılabilir. [6] ICO 2017 kılavuzuna göre DMÖ teşhisinde en hassas yöntem OCT olarak belirtilirken kistik değişiklikler, subretinal sıvı varlığı, intraretinal kistler, iç-dış segment ve ELM bozukluğu, DRIL (disorganization of the retinal inner layer), vitreoretinal traksiyon gibi anatomik değişikliklerin OCT ile görülebileceği vurgulanmaktadır. [3]

SINIFLAMA – DİYABETİK RETİNOPATİ

ICO Guidelines for Diabetic Eye Care, DR sınıflamasını tekrar düzenlemektedir. Sınıflamanın hastanın progresyonuna yönelik bir fikir edinebilmek ve uygun tedavileri tespit edebilmek

için önemli olduğuna vurgu yapmaktadır. [3] Buna göre NPDR; ETDRS ve Uluslararası Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası'yla [7] uyumlu şekilde hafif, orta ve ağır olarak ayrılmıştır. Hafif NPDR'de sadece mikrovazikülerizasyonun olduğu (Resim 1); orta NPDR'de mikrovazikülerizasyona ilaveten dot blot hemorajiler, sert eksüdalar ve atılmış pamuk lekeler (ağır NPDR'den daha az miktarda) bulunduğu (Resim 2); ağır NPDR'de ise bir kadranda 20 veya daha fazla intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla venöz değişiklik ve 1 veya daha fazla IRMA (Resim 3) bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Çok ağır (şiddetli) NPDR'de ise ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. PDR'nin ise neovaskülarizasyon, preretinal ve vitreus içi hemorajiler ile seyrettiği rapor edilmiştir (Resim 4). (Tablo 1)

ETDRS tarafından FA'ya göre tarif edilen sınıflamada ise erken-orta fazda foveal avasküler zon, kapiller kayıp, kapiller dilatasyon, arteriollerde ve RPE'de mevcut anormallikler ile

Tablo 1- ETDRS Sınıflamasına göre Diyabetik Retinopati.

DR	BULGULAR
DR yok	Bulgu yok
Hafif NPDR	Mikroanevrizma
Orta NPDR	Mikroanevrizma+Diğerleri (NV yok)
Ağır NPDR; Bulgulardan biri (4:2:1 Kuralı)	Orta NPDR+ 4 kadranda intraretinal hemoraji (20/K), En az 2 kadranda Venöz boncuklanma (beading), En az 1 kadranda IRMA (NV yok)
Çok ağır (Şiddetli) NPDR; Ağır NPDR bulgularından en az ikisi.	4 kadranda intraretinal hemoraji (20/K), En az 2 kadranda Venöz boncuklanma (beading), En az 1 kadranda IRMA (NV yok)
PDR	NV,Preretinal/Vitreus içi Hemoraji

geç fazda sızıntı ve kistoid değişiklikler değerlendirilir. Pratik bir yöntem değildir, olağan klinik muayenede değil, araştırma maksatlı kullanımı tercih edilmektedir.^[7]

SINIFLAMA – DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ

ETDRS tarafından klinik anlamlı makula ödemi tanımı yapılmıştır; makulanın santral 500 mikronluk alanında kalınlaşma; ve/veya komşu retinada kalınlaşma eşliğinde santral 500 mikronluk eksüda varlığı; ve/veya santral bir disk çap alanın bir parçası olacak şekilde bir disk çapında kalınlaşma olarak tarif edilmiştir.^[8]

ICO kılavuzuna göre diyabetik göz genel olarak makula ödemi (MÖ) yok, santral 1 mm dışında kalınlık artışı var ve santral 1 mm içinde kalınlık artışı var şeklinde sınıflandırılmıştır (Resim 5). (Tablo 2)

Tablo 2- Diyabetik Makula Ödemi Sınıflaması

DMÖ	BULGULAR
Yok	Kalınlık artışı yok, Eksüda yok
Santral Dışı	Kalınlık artışı var, Santral 1mm dışı
Santral	Kalınlık artışı var, Santral 1mm içi

Uluslararası Diyabetik Makula Ödemi Hastalık Şiddeti Skalası iki aşamalı bir değerlendirme önermiştir. Öncelikle arka kutupta retinal kalınlaşma veya lipit eksüda varlığına karar verilmelidir. Görünür DMÖ'nün hafif/orta/ağır sınıflaması ise bulguların foveaya uzaklığına, fovea üzerindeki tehdit dere-

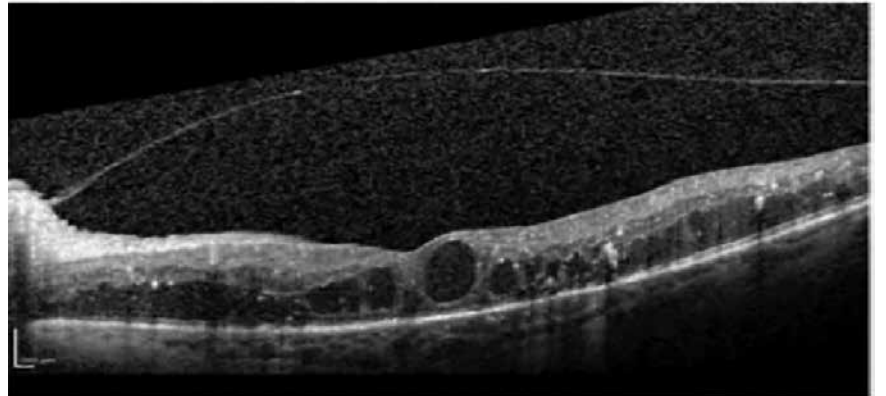
cesine bağlıdır.^[9]

Günlük pratikte makula ödeminin değerlendirilmesinde, tedavi kararını da etkilemesi nedeniyle, en önemli kriter santral fovea tutulumudur. Klinikte retinal kalınlaşmayı saptamak binoküler üç boyutlu muayenede saptanabilir ancak günümüzde OCT kesitleriyle hızlı ve tekrarlanabilir incelemeler mümkündür. OCT ile makula ödeminin lokalizasyonu, etkilediği alanın büyüklüğü ve traksiyon varlığı değerlendirilebilir.^[10]

Literatürde ayrıca fokal-diffüz ödem, kistoid makula ödemi, traksiyonel ödem, foveal seröz dekolman, iskemik makula ödemi gibi farklı isimlendirmeler de mevcuttur.^[11] Fokal ödemde mikroanevrizma kümesinden sızıntı olur. Diffüz ödemde kan retina bariyerinde jeneralize bozukluk varken sünger gibi kalınlaşma görülmekte ve bu durumu dış retinada daha belirgin olmaktadır. Kistoid makula ödemi iç nükleer ve dış pleksiform tabakada tek veya multiple olarak gözükmemektedir. Traksiyonel ödemde arka hyaloidi içine alan traksiyon ile birlikte yukarıda sayılan üç ödem tipi görülebilmektedir. Seröz fovea (makula) dekolmanı fovea altı sıvı birikimi ile karakterize ödem tarif etmektedir. ETDRS grubu FA kullanarak mikroanevrizmaların sızdırma oranlarını incelemiş ve buna göre mikroanevrizma kaynaklı sızıntı oranı %67'den fazla ise fokal ödem, %33'ün altında ise diffüz ödem olarak adlandırmıştır. Ancak tedavi cevabıyla korelasyon iyi kurulamadığı için kullanımı önerilmemektedir.

OCT'de izlenen retinal kalınlaşma, kistoid makula ödemi, arka hyaloid traksiyonu, seröz veya traksiyonel dekolman gibi morfolojik değişikliklerin sınıflamada kullanımı üzerine genel kabul gören bir yaklaşım henüz yoktur.^[7]

6 ay düzenli aylık anti VEGF enjeksiyonu yapılmış ve 6. aydan sonraki ardışık 2 vizitte santral makula kalınlığı 250 mikron-



Resim 5-DMÖ

dan fazla ve başlangıca göre santral makula kalınlığında %10 ve daha az azalma varsa bu hastalar “kronik persistan ödem” (KPÖ) olarak tanımlanmış ve KPÖ olması veya olmamasının sonuçta ulaşılan GK ni etkilemediği bildirilmiştir.^[12]

TAKİP

Takip şemasını belirlerken DR sınıflamasına göre karar verilmesi gerektiği, hafif NPDR’de 6-12 ay, orta NPDR’de 3-6 ay, ağır NPDR’de 3 ayı geçmemesi tavsiye edilmektedir. PDR’de eğer PRP / antiVEGF ile stabilizasyon sağlanmadıysa takip aralıkları 1 aya kadar düşürülmelidir. Uygun tedavisi yapılmış PDR’de ise 6-12 ayda bir kontrol önerilmiştir. DMÖ gelişen hastaların ise santral makulayı içermiyorsa 3, santral tutulumda ise 1 ay aralıklarla takip edilmesi tavsiye edilirken daha fazla tedavi düşünülmeden stabil DMÖ’lerde süre 3-6 aya kadar uzatılabilir.^[3] (Tablo 3)

Tablo 3. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi için Tekrar Muayene Önerileri (*)

DİYABETİK RETİNOPATİ	
SINIFLAMA	TEKRAR MUAYENE
DR veya DMÖ yok	1-2 sene
Hafif NPDR	6-12 ay
Orta NPDR	3-6 ay
Ağır NPDR	<3 ay
PDR	<1 ay
DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ	
SINIFLAMA	TEKRAR MUAYENE
Santral dışı DMÖ	3 ay
Santral DMÖ	1 ay

(*) Diyabetin kontrollü olduğu durumlar için.

KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(2): 137–149.
2. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo N et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1643–1649.
3. International Council of Ophthalmology. (2017). ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Retrieved from <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
4. Powers M, Greven M, Kleinman R, Nguyen QD, Do D. Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy. *F1000Res*. 2017 29; 6: 2063.
5. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751.
6. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237(4): 185-222.
7. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6):290-4.
8. 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.
9. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110(9): 1677-82.
10. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(10):1687-8.
11. Ozdek S, Yalcin G. New Classification and Mnemonic for Diabetic Macular Edema. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013; 6(1): 43-50. [Turkish]
12. Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Persistent Macular Thickening After Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(3): 278-85.



Prof. Dr. Sema ARVAS

1961 İstanbul doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi İstanbul’da tamamladım. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinden (Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde okuyarak) 1984 yılında mezun oldum. Mecburi Hizmetimi İstanbul’da tamamlayıp Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD dalında ihtisasımı tamamladım. Hala aynı yerde öğretim görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve iki erkek çocuk annesiyim.