

Edema macular diabético subclínico e retinopatia diabética não proliferativa leve - Correlação de dados com o analisador de espessura da retina (RTA)

Subclinical diabetic macular edema and mild non-proliferative diabetic retinopathy - Data correlation with the retinal thickness analyzer (RTA)

Luziane Herzog de Azeredo Ramalho¹
Marcos Pereira de Ávila²
Haroldo Vieira de Moraes Júnior³
Eduardo de França Damasceno⁴

RESUMO

Objetivo: Mensurar, utilizando o analisador de espessura retiniana, valores de média de espessura foveal e média de espessura perifoveal de pacientes portadores de retinopatia diabética não proliferativa leve com ausência de edema macular clinicamente detectável (classificados pelo estudo ETDRS), comparando-os com os de indivíduos normais. **Métodos:** Estudo retrospectivo analítico observacional, caso-controle sobre uma amostra de 79 olhos (39 acometidos e 40 controles). A amostra foi selecionada dentro dos exames já realizados no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos (CBCO) (de 1999 a 2003) arquivados no analisador de espessura retiniana (RTA). O grupo controle foi selecionado segundo critérios específicos. O grupo acometido foi constituído de acordo com os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Os resultados encontrados foram submetidos a testes estatísticos para validação. **Resultados:** No grupo controle, os valores encontrados para média de espessura foveal foram em torno de (média=147,4 micra ± desvio padrão de 15,4 micra) e média de espessura perifoveal em torno de (média=193,8 micra ± desvio padrão de 24,6 micra). Os pacientes com retinopatia diabética não proliferativa leve apresentaram espessura foveal em torno de (média=198,9 micra ± desvio padrão de 48,3 micra) e espessura perifoveal em torno de (média de 194,2 micra ± desvio padrão de 26,4 micra). **Conclusão:** Foi observado um aumento da média de espessura foveal em pacientes diabéticos que ainda não apresentam sinais clínicos de edema macular, comprovado através de testes estatísticos. Os resultados estão de acordo com os valores encontrados na literatura.

Descritores: Retinopatia diabética; Edema macular; Retina; Mácula lutea; Fóvea central; Técnicas de diagnóstico oftalmológico

INTRODUÇÃO

O edema de mácula é responsável por uma significativa queda de acuidade visual em pacientes diabéticos. O “Wingscosin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy” relatou que em dez anos de evolução da retinopatia diabética, a incidência de edema macular estimada varia de 13,9% a 25,4%⁽¹⁾.

O Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - ETDRS) demonstrou que haveria um importante benefício da fotocoagulação focal com laser para o tratamento do edema macular, nos casos caracterizados como clinicamente significativo. Para isto o estudo propõe a avaliação do espessamento retiniano

Trabalho desenvolvido no Departamento de Retina e Vítreo da Universidade Federal de Goiás - UFG - Goiânia (GO) em conjunto com o Centro Brasileiro de Cirurgia Ocular - CBCO - Goiânia (GO) - Brasil.

¹ Mestranda em Oftalmologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil.

² Professor Titular do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás - UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

³ Coordenador adjunto de Pós-graduação em Oftalmologia da UFRJ - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil.

⁴ Médico do Departamento de Oftalmologia da UFRJ - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil.

Endereço para correspondência: Luziane Herzog de Azeredo Ramalho. Rua Bambina, 17/701 - Rio de Janeiro (RJ) CEP 22251-050
E-mail: luzherzog@hotmail.com

Este estudo faz parte da Dissertação de mestrado submetida ao programa de Pós-graduação em Medicina (Oftalmologia), Faculdade de Medicina da UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Medicina (Oftalmologia) pela autora Luziane Herzog de Azeredo Ramalho.

Recebido para publicação em 16.02.2008

Última versão recebida em 13.10.2008

Aprovação em 26.06.2009

através de sua localização em relação à fóvea, bem como a extensão de seu diâmetro, além da presença de exsudatos duros. Tudo isso conjugado como critérios positivos.

A classificação é dicotômica, onde os resultados se ratificam como: **Presente** ou **Ausente**. Qualquer um dos três sinais relatados são indicativos de edema de mácula clinicamente significativo (EMCS) **presente**, e na falta de todos eles, o EMCS é **ausente** (ETDRS).

Esses critérios são observados através de biomicroscopia de mácula. Entretanto, atualmente estes parâmetros são considerados subjetivos, tornando difícil sua avaliação consistente e objetiva em determinados casos (incipientes), mesmo para um examinador mais experiente.

O único indicador para o diagnóstico de EMCS, definido pelo ETDRS, é a espessura foveal, o que não reflete a gravidade e a extensão do edema, a origem do fluido e a camada retiniana envolvida, uma vez que esta classificação não usa critérios para quantificar a intensidade do edema macular⁽¹⁾.

A detecção precoce do edema macular é extremamente importante para o sucesso do seu tratamento⁽²⁻³⁾, contudo, métodos tradicionais para a avaliação do espessamento macular, incluindo biomicroscopia com lâmpada de fenda e fotografia estereoscópica, são relativamente insensíveis a pequenas variações de espessura retiniana⁽⁴⁾. O edema só é detectado por esses meios quando a espessura da retina encontra-se 60% maior que a espessura normal⁽⁵⁾. O diagnóstico precoce e o tratamento quando necessário são aspectos fundamentais na redução da perda visual em pacientes diabéticos⁽⁶⁾.

O exame de ultrassonografia B não se revelou satisfatório para evidenciar o problema, visto não obter resolução suficiente para revelar a sua existência nas formas mínimas e moderadas a ponto de quantificar o edema de mácula⁽⁷⁾.

Com o uso da angiografia fluoresceínica são obtidas informações sobre a permeabilidade dos vasos e capilares retinianos, o que não é necessariamente correlacionado direta e proporcionalmente com a espessura da retina⁽⁸⁾. Apesar de ser utilizada para avaliar qualitativamente o extravasamento vascular no edema de mácula, a espessura macular é melhor correlacionada com a perda visual do que com o comprometimento angiográfico⁽⁹⁾. O extravasamento dos capilares perifoveais na angiografia indica a quebra da barreira hematorretiniana na mácula, porém, esses achados não proporcionam uma avaliação quantitativa do acúmulo de fluido extracelular e da espessura retiniana⁽³⁾. O aspecto fisiológico do EMCS pode ser avaliado através da angiografia fluoresceínica, entretanto, torna-se difícil avaliar aspectos anatômicos como a extensão do espessamento macular e a camada retiniana envolvida ou mesmo a sua mensuração⁽¹⁾.

O Estudo da Retinopatia Diabética e o Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética⁽¹⁰⁾ demonstram que um tratamento efetivo da retinopatia diabética reduz a perda visual grave em 90%. Entretanto, apesar dos benefícios desses tratamentos, ainda persistem barreiras para o tratamento ideal. Isso inclui barreiras financeiras, sociológicas, educacionais e psicológicas para os oftalmologistas, portanto, a detecção

precoce da retinopatia e o tratamento imediato quando necessário são os pontos fundamentais para reduzir a perda visual nos pacientes diabéticos.

Técnicas recentes de imagem para medida quantitativa da espessura retiniana têm sido utilizadas. O analisador de espessura retiniana (Retinal Thickness Analyzer-RTA) é um instrumento aprimorado a partir dos conceitos de biomicroscopia a laser, com capacidade de fornecer mapas do perfil topográfico da espessura da retina no polo posterior de maneira quantitativa e não subjetiva⁽¹¹⁻¹²⁾. As principais medidas fornecidas pelo RTA são a média de espessura foveal (MEF), que é uma média das 10 medidas realizadas sobre o quadrante central (área foveal), e a média de espessura perifoveal (MEPF), média das 10 medidas realizadas sobre uma região macular de 6x6 mm, divididas em 8 quadrantes perifoveolares. A área total mensurada é de 6x6 mm, dividida em 9 quadrantes menores de 2x2 mm, o quadrante central corresponde a área foveal.

A tomografia de coerência óptica (Optical Coherence Tomography - OCT), capaz de produzir imagens tomográficas de tecidos biológicos, tem sido utilizado também para medidas quantitativas da espessura retiniana⁽⁴⁾.

O RTA e o OCT são ferramentas que tornaram mais efetiva e minuciosa a detecção do edema macular no seu aspecto incipiente, além da vantagem de sua quantificação.

Nesse trabalho, pretende-se comparar medidas de espessura retiniana (foveal) entre a população normal e pacientes diabéticos classificados pelo ETDRS como RDNP leve e com ausência de edema macular clinicamente significativo (avaliado através de biomicroscopia de mácula e angiografia), utilizando o RTA. Avalia-se assim a presença de edema macular em sua fase inicial, quando ainda não é possível a detecção clínica.

Dessa forma espera-se estar contribuindo para o estudo desta importante enfermidade e para a pesquisa de novos parâmetros de indicação terapêutica do edema de mácula, mais precisa, precoce e segura.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada a partir de análise de dados de exames já realizados, arquivados no aparelho de RTA, juntamente com o prontuário dos respectivos pacientes.

Os dados coletados foram de exames avaliados desde o ano de 2000 a 2004.

Todos os prontuários utilizados apresentam dados pessoais, anamnese, exame oftalmológico com acuidade visual com correção, refratometria, biomicroscopia e fundo de olho, medida da pressão intraocular, biomicroscopia de mácula, mapeamento de retina, retinografia e angiografia fluoresceínica.

Os achados destes exames foram utilizados para a classificação dos casos segundo os critérios proferidos pelo ETDRS para retinopatia diabética não proliferativa e edema de mácula clinicamente significativo (EMCS) presente ou ausente.

O grupo controle foi selecionado dentro dos exames já realizados arquivados no RTA seguindo alguns critérios.

Considerou-se exames de indivíduos com a idade maior de 40 anos não portadores de diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica e acuidade visual com correção obtendo-se índice igual ou melhor que 20/25.

Não foram utilizados exames de pacientes submetidos a qualquer cirurgia intraocular prévia e os portadores de maculopatias ou outras doenças detectadas ao exame oftalmológico geral.

Utilizou-se nos dados colhidos do RTA, as medidas de média de espessura foveal (MEF) e de média de espessura perifoveal (MEPF).

As medidas do RTA do grupo controle foram consideradas como dados de indivíduos normais e usados na correlação com os dados de pacientes com retinopatia diabética com ausência de edema macular (grupo acometido).

A população de estudo avaliada na pesquisa constituiu-se dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 que procuraram o Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos - CBCO, em Goiânia, Goiás, e foram submetidos ao exame semiológico de análise de espessura retiniana pelo RTA.

A amostra pesquisada ou incluída e denominada também de Grupo Acometido constituiu-se após uma seleção da população de estudo através de critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Foram incluídos no trabalho pacientes portadores de retinopatia diabética leve e com ausência de edema macular clinicamente significativo detectado, através de biomicroscopia de mácula e angiografia, pelos critérios do ETDRS.

Pacientes que apresentassem outra doença macular além da retinopatia diabética foram excluídos.

A significância estatística dos resultados foi determinada por meio do teste t-Student. O valor de "p" menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Obtivemos diferença estatisticamente significativa na MEF entre pacientes do grupo acometido e grupo controle, comprovados por meio do teste t-Student, com valor de "p" menor que 0,05. Com relação a MEPF não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi realizada uma comparação da medida de espessura foveal (Tabela e gráfico 1) e perifoveal (Tabela e gráfico 2) entre pacientes diabéticos com retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) leve, sem EMCS, os quais foram denominados grupo acometido, e pacientes normais segundo os critérios de inclusão, denominados grupo controle, utilizando-se o RTA para tal medida.

Existem na literatura, trabalhos acerca da medida da espessura foveal em pacientes normais com o RTA⁽¹³⁻¹⁸⁾, trabalhos baseados em medida da espessura foveal em pacientes diabé-

Estatísticas descritivas da MEF	Grupo		P-valor do teste "t"
	Diabéticos (n=39)	Controle (n=40)	
Média	198,9	147,4	
Desvio padrão	48,3	15,4	
Mínimo	134,0	116,0	
1º quartil	165,0	136,5	<0,001
Mediana	185,0	145,5	
3º quartil	231,0	162,8	
Máximo	305,1	177,0	

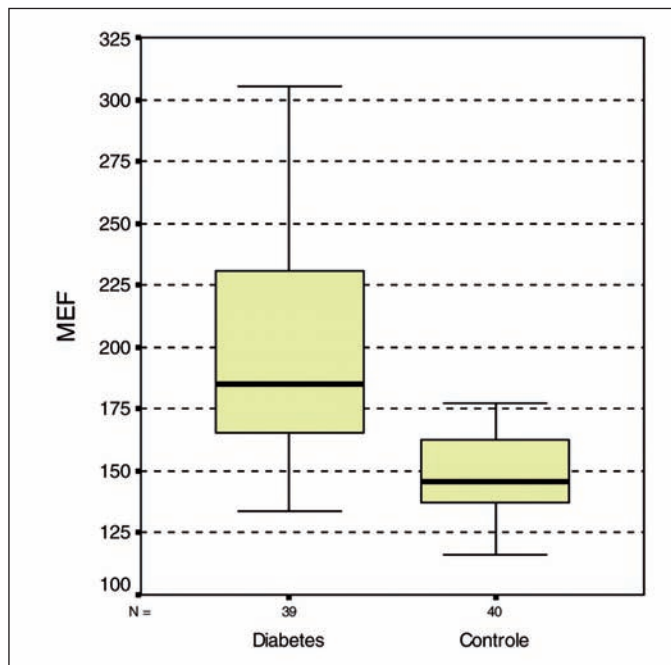


Tabela e gráfico 1 - Comparação das medidas da espessura foveal (MEF) entre os grupos utilizando o teste t de Student

tics com RDNP leve sem edema macular^(2,7,19) e um trabalho comparando as medidas entre pacientes normais e diabéticos sem retinopatia diabética (RD)⁽⁸⁾.

O grupo acometido apresenta características da população diabética que desenvolveu retinopatia diabética em sua fase inicial (leve e muito leve) com ausência de edema macular. Constituiu de uma amostra de 39 olhos (20 pacientes). Desses pacientes, 35% apresentam idade entre 40 e 59 anos e 65% apresentam idade entre 60 e 73 anos. Em relação ao sexo, 60% dos pacientes da amostra são do sexo feminino e 40% do sexo masculino.

A retinopatia diabética não está associada a características de sexo e raça, assim como, a espessura foveal também não se relaciona significativamente, na literatura, às características de sexo e raça^(16-18,20).

A maioria do grupo amostral constituído de pacientes com equivalente esférico entre +3,00 e -3,00 dioptrias reflete a maior incidência de indivíduos próximos a esta ametropia neste tipo de população. Destaca-se ainda a menor incidência de retinopatia diabética nos alto míopes⁽²¹⁾.

Média da espessura perifoveal (MEPF), em μm , segundo os grupos			
Estatísticas descritivas da MEF	Grupo		P-valor do teste "t"
	Diabéticos (n=39)	Controle (n=40)	
Média	194,2	193,8	
Desvio padrão	26,4	24,6	
Mínimo	145,0	150,0	
1º quartil	177,5	180,3	0,947
Mediana	191,3	188,0	
3º quartil	207,7	201,8	
Máximo	251,5	295,0	

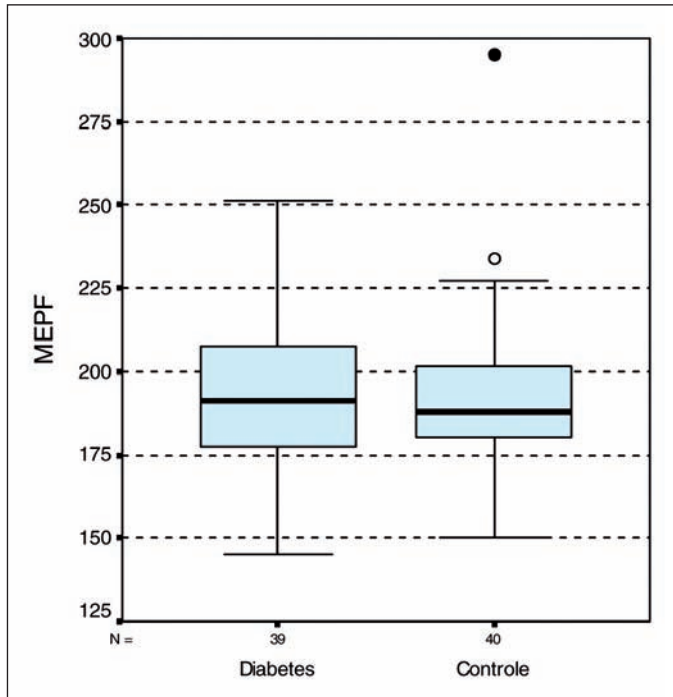


Tabela e gráfico 2 - Comparação das medidas de espessura perifoveal (MEPF) entre os grupos utilizando o teste t de Student

O grupo controle constou de uma amostra de 40 olhos (20 pacientes). Esse grupo é considerado como representativo da população normal quanto aos aspectos estudados.

Foram incluídos na amostra indivíduos com idade acima de 40 anos, apesar de, na literatura, existirem trabalhos que afirmam não haver associação significativa com fatores relacionados a faixa etária, sexo ou raça^(14,17-18,20,22).

Apenas indivíduos com refração de esférico equivalente entre +3,00 e -3,00 dioptrias foram incluídos, buscando maior homogeneidade, já que existem diferenças de espessura retiniana nos dois extremos das ametropias, maiores nos olhos hipermetropes e menores nos alto míopes⁽²¹⁾.

Encontramos características semelhantes do grupo controle em outros trabalhos^(7,17-18,23-24).

Os valores encontrados para o grupo controle foram para média de espessura foveal de 147,4 micra (desvio padrão de 15,4 micra) e média de espessura perifoveal de 193,8 micra (desvio padrão de 24,6 micra).

Os pacientes com RDNP leve apresentaram espessura foveal em torno de 198,9 micra (desvio padrão de 48,3 micra) e espessura perifoveal em torno de 194,2 micra (desvio padrão de 26,4 micra).

Foi encontrado, em trabalho similar⁽⁸⁾, valores de espessura foveal e perifoveal em indivíduos normais de 152 ± 15 micra e 175 ± 14 micra respectivamente e 181 ± 26 micra e 191 ± 27 micra, respectivamente no grupo de diabéticos sem retinopatia diabética. A MEF no grupo diabético foi significativamente ($p < 0,001$) maior que no grupo controle. Entretanto não foi demonstrado aumento significativo ($p > 0,1$) na MEPF no grupo diabético comparado ao controle. Também não houve diferença significativa na MEF e MEPF entre homens e mulheres. Pacientes com erro refrativo maior que 4 dioptrias (miopia ou hipermetropia) e maior que 1,5 dioptrias (astigmatismo) foram excluídos.

Medidas de espessura foveal em indivíduos normais de 182 ± 16 micra e 283 ± 116 micra em pacientes diabéticos sem EMCS são relatados na literatura, sendo significativamente maior ($p < 0,001$) nos olhos com RDNP^(7,24).

Trabalhos que foram baseados em análise da espessura foveal em pacientes normais medidas com RTA, e encontraram valores de 178 ± 44 micra e 156 ± 19 micra respectivamente⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Não há dados em relação à raça no resultado dessa pesquisa pois todos os indivíduos envolvidos, tanto no grupo controle quanto no grupo acometido, são leucodérmicos.

Dentre os pacientes diabéticos, 35% apresentam idade entre 40 e 59 anos e 65% apresentam idade entre 60 e 73 anos. A maioria das mulheres apresenta idade entre 60 e 73 anos, enquanto que 50% dos homens apresentam idade entre 60 e 73 anos.

Como foi descrito anteriormente, o sexo não tem relação estatisticamente significativa com a espessura retiniana. Quanto à idade, há um pequeno aumento da espessura retiniana no decorrer da idade, porém os valores não se mostram estatisticamente significativos segundo a literatura.

Quanto ao sexo não houve diferença estatisticamente significativa na MEF ($p = 0,571$) e MEPF ($p = 0,814$) entre homens e mulheres. Houve homogeneidade entre sexo nos grupos controle e acometido, comprovado pelo valor estatístico ($p = 0,342$).

O tempo de diabetes não mostrou nesse trabalho relação estatisticamente significativa com a MEF (correlação = -0,001 e $p = 0,994$).

A MEF entre os grupos mostrou ser significativamente maior no grupo acometido do que no grupo controle ($p < 0,001$), o que mostra semelhança com valores já descritos na literatura^(7-8,23).

Quanto à MEPF não houve diferença significativa entre os grupos comprovada estatisticamente ($p = 0,947$), além disso, ocorreu o aparecimento de um ponto externo e um ponto solto. Isso ocorre devido ao fato de a MEPF ser uma avaliação muito ampla em relação ao tecido retiniano, avalia áreas com diferentes níveis de edema (8 quadrantes perifoveolares), motivo pelo qual se torna uma medida muito dispersiva e desigual.

Em outro trabalho, também não foi demonstrado aumento significativo na MEPF no grupo diabético comparado ao controle ($p > 0,1$)⁽⁸⁾.

A MEPF não traduz a real situação macular em pacientes com edema macular diabético, por se tratar de um quociente de médias de vários quadrantes da mácula com diferentes níveis de edema⁽⁷⁾.

CONCLUSÕES

O presente trabalho, em sua proposta, visa comparar a espessura retiniana (MEF e MEPF) entre pacientes diabéticos com RDNP leve e edema macular ausente, através da utilização do aparelho de RTA. Tem a finalidade de avaliar a presença de espessamento retiniano antes mesmo de existirem sinais de edema macular ao exame clínico.

Quanto aos resultados, foi observado que existe um aumento da MEF em pacientes diabéticos que ainda não apresentam sinais clínicos de edema macular, que foi comprovado por meio de testes estatísticos, e estão de acordo com os valores encontrados na literatura.

Desta forma cumpriu-se o objetivo do trabalho de comprovar e detectar a existência de edema macular em sua fase inicial, quando não é possível a detecção clínica.

ABSTRACT

Purpose: To measure, using the retinal thickness analyzer, the mean foveal thickness and the mean perifoveal thickness values on patients suffering from mild non-proliferative diabetic retinopathy without clinically detectable macular edema (classified by the ETDRS study), and compare them with healthy individuals. **Methods:** Observational analytical retrospective case-controlled study, on a sample of 79 eyes (39 affected and 40 control). The sample was selected from by exams previously taken at Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos (CBCO) (from 1999 to 2003) stored in the retinal thickness analyzer. The control group was selected according to specific criteria. The affected group was formed according to the research inclusive and exclusive criteria. The results were submitted to statistical tests for reliability. **Results:** In the control group the values obtained for mean foveal thickness were around (mean=147.4 micra \pm 15.4 micra standard deviation) and for mean perifoveal thickness were around (mean=193.8 micra \pm 24.6 micra standard deviation). Patients with mild non-proliferative diabetic retinopathy presented foveal thickness around (mean=198.9 micra \pm 48.3 micra standard deviation) and perifoveal thickness around (mean=194.2 micra \pm 26.4 micra standard deviation). **Conclusion:** An increase of mean foveal thickness on diabetic patients who have not shown clinical signs of macular edema was noted, which was proved by statistical tests. Such results are similar to the values found in medical literature.

Keywords: Diabetic retinopathy; Macular edema; Retina; Macula lutea; Fovea centralis; Diagnostic techniques, ophthalmological

REFERÊNCIAS

1. 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(2):313-22.
2. Nishiwaki H, Shahidi M, Vitale S, Alexander J, Asran S, Mori M, et al. Relation between retinal thickening and clinically visible fundus pathologies in mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2002;33(2):127-34.
3. Oshima Y, Emi K, Yamanishi S, Motokura M. The role of scanning retinal thickness analyzer in the detection of retinal thickness in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(4):S339.
4. Sanches-Tocino H, Alvares-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(5):1588-94.
5. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer RC. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(8):1115-9.
6. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE 3rd, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-6.
7. Damasceno EF. Analisador da espessura retiniana: Avaliação de um novo aparelho para medida da espessura retiniana em pacientes com retinopatia diabética e edema de mácula [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002. p.149.
8. Fritsche P, Van der Heijde R, Suttrop-Schulten MS, Polak BC. Retinal Thickness Analysis (RTA): an objective method to assess and quantify the retinal thickness in healthy controls and in diabetics without diabetic retinopathy. *Retina.* 2002;22(6):768-71.
9. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL 3rd. Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 1987;94(9):1134-9.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):741-56.
11. Ogura M, Shahidi MT, Mori MT, Blair NP, Zeimer R. Improved visualization of macular hole lesions with laser biomicroscopy. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(7):957-61.
12. Nehemy MB, Siqueira CB, Negrão SC, Zisman M, Passos E. Analisador de espessura retiniana (RTA) na avaliação de buraco macular. *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64(2):117-22.
13. Shahidi M, Zeimer R, Mori M. Topography of the retinal thickness in normal subjects. *Ophthalmology.* 1990;97(9):1120-4. Comment in: *Ophthalmology.* 1991;98(5):562.
14. Landau D, Schneidman EM, Jacobovitz T, Rozenman Y. Quantitative in vivo retinal thickness measurements in healthy subjects. *Ophthalmology.* 1997;104(4):639-42.
15. Zisman M, Nehemy MB, Aguiar AP, Cunha AS, Siqueira CB. Estudo da espessura foveal e perifoveal em indivíduos normais por meio do analisador de espessura retiniana. *Rev Bras Oftalmol.* 1998;57(12):929-33.
16. Asrani S, Zou S, d'Anna S, Vitale S, Zeimer R. Noninvasive mapping of the normal retinal thickness at the posterior pole. *Ophthalmology.* 1999;106(2):269-73.
17. Chan CM, Yu JH, Huang CH, Lee CT, Lin TC, Liu DZ. Posterior pole retinal thickness measurements by the retinal thickness analyzer in healthy Chinese subjects. *Retina.* 2006;26(2):176-81.
18. Zou H, Zhang X, Xu X, Yu S. Quantitative in vivo retinal thickness measurement in chinese healthy subjects with retinal thickness analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(1):341-7.
19. Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, Soares MA, Cunha-Vaz JG. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1301-6. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2003;121(9):1343-4; author reply 1344-5.
20. Zeimer RC, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(10):1994-2001.

21. Garcia-Valenzuela E, Mori M, Edward D, Shahidi M. Thickness of the peripapillary retina in healthy subjects with different degrees of ametropia. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1321-7.
 22. Asrani S, Zeimer R, Goldberg NF, Zou S. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology*. 1997;104(7):1145-51.
 23. Oshima Y, Emi K, Yamanishi S, Motokura M. The role of scanning retinal thickness analyzer in the detection of retinal thickness in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(4):S339.
 24. Neubauer AS, Priglinger S, Ullrich S, Bechmann M, Thiel MJ, Ulbig MW, Kampik A. Comparison of foveal thickness measures with the retinal thickness analyser and optical coherence tomography. *Retina*. 2001;21(6):596-601.
-