

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİK OLARAK DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLMAYAN TİP 2  
DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA OKT ANGIOGRAFI VE  
EDI OKT ÖLÇÜMLERİ İLE RETİNAL MİKROVASKÜLER  
DEĞİŞİKLİKLERİN GÖSTERİLMESİ**

Dr. Reyhan ÇINAR

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2020**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİK OLARAK DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLMAYAN TİP 2  
DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA OKT ANGIOGRAFI VE  
EDI OKT ÖLÇÜMLERİ İLE RETİNAL MİKROVASKÜLER  
DEĞİŞİKLİKLERİN GÖSTERİLMESİ**

Dr. Reyhan ÇINAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Günhal ŞATIRTAV

**KONYA, 2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve desteğini esirgemeyen bölüm başkanımız Prof. Dr. Ahmet ÖZKAĞNICI'ya, tezimin planlaması ve hazırlanmasında her türlü desteği sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Günhal ŞATIRTAV'a, bilgi ve desteklerini bizlerden esirgemeyen tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve hemşire, teknisyen, sekreter, yardımcı personelimize teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini gördüğüm, bana her zaman güvenen ve yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Reyhan ÇINAR**

**Konya, 2020**

## ÖZET

**Amaç:** Diyabetik retinopatisi (DR) olmayan tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında optik koherens tomografi angiografi (OKTA) ve yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi (EDI OKT) ölçümleri ile retinal mikrovasküler değişikliklerin gösterilmesi ve DR'nin erken evrede tespit edilmesini amaçladık.

**Gereç Ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya kliniğimiz Retina Birimi'nde Ocak 2019- Ekim 2019 tarihleri arasında tip 2 DM olup kontrol amacıyla polikliniğimize müracaat eden DR bulgusu olmayan 48 hastanın 48 gözü dahil edildi. Kontrol grubu olarak gruba benzer özellikleri olan 47 sağlıklı bireyin 47 gözü dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, diyabetin türü, diyabetin süresi, DM için kullandığı ilaçlar ve HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler, hastaların dosyalarından ve DM polikliniğindeki kayıtlarından, kontrol grubunun verileri dosyalarından ve sistemdeki kayıtlı verilerinden elde edildi. Hastaların OKTA ölçümlerinde, foveal avasküler zone (FAZ) (mm<sup>2</sup>), perim değeri (mm), foveal dansite (FD), santral maküla kalınlık (SMK), parafoveal ve perifoveal bölgede yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksustaki (DKP) superior, inferior, temporal ve nazal kadrantlardaki vasküler dansite (VD) ölçümleri yapıldı. EDI OKT ile subfoveal koroid kalınlık (SFKK) ölçümü yapıldı. Elde edilen ölçümler hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Ayrıca DM grubu kendi içinde HbA1c, kullandığı ilaç, cinsiyet ve hastalık süresine göre de değerlendirildi.

**Bulgular:** DM grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında FAZ (mm<sup>2</sup>) ve perim (mm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (sırasıyla p=0.825, p=0.871). FD ortalamaları diyabetik grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.015). YKP perifovea, perifovea temporal, nazal ve inferior VD ortalamaları diyabetik grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0.039, p=0.044, p=0.024, p=0.025). DKP parafovea, parafovea temporal ve nazal VD (%) ortalamaları diyabetik grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0.036, p=0.023, p=0.010). Subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) (µm), foveal kalınlık (µm) ve göz içi basıncı (GİB) (mm Hg) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (sırasıyla p=0.236, p=0.351, p=0.128). DM olan katılımcılar arasında HbA1c'ye göre ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı. DM olan erkek ve kadınlar arasında YKP fovea ve DKP fovea VD (%) değerleri kadınlarda erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0.010, p=0.029). DM olan kadınlar ve DM olmayan kadınlar arasında YKP inferior yarı değeri, fovea, parafovea nazal ve inferior VD (%) değeri ortalamalarının istatistiksel açıdan

anlamli olarak diyabetli kadln hastalarda dűűk saptandı (sirasıyla p=0.019, p=0.024, p=0.022, p=0.003). 1-5 yıl arası hastalık süresi olan diyabetli kişiler ve 6-10 yıl hastalık süresi olan diyabetli kişiler arasında FAZ (mm<sup>2</sup>) ve perim değeri (mm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (sirasıyla p=0.029, p=0,012).

**Sonuç:** Klinik olarak saptanabilir DR olmayan DM hastalarında OKTA bulgularından FD ve VD' nin etkilendiđi gösterilmiştir. Bu durum bize diyabetik hastalarda OKTA'nın tarama için kullanılabileceđini dűűndűrmektedir. EDI OKT ve OKTA verileri ile diyabetteki vasküler deđişimler arasındaki iliřkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastanın katıldıđı, prospektif, randomize kontrollű çalıřmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetes mellitus, Retina, Koroid, Optik koherens tomografi angiografi, Optik koherens tomografi

## ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of our study is to demonstrate retinal microvascular changes and early detection of diabetic retinopathy (DR) by optical coherence tomography angiography (OCTA) and high resolution optical coherence tomography (EDI OCT) measurements in with patients type 2 diabetes mellitus (DM) without DR.

**Materials and Methods:** A total of 95 eyes of 95 subjects were included in this retrospective study who applied the Retina Unit of our clinic between January and October 2019. Forty eight eyes of 48 patients with type 2 DM who applied to our outpatient clinic for routine control with no evidence of diabetic retinopathy were our patient group. Forty seven eyes of 47 healthy individuals with similar sociodemographic features with our DM group were accepted as our control group. Patients demographic features, type of diabetes, duration of diabetes, drugs used for diabetes and HbA1c information on their values was obtained from patients' files and records at the DM outpatient clinic. The data of the control group is obtained from their files and the recorded data in the system. Vascular density (VD) measurements of superior, inferior, temporal and nasal quadrants in the parafoveal and perifoveal regions of the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP), foveal avascular zone (FAZ) area (mm<sup>2</sup>), perim (mm), foveal density % (FD), central macular thickness (SMK) measurements were made in OCTA. Choroidal thickness measurement was done with OCT. In addition, the DM group was evaluated according to the HbA1c, prescription, gender and duration of diabetes.

**Results:** DM group and control group were compared, it was found that the mean of phase (mm<sup>2</sup>) and perim (mm) did not differ statistically significantly (respectively  $p = 0.825$ ,  $p = 0.871$ ). FD averages were found statistically significantly lower in the diabetic group. ( $p < 0.015$ ). Vessel density of the perifovea, perifovea temporal, nasal and inferior in the SCP were found to be statistically significantly lower in the diabetic group (respectively  $p=0.039$ ,  $p=0.044$ ,  $p=0.024$ ,  $p=0.025$ ). Vessel density of parafovea, parafovea temporal and nasal in the DCP were statistically significantly lower in the diabetic group (respectively  $p=0.036$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.010$ ). The mean of subfoveal choroidal thickness (SFCT) ( $\mu\text{m}$ ), fovea thickness ( $\mu\text{m}$ ) and IOP (mmHg) were not statistically different (respectively  $p=0.236$ ,  $p=0.351$ ,  $p=0.128$ ). No significant difference was found among the patients with diabetes compared to HbA1c. Vessel density of the fovea in the SCP and DCP, between men and women with diabetes were statistically significantly lower in the diabetic women

(respectively  $p=0.010$ ,  $p=0.029$ ). Vessel density inferior half, fovea, parafovea nasal and inferior in the SCP between women with and without diabetes were evaluated to be statistically significantly different (respectively  $p=0.019$ ,  $p=0.024$ ,  $p=0.022$ ,  $p=0.003$ ). It was found that the mean of phase ( $\text{mm}^2$ ) and perim value ( $\text{mm}$ ) were statistically significantly different between people with diabetes with disease duration of 1-5 years and those with diabetes with disease duration of 6-10 years (respectively  $p=0.029$ ,  $p=0.012$ ).

**Conclusion:** Foveal density and vessel density of are affected by OCTA findings in DM patients without clinically detectable DR. This situation makes us think that OCTA can be used for screening in diabetic patients. More prospective, randomized controlled trials are needed to elucidate the relationship between EDI OCT and OCTA data and vascular changes in diabetes.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Retina, Choroid, Optical coherence tomography angiography, Optical coherence tomography

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLOLAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMALAR.....	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Retina Anatomisi .....	3
2.2. Retina Katmanları .....	4
2.3. Retinal Dolaşım ve Retinanın Beslenmesi.....	5
2.4. Koroid Anatomisi ve Dolaşımı .....	5
2.5. Lenfatik Damarlar .....	6
2.6. Diyabetes Mellitus (DM) .....	6
2.7. Diyabetik Retinopati (DR).....	6
2.7.1. Epidemiyoloji .....	7
2.7.2 Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	7
2.7.3 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	10
2.7.3.1 Polyol Yolu Aktivasyonu .....	10
2.7.3.2 Glikasyon Son Ürünleri .....	11
2.7.3.3 Oksidatif Stres .....	11
2.7.3.4 Protein Kinaz-C Aktivasyonu (PKC) .....	11
2.7.4 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması .....	12
2.8. Diyabetik Koroidopati .....	16
2.9. Koroidin Görüntülenmesi .....	17
2.9.1 Fundus Floresein Anjiyografi.....	17
2.9.2 İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi .....	17
2.9.3 Ultrasonografi.....	17
2.9.4 EDI (Enhanced Depth Imaging) OKT .....	17
2.10. Diyabetik Retinopatide Tanı .....	19
2.10.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) .....	19

2.10.2. Optik Koherens Tomografi (OKT) .....	19
2.10.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA).....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. OKTA Ölçüm Parametreleri .....	23
3.1.1. FAZ(mm <sup>2</sup> ), Perim(mm), Foveal Dansite % (FD) Ölçümü .....	23
3.1.2. Parafoveal ve Perifoveal Vasküler Dansite (VD) .....	24
3.1.3. Santral Maküla Kalınlık (SMK) Ölçümü .....	25
3.2. OKT ile Koroid Kalınlık Ölçümü .....	25
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>48</b>

## TABLolar

Tablo 2.1. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması .....	13
Tablo 4. 1. Diyabeti Olan Katılımcıların (n=48) Demografik Özellikleri .....	27
Tablo 4. 2. Diyabeti Olmayan Katılımcıların (n=47) Demografik Özellikleri .....	27
Tablo 4. 3. Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	28
Tablo 4. 4. Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	28
Tablo 4. 5. Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında Foveal Avasküler Zone, Perim ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	29
Tablo 4. 6. Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında OKTA İle Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Bulguları .....	30
Tablo 4.7. Katılımcılar Arasında Cinsiyete Göre Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.8. Katılımcılar Arasında Cinsiyete Göre Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	31
Tablo 4.9. Katılımcılar Arasında Cinsiyete Göre Ölçekleme Vasküler Dansite Uygulaması Değerlerinin Karşılaştırılması .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
Tablo 4.10. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının HbA1c'ye Göre Karşılaştırılması .....	33
Tablo 4.11. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının HbA1c'ye Göre Karşılaştırılması .....	33
Tablo 4.12. Diyabeti Olan Hastalar Arasında HbA1c'ye Göre Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Bulgularının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.13. Diyabeti Olmayan Katılımcılarda (n=47) Yaş ve Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki.....	35
Tablo 4.14. Diyabeti Olan Hastalarda (n=48) Yaş ve Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
Tablo 4.15. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Tedaviye Göre Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	37
Tablo 4.16. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Tedaviye Göre Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	37
Tablo 4.17. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Tedaviye Göre Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Değerlerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.18. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Hastalık Süresine Göre Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	39
Tablo 4.19. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Hastalık Süresine Göre Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	39

Tablo 4.20. Diyabeti Olan Hastalar Arasında Hastalık Süresine Göre Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Değerlerinin Karşılaştırılması .....	40
---	----



## ŞEKİLLER

Şekil 3.1. OKTA'da FAZ ölçümü.....	22
Şekil 3.2. OKTA'da dansite ölçümü.....	22
Şekil 3.3. OKTA'da Quickvue modulünden SMK ölçeklemesi.....	23
Şekil 3.4. EDI modunda alınmış OKT görüntüsü.....	23



## KISALTMALAR

DKP :	Derin Kapiller Pleksus
DR :	Diabetik Retinopati
ERM:	Epiretinal Membran
RPE:	Retina Pigment Epiteli
DRS :	Diabetic Retinopathy Study / Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu
ETDRS :	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study / Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavi Çalışması
EDI OKT:	Yüksek Çözünürlüklü Optik Koherens Tomografi
EİDGK :	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
FFA :	Fundus Flöresein Anjiyografi
FAZ :	Foveal Avasküler Zone
FD :	Foveal Dansite
GİB :	Göz İçi Basıncı
HT :	Hipertansiyon
IRMA :	İntraretinal Mikrovasküler Anormallik
NPDR :	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OKT :	Optik Koherens Tomografi
OKTA :	Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
PDR :	Proliferatif Diyabetik Retinopati
RPE :	Retina Pigment Epiteli
SFKK:	Subfoveal Koroid Kalınlığı
SMK :	Santral Maküla Kalınlığı
YKP :	Yüzeyel Kapiller Pleksus
NPDR:	Non-proliferatif Diyabetik Retinopati
NVD:	Optik Diskte Neovaskülarizasyon
NVE:	Disk Dışı Neovaskülarizasyon
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), endojen olarak salınan insülin hormonunun mutlak veya göreceli azlığı veya dokularda gelişen insülin direnci nedeniyle periferik etkisizliği sonucu oluşan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici, metabolik ve multisistemik bir hastalıktır (Kahn 2001). Dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık olarak tanımlanmıştır. Endüstriyel toplumlarda, son 20 yılda DM insidansı hızla artış göstermektedir. Değişik toplumlarda DM hastalığının görülme sıklığının %1-2 olduğu bildirilmiştir (Klein 1994). Uluslararası Diyabet Federasyonu 2013 yılı verilerine göre dünyada 382 milyon diyabet hastası bulunmaktadır ve bu sayının 2035 yılında 592 milyon seviyesine ulaşması beklenmektedir (IDF 2013).

Diyabetik retinopati (DR) DM'nin önemli bir komplikasyonudur ve hastalığın süresi ile yakından ilişkilidir. DR dünyada erişkinlerde kazanılmış görme kaybının en önde gelen sebepleri arasındadır (Klein 1994). DR kronik, retinal dokuların oksijen ve diğer besin kaynaklarını sağlayan küçük kan damarlarını tutan ve görmeyi tehdit eden bir hastalıktır. Avrupa'daki Tip 2 DM'in artan prevalansı ve daha genç yaşta diyabet ve diyabet maruziyet süresi artan hastalar, DR prevalansını artırma eğilimindedir (Ding 2012, EDPRG 2004). DR'de görme kayıplarını engellemenin en etkin yolu düzenli kan şekeri takibi, toplum taramaları yoluyla DR tanısının erken konulması ve doğru zamanda etkin DR tedavisinin yapılmasıdır (Hasanreisoglu 2004).

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retinal mikrosirkülasyonu görselleştirmek için yeni, invaziv olmayan bir yöntemdir. OKTA, maküler kapiller pleksustaki, yüzeysel ve derin damar yoğunluğunu ve bu tabakalardaki foveal avasküler bölgeyi değerlendirebilmektedir (Kim 2012, Freiberg 2016). OKTA retinal ve koroid mikrovasküler kan akımı ve yapısının yüksek çözünürlüklü görüntülerini sağlayarak DR varlığını ve hastalığın ilerleyişini göstermektedir (Inanc 2019).

Optik koherens tomografi (OKT) çekiminin daha yakından yapılabildiği; yoğun dokuların daha ayrıntılı görüntülenmesine yardımcı olan yüksek çözünürlüklü optik koherans tomografi (EDI OKT) hastaların koroidal kalınlıkları ve koriokapillaris dokuları daha doğru sonuçlarla ölçülebilmeye başlamıştır. Koroid kalınlığının ölçülebilmesine olanak sağlayan bu teknik, koroid inflamasyonunu göstermekte kullanılabilir (Margolis 2009). Koroid dışı retinal tabakaların

beslenmesinden sorumlu olduğu için, DR hastalarındaki koroid yapı değişiklikleri DR gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Koroid kalınlığı, koroid vaskülarizasyonundaki anormallikleri değerlendiren bir parametredir (Wang 2019).

Bu çalışmada diyabetik retinopatisi olmayan tip 2 DM hastalarında OKTA ve EDI OKT ölçümleri ile retinal mikrovasküler değişikliklerin, kontrol grubu verileri ile kıyaslanarak DR'nin erken evrede tespit edilmesi amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retina Anatomisi

Retina gözün sinir tabakası olup, iç yüzeyinin arka dörtte üçünü örten, ortalama 1206 mm<sup>2</sup> yüzey alanına sahip, ince saydam bir tabakadır. Nörosensöryel retina ve retina pigment epiteli olarak iki katmana ayrılır. İç yüzeyi vitreus tabakası ile, dış yüzeyi ise koroidin Bruch membranı ile temas halindedir. Posterior da tüm retina katmanları, retina sinir lifi tabakası hariç, optik sinir başında sonlanır. Periferde ise nörosensöryel retina ora serrata da sonlanır, pars plananın pigment olmayan siliyer epiteli ile devam eder. Retina periferik (anterior) ve santral (posterior) retina olarak iki kısımda incelenir (Recep 2016).

#### Santral Retina

İki temporal arter arasında, optik disk temporalinde, yaklaşık 5.5 mm çapında, ganglion hücre tabakasında en az 2 nukleus tabakası içeren alana makula denir. Makulayı santralden periferde doğru, umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea oluşturmaktadır. Umbo, 150-200 µ çapında makulanın santraline verilen isim olup, en yüksek görme keskinliğine sahip bölgedir. Foveola, makula merkezinde, 350 µ çapında, 150 µ kalınlığında, merkezi 1 derecelik görme alanına denk gelen fovea çukurluğudur. Foveola ve umbo bölgesinin başlıca fotoreseptörleri konilerdir. Foveola koniler yanında, müller hücreleri ve glial hücreleri içerir. Foveolada kapiller dolaşım yoktur. Bu bölgeye foveolar avasküler zon (FAZ) adı verilir ve çapı ortalama 0.4-0.5 mm'dir. Fovea, arka kutbun merkezinde, optik sinir başından 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağısında yaklaşık 1.5 mm çaplı, oval, sarı renkli alandır. Merkezi 5 derecelik görme alanına denk gelir. Fovea renkli ve keskin görmeye yönelik bir yapıya sahiptir. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Fovea merkezinde sadece koniler bulunur. Foveada rod ve mavi koni hücrelerine rastlanmazken, kırmızı ve yeşil koni yoğunluğu en yüksek seviyededir. Foveaya sarı rengini veren karotenoid pigmentlerinin varlığıdır. Lutein ve zeoksantin iki ana pigment grubu olup, santralde konilerin yoğun olduğu bölgede zeoksantin fazla iken, fovea periferinde rodların yoğun olduğu bölgede lutein daha fazladır. Parafovea foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde halkasal bölgedir. Halkanın çapı 2.5 mm'dir. Parafovea, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakasının en kalın olduğu tabaka olup, retinanın da en kalın olduğu bölgedir. Koni yoğunluğu bu bölgede azalmaya başlarken rodlar da görülmeye başlar. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm'lik halkaya perifovea denir. Foveanın en dış kısmını oluşturur.

Perifoveadan foveaya yatay olarak uzanan, dış pleksiform tabakanın oluşturduğu Henle tabakası parafoveada bulunmaz (Schubert 2009, Recep 2016).

### **Periferik Retina**

Periferik nonsensöryel retina ora serrataya yaklaştıkça incelik ve ora serratada sonlanır. Nörosensöryel retina, pars plananın nonpigmente epiteli olarak devam eder. Rodlar ora serratanın 1 mm gerisinde en son görülür ve yerini malforme konilere bırakır. Ora serrata nasalde 0.7 mm genişliğinde olup limbusta uzaklığı yaklaşık 6 mm'dir. Temporalde ise genişliği 2.1 mm'dir ve limbusta yaklaşık 7 mm uzaklığındadır. Dişli ora serrata yapısının en yoğun olduğu bölge alt nasal, en seyrek olduğu bölge ise alt temporal bölgedir (Schubert 2009).

### **2.2. Retina Katmanları**

Retina mikroskopik olarak incelendiğinde içten dışa doğru 10 tabakadan oluştuğu görülür (Tripathi 1999, Aydın 2015, Özdemir 2015).

**İç limitan membran:** Vitreus ve retinayı birbirinden ayırır. Oluşumunda Müller hücrelerinin ayaksız çıkıntıları, mukopolisakaritler ve vitreus fibrilleri vardır (Aydın 2015, Özdemir 2015).

**Sinir lifi tabakası:** Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur, santral retinal venin ve arterin dalları bu tabakadadır (Tripathi 1999).

**Ganglion hücre tabakası:** Nörogial hücrelerin aralarına dağılmış gangliyon hücrelerinden oluşur (Özdemir 2015).

**İç pleksiform tabaka:** Bipolar hücreler ve amakrin hücrelerin sinaps yaptığı bölgedir (Özdemir 2015).

**İç nükleer tabaka:** Bipolar hücrelerin gövde ve çekirdeklerini, horizontal ve amakrin hücrelerinin çekirdeklerini ve Müller hücre çekirdeklerini içerir. İç nükleer tabakanın her iki tarafında pleksiform tabaka mevcuttur ve bu tabakayı dış fotoreseptör tabaka ile gangliyon hücre tabakasına bağlar (Özdemir 2015).

**Dış pleksiform tabaka:** Kon ve rod liflerinin aksonları bipolar hücrelerin dentritlerine bu tabakada katılır (Özdemir 2015).

**Dış nükleer tabaka:** Fotoreseptörlerin hücre çekirdeklerinden oluşur (Özdemir 2015).

**Dış limitan membran:** Birbirlerine komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin yan bağlantı bölgelerinden oluşan bir tabakadır (Aydın 2015).

**Fotoreseptör hücre tabakası:** Rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör vardır. Retinada yaklaşık 7 milyon kon, 130 milyon rod bulunmaktadır. Fotoreseptör hücreleri görünür ışığı dalga boyuna uygun olarak elektrik enerjisine çevirir. Bu uyarılar da retinanın en iç tabakasındaki ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulan optik sinir ile beyindeki görme merkezine ulaştırılır (Tripathi 1999, Aydın 2015, Özdemir 2015).

**Retina Pigment Epiteli (RPE):** Fotoreseptör dış segmenti ve koryokapillaris arasında bulunan tek katlı pigmente, hegzagonal hücrelerdir. Hücrelerin tepe kısımları zonula okludens ve zonula adherenslerle birbirlerine sıkıca bağlıdır ve dış kan-retina bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur. Fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozunu yapar. A vitamini depolanmasında rol oynar. Elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu ve subretinal mesafede sıvı transportu ve besin kontrolünü sağlar (Tripathi 1999, Aydın 2015, Özdemir 2015).

### **2.3. Retinal Dolaşım ve Retinanın Beslenmesi**

Retinanın beslenmesi koroidal dolaşım ve retinal dolaşım tarafından sağlanır. Vasküler iç retina retinal dolaşım ile oksijenizasyonunu sağlarken avasküler dış retina koroidal dolaşım ile beslenir. Oftalmik arterin dallarından olan santral retinal arter göze girdikten sonra 4 dala ayrılır ve iç nükleer tabaka seviyesinde seyrederek. Doku düzeyinde ise 4 farklı düzeyde vasküler ağlar bulunmaktadır. Radial peripapiller kapiller ağ sinir lifi tabakası seviyesinde ve optik disk çevresinde bulunur. Yüzeysel vasküler ağ retinal ganglion hücre tabakasında bulunurken son olarak derin vasküler ağ iç nükleer tabakanın iç ve dış sınırlarında 2 tabaka şeklinde bulunur. Dış pleksiform tabakadan başlamak üzere dış retinal katmanların beslenmesi ise koroidal dolaşım tarafından sağlanır (Tan 2012, Coscas 2016).

### **2.4. Koroid Anatomisi ve Dolaşımı**

Koroid arkada optik diskten önde siliyer cisme kadar uzanan, sklera ile retina arasında yerleşmiş bol damarlı bir tabakadır. Koroid anatomik olarak 5 tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru suprakoroidea, Haller tabakası, Sattler tabakası, koryokapillaris,

Bruch membranıdır. Bruch membranı (BM), koroidal ve retinal elementlerin bir birleşimi olan ve koroidin iç tabakasını oluşturan yapıdır. Koryokapillaris BM'dan sonra gelen yoğun kapiller ağ içeren vasküler bir dokudur. Burada kapillerler pencere yapıda olup protein geçirgenliği oldukça fazladır. Bu durum yüksek onkotik basınca neden olmaktadır. Böylece retinadan koroide doğru sıvı geçişi sağlanır. Sattler tabakasında koryokapillaris besleyen orta ve küçük arterioller yer alır. Haller tabakasında ise koryokapillaris besleyen daha büyük arterler mevcuttur. Suprakoroidea sklera ve koroid arasındaki alana verilen isimdir. Koroidin beslenmesi oftalmik arterin dalı olan anterior ve posterior siliyer arterler tarafından sağlanır. Koroid retina katmanlarına besin ve oksijen desteği sağlar, ışık absorpsiyonu ve termoregülasyonda görev alır. Koroidin, kan akımının vazomotor kontrolü ve üveoskleral yol aracılığıyla göz içi basıncının düzenlenmesine katkı sağlama gibi görevleri de vardır (Aydın 2001, Snell 2013).

## **2.5. Lenfatik Damarlar**

Retinanın lenfatik drenajı yoktur.

## **2.6. Diyabetes Mellitus (DM)**

DM, insülin azlığı veya insülin direncine sekonder olarak meydana gelen hiperglisemi nedeniyle oluşur. Bazı komplikasyonların sıklığından dolayı diyabet, makrovasküler hastalık (ateroskleroz) , mikrovasküler hastalık (nefropati, retinopati) ve nöropatiden (otonom ve periferik) oluşan bir sendrom olarak tanımlanabilir (Orhan 2001).

Amerikan Diyabet Cemiyeti 2018 yılında DM'i aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır (ADA 2018).

1. Tip 1 DM

2. Tip 2 DM

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

4. Diğer Nedenlere Bağlı Diyabet Türleri

a) Monogenik Diyabet Sendromları (Neonatal Diyabet ve Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) gibi)

b) Ekzokrin Pankreas Hastalıkları (Kistik Fibrozis ve Kronik Pankreatit gibi)

c) İlaç Kaynaklı Diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/ AIDS tedavisinde kullanılan ilaçlar veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar gibi)

## **2.7. Diyabetik Retinopati (DR)**

Körlük sebeplerinin başında gelen DR kapiller, venüller ve retinanın prekapiller arteriollerini tutan bir mikroanjiopati (Klein 1984).

### **2.7.1. Epidemiyoloji**

DM toplumlara ekonomik ve sosyal yükü büyük oranda kronik komplikasyonları nedeniyle. Gelişmiş ülkelerde dahi DR, önde gelen görme kaybı nedenlerindedir (Klein 1984). Dünyada yaklaşık 93 milyon DR hastası vardır. Bunların 17 milyonunda proliferatif diyabetik retinopati, 21 milyonunda diyabetik maküla ödemi ve 28 milyonunda görmeyi tehdit eden DR mevcuttur (Yau 2012). DR sıklığı DM süresi ile doğru orantı olarak artmaktadır. Buna ek olarak nefropati varlığı, hipertansiyon, kronik hiperglisemi gibi diğer faktörler de DR oluşma riskini arttırmalar (Klein 1984). Wisconsin Epidemiyoloji Çalışmasında (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) DR sıklığı DM tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, DM süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97.5' dir. Aynı oranlar tanısı 30 yaş ve üzerinde konulan diyabetiklerde %28.8 ve %77.8 olarak bulunmuştur (Klein 1984).

### **2.7.2 Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler**

#### **a) Diyabetin tipi ve süresi**

Tip 1 DM'de tanı aşamasında DR prevalansı yaklaşık %5'tir. Tip 1 DM'de DR gelişimi 10 yılda %50 düzeyine ulaşır. Tip 2 DM'de DR prevalansı 30 yılın sonunda % 90 civarındadır (Flynn 2000, Kobrin 2007).

#### **b) Yaş**

Tip 1 DM'nin başladığı yaş DR gelişme olasılığını etkiler. 5-15 yaş arasında başlayan DM'de DR gelişme olasılığı yüksek, 15-40 yaş arasında başlayan DM'ler de olasılık daha düşüktür. Tip 2 DM'de 45 yaşın altında başlayan DM'ler de DR gelişme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Flynn 2000, Kobrin 2007).

### **c) Glisemik kontrol**

DM kontrol edilmesi ve HbA1c seviyesinin % 6-7 aralığında tutulması, DM ve DR'nin optimal yönetimindeki hedeflerdir. Seviyeler korunursa, DR ilerlemesi önemli ölçüde azalır (Klein 1998).

Sıkı kan şekeri kontrolünün yararlı etkileri yıllarca devam etmektedir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasına (DCCT) uzatma çalışması olan Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi Çalışmasında (EDIC) benzer şekilde konvansiyel tedaviye (% 56) karşın sıkı insülin tedavisi (% 39) uygulanan hastalarda 3 yıllık DR ilerleme hızı önemli ölçüde düşük bulunmuştur (DCCT/EDIC 2015).

### **d) İnsülin ihtiyacı**

Yapılan çalışmalarda erken dönemde başlanan insülin kullanımında DRP gelişme oranı %70 iken, geç dönemde başlanan insülin kullanımında bu oran %40 civarındadır (Williamson 1993).

### **e) Sosyoekonomik düzey**

Düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi seviyesi ile DR gelişimi riski artış göstermektedir (Flynn 2000, Koblin 2007).

### **f) Etnik köken**

Kafkas ve Güney Asya Hindistan toplumlarında DR prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda beyaz ırkta DR gelişme riski siyah ırkta oranla daha düşük saptanmıştır (Flynn 2000, Koblin 2007).

### **g) Gebelik**

Gebelikte oldukça yaygın bir tıbbi komplikasyon olan DM, gebelerin %4'ünde görülmektedir. DM tanısı koyulan bireylerin daha sonraki 10 yıl içerisinde %50 ihtimalle tip 2 DM riski taşıdıkları bilinmektedir (Mihmanlı 2015). GDM gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (ADA 2019). GDM hem fetüs ve sonrasında yenidoğan hem de anneyi olumsuz etkileyebilmektedir. Gebelerde hipertansiyonun ve proteinüri meydana gelmesi DR ve maküler ödem gelişme oranını arttırmaktadır. DR bulguları 3. trimesterde gerileme gösterir, nadiren uzun dönemde kalıcı görme azlığına sebep olabilir (Flynn 2000, Koblin

2007). Gebelik sırasında retinopatinin seyri gebelik başlangıcında retinanın durumu açısından ele alındığında, retinopatisi bulunmayan 484 hastanın % 88'inde hamilelik süresince retinopati gelişmediği tespit edilmiştir. Geri kalan % 12 olguda ise background değişiklikler gelişmiştir. Bunların arasından doğum sonrası takip edilebilen 23 olgudan % 57'sinde background retinopatinin gerilediği bildirilmiştir (Sunnes 1988). Gebelik başladığında minimal retinopatisi olan olguları takip eden ve yayınlayan çalışmada minimal retinopati, 10'dan az mikroanevrizma ve mikrohemorajilerin bulunması ancak eksudaların gelişmemiş olması şeklinde tanımlanmıştır. Toplam olarak 24 gebeyi kapsayan bu çalışmalarda olguların % 8'inde mikroanevrizmalann arttığı, bir diğer % 8'inde ise sayılarının azaldığı bildirilmiştir. Hiçbirinde proliferatif değişiklikler gelişmemiştir. Makula ödemi gebelik sırasında belirginleşebilir, ancak doğum yaklaştıkça ve doğumdan sonra genellikle iyileşir (Laatikainen 1980).

#### **h) Hiperlipidemi**

Dislipideminin DR için risk faktörü olduğu ileri sürülse de tek bir lipid ölçümünün ilişkisi güvenilir değildir. Diyabetik dislipideminin iki ana ögesi plazma trigliseridlerinde artış ve düşük HDL kolesterol yoğunluğudur. Önemli olan, sıklıkla diyabetik dislipideminin tip 2 DM'den yıllar önce var olmasıdır ki, bu da tip 2 DM oluşumunda lipid metabolizması bozukluğunun birincil olay olabileceğini düşündürmektedir (Taskinen 2003). DCCT'de total kolesterol seviyeleriyle ilişkili bulunmamış ancak tip 1 DM'lilerde retinopati şiddeti artmış trigliserid ve azalmış HDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavi Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) insülin kullanan DM'li hastalarda kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DR'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir (Klein 1991). DCCT'de tip 1 DM'de serum lipid seviyeleriyle klinik anlamlı makula ödemi ve sert eksuda arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Total kolesterol/HDL oranı ve LDL seviyesi klinik anlamlı makula ödemi ve sert eksuda gelişiminde önemli bulunmuştur. Ayrıca lipid düşürücü tedavilerin tip 1 DM'li hastalarda klinik anlamlı makula ödemi riskini azalttığı sonucuna varılmıştır (Miljanovic 2004).

#### **ı) Hipertansiyon**

Hipertansiyon hem tip 1, hem de tip 2 DM hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasında

her 10 mm Hg sistolik kan basıncı düşüşü tip 2 DM'lilerde mikrovasküler komplikasyon riskini % 11 azalttığı gösterilmiştir (Stratton 2006).

### **g) Nefropati**

Kreatin, BUN ve proteinüri düzeyinde artma DR gelişimi için risk faktörüdür. Hipertansiyon ve nefropati birlikteliği DR gelişme riskini önemli oranda artırır (Brooks 1999). Diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde bu hastaların %97 kadarında DR mevcuttur ve %25-30 kadarı tamamen görme kaybına sahiptir. Retinopati riskini ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü optimize edilmelidir. Diyabetik nefropati, DR'nin ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Tip 2 DM'lilerde HDL kolesterol seviyelerinin böbrekleri etkileyen, retinayı etkilemeyen mikrovasküler hastalıkların gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Morton 2012).

### **k) Diğer faktörler**

Obezite, anemi ve sigaradır (Flynn 2000, Kobrin 2007).

## **2.7.3 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi**

DR patogenezindeki en önemli faktör hiperglisemidir. Hiperglisemi toksisitesi 2 grupta incelenebilir:

1. Hipergliseminin ve metabolik artıklarının doğrudan etkisi
2. Glukoz metabolizması ürünleri ile indüklenen hücre sinyalizasyon yolağındaki etkisi

Temel olarak DR patogenezinin sorumlu mekanizmları:

1. Polyol Yolu Aktivasyonu
2. Glikasyon Son Ürünleri
3. Oksidatif Stres
4. Protein Kinaz-C Aktivasyonu (PKC)

### **2.7.3.1 Polyol Yolu Aktivasyonu**

Sorbitol yolu; aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin rol aldığı biyokimyasal bir yoldur. Hiperglisemi durumunda aldoz redüktaz, glikozu sorbitole çevirir.

Sorbitol daha sonra sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza okside olabilir, fakat bu reaksiyon yavaş gelişen bir reaksiyondur. Bu nedenle sorbitol konsantrasyonu hücre içinde yüksek düzeylere çıkabilir (Grant 1986). Selektif aldoz redüktaz inhibitörlerinin diyabetik rat modelinde oksidatif hasarı azaltıp nöronal apoptoza engel olduğu gösterilmiştir (Sun 2006).

### **2.7.3.2 Glikasyon Son Ürünleri**

Ekstraselüler ve intraselüler proteinlerin geri dönüşsüz, glukozla non-enzimatik olarak glikasyona uğraması ve sonucunda ortaya çıkan son ürünlerdir. AGE reseptörlerine bağlanarak PKC ve MAP Kinaz aktivasyonuna sebep olabilirler. Son ürünler en sık retinal damarlar ve böbrek glomerüllerinde üzerine etkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında AGE inhibitörleri DR'yi önlese de toksik etkilerinden dolayı insan çalışmaları sınırlıdır (Ido 2001).

### **2.7.3.3 Oksidatif Stres**

Hiperglisemi mitokondrial süperoksit ekspresyonunu artırır ve heksozamin yolu aktive olur. Heksozaminin retinada insülin sinyalizasyonuna yaptığı olumsuz etkiyle DR patogenezinde önemli bir yolak olduğu düşünülmektedir (Nakamura 2001). Oksidatif stress reaktif oksidatif türleri olarak adlandırılan serbest radikallerin birikimine sekonder bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybı gibi histolojik değişikliklerle ilişkilendirilir. Oksidatif stres, proinflamatuvar sitokin salınımını ve lökosit adezyonunu artırır, aynı zamanda nükleik asit ve hücre protein hasarına, nöronal, endotel ve perisit hücre kaybına, kan retina bariyeri bozulmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller protein kinaz C aktivitesini artırır ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu tetikler. Oksidatif stres, retinal inflamasyon ve vasküler permeabiliteyi artırır (Chen 2009).

### **2.7.3.4 Protein Kinaz-C Aktivasyonu (PKC)**

Protein kinaz C spesifik hormonal, nöronal ve büyüme faktörü uyarılarına cevap veren, sinyal iletim olaylarında yer alan, hücresel cevapları, gen ekspresyonunu ve inflamatuvar cevapları düzenleyen bir serin/treonin kinazdır. Hiperglisemi, glikoliz yolunda glukoz akışında artışa neden olur ve bu da protein kinaz C'nin anahtar aktive edicisi olan diaçilgliserolün sentezini artırır. Protein kinaz C'nin aktivasyonu oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri veya vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) yoluyla

tetiklenebilir (Nishikawa 2000). Fazla uyarılması lökosit adezyonu, anjiogenez ve vasküler permeabilite artmasında etkilidir. Protein kinaz C, okludin ve ZO1 fosforilasyonu yoluyla kan retina bariyeri disfonksiyonuna sebep olur (Harhaj 2006).

#### **2.7.4 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması**

Diyabetik retinopati sınıflamasında ETDRS grubunun kullandığı sınıflandırma kullanılmaktadır. Buna göre diyabetik retinopati iki ana grup altında incelenmektedir (ETDRS 1991).

1. Non- proliferatif DR (NPDR )
2. Proliferatif DR (PDR )



**Tablo 2.1.** Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

<b>NPDR</b>	<b>Hafif</b>	Hafif NPDR, diyabetin fizyolojik ve anatomik etkilerinin neden olduğu retinadaki yapısal değişiklikleri yansıtır. Mikroanevrizmalar, ufak yuvarlak hemorajiler görülür (ETDRS 1991).
	<b>Orta</b>	1-3 kadranda ciddi retinal hemorajiler, 1 kadrandan fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanma, hafif intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) görülür. Yumuşak eksudalar genellikle izlenir (ETDRS 1991).
	<b>Ağır</b>	4-2-1 kuralı mevcuttur: 4 kadranda intraretinal hemoraji varlığı 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma 1 veya daha fazla kadranda IRMA mevcuttur (ETDRS 1991).
	<b>Çok Ağır</b>	Çok ağır NPDR’de ise ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir (ETDRS 1991).
<b>PDR</b>	<b>Erken</b>	Optik diskte neovaskülarizasyon (NVD) veya herhangi bir yerde disk dışı neovaskülarizasyon (NVE) bulunması ile karakterizedir (yüksek riskli PDR kriterlerinden az) (Kanski 2011).
	<b>Yüksek Riskli</b>	Yaklaşık 1/3 disk alanından fazla NVD varlığı, vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber herhangi bir NVD varlığı, Vitreus ve preretinal hemoraji ile ½ disk çapından büyük NVE veya NVD/NVE’yi örten hemoraji varlığı (Kanski 2011).

NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR evresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (Aiello 1999).

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişimi için retinanın en az 1/4 kadranının nonperfüze olması gerekmektedir. Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir (Engerman 1989).

PDR DM popülasyonun yaklaşık %5-10 unda görülür. Ağır NPDR' si olan olgular PDR gelişme riski en yüksek olgulardır (Klein 1994).

### **Non-proliferatif Diyabetik Retinopatiyi Oluşturan Lezyonlar**

**a) Mikroanevrizmalar:** DR de görülebilen en erken klinik belirtidir. 12–125 mikron çapındadırlar. 125 mikrondan büyükleri kanama olarak adlandırılır. Fundus floresein anjiografide (FFA) mikroanevrizmalar parlak noktacıklar şeklinde görülür (Cogan 1961).

**b) Retina içi kanamalar:** Mikroanevrizma, venüller ya da kapillerin yırtılması sonucu oluşur. Bunların klinik görünümü retinada yerleştiği yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak ve pençe şeklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklinde görülür. FFA'de görüntüyü gölgeleyerek siyah renkte görülür (Friendwald 1950).

**c) Sert eksuda:** Dış pleksiform tabakaya yerleşen, kan retina bariyerinin parçalanmasıyla oluşan, sarı-beyaz renkte, serum lipoproteinleridir. Keskin sınırlıdır. Küçük noktacıklar veya kümeler halinde bulunabilir (Sirsine retinopati) (Engerman 1989).

**d) Makula ödemi:** Mikroanevrizmalardan, kapillerden ve IRMA'lardan sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elemanları ekstraselüler boşlukta birikerek makula ödeme yol açarlar. Diyabetik makula ödemi (DMÖ), DM'li hastalarda görme bozukluğunun önde gelen nedenidir (Cogan 1961).

Klinik anlamlı makula ödemi, tedavinin temelini oluşturan bu terim ETDRS tarafından belirlenmiştir. Bu terim, fovea merkezinde ya da 500 mikron mesafede ödem olması; ve/veya fovea merkezinde veya 500 mikron mesafede sert eksuda ve komşu retinada kalınlaşma olması; ve/veya fovea merkezinde 1500 mikronluk mesafede yer alan ve herhangi bir kısmı bu alan içerisinde yer alan bir disk çapından daha fazla retina kalınlaşması ya da retinal ödem olması durumunu kapsar (ETDRS 1991).

Maküla ödemi, biyomikroskopik olarak retina kalınlaşmasına (kan retina bariyerinin yıkım düzeyi ve hücreler arası sıvı miktarı ile doğru orantılı) ve ışığın saçılmasına yol açar. (Scanlon 2003).

DM'ye bağlı görme azlığı nedenleri arasında DMÖ ilk sıralarda yer alır ve DR'nin her aşamasında oluşabilir. İnsidansı, DR'nin şiddeti ile orantılı olarak bulunmuştur. Hafif NPDR'de %3, ağır NPDR'de %38, PDR'de ise %71 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir Klinik olarak DMÖ; fokal, diffüz, mikst ve traksiyonel olarak 4 gruba ayrılır (Fong 1999, Klein 1996). Fokal makula ödemi, fovea merkezinden itibaren 1 disk çapı (1500 µm) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retinal kalınlaşmadır; sert eksudalar eşlik eder (ETDRS 1985). Diffüz makula ödemi, dış kan-retina bariyeri bozukluğu sonucu oluşur. FAZ'ı da içine alan en az iki disk çapı büyüklüğünde retinal kalınlaşmadır; sert eksudalar nadiren oluşur. Makulada genellikle kistoid değişiklikler görülür ve tedaviye daha dirençlidir. Traksiyonel makula ödemi, vitreoretinal ara yüzeyde meydana gelen değişiklikler sonucunda, foveaya uygulanan tanjansiyel traksiyonun neden olduğu makula ödemidir. Traksiyonel retina dekolmanı eşlik edebilir (Fong 1999, Klein 1996).

**e) Yumuşak eksudalar:** Prekapiller arteriollerin oklüzyonundan kaynaklanan sinir lifi tabakası enfarktlarıdır (Engerman 1989).

**f) Arteriollerde tıkanma:** Önce uç arteriollerden başlar, sonra büyük arterioller tutulur. Periferik daralma, gümüş tel görünümü ve tıkanıklıklar oluşur. Makulanın tutulumu geri dönüşümsüz görme kayıplarına neden olur (Cogan 1961).

**g) Venöz bozukluklar:** Venöz bozukluklar perfüzyon yapmayan bölgelerin yanında görülür ve artan retinal iskemiyi yansıtır. Oluşumları PDR'ye ilerlemenin en önemli göstergesidir (Kanski 2011).

**h) İnter Retinal Mikrovasküler Anormallikler (IRMA):** IRMA arteriol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı ve telenjiektazik damarlardır. Damarların endotelial proliferasyonu sonucu oluşur. Çok sayıda IRMA varlığı NPDR'nin progrese olduğunu gösterir (Muraoka 1989).

**ı) İleri Diyabetik Göz Hastalığı:** DR tedavisindeki yetersizliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve görmeyi tehdit eden hastalıklardır (Kanski 2011).

**j) Hemoraji:** Retrohyaloid ya da intravitreal hemoraji şeklinde olabilir. Yoğun vitreus hemorajisi varlığında kanamanın retina dekolmanı ile ilişkisi olup olmadığı ultrasonografi ile değerlendirilmelidir (Aiello 1999, Kanski 2011).

**k) Traksiyonel Retina Dekolmanı:** Fibrovasküler membranların ilerleyici traksiyonlarına bağlıdır. Makulayı etkileyen retina dekolmanları zaman kaybetmeden pars plana vitrektomi ile tedavi edilmelidir (Aiello 1999, Kanski 2011).

**l) Traksiyonel Retinosikizis:** Retinoskizise PVD eşlik etmesi durumudur. Retina dekolmanı ile birlikte ya da yalnız olabilir (Kanski 2011).

**m) Rubeozis İridis:** İriste yeni damar oluşumudur. Neovasküler glokom için yüksek risk taşır. Ciddi retinal iskemisi olan gözlerde ve başarısız pars plana vitrektomi sonrası sıklıkla izlenir (Aiello 1999, Kanski 2011).

## **2.8. Diyabetik Koroidopati**

Koroidde oluşan vasküler hasarın, DR patogenezinde önemli bir yeri olduğunu ilk kez Hidayat ve arkadaşları tanımlamıştır (Hidayat 1985). Yapılan sonraki çalışmalarda diyabetik hastalarda meydana gelen koroidal vasküler değişikliklerin DR patogenezinde rolü olduğunu gösterilmiştir (Cao 1998, Weinberger 1998). Shiragami ve arkadaşlarının diyabetik koroidopati için tanımladıkları risk faktörleri; kötü glisemik kontrol, ciddi DR, ve yanlış uygulanan tedavilerdir (Shiragami 2002). DM de meydana gelen koroidal histopatolojik değişiklikler; vasküler yapılarda değişiklikler, koryokapillaris oklüzyonu, koroidal anevrizmalar ve neovaskülarizasyondur (Fukushima 1997, Cao 1998). Koroid, fotoreseptör metabolizmasını ve dış retina tabakalarının beslenmesini sağladığı için damar yapısında oluşan patolojiler, koroidal beslenme bozukluğu nedeniyle oluşan dış retina tabakalarının disfonksiyonu ile sonuçlanabilecektir (Lutty 1997). Koroidin in-vivo görüntülenmesindeki zorluklar nedeniyle, koroidal anjiopati üzerinde yapılmış az sayıda klinik çalışma vardır. İndosiyanın yeşil anjiyografisi diyabetik olan gözlerde hiper ve hipofloresan alanlar göstermiştir (Weinberger 1998). Hipofloresan alanların, koroidal damarlarda meydana gelen iskemik değişikliklerden kaynaklandığı ve buna bağlı dolun defekti veya koryokapillaristeki bir defekt olabileceği düşünülmektedir (Fukushima 1997). Hiperfloresan alanların ise, koroidal neovaskülarizasyona veya intrakoroidal mikrovasküler anomalilere bağlı olduğu düşünülmektedir (Cao 1998, Weinberger 1998). OKT teknolojisindeki gelişmeler koroidin daha yüksek çözünürlükle görüntülenmesini ve in-vivo kalınlık ölçülmesini sağlamaktadır. Diyabetik gözlerde farklı OKT cihazlarıyla

yapılan koroid kalınlık ölçümleri farklı çalışmalarda bildirilmiştir (Querques 2012, Rayess 2015). Koroid kalınlığının DR gelişiminde etkisi hala tartışmalı olsa da yakın zamanda diyabetik makuler ödem nedeniyle VEGF tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; başlangıç koroidal kalınlığı yüksek olan hastalarda tedavi sonrası görme ve anatomik sonuçlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (Rayess 2015).

## **2.9. Koroidin Görüntülenmesi**

Koroidin üzerinde pigmente RPE ve altındaki fibröz skleradan dolayı koroidin görüntülenmesi zordur. Koroidi görüntülemek için çeşitli yöntemler mevcuttur.

### **2.9.1 Fundus Floresein Anjiografi (FFA)**

Melanin floreseini bloke ettiğinden FFA de koroid tabakası görüntülenememektedir. Floresein koryokapillariste ekstravasküler alana çıkarak ekstravasküler alandan floresans vermekte ve koroid görüntülenmesine engel olmaktadır. RPE deki pigmentler ve koroiddeki kan tarafından ışığın absorpsiyonu ve saçılması FFA ile koroidin ve koroid tabakalarının analizini sınırlamaktadır (Mrejen 2013).

### **2.9.2 İndosiyanın Yeşili Anjiografisi**

İndosiyanın yeşilinin absorpsiyon piki 790 ve 805 nm arasındadır. İndosiyanın yeşili % 98 oranında proteine bağlanmaktadır. Bu nedenle koroidal damarlardan daha az sızıntı olmaktadır. İndosiyanın yeşili anjiografisinin erken fazlarında koroid damarları kolaylıkla ayırt edilebilir, fakat koroid tabakalarının ayrı ayrı görüntülenmesi zordur. İndosiyanın yeşili anjiografisi ile koroidal dolaşım anatomik ve dinamik olarak değerlendirilebilir ve koroidal damarların normal veya anormal dolumu görüntülenebilmektedir (Mrejen 2013).

### **2.9.3 Ultrasonografi (USG)**

USG'de yansıyan ses dalgaları kullanılır ve gözdeki dokuların pozisyonu ile etkinlik kazanır. Derindeki dokular daha zayıf yansımaya neden olurlar. USG'de komşu dokularla ilişkisine göre görüntülenmek istenen bölge tahmin edilebilmektedir (Mrejen 2013).

### **2.9.4 EDI OKT**

Koroid, sklera gibi derin dokuların görüntüleri OKT ile ilk kez Spaide ve arkadaşları tarafından tanımlanan 'Enhanced Depth Imaging' tekniği sayesinde daha

detaylı olarak incelenebilmiştir (Spaide 2008). Bu teknikte OKT cihazı göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılmakta ve daha derin yapılar sıfır noktasına yaklaşırken oluşan görüntüde ekranın üst tarafında koroid ve sklera bulunmakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Bu sayede OKT ile derindeki yapılar daha net görüntülenebilmiştir (Spaide 2008). EDI OKT yöntemi ile koroid görüntülemesi klinik olarak santral seröz koryoretinopati, Vogt Koyanagi Harada hastalığı, senil makular dejenerasyonu, koroidal metastatik tutulumlar, sarkoidoz, yüksek miyopi gibi bir çok hastalıkta kullanılabilir (Mrejen 2013).

Koroid yüksek vaskülariteye sahip bir yapıdır ve vücuttaki diğer mikrovasküler yapılar gibi yaşla birlikte yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğramaktadır. Bu da genellikle görsel fonksiyonlar üzerinde önemli olan dış retina perfüzyonunda bir azalmayla sonuçlanmaktadır. Histolojik çalışmalara göre, doğumda yaklaşık 194 µm olan SFKK, 90 yaş civarında yaklaşık 80 µm'ye inmektedir (Ramrattan 1992). Yapılan in vivo çalışmalar koroid kalınlığının arka polde topografik olarak değiştiğini ve bunun yaşla ters orantılı olduğunu, yaşamın her on yılında yaklaşık 16 µm azaldığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada 54 göz değerlendirilmiş ve koroid kalınlığının nazalde en ince, subfoveal bölgede en kalın ve temporalde nazalden kalın olduğu gösterilmiştir (Margolis 2009). Margolis ve Spaide'in 18-85 yaş arası bir grup sağlıklı olguda yaptıkları çalışmada ortalama SFKK 287 µm olarak bulunmuş ve yaş ile negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Margolis 2009).

Pekin Göz Çalışması'nda 3233 olguda değerlendirildiği koroid kalınlığının ölçümünde dikkate alınması gereken olası karıştırıcı faktörlerden bahsedilmiştir. Çok değişkenli analizlerde SFKK'nın genç yaşta, kısa aksiyel uzunlukta, derin ön kamara ve kalın lens varlığında ve düz kornealarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bunların yanında kan basıncı, oküler perfüzyon basıncı, intraoküler basınç, sigara ya da alkol kullanımı, serum lipid ve glukoz değerleri, diyabet ve arteriyel hipertansiyon varlığı koroid kalınlığı ile ilişkili bulunmamıştır (Wei 2013). Cinsiyetler arasında farklılıklar da rapor edilmiş ve erkeklerde kadınlara göre koroid kalınlığı %18 daha kalın bulunmuştur. Kadın erkek arasındaki bu farklılığın miyopi, santral seröz koryoretinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi belli oküler hastalıkların belli bir cinsiyette görülme sıklığını etkileyen bir durum olabileceği öne sürülmüştür (Li 2011). Aksiyel uzunluk, ölçüm yapılan saat dilimleri, daha önce geçirilmiş intraoküler operasyon gibi durumlar, hatta sildenafil

gibi bazı vazoaaktif ilaçların da koroidal kalınlığı değiştirdiği düşünölmektedir (Vance 2011, Aksoy 2014).

## **2.10. Diyabetik Retinopatide Tanı**

DR tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan yöntemler fundoskopik muayene, renkli fundus fotoğrafı, FFA, OKT, OKTA ve USG'dir.

DR'nin erken tanı ve tedavisi, kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu aşamada ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir.

### **2.10.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)**

FFA, 1961 yılından günümüze kadar retina, optik disk ve koroid hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. DR hastalığında altın standart tedavi yöntemi olarak ; DR'nin başlangıç bulgusu olan mikroanevrizmaları, makuler ödemi, makula perfüzyonu, neovaskülarizasyonları ve sızıntıları göstermektedir (Novotny 1961). Floresein hidrokarbon yapıdadır ve 465-490 nm dalga boyundaki ışık enerjisine tepki vererek 520-530 nm dalga boyunda flöresans oluşturur. Mavi filtreli fundus kamerası 465-490 nm dalga boyundaki ışığın geçişine izin verir ve retinal damarlardaki floreseini uyarır ve floreseinden 520-530 nm dalga boylu sarı-yeşil ışık yayılır. Fundus kamerasının sadece sarı-yeşil ışık geçiren filtresinden fotoğraf çekilerek kaydedilir (Kanski 2013). FFA, güvenli bir uygulamadır fakat bazı riskleri mevcuttur. Kullanılan floreseine bağlı yan etkiler görölebilir. En sık görölen yan etkiler bulantı, kusmadır ancak çok nadir olarak ciddi yan etkiler (bronkospazm, laringeal ödem, kardiyovasköler kollaps, ölüm) görölebilmektedir (Lira 2007).

### **2.10.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)**

OKT girişimsel olmayan, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı kesitsel görüntöleme sağlayan bir yöntemdir. Makulopatinin tanı ve takibinde standart bir yöntem haline gelmiştir. OKT ile retinanın morfometrik ve kantitatif ölçümleri yapılmaktadır. OKT 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile gözdeki dokuların optik geri yansıtma özelliğinden yararlanılarak retina iç yapısı ile ilgili yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgi verir. Görüntölemedeki fiziksel temel, retina dokularının mikro yapılarının farklı optik yansıtma özelliğine dayanmaktadır. Çalışma prensibi B mod USG'ye benzer. OKT'nin USG den farkı ise ses yerine diod laser ışığı kullanması ve

nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür (Hee 1998).

OKT diyabetik makulopatinin tanımlanması, sınıflandırılması ve tedavisinin düzenlenmesinde çok yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Ancak DR'nin erken dönem bulgularının teşhisinde yeterli değildir. OKT, seröz makula dekolmanı tespitinde, sert eksudaların seviyesinin gösterilmesinde, epiretinal membran ve vitreo makular traksiyon gibi patolojilerin tespitinde FFA'dan daha üstündür. Tanı koyarken ödem tipinin belirlenmesi, vitreo makular traksiyon ve seröz makula dekolmanı varlığının yanı sıra tedavi seçeneğini belirleme, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve elipsoid zon düzenliliğine göre tedavinin sağlayacağı fonksiyonel kazanım tahmininde önemlidir (Özdemir 2018).

### **2.10.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)**

Retina, koroid ve optik disk damarları içindeki eritrositlerin hareket kontrastlarını saptayarak ve bunları işleyerek kapiller ağların ve dış retinanın boya kullanmadan görüntülenmesini sağlayan, invaziv olmayan, kısa sürede ölçüm yapan yeni bir görüntüleme yöntemidir ve 2006 yılında İlk defa Makita ve arkadaşları tarafından tasarlanmıştır (Makita 2006). 2012 yılında Jia ve arkadaşları, split spektrum amplitüd dekorelasyon anjiyografi olarak isimlendirilen bir teknik bulmuşlardır ve 2014 yılından itibaren yaygın olarak kullanıma girmiştir (Jia 2012).

Sonraki dönemde OKTA'nın DR, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal damar tıkanıklıkları, pakikoroid spektrumu hastalıklar, makuler telenjiyektazi, parasantral akut orta makulopati ve bunlar dışında optik siniri etkileyen glokom ve optik nöropati gibi hastalıklarda da kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (Rahimy 2014, De Carlo 2015).

Piyasada üç çeşit OKTA cihazı vardır. AngioVue (OptoVue, Fremont, California, ABD), AngioPlex (Carl Zeiss, Dublin, CA, ABD), Triton Swept Source OKT (Topcon, Japonya) OKTA cihazları piyasada bulunanlardır. Bunlardan AngioVue split spektrum amplitüd dekorelasyon algoritmasını kullanarak ölçüm yapmaktadır (Mwanza 2018).

Mevcut yazılımı (Optovue, Versiyon 2018.1.0.37) ile retinanın tam kat otomatik segmentasyonu yapılarak yüzeysel kapiller ağ, derin kapiller ağ, avasküler dış retina ve koryokapillaris olmak üzere dört tabakanın en face görüntüleri elde edilmektedir (De Carlo 2015).

OKTA, DR de arka kutup ve makülaya yakın retinadaki iskemi alanlarını gösterebilmektedir. OKTA'da makula santrale ulaşan, perifoveal mikrovasküler akımdaki bozulma ortaya koyularak FAZ'ın şekli ve büyüklüğü saptanabilir ve FAZ değişiklikleri takip edilebilmektedir (Hwang 2016).

OKTA'nın yeni yazılımında bulunan FAZ ölçekleme uygulaması tüm retina FAZ alanı, FAZ çevresi (perim), FAZ'ın dairesellik indeksi (Dİ) ve foveal vasküler dansiteyi (FD) değerlendirmemize olanak sağlamaktadır (Mo 2016).

OKTA'nın yeni sürümündeki (2017.1.0.151) FAZ ölçekleme uygulaması FD'yi ayrı olarak değerlendirmemize olanak sağlamaktadır. FD, makula perfüzyonu hakkında bize fikir veren en önemli OKTA parametrelerinden biridir ve FAZ büyüklüğünden etkilenmez, çünkü her zaman cihaz tarafından belirlenen FAZ alanına 300 µm uzaklıktaki damarsal yoğunluğu ölçmektedir (Mo 2016).

OKTA, en face görüntüleme özelliği sayesinde retina ve koroid damar ağını tabaka tabaka ve üç boyutlu olarak gösterebilmektedir. YKP, iç limitan membran ve iç pleksiform tabaka arasında gangliyon hücre tabakasında seyreder; DKP ise ve iç pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında yani iç nükleer tabakanın dış sınırında seyreder. YKP ve DKP ayrılmasını sağlayan sınır iç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakanın birleşim bölgesidir (Campbell 2017).

OKTA retinanın vasküler tabakalarındaki kan akımını yüksek çözünürlükte ve hızlı olarak görüntüleyebilmekte ve bu tabakalara ait üç boyutlu görüntü sağlayabilmektedir. Bu özelliği sayesinde neovasküler yapıları, boyutlarını ve bu damarlardaki kan akımının kantitatif ölçümü de yapılabilmektedir (Jia 2015). OKTA'nın makula ve santral retina dokusunu tabakalara ayırarak incelenmesini sağlaması FFA'ya göre önemli bir ayrıcalıktır. FFA'nın segmentasyon özelliği olmadığı için retinanın farklı vasküler tabakaları ile ilgili bilgi veremez. OKTA'da flöresein sızıntısı olmadığı için boyanmaya bağlı görüntüleri engelleyen bir durum yoktur. Bundan dolayı santral ve parafoveal makuler mikrovasküler yapıları ve FAZ'ı tanımlamak için FFA'dan üstün olarak kabul edilir (Soares 2017). OKTA'nın diğer avantajları gün içinde defalarca tekrarlanabilmesi ve görüntü alınması için FFA'da olduğu gibi kontrast uygulaması ve kontrast uygulanması sonrası çekim için bir süre kısıtlaması yoktur (Wylegala 2016). OKTA'da FFA ve indosiyanin yeşili anjiografisinde olduğu gibi kontrast madde kullanılmadığı için bulantı ve anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görülmemektedir (Yannuzzi 1986, Su 2012) . FFA ile görüntüleme

retinanın sadece YKP ile sınırlı olduğu için OKTA'nın FFA'ya üstünlüğü DKP etkileyen hastalıkların tanısında kullanılabilmesidir (Christenbury 2015).

OKTA ile retina ve koroidden mikrovasküler ve vasküler tabakaları hakkında ayrı ayrı, detaylı kesit alınabilmesi sayesinde DR ortaya çıkmadan önce retinal mikrodolaşım patolojisi anlaşılabilir (De Carlo 2015). Mikroanevrizmalar OKTA'da, küçük ve yuvarlak, siyah odaklı yuvarlak ya da fusiform şeklinde görüntülenebilir. İskemi bulgusu olan IRMA'lar halka veya kıvrımları (loop) olan anormal yapıda dallara ayrılan dilate damarlar şeklinde OKTA ile gösterilebilmektedir (Takase 2015). OKTA cihazlarının dezavantajları ise mikroanevrizmaları FFA'ya göre daha düşük oranda saptayabilmesi ve vasküler akım eşik değerinin altında ya da üstünde olduğu zaman lezyonları gösterememesidir. FFA dinamik bir tetkik olduğu için vasküler dolun defekt yeri saptanabilmektedir, fakat OKTA görüntülemesinin kinetik veya dinamik özelliği olmadığı için vasküler dolun defekt kaynağını belirlemede sınırlıdır (Couturier 2015).

OKTA'da, artefakt oluşumu FFA'ya göre daha sık ve kolay gözlenir. Hastanın istemsiz göz hareketleri yapması durumunda, göz fikse olamadığı için artefakt oluşumu ve görüntü rezolüsyon kalitesinde azalma gözlenir (Sampson 2017). Ortam opasitesi oluşturan vitreus hemorajileri, katarakt ya da ön segment opasiteleri gibi durumlarda sinyal kaybı nedeniyle damarlanmaların görüntülenmesi bozulabilir. Ayrıca yüksek miyopi, retinal ödem ve atrofi durumlarında OKTA'nın segmentasyon algoritmaları etkilenerek hatalı sonuçlar gözlenebilir (Schaal 2019). DR prognozunda kullanılan iskemik makulopati OKTA ile ayrıntılı olarak gösterilebilmektedir. FFA'da foveada hipoflöresans veren FAZ genişlemesi OKTA'da kantitatif olarak ölçülebilmektedir. FAZ alanı genişlemesi ve parafoveal alanda kapiller non perfüze alanların görülmesi makuler iskemi göstergesidir (La Mantia 2019).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya kliniğimiz Retina Birimi'nde Ocak 2019- Ekim 2019 arasında tip 2 DM tanısı almış polikliniğimize müracaat eden 48 hastanın 48 gözü, kontrol grubu olarak gruba benzer özellikleri olan 47 sağlıklı bireyin 47 gözü olmak üzere toplam 95 göz dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 22.11.2019 tarihli 2019/2162 karar sayısı ile alındı.

Hastaların demografik özellikleri, DM türü, DM süresi, DM için kullandığı ilaçlar ve HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler, hastaların dosyalarından ve diyabet polikliniğindeki kayıtlarından, kontrol grubunun verileri dosyalarından ve sistemdeki kayıtlı verilerinden elde edildi.

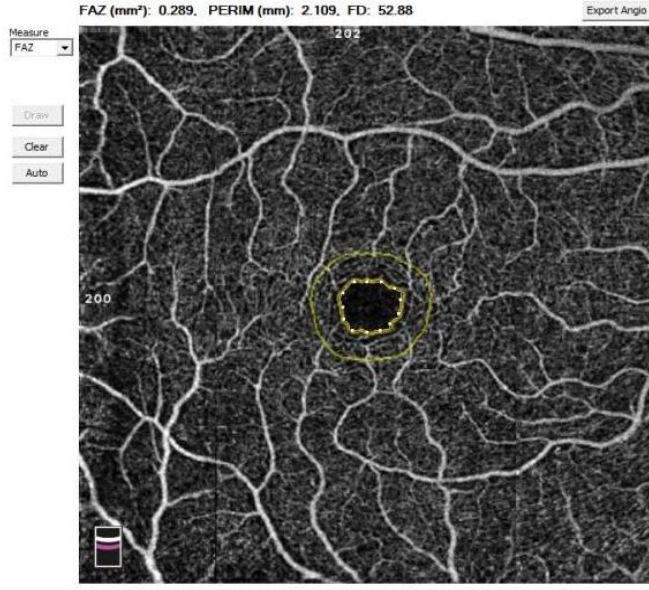
DM tanılı ve sağlıklı grupta; retinal vasküler okluzif hastalık, hipertansif retinopati, santral seröz koryoretinopati, senil makula dejenerasyonu gibi ek retinal hastalık bulunanlar, daha önce göz içi cerrahi girişim geçirmiş olanlar, lazer yapılanlar, fundusun görüntülenmesini engelleyecek kornea veya lens opasitesi bulunanlar, glokom ve optik nöropati tanısı olanlar ve ek sistemik hastalığı olan (hipertansiyon) ve HbA1c değerleri olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. İyi kalitede OKTA görüntüleri alınan hastalar, benzer yaş ve cinsiyette olan bireyler, sferik ve silindirik kırma kusuru değerlerinin +3 ile -3 diyoptri arasında olanlar ve en iyi görme keskinliği (EİDGK) snellen eşeli ile ondalık değeri 1,0 olanlar çalışmaya dahil edildi. Havalı tonometre (Canon Full Auto Tonometer TX-F®, Canon, ABD) ile alınan göz içi basınç (GİB) ölçümleri, biyomikroskopik ve dilatasyonla yapılan indirekt fundus muayenesi kayıtları hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak kayıt edildi.

#### 3.1. OKTA Ölçüm Parametreleri

Pupil dilatasyonu % 1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin ile sağlandıktan sonra, hastalara yapısal ve vasküler ölçümleri birlikte sağlayabilen çift modaliteli bir OKT sistemi olan AngioVue (RTVue-XR®, Fremont, California, ABD; yazılım versiyonu 2018.1.0.37) cihazı ile yapılan ölçümler değerlendirildi.

##### 3.1.1. FAZ (mm<sup>2</sup>), Perim (mm), Foveal Dansite % (FD) Ölçümü

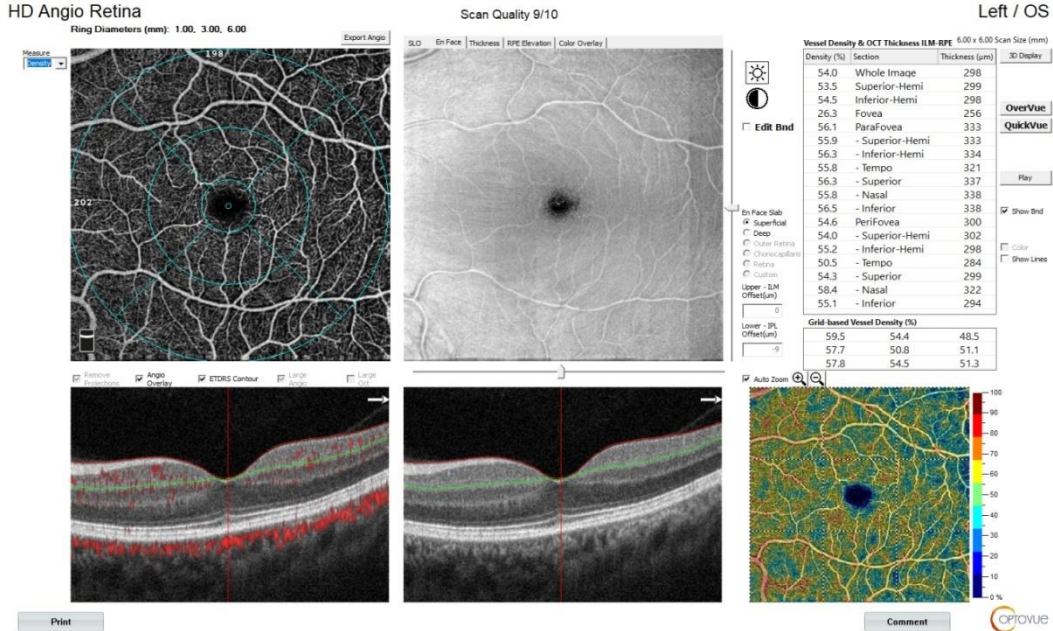
Cihazın FAZ ölçekleme uygulaması ile FAZ alanı (mm<sup>2</sup>), FAZ çevresi (mm) ve foveal dansite (%) (FD) "Retina" ölçümü seçilerek cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. FD FAZ etrafında, FAZ çevresine 300 mikron uzaklıkta bir daire ile çepeçevre sarılmış olan alanda damarsal yoğunluk (%) olarak tanımlanmaktadır (Mo 2016).



Şekil 3.1. OKTA'da FAZ ölçümü.

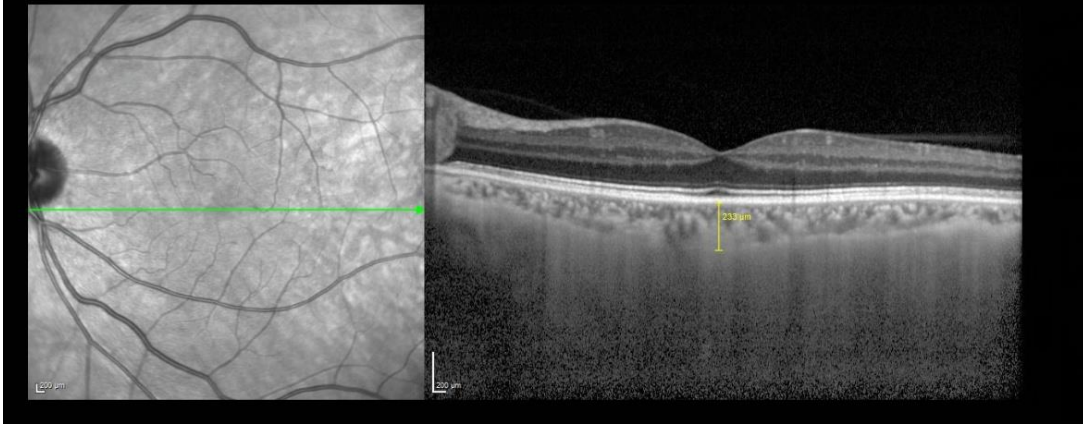
### 3.1.2. Parafoveal ve Perifoveal Vasküler Dansite (VD)

AngioVue cihazı kullanılarak elde edilen 6x6 mm OKTA görüntüleri incelendi. 6x6 mm OKTA görüntüleri değerlendirilerek parafoveal ve perifoveal bölgede YKP ve DKP'deki superior, inferior, temporal ve nazal kadrantlardaki kapiller pleksusların vasküler dansitesi cihaz yazılımı ile otomatik olarak ölçüldü.



Şekil 3.2. OKTA'da dansite ölçümü.





Şekil 3.4. EDI modunda alınmış OKT görüntüsü.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada DM olan ve olmayan katılımcıların demografik verilerini incelemek amacıyla ortalama, yüzde, standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizler kullanılmıştır. Diyabeti olan ve olmayan kişiler arasında medikal ölçümlerin karşılaştırılması için kategorik değişkenler için Ki-Kare Analizi, ortalama değerler için Bağımsız Gruplar t testi kullanılmıştır. Diyabeti olan ve olmayan kişiler arasında ve gruplar içinde denek sayısı 30'un altına düşen ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Medikal ölçümler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Bağımsız Gruplar t testi ve Pearson Korelasyon Analizi için normal dağılım hipotezi karşılanmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 4.1.** Diyabeti Olan Hastaların (n=48) Demografik Özellikleri.

	Ort.	Ss.	Minimum-Maksimum
Yaş (Yıl)	56.25	8.43	41.00-73.00
		n	%
Cinsiyet	Kadın	24	50.00
	Erkek	24	50.00
Göz	Sağ	20	41.7
	Sol	28	58.3
İlaç	OAD	31	64.6
	INSULIN	10	20.8
	OAD+INSULIN	7	14.6
Hastalık Süresi (Yıl)	1-5	21	43.8
	6-10	17	35.4
	11 ve üzeri	10	20.8
HbA1c	<8	29	60.4
	≥8	19	39.6

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma OAD: Oral antidiyabetik ilaç

Araştırmada değerlendirilen katılımcıların yaş aralıkları 41-73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $56.25 \pm 8.43$  yıldır. Diyabetli hastaların 24'ü (%50) kadın olup, 20 katılımcının (%41.7) sağ gözünden ölçüm alınmıştır. Diyabet tanılı hastaların 31'inin (%6.6) Oral antidiyabetik ilaç (OAD), 10'unun (%20.8) insülin ve 7'sinin (%58.3) OAD ve insülin kullandığı değerlendirildi. Bu grupta bulunan hastaların 10'unun (%20.8) 11 yıl ve üzeri, 17'sinin (%35.4) 6-10 yıldır diyabet hastası olduğu kayıt edilmektedir. Diyabet hastalarının diğer demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4.2.** Diyabeti Olmayan Katılımcıların (n=47) Demografik Özellikleri.

	Ort.	Ss.	Minimum-Maksimum
Yaş (Yıl)	53.34	7.32	40.00-73.00
		n	%
Cinsiyet	Kadın	27	57.4
	Erkek	20	42.6
Göz	Sağ	25	53.2
	Sol	22	46.8

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma

Kontrol grubunda bulunan katılımcıların yaş aralıkları 40-73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $53.34 \pm 7.32$  yıldır. Diyabeti olmayan katılımcıların 27'si (%57.4) kadın olup, 25 (%53.2) katılımcının sağ gözünden ölçüm alındı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3.** Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.

		Diyabet		X <sup>2</sup>	p
		Var	Yok		
Cinsiyet	Kadın	24 (50.0)	27 (57.4)	0.53	0.467
	Erkek	24 (50.0)	20 (42.6)		
Göz	Sağ	20 (41.7)	25 (53.2)	1.27	0.261
	Sol	28 (58.3)	22 (46.8)		
		Ort.±Ss.	Ort.±Ss.	t	
Yaş (Yıl)		56.25±8.43	53.34±7.32	1.80	0.076

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, X<sup>2</sup>=Ki-Kare Analizi, t=Bağımsız Gruplar t testi

Diyabeti olan ve olmayan katılımcılar arasında yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı (t=1.80, p=0.076) bulundu. Buna ek olarak iki grup arasında cinsiyet (p=0.261) ve ölçüm alınan göz (X<sup>2</sup>=1.27, p=0.261) oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4.** Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	DİYABET		p*
	YOK (n=47)	VAR (n=48)	
	Ort.±Ss. (Min-Maks)	Ort.±Ss (Min-Maks)	
SFKK (µm)	263.00±54.01 (149.00-427.00)	250.40 ±48.88 (156.00-372,00)	0.236
Fovea Kalınlık (µm)	247.00±20.76 (201.00-295.00)	251.29 ±23.74 (192.00-306.00)	0.351
GİB ( mmHg)	15.51±2.87 (9.00-21.00)	14.52± 3.40 (7,00-23,00)	0.128

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Bağımsız Gruplar t testi sonucu, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basıncı

Diyabeti olan ve olmayan katılımcılar arasında SFKK (µm), fovea kalınlık (µm) ve GİB (mmHg) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (sırasıyla p=0.236, p=0.351, p=0.128) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5.** Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında Foveal Avasküler Zone, Perim ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	DİYABET		p*
	YOK (n=47)	VAR (n=48)	
	Ort.±Ss. (Min-Maks)	Ort.±Ss. (Min-Maks)	
FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.29±0.11 (0.09-0.60)	0.29±0.127 (0.08-0.60) 9	0.825
Perim (mm)	2.05±0.39 (1.17-2.98)	2.07±0.48 (1.04-3.21)	0.871
FD (%)	55.02±3.93 (40.86-60.81)	52.86±4.51 (40.19-60.07)	<b>0.015</b>

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Bağımsız Gruplar t testi sonucu, FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite

Diyabeti olan ve olmayan katılımcılar arasında FAZ (mm<sup>2</sup>) ve perim değeri (mm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (sırasıyla p=0.825, p=0.871). Buna ek olarak iki grup arasında FD (%) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak diyabetik grupta azalmış olduğu bulundu (p=0.015) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.6.** Diyabeti Olan ve Olmayan Katılımcılar Arasında OKTA İle Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Bulguları.

	DIYABET				p*
	YOK (n=47)		VAR (n=48)		
	Ort.±Ss.	(Min-Maks)	Ort.±Ss.	(Min-Maks)	
<b>HbA1C (%)</b>	5.41±0.29	(4.80-5.90)	8.03±2.18	(5.60-16.70)	<b>&lt;0.001</b>
<b>VD (%)Yüzevel Kapiller Pleksus (YKP)</b>					
<b>Tüm retina</b>	50.50±2.93	(44.00-55.30)	49.31±3.13	(38.50-54.40)	0.059
Süperior yarı	50.51±3.08	(43.20-55.90)	49.91±3.23	(39.50-55.00)	0.354
İnferior yarı	50.47±3.02	(43.50-55.70)	49.08±3.22	(37.30-54.30)	0.032
<b>Fovea</b>	19.03±6.39	(4.20-33.50)	19.29±7.08	(4.80-32.20)	0.853
<b>Parafovea</b>	52.74±3.81	(39.50-58.10)	51.80±3.37	(41.60-56.50)	0.209
Temporal	52.93±3.71	(38.90-59.60)	51.98±3.41	(42.90-58.70)	0.198
Nazal	52.00±3.76	(41.10-57.60)	50.61±3.99	(38.60-56.80)	0.086
Süperior	53.57±4.77	(38.90-59.80)	52.61±4.47	(40.40-60.50)	0.313
İnferior	52.47±4.59	(37.30-58.30)	51.98±3.91	(42.90-58.40)	0.576
<b>Perifovea</b>	51.29±3.03	(44.30-56.00)	49.98±3.07	(40.40-55.20)	<b>0.039</b>
Temporal	47.53±3.64	(38.50-55.70)	46.05±3.44	(36.30-51.60)	<b>0.044</b>
Nazal	55.13±2.88	(48.10-60.80)	53.67±3.28	(44.60-58.40)	<b>0.024</b>
Süperior	51.65±3.77	(39.80-59.10)	50.25±3.64	(39.10-56.70)	0.068
İnferior	51.35±3.27	(45.20-57.50)	49.75±3.52	(38.50-56.00)	<b>0.025</b>
<b>VD (%)Derin Kapiller Pleksus (DKP)</b>					
<b>Tüm retina</b>	51.17±4.71	(39.30-61.20)	49.97±5.33	(37.40-59.20)	0.250
Süperior yarı	51.67±4.59	(41.90-62.00)	50.40±5.60	(38.00-61.80)	0.229
İnferior yarı	50.73±4.92	(38.80-60.50)	49.54±5.20	(36.80-58.60)	0.252
<b>Fovea</b>	36.46±7.49	(18.30-52.60)	35.20±8.25	(18.30-54.40)	0.439
<b>Parafovea</b>	55.37±3.74	(45.20-61.90)	53.71±3.82	(45.20-61.70)	<b>0.036</b>
Temporal	56.84±3.46	(48.60-63.60)	55.10±3.89	(44.60-63.40)	<b>0.023</b>
Nazal	56.42±3.69	(45.50-62.40)	54.43±3.73	(46.80-63.40)	<b>0.010</b>
Süperior	54.85±4.53	(40.20-62.10)	53.17±4.85	(40.00-62.00)	0.084
İnferior	53.40±4.72	(43.80-61.80)	52.15±4.83	(42.00-61.10)	0.206
<b>Perifovea</b>	52.37±5.02	(39.70-62.60)	51.44±5.70	(36.70-61.40)	0.399
Temporal	55.07±3.99	(45.80-64.30)	54.09±4.87	(40.30-61.60)	0.286
Nazal	50.57±5.69	(38.70-61.40)	50.09±6.50	(32.60-62.40)	0.702
Süperior	52.56±5.77	(36.10-61.80)	51.39±6.36	(37.80-64.60)	0.349
İnferior	51.53±6.39	(35.80-62.90)	50.11±6.54	(33.70-60.60)	0.285

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Bağımsız Gruplar t testi sonucu, VD: Vasküler dansite, YKP:Yüzevel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

Diyabeti olan ve olmayan katılımcılar arasında HbA1c (%) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (p<0.001). Buna ek olarak YKP'de perifovea, perifoveanın temporal, nazal ve inferior VD (%) ortalamalarının

istatistiksel açıdan anlamlı olarak diyabetik grupta azalmış olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,039$ ,  $p=0,044$ ,  $p=0,024$ ,  $p=0,025$ ). DKP’de parafovea, parafoveanın temporal ve nazal VD (%) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak diyabetik grupta azalmış olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.036$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.010$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.7.** Katılımcılar Arasında Cinsiyete Göre Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	Diyabet				Kontrol grubu				I-II	III-IV	I-III	II-IV
	Kadın (I)		Erkek (II)		Kadın (III)		Erkek (IV)					
	n=24		n=24		n=27		n=20					
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*	p*
FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.33	0.12	0.25	0.13	0.28	0.10	0.29	0.12	<b>0.006</b>	0.667	0.183	0.168
Perim(mm)	2.23	0.39	1.90	0.50	2.05	0.38	2.05	0.42	<b>0.008</b>	0.739	0.220	0.195
FD (%)	3.96	4.14	51.76	4.68	55.69	3.36	54.11	4.52	0.112	0.197	0.117	0.109

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite

Diyabeti olan erkek ve kadınlar arasında FAZ (mm<sup>2</sup>) ve perim değeri (mm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.006$ ,  $p=0.008$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.8.** Katılımcılar Arasında Cinsiyete Göre Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	Diyabet				Kontrol grubu				I-II	III-IV	I-III	II-IV
	Kadın (I)		Erkek (II)		Kadın (III)		Erkek (IV)					
	n=24		n=24		n=27		n=20					
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*	p*
SFKK (µm)	252.58	46.02	248.21	52.49	258.96	50.90	268.45	58.85	0.853	0.651	0.546	0.268
Fovea Kalınlık (µm)	242.08	23.91	260.50	20.09	245.70	19.98	248.75	22.18	<b>0.006</b>	0.714	0.546	0.087
GİB (mmHg)	16.04	3,38	13.00	2.70	15.44	2.64	15.60	3.22	<b>0.002</b>	0.965	0.471	<b>0.013</b>

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basınç

Diyabeti olan kadınlar ve erkekler arasında GİB (mmHg) ve fovea kalınlık (µm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.006$ ). Buna ek olarak diyabeti olan ve olmayan erkekler arasında GİB (mmHg) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu ( $p=0.012$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.9.** Katılımcılar Arasında Cinsiyete Göre Ölçekleme Vasküler Dansite Uygulaması Değerlerinin Karşılaştırılması

	Diyabet				Kontrol grubu				I-II	III-IV	I-III	II-IV
	Kadın (I)		Erkek (II)		Kadın (III)		Erkek (IV)					
	n=24	n=24	n=27	n=20	I-II	III-IV	I-III	II-IV				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*	p*
HbA1c	7.49	1.34	8.58	2.70	5.48	0.26	5.31	0.31	0.283	<b>0.032</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>VD (%)</b>												
<b>YKP</b>												
<b>Tüm retina</b>	48.99	2.59	49.64	3.62	50.68	2.69	50.26	3.28	0.279	0.683	0.039	0.580
Süperior yarı	49.47	2.96	50.35	3.49	50.50	2.88	50.53	3.42	0.240	0.838	0.234	0.934
İnferior yarı	48.90	2.51	49.26	3.85	50.83	2.68	49.98	3.42	0.279	0.338	<b>0.019</b>	0.715
<b>Fovea</b>	16.67	6.03	21.91	7.19	19.29	5.77	18.69	7.27	<b>0.010</b>	0.966	0.149	0.117
<b>Parafovea</b>	51.81	2.90	51.80	3.85	53.12	3.62	52.22	4.10	0.703	0.458	0.064	0.706
Temporal	51.60	3.25	52.36	3.58	53.08	3.82	52.72	3.65	0.381	0.491	0.064	0.706
Nazal	51.11	3.05	50.12	4.77	51.93	3.60	52.09	4.06	0.797	0.755	0.286	0.161
Süperior	52.53	3.96	52.69	5.01	53.77	4.80	53.31	4.84	0.650	0.576	0.151	0.637
İnferior	51.98	3.63	51.98	4.25	53.70	3.37	50.82	5.51	0.749	0.066	<b>0.042</b>	0.524
<b>Perifovea</b>	49.57	2.64	50.38	3.45	51.53	2.59	50.97	3.58	0.257	0.605	<b>0.024</b>	0.494
Temporal	46.08	3.12	46.01	3.80	47.13	3.15	48.08	4.25	0.951	0.263	0.126	0.087
Nazal	53.33	2.98	54.02	3.59	55.46	2.60	54.68	3.23	0.240	0.628	<b>0.022</b>	0.663
Süperior	49.65	3.30	50.84	3.94	51.58	3.18	51.75	4.54	0.240	0.863	0.052	0.548
İnferior	49.27	2.85	50.24	4.08	51.97	3.06	50.51	3.45	0.161	0.129	<b>0.003</b>	0.804
<b>VD (%)</b>												
<b>DKP</b>												
<b>Tüm retina</b>	50.36	6.18	49.58	4.43	51.31	4.46	50.97	5.15	0.529	0.830	0.591	0.571
Süperior yarı	50.66	6.70	50.13	4.37	51.56	4.61	51.82	4.69	0.741	0.974	0.671	0.472
İnferior yarı	50.05	5.80	49.02	4.59	51.06	4.48	50.30	5.54	0.327	0.583	0.604	0.654
<b>Fovea</b>	32.51	7.51	37.89	8.22	36.68	7.05	36.15	8.23	<b>0.029</b>	0.991	0.072	0.465
<b>Parafovea</b>	54.31	4.62	53.12	2.79	55.87	3.38	54.69	4.18	0.187	0.138	0.203	0.157
Temporal	55.48	4.89	54.72	2.57	57.19	3.28	56.38	3.73	0.337	0.297	0.138	0.141
Nazal	54.92	4.45	53.93	2.85	56.87	3.28	55.81	4.19	0.621	0.377	0.084	0.041
Süperior	54.18	5.38	52.15	4.11	55.43	4.03	54.06	5.12	0.164	0.228	0.401	0.187
İnferior	52.68	5.77	51.62	3.71	53.97	4.25	52.63	5.31	0.317	0.237	0.385	0.517
<b>Perifovea</b>	51.63	6.77	51.24	4.54	52.55	4.79	52.13	5.43	0.635	0.739	0.692	0.823
Temporal	54.51	5.59	53.68	4.12	55.14	4.03	54.99	4.03	0.386	0.855	0.917	0.346
Nazal	50.16	7.89	50.01	4.90	50.63	5.47	50.48	6.11	0.781	0.838	0.925	0.972
Süperior	51.45	7.60	51.33	5.00	52.45	5.53	52.72	6.23	0.837	0.830	0.770	0.517
İnferior	50.37	7.15	49.84	6.01	51.98	5.87	50.94	7.14	0.523	0.659	0.428	0.604

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, VD: Vasküler dansite, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

Diyabeti olan erkek ve kadınlar arasında YKP fovea ve DKP fovea VD (%) değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu değerlendirildi (sırasıyla p=0.010, p=0.029). Diyabeti olan kadınlar ve olmayan kadınlar arasında YKP inferior yarı, fovea, parafovea nazal ve inferior VD (%) değeri ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu değerlendirildi (sırasıyla p=0.019, p=0.024, p=0.022, p=0.003). Buna ek olarak kontrol grubunda bulunan katılımcılar arasında cinsiyete göre

HbA1c ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (p=0.032) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.10.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının HbA1c'ye Göre Karşılaştırılması.

	Diyabetli Hastalar				p*
	HbA1c < 8		HbA1c ≥ 8		
	n=29		n=19		
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
SFKK (µm)	243.45	45.10	261.00	53.65	0.177
Fovea Kalınlık (µm)	247.62	21.85	256.89	25.97	0.137
GİB (mm Hg)	14.72	3.24	14.21	3.69	0.711

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basınç

Diyabeti olan hastalar arasında Hb1Ac'ye göre SFKK (µm), fovea kalınlık (µm) ve GİB (mm Hg) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (sırasıyla p=0.177, p=0.137, p=0.711) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.11.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının HbA1c'ye Göre Karşılaştırılması

	Diyabetli Hastalar				p
	HbA1c < 8		HbA1c ≥ 8		
	n=29		n=19		
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.30	0.14	0.27	0.11	0.405
Perim (mm)	2.11	0.52	2.00	0.41	0.405
FD (%)	53.39	4.08	52.05	5.11	0.382

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite

Diyabeti olan hastalar arasında HbA1c'ye göre FAZ (mm<sup>2</sup>), perim değeri (mm) ve FD (%) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (sırasıyla p=0.405, p=0.871, p=0.382) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.12.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında HbA1c'ye Göre Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Bulgularının Karşılaştırılması.

	Diyabetli Hastalar				p
	HbA1c < 8		HbA1c ≥ 8		
	n=29		n=19		
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
<b>VD (%) YKP</b>					
<b>Tüm retina</b>	49.29	2.60	49.35	3.89	0.681
Süperior yarı	49.86	2.89	49.98	3.78	0.704
İnferior yarı	49.02	2.51	49.17	4.15	0.548
<b>Fovea</b>	18.61	7.49	20.33	6.47	0.442
<b>Parafovea</b>	51.92	3.09	51.63	3.85	0.975
Temporal	52.35	3.50	51.42	3.28	0.317
Nazal	50.66	3.65	50.55	4.57	0.681
Süperior	52.88	4.53	52.19	4.47	0.598
İnferior	51.75	3.63	52.33	4.38	0.393
<b>Perifovea</b>	49.93	2.55	50.05	3.79	0.696
Temporal	46.03	3.01	46.06	4.10	0.613
Nazal	53.80	2.75	53.49	4.04	0.628
Süperior	50.19	3.11	50.34	4.42	0.768
İnferior	49.73	2.89	49.79	4.40	0.681
<b>VD (%) DKP</b>					
<b>Tüm retina</b>	49.36	5.62	50.91	4.86	0.343
Süperior yarı	49.77	5.76	51.36	5.35	0.343
İnferior yarı	48.93	5.63	50.45	4.46	0.343
<b>Fovea</b>	34.54	8.44	36.19	8.07	0.689
<b>Parafovea</b>	53.22	3.90	54.47	3.67	0.316
Temporal	54.60	4.22	55.86	3.27	0.423
Nazal	53.96	3.61	55.14	3.89	0.365
Süperior	52.76	5.26	53.79	4.20	0.728
İnferior	51.53	4.77	53.09	4.89	0.246
<b>Perifovea</b>	50.68	6.14	52.59	4.90	0.348
Temporal	53.35	5.26	55.22	4.10	0.234
Nazal	48.93	7.10	51.84	5.16	0.158
Süperior	50.67	6.51	52.49	6.14	0.411
İnferior	49.63	6.97	50.84	5.94	0.666

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U tes.i sonucu,

VD: Vasküler dansite, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

Diyabeti olan grupta HbA1c (%) değerine göre YKP ve DKP VD (%) ölçümlerine baktığımızda tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.13.** Diyabeti Olmayan Katılımcılarda (n=47) Yaş ve Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki.

		1	2	3	4	5	6	7
1- Yaş (Yıl)	r	-						
	p	-						
2- GİB ( mmHg)	r	-0.102						
	p	0.496						
3- SFKK (µm)	r	0.034	-0.059					
	p	0.821	0.694					
4-HbA1c (%)	r	0.176	0.067	-0.196				
	p	0.236	0.655	0.186				
5- FAZ (mm <sup>2</sup> )	r	0.061	-0.054	0.128	-0.250			
	p	0.686	0.716	0.392	0.090			
6- Perim (mm)	r	0.095	-0.008	0.118	-0.193	<b>0.978</b>		
	p	0.524	0.959	0.428	0.193	<b>&lt;0.001</b>		
7-FD (%)	r	-0.099	0.016	0.171	-0.175	<b>0.543</b>	<b>0.481</b>	
	p	0.507	0.913	0.250	0.239	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	
8- Fovea Kalınlık (µm)	r	-0.163	0.152	-0.074	-0.033	<b>-0.742</b>	<b>-0.759</b>	<b>-0.324</b>
	p	0.274	0.308	0.623	0.823	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.026</b>

FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basınç

Pearson Korelasyon Analizine göre diyabeti olmayan katılımcıların yaş, GİB (mmHg), SFKK (µm), HbA1c'nin birbirleriyle ve diğer verilerle istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişki olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ). FAZ değerinin perim değeri (mm) ve FD (%) ile pozitif korelasyonu olduğu, foveal kalınlık (µm) ile ise negatif korelasyonu olduğu saptandı (sırasıyla ( $r=0.978$ ,  $p<0.001$ ), ( $r=0.543$ ,  $p<0.001$ ), ( $r=-0.742$ ,  $p<0.001$ )). Perim değerinin FD (%) ile pozitif korele olduğu, foveal kalınlık (µm) ile negatif korelasyonu olduğu bulundu (sırasıyla ( $r=0.481$ ,  $p=0.001$ ), ( $r=-0.759$ ,  $p<0.001$ )) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.14.** Diyabeti Olan Hastalarda (n=48) Yaş ve Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki.

		1	2	3	4	5	6	7
1- Yaş (Yıl)	r	-						
	p	-						
2- GİB (mmHg)	r	-0.086						
	p	0.559						
3- SFKK (µm)	r	-0.127	0.103					
	p	0.388	0.487					
4-HbA1c	r	-0.100	-0.177	-0.011				
	p	0.498	0.230	0.940				
5- FAZ (mm <sup>2</sup> )	r	-0.016	0.239	-0.068	-0.233			
	p	0.916	0.101	0.646	0.112			
6- Perim (mm)	r	-0.001	0.232	-0.077	-0.246	<b>0.984</b>		
	p	0.997	0.113	0.603	0.092	<b>&lt;0.001</b>		
7- FD (%)	r	-0.254	0.088	-0.110	-0.228	<b>0.494</b>	<b>0.506</b>	
	p	0.082	0.553	0.459	0.120	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
8- Fovea Kalınlık (µm)	r	0.032	-0.191	-0.005	<b>0.365</b>	<b>-0.735</b>	<b>-0.750</b>	<b>-0.474</b>
	p	0.830	0.193	0.975	<b>0.011</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>

FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basınç

Pearson Korelasyon Analizine göre diyabeti olan katılımcıların yaş ve GİB (mmHg), SFKK (µm), HbA1c, FAZ (mm<sup>2</sup>), perim (mm), FD (%), fovea kalınlık (µm) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişkili olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ). Buna ek olarak HbA1c ve fovea kalınlık (µm) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede pozitif ilişki olduğu bulundu ( $r=0.365$ ,  $p=0.011$ ). FAZ (mm<sup>2</sup>) değerinin perim (mm) ve FD (%) ile pozitif korelasyonu olduğu, foveal kalınlık ile negatif korelasyonu olduğu saptandı (sırasıyla ( $r=0.984$ ,  $p<0.001$ ), ( $r=0.494$ ,  $p<0.001$ ), ( $r=-0.735$ ,  $p<0.001$ )). Perim değerinin FD (%) ile pozitif korele olduğu, foveal kalınlık (µm) ile negatif korelasyonu olduğu bulundu (sırasıyla ( $r=0.506$ ,  $p<0.001$ ), ( $r=-0.474$ ,  $p=0.001$ )) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.15.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Tedaviye Göre Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	İlaç						I-II	II-III	I-III
	OAD (I)		İNSULIN (II)		OAD+İNSULIN (III)				
	n=31		n=10		n=7				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*
SFKK (µm)	249.06	49.95	260.60	46.95	241.71	51.63	0.554	0.434	0.376
Fovea Kalınlık (µm)	246.68	23.66	254.10	19.84	267.71	24.27	0.354	0.407	0.055
GİB ( mmHg)	14.58	3.33	14.20	4.47	14.71	2.14	0.637	0.458	0.925

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basınç

Diyabeti olan katılımcılar arasında kullanılan tedaviye göre SFKK (µm), fovea kalınlık (µm) ve GİB (mmHg) ortalamalarının karşılaştırılması sonucu anlamlı derecede fark olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.16.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Tedaviye Göre Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	İlaç						I-II	II-III	I-III
	OAD (I)		İNSULIN (II)		OAD+İNSULIN (III)				
	n=31		n=10		n=7				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*
FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.31	0.13	0.28	0.11	0.21	0.11	0.430	0.283	<b>0.035</b>
Perim (mm)	2.1602	0.4812	2.0032	0.4133	1.7349	0.4420	0.288	0.283	<b>0.040</b>
FD (%)	53.24	4.42	51.96	4.50	52.46	5.38	0.476	0.922	0.638

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite

Diyabet tanılı hastalar arasında OAD kullanan ve OAD ve insülin kullanan katılımcılar arasında FAZ (mm<sup>2</sup>) ve perim (mm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.035$ ,  $p=0.040$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.17.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Tedaviye Göre Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Değerlerinin Karşılaştırılması.

	İlaç						I-II	II-III	I-III
	OAD (I)		İNSULIN (II)		OAD+İNSULIN (III)				
	n=31		n=10		n=7				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*
HbA1c	7.68	2.29	8.52	1.76	8.89	2.10	0.062	0.733	0.065
<b>VD (%) YKP</b>									
<b>Tüm retina</b>	49.44	3.01	48.60	4.30	49.80	1.58	0.682	0.961	0.925
Süperior yarı	50.20	3.22	49.01	4.13	49.90	1.59	0.430	1.000	0.397
İnferior yarı	49.24	2.99	48.14	4.56	49.69	1.81	0.627	0.696	0.763
<b>Fovea</b>	17.81	6.87	21.01	7.45	23.36	6.14	0.219	0.591	0.055
<b>Parafovea</b>	51.90	3.15	51.07	4.68	52.41	2.26	0.855	0.845	0.880
Temporal	52.03	3.32	50.92	4.19	53.29	2.35	0.585	0.242	0.337
Nazal	50.45	3.72	50.11	5.51	52.07	2.65	0.903	0.626	0.327
Süperior	53.15	4.26	51.89	5.22	51.26	4.53	0.564	0.696	0.228
İnferior	51.94	3.91	51.33	4.85	53.10	2.46	0.761	0.435	0.474
<b>Perifovea</b>	50.09	3.15	49.43	3.74	50.29	1.54	0.627	0.961	0.749
Temporal	46.38	3.11	44.61	4.83	46.61	2.20	0.430	0.380	0.778
Nazal	53.72	3.35	52.78	3.97	54.77	1.39	0.606	0.328	0.585
Süperior	50.20	3.76	50.49	4.38	50.11	2.07	0.660	0.118	0.665
İnferior	50.06	3.52	48.84	4.33	49.67	2.25	0.466	0.733	0.598
<b>VD (%) DKP</b>									
<b>Tüm retina</b>	49.72	5.28	49.86	6.24	51.21	4.78	0.716	0.770	0.547
Süperior yarı	50.02	5.57	50.47	6.25	51.97	5.34	0.638	0.807	0.429
İnferior yarı	49.42	5.16	49.25	6.25	50.47	4.37	0.693	0.922	0.559
<b>Fovea</b>	33.52	7.88	35.98	7.80	41.50	8.32	0.412	0.205	0.028
<b>Parafovea</b>	53.73	4.01	53.49	3.42	53.96	4.05	0.939	0.625	0.865
Temporal	54.99	4.25	54.63	2.96	56.29	3.58	0.988	0.769	0.547
Nazal	54.57	3.94	53.90	3.60	54.56	3.38	0.738	0.845	0.895
Süperior	53.46	4.62	53.04	4.66	52.06	6.53	0.976	0.626	0.611
İnferior	51.90	5.26	52.33	3.56	53.00	4.93	0.574	0.845	0.665
<b>Perifovea</b>	51.05	5.60	51.49	6.83	53.06	4.92	0.574	0.770	0.376
Temporal	53.90	4.86	54.00	5.68	55.07	4.28	0.704	0.845	0.572
Nazal	49.26	6.40	51.09	7.47	52.30	5.62	0.213	0.770	0.207
Süperior	50.89	6.36	51.54	7.01	53.37	5.91	0.750	0.591	0.498
İnferior	50.05	6.23	49.29	8.58	51.51	5.23	0.952	0.733	0.559

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, VD: Vasküler dansite, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

Diyabeti olan katılımcılar arasında tedaviye göre YKP ve DKP VD (%) ölçüm değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı derecede fark olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.18.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Hastalık Süresine Göre Subfoveal Koroid Kalınlık, Fovea Kalınlık ve Göz İçi Basınç Ortalamalarının Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	Hastalık süresi						I-II	II-III	I-III
	1-5 YIL (I)		6-10 YIL (II)		11 YIL ve üzeri (III)				
	n=21		n=17		n=10				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*
SFKK (µm)	243.86	39.70	251.12	52.38	262.90	61.83	0.670	0.920	0.719
Fovea Kalınlık (µm)	256.00	23.36	249.24	23.71	244.90	25.04	0.454	0.940	0.409
GİB (mm Hg)	14.19	2.98	15.12	3.71	14.20	3.88	0.452	0.527	0.949

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, SFKK: Subfoveal koroid kalınlık, GİB: Göz içi basınç

Diyabeti olan katılımcılar arasında hastalık süresine göre SFKK (µm), fovea kalınlık (µm) ve GİB (mm Hg) ortalamaları sonucu anlamlı derecede fark olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.19.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Hastalık Süresine Göre Foveal Avasküler Zon, Perim Ve Foveal Dansite Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	Hastalık süresi						I-II	II-III	I-III
	1-5 YIL (I)		6-10 YIL (II)		11 YIL ve üzeri (III)				
	n=21		n=17		n=10				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*
FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.24	0.10	0.34	0.13	0.31	0.15	<b>0.029</b>	0.763	0.352
Perim (mm)	1.87	0.41	2.28	0.47	2.11	0.51	<b>0.012</b>	0.616	0.291
FD (%)	52.81	4.43	53.23	4.59	52.33	4.97	0.703	0.482	0.583

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, FAZ: Foveal avasküler zon, FD: Foveal dansite

1-5 yıl arası hastalık süresi olan diyabetli kişiler ve 6-10 yıl hastalık süresi olan diyabetli kişiler arasında FAZ (mm<sup>2</sup>) ve perim (mm) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu(sırasıyla  $p=0.029$ ,  $p=0.012$ ) (Tablo 4.19).

**Tablo 4.20.** Diyabeti Olan Hastalar Arasında Hastalık Süresine Göre Vasküler Dansite Ölçekleme Uygulaması Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Hastalık süresi						I-II	II-III	I-III
	1-5 YIL (I)		6-10 YIL (II)		11 YIL ve üzeri (III)				
	n=21		n=17		n=10				
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	p*	p*	p*
HbA1c	8.81	2.92	7.33	1.10	7.60	1.09	0.264	0.651	0.612
<b>VD (%) YKP</b>									
<b>Tüm retina</b>	49.60	2.81	49.75	2.58	47.98	4.39	0.803	0.366	0.398
Süperior yarı	50.36	2.91	50.54	2.44	47.89	4.40	0.907	0.160	0.139
İnferior yarı	49.24	2.79	49.48	2.82	48.05	4.59	0.803	0.615	0.688
<b>Fovea</b>	21.51	6.08	17.54	7.45	17.59	7.77	0.097	0.960	0.190
<b>Parafovea</b>	52.36	2.27	52.08	3.70	50.15	4.43	0.872	0.327	0.237
Temporal	53.27	2.47	51.46	3.50	50.14	4.13	0.106	0.280	<b>0.049</b>
Nazal	50.66	2.96	51.02	4.24	49.83	5.56	0.394	0.530	0.704
Süperior	53.06	4.24	53.19	4.54	50.68	4.73	0.780	0.132	0.145
İnferior	52.43	2.96	52.62	4.32	49.93	4.61	0.618	0.269	0.220
<b>Perifovea</b>	50.13	3.08	50.43	2.55	48.89	3.84	0.849	0.327	0.386
Temporal	46.52	3.26	46.40	3.02	44.45	4.28	0.965	0.280	0.228
Nazal	53.89	2.59	53.74	4.28	53.11	2.88	0.618	0.315	0.398
Süperior	50.41	3.64	50.74	2.84	49.06	4.83	0.953	0.706	0.583
İnferior	49.71	3.86	50.25	2.51	48.99	4.40	0.814	0.706	0.735
<b>VD (%) DKP</b>									
<b>Tüm retina</b>	49.47	4.99	51.00	5.05	49.26	6.69	0.370	0.530	0.949
Süperior yarı	49.80	5.48	51.61	4.99	49.60	6.97	0.355	0.366	0.800
İnferior yarı	49.13	4.63	50.38	5.19	48.94	6.61	0.378	0.688	0.751
<b>Fovea</b>	38.86	6.50	32.13	8.38	32.72	8.98	<b>0.010</b>	0.880	0.128
<b>Parafovea</b>	52.88	3.13	54.19	3.92	54.66	4.91	0.234	0.688	0.190
Temporal	54.49	2.58	55.32	4.74	56.02	4.71	0.271	0.841	0.363
Nazal	54.22	3.27	54.89	3.99	54.07	4.46	0.792	0.633	0.642
Süperior	51.74	4.87	53.99	3.74	54.77	6.02	0.172	0.651	0.220
İnferior	51.06	4.17	52.56	5.08	53.74	5.59	0.419	0.451	0.212
<b>Perifovea</b>	50.95	5.34	52.44	5.41	50.75	7.18	0.297	0.467	0.833
Temporal	54.11	4.50	54.54	4.82	53.28	6.05	0.792	0.763	0.816
Nazal	49.34	6.33	51.38	5.83	49.45	8.13	0.355	0.616	0.866
Süperior	50.45	6.38	52.82	5.61	50.92	7.66	0.318	0.393	0.983
İnferior	49.88	5.69	51.01	6.44	49.06	8.65	0.547	0.821	0.916

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart sapma, \*=Mann Whitney U testi sonucu, VD: Vasküler dansite, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus

1-5 yıl arası hastalık süresi olan diyabetli kişiler ve 6-10 yıl hastalık süresi olan diyabetli kişiler arasında DKP VD (%) fovea ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (p=0.010). Buna ek olarak 6-10 yıl arası hastalık süresi olan diyabetli kişiler ve 10 yıldan uzun hastalık süresi olan diyabetli kişiler arasında YKP perifovea temporal VD (%) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu (p=0.049) değerlendirildi(Tablo 4.20).

## 5. TARTIŞMA

DM, 21. yüzyılda büyük bir yük teşkil eden küresel sağlık sorunlarından biridir. Dünya çapında yaklaşık 415 milyon insanın hastalıkla yaşadığı tahmin edilmektedir, bu sayının 2040 yılına kadar 642 milyona çıkması beklenmektedir (Al-Lawati 2017). DR diyabet hastaları arasında yaygın görülen bir komplikasyon ve gelişmiş ülkelerde körlüğün önde gelen nedenleri arasındadır (Virgili 2015).

DR'nin ayırt edici özelliği farklı retinal tabakaları içerebilen vasküler değişikliklerdir. Bu değişiklikler görme keskinliğinde azalma yapan maküler ödem, maküler iskemi ve neovaskülarizasyon gibi komplikasyonlara neden olabilir. Yakın zamana kadar FA, DR'nin farklı aşamalarını inceleyen klinik olarak mevcut tek görüntüleme yöntemi idi. Yeni kullanılmaya başlanan OKTA ile, farklı retina tabakalarında vasküler morfoloji ve vasküler dağılım özelliklerini görselleştirmek mümkündür. Vasküler değişikliklerin morfolojik ve kalitatif değerlendirilmesi, patofizyolojik süreçleri daha iyi anlamamıza, DR'nin uygun tedavisini ve takibini sağlamamıza yardımcı olsa da, vasküler dallanma, damar sayısı, vasküler tortuosite ve akış hızı hala araştırılmaktadır. Vasküler değişiklikler, fizyopatolojik değerlendirme, tanı, derecelendirme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve DR'nin takibinde kullanılabilir (Bhanushali 2016, Hwang 2016, Park 2016, Scarinci 2016, Yu 2016, Cennamo 2017). DR erken dönem de teşhis edilirse körlük önlenebilir ve bu hastalarda klinik olarak görülebilir retinopati gelişmeden önce retina mikrosirkülasyonundaki değişiklikler görülür (de Carlo 2015).

Foveal kılcal damarların çevrelediği damarsız bir alan olan foveal avasküler zon (FAZ), makulanın merkezinde bulunur. Bu alanın yapısındaki veya perfüzyonundaki anormallikler vizyonu derinden etkiler. FAZ ilk önce in vivo olarak FFA ile tanımlanmıştır (Laatikainen 1977). OKTA kapiller nonperfüzyon alanları, foveal avasküler bölgedeki (FAZ) değişiklikler ve belirgin DR olmayan diyabetiklerde koriokapillaris akışının bozulması dahil olmak üzere retinal vasküler anormalliklerin saptanmasını sağlar (Takase 2015, Choi 2017). OKTA, merkezi ve parafoveal maküler mikrovaskülarizasyonu ve FAZ'ı tanımlamak için FFA'dan boya göllenmesi olmamasından dolayı daha üstün kabul edilir. Fakat kanama ve maküler ödemden dolayı oluşan gölgeler FAZ ölçümlerini etkileyebilir (Al-Sheikh 2016, Freiberg 2016, Di 2016). Arend ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FAZ'daki değişikliklerin kılcal perfüzyonun iyi bir göstergesi olduğu ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle, FAZ'ın genişlemesi görme

keskinliğinin azalmasıyla ilişkili gibi görünmektedir (Arend 1995). Bu nedenle, FAZ alanındaki değişiklikleri gözlemlene ve görme yeteneği DR'nin ilerlemesini ve tedavisini izlemek için önemlidir. Takase ve arkadaşlarının yaptığı, klinik olarak DR bulgusu olmayan tip 2 DM tanılı hastalar, NPDR hastalar ve sağlıklı grubunu içeren bir çalışmada OKTA ile FAZ alanı değerlendirilmiştir. Diyabetik olmayan gözlerle karşılaştırıldığında diğer iki grupta FAZ'ın istatistiksel olarak anlamlı bir genişlemesinin olduğu gösterilmiştir (Takase 2015). Maküler iskemi FAZ değişiklikleri ile ilişkilidir. Literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda da FAZ ölçümlerinin DR ilerlemesi ile arttığı bulunmuştur (Al-Sheikh 2016, Bhanushali 2016, Di 2016, Freiberg 2016, Miwa 2016, Cennamo 2017).

Golebiewska ve arkadaşlarının ve İnanç ve arkadaşlarının tip 1 DM'li DR'si olmayan çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmalarda FAZ alanında iki grupta da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda, diyabetik ve kontrol grupları arasında tüm retinadaki FAZ alanının ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yapılan bazı çalışmalarda FAZ'ın sağlıklı denekler arasında önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir (Dubis 2012, Chui 2014). Samara ve arkadaşlarının OKTA ile yaptığı 70 normal kişinin FAZ alanında (0.071-0.527 mm<sup>2</sup> aralığında) önemli derece farklı ölçüm değerleri saptanmasına rağmen hepsinin görme keskinliği 20/20 seviyesinde ölçülmüştür (Samara 2015). Yapılan diğer çalışmalarda da FAZ alanının yaş, erken doğum öyküsü, VD dahil vasküler indeksler ve göz ve retina eksenel uzunluktaki perfüzyon indeksleri ve retinal ve maküler ganglion hücresi, iç pleksiform tabaka kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Balaratnasingam 2016, Coscas 2016, Iafe 2016, Falavarjani 2017, Kaizu 2017, Falavarjani 2018). Yapılan çalışmalar arası farklılıklar, FAZ alanındaki bu yüksek değişkenliğe bağlı olabilir; bu nedenle, FAZ ölçümleri erken DR'nin belirlenmesi için hassas bir biyobelirteç olmayabilir.

Bhanushali ve arkadaşlarının, Durbin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda DR olan ve olmayan sağlıklı grup arasında FAZ, HbA1c ve diyabetin süresi gibi sistemik göstergelerle ve diğer vasküler indeksler arasındaki ölçümlerin anlamlı olmadığı bulunmuştur (Bhanushali 2016, Durbin 2017). Ülkemizde Özkağnıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada göz polikliniğine diyabete bağlı retinopati taraması amaçlı başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada olgular başvuru anındaki HbA1c düzeyi 8 mg/dL üzeri ve altı olarak iki gruba ayrılmış ve DR görülme oranının HbA1c düzeyi düşük olan grupta %50.7, yüksek olan grupta ise %82.7 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda diyabeti olup DR bulgusu olmayan grupla kontrol grubu ve diyabetli hastalarda HbA1c

düzeği 8 mg/dl üzeri ve altı olarak değeriendirildiğinde FAZ alanı ve çevresinin HbA1c'ye göre anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte Gozlan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPDR hastalarında yapılan FAZ ölçümlerinin HbA1c ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Gozlan 2017).

OKTA'nın yeni sürümündeki FAZ ölçekleme uygulaması FD'yi ayrı olarak ölçmemize imkan verir. FD makula perfüzyonu hakkında bilgi veren bir parametredir. FD, FAZ'a 300 mikron mesafedeki vasküler yoğunluk olduğu için FAZ alanının genişlemesinden etkilenmeyen bir parametredir. İnanç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubunda DR olmayan diyabet hastalarına göre FD'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Inanc 2019). Çalışmamızda da benzer şekilde FAZ alanında anlamlı fark gözlenmezken FD'nin diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış olduğu saptandı ( $p=0,015$ ). FD değerinde HbA1c değerine göre ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum FAZ bozulmadan önce makuler perfüzyon göstergesi olan FD'nin azalması, FD'nin FAZ'dan daha duyarlı bir ölçüm olabileceğini gösterebilir. Chen ve arkadaşları, Zahid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda diyabetik hastalarda hem YKP hem de DKP'de FD sağlıklı kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir (Zahid 2016, Chen 2017). Bhardwaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda FD nin DKP deki azalmanın daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür (Bhardwaj 2018). Ting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hem YKP hem de DKP'de PDR olgularında FD'nin arttığını bulmuştur ve ek olarak FD'nin HbA1c ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ting 2017).

OKTA'nın FFA'ya üstünlüğü periferik retina hariç maküla ve makülaya yakın retina dokusunu tabakalara ayırabilmesidir. Bu özelliği sayesinde maküladaki vasküler pleksuslardan (yüzeysel ve derin) ayrı ayrı kesit alabilmekte ve retinal mikrodolaşım patolojisi erken dönemde saptanabilmektedir (Kavadarlı 2018). Simonett ve arkadaşları ve Gozlan ve arkadaşları, OKTA'daki DKP'deki VD'nin (DKP veya choriocapillaris değil), DR'si olmayan diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kişilere göre daha düşük olduğunu bulmuştur. DKP'de parafoveal kapiller nonperfüzyonun DR'nin erken bir belirtisi olduğu ileri sürülmüştür (Gozlan 2017, Simonett 2017). Vujosevic ve arkadaşları tip 1 ve tip 2 DM hastalarda DR'nin klinik bulgularından önce yüzeysel kılcal pleksusta perifoveal kapiller kayıp bildirmişlerdir (Vujosevic 2017). Çalışmamızda da DKP'nin parafovea ve parafoveanın temporal ve nazal, YKP perifovea ve perifoveanın temporal, nazal ve inferior tabakalarının VD'si diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış

saptandı. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre VD'nin yaş ve cinsiyet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Coscas 2016, Durbin 2017). Vasküler bir indeks olarak VD retinal kalınlık ve hacim dahil olmak üzere retina yapısal özellikleri ile de ilişkilidir (Dimitrova 2017). Tang ve arkadaşları yaptığı çalışmada azalmış VD'nin, daha ince maküler ganglion hücresi / iç pleksiform tabaka ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (Tang 2017). Al-Sheikh ve arkadaşlarının çalışmasında DR'de DKP ve YKP'de VD azaldığını ileri sürülmüştür (Al-Sheikh 2016). Bazı çalışmalarda, VD'nin açlık kan şekeri, postprandiyal kan şekeri ve HbA1c gibi sistemik indekslerle negatif korelasyona sahip olduğu bulunmuştur (Falavarjani 2015, Bhanushali 2016, Kim 2016). Ancak, diğer çalışmalarda VD ve HbA1c ile DM süresi arasında korelasyon bulunmamıştır (Dimitrova 2017, Durbin 2017). Ting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperlipidemi, sigara içme ve böbrek yetmezliği ile VD 'nin negatif korelasyonlu olduğu bulunmuştur (Ting 2017). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik olarak DR bulgusu olmayan tip 2 DM tanılı hastalar ve sağlıklı grubu içeren çalışmada OKTA ile FAZ, YKP, DKP VD (%) parametreleri ve bu parametrelerin sistemik risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Klinik olarak DR bulgusu olmayan diyabetik hastalar, sağlıklı kontrollere kıyasla düşük YKP ve DKP VD ve daha geniş FAZ alanının olduğu bulunmuştur. DR bulgusu olmayan diyabet hastalarında dislipidemi veya yüksek LDL düzeyinin retinal mikrovasküler bozuklukluklar için önemli olduğu vurgulanmıştır. Hipertansiyon, sigara ve düşük eGFR düzeyi mikrovasküler bozukluğu arttırdığı belirtilmiştir (Lee 2018). Dimitrova ve arkadaşları DR olmayan diyabetik hastalarda DKP yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığını gösterdiler (Dimitrova 2017). Carnevali ve arkadaşları DR olmayan tip 1 DM'li hastaların sağlıklı bireylere kıyasla DKP'de damar yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığını, oysa tam kalınlıkta retinal pleksus ve YKP'de hiçbir fark olmadığını bulmuşlardır. Buna ek olarak çalışmada, azalmış retina damar yoğunluğunun tip 1 DM için erken bir bulgu olabileceği ve başlangıçta DKP'de meydana geldiği, ancak DKP yoğunluğundaki azalmanın toplam retina kalınlığına kıyasla muhtemelen çok hafif olduğu ileri sürülmüştür (Carnevali 2017). Golebiewska ve arkadaşlarının çalışmasında DR'si olmayan diyabetik çocuklarla, sağlıklı çocuklar arasında yüzeysel veya derin damar yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Golebiewska 2017).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı DR olmayan tip 2 DM'li hastalarda retinal mikrovasküler bozukluk için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, DM ve kontrol grupları arasında OKTA verilerinde yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Lee 2018). Hangi cinsiyetin DR'ye daha duyarlı olduğu belirsizliğini korumaktadır.

Almanya ve Avustralya'dan 120.000 vakalılık bir çalışmada, kadınların DR olma olasılığının erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (Awa 2012). Benzer şekilde, İngiltere ve Japonya'dan yapılan araştırmalar, kadınların erkeklere kıyasla görme keskinliğinde daha fazla azalmaya eğilimli oldukları gösterilmiştir (Hayward 2002, Kajiwara 2014). Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri ve Hindistan'dan erkek cinsiyetinin DR için bir risk faktörü olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (Varma 2007, Pradeepa 2008, Zhang 2010). WESDR grubunun yaptığı çalışmada DR prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğunu ancak nedenin bilinmediği ifade edilmiştir (Klein 1984). Çalışmalar arası bu tutarsızlık, DR ile cinsiyet arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda diyabetik grup içinde FAZ ve perim değerlerinin kadınlarda anlamlı olarak daha geniş olduğu saptandı. VD yoğunluklarında diyabet grubu içinde kadınların YKP ve DKP de foveasının erkeklerden anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Diyabeti olan ve olmayan kadınlar arasında VD ölçümlerinde YKP inferior yarı, parafovea inferior, perifovea, perifovea nazal ve inferior ölçümleri diyabetik kadınlarda anlamlı olarak düşük saptandı. Bu ölçümler diyabetik olan ve olmayan erkekler arasında anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda diyabetik hastalar içinde özellikle kadın cinsiyetinde mikrovasküler bulguların erken aşamada erkeklerden önce bozulmaya başladığı gösterilmiştir.

Diyabetli hastalarda sıkı kan şekeri kontrolünün daha az mikrovasküler komplikasyonayol açtığı çalışmalarda görülmüştür. Bu konu ile ilgili yapılan iki önemli çalışma Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet (UKPDS) çalışmasıdır. Bu çalışmalarda sıkı kan şekeri kontrolünün DR riskinde belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (DCCT 1995, UKPDS 1998). UKPDS çalışmasında HbA1c % 7.0 ve % 7.9 aralığında olup DM için yoğun tedavi uygulandığında hastalarda büyük ölçüde fotokoagülasyon gerektiren retinopati azalmıştır (UKPDS 1998). Çalışmamızda diyabetik grupta HbA1c ortalaması 8'in altı ve üstü olarak iki grup yapıldığında bu iki grup arasında OKTA ve OKT bulgularında anlamlı farklılık saptanmadı. DCCT'nin uzatma çalışması olan epidemiyoloji çalışmasında konvansiyonel tedaviye (% 56) karşın sıkı insülin tedavisi (% 39) uygulanan hastalarda 3 yılda DR progresyonu önemli ölçüde azalmıştır (EDIC 1999). Biz de yaptığımız çalışmada diyabet hastalarını kullandığı tedavi yöntemine göre 3 gruba ayırdığımızda bu üç grup arasında sadece OAD kullanan hastalarda OAD ve insülin kullanan hastalara göre FAZ ve perim ölçümleri anlamlı olarak genişlemiş saptanmıştır.

Koroid son yıllarda DR patofizyolojisinde önem kazanan bir yapı haline gelmiştir. Tip 2 DM hastalarında retinopatinin erken evrelerinde makular koroid kalınlığının değerlendirildiği farklı çalışmalar mevcuttur. Querques ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SFKK'nin, DR olan ve olmayan diyabetik bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir (Querques 2012). Esmaeelpour ve arkadaşları, koroid kalınlığını tek nokta yerine 36°x36° haritalar kullanarak ölçmüş ve SFKK'ın hastalığın evresinden bağımsız olarak tüm tip 2 diyabetik gözlerde daha ince olduğunu göstermiştir (Esmaeelpour 2011). DR'si olmayan erişkin tip 1 DM olgularında yapılan başka bir çalışma ise 2016 yılında Yolcu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Subfoveal, nazal ve temporal kadranların 500 µm aralıklarla 1500 µm'a kadar koroidal kalınlıkların değerlendirildiği bu çalışmada; subfoveal, tüm nazal kadranlar ve 1500 µm temporal kadranda diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı incelmeye bildirmiştir (Yolcu 2016). Bu bilgilerin aksine, Regatieri ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, NPDR grubu foveal koroidal kalınlık ölçümleri ile sağlıklı bireyler arasında farklılık saptamamışlardır (Regatieri 2012). Çalışmamızda da benzer şekilde diyabeti olan ve sağlıklı grup arasında SFKK de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızı güçlü kılan özelliklerden biri koroid kalınlığı dışındaki ölçümlerin manuel olarak değil; cihazın otomatik segmentasyonu ve otomatik veri analizi sonrası cihaz tarafından ölçülmesidir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki hasta sayısının az olması, ikincisi ise OKTA'daki 6x6 mm ölçümü arka kutupta sadece küçük bir alan içerebileceğinden, periferik retinadaki mikrovasküler değişiklikler için ölçümlerin sınırlı olmasıdır. Diğer bir dezavantaj, OKTA'nın saptanabilir en düşük hızın altındaki kan akışını tanımlayamamasıydı, bu nedenle OKTA tarafından kılcal nonperfüzyon olarak tanımlanan alanlar yavaş veya türbülanslı akış alanları olabilir. Sonuç olarak, verilerimiz klinik olarak saptanabilir DR olmayan diyabetik gözlerin retina mikrosirkülasyonunda bozulmaya neden olduğu ve FAZ ölçümlerinden önce FD bozulduğu, diyabetik hastalar içinde kadınlarda erkeklere göre mikrovasküler değişikliklerin erken başladığını düşündürmektedir. Diyabetik hastalarda DR erken bulgularının tespitinde, OKTA'nın rolünü değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada diyabetik grupla kontrol grubu arasında FAZ ve perim ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı, fakat FD'nin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Bu durum bize diyabetik hastalarda diyabetik retinopati bulguları henüz görülmediği evrede FD' nin retinopati gelişimi açısından yol gösterebileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik grupta DKP de parafovea, parafoveanın temporal ve nazal VD'si, YKP de perifovea, perifoveanın temporal, nazal ve inferior VD'si kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış saptandı. Buradan hareketle diyabetik hastalarda hem YKP hem DKP de VD'nin etkilendiği gösterilmiştir.

Diyabeti olan erkek ve kadınlar arasında FAZ, perim değeri, YKP ve DKP fovea YKP inferior yarı, parafovea nazal ve inferior VD ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu değerlendirildi. Bu durum bize diyabetik retinopati açısından kadın cinsiyetinin risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik grup ve kontrol grubu arasında SFKK de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Koroid kalınlığının bir çok faktör tarafından etkilenmesi ve ölçümlerin manuel olarak yapılmasından dolayı anlamlı bulunmadığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, bu tez çalışmamızda diyabetik retinopati bulgusu olmayan diyabetik hastalarda OKTA bulgularından FD ve VD' nin etkilendiği gösterilmiştir. Bu durum bize diyabetik hastalarda OKTA'nın tarama için kullanılabileceğini düşündürmektedir. EDI OKT ve OKTA verileri ile diyabetteki vasküler değişimler arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastanın katıldığı, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, et al. Diabetic retinopathy. Guyer D, Yanuzzi L, Shields J. Retina-Vitreous- Macula W.B. Saunders Co.. 1999:316- 29.
- Aksoy Y, Çolakoglu K, Kar T, Sevinc MK, Eyi YE. Choroidal Thickness Is Affected by More Factors Than Estimated. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014;55(3):1311.
- Al-Lawati JA, “Diabetes mellitus: A local and global public health emergency!” Oman Medical Journal, vol. 32, no. 3, 2017. 177–179 p.
- Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:3907–3913.
- American Diabetes Association, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes, *Diabetes care*, 2018, 41.Supplement 1: S13-S27.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(1):20-28.
- American Diabetes Association. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1): 99-111.
- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-39.
- Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):610–614.
- Awa Wendy L., et al. Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120183 patients from the German/Austrian DPV database. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167.2: 245.
- Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123:2352–2367.

- Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SG, Srinivasan P, Chidambara L, Yadav NK, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:OCT519–OCT525.
- Bhardwaj S, Tsui E, Zahid S, Young E, Mehta N, Agemy S, et al. Value of fractal analysis of optical coherence tomography angiography in various stages of diabetic retinopathy. *Retina.* 2018;38:1816–1823.
- Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* 2017;7:42201.
- Cao J, McLeod S, Merges CA, Luttj G. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:589–97.
- Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2017;54(7):695–702.
- Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G, Velotti N, de Crecchio G. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:e36–e42.
- Chen Q, Ma Q, Wu C, Tan F, Chen F, Wu Q, et al. Macular vascular fractal dimension in the deep capillary layer as an early indicator of microvascular loss for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:3785–3794.
- Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol.* 2009;175:2676–85.
- Choi W, Waheed NK, Moulton EM, Adhi M, Lee B, De Carlo T, et al. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina.* 2017;37:11–21.

- Christenbury JG, Klufas MA, Sauer TC, Sarraf D. OCT Angiography of Paracentral Acute Middle Maculopathy Associated With Central Retinal Artery Occlusion and Deep Capillary Ischemia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(5):579-581.
- Chui TY, VanNasdale DA, Elsner AE, Burns SA. The association between the foveal avascular zone and retinal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6870–6877.
- Cogan DG, Toussaint D, and Kuwabara T. Retinal vascular patterns, Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:366-78.
- Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT211–OCT223.
- Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A TR. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2384-91
- De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumal CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS WN. Detection of microvascular changes 88 in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2364-70.
- De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1(5).
- Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:873–879.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*, 2015. 64.2: 631-642.

- Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:190–196.
- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12:346–54.
- Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, Beringer J, Dubra A, Carroll J. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(3):1628–1636.
- Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:370–376.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1; Photocoagulation For Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology.* 1985;103:1796-1806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology.* 1991; 98(5), 823-833.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification ETDRS report number 10. *Ophthalmology.* 1991; 98(5):786-806
- Esmaelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5311- 16.
- Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:552–63.
- Falavarjani KG, Iafe NA, Velez FG, Schwartz SD, Sadda SR, Sarraf D, et al. Optical coherence tomography angiography of the fovea in children born preterm. *Retina.* 2017;37:2289–2294.

- Falavarjani KG, Khadamy J, Amirkourjani F, Safi H, Modarres M. Macular thickness measurement in clinically significant macular edema before and after meal. *J Curr Ophthalmol*. 2015;27:125–128.
- Falavarjani KG, Sarraf D, Tsui I. Optical coherence tomography angiography of the macula in adults with a history of preterm birth. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:122–125.
- Fong DS, Ferris FL, Davis MD, Chew EY; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Causes of severe visual loss in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study: ETDRS report no. 24. *American Journal of Ophthalmology*. 1999;127(2):137-141
- Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:1051–1058.
- Friendwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1950;33:1199.
- Fukushima I, McLeod DS, Luttly GA. Intrachoroidal microvascular abnormality: a previously unrecognized form of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:473–87.
- Golebiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One* 2017;12(10): 0186479.
- Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, Cazet-Supervielle A, Benoudis L, Boissonnot M, et al. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6427.
- Grant M, Russel B, Fitzgerald C, et al. Insulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes*. 1986;35(4):416-20.
- Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(11):5106-15.

- Hasanreisoglu B, Özdek Ş. Proliferatif Diabetik Retinopatinin Cerrahi Tedavisindeki Son Gelişmeler. *Journal of Retina Vitreous*. 2004; 12:249-54.
- Hayward L M, Burden M L, Burden A C, Blackledge H, Raymond N T, Botha J L, Chang Y F. What is the prevalence of visual impairment in the general and diabetic populations: are there ethnic and gender differences?. *Diabetic medicine*. 2002; 19(1): 27-34.
- Hee M, Puliafito C, Duker J et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105:360–70.
- Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy: light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985;92:512-22.
- Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134(4):367-73.
- Hwang TS, Zhang M, Bhavsar K, Zhang X, Campbell JP, Lin P, et al. Visualization of 3 distinct retinal plexuses by projection-resolved optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1411–1419
- Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: Quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5780–5787.
- Ido Y, Chang K C, Lejeune W S, Bjercke R J, Reiser K M, Williamson J R, Tilton R G. Vascular dysfunction induced by AGE is mediated by VEGF via mechanisms involving reactive oxygen species, guanylate cyclase, and protein kinase C. *Microcirculation*. 2001;8(4):251-263.
- Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, Ozalkak S, Doguizi S, Aycan Z. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *American journal of ophthalmology*. 2019;207:37-44.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6. Baskı; 2013.
- Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, Flaxel CJ, Lauer AK, Wilson DJ, Hornegger J, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative optical coherence

- tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):E2395-2402.
- Jia Y, Tan O, Tokayer J et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-4725.
- Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr*. 2001;131:354-60.
- Kaizu Y, Nakao S, Yoshida S, Hayami T, Arima M, Yamaguchi M, et al. Optical coherence tomography angiography reveals spatial bias of macular capillary dropout in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:4889–4897.
- Kajiwara A, Miyagawa H, Saruwatari J, Kita A, Sakata M, Kawata Y, Nakagawa K. Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a clinic-based retrospective longitudinal study. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(3), e7-e10.
- Kanski JJ, Bowling B. Akkiz Makula Hastalıkları. Akova YA (Editör). *Klinik Oftalmoloji Sistematik Yaklaşım*. 7. Baskı, Ankara:Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 601-608.
- Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*; 7. Baskı.Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. p 534– 50.
- Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH, et al. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT362–OCT370.
- Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, et al. Noninvasive imaging of the foveal avascular zone with high-speed, phase-variance optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:85–92.
- Kim J, Ai E. Kim JW, Ai E. Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW editors. *Vitreoretinal disease, The Essentials*, New York. 1999:133-159.
- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-5.

- Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):520-6
- Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112:1217-28.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: The Long-term Incidence of Macular Edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16
- La Mantia A, Kurt RA, Mejer S, Egan CA, Tufail A, Keane PA SD. comparing fundus fluorescein angiography and swept-source optical coherence tomography angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retina*. 2019 May;39(5):926-93.
- Laatikainen L, Larinkari J. Capillary-free area of the fovea with advancing age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16:1154–1157.
- Laatikainen L, Larinkari J, Teramo K, Ravid KO: Occurrence and prognostic significance of retinopathy in diabetic retinopathy in diabetic pregnancy. *Metab Pediatr Ophthalmol*. 1980;4:191- 195
- Lee D H, Yi H C, Bae S H, Cho J H, Choi S W, Kim H. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLOS ONE*. 2018;13(8), e0202103.
- Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8438-41.
- Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR PCC. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(4): 615-8.
- Lutty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151:707–14.
- Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T YY. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006;14(17):7821-7840.

- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(5):811-5.
- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-5. 74
- Mihmanlı V, Mihmanlı M . Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015; 31: 17- 22.
- Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(11):2883-92.
- Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, Uji A, Yoshitake S, Fujimoto M, et al. Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2016;6:29064.
- Mo S, Krawitz B, Efstathiadis E, Geyman L, Weitz R, Chui TY, et al. Imaging foveal microvasculature: optical coherence tomography angiography versus adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT130-40
- Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes care*. 2012;35(11):2201-6.
- Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013 Sep-Oct; 58 .5: 387-429.
- Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy, *Ophthalmology*. 1989;91:1440-46.
- Mwanza J-C, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography imaging for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):121-129.
- Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*. 2001;276(47):43748-55.

- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.
- Novotny HR AD. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*; 1961. 24: p. 82-6.
- Özdemir Hakan EC. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Optik Koherens Tomografi bulguları, Review, *Güncel Retina*. 2018; 2(2):138-142.
- Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. *Retina*. 2016;36:2039–2050.
- Pradeepa R, Anitha B, Mohan V, Ganesan A, Rema M. Risk factors for diabetic retinopathy in a South Indian type 2 diabetic population the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study 4. *Diabetic Medicine*. 2008; 25(5): 536-542.
- Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6017–24.
- Rahimy E, Sarraf D, Dollin ML, Pitcher JD, Ho AC. Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2):372-380.
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(6):2857-64.
- Rayess N, Rahimy E, Ying G-S, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(1):85–91.
- Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012; 32(3):563–68.

- Samara WA, Say EA, Khoo CT, et al. Correlation of fovea avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2188–95.
- Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Sampson DD CF. Axial Length Variation Impacts on Superficial Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jun 1;58(7):3065-3072.
- Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(6):467-74.
- Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:129–138.
- Schaal KB, Munk MR, Wyssmueller I, Berger LE, Zinkernagel MS WS. Vascular abnormalities in diabetic retinopathy assessed with swept-source optical coherence tomography angiography widefield imaging. *Retina*. 2019 Jan;39(1)79-87.
- Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, et al. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240:436–42.
- Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C CM, Al. E. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:62-68.
- Spaide R, Koizumi H, Pozzoni M. Enhanced depth imaging spectral- 50 domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:496–500.
- Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1): 45-50.
- Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2

- diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006;49(8):1761-9.
- Su Z, Ye P, Teng Y, Zhang L, Shu X. Adverse reaction in patients with drug allergy history after simultaneous intravenous fundus fluorescein angiography and indocyanine green angiography. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(4):410-413.
- Sun W, Oates PJ, Coutcher JB, Gerhardinger C, Lorenzi M. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2006;55(10):2757–62.
- Sunnes JS. The pregnant woman's eye. *Survey of ophthalmology*. 1988;32.4: 219-238.
- Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2377–2383.
- Tang FY, Ng DS, Lam A, Luk F, Wong R, Chan C, et al. Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2017;7:25
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733-49.
- The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-independent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1995 Jan;113(1):36-51.
- Ting DS, Tan GS, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:306–312.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
- Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina*. 2011;31(2):332-5

- Varma R, Macias G L, Torres M, Klein R, Peña F Y, Azen S P. Los Angeles Latino Eye Study Group. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2007; 114(7):1332-1340.
- Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008081.
- Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017; 39: 435–445.
- Wang, H., Tao, Y. Choroidal structural changes correlate with severity of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19:186.
- Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):175-80.
- Weinberger D, Kramer M, Priel E, et al. Indocyanine green angiographic findings in non proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:238–47.
- Wylegala A, Teper S, Dobrowolski D, Wylegala E. Optical coherence angiography: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e4907.
- Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, Zang E. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986; 93 (5): 611-617.
- Yolcu U, Çağiltay E, Toyran S, et al. Choroidal and macular thickness changes in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Postgraduate Medicine*. 2016;128(8):755-60.
- Yu S, Lu J, Cao D, Liu R, Liu B, Li T, et al. The role of optical coherence tomography angiography in fundus vascular abnormalities. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:107.
- Zahid S, Dolz-Marco R, Freund KB, Balaratnasingam C, Dansingani K, Gilani F, et al. Fractal dimensional analysis of optical coherence tomography angiography in eyes with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:4940–4947.

Zhang X, Saaddine J B, Chou C F, Cotch M F, Cheng Y J, Geiss L S, Klein R. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *Jama*. 2010;304(6):649-656.

