

Diabetik Makülopatide Yeni Yaklaşımlar

New Approaches in Diabetic Maculopathy

Şengül ÖZDEK¹, Gökçen YALÇIN²

ÖZ

Diabetik makülopati diabet hastalarında görme kaybında rol oynayan en önemli nedenlerin başında gelmektedir. Diabetik retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilen diabetik makülopati %40 oranında makülanın merkezini tutan diabetik maküla ödeme sebep olmaktadır. Diabetik maküla ödemi tanımlamasında fokal-diffüz ödem, fovea santralini etkileyen koruyan ödem, kistoid maküla ödemi, traksiyonel ödem, foveal dekolman, iskemik maküla ödemi gibi farklı tanımlamalar yer almaktadır. Diabetik makülopatide fundus muayenesi ve fundus florescein anjiyografi temel alınarak yapılan geleneksel tanımlamada maküla ödemi ve maküla iskemisi gruplandırması öne çıkmaktaydı. Son yıllarda ise optik koherens tomografinin yaygın kullanımıyla diabetik makülopatinin tanımlama ve sınıflandırılmasında detaylandırmalara gidilmiş özellikle traksiyonel makülopati kavramı ortaya çıkmıştır. Diabetik makülopatinin iyi tanımlanması, tanı, uygun tedavi ve muhtemel prognozu belirlemek amacıyla gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetik makülopati, iskemik makülopati, traksiyonel makülopati, OCT.

SUMMARY

Diabetic maculopathy is one of the most significant causes in visual deterioration in diabetic patients. Diabetic maculopathy can be seen in every stage of diabetic retinopathy and causes center of macula involved diabetic macular edema in a rate of 40%. There are many types of diabetic macular edema including focal-diffuse edema, central involved or not-involved edema, cystoid edema, tractional edema, foveal detachment, ischemic maculopathy. Macular edema and macular ischemia was defined as two types of maculopathy by traditional methods based on fundus examination and fundus fluorescein angiography. In recent years, detailed description and classifications of diabetic maculopathy has been made and especially tractional maculopathy notion has emerged with the widespread use of optic coherence tomography. A clear definition of diabetic maculopathy is necessary for diagnosis, decision of proper treatment and prediction of prognosis.

Key Words: Diabetic maculopathy, ischemic maculopathy, tractional maculopathy, OCT.

1. M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
ÖZDEK S., sozdek@gazi.edu.tr

2. M.D., Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
YALCIN G., gokcen_dnz@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 08.12.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 12.12.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:32-42

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Sengul ÖZDEK
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY

Phone: +90 530 966 21 42
E-Mail: sozdek@gazi.edu.tr

DIABETİK MAKÜLOPATİ

Diabete bağlı zaman içinde retinada gelişen patolojilere diabetik retinopati (DR) denirken, makülada ortaya çıkan değişikliklere de diabetik makülopati adı verilmektedir. DR gelişmiş ülkelerde görme kaybının en önde gelen nedenlerinden biridir. DR'nin makülada neden olduğu tüm değişiklikler diabetik makülopati tanımı içinde yer alabilir. Diabetik makülopatiyeye neden olan her patoloji görme kaybı ile sonuçlanabilir. Bunlardan en önemlisi diabetik maküla ödemi (DMÖ).

Diabetik makülopati, özellikle de DMÖ, DR hastalarında görme kaybının en sık sebebidir.¹ Wisconsin epidemiyolojik diabetik retinopati çalışmasında 20 yıldan daha uzun süreli Tip 1 ve Tip 2 Diabates mellitus (DM) hastalarında DMÖ prevalansı sırayla %28 ve %29 olarak bulunmuştur.² Yine aynı çalışma grubunun yayınladıkları bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda DMÖ'nün 25 yıllık kümülatif prevalansı %29 olarak bulunmuştur.³ DMÖ patogenezi ilişkili pek çok faktör ile kompleks patolojik süreçlerin etki etmesi nedeniyle tam olarak açıklanamamıştır.⁴ Ancak temel olarak iç ve dış kan retina bariyerindeki bozulma sebebiyle sub/intra retinal sıvı birikimi olmaktadır. İç kan retina bariyerini bozan temel faktör olarak kabul edilen vasküler endotelial büyüme faktörü farmakolojik tedavi yaklaşımında da önemli bir hedefdir.¹

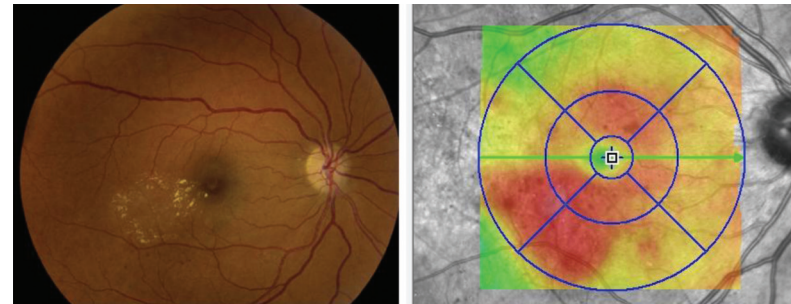
DMÖ tipinin tanımlanmasında halen net bir sınıflandırma yapılamamış olmakla birlikte günümüze kadar çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Bunlar içinde fokal-difüz ödem, fovea santrali etkileyen-koruyan ödem, kistoid maküla ödemi, traksiyonel ödem, foveal dekolman, iskemik maküla ödemi tanımları bulunmaktadır.⁵⁻⁹ Sınıflandırma, tanıyı kolaylaştırmak, uygun tedaviyi ve muhtemel prognozu belirlemek ve tedavi takibini yapabilmek amacıyla gereklidir. DMÖ tanımlama, sınıflandırma, tedavi ve takibinde biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi, renkli fundus fotoğrafı, fundus floresin anjiyografisi (FFA) ve optik koherens tomografi (OCT)'den faydalanılmaktadır.

Biyomikroskopik İndirekt Oftalmoskopi veya Fundus Fotoğrafı Temelli Sınıflandırmalar

DMÖ sınıflandırılmasında ilk önemli çok merkezli randomize klinik çalışma Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışmasıdır (ETDRS). Bu çalışmada klinik olarak anlamlı DMÖ (KAMÖ) şeklinde bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre aşağıdaki 3 kriterden herhangi birini sağlayan gözlerde KAMÖ vardır denmektedir:

ğdaki 3 kriterden herhangi birini sağlayan gözlerde KAMÖ vardır denmektedir:

- Maküla merkezli 500 mikron luk alan içinde herhangi bir retinal kalınlaşma,
- Maküla merkezli 500 mikron'luk alan içinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma (Resim 1),
- Maküla merkezli bir disk çaplı alan içinde en az 1 disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma.



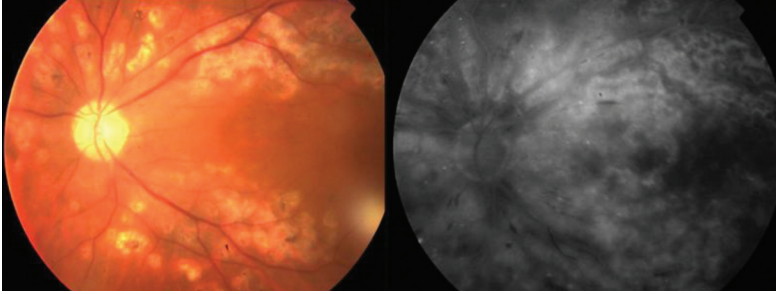
Resim 1: Klinik olarak anlamlı maküla ödemi tanımlamasında geçen maküla merkezine 500 mikron mesafe komşuluğunda sirsine paternde sert eksuda ve retinal kalınlaşma birlikteliği izlenmektedir.

Buradaki tanımlar renkli stereo fundus fotoğrafı ve biyomikroskopik indirekt oftalmoskopik muayenelerle değerlendirilmiştir. Burada fokal veya difüz ödem tanımı yapılmamıştır. ETDRS'de KAMÖ'de lazer tedavisinin faydalı olduğu ve genel görme kaybı riskinin %50 oranında azaldığı bildirilmiştir.¹⁰ Bu çalışma çok değerli veriler vermekle birlikte, 90'lı yılların başında yayınlanmıştır ve OCT ve intravitreal anti-VEGF tedavileri döneminden çok önceye dayanmaktadır.

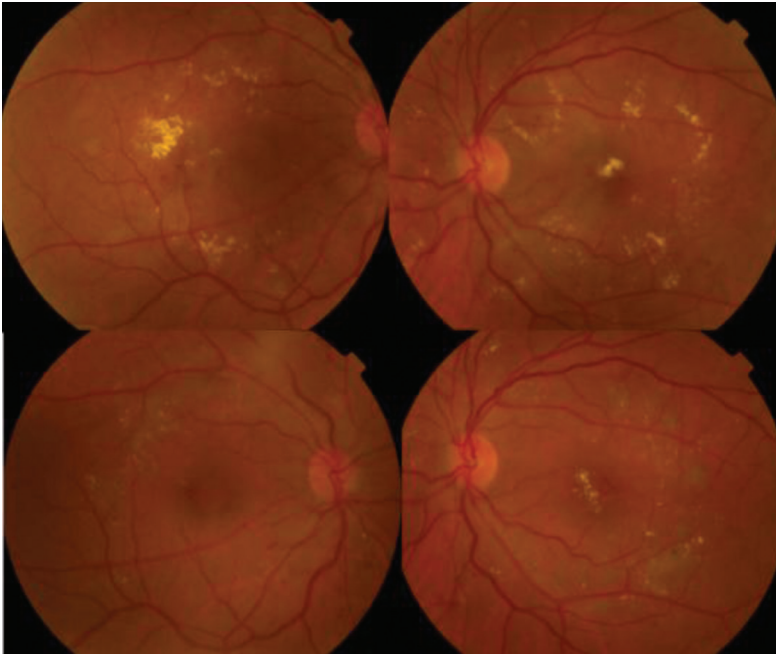
The Global Diabetic Retinopathy Project Group tarafından fikir birliği sağlamak amacıyla oluşturulan DMÖ sınıflandırmasında ise maküla merkezinde sert eksuda veya kalınlaşma varlığına göre DMÖ denilmiş ve kalınlaşma veya eksudaların fovea merkezinden uzaklığına göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmıştır.¹¹

Fokal veya difüz ödem terimleri çalışmalarda DMÖ tanımlamasında sıklıkla kullanılmakla birlikte kesin bir ayrımı yoktur. Genel olarak klinik muayenede sert eksudaların varlığı fokal ödem ile, yokluğu ise difüz ödemle bağdaştırılmaktadır¹⁻¹⁶ (Resim 2). Fokal ödem sıklıkla mikroanevrizmalardan sızıntıyla

sirsine paternde mikroanevrizmayı çevreleyen alanda intraretinal lipid birikimi olarak tanımlanmaktadır.⁵ Genel olarak fokal ödem lazer tedavisine daha iyi cevap veren ödem olarak kabul edilir ve bu gözlerde mikroanevrizmalar lazerin ana hedefidir (Resim 3). Lovestam bu hastalarda foveada ya da foveayı tehdit eden sert eksuda varlığını lazer fotokoagülasyon tedavisi için net bir endikasyon olarak kabul etmektedir.¹⁷⁻¹⁸



Resim 2: Diffüz maküler ödem: Sert eksuda olmaması ve FFA'da kapillerlerden yaygın sızıntı ile karakterizedir.

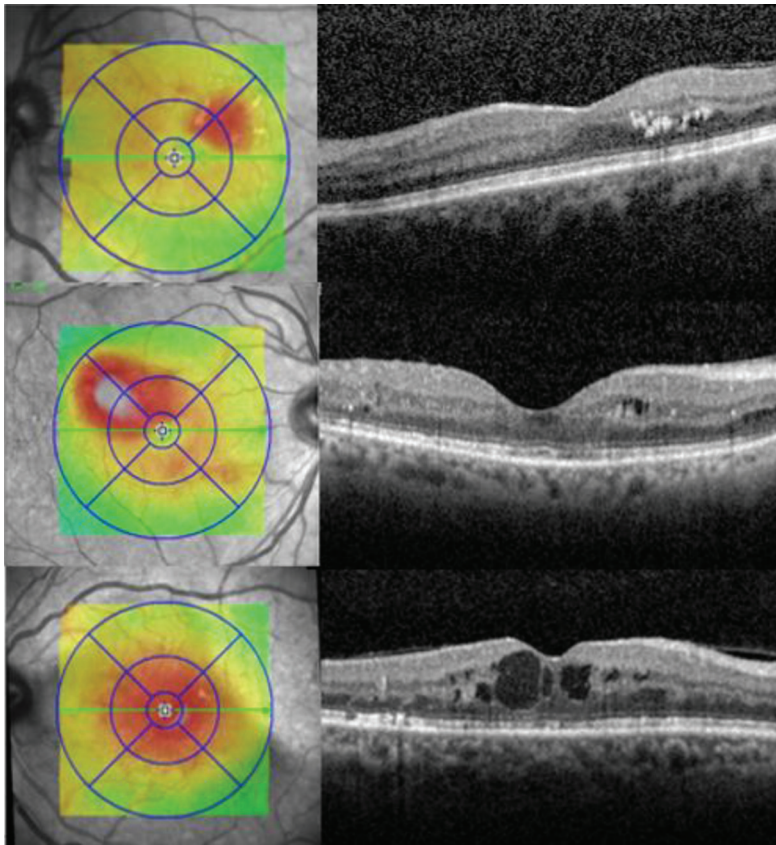


Resim 3: Sirsine sert eksuda ile karakterize bilateral fokal ödem (üstte) ve mikroanevrizmalara uygulanan lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası görünümü (altta) izlenmektedir.

Diffüz ödem ise arka kutuptaki dilate retinal kapillerden diffüz sızıntı ile oluşmakta ve kardiyak/renal yetmezlik ve hipertansiyon gibi sistemik faktörlerin ödem gelişimini arttırabileceği düşünülmektedir.¹⁹ Ayrıca makülaya uyguladığı tanjansiyel ve vertikal traksiyon etkisi ile kalınlaşmış arka hyalodin sıvı dinamikleri üzerine olan etkisi de diffüz DMÖ gelişimine katkı sağlamaktadır.²⁰

Diğer taraftan bazı yazarlar ise ödemin makülada etkilediği alana göre fokal veya diffüz ödem ayrımı yapmaktadır.^{21,22} Bazı yazarlar bir disk alanına kadar olan ödemi fokal olarak adlandırırken, bazıları 2 disk alanı sınırı koymaktalar ve fovea tutulumu olmaması gerektiğini belirtmektedirler.^{23,24} Fakat önemli alanın muayene sırasında belirlenmesi oldukça subjektiftir ve halen bu konuda fikir birliğine varılmış bir tanım söz konusu değildir.

DMÖ'de sıkça kullanılan terminolojilerden biri de fovea santralini etkileyen-koruyan ödem kavramıdır. Bu parametrenin kullanıldığı çalışmalardan, fovea santralini etkileyen ödem tanımlamasında, santrali etkileyen KAMÖ için stereo fundus fotoğrafında foveanın etkilendiğinin gösterilmesi yeterli olarak ele alınmıştır.²⁵ Ancak bu kriter ek olarak objektif bir kriter olarak bazı çalışmalarda OCT'de "santral subfield" kalınlık değeri önem kazanmıştır. Fovea santralini de etkileyen ödem tanımlamasında, OCT ile belirlenen sınır değer, çalışmalarda farklılık arz etmekte, 225-270 mikron ve üzeri olarak farklı değerler tanımlanmıştır.^{7,26,28} Diyabetik retinopati çalışma grubu tarafından spektral domain OCT kullanılarak ölçülen fovea santralini etkileyen ödem tanımı için erkekte 320 mikron kadında ise 305 mikron ve üzeri değerler olarak belirlenmiş ve çalışmalarda kullanılmıştır.^{29,30} Tek bir ölçüm yerine standart 9 ETDRS subfield harita değerleri kullanılarak yapılan bir çalışmada herhangi bir kadrandaki değer ortalamasının 99. persentil üzerindeyse foveayı tehdit eden maküla ödemi denilmiştir.³¹ Fovea santralini koruyan ödem tanımlamasında fovea santralinin klinik muayene, fundus fotoğrafı ya da OCT ile retinal kalınlık açısından tutulmadığının gösterilmesi gerekmektedir (Resim 4). Bu ayrımı yapan çalışmalarda daha çok, fovea santralini etkileyen ödemde intravitreal tedavi etkinlikleri, fovea santralini koruyan ödemde ise fokal/grid/mikropulse lazerin uygun olacağı vurgulanmaktadır.²⁶⁻²⁸



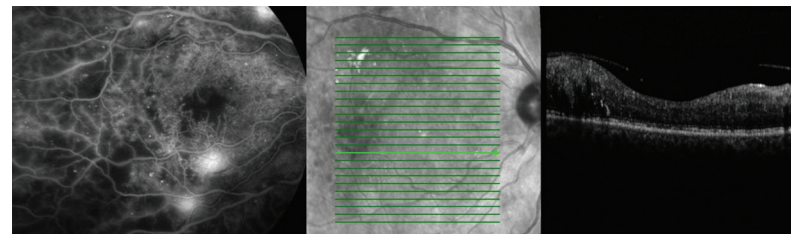
Resim 4: Maküla merkezini içine almayan ancak tehdit eden KAMÖ (üst ve orta resim) ve maküla merkezini tutan DMÖ (en altta) izlenmektedir. İlk 2 resimde fokal lazer tedavileri gündeme gelmelidir.

İSKEMİK MAKÜLOPATİ

Diabetik makülopatinin bir diğer formu iskemik makülopatidir ve maküler kapillerlerde dolma defekti olarak kendini gösterir. Sağlıklı bireylerde yaklaşık 500 mikron genişliğindeki foveal avasküler zon (FAZ) poligonaldır. Büyüklüğü foveal kapiller mikrosirkülasyonu yansıtır. İskemik makülopatide bu alan kapiller kapanmalara bağlı genişler ve FAZ sınırları düzensizleşir ve çentikler oluşur. FFA'nın DMÖ sınıflandırmasında asıl yeri Maküladaki iskemiyi belirlemesi konusundadır. FFA'da maküler kapillerde kan akımı yokluğuna bağlı hipofloresans geç fazlarda da bu alanların etrafında sızıntıya bağlı hiperfloresans gözlenebilmektedir³² (Resim 5). Son yıllara kadar iskemik makülopatiyi gösterebilecek başka bir tanı yöntemi

mevcut değildi. Byeon ve ark.,³³ son dönemde iskemik makülopatili diabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada spektral OCT ile ganglion hücre tabakası hasarlarının FFA'da görülen iskele ile oldukça korele olduğu gösterilmiştir ve hatta spektral OCT'nin FFA'nın yerini alabilecek noninvaziv bir yöntem olduğu dahi iddia edilmektedir. İskemik makülopatili olgularda yapılan kantitatif değerlendirmede retina sinir lifi tabakası, dış retinanın incelendiği ve koroid Haller büyük damar tabakasının kalınlaştığı ve görme keskinliği ile korele olduğu bulunmuştur.³⁴ DMÖ'ye iskeleminin eşlik etmesi prognostik açıdan önem taşımaktadır. Genelde hastanın fundus muayene bulgularıyla uyumsuz görme keskinliği azalması mevcuttur ve iskemik makülopati varlığında görsel beklenti daha düşüktür.

Yine son yıllarda gündeme gelen yeni bir bakış açısı da periferik retinal iskele varlığının DMÖ'yü arttırıcı etkisi olabileceği yönündedir.³⁵ Wessel ve ark.,³⁵ DR'ye bağlı periferik iskelesi olan gözlerde 3.75 kat daha fazla DMÖ görüldüğünü bildirmişlerdir. Buradaki muhtemel mekanizma periferik retinal iskemik alanların neden olacağı VEGF yükselmesi nedeniyle vasküler permeabilite artışı sonucu maküla ödeminin de artması ihtimalidir. Bu patogeneze göre ortaya çıkan yeni tedavi yaklaşımı ise, iskemik alanlara lazer fotokoagülasyon yapılması suretiyle DMÖ'nün tedavi edilmeye çalışılmasıdır.



Resim 5: İskemik makülopatili bir hastada foveal avasküler zonda genişleme ve yaygın NVE dikkati çekmektedir.

FFA'ya Dayanan DMÖ Sınıflandırmaları

Fokal-diffüz maküla ödemi ayrımı FFA'da da karşımıza çıkmaktadır. FFA'da retinal mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal maküla ödemi, dilate retinal kapillerden kaynaklanan yaygın sızıntılar ise diffüz ödem olarak tanımlanmıştır.¹⁹ Yine ETDRS de FFA'ya göre ağırlıklı olarak mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal ödem olarak tanımlanmıştır.³⁶

DMÖ'de FFA kullanılarak yapılan bir başka sınıflandırmada, Kang ve ark., sızıntı paternine göre 3 tip belirlemiştir. Bunlar; mikroanevrizmalardan kaynaklanan iyi sınırlı fokal sızıntı alanlarının olduğu fokal sızıntı tipi, tüm fovea çevresinde iyi sınırlı olmayan geniş sızıntı alanlarının olduğu diffüz sızıntı tipi, geç dönemde kistoid boşluklarda floresein göllenmesinin ön planda olduğu diffüz kistoid tiptir.²⁴

Fokal ödemde fotokoagülasyon planlamasında FFA'nın gerekli olmadığını savunan çalışmalar olmuştur,¹⁷ ancak maküla ödemi tedavisine rehber olması amacıyla ETDRS FFA'nın sınıflandırmada kullanılmasını önermiştir. Bu amaçla 2 adet 30 derecelik FFA fotoğrafı alınarak, kapiller yatak kaybı ya da dilatasyonu ve ciddiyeti, arteriollerde anormallikler, floresein sızıntısı, retina pigment epiteli anormallikleri ve kistoid boyanmalar değerlendirilmiştir.³⁷ Yine başka bir çalışmada sızıntı alanlarının sayısına bakılarak 7 ve daha fazla sızıntı alanı diffüz, 6 ve daha az sızıntı alanı fokal ödem olarak yorumlanmıştır.³⁸

Optik Koherens Tomografi İlişkili Sınıflandırmalar

OCT kesitsel ya da 3 boyutlu görüntüleme imkanı sunan girişimsel olmayan düşük koherens interferometrenin kullanıldığı non-kontakt bir yöntemdir.³⁹⁻⁵⁴ OCT'nin DMÖ'de tanı, hasta takibi ve tedavi cevabını değerlendirmede tek başına en önemli yöntem olduğu düşünülmektedir.³⁹⁻⁵⁴

OCT temel alınarak yapılan ilk DMÖ sınıflaması 1999'da Otani ve ark.,⁴³ tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre 3 tip DMÖ paterni ortaya konulmuştur:

1. Süngerimsi retinal kalınlaşma: artmış düşük reflektif alanlar ve azalmış internal reflektivite şeklinde görülen retinal kalınlaşma,
2. Kistoid maküla ödemi (KMÖ): intaretinal kistik boşluklardan oluşan ödem,
3. Seröz Fovea Dekolmanı (SFD): subfoveal sıvı birikimi ile karakterize ödem.

Aynı çalışmada görme keskinliğinin farklı tomografik özelliklere bakılmaksızın maküler kalınlık ile korele olduğu bildirilmiştir.⁴³ Bu çalışma günümüzdeki spektral OCT'lere göre çözünürlüğü ve hassasiyeti çok daha düşük bir cihaz olan stratus OCT ile yapılmış bir çalışmadır. Aynı sınıflandırma

kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda, intravitreal Bevacizumab, triamcinolon veya fokal lazer tedavisine en iyi cevap veren DMÖ tipinin diffüz retinal kalınlaşma tipi olduğu savunulmuştur.⁴⁴⁻⁴⁶ Diğer taraftan daha yeni bir çalışmada KMÖ şeklindeki ödemin anti-VEGF tedaviye en iyi cevap veren grup olduğu rapor edilmiştir.⁴⁷

Daha sonra 2005 yılında DR'si olan bir grup hastada FFA ve OCT korelasyonunu incelemek üzere yaptığımız çalışmamızda, Otani ve ark.,⁴² sınıflandırması kullanılmış ve en sık rastlanan DMÖ tipinin diffüz kalınlaşma olduğu görülmüştür. OCT'de ölçülen santral fovea kalınlığı (SFK) ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)'nin istatistiksel olarak önemli derecede korele olduğu, FFA ve klinik muayenede tespit edilemeyen SFD'nin ancak OCT ile tespit edilebildiği ortaya konulmuştur.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-Net) tarafından yapılan çalışmada, SFK ile EİDGK arasındaki korelasyonun orta düzeyde olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Bu çalışmada DMÖ için lazer tedavisi sonrası santral noktasal foveal kalınlıkta her 100 mikron azalma ile görmede ortalama 4.4 harflik artış olduğu ortaya konmuştur. Fakat EİDGK'i etkileyen makuler kalınlık dışında başka faktörlerin de olduğu görüşü bildirilmiştir.

Kang ve ark.,²⁴ OCT ve FFA korelasyonunu inceledikleri çalışmalarında Otani tarafından kullanılan sınıflandırmayı modifiye ederek 4 grup oluşturmuştur. Bunlar;

1. Tip 1: tüm retina katmanlarında homojen optik refle ile retinal kalınlaşma,
2. Tip 2: dış retina katmanlarında düşük optik refle ile retinal kalınlaşma,
3. Tip 3A: foveal traksiyon olmadan subfoveal sıvı birikimi,
4. Tip 3B: vitreofoveal traksiyon ile subfoveal sıvı birikimidir.

Bu grupta DMÖ de sıklıkla gördüğümüz dış retinal katmanlarda yoğunlaşan ödeme ilk kez dikkat çekilmiş ve sınıflamaya katılmış olması açısından bizce önem taşımaktadır. Çalışmalarda, hastaların pek çoğunda, DMÖ'nün tek bir paterninden ziyade çeşitli paternlerin kombinasyonunun olduğu, en çok diffüz retinal kalınlaşma ve kistoid maküla ödemi birliğinin görüldüğü vurgulanmaktadır.^{42,48}

Benzer bir sınıflama kullanılarak yapılan bir çalışmada diabetik retinopati ciddiyeti ile DMÖ'nün OCT paterni arasında korelasyon bulunmuştur.⁴⁹ Buna göre; OCT'de süngerimsi kalınlaşma hafif-orta non-proliferatif diabetik retinopatide daha sık görülürken, seröz foveal dekolman ve vitreofoveal traksiyon daha ileri diabetik retinopatide (şiddetli non-proliferatif diabetik retinopatide ve proliferatif diabetik retinopatide) daha fazla oranda görülmüştür.⁴⁹

Spektral OCT kullanılarak yapılan bir çalışmada ise KMÖ'yü, kistoid boşlukların horizontal çaplarına göre hafif, orta, ciddi KMÖ olarak ayırarak bir başka sınıflandırma yapmışlardır.⁵⁰ Buna göre;

1. Basit DMÖ (süngerimsi retinal kalınlaşma)
2. Hafif kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı < 300 µm,
3. Orta kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı 300-600 µm
4. Ciddi kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı > 600 µm
5. Seröz maküler dekolman şeklinde 5 grup oluşturmuşlardır. Fakat kistin büyüklüğü ile retina kalınlığı veya görme arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir.

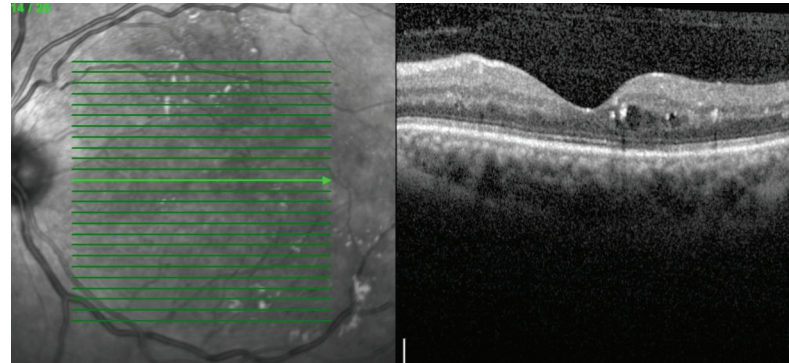
Tedavi çalışmalarında kullanılan modifiye OCT sınıflandırmalarından biri Brasil ve ark.,⁵¹ tarafından oluşturulmuştur. Buna göre; Otani ve ark., tanımladığı KMÖ, SFD ve diffüz retinal kalınlaşmaya ek olarak posterior hyaloidal traksiyon ve epiretinal membran (ERM) grubu oluşturularak 5 grup tanımlanmıştır. ERM varlığının intravitreal triamsinolon (IVTA) tedavisi sonrası görsel prognozu kötü etkilediği ve retinal kalınlaşma ya da KMÖ ile birlikteliğinin IVTA için kontrendikasyon olabileceği savunulmuştur.

TRAKSİYONEL MAKÜLOPATİ

Traksiyonel makülopati de diabetik makülopatinin önemli bir çeşididir. Makülada traksiyonel bir bulgu olup olmaması tedaviye yaklaşımı değiştirebildiğinden önemli bir kavramdır. Maküladaki traksiyonu klinik olarak görebildiğimiz vakalar olmakla birlikte temelde OCT teknolojisi ortaya çıktıktan sonra daha net tanımlanabilmiş ve klinik önemi anlaşılabilmiştir. Buna göre Makülada traksiyonun varlığı ve şiddeti konusunda

arka vitre dekolmanı (AVD) durumu ve ERM varlığı dikkate alınarak aşağıdaki gibi bir tanımlama yapılabilir⁵²:

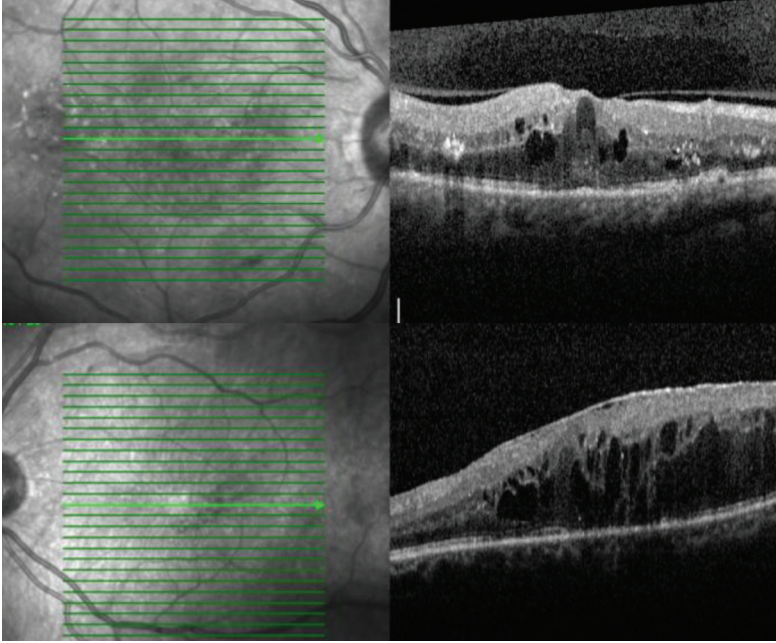
1. Makülada traksiyon yok:
 - a. Oftalmoskopik olarak weis halkasının görülebildiği tam AVD durumu,
 - b. OCT de hiç arka hyaloid hattının görülmediği tam arka hyaloid yapışıklığı durumu,
 - c. OCT de ERM izlenmemesi durumu,



Resim 6: OCT'de ERM izlenmemekte ve tam arka hyaloid yapışıklığı izlenmektedir.

2. Şüpheli maküler traksiyon:
 - a. Perifoveal veya peripapiller tutunmanın devam ettiği, fakat yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyon yaratmayan parsiyel AVD varlığı,
 - b. Retina yüzeyine tam olarak yapışık olan ve yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyon yaratmayan ERM varlığı,
3. Belirgin maküler traksiyon:
 - a. Yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyona neden olan perifoveal veya peripapiller tutunmanın devam ettiği parsiyel AVD varlığı,
 - b. Yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyona neden olan fokal ERM varlığı,

OCT ile yapılan ve DMÖ ile vitreoretinal arayüz ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada arka vitre dekolmanı (AVD) evrelendirilmiştir. Buna göre;



Resim 7: Perifoveal tutunmanın devam ettiği şüpheli maküler traksiyon grubunda değerlendirilebilecek parsiyel AVD (üst), retina yüzeyine yapışık ve belirgin distorsiyon oluşturmayan ERM (alt) izlenmektedir.

Evre 0: AVD yok,

Evre 1: Foveolar tutunma ile perifoveolar AVD,

Evre 2: Tam olmayan AVD,

Evre 3: Tam AVD olarak tanımlanmıştır.

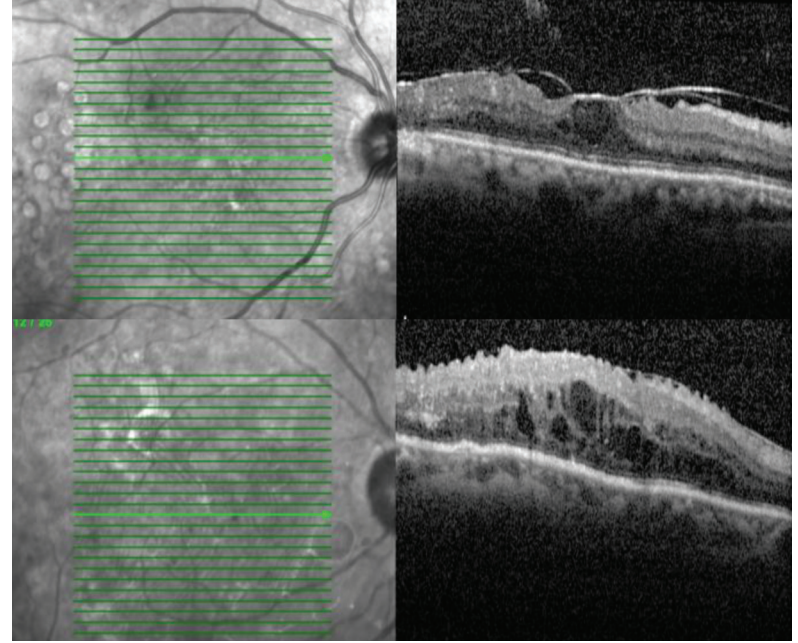
Bu çalışmada DMÖ olan hastalarda en sık karşılaşılan evre, perifoveolar AVD yani evre 1 olmuştur. DMÖ patogenezinde bu vitreoretinal arayüz ilişkisinin rol oynayabileceği bildirilmiştir.⁵³

Dolz-Marco ve ark.,⁵⁴ LET sınıflandırması olarak kısalttıkları OCT temelli DMÖ'nün topografik özelliklerini de katarak yaptıkları sınıflandırmanın tedavi seçiminde yol gösterici olabileceğini bildirmiştir. Buna göre;

L: Lokalizasyon (santral, perifer, marjinal),

E: Extension (ödem etkilediği alan miktarı), (1-3, 4-6, 7-9 sub-field kadranı),

T: Traksiyon,



Resim 8: Perifoveal tutunmanın devam ettiği parsiyel AVD'nin tutunduğu noktalardaki distorsiyonu (üst) ve fokal ERM'nin oluşturduğu yüzey kontüründe distorsiyon (alt) izlenmektedir.

Olarak sınıflandırma yapılmıştır. Ancak bu sınıflandırma bir öneri olarak getirilmiş ve sonuç bildirilmemiştir.

DMÖ İÇİN YENİ SINIFLAMA VE HATIRLATICI KISALTMA

Bugüne kadar DMÖ'yü tanımlamak üzere yapılmış çeşitli sınıflamalar olmasına rağmen halen tüm prognostik kriterleri bir arada irdeleyen bir sınıflama mevcut değildir. Bu nedenle, hem görme düzeyi, hem klinik oftalmoskopik bulgular ve FFA'da iskemi, hem de OCT bulgularını birlikte değerlendirerek tam bir DMÖ tanımlamasını yapabileceğimiz bir sınıflandırmaya ihtiyaç vardır. Bu konudaki temel prensipler aşağıda sıralanmıştır.

1. DMÖ hastalarında sert eksudaların varlığı ve yerleşiminin hem fokal-diffüz ayrımında, hem de tedavi seçiminde önemli olduğunu vurgulamıştık. Genel olarak ETDRS'de tariflenen kriterler dahilinde foveayı tehdit eden sert eksuda varlığında,

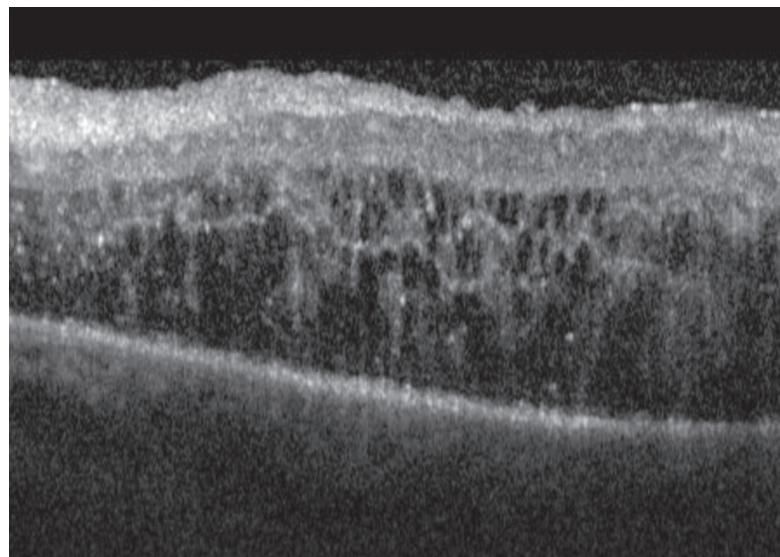
görme düzeyi ne olursa olsun, tedavide fokal laser fotokoagülasyonun yeri vardır. Yine de görme keskinliği düzeyi tedavide karar vermemizde önemlidir. Yapılan bir çalışmada sert eksuda ile çevrili alan ve görme keskinliği arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.⁵⁶

2. Sert eksuda olsun olmasın DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF'ler veya steroidler gündeme gelmektedir. Fakat bu aşamada tedaviye karar vermede hastanın görme düzeyi dikkate alınmaktadır. Örneğin tam veya 0.9 gören bir hastada OCT'de ödem olduğu için intravitreal farmakoterapiden kaçınılmaktadır. Bu nedenle görme düzeyi tedavi için önemli kriterlerden biridir. Yapılan çalışmalarda da tedavi için çeşitli görme düzeyleri belirlenmiştir. IV ranibizumab tedavisi etkinlik ve güvenilirliğini araştıran RESOLVE çalışmasında hastalarda dahil edilme kriteri olarak belirlenen görme düzeyi 20/40-20/160'tır.⁵⁵ Yine DMÖ'de Ranibizumab tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı RISE ve RIDE çalışmalarında ise çalışmaya alınan hastaların görme düzeyi 20/40-20/320'dir.⁵⁷ IV ranibizumab monoterapisinin lazer monoterapisi ve lazer ile kombine tedavisini karşılaştıran RESTORE çalışmasına görme düzeyi 20/32-20/160 arasında olan hastalar alınmıştır.⁵⁸ DRCR.net çalışmasında fovea santralini tutan ödem ve görme düzeyi 20/32-20/320 hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.⁵⁹ Bu nedenle mevcut ödemin görmeyi nasıl etkilediği DMÖ tanı ve sınıflamasında dikkate alınması gereken parametreler arasındadır.

3. Diabetik iskemik makülopatide maküler iske mi ve periferik iske mi olarak iki form karşımıza çıkmaktadır. Makülada iske mi, DMÖ'yü tanımlarken kullanacağımız önemli bir tanımlama kriteridir. FFA'da makülada kapiller yapının bozulması, FAZ'ın genişlemesi, şeklinin bozulup çentiklenmesi gibi bulgular görme beklentisi açısından olumsuz prognostik belirtilerdir.⁶⁰ Bunun yanında periferik retinal iskemisinin de maküla ödeminde katkıda bulunabildiği unutulmamalıdır.³⁵ Bu hastalarda "hedeflenmiş retinal fotokoagülasyon" kavramı ile direkt olarak sadece iskemik olan periferik retinanın lazerlenmesi ile maküla ödeminin tedavisi ihtimali gündeme gelmektedir.³⁵ Başka bir çalışma ile intravitreal Bevasizumab tedavisi sonrası DMÖ rekürrensini engellemek için perfüze olmayan alanlara uygulanan hedeflenmiş fotokoagülasyonun etkili olması nedeniyle maküla ödemi patofizyolojisinde etkili olabileceği desteklenmektedir.⁶¹

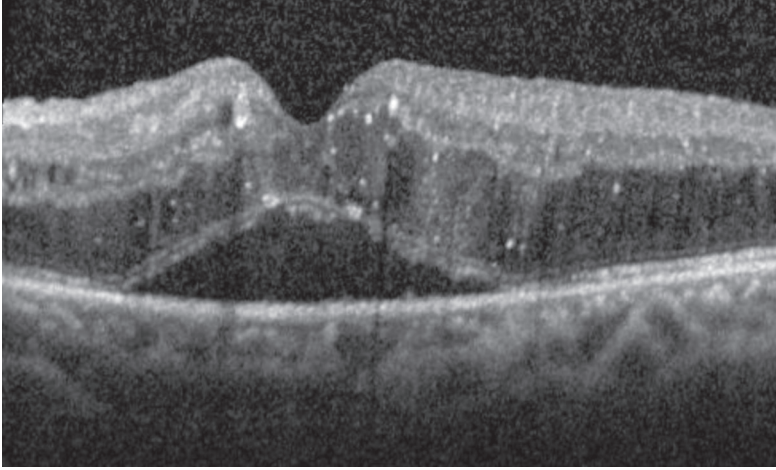
4. DMÖ'nün OCT bulguları ise son yıllarda spektral OCT ile daha da detaylanan, gerek tanıda gerek tedaviyi yönlendirmede en değerli bulgulardır. Burada Otani ve ark tarafından ilk yapılan sınıflama yol gösterici olmakla birlikte yetersizdir.⁴³ Günümüzde artık retina tabakalarının daha detaylı incelemesini yapmak mümkündür ve bu incelemelerde dış retinal katmanlar daha detaylı olarak incelenebilmektedir. Bunlardan;

a. Özellikle fotoreseptörlerin iç-dış segment bileşkesini gösteren IS/OS bandı ve dış limitan membran (ELM) daki bozulmalar (Resim 9) olumsuz görsel prognozu düşündürebilmektedir.^{62,63} Bu tabakalardaki bozulmalar ve kayıpların görsel prognozla ilişkisi haricinde fotoreseptör-RPE kompleksinin paralellığının değerlendirildiği bir çalışmada belirlenen 3 tabakanın paralellığının etkilenmesinin dahi görme keskinliği ile korele olduğu bulunmuştur.⁶⁴



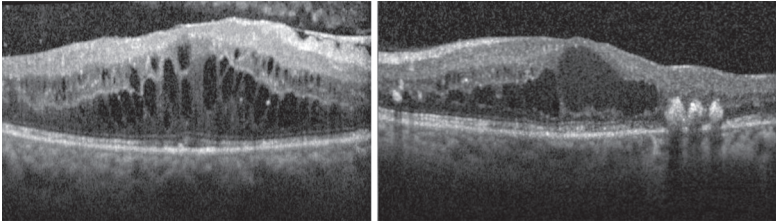
Resim 9: ISOS ve ELM'nin devamlılığında bozulma izlenmektedir.

b. SFD varlığı (Resim 10) yine DMÖ'nün görsel prognozunu olumsuz etkilemektedir.⁴⁹ Diabetik makülopatili olgularda yapılan bir çalışmada seröz maküla dekolmanının en sık diffüz maküla ödeminde eşlik ettiği en az sıklıkta ise iskemik makülopati tipinde görüldüğü belirlenmiştir. Olası diffüz makülopatinin bir göstergesi olarak seröz foveal dekolman varlığı panretinal fotokoagülasyon eklenme ihtiyacını gösterebilir.⁶⁵



Resim 10: DMÖ: dış retinal hasar ile birlikte subfoveal dekolman varlığı izlenmektedir.

c. Maküladaki her türlü kistoid boşluk oluşumunu KMÖ olarak değerlendirmek doğru değildir (Resim 11). Bu boşlukların birleşerek geniş kistoid alanlar oluşturması “kistoid maküla dejenerasyonu” olarak isimlendirilebilmekte ve bu da makülada kalıcı doku hasarı oluşturduğundan yine olumsuz prognostik bulgu olarak düşünülmektedir.⁶⁶



Resim 11: Kistoid maküla ödemi (sol), ve kistoid boşlukların genişleyip, birleşerek oluşturduğu kistoid dejenerasyon (sağ) izlenmektedir.

Kistoid maküler dejenerasyon kronik santral seröz koryoretinopatide floresein sızıntı göstermeyen OCT’de kistoid boşluklar olarak tanımlanmıştır.⁶⁷ Yine yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda retina içerisinde kistik boşluklar oluşacak şekilde retinanın dejenere olması ya da dejenere pseudokistlerin bulunması olarak tanımlanmıştır.⁶⁸ Ancak DMÖ’de kistoid dejenerasyon tanımı tam olarak yapılmamıştır. Biz DMÖ’de oluşan kistlerin boyutlarının artışıyla dejenere olarak yapılarının değiştiğini ve bu dejenerasyonun görsel prognozla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

d. Vitreomaküler arayüz patolojisi olan hastalarda (epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon) ödemin traksiyonel komponente bağlı olduğundan emin olduğumuzda veya anti-VEGF tedaviye rağmen düzelme olmadığında vitrektomi cerrahisi yoluna başvurulmalıdır.⁶⁹

Bu amaçla DMÖ tanımlamasında tüm bu parametreleri kapsayacak ve tedaviyi yönlendirmede, prognozu belirlemede yardımcı olacak bir hatırlatıcıya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç nedeniyle geliştirdiğimiz; “TO HAVE VISUALLY IMPORTANT EDEMA” olarak akılda kalabilecek kısaltmada;

1. TO: Tomografi bulgularını (OCT),
2. HAVE: (Hard exudates) Foveayı tehdit eden sert eksuda varlığını temsil etmektedir. Lazer tedavilerini telkin eder.
3. VISUALLY: Hastanın görme keskinliğini (vision) temsil etmektedir. Görme keskinliğinin azalması durumunda intravitreal farmakoterapiyi telkin eder.
4. IMPORTANT: FFA da “maküler İskemi” veya “periferik retinal İskemi” varlığını temsil etmektedir. Olumsuz görsel prognoz ve periferik lazer fotokoagülasyonu telkin edebilir.

TO: Tomografi (OCT) parametreleri;

1. O: Outer retinal layer (IS/OS, ELM) disturbance (dış retinal hasar), Obvious Serous Foveal Detachment (seröz foveal dekolman).....Olumsuz görsel prognostik bulgu olarak değerlendirilebilir.
2. C: Cystoid macular edema, Cystoid degeneration (KMÖ, Kistoid dejenerasyon)..... Kistoid dejenerasyon varlığı yine olumsuz görsel prognostik bulgu olarak değerlendirilebilir.
3. T: Tractional edema (ERM, VMT) (traksiyonel ödem), Diffuse Thickening (Tam kat süngerimsi retinal kalınlaşmayı) temsil etmektedir... Cerrahi tedaviyi telkin eder.

Bu sınıflama ve hatırlatıcı “TO HAVE VISUALLY IMPORTANT EDEMA” cümlesi ile daha önce sınıflandırma ve adlandırmada havada kalmış parametreler de değerlendirmeye alınmış olmaktadır. Bu parametreler hem DMÖ’nün adını koymada, hem prognozunu belirlemede hem de tedavi planının yapılmasında yol gösterici olmakla birlikte, tüm parametrelerin prognoz üzerindeki önemini belirlemeye yönelik yeni çalışmalar gerekmektedir. DMÖ’nün doğru ve tam olarak tanımlanmasıyla, çalışmalarda elde edilen kriterlerin homojen hasta gruplarında yapılması ve doğru olarak karşılaştırılabilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
3. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy xxiii: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
4. Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014;4:27.
5. Kanski J, Bowling B. *Retinal vascular disease* Gabbedy R, Cook L. Clinical ophthalmology A systematic approach 7 th ed. Elsevier Saunders 2011:537-42.
6. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649-55.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Writing Committee, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:5-14.
8. Bandello F, Pognuz R, Polito A, et al. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol* 2003;18:251-8.
9. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:63-6.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
11. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
12. Catier A, Tadayoni R, Paques M, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;140:200-6.
13. Schatz H, Patz A. Cystoid maculopathy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1976;94:761-8.
14. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-6.
15. Browning DJ. Diabetic macular edema: a critical review of the early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) series and subsequent studies. *Comp Ophthalmol Update* 2000;1:69-83.
16. Gibran SK, Cullinane A, Jungkim S, et al. Intravitreal triamcinolone for diffuse diabetic macular oedema. *Eye* 2006;20:720-4.
17. Abu El Asrar AM, Morse PH. Laser photocoagulation control of diabetic macular oedema without fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 1991;75:97-9.
18. Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema--complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:667-71.
19. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
20. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126-33.
21. Jensen DB, Knudsen LL. Stereoscopic fluorescein angiography in diabetic maculopathy. *Retina* 2006;26:153-8.
22. Jeppesen P, Bek T. Impaired retinal autoregulation in small retinal arterioles before and after focal laser treatment for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2006;90:198-201.
23. Laursen ML, Moeller F, Sander B, et al. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1173-9.
24. Kang SW, Park CY, Ham DI. The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-22.
25. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
26. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Danis RP, Glassman AR, Aiello LP, et al. Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1701-7.
27. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:613-7.
28. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130:972-9.
29. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8154-61.
30. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1309-16.
31. Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, et al. Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment. *Ophthalmic Res* 2014;52:65-73.
32. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, et al. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)* 2005;19:322-6.
33. Byeon SH, Chu YK, Lee H, et al. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology* 2009;116:1949-59.
34. Sim DA, Keane PA, Fung S, et al. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:417-23.
35. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96:694-8.
36. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.

37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
38. Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979;86:69-78.
39. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:172-7.
40. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-70.
41. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema *Ophthalmology* 2007;114:525-36.
42. Özdek Ş, Erdiñç A, Gürelik G, et al. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005;219:86-92.
43. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-93.
44. 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.
45. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide depends on optical coherence tomographic patterns in patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2011;31:748-54.
46. Kim NR, Kim YJ, Chin HS, et al. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation *Br J Ophthalmol* 2009;93:901-5.
47. Wu PC, Lai CH, Chen CL, et al. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:59-64.
48. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-12.
49. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005;26:93-9.
50. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1461-9.
51. Brasil OF, Smith SD, Galor A, et al. Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:761-5.
52. Koleva-Georgieva D. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema. In: Ola MS, editor. *Diabetic Retinopathy*. Vienna, Austria: InTech; 2012.
53. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:807-13.
54. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, et al. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Oct;252:1687-8.
55. 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.
56. Møller F, Bek T. The relation between visual acuity, fixation stability, and the size and location of foveal hard exudates after photocoagulation for diabetic maculopathy: a 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:458-62.
57. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
58. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
59. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
60. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-63.
61. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, et al. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4741-6.
62. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina* 2010;30:774-80.
63. Maheshwary 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;150:63-67.
64. Uji A, Murakami T, Unoki N, et al. Parallelism for quantitative image analysis of photoreceptor-retinal pigment epithelium complex alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3361-7.
65. Gungel H, Altan C. The relationship between fundus fluorescein angiographic findings and serous macular detachment in diabetic macular edema. *Retina* 2013 Oct;33:1895-901.
66. Deák GG, Bolz M, Ritter M, et al; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6710-4.
67. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:1-7.
68. Querques G, Coscas F, Forte R, et al. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;152:100-7.
69. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:5-13.