

Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinde Başlangıç Maküla Kalınlığının Anatmik ve Fonksiyonel Cevaba Etkisi*

The Effect of Initial Macular Thickness on Anatomic and Functional Response to Ranibizumab Treatment in Diabetic Macular Edema

Güner ÖZKAN ÜNEY¹, Nurten ÜNLÜ², Dicle HAZIROLAN³, Mehmet Akif ACAR⁴, Firdevs ÖRNEK¹

ÖZ

Amaç: Diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) intravitreal ranibizumab tedavisinde tedavi öncesi santral fovea kalınlığının (SFK) anatomik ve görsel prognoz üzerine etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik maküla ödemi nedeni ile intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan ve en az 6 ay takibi bulunan olgular incelendi. Olguları demografik özelliklerine göre incelendi ve tedavi öncesi, 3, 6 ay ve son takiplerindeki SFK'ları ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) kaydedildi. Santral fovea kalınlığı 400 µm altında olan (grup 1) ve 400 µm ve üzerinde olan (grup 2) olgular anatomik ve fonksiyonel açıdan karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de 35, grup 2'de 47 gözün ortalama takip süresi 16.49±7.58 aydı. Grup 1'de olguların başlangıç, 3, 6 ay ve son takiplerindeki SFK'ları sırası ile 345.06±44.38 µm, 299.14±78.8 µm, 315.83±98.6 µm, 277.47±85 µm, grup 2'de ise 510.23±85.16 µm, 368.64±138.4 µm, 380.30±145.1 µm ve 322.23±134.15 µm idi. Gruplar arasında son takipte istatistiksel bir fark bulunmamaktaydı. Olguların EDGK'ları grup 1'de başlangıç, 3, 6 ay ve son takiplerinde sırası ile 0.63±0.47 logMar, 0.5±0.5 logMar, 0.38±0.43 logMar, 0.36±0.48 logMar, grup 2'de ise 0.72±0.4 logMar, 0.58±0.5 logMar, 0.58±0.5 logMar ve 0.55±0.42 logMar idi. Son takipte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu.

Sonuç: Başlangıç SFK, DMÖ'de görsel prognozu olumsuz etkileyen bir faktör olabilir. Maküla kalınlığı yüksek olan olgularda anatomik olarak başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, ranibizumab, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of initial central foveal thickness (CFT) on the anatomical and visual prognosis on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: Patients received intravitreal ranibizumab treatment for DME and having follow-up at least 6 months were evaluated. The demographic features, the CFT and best corrected visual acuity (BCVA) initially, at 3 month, at 6 month and at last follow up was recorded. The cases having CFT less than 400 µm (group 1) and having CFT 400 µm and more (group 2) were compared according to anatomical and functional outcomes.

Results: The mean follow up period of 35 eyes in group 1 and 47 eyes in group 2 was 16.49±7.58 months. The CFT initially, at 3 month, at 6 month and at last follow up in group 1 was 345.06±44.38 µm, 299.14±78.8 µm, 315.83±98.6 µm, 277.47±85 µm and in group 2, 510.23±85.16 µm, 368.64±138.4 µm, 380.30±145.1 µm and 322.23±134.15 µm respectively. There was no statistical significant difference between groups at last follow up. The BCVA initially, at 3 month, at 6 month and at last follow up in group 1 was 0.63±0.47 logMar, 0.5±0.5 logMar, 0.38±0.43 logMar, 0.36±0.48 logMar and in group 2, 0.72±0.4 logMar, 0.58±0.5 logMar, 0.58±0.5 logMar and 0.55±0.42 logMar respectively. The difference between groups at last follow up was statistical significant.

Conclusion: The beginning CFT may be a factor affecting adversely the visual prognosis. In cases with high macular thickness, successful anatomic results can be obtained.

Key Words: Diabetic macular edema, ranibizumab, optical coherence tomography.

*Bu çalışma ARVO Annual Meeting (1-5 May 2016 Seattle/USA) poster olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÖZKAN ÜNEY G., guner_ozkan@yahoo.com
ÖRNEK F., firdevsornek@gmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÜNLÜ N., nurtenunlu@gmail.com
- 3- M.D. Associate Professor, Yıldırım Bayazıt University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
HAZIROLAN D., dicleonce@hotmail.com
- 4- M.D. Professor, Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ACAR M.A., macar06@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 02.10.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 09.01.2016
Ret-Vit 2016;24:323-326

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
M.D. Güner ÖZKAN ÜNEY
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 34 82
E-mail: guner_ozkan@yahoo.com

GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik retinopati (DR) bulunan hastalarda görülen önemli görme kaybı nedenlerindedir.¹ Çalışan yaş grubunda diyabete bağlı en önemli görmeyi azaltan sebeplerdendir.²

Diyabetik retinopati bulunan olgularda sağlıklı gözlerle karşılaştırıldığında aköz hümrörde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) miktarının arttığı gösterilmiştir.³⁻⁵ Bu bulguya dayanarak tedavide anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) inhibitörlerinin kullanılması ile birlikte maküla ödeminin gerilediği ve fonksiyonel olarak iyileşmenin gerçekleştiği saptanmıştır.⁶⁻⁸

Diyabetik maküla ödemi tanısı ve tedavisinin izleminde optik koherens tomografinin (OKT) önemli yeri bulunmaktadır.⁹ Takiplerde objektif ve tekrarlanabilir veriler elde edilebilmektedir. Tedaviye yanıtta OKT'deki verilerde anlamlı değişiklikler izlenmektedir ve bu değişikliklerin tedavinin planlanmasında önemli rolü bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, ranibizumab tedavisi uygulanan DMÖ bulunan olguların tedaviye cevabının incelenmesi, olguların tedavi öncesi santral fovea kalınlıklarına (SFK) göre sınıflandırılarak başlangıç maküla kalınlıklarının görsel ve anatomik prognoz üzerine ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanan çalışmada göz hastalıkları kliniği retina bölümünde DMÖ nedeni ile takip edilen ve ranibizumab tedavisi uygulanan ardışık olguların dosyaları geçmişe dönük olarak incelendi.

Diyabetik retinopati nedeni ile izlenen, fovea merkezinde OKT'de 250 µm'den fazla SFK ölçümü olan ve beraberinde fundus floresein anjiyografide makülada sızıntı tespit edilen olgular çalışmaya dahil edildi.

Son altı ay içerisinde intravitreal anti-VEGF ya da steroid enjeksiyonu uygulanan, maküla lazeri uygulanan, DMÖ dışında başka nedenlere bağlı maküla patolojisi bulunan, görmeyi etkileyecek ortam opasitesi bulunan, glokom hikayesi bulunan, düzenli takibi olmayan, düzenli OKT kaydı bulunmayan olgular çalışma kapsamından çıkartıldı. Vitreomaküler traksiyon veya epiretinal fibrozis olan olgular çalışma kapsamından çıkartıldı. Altı aydan az takip süresi bulunan vakalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastaların tedavi öncesinde ve takiplerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK), Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, dilate gözde fundus muayenesi yapıldı. Olguların takiplerindeki EDGK'ları Snellen eşeline göre ölçüldü ve istatistiksel analiz amacıyla logaritmik olarak dönüştürüldü (logMar).

Tüm olgular tedaviden önce fundus floresein anjiyografisi (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin CA, USA) ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tüm takiplerde OKT (Stratus 3, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) görüntüleri elde edildi. Optik koherens tomografide görüntüler fast macular thickness protokolü (6 mm'lik alanda 128 A scan) ile elde edildi. Görüntü kalitesi 6'dan fazla olan ölçümler değerlendirildi.

Tüm olgulara ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml; Lucentis, Genentech Inc.) steril şartlarda intravitreal olarak uygulandı. Takiplerinde OKT bulgularına göre maküla ödemi devam eden olgulara ranibizumab enjeksiyonu tekrarı ve gerektiğinde maküla lazer fotokoagülasyon (FK) uygulandı. Lazer fotokoagülasyon, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) fokal/grid laser protokolüne göre yapıldı.¹⁰

Olgular OKT ölçümlerine göre gruplandırıldı. Santral maküla kalınlığı 400 µm'den az olanlar grup 1.400 µm ve daha fazla olanlar ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Olguların yaş, cins, DM tipi, tedavi öncesi, 3, 6. ay ve son takiplerinde ölçülen EDGK ve OKT bulguları incelendi. Uygulanan enjeksiyon sayıları ve maküla lazer FK sayısı kaydedildi.

İstatistiksel Analiz: Sürekli değişken değerleri ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilen sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması amacı ile sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi kullanıldı. Bağımlı gruplarda sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçükse istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16 kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 65 olgunun 82 gözü katıldı. Otuz sekiz kadın 27 erkek olgunun yaş ortalaması 59.08±7.06 yıldır. Ortalama takip süresi 16.49±7.58 (8-36) aydır. Hastalara ortalama 2.57±1.4 enjeksiyon uygulandı. Ortalama uygulanan lazer FK sayısı 0.98±0.77 idi.

Olguların başlangıç, 3, 6. ay ve son takiplerinde EDGK'ları sırası ile 0.68±0.43 logMar, 0.53±0.48 logMar, 0.50±0.48 logMar ve 0.48±0.45 logMar idi. Takiplerdeki EDGK'nın, başlangıç EDGK'ya göre artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001).

Olguların başlangıç, 3, 6. ay ve son takiplerindeki ortalama SFK'ları sırası ile 439.73±108.18 µm, 339±121.15 µm, 352.78±130.63 µm ve 303.44±117.55 µm idi. Olguların takiplerdeki SFK'ları, başlangıç SFK'ya göre istatistiksel olarak farklıydı (p=0.0001).

Tedaviden önce olguların %32.9'u 0.1 ve altında, %47.6'sı 0.2-0.5 arasında, %19.5'i 0.6 ve üzerinde EDGK'ya sahipti. Son takiplerinde olguların %18.3'ünde EDGK 0.1 ve altında, %39'unda 0.2-0.5 arasında ve %42.7'inde ise 0.6 ve üzerideydi.

Hastalar tedavi öncesi maküla kalınlıklarına göre sınıflandırıldığında 35 (%42.7) gözün maküla kalınlığının 400 µm'nin altında (Grup 1), 47 (%57.3) gözün maküla kalınlığının 400 µm ve üzerinde (Grup 2) olduğu görüldü. Gruplar arasında yaş, cins, takip süresi, DM süresi, iskemi mevcudiyeti, uygulanan lazer ve enjeksiyon sayısı bakımından fark yoktu (Tablo 1).

Grupların takiplerindeki EDGK ve SFK'ları grafik 1 ve 2'de gösterildi.

Grup 1'de 3. ay ve son takipte (p=0.05, p=0.01), grup 2'de tüm takiplerde (p=0.0001) SFK'da başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu. Gruplar arasında SFK'da başlangıç ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olmasına rağmen (p=0.0001, p=0.02) altıncı ay ve son takipte istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.06, p=0.19), (Grafik 2). Son takipte grup 1'de SFK'da ortalama 66.59±103.77 µm'lik grup 2'de 188±165.41 µm'lik bir azalma olduğu saptandı (p=0.0001).

Tablo 1: Olguların gruplara göre özellikleri.

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (ortalama±SD)	60±6.17	58.46±7.61	0.48
Cinsiyet (E/K) (n)	11/15	16/23	0.56
Göz (sağ/sol) (n)	18/17	18/29	0.17
Takip süresi (ay) (ortalama±SD)	16.66±7.41	16.36±7.78	0.79
Dm süre (yıl) (ortalama±SD)	14.26±5.01	13.83±5.87	0.58
İskemi (n) (%)	7 (%20)	17 (%36.2)	0.11
Lazer sayısı (ortalama±SD)	0.83±0.75	1.09±0.78	0.14
Enjeksiyon sayısı (ortalama±SD)	2.51±1.36	2.62±1.44	0.81

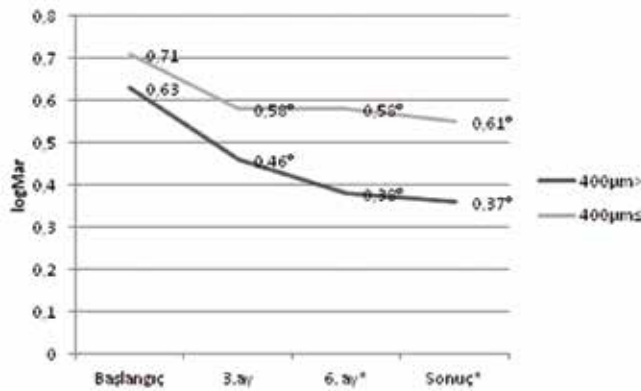
Görme keskinliğinde grup 1'de tüm takiplerde ($p=0.05$, $p=0.0001$, $p=0.0001$) ve grup 2'de tüm takiplerde ($p=0.0001$, $p=0.001$, $p=0.0001$) başlangıç değerlere göre anlamlı bir artış mevcuttu. Altıncı ay ve son takipte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$, $p=0.006$), (Grafik 2). Son takipte grup 1'de EDGK'da ortalama 0.26 ± 0.33 logMar, grup 2'de ise 0.16 ± 0.27 logMar artış olduğu görüldü ($p=0.14$).

Son takipte grup 1'de olguların %17.1'inde EDGK 0.1 ve altında, %20'sinde 0.2-0.5 arasında, %62.9'inde ise 0.6 ve üzerinde saptandı. Grup 2'de ise olguların %19.1'inde EDGK 0.1 ve altında, %53.2'sinde 0.2-0.5 arasında, %27.7'sinde ise 0.6 ve üzerindeydi ($p=0.003$).

TARTIŞMA

Klinik anlamlı maküla ödemi DR'nin her evresinde ortaya çıkabilir ve diyabet süresi arttıkça prevelansı da artar.¹¹ On beş yıl içerisinde diyabetik maküla ödemi görülme oranı tip 1 DM'de %20, tip 2 DM'de ise %15-25 oranında bildirilmiştir.¹²

Geçmişte maküla ödeminin tedavisinde lazer fotokoagülasyon uygulamasında hedef, görme keskinliğinin korunmasıydı.¹³ Anti-VEGF'lerin uygulanmaya başlanması ile birlikte tedavi ile görme keskinliğinde artış sağlamak mümkün olmuştur.^{6-8,14} Diabetic Retinopathy Clinical Research Network çalışmasının sonuçlarında, eş zamanlı ya da gecikmiş lazer fotokoagülasyonla birlikte ranibizumab tedavisinin sadece lazer tedavisine göre daha iyi görsel ve anatomik sonuçları olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Yapılan READ-2 çalışmasında, intravitreal ranibizumab uygulanan olgularda iki yılın sonunda ortalama 7.7 harf kazancı saptanmıştır.⁸

**Grafik 1:** Olguların gruplara göre takiplerindeki görme keskinlikleri.

* $p<0.05$, takiplerde gruplar arasındaki fark.

° $p<0.05$, değerlerin başlangıç değerlere göre değişimi.

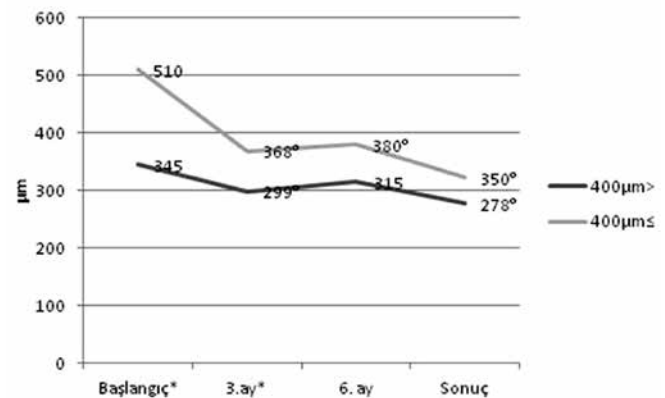
RESOLVE çalışmasında 12 ayda 10.3, RESTORE çalışmasında ise 6.8 harf kazancı elde edildiği belirtilmiştir.^{6,7} Çalışmamızın olgularında başlangıç görme değerlerine göre takip sonunda 0.2 logMar'lık bir görme kazancının olduğu gözlemlendi. Elde edilen bu artış, başlangıç değere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

READ çalışmasına göre 2 yılın sonunda olguların %45'inde görme seviyesi 20/40'ın üzerinde, %27'sinde ise 20/100 ve altında bildirilmiştir.⁸ RESTORE çalışmasında ise %53 olguda görme, 20/40'ın üzerindeydi.⁷ Bizim olgu serimizde son takipte %18.3 gözde EDGK'nin 0.1 ve altında, %42.7 gözde ise 0.6 ve üzerinde olduğu saptandı.

Çalışmamızda, maküla kalınlığında takip sonunda ortalama $154.3 \mu\text{m}$ 'lik bir azalma mevcuttu. Santos ve ark.,⁹ çalışmasında bu değer 6 ayda $106.12 \mu\text{m}$, RESOLVE çalışmasında⁷ $194.2 \mu\text{m}$, RESTORE¹⁶ çalışmasında ise $118.7 \mu\text{m}$ idi. Esen ve ark.,¹⁷ ise olgularında maküla kalınlıklarında tedavi ile yaklaşık $99.74 \mu\text{m}$ 'lik bir azalmadan söz etmektedirler.

Maküla ödemi tedavisinde fonksiyonel cevap ile anatomik cevap ilişkisinin incelendiği değişik çalışmalarda görme keskinliği ile maküla kalınlığı arasında orta derecede bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.¹⁸⁻²² Diabetic Retinopathy Clinical Research Network çalışmasında santral retina kalınlığı, fonksiyonel cevap üzerindeki etkinin ancak %27'sini açıklamaktaydı.²³

Bazı randomize klinik çalışmalarda DMÖ'lü gözlerde maküla kalınlığı yüksek olan hastalarda tedavi ile görme kazancı daha fazla olmuştur.^{7,15} RESTORE çalışmasında 12 ayda $400 \mu\text{m}$ ve üzerindeki olguların 6 harf kazancına karşılık $300 \mu\text{m}$ altında maküla kalınlığı olanlarda 3 harf kazancı olduğu belirtilmiştir.⁷

**Grafik 2:** Olguların gruplara göre takiplerindeki santral fovea kalınlığı.

* $p<0.05$, takiplerde gruplar arasındaki fark.

° $p<0.05$, değerlerin başlangıç değerlere göre değişimi.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network çalışmasında başlangıç SFK'sı 400 µm ve üzerinde olan olguların görme kazancı 11 harf iken 400 µm'nin altında olanlarda ise 7 harf olarak saptanmıştır. 15 Bununla birlikte Mushtaq ve ark.ları ise 400 µm üzerinde ve 400 µm altında maküla kalınlığı olan iki grup arasında görme kazancı bakımından fark bulamamıştır.²⁴

Bizim olgu serimizde, takiplerde grup 2 de maküla kalınlığındaki azalma miktarı grup 1'e göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ve son takiplerinde gruplar arasında SFK bakımından bir fark bulunmamaktaydı. Son takipte maküla kalınlıkları ve görme kazancı gruplar arasında benzer olmakla birlikte başlangıç SFK'sı daha kalın olan grupta EDGK diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bunun yanı sıra son takipte 0.6 ve üzerinde elde edilen GK oranı grup 1'de %62.9 iken bu oran grup 2'de %27.7 oranında kalmaktaydı.

Diyabetik maküla ödeminin tedavisinde fonksiyonel başarı ile ilişkili çeşitli faktörler ortaya konmuştur. Başlangıç görme seviyesi, genç yaş, erken retinopati derecesi daha fazla görme kazancı ile ilişkili bulunmuştur.²⁵ Daha düşük görme seviyesine sahip hastalarda daha fazla görme kazancı saptanmış fakat bu olguların daha az oranda 74 harf ve fazla görmeye ulaştığı gözlenmiştir.^{18,26} Tedaviye hızlı anatomik yanıt veren olgularda daha üstün görsel başarı gözlenmiştir.²⁵ READ2 çalışmasında başlangıçta düşük görme seviyesi olan vakalarda sonuç fonksiyonel başarı daha düşük olmuştur.⁸

Çeşitli kesitsel araştırmalara göre subretinal sıvı, dış nükleer tabakada kistik yapı mevcudiyeti gibi OKT ile saptanan morfolojik paternler, maküla fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiye sahiptir ve tedaviye yanıtı etkilemektedir.^{27,28} READ-2 çalışma grubunda yapılan değerlendirmelerde kötü görsel sonucu olan hastalarda foveal atrofinin daha sık gözlendiği ve bu sonucun fotoreseptör harabiyeti ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.⁸ Fotoreseptör tabakada IS/OS bandının ve ERM tabakasının etkilenebilir olması görsel prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^{29,30}

Olgularımızda iki grup arasında yaş, başlangıç görme, DM süresi, iskemi mevcudiyeti, uygulanan lazer FK sayısı, enjeksiyon sayısı ve takip süresi bakımından istatistiksel olarak fark yoktu. Bununla birlikte maküla ödemi süresi ile ilgili objektif veri bulunmamaktaydı. Ayrıca maküla değerlendirilmesinde kullanılan stratus OKT nedeni ile tedavi öncesi ve sonrasında fotoreseptör tabakanın durumu ile ilgili veri elde edilememiştir. Bu sebepten spektral OKT ile makülanın daha ayrıntılı değerlendirildiği çalışmalarla maküladaki ödem miktarı yanında fonksiyonel sonuca etkili başka yapısal faktörler de incelenmelidir.

Sonuç olarak ranibizumab tedavisi, DMÖ'de etkili bir tedavi yöntemidir. Başlangıç SFK, intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan olgularda görsel prognozu etkileyen bir faktördür. Tedavi öncesinde SFK'sı yüksek olguların maküla fonksiyonlarının etkilenecek görsel cevabın daha az olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Moss S, Klein R, Klein B. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
- Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:84-7.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70-7.
- Jonas JB, Neumaier M. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2007;39:139-42.
- Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005;6:511-24.
- Massin P, Bandello F, Garweg JG et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33:2399-405.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja A et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study Group. Optical Coherence Tomography Measurements and Analysis Methods in Optical Coherence Tomography Studies of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2008;115:1366-71.
- Writing committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of the early treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:469-80.
- Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT et al. Macular oedema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-90.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al: Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
- Santos AR, Gomes SC, Figueira F et al. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;231:16-22.
- Esen E, Sızmaz S, Şimdivar GH ve ark. Diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliği. *Ret-Vit*. 2014;22:279-82.
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-29.
- Goebel W, Kretzschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy. A study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002;22:759-67.
- Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131:50-4.
- Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetate in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:251-5.
- Massin P, Duguid G, Erginay A et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:169-77.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. The Relationship between OCT-measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-36.
- Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology* 2014;8:807-12.
- Bressler SB, Qin H, Beck RW et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors Associated with Changes in Visual Acuity and OCT Thickness at 1 Year after Treatment for Diabetic Macular Edema with Ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1153-61.
- Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye* 2012;26:485-93.
- Deak GG, Bolz M, Ritter M et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6710-4.
- Kim M, Lee P, Kim Y et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011;226:138-44.
- Shin HJ, Lee SH, Chung H et al. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:61-70.
- Mareshwary AS, Oster SF, Yuson RM et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2010;150:63-7.