



Diyabetik Maküla Ödeminde Kistoid Maküler Dejenerasyon Tanımı: OKT Tabanlı Tek Merkezli Çalışma

Defining Cystoid Macular Degeneration in Diabetic Macular Edema: An OCT-Based Single-center Study

© Gökçen Yalçın*, © Şengül Özdek*, © Fatma Nur Baran Aksakal**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) tam tanımı olmayan kistoid maküla dejenerasyonunun (KMD) tanımını yapmak ve optik koherens tomografi (OKT) ile fundus florescein anjiyografi (FFA) ilişkili özelliklerini irdelemek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak Kasım 2011-Mart 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde DMÖ tanısıyla takipli olan hastaların OKT görüntülerinin taranmasıyla oluşturuldu. OKT'de kistik değişiklik izlenen 187 hastanın 259 gözü çalışmaya dahil edildi. FFA'dan maküler iskemi, periferik iskemi ve ödem tipi belirlendi. OKT görüntüleri; vitreomaküler arayüz bulguları, foveal kontür integritesi, kistlerin iç reflektiviteleri, dış retinal tabakaların hasar durumu gibi parametreler açısından incelendi. KMD tanımı için fovea merkezine 1000 µm mesafe içindeki en büyük kistin horizontal ve vertikal çapı ölçüldü. Bu değerlerden sınır değer belirlemek adına ROC analizi yapıldı. Kistoid maküla ödemi (KMÖ) ve KMD grupları oluşturularak özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: En büyük kistin horizontal çap ve vertikal çapı görme keskinliği ile orta düzeyde pozitif koreleydi (sırasıyla; $r_s=0,349$, $r_v=0,419$). En büyük kistin horizontal çapı 450 mikron ve üzerinde olduğunda KMD olarak adlandırdığımız grupta görme keskinliğinin 20/60 altında olduğunun tahmin edilme oranı yani sensitivite %58, en büyük kistin horizontal çapı 450 mikron ve altında olduğunda KMÖ olarak adlandırdığımız grupta görme keskinliğinin 20/60 ve üzerinde olma olasılığı %73 olarak belirlendi. Vertikal çapta belirlenen 300 µm düzeyi için sensitivite %62, spesifite değeri ise %69'du. Bu sınır değerlere göre KMÖ ve KMD grupları oluşturuldu. KMD gruplarında KMÖ gruplarına kıyasla daha yüksek SFK, dış retinal tabakalarda hasar, foveal kontürün ciddi bozukluğu, maküler iskemi ve difüz ile karma tip sızıntının görülme sıklığı daha fazlaydı.

Sonuç: DMÖ'de KMD; fovea merkezine 1000 µm mesafe içinde yer alan en büyük kistin horizontal çapının 450 µm, vertikal çapının 300 µm üzerinde olduğu ve maküler iskeminin, dış retinal tabakalarda hasarın, foveal kontür bozukluğunun, difüz ve karma tip sızıntının daha sık bulunduğu tablo olarak tanımlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, diyabetik retinopati, kistoid maküla dejenerasyonu, kronik maküla ödemi, optik koherens tomografi

Abstract

Objectives: To describe cystoid macular degeneration (CMD), which has no clear definition in diabetic macular edema (DME), and examine its features in optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA).

Materials and Methods: This study was conducted using OCT images of patients who were followed in Gazi University between November 2011 and March 2015. A total of 259 eyes (187 patients) found to have cystic changes on OCT were included. Macular ischemia, peripheral ischemia, and type of edema were identified on FFA. Vitreomacular interface abnormalities, foveal contour integrity, internal reflectivity of the cysts, and outer retinal layer defects were analyzed from OCT images. The horizontal and vertical diameters

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gökçen Yalçın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 415 90 09 E-posta: gokcen_dnz@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2429-2365

Geliş Tarihi/Received: 12.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.06.2019

Cite this article as: Yalçın G, Özdek Ş, Baran Aksakal FN. Defining Cystoid Macular Degeneration in Diabetic Macular Edema: An OCT-Based Single-center Study. Türk J Ophthalmol. 2019;49:315-322

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

of the largest cyst within 1000 µm of the foveal center were measured for the definition of CMD. Cut-offs for these values were determined by receiver operating characteristic curve analysis. Cystoid macular edema (CME) and CMD groups were created and their characteristics were analyzed.

Results: The horizontal and vertical diameters of the largest cyst were moderately positively correlated with visual acuity ($r_s = 0.349$, $r = 0.419$, respectively). Eyes with horizontal diameter of the largest cyst ≥ 450 µm were classified as CMD; in this group, sensitivity in the prediction of visual acuity $\leq 20/60$ was 58%. Eyes with horizontal diameter of the largest cyst < 450 µm were classified as CME; in this group, specificity in the prediction of visual acuity $> 20/60$ was 73%. For the threshold of 300 µm determined for vertical diameter of the largest cyst, sensitivity was 62% and specificity was 69%. The CME and CMD groups were formed according to these cut-off values. Compared to the CME group, the CMD group had greater central subfield thickness and higher prevalence of outer retinal damage, severe disruption of foveal contour, macular ischemia, and diffuse/mixed type edema.

Conclusion: In eyes with DME, CMD can be defined as the largest cyst within 1000 µm of the foveal center having a horizontal diameter of ≥ 450 µm and vertical diameter ≥ 300 µm, especially if associated with macular ischemia, outer retinal damage, loss of foveal contour, and diffuse/mixed type edema.

Keywords: Diabetic macular edema, diabetic retinopathy, cystoid macular degeneration, chronic macular edema, optical coherence tomography

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatide (DR) görme kaybının en yaygın nedenidir.¹ Tip 1 DM'de 25 yıllık kümülatif DMÖ prevalansı, Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması Raporu'nda %29 olarak bildirilmiştir.² DMÖ tiplerinin fokal/diffüz ödem, kistoid maküler ödem (KMÖ), seröz maküla dekolmanı, iskemik ve traksiyonel diyabetik makülopati gibi çeşitli tanım ve sınıflandırmaları bulunmaktadır. Otani ve ark.³ KMÖ'yü hiperreflektif septa ile ayrılmış hiporeflektif alanlar olarak tanımlasa da, mevcut literatürde KMÖ'de kist çapları için belirlenen kalitatif bir değer yoktur.

Klinisyenler arasında kullanılan diğer bir tanım, kistoid maküler dejenerasyondur (KMD). KMD ilk olarak kronik retinal ven tıkanıklığını ele alan histopatolojik deneysel bir çalışmada tanımlanmıştır.⁴ KMD'nin, fotoreseptör hücre kaybı olan KMÖ'den sonra geliştiği görülmüştür.⁴ KMD aynı zamanda kronik santral seröz koryoretinopatide (KSSR), optik koherens tomografi ile (OKT) floresein kaçağı izlenmeyen kistoid boşluklar olarak tanımlanmıştır.⁵ Bu terim her zaman görme keskinliğinde daha fazla azalma ile ilişkilidir.^{5,6} Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) KMD, dejenere psödokist veya intraretinal kistik kaviteleri olan retinal dejenerasyon görülmesi olarak tanımlanmıştır.⁷ Ancak, YBMD'de KMÖ ile KMD arasında ayırım yapmak önemlidir, çünkü dejeneratif kistler lezyonun aktivitesinin bir göstergesi değildir.

Bu çalışmanın amacı, henüz net olarak tanımlanmamış olan DMÖ'de KMD'yi tanımlamak ve karakterize etmektir. KMD'nin kronik ödem sonucu olduğu düşünülmektedir ve görmede olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilir. DMÖ özelliklerinin belirlenmesi görme prognozunu öngörmek ve uygun tedavi seçimi için gereklidir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya, Kasım 2011-Mart 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DMÖ tanısı ile izlenen 223 hastanın 398 OKT taraması sonuçları dahil edildi. Yüz seksen yedi hastanın (92 kadın/95 erkek) toplam 259 gözü çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı. Çalışma için, Gazi Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Yüksek çözünürlüklü spektral OKT ve floresein anjiyografi (FA) görüntüleme sonuçları olan ve ETDRS'ye göre klinik anlamlı maküla ödemi tanısı almış gözler çalışmaya dahil edildi. Hasta daha önce bir tedavi almışsa, son tedaviden (intravitreal enjeksiyon ve/veya lazer tedavisi) en az 3 ay sonra elde edilen OKT görüntüleri çalışmaya dahil edildi. Görme açısından anlamlı katarakt veya kornea opasitesi, yoğun vitreus kanaması, optik atrofi, ambliopi gibi görme kaybına neden olan patolojiler ve üveit, retinal ven oklüzyonu gibi başka nedenlerle meydana gelen maküla ödemi ve eş zamanlı maküla dejenerasyonu veya maküla deliği izlenen gözler çalışmaya dahil edilmedi. Son 6 ay içinde katarakt ameliyatı geçirmiş gözler, Irvine-Gass sendromunu dışlamak için çalışmadan çıkartıldı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, diyabet süresi) ve DR evresi ile süresi kaydedildi. Snellen eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), fundus muayenesi, OKT ve FFA görüntüleri değerlendirildi. EİDGK, istatistiksel analizler için LogMAR'a dönüştürüldü. OKT taramaları ve FFA görüntüleme Heidelberg Spectralis OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile yapıldı.

FFA görüntülerinden maküla iskemisi ve ödem tipi belirlendi. Maküla iskemisi, foveal avasküler bölgede genişleme (≥ 1000 µm) veya fovea merkezinden bir disk çapı içerisinde kalan kapiller perfüzyonu olmayan alanların varlığı olarak tanımlandı.⁸

Ödem, fokal, diffüz veya karışık tip olarak sınıflandırıldı. Fokal ödem, sınırları belirli olan lokal sızıntı alanları olarak tanımlandı. Diffüz ödem terimi, geniş, sınırları belirgin olmayan sızıntı alanları foveayı kapsadığında kullanıldı. Her iki sızıntı tipinin özelliklerini taşıyan lezyonlar karışık tip olarak tanımlandı.^{9,10}

Santral alt alan kalınlığı (SAAK), OKT'de ETDRS tablosunun 1000 µm çapındaki santral bölgesinde ortalama kalınlık olarak tanımlandı ve DMÖ'nün kantitatif analizi için kullanıldı.¹¹ OKT görüntülerinin kalitatif analizinde, intraretinal kistik değişiklikler, seröz fovea dekolmanı (SFD), vitreomaküler ara faz (VMI) bozuklukları, dış retinal tabakası defektleri [iç segment/dış segment (IS/DS) bandı, dış limitan membran (DLM)], fovea konturunun bütünlüğü ve kistlerin internal yansıtıcılığı değerlendirildi. Kistik değişiklikler, hiperreflektif septa ile ayrılan yuvarlak veya oval şekilli reflektivitesi düşük intraretinal alanlar olarak tanımlandı.³ SFD, OKT görüntülerinde nörosensoriyel retina ve RPE arasında optik olarak net, kubbe

şeklinde alanlar olarak izlenen retinanın arka yüzeyinin sıg yükselmesi olarak tanımlandı.^{12,13}

VMI bozuklukları, Uluslararası Vitreomakuler Traksiyon Çalışması Sınıflandırması'na yapılan modifikasyonlar ile altı grupta değerlendirildi.¹⁴

1. Total perifoveal dekolman: OKT'de arka vitreus yüzeyi maküla bölgesinden tamamen ayrılmış ancak optik diskten ayrılmamıştır

2. Vitreomakuler adezyon (VMA):

a) Fokal VMA (adezyon alanı $\leq 1500 \mu\text{m}$)

b) Yaygın VMA (adezyon alanı $>1500 \mu\text{m}$)

3. Epiretinal membran

4. Vitreomakuler traksiyon (VMT):

a) Fokal VMT (traksiyon alanı $\leq 1500 \mu\text{m}$)

b) Yaygın VMT (traksiyon alanı $>1500 \mu\text{m}$)

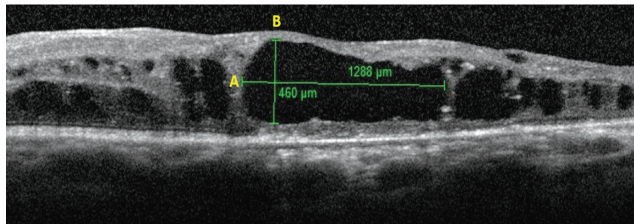
Dış retina tabakası defekti, foveada santral 0,1 mm'de DLM veya IS/OS bandında izlenen süreklilik kaybı olarak tanımlandı. Kistlerin arkasındaki gölgeler ve sert eksudalar dikkatle ayrıldı.¹⁵

Fovea konturunun bütünlüğü üç grupta değerlendirildi: 1) normal foveal depresyon; 2) normal foveal depresyon bozulmuş, ancak tamamen kaybolmamış (hafif bozulma), 3) foveal depresyon tamamen düz veya yükselmiş (ciddi bozulma).

Kistin internal refleksivitesi, retina katmanlarına benzer olduğunda izoreflektif, vitreusa benzer olduğunda hiporeflektif veya heterojen (daha önceki bir çalışmada tarif edildiği gibi) olarak sınıflandırılmıştır.¹⁶

Her göz için en büyük kistoid boşluk belirlendi ve fovea merkezinden 1000 μm mesafedeki alan içinde bulunan en büyük kistin yatay ve dikey çapları kaydedildi. Tüm ölçümler aynı araştırmacı (N.G.Y.) tarafından manuel kaliper kullanılarak yapıldı (Şekil 1). Tarama kalitesinin yüksek olmasını sağlamak için, kalite puanı 20'nin altında olan taramalar değerlendirmeye alınmadı. Ek olarak, en büyük kistin yatay çapı ölçümlerimizde hiperreflektif septa olmadığından emin olmak için 25 satır kafes taramaları dikkatlice değerlendirildi. EİDGK ile en büyük kistin yatay ve dikey çapları arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılarak analiz edildi. Çap değerleri ayrıca önceden belirlenen OKT ve FFA bulguları ile korelasyon açısından değerlendirildi.

Gazete yazısını okumak için gerekli minimum EİDGK 20/60 (Snellen) olduğu bilinmektedir. Bu nedenle EİDGK $<20/60$ olması ciddi görme kaybı olarak tanımlanmaktadır.¹⁷ EİDGK ile ciddi görme kaybı ile sonuçlanan en büyük kistin yatay ve dikey çapları arasındaki ilişki, alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizleriyle değerlendirildi.



Şekil 1. En büyük kistin yatay A) ve dikey çapının B) ölçümlerini gösteren örnek optik koherens tomografi görüntüsü

Bu analiz ile KMÖ ve KMD gruplarını ayırt etmek için kullanılan cut-off değerleri belirlenmiştir. KMÖ ve KMD grupları oluşturulmuş ve belirlenen OKT ve FFA bulguları, KMD'nin özelliklerini belirlemek için gruplarda analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen veriler Windows için Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA) kullanılarak kaydedildi ve istatistiksel analizler Windows için SPSS (sürüm 15,0, SPSS, Şikago, IL) kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kolmogorov-Smirnov testi, histogramlar ve P-P grafikleri, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında dağılımın normal olup olmamasına bakılarak bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü ANOVA ve post-hoc analizler için LSD testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi yapıldı. Anlamlı fark saptanan durumlarda Mann-Whitney U testi ve post-hoc analiz olarak Bonferroni testi kullanıldı. Korelasyon analizinde normallik sonucuna göre Pearson veya Spearman korelasyon testi yapıldı. Kategorik değişkenler için Pearson kare veya Yate'nin düzeltilmiş ki-kare testleri kullanıldı. Ciddi görme kaybı için en büyük kistin yatay ve dikey çaplarının öngörü değeri için ROC eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular

Yüz seksen yedi hastanın (%49,2 kadın ve %50,8 erkek) toplam 259 gözü çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı. DMÖ 138 sağ göz (%53,3) ve 121 sol gözde (%46,7) tespit edildi. Yetmiş iki hastada (%38,5) bilateral ve 115 hastada (%65,6) tek taraflı DMÖ vardı. Olguların diğer demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Yüz doksan sekiz göze (%76,5) daha önce intravitreal enjeksiyon ve/veya lazer tedavisi yapılmıştı. Hastaların ortalama EİDGK değeri $0,5 \pm 0,02$ (0-1,6) LogMAR idi.

Ortalama SAAK 474 ± 131 (254-1111) μm idi. Çoğu olguda kistik değişiklikler izlendi (251 göz, %96,9). Bu nedenle, çalışmanın son analizi bu 251 gözde yapıldı. En büyük kistin yatay çapı normal dağılıma uymazken, en büyük kistin dikey çapı normal dağılım gösterdi. Yatay çapın medyanı 433 (126-2213) μm ve dikey çapın ortalaması 305 ± 142 (77-1059) μm idi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SS	Sayı	%
Yaş (yıl)	60,3 $\pm$ 0,62		
Cinsiyet (K/E)		92/95	49,2/50,8
DM süresi (yıl)	15,4 $\pm$ 7,23		
DM tipi (Tip 1/Tip 2)		11/94*	10,5/89,5
DR tipi (NonPDR/PDR)		194/65	74,9/25,1

SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, DM: Diabetes mellitus, DR: Diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati
* Bu bilgiler tüm hasta kayıtlarında mevcut değildi

En büyük kistin yatay ve dikey çapları ile EİDGK arasında zayıf ile orta dereceli pozitif korelasyon izlendi (yatay: $r_s=0,349$; $p<0,001$, Şekil 2a; dikey: $r_s=0,419$; $p<0,001$, Şekil 2b). En büyük kistin yatay çapı ile SAAK arasında orta dereceli pozitif korelasyon izlendi ($r_s=0,487$; $p<0,001$, Şekil 2c). En büyük kistin dikey çapı ile SAAK arasında orta ila güçlü pozitif korelasyon izlendi ($r_s=0,798$; $p<0,001$, Şekil 2d). Ayrıca yatay ve dikey çaplar arasında orta ila güçlü pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r_s=0,678$; $p<0,001$, Şekil 2e).

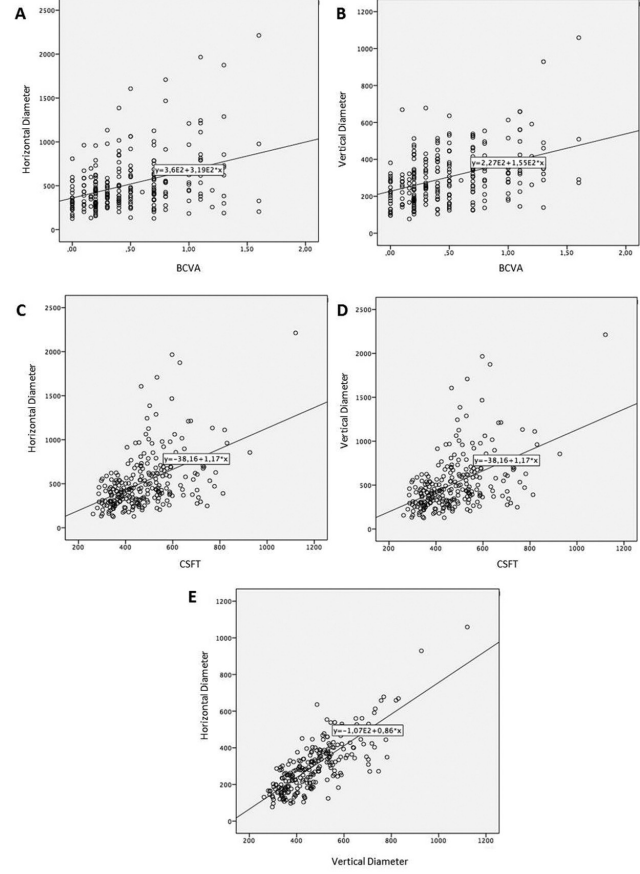
OKT ve FFA'dan elde edilen en büyük kistin yatay ve dikey çaplarına ilişkin veriler Tablo 2'de gösterilmektedir. FFA'da en büyük kistin medyan yatay çapı değerleri, ödem tipleri arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,035$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde, karışık ödem grubunda en büyük kistin ortalama yatay çapı (471 μm), fokal ödem grubundan (392 μm) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Diffüz ödem grubunda en büyük kistin ortalama yatay çapı (441 μm), fokal ödem grubundan büyük olsa da, aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,04$, Bonferoni düzeltmesi).

Gruplar, VMI bozuklukları, SFD varlığı veya kistlerin iç reflektivitesi açısından karşılaştırıldığında en büyük kistin yatay ve dikey çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

KMD'yi tanımlamak için en büyük kistin çapı için cut-off değerinin belirlenmesi gerekiyordu. Daha önce ROC eğrisi ile en büyük kistin yatay çapı kullanılarak düşük görme keskinliğinin öngörülebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle en büyük kistin yatay çapı için bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi çizildi. Diğer öngöstergelerin sabit olduğu varsayılırsa, en büyük kistin yatay çapının 450 μm olması %58 duyarlılık ve %73 özgüllük ile görme keskinliği kaybını öngörmektedir. Öngörücü ROC modeli orta düzeyde anlamlılık gösterdi (eğri altındaki alan (AUC)=0,665; %95 güven aralığı (GA)=0,597-0,733; $p<0,001$, Şekil 3a).

KMD'nin tanımlanmasında yararlanılmak üzere bir başka cut-off değeri belirlemek için aynı analizler en büyük kistin

dikey çapı verileri için yapıldı. Daha önce en büyük kistin dikey çapı kullanılarak düşük görme keskinliğinin öngörülebileceği bildirildiği için ROC eğrisi çizildi. Diğer öngöstergelerin sabit



Şekil 2. En büyük kistin yatay ve dikey çapları ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral alt alan kalınlığı (SAAK) arasındaki korelasyon grafikleri: A) yatay çap ve EİDGK; B) dikey çap ve EİDGK; C) yatay çap ve CSFT; D) dikey çap ve CSFT; E) yatay çap ve dikey çap

Tablo 2. En büyük kistin yatay (A) ve dikey çapı (B) ile ilişkili optik koherens tomografi ve fundus florescein anjiyografi parametreleri

		Yatay çap medyan (Min-maks)	P değeri	Dikey çap (Ortalama $\pm$ SD)	P değeri
Dış retina	Hasarlı	536 (189-2213)	0,0001*	367 $\pm$ 161	0,0001**
	Sağlam	412 (126-1606)		277 $\pm$ 123	
Maküla iskemisi	Var	448 (184-2213)	0,019*	331 $\pm$ 151	0,01**
	Yok	407 (126-1606)		284 $\pm$ 131	
Fovea konturu	Normal	300 (155-1709)	0,0001***	206 $\pm$ 95	0,0001†
	Hafif bozulma	353 (126-790)		216 $\pm$ 69	
	Şiddetli bozulma	534 (128-2213)		362 $\pm$ 144	
Ödem tipi	Fokal	392 (126-1606)	0,035***	259 $\pm$ 118	0,001†
	Diffüz	441 (162-1875)		327 $\pm$ 144	
	Karışık	471 (133-2213)		334 $\pm$ 152	

* Mann-Whitney U testi, ** Bağımsız örneklem T-testi, * Kruskal-Wallis testi, † Tek yönlü ANOVA, Min: Minimum, Maks: Maksimum

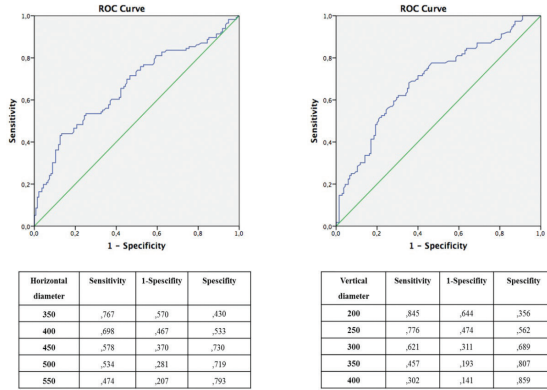
olduğu varsayılırsa, en büyük kistin dikey çapının 300 µm olması %62 duyarlılık ve %69 özgüllük ile görme keskinliği kaybını orta düzeyde anlamlı öngörü gücü ile öngörmektedir (AUC=0,692; %95 GA=0,626–0,757; p<0,001, Şekil 3b).

Bu cut-off değerleri kullanılarak, en büyük kist yatay çap ≥ 450 µm olan gözler KMD (KMD-Y grubu) ve <450 µm olan gözler KMÖ (KMÖ-Y grubu), en büyük dikey kist çapı ≥ 300 µm olan gözler KMD (KMD-D grubu) ve <300 µm olan gözler ise KMÖ (KMÖ-G grubu) olarak sınıflandırıldı.

Bu KMÖ ve KMD gruplarına ait OKT ve FFA parametreleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Bu iki grup karşılaştırıldığına VMI bozuklukları, SFD varlığı veya kistlerin iç reflektivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tartışma

KMD, daha önce KSSR ve YBMD'de tanımlanmıştır, ancak DMÖ'de bildirilmiş bir tanım bulunmamaktadır. Ödemin prognozu ve tedavinin yararı hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak için KMD'yi tanımlamak ve ilgili özellikleri belirlemek



Şekil 3. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri ve A) en büyük kistin yatay çapı (eğri altında kalan alan=0,665; p<0,001) ve B) en büyük kistin dikey çapı (eğri altında kalan alan=0,692; p<0,001) ile şiddetli görme kaybının öngörülmesi için duyarlılık/özgüllük değerleri

önemlidir. KSSR'de düşük görme keskinliği ile ilişkili olduğu ve YBMD'de tedavi gereksinimini etkilediği bildirilmiştir.^{5,6,7}

Kist oluşumu intersellüler sıvı birikimi ile başlar. Ekstrasellüler sıvının birleşmesi, pompa benzeri işlevi makülanın kuru kalmasını sağlayan Müller hücrelerinin hasarı nedeniyle oluşur.¹⁸ Kronik evrede, sıvı hücre içinde biriktir. Devamında Müller hücreleri ve nöroglanın ölümü büyük kistoid kavitelerin oluşumu ile sonuçlanır.¹⁹ Otani ve ark.³ OKT tabanlı bir çalışmada DMÖ'nün akut ve kronik morfolojilerini bildirmiş ve septa kaybının, retinanın tüm katmanlarını doldurabilecek birleşik büyük kistlerle sonuçlandığını belirtmiştir. Bu patogenezi ile uyumlu olarak, Yamamoto ve ark.²⁰ OKT'de KMÖ'lü gözlerin diğer tiplerden daha düşük görme keskinliğine sahip olduğunu bildirilmiştir. Bu veriler ışığında, kist oluşumunun kronik evresinde, kistin yatay çapının bitişik retinaya zarar vererek genişlediği düşünülebilir. Bu bilgi KMD'nin tanımlandığı bu çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Ayrıca, Das ve ark.¹⁸ septalı kistik değişikliklerin görüldüğü gözlerin, septasız kistik boşlukları olan gözlerden daha yüksek görme keskinliği değerlerine sahip olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızın ortalama yaş ve erkek baskınlığı gibi temel özellikleri, Türkiye'deki tüm DMÖ hastalarını yansıtan TURK-DEM çalışmasına benzerdi.²¹ TURK-DEM çalışmasının sonuçları en büyük kistin yatay çapı ile görme keskinliği (LogMAR) arasında orta derecede bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu, daha ileri analizler için teşvik ediciydi. Benzer şekilde, en büyük kistin dikey çapı ile görme keskinliği (LogMAR) arasında orta derecede bir korelasyon olduğu bulundu (korelasyon katsayıları ; $r_s=0,35$, $r=0,42$). Kistin iki çapı arasındaki yüksek korelasyon, bu iki düzlemde kistin genişlemesi olarak yorumlanabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada foveal kistoid kavitenin yüksekliği ile inferior alt bölge retina kalınlığının korele olduğu bildirilmiştir.²² Özellikle alt kadranda yer alan retina kalınlaşması, uzun süreli kistik değişiklikler ile oluşan retina bütünlüğünün bozulması ve yerçekimine bağlı olarak inferior bölgede sıvı birikmesinin sonucu olarak yorumlanmıştır.²³ Bu bulgular ve ilişkiler ile uyumlu olarak, kistoid dejenerasyonun uzun süreli ödemde hem

Tablo 3. Kistoid maküla ödemi (KMÖ) ve kistoid maküla dejenerasyonu gruplarında en büyük kistin yatay (-Y) ve dikey çapı (-D) ile ilişkili optik koherens tomografi ve fundus florescein anjiyografi parametreleri

		KMÖ-Y	KMD-Y	P değeri	KMÖ-D	KMD-D	P değeri
SAAK (µm) Ortalama ± SS		441±112	571±132	0,0001*	400±82	568±120	0,0001*
Dış retina tabakası defekti (n,%)		31, %23,1	46, %39,3	0,006†	28, %20,6	49, %42,6	0,0001†
Fovea konturu	Normal (n,%)	17, %12,7	6, %5,1	0,0001†	19, %14	4, %3,5	0,0001†
	Hafif bozulma	56, %41,8	18, %15,4		63, %46,3	11, %9,5	
	Şiddetli bozulma	61, %45,5	93, %79,5		54, %39,7	100, %87	
Maküla iskemisi (n,%)		56, %41,8	54, %46,2	0,487†	50, %36,8	60, %52,2	0,014†
Ödem tipi (n, %)	Fokal	54, %40,2	38, 32,5%	0,298†	65, %47,8	27, %23,5	0,0001†
	Diffüz	40, %29,9	34, %29		32, %23,5	42, %36,5	
	Karışık	40, %29,9	45, %38,5		39, %28,7	46, %40	

*Bağımsız örneklem T-testi, †Pearson ki kare testi, SAAK: Santral alt alan kalınlığı, SS: Standart sapma

yatay hem dikey düzlemde meydana gelen kistik değişikliklerde artış ile oluştuğuna inanıyoruz.

Beklendiği gibi, en büyük kistlerin dikey çapları ile CSFT arasında orta ila güçlü pozitif korelasyon vardı (korelasyon katsayısı $r_s=0,798$). Ayrıca, en büyük kistlerin yatay çapları ile CSFT arasında orta dereceli pozitif korelasyon izlendi (korelasyon katsayısı $r_s=0,487$). Büyük kistler, iç retina katmanları bulunmayan foveal bölgede oluşma eğilimindedir.^{24,25} İç tabakaların olmadığı foveanın merkezinde retina, büyük kistlerin gelişmesine daha açıktır ve kistlerin aksenel genişlemesi ile artan mekanik stres, artan hacmi telafi etmek için yeterli değildir.²⁶ Bu patogeneze ve mevcut çalışmanın bulguları ışığında, dikey genişleme retinanın kapasitesini aştığında, kistin yatay düzlemde genişlemeye devam ettiğini düşünüyoruz. Bu süreç retinanın dejenerasyonu ile birlikte ortaya çıkar.

Daha önce yayımlanmış bazı çalışmalarda, kistlerin bipolar ve gangliyon hücreler üzerinde zararlı etkisi olduğu öne sürülmüştür.^{17,27,28} Retina iç tabakaların (DRIL) düzensizliği nispeten yeni bir tanımdır ve bipolar, yatay ve amakrin hücre sinaptik alanlarının bozulmasına karşılık gelir. Sonuç olarak, fotoreseptörler ve gangliyon hücre kompleksi arasındaki geçiş bozulmuştur.²⁹ DRIL'nin anti-vasküler endotel büyüme faktörü tedavisine duyarlı olduğu bulunmuştur.^{30,31} Yohannan ve ark.³² IS/DS hasarı ve retinal kalınlık artışından bağımsız olarak, kist varlığı ile retina duyarlılığının azalması arasında bir ilişkili olduğu bildirmiştir.¹⁴

Maküler kistoid alanların varlığının EİDGK'de azalmayı öngördüğü, kistoid alanların boyutu büyüdükçe yıkıcılığın arttığı Sophie ve ark.³³ tarafından bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, Koleva-Georgieva ve Sivkava³⁴, EİDGK ve kistoid DMÖ grupları (kistoid alanların yatay çapına göre hafif <300 µm, orta 300-600 µm ve şiddetli >600 µm olarak sınıflandırılan) arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Mevcut literatürde KMÖ'nün kist boyutu için OKT ile ölçülen spesifik bir cut-off değeri tanımlanmamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda KMD'yi KMÖ'den ayırt etmek için bir cut-off değeri belirlenmesi amaçlandı. Bu bulgu ile bir kistin dejeneratif etkisinin başlangıç noktası belirlenebilir. Çalışmamızda dış retina hasarı, maküla iskemisi ve yaygın veya karışık ödem olan olgularda en büyük kistin yatay ve dikey çapları daha büyük bulundu. Bu bulguların kötü görme prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46}

Bu çalışmada KMÖ ve KMD grupları, en büyük kistin yatay ve dikey çapları temel alınarak oluşturulmuştur. Yatay kist çapının ≥ 450 µm olması KMD olarak tanımlandı. Bu grupta, görme keskinliğinin <20/60 olması %58 duyarlılık ile öngörüldü. Başka bir deyişle, yatay kist çapı ≥ 450 µm olan gözlerin %58'inde görme keskinliğinin <20/60 olduğu görülmüştür. Yatay kist çapının <450 µm olması KMÖ olarak tanımlandı ve görme keskinliği $\geq 20/60$ olduğu %73 özgülük ile öngörüldü. Başka bir deyişle, yatay kist çapı <450 µm olan gözlerde %73 olasılıkla görme keskinliği $\geq 20/60$ 'dır. Dikey kist çapının ≥ 300 µm olması KMD olarak tanımlandı. Başka bir deyişle, dikey kist çapı ≥ 300 µm olan gözlerde görme keskinliğinin <20/60 olma olasılığı %62 idi. Dikey kist çapının

<300 µm olması KMÖ olarak tanımlandı ve görme keskinliği $\geq 20/60$ olma olasılığı bu grupta %73 idi.

Dış retina hasarı KMD gruplarında KMÖ gruplarından daha sıklıkla. Benzer şekilde, maküla iskemisi KMD gruplarında KMÖ gruplarından daha sık izlendi. Dejenerasyon ve maküla iskemisi ilişkili süreçler gibi görünmektedir. Daha önce yayımlanmış bir çalışmada, vasküler hiperpermeabilite ve iskeminin, nöroglia hücrelerinde nekroz ve apoptoza neden olduğu ve böylece büyük kistoid kavitelere yol açtığı gösterilmiştir. Kistoid alanların genişlemesiyle, foveal avasküler bölgenin genişlemesine ve fovea iskemisinin artmasına neden olan bir kısır döngü oluşur.⁴⁷ Ayrıca, kapiller perfüzyonu olmayan bölgelerde kistoid boşlukların oluştuğu ve kronik kistoid ödem geriledikten sonra bu bölgelerin tekrar perfüze olmadığı daha önce yapılan bir OKT anjiyografi çalışmasında gösterilmiştir.⁴⁸ İskemik olgularda daha fazla dejenerasyon bulgusu bulunduğunu gösteren çalışmamızın sonuçları bu verileri desteklemektedir.

Mevcut çalışmada, foveal konturun bütünlüğü, KMÖ gruplarında fovea konturunun normal veya hafif bozulma ile izleneceği ve KMD gruplarında ise konturda ciddi bozulma olacağı beklentisiyle incelenmiştir. Gerçekten de, sonuçlarımız foveal konturunda ciddi bozulmanın KMÖ gruplarında daha yaygın olduğunu göstermiştir. Jun ve ark.⁴⁹, çeşitli göz hastalıklarında foveal kontur bütünlüğünü değerlendirmiş olsa da, çalışmamız KMD'yi tanımlamak için DMÖ'nün analizi ve sınıflandırılmasında bu parametreyi kullanan ilk çalışmadır.

Önceki bir çalışmada Liang ve ark.¹⁶, pleksiform tabaka ile aynı refleksivitede olan bir kistteki akümülyasyonların fibrin ve enflamatuvar debris ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın heterojen refleksivite grubu bu bulgu ile ilgilidir. Normal vitreus ve dejeneratif hastalıklarda izlenen kistik kavitelere kıyasla DMÖ gibi eksüdatif hastalıklarda görülen kistoid kavitelere refleksivitenin daha yüksek olduğu Barthelmes ve ark.⁵⁰ tarafından bulunmuştur.⁵⁰

Çalışmamızda destekleyici bir bulgu olmamasına rağmen, kistlerin iç refleksivitesinin hastalığın kronik olması ve dejenerasyon ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Başlangıçta, kistler genellikle izorefleksiftir. Daha sonra, kist refleksivitesi dejenerasyonun bir sonucu olarak debris birikiminden dolayı OKT'de heterojen hale gelir. Dejenere kist, kronik aşamada hiporefleksif olur. Hipotezimizi destekleyen daha önceki bir çalışmada, kistoid kavitenin optik yoğunluğunun hastalığın kroniklik durumunu gösteren bir bulgu olduğu ileri sürülmüştür.⁵¹ Hipotezimizle çelişen şekilde, kistoid kavitelere ortalama yoğunluğunun retina duyarlılığı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.⁵² Kistoid kavitelere refleksivitesi ve dejenerasyon süreci arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız DMÖ'de KMD'ye ait özelliklerin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu bulgular dayanarak, DMÖ tedavisinde dejeneratif olgulara erken tanı konabilir. Bu çalışmanın kısıtlı olduğu bazı yönleri bulunmaktadır. Bunlardan biri retrospektif tasarımı, diğeri ise uygulanan tedavinin izlenmemesi veya değerlendirilmemesidir. Foveal kontur gibi bazı verilerin yorumlanmasında tarafsızlık

korunamamış olabilir. Bu subjektif değerlendirme çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak düşünülebilir. İzlem verisi bulunan KMD'li gözlerde tedaviye yanıtı araştıran ileriye dönük çalışmalar, görme prognozunun kötü (KMD'li olanlar gibi) ve muhtemelen daha iyi olduğu (KMÖ'lü) gözleri öngörmede yardımcı olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, DMÖ'deki kistoid dejenerasyon özellikle maküla iskemisi, dış retina hasarı, foveal kontur kaybı ve difüz/karışık ödem tiplerinin eşlik ettiği merkezi foveada yatay çapı >450 µm ve dikey çapı >300 µm olan kistler olarak tanımlanabilir. Bu tanım, hasta değerlendirmesinde uzmanlara yeni bir bakış açısı sağlayabilir ve tedavi ile sağlanacak yararı öngörmeye yardımcı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: (Çalışmaya Gazi Üniversitesi Etik komitesinden 26 Ocak 2015 tarihinde 37 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı:

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Şengül Özdek, Dizayn: Şengül Özdek, Fatma Nur Baran Aksakal, Veri Toplama veya İşleme: Nuriye Gökçen Yalçın, Analiz veya Yorumlama: Nuriye Gökçen Yalçın, Şengül Özdek, Fatma Nur Baran Aksakal, Literatür Arama: Nuriye Gökçen Yalçın, Yazan: Nuriye Gökçen Yalçın, Şengül Özdek

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-32.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-1474.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:688-693.
- Wallow IH, Danis RP, Binkley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1988;95:1371-1379.
- Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrao S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003;23:1-7.
- Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cicinelli S. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2008;28:1008-1012.
- Querques G, Coscas F, Forte R, Massamba N, Sterkers M, Souied EH. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:100-107.
- 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;28:957-963.
- 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;137:313-322.
- Smith R, Lee C. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:218-222.
- Huang J, Liu X, Wu Z, Xiao H, Dustin L, Sadda S. Macular thickness measurements in normal eyes with time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2009;29:980-987.
- Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:63-66.
- Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:289-296.
- Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120:2611-2619.
- Maheshwary AS, Oster SE, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. 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.
- Liang MC, Vora RA, Duker JS, Reichel E. Solid-appearing retinal cysts in diabetic macular edema: a novel optical coherence tomography finding. *Retin Cases Brief Rep*. 2013;7:255-258.
- Colenbrander A. Visual standards: Aspects and ranges of vision loss with emphasis on population surveys. Report for the International Council of Ophthalmology, 29th International Congress of Ophthalmology, Sydney, Australia; 2002.
- Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:202-208.
- Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984;28: 505-511.
- Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:96-101.
- Eldem B, Ozdek S, Saatci AO, Ozmert E, Ulay E, Nomak G. Clinical characteristics of patients with newly diagnosed diabetic macular edema in Turkey: A real-life registry study-TURK-DEM. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3596817.
- Murakami T, Ueda-Arakawa N, Nishijima K, Uji A, Horii T, Ogino K, Yoshimura N. Integrative understanding of macular morphologic patterns in diabetic retinopathy based on self-organizing map. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1994-2003.
- Mori Y, Murakami T, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, Dodo Y, Yoshitake T, Miwa Y, Tsujikawa A. Relation between macular morphology and treatment frequency during twelve months with ranibizumab for diabetic macular edema. *PLoS One*. 2017;12:e0175809.
- Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:200-206.
- Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:66-72.
- Shereef H, Comyn O, Sivaprasad S, Hykin P, Cheung G, Narendran N, Yang YC. Differences in the topographic profiles of retinal thickening in eyes with and without serous macular detachment associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:182-187.
- Tso M. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 1982;89:902-915.
- Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness

- with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:310-317.
29. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1309-1316.
30. Fickweiler W, Schauwvlieghe AME, Schlingemann RO, Maria Hooymans JM, Los LI, Verbraak FD; BRDME Research Group. Predictive value of optical coherence tomographic features in the bevacizumab and ranibizumab in patients with diabetic macular edema (BRDME) Study. *Retina*. 2018;38:812-819.
31. Santos AR, Costa MÂ, Schwartz C, Alves D, Figueira J, Silva R, Cunha-Vaz JG. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: The CHARTRES Study. *Retina*. 2018;38:1110-1119.
32. Yohannan J, Bittencourt M, Sepah YJ, Hafez E, Sophie R, Moradi A, Liu H, Ibrahim M, Do DV, Coulantoni E, Nguyen QD. Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120:1254-1261.
33. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015;122:1395-1401.
34. 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;247:1461-1469.
35. Maheshwary AS, Oster SE, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. 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.
36. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:61-70.
37. Sakamoto A, Nishijima K, Kita M, Oh H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1325-1330.
38. Chhablani J, Kim J, Cheng L, Kozak I, Freeman W. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:1415-1420.
39. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30:774-780.
40. Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, Chew EY, Wong WT, Cukras C, Meyerle CB, Ferris FL 3rd. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30:63-70.
41. Eliwa TE, Hussein MA, Zaki MA, Raslan OA. Outer retinal layer thickness as good visual predictor in patients with diabetic macular edema. *Retina*. 2018;38:805-811.
42. 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;28:957-963.
43. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner MB, Platteau E, Bunce CV, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A, Egan CA. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2353-2360.
44. Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1973;76: 880-886.
45. Jonas JB, Martus P, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1338-1343.
46. Gandorfer A. Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:88-95.
47. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:359-367.
48. Mané V, Dupas B, Gaudric A, Bonnin S, Pedinielli A, Bousquet E, Erginay A, Tadayoni R, Couturier A. Correlation between cystoid spaces in chronic diabetic macular edema and capillary nonperfusion detected by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2016;36(Suppl 1):102-110.
49. Jun JJ, Duker JS, Bauman CR, McCabe F, Reichel E, Rogers AH, Seddon JM, Tolentino FI. Cystoid macular edema without macular thickening: a retrospective optical coherence tomographic study. *Retina*. 2010;30:917-923.
50. Barthelmes D, Sutter FK, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3529-3534.
51. Wolter JR. The histopathology of cystoid macular edema. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1981;216:85-101.
52. Velaga SB, Nittala MG, Parinitha B, Sadda SR, Chhablani JK. Correlation between retinal sensitivity and cystoid space characteristics in diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64:452-458.