

Diabetik Retinopati Tanısında Optik Koherens Tomografisi

Optical Coherence Tomography in Diagnosis of Diabetic Retinopathy



PROF. DR. ÜMİT ÜBEYT İNAN

Dr. Ümit Übeyt İNAN, 1993'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1999 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Göz Hastalıkları ihtisasını tamamladı. Aynı yıl Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalına "Yardımcı Doçent Doktor" olarak atandı. Dr. İnan 2004 yılında aynı anabilim dalına "Doçent Doktor" olarak atandı. 2009 yılında "Profesör" ünvanını alan Dr. İnan, Türk Oftalmoloji Derneği "Tıbbi Retina Birimi" ve "Vitreoretinal Cerrahi Birimi" üyesidir. Uluslararası olarak ARVO, ASRS, Euretina ve EVRS derneklerine üyedir. Ulusal ve uluslararası 100'den fazla makalesi bulunmaktadır.

Correspondence: M.D. Professor, Umit Ubeyt İNAN
Hürriyet Mh. Mimar Sinan Cd. Park Vizyon Konutları B Blok D:6
Afyonkarahisar / TURKEY
Phone: +90 532 324 88 89
E-mail: uuinan@gmail.com

ÖZ

Diabetik Retinopati (DRP) tespiti ve şiddetinin tanısında optik koherens tomografisinin (OKT) anlamlı ve direkt bir katkısı bulunmamaktadır. Bununla birlikte DRP'li gözlerde vitreomaküler ara yüzey bozukluklarının saptanması ve prognoz tayini açısından önemli olan retina dış katlarının bütünlüğünü göstermesi açısından oldukça değerlidir. Diabetik retinopatili gözlerde OKT'nin tanımda en faydalı olduğu tablo diabetik maküla ödemidir. OKT, Diabetik maküla ödeminin (DMÖ) tanısal değerlendirilmesine önemli etkisi olan orijinal bir görüntüleme yöntemidir ve DMÖ tanısında standart görüntüleme yöntemi haline gelmektedir. Objektif ve güvenilir retina kalınlık ölçümü sağlaması ve in vivo olarak vitreoretinal mikrostrüktürel yapıyı göz önüne sermesi en önemli katkısı sayılabilir. DMÖ OKT değerlendirmesine göre farklı sınıflamalara tabii tutulmuştur. DMÖ OKT ile değerlendirme sonrası retina kalınlığına göre, retina morfolojisine, retina topografisine, maküla traksiyonuna ve dış retinal katların bütünlüğüne göre sınıflandırılabilir. Subklinik DMÖ, izole fokal DMÖ veya klinik anlamlı maküla ödemi OKT değerlendirmesi ile kolayca tanımlanabilir ve belgelenebilir. DMÖ'nin fovea merkezini tutup tutmadığı da OKT ile kolayca anlaşılabilir. DMÖ erken tanısı, farklı morfolojik paternlerin tam olarak tayini ve makülada traksiyon tespiti, tedavi yaklaşımı ve prognoza rehberlik edecek şekilde detaylı ödem değerlendirmesine olanak tanır. Nonproliferatif DRP ve proliferatif DRP'de vitreoretinal ara yüzey değerlendirmesi ve tedavi yaklaşımını yönlendirmesi açısından faydalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabetik retinopati, diabetik maküla ödemi, optik koherens tomografisi.

ABSTRACT

Optical coherence tomography (OCT) has no significant and direct contribution in the diagnosis and severity of diabetic retinopathy (DRP). However, it is very valuable for imaging of detection of vitreomacular interface abnormalities and integrity of outer retinal layers that has visual prognosis in eyes with diabetic retinopathy. The most useful situation in the use of OCT in eyes with DRP is diabetic macular edema (DME). Optical coherence tomography is original imaging method that is effective in diagnostic evaluation of DME and becomes standard imaging tool in diagnosis of DME. Objective and reliable measurement of retinal thickness and visualization of vitreoretinal microstructural status as in vivo may be the most important contribution of OCT. Different classifications of DME by OCT evaluation have been proposed. Diabetic macular edema can be classified according to retinal thickness, retinal morphology, retinal topography, macular traction and integrity of outer retinal layers after the evaluation by OKT. Subclinical DME, isolated focal DME or clinically significant macular edema can easily be recognized and documented by OCT evaluation. Whether the DME involve the foveal center can also be readily realized by OCT. Early diagnosis of DME, precise detection of different morphologic patterns and macular traction by OCT enables the detailed evaluation of DME to guides the treatment approach and prognosis. Evaluation of vitreoretinal interface by OCT in eyes with proliferative or non-proliferative diabetic retinopathy is also helpful for the treatment approach.

Key Words: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optical coherence tomography.

GİRİŞ

Diabetes mellitus günümüzde her yıl dünya çapında sıklığı artan önemli bir sağlık sorunu olup en önemli organ tutulumlarından birisi gözdür. Diabetik retinopati (DRP) hastalığın sıklığının artmasına bağlı olarak önlenemez görme kayıplarının başında gelmektedir.

Diabetik retinopati tanısı ve evrelendirilmesi klinik olarak fundus muayenesi ile konmaktadır. Renkli fundus fotoğraflarının çekilmesi hastalığın evresinin ve takiplerde progresyonunun belgelenmesi açısından önemlidir. Fundus flöresein anjiyografisi (FFA) ise özellikle iskemik retina bölgelerinin tespit edilmesi açısından kaçınılmaz bir görüntüleme yöntemidir.

Modern bir görüntüleme tekniği olan optik koherens tomografisi (OKT) retina hastalıklarında çok değerli bir yöntem olarak yerini almış olmakla beraber, eğer maküla ödemi yok ise, diabetik retinopati tanısında çok anlamlı değildir. Bununla birlikte optik biyopsi diyebileceğimiz çözünürlükte retinal katların optik kesitini gösterdiği için klinik olarak fark edemediğimiz bazı değişiklikleri daha önceden gösterebilir.

Nitekim DRP'nin henüz klinik bulguların ortaya çıkmamış olduğu erken evrelerinde yüksek çözünürlüklü OKT ile retina sinir lifi değişiklikleri gösterilmiştir. Bu durum görülebilir vasküler retinopati başlamadan retina sinir lifi kayıplarının başladığını gösterir. Bu bulgunun retinal gangliyon hücrelerinin apoptozisine yol açan retinal vasküler bozukluklara bağlı iskemik değişikliklere sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Başlıca üst maküla bölgesinde başlar ve DRP'nin erken değişikliklerinin OKT ile saptanan bulgusu olarak değerlendirilebilir.¹ DRP'de OKT'nin en faydalı olduğu tablo diabetik maküla ödemidir (DMÖ). DRP'de OKT'nin faydalı olduğu diğer durumlara makalenin sonunda değinilecektir.

Diabetik Maküla Ödeminde OKT

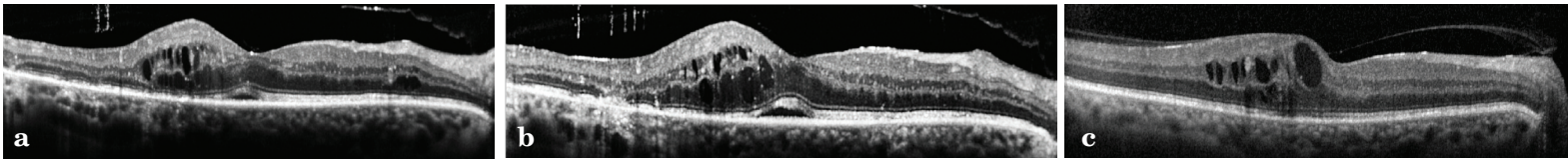
Diabetik retinopatiye bağlı görme kayıplarının en önemli nedenlerinden birisi DMÖ'dür. DMÖ'nin erken tanısı, zamanında tedavi ve dolayısı ile görmenin korunmasında çok önemlidir. Tanıda en temel yöntem stereoskopik fundus muayenesi ile makülanın kalınlaşması ve eşlik eden eksudaların izlenmesidir.

Flöresein anjiyografisi maküladaki sızıntıya bağlı ödemi, sızıntının kaynağını ve beraberinde retinal kapiller tıkanıklığa bağlı iskemiye bize gösterebilir. Erken Tedavi Diabetik Retinopati Çalışmasının (ETDRS) tanımlamış olduğu şekilde makülanın klinik olarak biyomikroskop ile stereoskopik muayenesi klinik anlamlı maküla ödeminin (KAMÖ) tanısı ve tedavisi için yeterlidir.² Bununla birlikte bu yöntemler ile değerlendirme subjektif olabilir ve retina kalınlığındaki küçük değişimleri saptamada yetersiz kalabilir.

OKT ise hem klinik olarak saptanamayan retinal kalınlıkları ortaya koyar hem de maküla ödeminin çok detaylı değerlendirilmesine olanak sağlar ve dolayısı ile hem tanısal hem de tedavi yaklaşımlarına yönelik avantajlar sunar. Zira DMÖ'nün tanısı ile birlikte DMÖ konfigürasyon, özellikler ve prognostik öğeleri ile tanısı önemlidir. OKT ile DMÖ tanısı ve değerlendirilmesine geçmeden önce OKT temelli ödem patogenezinin göz atmak faydalı olacaktır. Nitekim kronolojik olarak OKT temelli patogenezin bilinmesi DMÖ tanısında ödemin aşaması hakkında bilgi verebilir.

Diabetik Maküla Ödeminin OKT Temelinde Patogenetik Değerlendirilmesi

Makülada kapiller pleksus yüzeyel ve derin olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yüzeyel kapiller pleksus gangliyon hücre tabakası (GHT) içinde uzanır ve GHT pleksusu olarak ta isimlendirilebilir. Derin kapiller pleksus ise yüzeyel iç nükleer pleksus ve derin iç nükleer pleksus olarak ikiye ayrılır.



Şekil 1a-c: Diabetik maküla ödemi olan bir hastamızda retina içi katlarında sıvı birikimi. İç nükleer tabakada vertikal dizimli küçük kistler şeklinde sıvı birikimi (a). Aynı hastanın makülasında başka bir kesitte baskın olarak dış nükleer tabakada daha büyükçe vertikal dizimli kist şeklinde sıvı birikimi (b). Başka bir hastamızda iç nükleer tabakada daha büyükçe kistler şeklinde sıvı birikimi (c).

Bu pleksustan sızıntı yerleşimine göre ilk önce bulunduğu bölgede sıvı birikimine yol açar. İç pleksiform tabaka (IPL) ve dış pleksiform tabaka (OPL) içindeki sinaptik bağlantılar sıvı geçişine karşı bariyer görevi görürler ancak DMÖ'de bu bariyer aşılarak retina içine sıvı birikimi olur. Öte yandan derin kapiller pleksus IPL ve OPL sinaptik kısmı arasındadır. Bu tabakadan olan belli düzeye kadarki sızıntılar sadece iç nükleer tabaka (INL) içinde minik kistik sıvı birikimlerine yol açar ve OKT ile bu tablo kolaylıkla gösterilebilir (Şekil 1). Dış pleksiform tabaka ise gerçekte 3 zondan oluşur. İç zon bipolar ve horizontal hücrelerin prosesleri, orta zon fotoreseptör hücre liflerinin terminasyonları, dış zon (henle tabakası) ise fotoreseptör hücrelerin meridyonel dizilmiş liflerinden oluşur. Bu 3 zon OKT ile ayrılmaz ve sadece iç zon gerçek pleksiform tabakadır. Dolayısı ile OPL'nin dış iki zonu (özellikle Henle tabakası) sıvı birikimine karşı daha dirençsizdir. OPL'nin ilk 2 zonu sinaptik bölüm en dış zonu lif bölümü olarak ta ayrılabilir. Kapiller pleksus OKT'de hiperreflektif noktalar olarak normal gözlerde belli belirsiz, diabetik retinopatili gözlerde ise daha belirgin olarak izlenebilir. DMÖ'nin önemli komponentlerinden birisi iç kan-retina bariyerini (endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar) oluşturan kapiller pleksustan kan, seröz sıvı ve lipoproteinlerin ekstrasvazyonudur. DMÖ'de diğer çok önemli bir komponent mikroanevrizmalardır. Mikroanevrizmalar sıklıkla INL ve OPL içindedir ancak OPL içinde yer alan büyük mikroanevrizmalar dış nükleer tabaka (ONL) içine doğru sokulmuş olabilirler. Mikroanevrizmaların lokalizasyonuna göre erken ödemin öncelikle bu tabakalar içinde geliştiği OKT ile gösterilebilir (Şekil 1). İç nükleer tabaka içindeki multiple mikroanevrizmalar INL'de fokal ödeme yol açar ve OKT'de küçük kistler olarak izlenir. Nadiren gangliyon hücre içine gömülü olan mikroanevrizmalardan genellikle ödeme gelişmez. Büyük mikroanevrizmalar OPL tabakasında yerleşmiş ve ONL içine doğru uzanmış ise öncelikle dış retina katlarında (ONL) ödeme izlenir.

Öte yandan dış limitan membran (ELM) büyük moleküllü proteinöz yapıların geçişini kısıtlayabilir, ancak ELM'ye yakın toplanan bu moleküller ONL içinde ödeme gelişimine katkıda bulunur. DMÖ'nin diğer en önemli komponenti dış retina kan bariyerinin (RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar) bozulmasıdır.

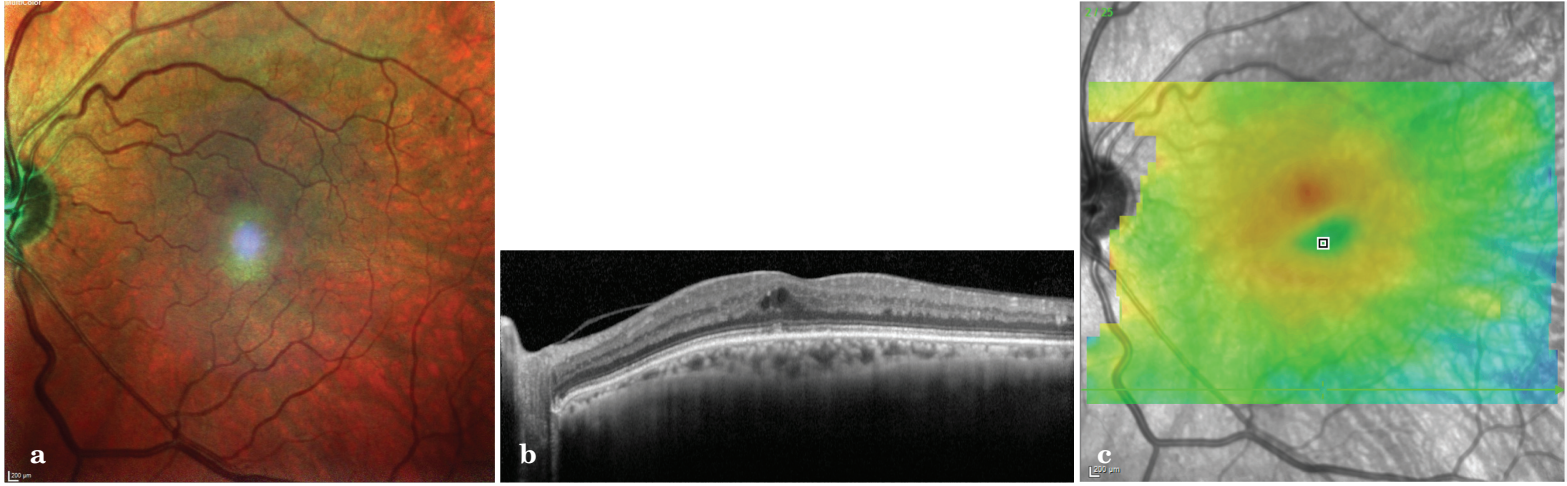
Retina pigment epitelinin ekstrasellüler sıvıyı pompa işlevi ile tahliye edememesi, subretinal aralık ve dış katlardan başlamak üzere tüm retina katları içine sıvı akışına yol açar.³⁻⁵

DMÖ, bahsettiğimiz mekanizmalar ile retina içinde sıvı birikimine bağlı olarak maküla kalınlaşmasıdır. Ödemin progresyonu ile retina içinde kist benzeri birikintiler gelişir. Bu kistler sızıntı kaynağına göre ilk önce iç veya dış katlarda görülür. OKT incelemeleri ile sıklıkla OPL ve ONL içinde kistik ödem ilk önce izlenir ve müteakiben iç retinaya ilerler. Ciddi olgularda müller hücrelerinde hücre içi ödem, sekonder dejenerasyon ve retina strüktüründe daha ileri bozulma ortaya çıkar. DRP'de ödem patogeneze katkıda bulunan diğer bir mekanizma ise normal gözlere kıyasla daha güçlü ve kalıcı vitreoretinal etkileşim ve vitreoretinal ara yüzey bozukluklarıdır.

OKT görüntüleme temelinde DMÖ farklı konfigürasyonlarda izlenebilir. Bunlar, fokal ödem, diffüz ödem, kombine ödem ve kistik ödem olarak sıralanabilir. Fokal ödemde sıvı başlıca OPL/ONL katlarındadır. Kalın ve gevşek henle lifleri horizontal seyredir ve dolayısı ile henle tabakası horizontal sıvı hareketi için kanal görevi yapar. Fokal ödem bu şekilde genişleyebilir. İç nükleer tabakada küçük mikroanevrizmalar var ise fokal ödemde OKT ile INL'de de kalınlaşma izlenebilir. Diffüz ödemde yaygın kapiller sızıntı vardır ve OKT'de hem INL hem de OPL/ONL katlarında kistler izlenirken INL'deki kistler daha geniş alanda gözlemlenebilir. Kombine ödemde OKT, INL'ki alandan daha geniş alana yayılmış olan OPL/ONL katlarında kistik ödem gösterir. Kistik ödemde ise OKT'de fovea merkezinde daha büyük kistler ve yanlara doğru küçülen kistler vardır. Foveada ONL baskın kistler var ise bu ödem FFA'da taç yaprağı patern olarak izlenirken OKT'de parafoveaya doğru INL baskın kistler izleniyor ise bu ödem FFA'da bal peteği patern olarak izlenir.³⁻⁵

Diabetik Maküla Ödeminin OKT ile Klinik Değerlendirilmesi

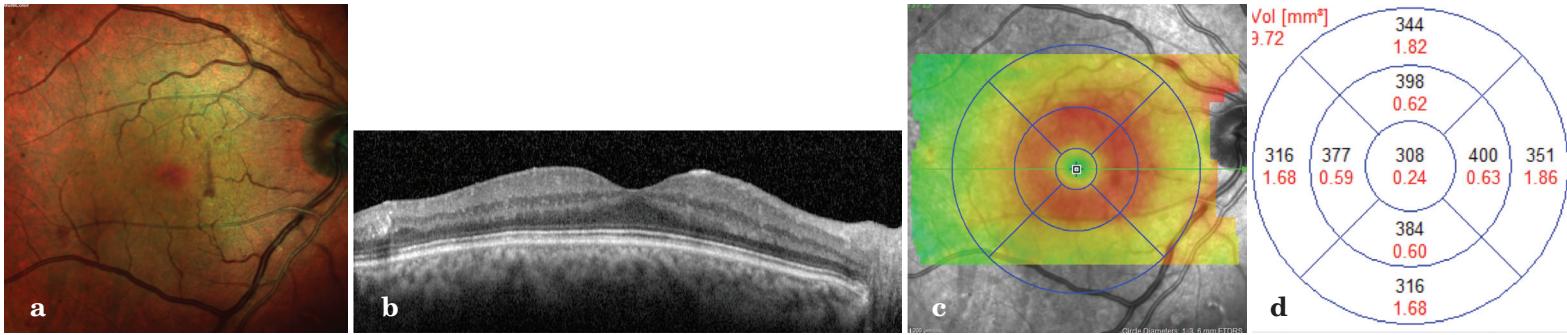
Huang⁶ tarafından 1991'de OKT'nin takdimi ve 1995'te OKT'nin oftalmoloji'de kullanımının yaygınlaşmaya başlaması ile DMÖ tanısı dramatik olarak daha iyi konulmaya başlanmıştır. OKT retinal mikrostrüktür hakkında detaylı bilgi verir. Retinal kalınlığı yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik ile ölçmeye izin verir.



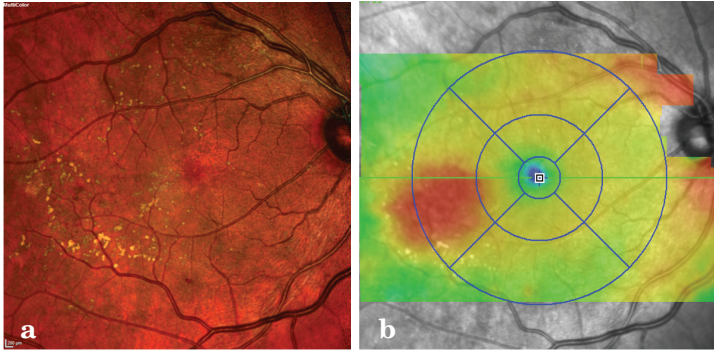
Şekil 2a-c: Subklinik diabetik maküla ödemi olan bir olgumuz. OKT cihazı ile alınmış makülanın renkli fotoğrafı (a). Fovea merkezine çok yakın OKT kesitinde dış pleksiform tabaka içinde kistik tarzda sıvı birikimi (b). Topografi haritasında subklinik ödem soğuk bölge ile çevrili sıcak bölge olarak izleniyor (c).

Kalitatif ve kantitatif olarak DMÖ değerlendirilmesi mümkündür. Spektral alan OKT (SD-OKT) ile DMÖ tanı ve değerlendirilmesinde daha ileri bilgilere ulaşılmıştır. Dolayısı ile SD-OKT, DMÖ tanısında objektif, güvenilir ve tekrarlanabilir modern bir görüntüleme yöntemi olarak aramıza girmiştir. DMÖ tanısının çok daha erken dönemde konması mümkün olmuştur. SD-OKT ile DMÖ'nde tam kat retinal kesit analizi, topografik retina analizi, retina katlarının segmentasyon haritalarının çıkarılması ve 3 boyutlu retinal görüntü rekonstrüksiyonu ödemin çok detaylı değerlendirilmesine olanak tanır.

DMÖ'de görsel fonksiyonu bir çok faktör etkiler ve bunların çoğu OKT ile saptanabilir. Morfolojik patern, total retinal hacim, vitreomaküler yüzey problemleri ve dış tabakaların bütünlüğü gibi faktörler en başlıcalarıdır.^{7,8} DMÖ'nin OKT ile yorumlanmasında kalitatif ve kantitatif değerlendirme önem kazanır. Kantitatif değerlendirmede morfolojik ve reflektivite değerlendirmesi yapılır. Morfolojik değerlendirme yapılırken retinal profil incelenir, retina yüzeyi ve foveal kontür değerlendirilir. Retinal tabakaların düzensizliği ve retinal katmanların normal olup olmamasına bakılır.



Şekil 3a-d: Subklinik diabetik Maküla ödemi izlenen başka bir olgumuz. OKT cihazı ile alınmış makülanın renkli fotoğrafında mikroanevrizma ve noktasal kanamalar izleniyor (a). Fovea merkezinden geçen OKT kesitinde diffüz şişme tarzında retina ödemi (b). Topografi haritasında subklinik ödem sıcak bölge olarak izleniyor (c). Kalınlık haritasında subklinik ödem tanımını karşılayacak şekilde retinal kalınlık artışı izlenmektedir (d).



Şekil 4a, b: İzole fokal ödem olan bir olgumuzda OKT cihazı ile alınmış makülanın renkli fotoğrafında noktasal eksudalar ve daha az olarak ince mikroanevrizma ve noktasal kanamalar izleniyor (a). OKT topografi haritasında fovea merkezinden yaklaşık 1500 mikron uzaklıkta fokal ödem sıcak bölge olarak gösterilmektedir (b). İzole fokal ödem bölgesinden geçen kesitte retina ödemi izlenmektedir.

Kan damarları, sert eksüda, yumuşak eksüda, mikroanevrizma ve hemorajiler OKT ile ayırt edilebilir. Reflektivite değerlendirmesinde retina içi hiperreflektif ve hiporeflektif yapılar incelenebilir. Retina önü membranlar, yumuşak eksüda, sert eksüda, hemoraji ve RPE skarı hiperreflektif olarak kendini belli ederken, retina içi sıvı birikimi (retina içi ödem veya nonreflektif kistik boşluklar şeklinde) ve subretinal sıvı birikimi hiporeflektif olarak izlenir.

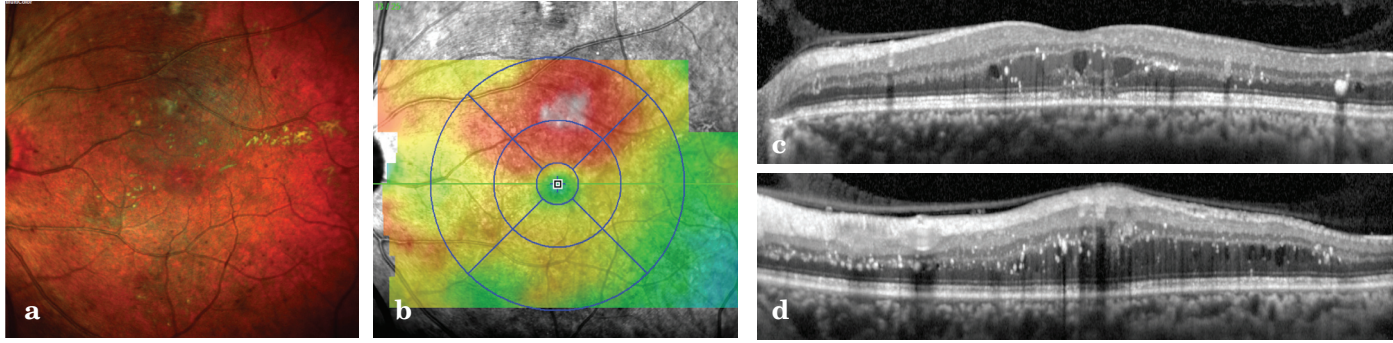
Kantitatif değerlendirmede ise retinal kalınlık ve hacim ölçümü, retina kalınlık haritası, segmentasyon, iç ve dış retinal sınırlar arası mesafe ve normal foveal kalınlık incelenir. Retina kalınlık haritasında renk kodlu ve fundus ile kıyaslanabilir grafik bilgisi sunulur. Topografik değerlendirmede fovea merkezini hedef olan 1000 mikron çapındaki halka ve bu halkayı çevreleyen 2000 ve 3000 mikronluk halkaların çapraz iki çizgi ile 8 alt alana bölünmesi ile toplam 9 alt alan kalınlıkları ve hacim ölçümleri ayrı ayrı elde edilebilir. En dıştaki halkanın içerdiği tüm alan hacmi de hesaplanabilir. Fovea merkezini tutan ödem kalınlık ölçüsü olarak hem merkezi alt alan kalınlığı hem de merkezi fiksasyon noktası kullanılabilir.

Normal foveal kalınlık zaman alanlı OKT ile spektral alanlı OKT'ler arasında farklılık göstereceğinden ödeme bağlı kalınlık artışı değerlendirilirken kullanılan OKT'nin normal verileri ile karşılaştırılmalıdır.

Nitekim SD-OKT'ler arasında da kalınlık ölçüm farklılıkları bulunmaktadır. OKT DMÖ'nin saptanmasında %98.6 gibi yüksek sensitiviteye sahiptir. En gelişmiş TD-OKT'de (Stratus) DMÖ saptanmasında sensitivite %88-100, spesifite %88.9, SD-OKT'de (Cirrus HD OKT) bu değerler sırasıyla %56-100 ve %88.9 olarak bildirilmiştir. Dolayısı ile DMÖ tespitinde OKT'nin oldukça duyarlı ve özgül olduğu söylenebilir.⁷⁻¹⁰

Yukarıda da bahsedildiği gibi klinik anlamlı maküla ödemi biyomikroskopi ile tanınabilir ancak minimal retinal kalınlığı OKT olmadan tanımak güçtür. Zira biyomikroskopi ile normal değerlendirilen gözlerde OKT ile DMÖ saptandığı bildirilmiştir. Zaman alanlı OKT ile 200-300 mikron arası saptanan kalınlığa sahip gözlerin sadece %14'ünde oftalmoskopi ile bu kalınlaşma fark edilmiştir. Bu durum subklinik DMÖ olarak tanımlanabilir ve klinik anlamlı maküla ödemi gelişmeden ve diğer DRP bulguları olmadan subklinik retinal değişikliklerin saptanması olup OKT spesifik bir tanımlamadır. Topografi haritasında soğuk bölgeler ile çevrili sıcak bölge adacıkları olarak tanınabilir (Şekil 2, 3). Fovea kalınlığı normalden fazladır. Ancak sadece maküla kalınlığının normalden fazla olması subklinik DMÖ anlamına gelmemektedir. Nitekim retinopatisi olan ve olmayan diabetikler arasında tüm maküla bölgelerinde kalınlıkları farklı bulunmuştur.

Retinopatisi olmayan diabetikler ile normal kontroller arasında da maküla kalınlıkları farklı bulunmuştur. En erken değişiklikler ise merkezi ve süperior maküla bölgelerinde saptanmıştır. Subklinik DMÖ tespiti erken DMÖ tanısı açısından önemli iken subklinik DMÖ diyebilmek için farklı kriterler ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi retinal kalınlaşmanın aynı cihazla ölçülen normal gözlerdeki maksimal kalınlıktan fazla olmasıdır. Diğer bir kriter ise retinal kalınlaşmanın aynı cihazla normal gözlerde ölçülen ortalama kalınlık ve ortalama kalınlığa ait standart sapmanın 3 katı kalınlığın toplamından fazla olmasıdır. Bazı çalışmalar ise aynı kriterde standart sapmanın 2 katını almışlardır. Başka bir kriter ise TD-OKT ile yapılan ölçümlerde sağ ve sol gözler arasındaki farkın sağlıklı gözler arasındaki farkın standart sapmasının 2 katından fazla olmasıdır. Retinopatisiz ve klinik olarak ödemli gözler OKT ile tarandığında, Hee ve ark.,¹¹ 55 gözün 3'ünde, Massin ve ark.,¹⁷ ise 70 gözün 12'sinde subklinik DMÖ saptamışlardır.



Şekil 5a-d: Klinik anlamlı maküla ödemi olan bir olgumuzun OKT ile değerlendirilmesi. OKT cihazı ile alınmış makülanın renkli fotoğrafında sert eksüda, mikroanevrizma ve noktasal kanamalar beraberinde fovea merkezinden başlamak üzere süperior alanda yaklaşık 2500 mikron çapında bir elevasyon ve sinir liflerinin belirginleşmesi izlenebiliyor (a). Topografi haritasında aynı bölgede kalınlık artışı sıcak renkle kodlanmış olarak (ETDRS tanımına uygun) gösteriliyor (b). Ödem bölgesinden geçen OKT kesitinde özellikle dış pleksiform-Henle tabakasında kistik tarzda retinal ödem izleniyor (c-d).

Subklinik DMÖ hem hafif orta nonproliferatif DRP olguları hem de ciddi non proliferatif DRP ve PDR olgularında saptanmaktadır. Subklinik maküla ödemi olan gözlerin %31.4 gibi bir kısmının 14 aylık takip sonunda klinik anlamlı Maküla ödeme progresse olduğu bildirilmiştir. Başlangıç OKT muayenesindeki Maküla kalınlığının takiplerde %10 artış göstermesi de DMÖ açısından anlamlı kabul edilmiştir.

Diabetik Maküla Ödeminin OKT ile Sınıflandırılması

DMÖ'nin OKT ile daha kolay tanı ve daha detaylı değerlendirilmesi sonrası DMÖ'nin OKT ile sınıflandırılması çabaları başlamıştır. Otani ve ark.,¹⁸ 1999 yılında TD-OKT bulguları ile DMÖ'yi 3 grupta toplamışlardır: Sünger benzeri şişme, kistik ödem ve seröz retina dekolmanı.

Kang ve ark.,¹⁸ DMÖ'yi 4 alt gruba bölmüşlerdir.

Tip 1: Homojen reflektivite ile retinal kalınlaşma (%55.2),

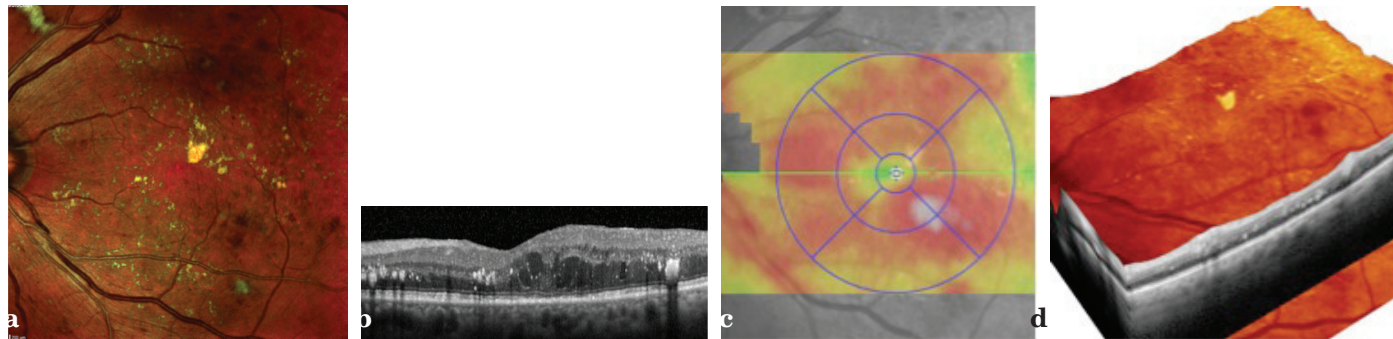
Tip 2: Dış retinal katlarda azalmış reflektivite ile retinal kalınlaşma (%30.3),

Tip 3A: traksiyon olmadan fovea dekolmanı (%14.5) ve

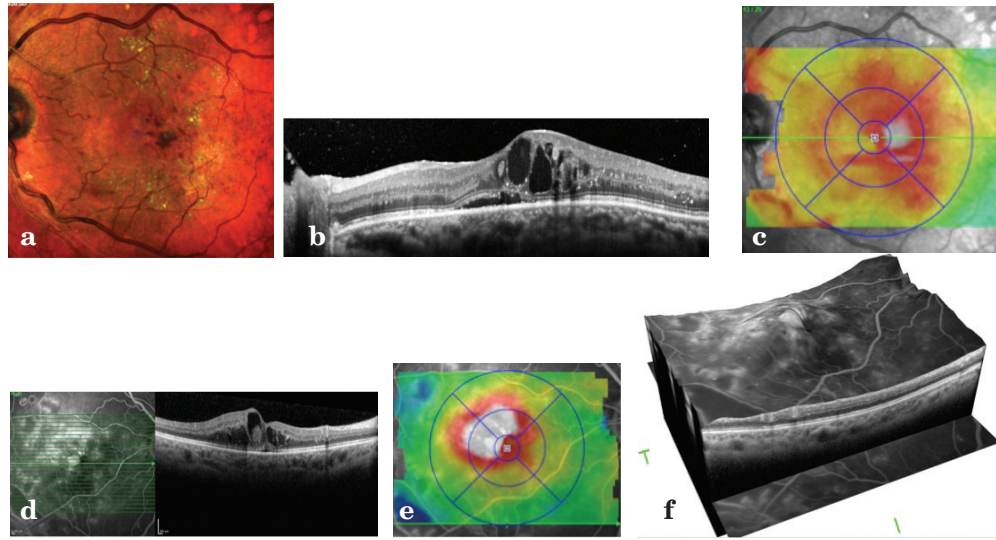
Tip 3B: traksiyon ile birlikte fovea dekolmanı (%2.8).

Kim ve ark.,¹⁸ TD-OKT ile DMÖ olgularında diffüz retinal kalınlaşmayı %97, kistik maküla ödemi %55 ve seröz maküla dekolmanını %2.9 olarak bildirmişlerdir.

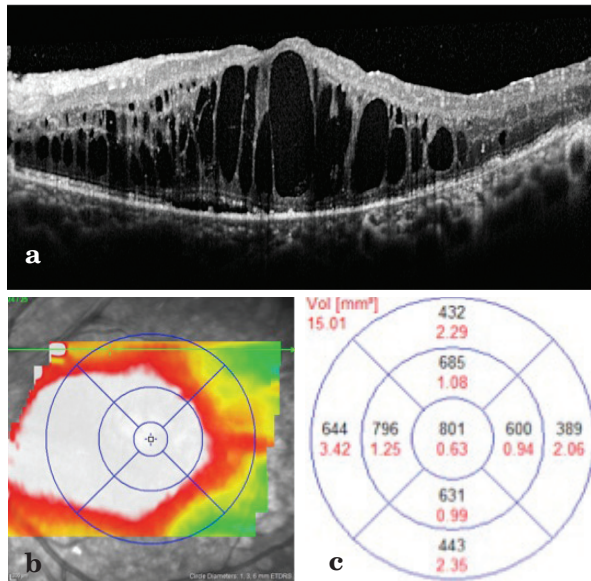
DMÖ son yıllarda OKT bulgularına göre daha kapsamlı bir sınıflamaya tabi tutulmuştur. Bu sınıflamaya göre DMÖ retina kalınlığı, retina morfolojisi, retina topografisi, maküla traksiyonu ve retinal dış katların sağlamlığına göre ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.



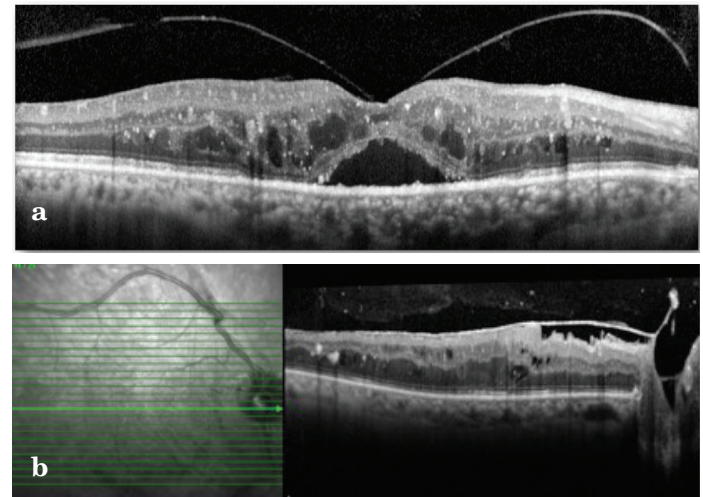
Şekil 6a-d: Hafif kistik ödemli olan bir olgumuzun renklendirilmiş fundus görünümü (a). OKT kesitinde dış pleksiform ve dış nükleer tabakalardaki hafif kistik ödem (kist çapı <300 µm) izleniyor (b). Ödemin topografik olarak gösterimi (c). Ödemin OKT ile 3 boyutlu topografik gösterimi (d).



Şekil 7a-f: Orta kistik ödem olan bir olgumuzda OKT cihazı ile çekilmiş renklendirilmiş fundus görünümü (a). OKT kesitinde iç pleksiform tabakadaki orta kistik ödem (kist çapı 300-600 μm) beraberinde minik kistler izleniyor. Kistik ödeme seröz maküla dekolmanı (SMD) eşlik ediyor. Dış limitan membran korunmuş iken SMD'nun hemen üstünde IS/OS tabakasında bozulma dikkati çekiyor. Kiste komşu mikroanevrizmaların görüntülendiğine ve SMD'nun hemen üstünde Henle tabakasının belirgin olarak görülebilir hale geldiğine dikkat ediniz (b). Ödem topografik olarak gösterimi (c). Başka bir olgumuzda orta kistik maküla ödemi eş zamanlı flöresein anjiyografi (FFA) çekimi ile birlikte gösterimi, topografik haritası ve FFA ile kombine 3 boyutlu topografik gösterimi izlenmektedir (d-f).



Şekil 8a-c: İleri kistik ödem olan bir olgumuzda (kist çapı >600 μm) OKT kesitinde kistlerin görünümü, topografi haritasında ödemin yaygınlığı ve topografik olarak kalınlık ölçümleri izleniyor.



Şekil 9a,b: SMÖ olan bir olgumuz. Özellikle dış retina katlarında yoğunlaşmış (dış pleksiform ve dış nükleer katlarındaki) kistik sıvı birikimleri eşlik ediyor. SMÖ üstünde dış limitan membranın korunduğu gözleniyor. Vitreus-Maküla ilişkisi de değerlendirilebiliyor (a). Traksiyonel komponentin anlamlı olarak katkıda bulunduğu diabetik maküla ödemi olan başka bir olgumuz (b).

1. Retina Kalınlığına Göre Sınıflama
 - a. Maküla Ödemi Yok
 - i. Normal maküla morfolojisi
 - ii. Subklinik DMÖ kriterine ulaşmayan kalınlık
 - b. Erken subklinik DMÖ
 - i. Oftalmoskop ile saptanabilir retinal kalınlaşma yok
 - ii. Normal+ 2xSS'yı aşan maküla kalınlığı
 - c. Bariz DMÖ
 - i. Retinal kalınlaşma
 - ii. bariz ödem özelliklerini içeren morfoloji
2. Retina Topografisine Göre Sınıflama
 - a. Anlamlı Olmayan DMÖ
 - i. KAMÖ kriterlerini karşılamayan (Şekil 2,3)
 - ii. İzole fokal ödem (Şekil 4)
 - b. KAMÖ (ETDRS tanımına uyan ve OKT topografisi ile gösterilen) (Şekil 5).
3. Retina Morfolojisine Göre Sınıflama
 - a. Basit kistik olmayan DMÖ: Kistik yapı olmadan artmış kalınlık, retina içi reflektivitede azalma, foveal kontür düzleşmesi
 - b. Kistik DMÖ
 - i. Hafif: Kistler <300 µm (Şekil 6)
 - ii. Orta: Kistler 300-600 µm (Şekil 7)
 - iii. İleri: Kistler > 600 µm veya birleşmiş büyük kistler, Retinoskizis görünümü (Şekil 8)
 - c. Seröz maküla dekolmanı (Şekil 9a)
4. Maküla Traksiyonuna Göre Sınıflama
 - a. Maküla traksiyonu yok
 - i. Tam PVD varlığı
 - ii. Hiç PVD Yok
 - b. Maküla traksiyonu olası
 - i. Parsiyel PVD+Perifoveal-Periopapiller Vitreomakülar bağlantı (VMB)
 - ii. Retina Yüzeyinde distorsiyon yapmayan tamamen yapışık ERM
 - c. Maküla traksiyonu kesin
 - i. Parsiyel PVD + Perifoveal VMB + VMT
 - ii. Yapışıklık noktası retina yüzeyinde distorsiyon yapan fokal ERM (Şekil 9b)
5. Retinal Dış Katların Bütünlüğüne Göre Sınıflama
 - a. IS/OS ve ELM intakt
 - b. IS/OS ve ELM bozulmuş

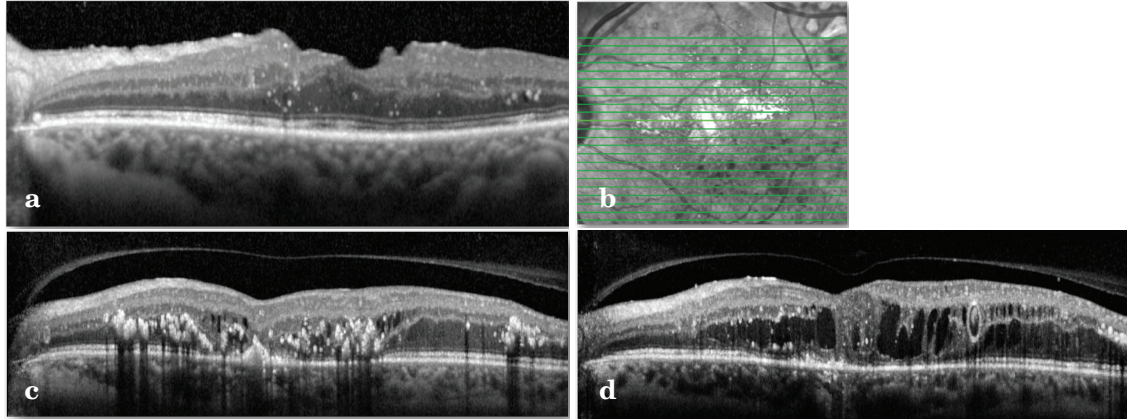
DMÖ, OKT ile saptanan farklı paternlere göre de gruplandırılabilir. Bu paternler başlıca sünger benzeri retinal kalınlaşma, kistik Maküla ödemi, seröz fovea dekolmanı, foveal traksiyonel retina dekolmanı, kalın arka hyaloid membran şeklinde gruplandırılabilir. DMÖ'li gözlerde OKT ile saptanan fokal Maküla kalınlaşması %30.3, kistlerin olmadığı diffüz kalınlaşma %20.9, diffüz kistik ödem %35.7, arka hyaloid traksiyonunun olduğu traksiyonel Maküla ödemi (TMÖ) %7.1, ERM kökenli TMÖ %6, arka hyaloid ve ERM'nin eşlik ettiği %3.2, Makülar seröz retina dekolmanının eşlik ettiği herhangi bir ödem tipi %8.6 olarak bildirilmiştir. DMÖ'deki OKT paternlerini başlıklar halinde incelemek faydalı olacaktır.

Sünger Benzeri Retinal Kalınlaşma

Retina dokusunda diffüz bir kalınlaşma veya başka bir ifade ile sünger gibi şişme söz konusudur. TD-OKT'de baskın tip zannedilmiştir. Aslında çoğunda küçük küçük kistler vardır. Olguların %90'ında gözleendiği bildirilmiştir. Başlangıçta ONL ile sınırlı iken daha sonra tüm retinayı kaplayabilir. Sıklıkla kistik ödem ve seröz maküla dekolmanı eşlik edebilir, ancak izole de görülebilir. Hafif- orta NPDR'de daha sıktır ve görme keskinliğinde daha az kayıp görülür.

Kistik Maküla Ödemi

Siyah reflektif olmayan boşluklar hafif-orta reflektif septalar ile çevrilidir. Yeni DMÖ'de sıklıkla dış retinal katlarda izlenir ve iç katlara ilerler ve progresyon ile kistik kavitelere dönüşür. Kist büyüklüğü ile görme keskinliği ve retina kalınlığı arasında korelasyon gösterir. Kistlerin büyüklüğüne göre bu gruptaki ödem hafif, orta ve ileri kistik DMÖ olarak sınıflandırılabilir. Flöresein anjiyografide taç yaprağı şeklinde bir patern varsa OPL'de radyal dizilimli kistler, bal peteği şeklinde patern varsa INL'de vertikal dizilimli kistler mevcuttur. OKT ile izlenen kistik ödem %40'nun biyomikroskopi ile saptanamadığı bildirilmiştir. Hafif kistik DMÖ'de kistlerin horizontal çapı 300 mikrondan daha küçüktür ve daha çok dış retinal katlarda yerleşiktir. Orta kistik DMÖ'nde kist çapı 300-600 mikron arasındadır ve başlıca dış retinal katlardadır. Ödem progresyonu ile iç katlarda daha minik kistler görülebilir. Foveada daha baskın görülür. Kist büyüklüğü ile görme keskinliği ve retina kalınlığı arasında korelasyon izlenir.



Şekil 10a-d: Diabetik maküla ödeminde OKT'de retina içi hiperreflektif noktalar sıklıkla izlenmektedir (a). Makülada yoğun sert eksudaları olan bir olgumuz (b) ve aynı olgunuz OKT kesitinde yoğun olarak dış pleksiform tabakada kümelenmiş retina içi lipit birikimi ve kesitte yaptığı gölgelenmeler izlenmektedir (c). İç nükleer, dış pleksiform ve dış nükleer tabakalarında kistik ödem olan bir olgumuzda kistlere komşu ve dış pleksiform tabaka içine doğru sokulmuş büyük bir mikroanevrizmanın görüntülendiği izleniyor (d).

İleri kistik maküla ödeminde kistik septaların kopması ile geniş kistik kaviteler oluşur. Tüm retina katlarını içerebilir. Ciddi görme kaybı ile ilişkilidir. OKT'de retinoskizis görünümü izlenebilir. Kistik yapıların üstünde atrofik retina dokusu sıklıkla izlenir. Kistik DMÖ'de son evre olarak ta kabul edilebilir. Kistik ödemin OKT taramalarında sıklıkla maküla merkezinde odaklandığı görülür. Bunun nedenlerin birisi Maküla merkezinin kalın ve gevşek kon liflerinden oluşmasıdır. Merkezdeki büyük kistik değişiklikler başlıca OPL/ONL tabakasıdır. BU tabakada doku direnci daha zayıf olduğu için sıvı daha kolay birikir. Fovea merkezine ne kadar yakın ise kistin büyüme olasılığı o kadar fazladır. Fovea merkezine yaklaştıkça IPL ve OPL sinapslarının sıvı bariyer etkisi azalır. Dış pleksiform ve nükleer tabaka kistleri kendi arasında veya INL kistleri ile birleşerek makro-kistler oluşturur.^{16,18-22}

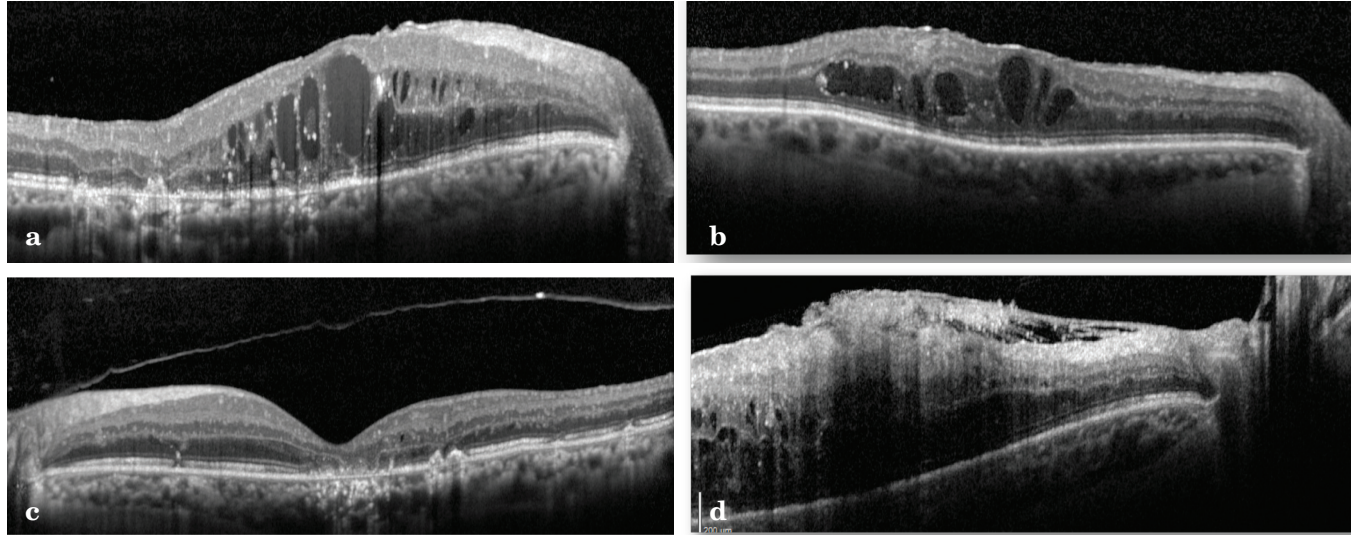
Subfoveal Seröz Maküla Dekolmanı

DMÖ olan gözlerde klinik muayenede anlaşılması pek mümkün olmayan subfoveal seröz Maküla dekolmanı (SSMD) OKT'nin klinik kullanıma girmesi ile tanımlanmış olan ödem paternidir. Sadece OKT ile saptanabilen SSMD, hiperreflektif RPE bandı üstünde dekolans sensörü retina altında düşük reflektif bir alan olarak izlenir (Şekil 9b). Prevalansı %11-30 arasında bildirilmiştir. Fovea ile sınırlıdır. Histopatoloji çalışmalarında da belgelenmiştir.

Önemi tam olarak bilinmemektedir ve patogenezi de tam açık değildir. Dış limitan membran disfonksiyonu sonucu büyük moleküllerin retina altına geçmesi ve sıvı birikimine yol açması nedenlerinden birisi olabilir. Retina içi sıvı sızıntısı hızlı olan gözlerde muhtemelen daha sıktır. Maküla iskemisi ve RPE fonksiyonunun iskemik kaynaklı bozulması da etken olabilir. En tartışılabilir faktör Makülaya traksiyon ile ilişkisi olup olmadığıdır. Traksiyonun başlıca sebep olduğu veya traksiyon ile ilişkisinin bulunmadığı farklı yazarlarca ileri sürülmüştür. Dolayısı ile traksiyonun etkisi müphemdir. Prognostik gösterge olmayabilir, ancak ciddi DMÖ'nin spesifik bir özelliği olabilir. Sıklıkla ciddi kistik patern DMÖ ile birlikte kombine olarak izlenir ve yüksekliği retina kalınlığı veya görme keskinliği ile körele değildir. Eşlik ettiği kistik DMÖ diğer DMÖ tiplerinden daha kalın olabilir veya eşlik ettiği kistik DMÖ'de görme keskinliği diğer tiplerden daha kötü olabilir, ancak ileri kistik DMÖ ile karşılaştırılınca daha farklı değildir. Geçici bir ödem konfigürasyonu olduğu ve kalıcı sekel bırakmadığı bildirilmiştir. Maküla ödeminin seyri sırasında da düzelebilir.^{5,23-25}

Traksiyonel Maküla Ödemi

DMÖ patogenezinde vitreus önemli rol oynar. Çünkü diabetik hastalarda vitreus yapısı değişmiştir ve önemli vitreoretinal etkileşimler gelişir.



Şekil 11a-d: Diabetik retinopatili hastalarda dış retinal katların bütünlüğünü gösterilmesi. Maküla ödemi olan bir olguda dış limitan membran ve ISOS çizgilerinin kenarlarda sağlam olan tam fovea merkezinde bozulduğunu görülüyor (a). Ödemi olan bir olgumuzda tedavi ile prognozun iyi olacağına işaret eden OKT kesitinde dış retinal katların bütünlüğünün korunduğu izleniyor (b). Ödemi olmayan diabetik retinopatili ve görmesi düşük başka bir olgumuzda dış retinal katların tahrip olduğu görülmektedir (c). Proliferatif diabetik retinopatili bir olgumuzda OKT bize maküladaki traksiyonel retina çekintisi ve cerrahi konusunda değerlendirme yapmamızı sağlamaktadır (d).

Vitreusun retinadan tam ayrılmamış olması, kısmen ayrılmış olması veya vitreoskizis durumlarında Makülada bir traksiyon etkisi ortaya çıkabilir. İç retinada gelişen mekanik traksiyon büyüme faktörlerinin salınımını tetikleyebilir ve DMÖ progresyonunda rol oynar. Arka hyaloid OKT'de retina yüzeyine yapışık, kısmen ayrılmış ve bağlantılı veya tamamen ayrılmış olarak izlenebilir.

Brasil ve ark, OKT bulguları ile DMÖ olan gözlerde arka vitreus dekolmanı evrelemesinde en sık evre 2 saptamışlar ve DMÖ patogenezinde önemli olabileceğini bildirmişlerdir:

Evre 0 : Arka vitreus dekolmanı yok

Evre 1 : Foveolar tutunma ile perifoveolar arka vitreus dekolmanı

Evre 2 : Parsiyel arka vitreus dekolmanı

Evre 3 : Tam arka vitre dekolmanı

Başka çalışmalarda DMÖ olan gözlerde total arka vitreus dekolmanı %20-27, parsiyel arka vitreus dekolmanı %3-8.3, olarak saptanmış, %64.6-77 oranında arka vitreus dekolmanının gelişmediği bildirilmiştir. Kalın ve sıkı arka hyaloid oftalmoskop ile de anlaşılabilirken, klinik olarak saptanamayan daha

ince ve kısmen ayrılmış arka hyaloid OKT ile kolayca tanınabilir ve objektif olarak belgelenir. Arka hyaloid ile retina ilişkisi, hyaloidin OKT'de retina yüzeyinde orta-yüksek reflektif bir çizgi olarak tanınması ile gösterilebilir.²⁴⁻³¹

Diabetik Maküla Ödeminde Hiperreflektif Noktalar

DMÖ'de OKT görüntülemeye retina içinde hiperreflektif noktalar dikkat çeker (Şekil 10a). Hiperreflektif bu noktaların kaynağı konusunda bir çok ihtimal söz konusudur. Derin kapiller pleksus, zor fark edilir hiperreflektif noktalar olarak izlenebilir. Retina içi lipitler, hemorajiler ve mikroanevrizmalar ise büyüklükleri değişken ve oldukça hiperreflektif noktalar olarak OKT'de kolayca görüntülenebilirler (Şekil 10b-d).

Yüksek çözünürlüklü OKT'lerde özellikle büyük mikroanevrizmalar çok iyi bir şekilde görüntülenebilir (Şekil 10d). Ödem henüz gelişmemiş olsa da OKT'de retina içi noktasal kanamalar ayıt edilebilir. Uzun süreli ödemlerde lipit ve proteinler dış retinada presipite olarak sert eksudaları oluşturur ve OKT'de gölgelenme yapan fokal hiperreflektif alanlar olarak görülürler (Şekil 10b,c).

Fundus muayenesinde kolayca göremediğimiz ve eşik altı eksudalar veya eksüda prekürsörleri denebilecek noktasal lipoprotein birikimleri yüksek çözünürlüklü OKT'lerde hiperreflektif noktalar olarak kendilerini belli ederler. Bunların retina katlarındaki yerleşimleri sıklıkla değişkendir. Öte yandan OKT'de izlenen bazı hiperreflektif noktaların enflamatuar kaynaklı oldukları iddia edilmiştir. Hiperreflektif noktalar doku bütünlüğünün bozulduğunun işareti veya ödemin şiddetinin göstergesi olabilir. Öte yandan ELM ve IS/OS bariyerlerindeki bozulmanın da işareti olabileceği öne sürülmüştür. Hiperreflektif noktaların HbA1C ile korelasyonunun gösterilmiş olması metabolik kontrol sağlanamamış olduğu gözlerde daha sık gözlendiğini ifade eder.³²⁻³⁵ DMÖ olan gözlerde OKT'nin faydalı olduğu başka bir durum ise eşlik eden başka patolojilerin tanısında bize yardımcı olmasıdır. Damarsal diğer patolojilere bağlı ödem ayırıcı tanısında çok faydalı olmasa da ileri DMÖ'li gözlerde gizlenmiş olan druzen, sığ pigment epitel dekolmanı (PED) veya druzenoid PED ve yeni başlangıç gizli koroid neovaskülarizasyonu gibi bulguları RPE haritaları ile zamanında tanımamıza olanak tanır. OKT'nin DRP veya DMÖ'li gözlerde tanıda bize sunduğu en önemli avantajlardan birisi bu gözlerde dış retinal katların bütünlüğü ve dolayısı ile tanı ile birlikte bize gözün prognozu hakkında bilgiler sağlamasıdır. DMÖ olsun veya olmasın diabetik retinopati bir gözde maküla OKT değerlendirilirken ELM, ONL, IS/OS, fotoreseptör dış segment tabakası ve RPE katlarının bütünlüğü bize görme keskinliği konusunda önemli prediktif bilgiler verir.

DMÖ olgularında ELM, IS/OS bandı bütünlüğü, maküla kalınlığına kıyasla görme keskinliği ile daha güçlü korelasyon göstermiştir. Fotoreseptör dış segment uzunluğu ile görme keskinliği arasında benzer şekilde güçlü ve güvenilir korelasyon bulunmuştur.³⁵⁻⁴² OKT'nin diabetik retinopati olgularda tanısal kullanımlarından birisi proliferatif diabetik retinopati evresinde sıklıkla gelişen fibrovasküler membranların Maküla ile olan ilişkisini daha objektif göstermesidir. Fibrovasküler membranların kontraksiyonu sonucu traksiyonel retina dekolmanı gelişir. Traksiyonel dekolman olsun veya olmasın traksiyonel retinoskizis gelişebilir. Retinoskizis gelişmemiş traksiyonel retina dekolmanında cerrahi, retinoskizis gelişmiş gözlerle göre daha olumlu görsel başarı sunabilir.

Hem traksiyonların Makülaya olan etkisini hem de Retinoskizis durumunu OKT ile kolayca değerlendirebiliriz. Yine hafif vitre içi hemoraji tablolarında klinik olarak Makülayı çok iyi değerlendiremesek bile eğer Maküla önü kapalı değilse OKT kesiti ile Makülanın durumunu tanımak mümkün olabilir.

OKT tek başına DMÖ tanı ve değerlendirmesinde yeterli değildir. Özellikle görme keskinliğinin oldukça düşük olduğu DMÖ olgularında beraberinde Maküla iskemisi de var olabilir ve OKT iskemik komponenti atlayabilir. Dolayısı ile DMÖ tanı ve değerlendirmesinde OKT ve FFA'nın birlikte dikkate alınması gereklidir.

Sonuç olarak OKT, DMÖ'nün tanısal değerlendirilmesine önemli katkısı olan modern ve orijinal bir görüntüleme yöntemidir. DMÖ'nde standart ve vazgeçilemez görüntü yöntemi haline gelmiştir. Objektif ve güvenilir retina kalınlık ölçümü sağlaması ve in vivo olarak vitreoretinal mikrostrüktürel yapayı göz önüne sermesi en önemli katkılarındanır.

Ayrıca DMÖ erken tanısı, farklı morfolojik ödem paternlerinin tam olarak tayini ve Makülada traksiyon tespiti, tedavi yaklaşımı ve prognoza rehberlik edecek şekilde ödem değerlendirmesine olanak tanır. Diabetik retinopati tanısında direkt olarak anlamlı katkısı yoktur. DMÖ olmasa da nonproliferatif DRP ve proliferatif DRP'de vitreoretinal ara yüzey değerlendirmesi ve tedavi yaklaşımını yönlendirmesi açısından faydalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic Res* 2012;47:202-7.
2. Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Early Treatment Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
3. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:239-49.
4. Byeon SH, Chu YK, Hong YT, et al. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina* 2012;32:1087-99.
5. Soliman W, Sander B, Jørgensen TM. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular oedema and their correlation with the pathophysiology. *Acta Ophthalmol* 2007;85:613-7.
6. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-29.

7. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, et al. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of DME by OKT, Arch Ophthalmol 1991;109:1115-9.
8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;5035:1178-81.
9. DRCRNet. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss OKT in patients with DME, Ophthalmology 2007;114:1520-25.
10. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology 1998;105:360-70.
11. Maalej A, Cheima W, Asma K, et al. Optical coherence tomography for DME: Early diagnosis, classification and quantitative assessment. Clin Exp Ophthalmol 2013;7:1731-7.
12. Helmy YM, Atta Allah HR. Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. Clin Ophthalmol 2013;7:1731-7.
13. Schaudig UH Glaefke C, Scholz F, et al. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patient without clinically significant macular edema. Ophthalmic Surg. Lasers 2000;31:182-6.
14. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, et al. Detection of diabetic foveal edema, contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2004;122:330-5.
15. Browning DJ, McOwen MD, Bowen Jr RM, et al. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. Ophthalmology 2004;111:712-5.
16. Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2008;145:149-54.
17. Massin P, Erginay A, Haouchine B, et al. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. Eur J Ophthalmol 2002;12:102-8.
18. Koleva-Georgieva DN. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema, Chapter 12, in Diabetic retinopathy, Dr. Mohammad Shamsul Ola (Ed), InTech, 2012;225-48.
19. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 1999;127:688-93.
20. 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.
21. Panozzo G. Diabetic macular edema: an OKT-based classification. Semin Ophthalmol 2004;19:13-20.
22. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006;142:405-12.
23. 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.
24. Ozdek S, Erdinc MA, Gurelik G, et al. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. Ophthalmologica 2001;219:86-92.
25. 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.
26. Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. Surv Ophthalmol 1984;28:493-8.
27. 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.
28. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. Ophthalmology 1997;104:473-8.
29. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology 1988;95:1335-9.
30. Gaucher D. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2005;139:807-13.
31. Koizumi H. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2008;145:509-17.
32. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2001;131:50-4.
33. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2012;153:710-7.
34. Framme C, Schweizer P, Imesch M, et al. Behavior of SD-OKT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:5814-8.
35. Sakamoto A. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:1325-30.
36. Maheshwary AS. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2010;150: 63-7.
37. Otani T. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. Retina 2010;30:774-80.
38. Blumenkranz MS, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema. Retina 2010;309:1090-4.
39. Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. Retina. 2010;30:63-70.
40. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. Retina 2010;30:774-80.
41. 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;150:63-7.
42. Alasil T, Keane PA, Updike JF, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology 2010;117:2379-86.