Özgün Araştırma / Original Article

Nonproliferatif ve Proliferatif Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Biyobelirteçlerinin Karşılaştırılması: Marmasia Çalışma Grubu 2 Numaralı Raporu

Comparison of Optical Coherence Tomography Biomarkers in Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy: Marmasia Study Group Report No. 2

Işılay Özsoy Saygın[1,2], Esra Kumral Türkseven[3], Fatih Bilgehan Kaplan[4], Mehmet Orkun Sevik[5], Tuğba Aydoğan Gezginaslan[2], Ecem Önder Tokuç[6], Hatice Selen Sönmez Kanar[7], Işıl Kutlutürk Karagöz[8], Uğur Yayla[9], Erkan Çelik[10], Ayşe Demirciler Sönmez[4], Aslan Aykut[5], Utku Limon[11], Erdinç Bozkurt[12], Nimet Yeşim Erçalık[3], Özlem Aydın Öncü[3], Ece Başaran Emengen[6], Abdullah Özkaya[13], Banu Açıkalın Öncel[4], Melda Nursal Yenerel[14], Özlem Şahin[5], Veysel Levent Karabaş[6]

[1]Manchester Kraliyet Göz Hastanesi, Manchester Üniversitesi NHS Vakfı, Vitreoretina Birimi, Manchester, Birleşik Krallık
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[5]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[7]Acıbadem Maslak Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[9]Medipol Üniversitesi Pendik Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[10]Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye
[11]Dünyagöz Göz Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[12]Medicana Ataşehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[13]Memorial Şişli Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[14]Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Özsoy Saygın I, Kumral Türkseven E, Kaplan FB, Sevik MO, Aydoğan Gezginaslan T, Önder Tokuç E, Sönmez Kanar HS, Kutlutürk Karagöz I, Yayla U, Çelik E, Demirciler Sönmez A, Aykut A, Limon U, Bozkurt E, Erçalık NY, Aydın Öncü Ö, Başaran Emengen E, Özkaya A, Açıkalın Öncel B, Yenerel MN, Şahin Ö, Karabaş VL. Comparison of Optical Coherence Tomography Biomarkers in Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy: Marmasia Study Group Report No. 2. Turk J Ophthalmol. 2026;56:308-316

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Işılay Özsoy Saygın, Manchester Kraliyet Göz Hastanesi, Manchester Üniversitesi NHS Vakfı, Vitreoretina Birimi, Manchester, Birleşik Krallık; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: isilayozsoy@hotmail.com
ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0101-1900

Geliş Tarihi/Received: 22.04.2026
Revizyon Talebi/Revision Requested: 09.07.2026
Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 20.08.2026
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2026
Yayın Tarihi/Publication Date: 23.10.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.24196

Öz

Amaç: Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ile proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulunan gözler arasında yapısal optik koherens tomografi biyobelirteçleri ve görme keskinliği açısından farklılık olup olmadığını gerçek yaşam verileriyle değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif, kesitsel ve çok merkezli çalışmaya dokuz üçüncü basamak merkezden, tedavi-naif diyabetik maküla ödemi (DMÖ) bulunan 534 hastanın 818 gözü dahil edildi. Santral maküla kalınlığı (SMK), DMÖ morfolojisi, retinal iç tabakaların düzensizliği, elipsoid zon (EZ) bütünlüğü, vitreoretinal arayüz anomalisi (VRAA) ve posterior hyaloid durumu değerlendirildi. Analizlerde aynı hastaya ait iki göz arasındaki korelasyon hasta bazında kümelenmiş robust standart hatalar ile merkezler arası farklılıklar ise merkez sabit etkileri ile kontrol edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde EZ bütünlüğü, posterior hyaloid durumu ve VRAA, klinik kovaryantlarla birlikte karşılıklı olarak düzeltildi. Altı yapısal alan testi için Holm düzeltmesi uygulandı.

Bulgular: Toplam 818 gözün 646'sında NPDR, 172'sinde PDR mevcuttu. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği PDR grubunda anlamlı olarak daha kötüydü (0,74±0,54'e karşı 0,57±0,42 minimum rezolüsyon açısının logaritması; p<0,001). Tek değişkenli analizlerde, on karşılaştırma üzerinden uygulanan yanlış keşif oranı (*false discovery*

Telif Hakkı© 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Öz

rate) düzeltmesi sonrasında hiçbir biyobelirteç anlamlılığını korumadı (en düşük q=0,095, VRAA). Çok değişkenli modelde (636 göz, 431 küme) Holm düzeltmesi sonrasında hiçbir biyobelirteç PDR ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı. Posterior hyaloid dekolmanı PDR ile nominal bir ilişkiyi gösterdi (olasılık oranı [OO] 2,03; %95 güven aralığı [GA] 1,05-3,92; Holm p=0,208). EZ bütünlüğüne ilişkin global test anlamlı değildi (p=0,221) ve posterior hyaloid durumuna göre düzeltme sonrasında VRAA da bağımsız ilişki göstermedi (OO 1,36; %95 GA 0,67-2,75; p=0,388). Merkez etkisine göre düzeltilmiş SMK açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,890). İkincil analizlerde PDR, EZ bozukluğu, artmış SMK ve VRAA daha kötü görme keskinliği ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Tedavi-naif DMÖ bulunan gözlerde, aynı hastanın iki gözü arasındaki korelasyonu, merkez etkileri, değişkenlerin karşılıklı düzeltilmesi ve çoklu karşılaştırmalar dikkate alındığında, değerlendirilen biyobelirteçlerin hiçbiri PDR ile bağımsız ilişki göstermedi. Posterior hyaloid dekolmanı en tutarlı nominal sinyali verirken, vitreoretinal arayüz bulgularının büyük ölçüde birbiriyle örtüşen yapısal özellikleri yansıttığı görüldü. Bu bulgular prognostik bir sonuç ortaya koymamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, elipsoid zon, OKT biyobelirteçleri, vitreoretinal arayüz

Abstract

Objectives: To compare structural optical coherence tomography (OCT) biomarkers and visual acuity between eyes with nonproliferative (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) in real-life clinical settings.

Materials and Methods: This retrospective, cross-sectional, multicentre study included 818 eyes of 534 patients with treatment-naive diabetic macular oedema (DMO) from nine tertiary clinics. Evaluated parameters included central macular thickness (CMT), DMO morphology, disorganisation of the retinal inner layers, ellipsoid zone (EZ) integrity, vitreoretinal interface abnormality (VRIA), and posterior hyaloid status. Analyses used eye-level data with patient-clustered robust standard errors and study-centre fixed effects. A joint multivariable logistic model mutually adjusted EZ integrity, posterior hyaloid status and VRIA together with clinical covariates, with Holm correction across six structural-domain tests.

Results: Of the 818 eyes, 646 had NPDR and 172 PDR. Mean best-corrected visual acuity (BCVA) was worse in PDR (0.74±0.54 versus 0.57±0.42 logarithm of the minimum angle of resolution; p<0.001). In univariable clustered comparisons, no biomarker survived false discovery rate correction across ten comparisons (lowest q=0.095, VRIA). In the joint model (636 eyes, 431 clusters), none survived Holm correction: posterior hyaloid detachment was nominally associated with PDR (odds ratio [OR] 2.03, 95% confidence interval [CI] 1.05-3.92; Holm p=0.208), the global EZ term was not significant (p=0.221), and VRIA was not significant after adjustment for posterior hyaloid status (OR 1.36, 95% CI 0.67-2.75; p=0.388). Centre-adjusted CMT did not differ (p=0.890). Secondarily, PDR, disrupted EZ, higher CMT and VRIA were each associated with worse BCVA.

Conclusion: In treatment-naive DMO, no structural OCT biomarker was independently associated with proliferative disease after accounting for fellow-eye correlation, centre effects, mutual adjustment, and multiplicity. Posterior hyaloid detachment gave the most consistent nominal signal, and the vitreoretinal interface variables carried overlapping rather than independent information. These findings do not establish prognosis.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, ellipsoid zone, OCT biomarkers, vitreoretinal interface

Giriş

Diabetes mellitus dünya genelinde yaklaşık 460 milyon kişiyi etkilemekte olup, diyabetik retinopati (DR) bu hastalığın en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur.[1] DR, nonproliferatif (NPDR) veya proliferatif (PDR) olarak sınıflandırılır. PDR, şiddetli retinal iskeminin yol açtığı yeni damar gelişimi ile karakterizedir.[2] DR'de görme kaybı en sık diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve iskemik makülopatiyi kapsayan diyabetik makülopatiden, bunun yanı sıra vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı gibi PDR ile ilişkili komplikasyonlardan kaynaklanır.[3] DMÖ, DR'nin herhangi bir evresinde gelişebilir. Hastalık süresi ve şiddeti arttıkça risk de artmaktadır.[3,4]

DR'de kullanılan temel görüntüleme yöntemleri renkli fundus görüntüleme, fundus floresein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografidir (OKT). FFA sızıntıyı ve kan akımını gösterirken, OKT tedavi kararlarının verilmesinde ve hastalığın seyrinin izlenmesinde önemli olan detaylı kesitsel görüntüler sağlayarak retina kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına olanak verir.[5]

Maküla ödeminin yapısal özelliklerini inceleyen çalışmalar, DR evresi ile görme bozukluğu arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir.[6,7,8] Bu durum; diffüz retina kalınlaşması, kistoid maküla ödemi, subretinal sıvı (SRS) ve retinal iç tabakaların düzensizliği ("*disorganisation of the retinal inner layers*", DRIL) gibi özellikleri içeren farklı DMÖ sınıflandırma sistemlerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.[6,9,10,11] Teknolojideki ilerlemeler, vitreoretinal arayüz bozukluklarını ve elipsoid zon (EZ) ile dış limitan membranın (DLM) prognoz açısından taşıdığı önemi anlamamızı da kolaylaştırmıştır.[12] Bu çalışmada, büyük ve çok merkezli bir kohortta tedavi-naif DMÖ hastalarının NPDR ve PDR'li gözlerinde yapısal OKT biyobelirteçleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar gözler arasındaki korelasyonu, merkez farklılıklarını, biyobelirteçlerin birbirine göre düzeltilmesinin sonuçlarını ve çoklu karşılaştırmaları dikkate alan yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif, kesitsel, çok merkezli çalışma İstanbul, Kocaeli ve Sakarya'da (Türkiye) yer alan dokuz üçüncü basamak göz hastalıkları kliniğinde görev yapan retina uzmanlarından oluşan bir ağ olan MARMASIA Çalışma Grubu bünyesinde yürütülmüştür. Çalışma protokolü, 1964 Helsinki Bildirgesi ve güncellemelerinde yer alan etik ilkelere uygun olup Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından onaylanmıştır (no: GOKAEK-2022/07.19, tarih: 14.04.2022). Tüm hastalardan, tıbbi verilerinin araştırma amacıyla kullanılmasına ilişkin yazılı bilgilendirilmiş onam ilk başvurularında alınmıştır. Çalışma ClinicalTrials.gov'da kayıtlıdır (numara: NCT05472376).

Çalışmaya, 18 yaş ve üzerinde, ilk muayenede tip 1 veya tip 2 diabetes mellitusu olan tedavi-naif DMÖ'lü hastalar dahil edildi. Tedavi-naiflik, daha önce intravitreal enjeksiyon ve makülaya yönelik (fokal, grid veya mikropuls) lazer uygulanmamış olması şeklinde tanımlandı. İlk muayeneden dört ay veya daha uzun süre önce panretinal fotokoagülasyon (PRF) yapılmış olan hastaların çalışmaya dahil edilmesine izin verildi. Çalışmaya dahil edilen gözlerin 115'ine (75 NPDR, 40 PDR) daha önce PRF yapılmıştı. Dolayısıyla kohort, maküla ödemi açısından tedavi-naif olmakla birlikte fotokoagülasyon açısından tümüyle tedavi almamış değildi. İlk muayeneden önceki 1 ay içinde fakoemülsifikasyon ya da 4 ay içinde herhangi bir lazer uygulanmış gözler ile intravitreal enjeksiyon veya vitrektomi öyküsü bulunan gözler çalışma dışı bırakıldı.

Retina ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, üveit, ileri glokom veya yüksek miyopi (sferik eşdeğeri -6,00 diyoptriden daha kötü) gibi maküla mimarisini ya da görme keskinliğini etkileyebilecek eşlik eden oküler hastalığı olan gözler de çalışma dışı bırakıldı. Diğer dışlama kriterleri görüntülemeyi engelleyen ortam opasitesi, önerilen sinyal gücünün altında kalan taramalar, hemodiyaliz ve gebelikti. Uygun olduğunda her iki göz de çalışmaya alındı; hasta içi korelasyon istatistiksel analizlerde hesaba katıldı.

Başlangıç verileri yaş, cinsiyet ve diyabet süresiydi. Ayrıca her hastaya elektronik Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biyomikroskopik muayene, dilate fundoskopi ve OKT'den oluşan standart bir değerlendirme yapıldı. Retinopati evresi, tedaviyi yürüten retina uzmanı tarafından dilate fundus muayenesi ve renkli fundus görüntüleme temelinde, Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası'na[2] uygun olarak belirlendi. FFA, rutin tedavi sırasında klinisyenin takdirine bağlı olarak, genellikle neovaskülarizasyon şüphesi bulunduğunda çekildi ve mevcut olduğunda evrelemeyi desteklemek amacıyla kullanıldı. Ancak anjiyografik bulgular çalışma veri setine sistematik olarak kaydedilmediğinden analizde kullanılamadı.

Optik Koherens Tomografi Değerlendirmesi

OKT, merkezlerde bulunan cihazlara göre Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), RS-3000 (Nidek, Gamagori, Japonya), RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA, ABD) veya Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) ile, ilgili cihazın maküla küpü ya da raster protokolleri kullanılarak gerçekleştirildi. Derecelendirme öncesinde görüntü kalitesi ve foveal santralizasyon kontrol edildi. Görüntü alma protokolleri cihazlar arasında farklılık göstermekle birlikte, biyobelirteçler önceden belirlenmiş ortak tanımlara göre derecelendirildi.

Foveal santralizasyon doğrulandıktan sonra santral maküla kalınlığı (SMK) cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Platformlar arasında dış segmentasyon sınırı bakımından farklılık olduğundan (Spectralis iç limitan membrandan Bruch membranına, diğerleri ise retina pigment epiteline kadar ölçüm yapmaktadır) mutlak SMK değerleri birbirinin yerine kullanılamaz. Kullanılan platform yalnızca merkezde bulunan cihaz donanımına göre belirlenmiş olup retinopati evresiyle ilişkili değildi. Bu sayede cihaz dağılımının grup atamasından bağımsız olması sağlandı.

Çalışmaya başlamadan önce araştırmacılar, değerlendirme prosedürünü standardize etmek üzere bir araya geldi. Örnek görüntüleri birlikte incelediler ve net karar verilemeyen olguları koordinatör araştırmacılarla konsensüse vararak çözümlediler. Olgular her merkezde retina uzmanları veya deneyimli göz hekimleri tarafından derecelendirildi. Bu bilgi klinik kayıtlarda yer aldığından, derecelendirmeyi yapan hekimler retinopati evresini biliyordu.

DMÖ, Panozzo ve ark.[13] ile EURETINA kılavuzuna[14] göre intraretinal reflektivitenin azaldığı, süngerimsi retinal şişlik şeklinde tanımlanan diffüz/spongiform ödem; yüksek reflektiviteli septalarla ayrılmış, düşük reflektiviteli intraretinal kistoid boşluklar şeklinde tanımlanan kistoid ödem; ve bu iki tipin, retina ile retina pigment epiteli arasında optik olarak saydam bir boşluk şeklinde tanımlanan SRS'nin eşlik ettiği biçimleri olmak üzere dört tipe ayrıldı (Şekil 1). Her iki paternin birlikte bulunduğu durumlarda baskın olan patern seçildi. En büyük kist çapı ve maksimum vertikal SRS yüksekliği, OKT yazılımındaki ölçüm aracı ile ölçüldü.

EZ ve DLM bütünlüğü, santral taramada fovea merkezli 500 µm'lik alan içinde değerlendirildi ve bozulmuş (bandın tümüyle kaybı), kısmen sağlam (sürekli ancak incelmiş veya düzensiz) ya da sağlam olarak derecelendirildi. Bant değerlendirmesini engelleyen gölgelenme olan taramalar değerlendirilemez olarak sınıflandırıldı ve analize alınmadı.

DRIL, Sun ve ark.'nın[15] tanımına uygun olarak, santral foveal bölgede en az 500 µm'lik bir genişlik boyunca ganglion

hücresi-iç pleksiform ve iç nükleer-dış pleksiform tabaka kompleksleri arasındaki sınırların ayırt edilememesi olarak tanımlandı. Bu tabakaların yer değiştirdiği, inceldiği veya kistoid boşluklarca sıkıştırıldığı, ancak sınırlarının ayırt edilebilir kaldığı alanlar DRIL olarak derecelendirilmedi.

Vitreoretinal arayüz anomalileri (VRAA) kapsamında epiretinal membran, vitreomaküler adezyon, vitreomaküler traksiyon ve makülanın diğer traksiyonel anomalileri değerlendirildi. Posterior hyaloid, güvenilir biçimde görüntülenebilen gözlerde yatışık veya ayrılmış, aksi durumda değerlendirilemez olarak sınıflandırıldı.

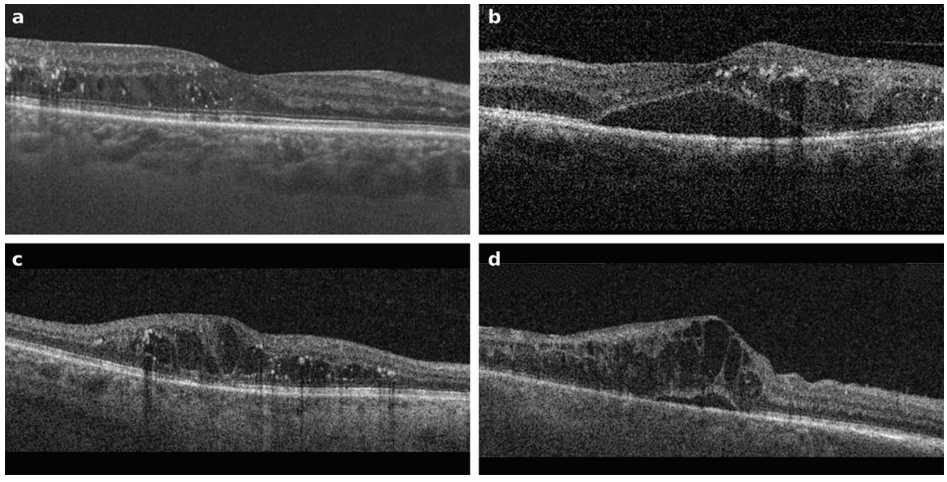
İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için SPSS sürüm 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD), tüm çıkarımsal analizler için R sürüm 4.6.0 kullanıldı. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Snellen EİDGK değerleri, standart test protokollerine[16] uygun olarak minimum rezolüsyon açısının logaritmasına (logMAR) dönüştürüldü. Parmak sayma ve el hareketleri için sırasıyla 2,10 ve 3,10 değerleri kullanıldı.

Beş yüz otuz dört hastanın 818 gözü analiz edildi. İki yüz seksen dört hastanın her iki gözü, kalan 250 hastanın ise tek gözü değerlendirmeye alındı. Göz düzeyindeki tüm karşılaştırmalarda ve regresyon modellerinde, aynı hastanın iki gözü arasındaki korelasyonu hesaba katmak için hasta bazında kümelenmiş robust (sandviç) standart hata kullanıldı. Retinopati evresi, bilateral olguların %93,7'sinde iki göz arasında uyumluydu (κ=0,814). İkiden fazla kategorisi olan değişkenler için tek bir global Wald testi bildirildi. DLM bütünlüğü, EZ bütünlüğü veya posterior hyaloid durumu derecelendirilemeyen gözler ilgili karşılaştırmalara dahil edilmedi. Gruplar arasındaki derecelendirilebilirlik farklılıkları Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde tartışılmıştır.

Gruplar arasında on OKT biyobelirteci karşılaştırıldı. Bunlar SMK, SRS varlığı, SRS yüksekliği, en büyük kist çapı, DMÖ morfolojisi, DRIL, DLM bütünlüğü, EZ bütünlüğü, posterior hyaloid durumu ve VRAA idi. Bu biyobelirteçler tek bir çoklu karşılaştırma ailesi olarak ele alındı ve Benjamini-Hochberg yanlış keşif oranı (*false discovery rate*) yöntemiyle düzeltildi. Bu analizlerin q değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Yaş, cinsiyet, EİDGK ve lens durumu bu analize dahil edilmedi.

Proliferatif hastalıkla ilişkili faktörleri incelemek için, aynı kümelenme yapısıyla çok değişkenli lojistik regresyon kullanıldı. Ortak modelde yaş, cinsiyet, diyabet süresi, merkez içinde standardize edilmiş SMK, DMÖ morfolojisi, DRIL, EZ bütünlüğü, posterior hyaloid durumu, VRAA, lens durumu ve çalışma merkezi vardı. Bu analize, karşılıklı düzeltmeye olanak tanıyacak biçimde, yalnızca hem EZ bütünlüğü hem de posterior hyaloid durumu açısından değerlendirilebilen gözler alındı. EZ ve DLM dereceleri yüksek düzeyde kolineer olduğundan (Spearman ρ=0,932), DLM yalnızca bir ikame modelinde incelendi. Çoklu test ailesi düzeyinde hata oranı, altı yapısal alan için



Şekil 1. Mevcut çalışmaya dahil edilen gözlerden elde edilen, diyabetik maküla ödeminin dört morfolojik tipine ait temsili spektral domain optik koherens tomografi B-taramaları. a) Diffüz/spongiform ödem: İntraretinal reflektivitenin azaldığı, makülada süngerimsi retina ödemi. b) Subretinal sıvının eşlik ettiği diffüz/spongiform ödem: retina ile retina pigment epiteli arasında optik olarak saydam bir boşluğun eşlik ettiği spongiform kalınlaşma. c) Kistoid ödem: Yüksek reflektiviteli septalarla ayrılmış, düşük reflektiviteli intraretinal kistoid boşluklar. d) Subretinal sıvının eşlik ettiği kistoid ödem: Retina ile retina pigment epiteli arasında optik olarak saydam bir boşluğun eşlik ettiği kistoid ödem

Holm düzeltmesi uygulanarak kontrol edildi. Bu analizler önceden belirlenmemiş olup sekonder analizler olarak bildirilmektedir.

Görüntüleme dört farklı platformda yapıldığı ve protokoller merkeze göre değişebildiği için, tüm çok değişkenli modellere çalışma merkezini sabit etki olarak dahil ettik ve SMK'yi her merkez içinde standardize ettik. SMK'deki merkeze bağlı değişkenliği retinopati grubu, merkez ve bunların etkileşimini içeren doğrusal bir modelle inceledik. Veri setinde göz düzeyinde cihaz bilgisi bulunmadığından cihaz etkilerini tahmin edemedik. İkincil analizlerde EİDGK ile ilişkileri tahmin etmek için aynı çok değişkenli doğrusal regresyon yapısını kullandık. Sağlamlık testi için modelleri, hasta başına tek göz kullanarak ve daha önce PRF uygulanmış gözleri dışladıktan sonra yeniden oluşturduk. p değeri 0,05'in altında olan sonuçları anlamlı kabul ettik.

Bulgular

Tedavi-naif DMÖ'lü 534 hastanın 818 gözü analiz edildi. Bu gözlerin 646 tanesinde NPDR, 172'sinde PDR mevcuttu (Tablo 1). Ortalama EİDGK, PDR'li gözlerde NPDR gözlere göre anlamlı derecede daha kötüydü (0,74±0,54'e karşı 0,57±0,42 logMAR; p<0,001). Yaş, PDR grubunda biraz daha düşüktü (p=0,035).

Tek değişkenli kümelenmiş karşılaştırmalarda VRAA ve posterior hyaloid dekolmanı, PDR grubunda NPDR grubuna kıyasla daha sıktı (sırasıyla %21,5 ve %35,7'ye karşı %12,5 ve %25,2; sırasıyla p=0,010 ve p=0,047). Ancak on karşılaştırma genelinde yanlış keşif oranı düzeltmesi uygulandıktan sonra hiçbir biyobelirteç anlamlı değildi. En düşük düzeltilmiş değerler VRAA için q=0,095, posterior hyaloid durumu için q=0,235 idi. Diğer tüm sonuçlar düzeltme öncesinde ve sonrasında anlamlı bulunmadı (Tablo 1).

Ortak çok değişkenli modele, hem EZ bütünlüğü hem de posterior hyaloid durumu açısından değerlendirilebilen 431 hasta kümesinden 636 göz alındı (Tablo 2). Holm düzeltmesi sonrasında hiçbir yapısal özellik anlamlılığını korumadı. Posterior hyaloid dekolmanı PDR ile nominal bir ilişki gösterdi (olasılık oranı [OO] 2,03, %95 güven aralığı [GA] 1,05-3,92; p=0,035; Holm düzeltmeli p=0,208). DMÖ morfolojisi için de benzer bir durum söz konusuydu (global p=0,045; Holm p=0,224). EZ bütünlüğüne ilişkin global test anlamlı değildi (p=0,221) ve VRAA ile olan ilişki ise posterior hyaloid durumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra zayıfladı (OO 1,36, %95 GA 0,67-2,75; p=0,388). Bu iki faktör birbiriyle güçlü biçimde ilişkiliydi (OO 8,56, %95 GA 5,14-14,26). Posterior hyaloid durumunun dahil edilmediği ikincil bir modelde VRAA, PDR ile ilişkili bulundu (OO 2,19, %95 GA 1,27-3,78; p=0,005); ancak bu bağımsız bir etki olarak değerlendirilmemektedir. SMK (p=0,862) ve DRIL (p=0,966) proliferatif hastalıkla ilişkili değildi.

Çalışma merkezine göre düzeltme yapıldıktan sonra ortalama SMK, PDR'li gözlerde NPDR'li gözlere kıyasla 1,99 µm daha yüksekti (%95 GA -26,23 ila 30,22; p=0,890) ve grup-merkez etkileşimi anlamlı değildi (p=0,250). DLM bütünlüğü (%17,4'e karşı %7,3; OO 2,45, %95 GA 1,16-5,16), EZ bütünlüğü (%18,6'ya karşı %8,5; OO 2,19, %95 GA 1,07-4,47) ve posterior hyaloid durumu (%26,7'ye karşı %14,7; OO 2,13, %95 GA 1,22-3,72) açısından görüntüler, PDR'li gözlerde NPDR'li gözlere göre daha sık derecelendirilemez nitelikteydi. Her üç fark da Holm düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korudu.

Görme keskinliğine yönelik ikincil analizde daha kötü EİDGK ile ilişkili bulunan değişkenler şunlardı: PDR (0,137 logMAR, %95 GA 0,037-0,237; p=0,007), merkezde standardize edilmiş SMK'nin yüksekliği (standart sapma başına 0,160 logMAR, %95 GA 0,115-0,205; p<0,001), sağlam EZ'ye kıyasla EZ bütünlüğünün tamamen bozulması (0,285 logMAR, %95 GA 0,121-0,450; p<0,001) ve VRAA (0,168 logMAR, %95 GA 0,043-0,292; p=0,008). Kısmen sağlam EZ (p=0,293) veya posterior hyaloid dekolmanı (p=0,581) ile herhangi bir ilişki saptanmadı.

Bu sonuçlar iki duyarlılık analiziyle desteklendi. İlk analizde, veri tabanında kayıtlı indeks göz esas alınarak hasta başına tek göz değerlendirildi. İndeks göz olarak işaretlenen 523 gözden EZ bütünlüğü ve/veya posterior hyaloid durumu değerlendirilemeyen 109 göz dışlandıktan sonra bu analize 414 hastanın 414 gözü dahil edildi. Posterior hyaloid dekolmanı PDR ile yine nominal ilişkili bulunurken (OO 2,22, %95 GA 1,04-4,70; p=0,038), VRAA (OO 1,35, %95 GA 0,55-3,31) ve global EZ (p=0,129) için böyle bir ilişki saptanmadı. İkinci analizde, 636 gözden oluşan değerlendirilebilir alt gruptaki daha önce PRF yapılmış 95 göz dışlandı ve 365 hastanın 541 gözü analiz edildi; bu analiz de paterni değiştirmedi [posterior hyaloid dekolmanı (OO 2,50, %95 GA 1,18-5,28; p=0,017), VRAA (OO 1,68, %95 GA 0,75-3,78) ve EZ (p=0,220)]. Duyarlılık analizlerindeki tüm p değerleri nominaldir.

Tartışma

DR'nin evrelendirilmesinde ve hastalık seyrinin öngörülmesinde OKT tabanlı biyobelirteçlerin kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Günümüzde pek çok çalışma, hem DR hem de DMÖ'nün değerlendirilmesinde OKT'nin güvenilir bir yöntem olduğuna işaret etmektedir. Yeni OKT biyobelirteçlerinin ve ödem sınıflandırma yöntemlerinin günlük klinik uygulamada daha yaygınlaşması beklenmektedir.[6,7,8,17,18]

Tedavi-naif DMÖ'lü 534 hastanın 818 gözünü inceledik ve temel yapısal OKT biyobelirteçlerini nonproliferatif ile proliferatif hastalık arasında karşılaştırdık. Analizimizde gözler arası korelasyon, merkez etkileri ve çoklu karşılaştırmalar göz önünde bulunduruldu. Bu faktörlere

Tablo 1. NPDR'li ve PDR'li gözlerin demografik, klinik ve OKT özellikleri				
Değişken	**NPDR (n=646 göz)**	**PDR (n=172 göz)**	**p***	**q†**
Yaş, yıl	62,36±8,90	60,43±8,55	0,035	
Cinsiyet			0,139	
Kadın	320 (%49,5)	99 (%57,6)		
Erkek	326 (%50,5)	73 (%42,4)		
EİDGK, logMAR	0,57±0,42	0,74±0,54	<0,001	
Lens durumu			0,462	
Fakik	544 (%84,2)	140 (%81,4)		
Psödofakik	102 (%15,8)	32 (%18,6)		
SMK, µm	470,60±171,02	472,54±171,84	0,912	0,912
SRS yüksekliği, µm	145,50±82,87 (n=206)	152,36±92,54 (n=50)	0,662	0,827
En büyük kist çapı, µm	299,95±177,36 (n=420)	325,20±161,10 (n=113)	0,208	0,482
DMÖ morfolojisi			0,759	0,844
Diffüz/spongiform	100 (%15,5)	32 (%18,6)		
Kistoid	306 (%47,4)	84 (%48,8)		
Diffüz/spongiform + SRS	75 (%11,6)	18 (%10,5)		
Kistoid + SRS	165 (%25,5)	38 (%22,1)		
SRS varlığı	240 (%37,2)	56 (%32,6)	0,351	0,584
DRIL varlığı	326 (%50,5)	82 (%47,7)	0,585	0,827
DLM bütünlüğü			0,241	0,482
Bozulmuş	87 (%14,5)	21 (%14,8)		
Kısmen sağlam	198 (%33,1)	58 (%40,8)		
Sağlam	314 (%52,4)	63 (%44,4)		
Değerlendirilemeyen, n	47	30		
EZ bütünlüğü			0,142	0,473
Bozulmuş	97 (%16,4)	24 (%17,1)		
Kısmen sağlam	205 (%34,7)	61 (%43,6)		
Sağlam	289 (%48,9)	55 (%39,3)		
Değerlendirilemeyen, n	55	32		
Posterior hyaloid durumu			0,047	0,235
Ayrılmış	139 (%25,2)	45 (%35,7)		
Yatışık	412 (%74,8)	81 (%64,3)		
Değerlendirilemeyen, n	95	46		
Vitreoretinal arayüz anomalisi varlığı	81 (%12,5)	37 (%21,5)	0,010	0,095

Değerler, aksi belirtilmedikçe ortalama ± SS veya n (%) olarak sunulmuştur. DLM bütünlüğü, EZ bütünlüğü ve posterior hyaloid durumu için yüzdeler derecelendirilebilen gözler içinde hesaplanmıştır; değerlendirilemeyen gözlerin sayıları ayrıca verilmiştir. *p değerleri, hasta bazında kümelenmiş robust (sandviç) standart hatalarla yapılan karşılaştırmalardan elde edilmiştir; ikiden fazla kategorisi olan değişkenler için tek bir global Wald testi bildirilmiştir. †q değerleri: On OKT biyobelirteci karşılaştırması genelinde Benjamini-Hochberg yanlış keşif oranı yöntemiyle düzeltilmiş p değerleri; demografik ve klinik değişkenler için hesaplanmamıştır

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: Santral maküla kalınlığı, DMÖ: Diyabetik maküla ödemi, DRIL: Retinal iç tabakaların düzensizliği, DLM: Dış limitan membran, EZ: Elipsoid zon, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, OKT: Optik koherens tomografi, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, SS: Standart sapma, SRS: Subretinal sıvı, VRAA: Vitreoretinal arayüz anomalisi, logMAR: Minimum rezolüsyon açısının logaritması

göre düzeltme yapıldıktan sonra hiçbir biyobelirteç PDR ile belirgin ve bağımsız bir ilişki göstermedi. En tutarlı ilişkiyi posterior hyaloid dekolmanı gösterdi ancak daha basit analizlerde vitreoretinal arayüz açısından gözlenen grup farklılıkları anlamlılığını koruyamadı.

Vitreoretinal arayüz bozukluklarının ileri evre DR'nin bir parçası olduğu bilinmektedir. Vitreomaküler adezyon ve traksiyon, büyük olasılıkla vitreustaki enflamatuvar mediyatörlerin ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün yüksek düzeyleri nedeniyle, proliferatif hastalıkta daha sık görülür.[19,20] Bulgularımız bu çalışmalarla uyumludur ancak ortak analizimiz, posterior hyaloid durumu ile VRAA'nın birbiriyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Modele posterior hyaloid durumunu dahil ettiğimizde VRAA ile olan ilişki büyük ölçüde ortadan kalktı. Bu durum, her iki belirtecin ayrı sorunlardan ziyade aynı arayüz patolojisini yansıttığını düşündürmektedir. Posterior vitreus dekolmanı ile DR evresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda ileri evre hastalıkta posterior vitreus dekolmanı daha sık gözlenirken, bazı çalışmalarda ise daha nadir rastlanmıştır.[21,22,23,24,25]

EZ bütünlüğünün bozulmasının önemi pek çok çalışmada incelenmiştir. Szeto ve ark.[17] hem EZ hem de DLM etkilendiğinde DMÖ'de görme sonuçlarının daha kötü olduğunu bildirmiştir. Turkseven Kumral ve ark.[26] proliferatif hastalıkta EZ bütünlüğünün daha sık bozulduğunu saptamıştır. EZ derecelerinin dağılımı gruplar arasında sayısal olarak farklılık gösterse de global test anlamlı değildi. Bunun iki nedeni olabilir. İlk olarak, çoğunlukla kanama veya opasiteye bağlı gölgelenme nedeniyle, PDR'li gözlerin daha büyük bir bölümünde EZ bütünlüğünü derecelendiremedik. Bu gözlerde hastalık büyük olasılıkla daha ileri evredeydi ve bunların dışlanması gruplar arası bir farkı maskelemiş olabilir. İkinci olarak, çalışmamızdaki tüm gözlerde DMÖ mevcuttu. Dolayısıyla bu durum sonuçlarımızı, tüm gözlerin incelendiği çalışmalardan farklı kılmıştır. Ayrıca, sekonder analizimizde EZ bütünlüğü bozulması daha kötü görmenin en güçlü göstergesi olmayı sürdürdü. Bu, evre farklılığı olmasa bile dış retina sağlığının önemini ortaya koymaktadır.[27]

Wang ve ark.[28] yakın zamanda spektral domain OKT ve fundus otofloresansı ile NPDR'li ve PDR'li gözleri karşılaştırmıştır. Posterior vitreus dekolmanı ve epiretinal membranın PDR'de daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuç bizim tanımlayıcı sonuçlarımızla uyumludur. Ancak çoklu faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra bu sonuçlar anlamlılığını yitirmiştir. Wang ve ark.'nın[28] dış retinaya ilişkin bulguları ise düzeltilmemiş sonuçlarımızın tam tersiydi. Bunun nedeni büyük olasılıkla çalışmamıza yalnızca DMÖ'lü gözlerin dahil edilmesi, örneklem büyüklüğü ve görüntü kalitesindeki farklılıklardır. Ayrıca hiperreflektif odakların, proliferatif hastalıkla en güçlü ilişkili biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda bu parametreyi ölçmemiş olsak da ileride yapılacak araştırmalarda değerlendirilmesi yerinde olacaktır.

Bu çalışmanın en güçlü yönü, DMÖ ile ilişkili OKT özelliklerinin gözler arası korelasyonu, karşılıklı düzeltmeyi, görüntü kalitesini ve çoklu karşılaştırmaları dikkate alan yöntemlerle çok merkezli olarak analiz edilmiş olmasıdır. Bu biyobelirteçlerin retinopati evresine göre bağımsız olarak farklılaştığını ileri sürmüyoruz. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere daha küçük ölçekli çalışmalarda bildirilen bazı ilişkiler, gerçek bağımsız etkileri yansıtmayabilir. Tedavi yanıtıyla ilişkilendirilmiş olan DMÖ morfolojisi[29]

Tablo 2. Proliferatif diyabetik retinopati ile ilişkili yapısal OKT biyobelirteçlerinin ortak çok değişkenli modeli

Değişken	Düzeltilmiş OO (%95 GA)	p	Holm-düzeltmeli p
Posterior hyaloid durumu		0,035	0,208
Yatışık	Referans		
Ayrılmış	2,03 (1,05-3,92)		
Elipsoid zon bütünlüğü (global test)		0,221	0,884
Sağlam	Referans		
Kısmen sağlam	1,62 (0,90-2,94)		
Bozulmuş	1,10 (0,43-2,82)		
Vitreoretinal arayüz anomalisi		0,388	1,000
Yok	Referans		
Var	1,36 (0,67-2,75)		
DMÖ morfolojisi (global test)	-	0,045	0,224
DRIL, var/yok karşılaştırması	1,02 (0,48-2,17)	0,966	1,000
SMK, merkez içi 1 SS artış başına	1,02 (0,78-1,35)	0,862	1,000

OKT: Optik koherens tomografi, GA: Güven aralığı, SMK: Santral maküla kalınlığı, DMÖ: Diyabetik maküla ödemi, DRIL: Retinal iç tabakaların düzensizliği, OO: Olasılık oranı, SS: Standart sapma

de çalışmamızda iki evrenin birbirinden ayırt edilmesini sağlayamadı. Ayrıca bildirilen alt tipler, popülasyonlar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir.[30] Ortak modelimiz oldukça karmaşıktı ve değerlendirilebilir olguların daha küçük bir bölümü bu modelde kullanıldı. Bu nedenle doğruluğu sınırlı olabilir. Çoklu karşılaştırmalara göre düzeltildiğinde anlamlı ilişki bulunmaması, bağımsız etkileri gösteremediğimiz anlamına gelir ancak bu etkilerin var olmadığını kanıtlamaz. Örneğin DMÖ morfolojisi basit analizde anlamlı değilken ortak modelde nominal olarak anlamlıydı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu retrospektif, kesitsel çalışma nedenselliği veya prognozu belirleyemez. Standardize anjiyografik verilerin bulunmaması ve FFA'nın isteğe bağlı kullanımı nedeniyle retinal iskemi değerlendirilememiştir. Bu durum şiddetli NPDR ile erken PDR arasında yanlış sınıflandırmaya yol açmış ve gözlenen farklılıkları azaltmış olabilir. İskeminin rolü yalnızca varsayımsal olup test edilmemiştir. Ayrıca retinopati evresinin iki grup altında sınıflanarak değerlendirilmesi şiddet analizini kısıtlamış olabilir.

Görüntüleme, sınırları ve çözünürlükleri birbirinden farklı dört platformda gerçekleştirilmiştir. Retinopati evresine bakılarak cihaz tercihi yapılmamıştır. Göz düzeyinde tanımlayıcıların bulunmaması cihaz etkilerine göre düzeltme yapılmasını engellediğinden karıştırıcı etki riski doğmuştur. Derecelendirme, merkezi inceleme veya tekrarlı derecelendirme olmadan her merkezde yapıldığından gözlemciler arası uyum değerlendirilememiştir. Derecelendirmeyi yapanların retinopati evresini bilmesi de yanlılığa ve değişkenliğe yol açmış olabilir.

Görüntü derecelendirilebilirliği gruplar arasında farklılık gösterdiğinden, tümüyle değerlendirilebilir gözlere dayanan tahminler seçilmiş bir alt gruptaki ilişkileri yansıtmaktadır. DRIL'in değerlendirilmesi belirgin kistoid değişiklik varsa daha zordur. Bu nedenle şiddetli ödemi olan gözlerde yanlış sınıflandırma yapılmış olabilir. Hiperreflektif odaklar kaydedilmemiştir. Son olarak, 115 göze ilk muayeneden dört aydan daha uzun süre önce PRF yapılmıştı ancak bu gözlerin dışlanması sonuçları etkilemedi.

Sonuç

Tedavi-naif DMÖ'lü gözlerden oluşan bu geniş, çok merkezli kohortta aynı hastanın iki gözü arasındaki korelasyonu, çalışma merkezi, klinik faktörler ve diğer biyobelirteçlerin etkisi hesaba katıldıktan sonra proliferatif hastalıkla bağımsız olarak ilişkili hiçbir yapısal OKT biyobelirteci saptanmadı. Posterior hyaloid dekolmanı en tutarlı ilişkiyi göstermiş olup duyarlılık analizlerinde de benzer bir patern sergilemiştir. Ancak tek değişkenli analizde VRAA ile PDR arasında gözlenen ilişkinin anlamlılığı, posterior hyaloid durumuna göre düzeltme sonrasında ortadan kalktı. EZ bütünlüğü, her iki analizde de PDR ile anlamlı ilişki göstermedi. Sekonder analizde proliferatif hastalık, maküla kalınlığı artışı, EZ bütünlüğünün bozulması ve VRAA'nın her biri daha kötü görme keskinliğiyle ilişkili bulunmuştur. Bu özelliklerden herhangi birinin prognostik değer taşıyıp taşımadığını belirlemek için, standardize multimodal görüntüleme ve merkezi derecelendirme yapılan ileri boylamsal çalışmalara gereksinim vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü, 1964 Helsinki Bildirgesi ve güncellemelerinde yer alan etik ilkelere uygun olup Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından onaylanmıştır (no: GOKAEK-2022/07.19, tarih: 14.04.2022).

Hasta Onayı: Tüm hastalardan, tıbbi verilerinin araştırma amacıyla kullanılmasına ilişkin yazılı bilgilendirilmiş onam ilk başvurularında alınmıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: I.Ö.S., E.K.T., F.B.K., M.O.S., T.A.G., E.Ö.T., H.S.S.K., I.K.K., U.Y., E.Ç., A.D.S., A.A., U.L., E.B., N.Y.E., Ö.A.Ö., E.B.E., A.Ö., B.A.Ö., M.N.Y., Ö.Ş., V.L.K., Konsept: I.Ö.S., E.K.T., F.B.K., M.O.S., T.A.G., E.Ö.T., H.S.S.K., I.K.K., U.Y., E.Ç., A.D.S., A.A., U.L., E.B., N.Y.E., Ö.A.Ö., E.B.E., A.Ö., B.A.Ö., M.N.Y., Ö.Ş., V.L.K., Dizayn: I.Ö.S., E.K.T., F.B.K., M.O.S., T.A.G., E.Ö.T., H.S.S.K., I.K.K., U.Y., E.Ç., A.D.S., A.A., U.L., E.B., N.Y.E., Ö.A.Ö., E.B.E., A.Ö., B.A.Ö., M.N.Y., Ö.Ş., V.L.K., Veri Toplama veya İşleme: I.Ö.S., E.K.T., F.B.K., M.O.S., T.A.G., E.Ö.T., H.S.S.K., I.K.K., U.Y., E.Ç., A.D.S., A.A., U.L., E.B., N.Y.E., Ö.A.Ö., E.B.E., A.Ö., B.A.Ö., M.N.Y., Ö.Ş., V.L.K., Analiz veya Yorumlama: I.Ö.S., E.K.T., F.B.K., M.O.S., Literatür Arama: I.Ö.S., E.K.T., F.B.K., Yazan: I.Ö.S.

Çıkar Çatışması: Dr. Özlem Şahin, Türk Oftalmoloji Dergisi Danışma Kurulu üyesidir. Ancak, ilgili makalenin hakem değerlendirme sürecinde herhangi bir görev almamış ve bu sürece ilişkin bilgilere erişimi olmamıştır. Diğer yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Aschner P, Karuranga S, James S, Simmons D, Basit A, Shaw JE, Wild SH, Ogurtsova K, Saeedi P; International Diabetes Federation's Diabetes Epidemiological Guide Writing Group. The International Diabetes Federation's guide for diabetes epidemiological studies. Diabetes Res Clin Pract. 2021;172:108630.

2. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, 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;110:1677-1682.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. Ophthalmology. 1984;91:1-9.
4. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. Ophthalmology. 2015;122:1375-1394.
5. Badaró E, Novais E, Prodocimo LM, Sallum JM. Spectral-domain optical coherence tomography for macular edema. ScientificWorldJournal. 2014;2014:191847.
6. Endo H, Kase S, Tanaka H, Takahashi M, Katsuta S, Suzuki Y, Fujii M, Ishida S, Kase M. Factors based on optical coherence tomography correlated with vision impairment in diabetic patients. Sci Rep. 2021;11:3004.
7. Chatziralli I, Theodossiadis G, Dimitriou E, Theodossiadis P. Evaluation of morphological characteristics of diabetic macular edema in patients with non-proliferative versus proliferative diabetic retinopathy: a spectral-domain optical coherence tomography study. Int Ophthalmol. 2021;41:2417-2424.
8. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Int Ophthalmol. 2005;26:93-99.
9. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020;258:1165-1172.
10. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016;5:360-367.
11. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Ther Adv Ophthalmol. 2020;12:2515841420950513.
12. Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, Murakami T, Takayama K, Horii T, Yoshimura N. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. Ophthalmology. 2010;117:1996-2002.
13. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guarnaccia G, Kodjikian L, Jampol LM, Jünemann A, Lanzetta P, Löwenstein A, Midena E, Navarro R, Querques G, Ricci F, Schmidt-Erfurth U, Silva RMD, Sivaprasad S, Varano M, Virgili G, Bandello F. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: the European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. Eur J Ophthalmol. 2020;30:8-18.
14. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237:185-222.
15. 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.
16. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL 3rd, SanGiovanni JP, Johnson CA, Birch EE, Chandler DL, Cox TA, Blair RC, Kraker RT. A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. Am J Ophthalmol. 2003;135:194-205.
17. Szeto SK, Hui VWK, Tang FY, Yang D, Sun ZH, Mohamed S, Chan CKM, Lai TYY, Cheung C. OCT-based biomarkers for predicting treatment response in eyes with centre-involved diabetic macular oedema treated with anti-VEGF injections: a real-life retina clinic-based study. Br J Ophthalmol. 2023;107:525-533.
18. Koc F, Güven YZ, Egrilmez D, Aydın E. Optical coherence tomography biomarkers in bilateral diabetic macular edema patients with asymmetric anti-VEGF response. Semin Ophthalmol. 2021;36:444-451.
19. Lin A, Xia H, Zhang A, Liu X, Chen H. Vitreomacular interface disorders in proliferative diabetic retinopathy: an optical coherence tomography study. J Clin Med. 2022;11:3266.
20. Agarwal D, Gelman R, Prospero Ponce C, Stevenson W, Christoforidis JB. The vitreomacular interface in diabetic retinopathy. J Ophthalmol. 2015;2015:392983.
21. Hayreh SS, Jonas JB. Posterior vitreous detachment: clinical correlations. Ophthalmologica. 2004;218:333-343.
22. Hayashi K, Sato T, Manabe SI, Hirata A, Yoshimura K. Posterior vitreous detachment in patients with diabetes mellitus. Jpn J Ophthalmol. 2020;64:187-195.
23. Gella L, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence of posterior vitreous detachment in the population with type II diabetes mellitus and its effect on diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study SN-DREAMS report no. 23. Jpn J Ophthalmol. 2012;56:262-267.
24. Foos RY, Kreiger AE, Forsythe AB, Zakka KA. Posterior vitreous detachment in diabetic subjects. Ophthalmology. 1980;87:122-128.
25. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H, Sugi N, Kinoshita N, Saito T, Tamemoto H, Kuroki M, Ishikawa SE, Kawakami M. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. Int Ophthalmol. 2005;26:15-19.
26. Turkseven Kumral E, Ercalık NY, Alpogan O, Yenerel NM, Ozcelik Kose A, Ozturk Y, Acar ZA. OCT biomarkers of treatment-naive diabetic macular edema in patients with non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. Eur J Ophthalmol. 2023;33:1061-1067.
27. Nadri G, Saxena S, Stefanickova J, Ziak P, Benacka J, Gilhotra JS, Kruzliak P. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. J Diabetes Complications. 2019;33:550-553.
28. Wang Z, Ji C, Hu X, Zhang T, Liu T, Zhang X, Wang Y, Li Z, Qin X, Sun M. Multimodal imaging features of non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy based on SD-OCT and fundus autofluorescence. Front Med (Lausanne). 2026;13:1779259.
29. Limon DU, Kaplan FB, Saygın I, Önder Tokuç E, Kutlutürk Karagöz I, Kanar HS, Sevik MO, Yayla U, Çelik E, Sönmez A, Aykut A, Kumral Türkseven E, Erçalık NY, Oncu Aydın Ö, Bozkurt E, Aydoğan T, Emengen EB, Özkaya A, Açıkalın Öncel B, Yenerel NM, Şahin Ö, Karabaş L. One-year functional and morphological prognosis after intravitreal injection treatments according to different morphological patterns of diabetic macular edema in real-life: MARMASIA study group report no.13. Semin Ophthalmol. 2024;39:460-467.
30. Yassin SA, ALjohani SM, Alromaih AZ, Alrushood AA. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema in a Saudi population. Clin Ophthalmol. 2019;13:707-714.