

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNAL
İSKEMİNİN FUNDUS FLORESEİN ANJİYOGRAFI VE
OPTİK KOHERANS TOMOGRAFI ANJİYOGRAFI
BULGULARININ YAPAY ZEKA YARDIMIYLA
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Fatma Tuğba BULANIK

TRABZON – 2024

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DIYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNAL
İSKEMİNİN FUNDUS FLORESEİN ANJİYOGRAFI VE
OPTİK KOHERANS TOMOGRAFI ANJİYOGRAFI
BULGULARININ YAPAY ZEKA YARDIMIYLA
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Fatma Tuğba BULANIK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hidayet ERDÖL

TRABZON – 2024

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde ilgi, destek ve değerli zamanlarını esirgemeyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, sayın hocalarım Prof. Dr. Hidayet Erdöl ve Dr. Öğr. Üyesi Uğur Şevik'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Adem Türk, Doç. Dr. Murat Günay, Doç. Dr. Dilek Uzlu ve Dr. Öğr. Üyesi Büşra Köse'ye,

Cerrahi olarak yetişmemde bana büyük katkıları olan Uzm. Dr. Bedirhan Onuş, Uzm. Dr. Tuğçe Aydın, Uzm. Dr. Uğur Yılmaz, Uzm. Dr. Hatice Töp ve Uzm. Dr. Yasin Yaşar'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline,

Bugünlere gelebilmemi sağlayan, sevgi ve desteğini hiç eksik etmeyen, desteklerini her an hissettiğim canım annem Figen Taşdemir, canım babam Mehmet Taşdemir, Kayra'm ve İsa'ma,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü desteği benden esirgemeyen, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve tez hazırlama sürecimde en büyük fedakarlığı yapan değerli eşim, Ömer Berk Bulanık'a,

Teşekkür ederim...

Dr. Fatma Tuğba BULANIK

Trabzon, 2024

ÖZET

Diyabetik Retinopatili Hastalarda Retinal İskeminin Fundus Floresein Anjiyografi ve Optik Koherans Tomografi Anjiyografi Bulgularının Yapay Zeka Yardımıyla Karşılaştırılması

Amaç: Diyabetik retinopati (DR) hastalarında fundus floresein anjiyografi (FFA) ile belirlenen anevrizma alanlarına karşılık gelen optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) görüntülerindeki iskemi varlığını değerlendirmek, yüzeysel ve derin kapiller pleksuslar arasında farklılık olup olmadığını karşılaştırmak ve anevrizma gelişimi ile iskemi arasındaki ilişkiyi araştırmak, FFA ve OKTA gibi gelişmiş retina görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesinde yapay zeka (YZ) teknolojilerinin kullanımı, bu görüntülerin analizini daha hızlı, doğru ve verimli hale getirerek, göz hastalıklarının teşhis ve tedavisinde önemli avantajlar sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde Mart 2023 ile Eylül 2023 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısı ile FFA ve OKTA çekilen olgular dahil edildi. Yaş aralığı çalışma grubu ile uyumlu olan, detaylı muayene ve tetkikler sonrasında herhangi bir patoloji saptanmayan hastalar ise çalışmanın kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların verileri geriye dönük olarak incelenerek Solix OKT/OKTA (Optovue Inc, Fremont, CA, USA) cihazında 6*6 mm²'lik OKT-Anjiyografi görüntüleri ve Optos (California, Optos plc, UK) fundus ve floresein anjiyografi görüntüleri kaydedildi. OKTA'da 6*6 mm²'lik foveal ve parafoveal bölgelerde yüzeysel ve derin kapiller pleksustaki toplam damar yoğunlukları ve aynı bölgenin 9 eş parçaya bölünmüş alanlarındaki damar yoğunlukları yazılım tarafından otomatik ölçüldü. Aynı cihazda FAZ alanı, foveal ve parafoveal koryokapiller bölgelerdeki damar yoğunluğu yazılım tarafından otomatik olarak ölçüldü. OKTA'daki 6*6 mm²'lik alan, FFA görüntülerindeki aynı alanın üzerine yazılım kullanılarak bire bir yerleştirildi. FFA'daki iskemik alanlar tek araştırmacı tarafından manuel olarak işaretlendi ve Optos cihazının kendi yazılımı ile alan boyutları belirlendi. OKTA da 9 alana bölünen birimlerde anevrizma sayıları FFA da sayıldı.

FFA'daki iskemik alanlar ile OKTA'da hem yüzeyel ve hem de derin pleksustaki damar yoğunluğu istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca anevrizma bulunan alanlardaki damar yoğunlukları ile anevrizma arasındaki korelasyonlar ve anevrizma olan ve olmayan alanlardaki damar yoğunlukları karşılaştırıldı. Görüntü füzyon tekniklerinden affine transform, FFA ve OKTA görüntülerinin tam geometrik olarak FFA üzerine hizalanmasını ve birleştirilmesini sağlamak için kullanıldı.

Bulgular: Diyabetik retinopatisi olan hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda YKP ve DKP'de hem totalde hem de 9 alt bölgede foveal ve parafoveal damar dansitelerinin daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). DR grubunda süperonazal ve inferonazal harici alanlardaki damar yoğunluğu DKP'de, YKP'den büyüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Süperonazal ve inferonazalde DKP anlamlı olarak azalmıştı. Foveal avasküler alan (FAZ), DR grubunda normal gruba göre genişlemiş olmakla birlikte istatistiksel fark izlenmedi. Ancak koryokapiller akım alanı ($p=0.000$), DR grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi. FFA ile ölçülen anevrizma olan ve olmayan iskemik alan genişliği karşılaştırıldığında anevrizma olan alandaki iskemi anlamlı olarak daha fazlaydı. Anevrizma sayısı ile iskemi genişliği arasında güçlü pozitif korelasyon vardı. İskemi alanı ile FAZ alanı arasında pozitif korelasyon, DKP ve YKP'deki damar yoğunluğu arasında negatif korelasyon, FAZ alanı ile DKP ve YKP arasında negatif korelasyon vardı. Anevrizma sayısı ile DKP ve YKP damar yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve DM süresi ile iskemi alanı, anevrizma sayısı, FAZ alanı, DKP ve YKP damar yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Yapay zeka, affine transform parametrelerinin otomatik olarak ayarlanmasında kullanılmıştır. Bu sayede YZ, OKTA tabakalarından en net damar yapısının görülebildiği YKP'ye uygulandıktan sonra DKP'de, dış retinada, koryokapillariste damar yapısı görünmese bile otomatik olarak aynı füzyon işleminin yapılmasını sağladı.

Tartışma ve Sonuç: Diyabetik retinopatide artan iskemi ile yüzeyel ve derin pleksustaki damar dansiteleri, koryokapillaristeki akım alanı ve FAZ alanı da etkilenmektedir. Ayrıca derin kapiller pleksustaki süperonazal ve inferonazal bölge yüzeyel pleksusa göre daha fazla azalmıştır. Anevrizma olan alandaki iskemi, anevrizma olmayan alandaki iskemiye göre daha fazladır. Sonuçlarımıza göre OKTA

ve FFA diyabetik gözlerde DR takibinde rutin olarak kullanılabilir. FFA ve OKTA'daki farklı damar tabakaları, yapay zeka ile sadece YKP'nin FFA üzerine transform yapılabilir ve bu sayede DKP'de, dış retinada ve koryokapiller tabaka gibi daha derin tabakalarda damar yapısı görünmese bile otomatik olarak füzyon işlemi yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Affine Transformasyon, Anevrizma, Derin Kapiller Pleksus, Diyabetik Retinopati, FAZ Alanı, İskemi, Sızıntı, OKTA, Yüzeyel Kapiller Pleksus, Koryokapiller Akım Alanı, Yapay Zeka



ABSTRACT

Comparison of Fundus Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography Findings of Retinal Ischemia with the Assistance of Artificial Intelligence in Patients with Diabetic Retinopathy

Purpose: The aim of the study is to evaluate the presence of ischemia in optical coherence tomography angiography (OCTA) images corresponding to the aneurysm areas determined in fundus fluorescein angiography (FFA) in diabetic retinopathy (DR) patients, to compare whether there are differences between superficial and deep capillary plexuses, and to investigate the relationship between aneurysm development and ischemia, to provide significant advantages in diagnosis and treatment by making analyzes faster, more accurate and more efficient with the use of artificial intelligence (AI) technologies in the evaluation of advanced retinal imaging methods such as FFA and OCTA.

Materials and Methods: In this study, cases who underwent FFA and OCTA with the diagnosis of diabetic retinopathy at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Retina Unit between March 2023 and September 2023 were included. Patients whose age range was compatible with the study group and in whom no pathology was detected after detailed examinations and tests were included in the control group of the study. The data of all patients included in the study were examined retrospectively and 6*6 mm² OCT-Angiography images were obtained on the Solix OCT/OCTA (Optovue Inc, Freemont, CA, USA) device and fundus and fluorescein angiography on the Optos (California, Optos plc, UK) device. In OCTA images, total vessel densities in the superficial and deep capillary plexuses in the foveal and parafoveal regions of 6*6 mm² and grid-based vessel densities in the areas of the same region divided into 9 equal parts were automatically measured by the software of the device. In the same device, the FAZ area and the vessel density in the foveal and parafoveal choriocapillary regions were also automatically measured by the software of the device. The 6*6 mm² area in the OCTA image was placed exactly over the same area in the FFA images using software. Ischemic areas in FFA were marked manually by a single researcher, and

area dimensions were determined with the software of the Optos device. The number of aneurysms in the units divided into 9 areas in OCTA was counted in FFA images. The ischemic areas in FFA and the vascular density in both superficial and deep plexuses in OCTA were statistically compared. In addition, correlations between vessel densities in areas with aneurysms and the number of aneurysms, and vessel densities in people with and without aneurysms were compared. Affine transform technique which is one of the image fusion techniques, was used to ensure that FFA and OCTA images were geometrically aligned and merged onto FFA images.

Results: When we compared patients with diabetic retinopathy with the control group, it was observed that foveal and parafoveal vascular densities were lower in SCP and DCP both in total and in 9 subregions ($p < 0,05$). In the DR group, vessel density in areas other than superonasal and inferonasal was greater in DCP than in SCP and there was a statistically significant difference ($p < 0,05$). DCP vessel density was significantly smaller in superonasal and inferonasal areas. Although the foveal avascular zone (FAZ, $p = 0.464$) was enlarged in the DR group compared to the control group, no statistical difference was observed. However, the flow area ($p = 0.000$) was significantly lower in the DR group. When the ischemic area with and without aneurysm measured by FFA was compared, ischemia in the area with aneurysm was significantly greater. There was a strong positive correlation between the number of aneurysms and the extent of ischemia. There was a positive correlation between ischemic area and FAZ area, a negative correlation between vessel density in DCP and SCP, and a negative correlation between FAZ area and DCP and SCP. No significant correlation was found between the number of aneurysms and DCP and SCP vessel density. No significant correlation was found between the age, gender and duration of DM of the patients and the ischemic area, number of aneurysms, FAZ area, DCP and SCP vascular density. Artificial intelligence has been used to automatically adjust affine transform parameters. In this way, after being applied to SCP, where the clearest vascular structure can be seen from the OCTA layers, it automatically enabled the same fusion process to be performed in the DCP, outer retina, and choriocapillaris, even if the vascular structure was not visible.

Discussion and Conclusion: With increasing ischemia in diabetic retinopathy, vascular densities in the superficial and deep plexuses, flow in the choriocapillaris

and the FAZ area are also affected. Additionally, the superonasal and inferonasal regions in the deep capillary plexus decreased more than the superficial plexus. Ischemia in the area with aneurysm is higher than ischemia in the area without aneurysm. According to our results, OCTA and FFA can be used routinely in monitoring DR in diabetic eyes. Different vascular layers in FFA and OCTA are automatically fused by only transforming the SCP with the help of artificial intelligence, even if the deeper vascular structure is not visible.

Key words: Affine Transformation, Aneurysm, Deep Capillary Plexus, Diabetic Retinopathy, FAZ Area, Ischemia, Leakage, OCTA, Superficial Capillary Plexus, Choriocapillary Flow Area, Artificial Intelligence



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi	3
2.1.1. Retina Embriyolojisi	3
2.1.2. Retina Histolojisi	3
2.1.3. Retina Anatomisi	5
2.2. Retina Kan Dolaşımı	6
2.3. Diyabetik Retinopati	8
2.3.1. Epidemiyoloji	8
2.3.2. Etiyoloji	8
2.3.3. Patofizyoloji	9
2.3.4. Sınıflandırma	9
2.4. Diyabetik Retinopati Tanısında Kullanılan Yöntemler	11
2.4.1. Dilate Fundus Muayenesi	11
2.4.2. Ultrasonografi	11
2.4.3. Renkli Fundus Fotoğrafı	11
2.4.4. Fundus Floresein Anjiyografi	11
2.4.5. Optik Koherens Tomografi	13
2.4.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	14
2.5. Diyabetik Retinopati Tedavisi	15
2.5.1. Sistemik Tedavi	15
2.5.2. Oküler Tedavi	15

2.6.Yapay Zeka	16
2.6.1. Yapay Zeka Öğrenme Algoritmaları.....	16
2.6.2. Oftalmolojide Yapay Zeka.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR.....	55



KISATMALAR DİZİNİ

DLM	Dış Limitan Membran
DKP	Derin Kapiller Pleksus
YKP	Yüzeyel Kapiller Pleksus
DMÖ	Diyabetik Maküler Ödem
DPT	Dış Pleksiform Tabaka
DR	Diyabetik Retinopati
ERM	Epiretinal Membran
DY	Damar Yoğunluğu
EZ	Elipsoid Zon
ETDRS	Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
mm	Milimetre
mm²	Milimetre Kare
nm	Nanometre
Da	Dalton
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FFA	Floresein Anjiyografi
GHT	Ganglion Hücre Tabakası
İRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anormallik
İPT	İç Pleksiform Tabaka
HbA1c	Hemoglobin A1c
ANTI-VEGF	Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
İLM	İç Limitan Membran
İNT	İç Nükleer Tabaka
İPT	İç Pleksiform Tabaka
NPDR	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OKT	Optik Koherens Tomografi
OKTA	Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
NPDR	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

RPE	Retina Pigment Epiteli
RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PRP	Panretinal Lazer Fotokoagülasyon
KNP	Kapiller Non-Perfüzyon
KAMÖ	Klinik Anlamlı Maküler Ödem
DMİ	Diyabetik Maküler İskemi
YZ	Yapay Zeka



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Makülanın topografik anatomisi	6
Şekil 2.	Retina vasküler pleksusların bağlantısı ve konfigürasyonunun üç boyutlu çizimi	7
Şekil 3.	OKTA ızgara temelli yüzeyel kapiller pleksustaki ve derin kapiller pleksustaki damar dansitesi sol göz.....	19
Şekil 4.	Alt bölge analizlerinin temsili sol göz.....	19
Şekil 5.	OKTA ızgara temelli yüzeyel kapiller pleksustaki ve derin kapiller pleksustaki damar dansitesi sağ göz.....	19
Şekil 6.	Alt bölge analizlerinin temsili sağ göz	20
Şekil 7.	Foveal Avasküler Zon	20
Şekil 8.	Foveal ve parafoveal koryokapiller bölgelerdeki 40,960 mm ² 'lik alandaki akım alanı.....	20
Şekil 9.	Affine transform annotation aracı	21
Şekil 10.	FFA ve OKTA katmanları ve füzyon sonuçları	22
Şekil 11.	FFA görüntüsü üzerinde OKTA'daki 6x6 mm ² 'lik alanın işaretlemesi, mikroanevrizmaların görünümü ve iskemik alanların işaretlenmesi	24
Şekil 12.	FFA ve OKTA katmanları ve füzyon sonuçları.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Kontrol grubu ve vaka grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	26
Tablo 2.	Kontrol ve vaka grupları OCTA YKP %DY değerleri.....	26
Tablo 3.	OKTA’da ızgara bölgelerine uyan alanlarda vaka grubunda sağ ve sol gözlerin tüm alan ve 9 alt grup karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.	Vaka grubunda OKTA’da alt bölge analizine göre 9 bölgedeki YKP %DY değerlerinin korelasyon analizi	28
Tablo 5.	Kontrol ve vaka grupları OKTA DKP %DY değerleri ve grupların birbirleriyle karşılaştırılması	29
Tablo 6.	OKTA’da sağ ve sol gözlerdeki total ve alt bölgelerde OKTA DKP %DY’nin karşılaştırılması	29
Tablo 7.	Vaka grubunda alt bölge analizine göre 9 bölgedeki DKP %DY değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılması	31
Tablo 8.	Kontrol grubu ve vaka grubunun faz alanı ve akım alanı karşılaştırılması	31
Tablo 9.	Faz alanı ile YKP ve DKP %DY’nin korelasyonunu gösteren tablo	32
Tablo 10.	Total alan ve alt alanların kontrol grubunda ve hasta grubunda karşılaştırılması	32
Tablo 11.	Hasta grubunda ölçülen iskemi alanı, total anevrizma sayısı ve alt bölgelere denk düşen alanlardaki anevrizma sayıları.....	33
Tablo 12.	Hasta grubunda ölçülen anevrizmanın eşlik ettiği iskemik alan ve anevrizmasız iskemik alanlar ve birbirleriyle karşılaştırmaları	34
Tablo 13.	Vaka grubunda alt bölge analizine göre 9 bölgedeki anevrizma sayılarının birbirleriyle karşılaştırılması.....	35
Tablo 14.	Hasta grubunda ızgara modeline göre 9 bölgedeki anevrizma sayılarının birbirleriyle karşılaştırılması.....	36
Tablo 15.	Cinsiyet ve DM süresi ile FFA’daki iskemi alan, FFA’da anevrizma sayısı, FAZ alanı, YKP ve DKP arasındaki korelasyon	36
Tablo 16.	Vaka grubunda yaş, FFA’daki iskemi, FFA’da anevrizma sayısı, FAZ alanı, YKP ve DKP arasındaki korelasyon.....	31
Tablo 17.	Alt bölge analizinde de bölgelere düşen anevrizma sayısı ile yüzeyel ve derin pleksus damar yoğunluğu	38

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Diyabetik hastaların diyabet süresine göre 9 alt alanda derin damar yoğunluğu dağılımı	37
Grafik 2. Diyabetik hastaların diyabet süresine göre 9 alt alanda yüzeyel damar yoğunluğu dağılımı	38
Grafik 3. Diyabetik hastaların diyabet süresine göre yüzeyel ve derin damar yoğunluğu dağılımı	38



1. GİRİŞ

Diyabet birçok gelişmiş ülkede görme kaybının önde gelen nedenidir. Gözü birçok yönden etkilemesine rağmen en yaygın ve ciddi oküler komplikasyonu diyabetik retinopatidir. 246 milyon diyabetli kişinin yaklaşık 85 milyonunda diyabetik retinopati belirtileri vardır. Diyabetik retinopatili (DR) olan hastaların üçte birinde ciddi retinopati veya maküler ödem olarak tanımlanan, görmeyi tehdit eden retinopati olabilir.

Klinik olarak diyabetik retinopati, diyabetli bir bireyde tipik retinal mikrovasküler bulguların varlığı olarak tanımlanır.

Görme kaybı makulopatiden veya retinanın ve irisin neovaskülarizasyonundan kaynaklanabilir. Klinik değerlendirmede oküler belirtileri tespit etmek ve görmeyi tehdit eden hastalığa ilerleme olasılığını belirlemek amaçlanır (1).

Fundus floresein anjiyografi, retinanın vasküler değişikliklerinin belirlenmesinde ve hastalıklarının tanısında vazgeçilmez bir araç olmuştur. FFA ile retina damarlarından gelişen sızıntı saptanabilmektedir ve DR'deki gözle görülemeyen daha küçük mikrovasküler anormallikler ayırt edilebilmektedir. Bununla birlikte FFA, DR'nin düzenli olarak taranmasında olası yan etkileri nedeniyle uygun değildir.

İntravenöz sodyum floresein uygulamasıyla vakaların ~%5'inde yan etkiler rapor edilmiştir. Yan etkilerin çoğu bulantı, kusma, hapsirme ve kaşıntı gibi hafiftir. Daha nadir vakalarda yan etkiler arasında senkop, lokal doku nekrozu, tromboflebit ve enjeksiyon bölgesinde lokal deri döküntüleri gibi ciddi reaksiyonlar bulunabilir (2).

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi, retina ve koroid damar yapısını üç boyutlu olarak gösterebilen noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. Son zamanlarda OKTA, DR ilerlemesinin takibi sürecinde etkinliğini göstermiş olup, mikrovasküler değişiklikler hakkında FFA'dan daha fazla ayrıntı sağlasa da sızıntıyı göstermemesi OKTA'nın en büyük dezavantajlarından biridir (2-4).

Yapay zekanın (YZ) diyabetik retinopatide uygulanmasının temel amacı, DR'li hastalarda ciddi görme kaybının iki ana nedeni olan proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve diyabetik maküla ödemi (DME) için geçmiş öğrenim bilgilerini

kullanarak hızlı ve detaylı taramaların yapılmasıdır. Diyabetik hastaların DR değişiklikleri açısından taranması ve izlenmesi, körlüğün önlenmesi için etkili bir yöntem olarak bilinmektedir. YZ tabanlı tarama protokolleri, bahsedilen hastalıkların taranması için kabul edilen bir yaklaşımdır (5).

Artık tıpta kaçınılmaz olarak her alanda kullanılmaya başlanan YZ yaklaşımları, hekimlerin en doğru ve hızlı karar verebilmeleri için bir destek sistemi olarak geliştirilmektedir.

Çalışmanın amacı FFA da belirlenen anevrizma alanlarına karşılık gelen OKTA çekimlerindeki iskemi varlığını değerlendirmek ve yüzeysel ve derin kapillerler arasında farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır. Böylece anevrizma gelişimi ile iskemi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca FFA ve OKTA gibi gelişmiş retina görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesinde YZ teknolojilerinin kullanımı, bu görüntülerin analizini daha hızlı, doğru ve verimli hale getirerek, göz hastalıklarının teşhis ve tedavisinde önemli avantajlar sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi

2.1.1. Retina Embriyolojisi

Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyonu ile gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış gömleği retina pigment epitelini, iç gömleği de retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır (6).

2.1.2. Retina Histolojisi

Retina dıştan içe doğru 10 tabakadan oluşmuş olup şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Retina pigment epiteli (RPE): Nöral retina ile koroid arasında uzanan, melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için hayati rol oynar.

RPE'nin en önemli görevleri; dış kan retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır.

Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar (7).

2. Fotoreseptör tabaka: Koni ve basilleri içerir. Işığı nöronal sinyallere dönüştürürler.

3. Dış limitan membran (DLM): Gerçek bir membran değildir. Fotoreseptörler ile Müller hücre uzantılarının arasındaki sıkı bağlantıların kesişme bölgesidir. Difüzyon bariyeridir. Günümüzde 3. kan retina bariyeri olarak da tanımlanmıştır.

4. Dış nükleer tabaka (DNK): Koni ve basil çekirdeklerini içerir.

5. Dış pleksiform tabaka (DPT): Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Fotoresptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arasındaki sinapsları içerir (8).

6. İç nükleer tabaka (İNT): Bipolar hücrelerinin, müller hücrelerinin, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir (6).

7. İç pleksiform tabaka (İPT): Bipolar-gangliyon hücre, bipolar-amakrin hücre sinapsları yer alır. En dış tabakasına kadar retina arter ile beslenir.

8. Gangliyon hücre tabakası (GHT): Ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Perifer retinadan makülaya doğru kalınlığı artarken foveaya doğru tekrar azalır ve foveolada tamamen kaybolur (8).

9. Sinir lifi tabakası (RSLT): Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur.

10. İç limitan membran (İLM): Gerçek bir membrandır (Periyodik Asit Schiff pozitif bazal membran). Ora serratada sarı-beyaz spotlar olarak göz ile görünebilir (Gunn noktaları). Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur (8).

Glial Hücreler: Retinanın destek hücreleridir. Nöronlara uyarı iletimi, bariyer, beslenme ve yalıtım fonksiyonlarını sağlarlar. Nöral hasarda rejenerasyonda aktif rol oynarlar (9).

Retinadaki glial hücreler makroglialar ve mikroglialar olarak iki gruptur (10). Makroglial hücreler nöral krestten köken almakta olup Müller hücreleri (radyal gliositler) ve astrositler bu grupta bulunur. Mikroglial hücreler ise vasküler endotel hücreleri ve perisitler gibi mezoderminden köken almaktadır.

Müller hücreleri retinadaki en büyük hücreler olup dış limitan membrandan iç limitan membrana uzanır. Sitoplazmik uzantıları ile nöronlar arasındaki sinaptik bölgeler, büyük damar yapılarının adventisyalardaki boşluklar, ganglion hücrelerinin akson ve dendritleri arasındaki küçük potansiyel boşluklar hariç tüm retinal nöron gövdelerini ve uzantılarını sararak tüm hücre içi boşlukları doldururlar (11). Müller hücrelerinin bazal uzantıları tarafından da İLM'nin lamina lusida tabakasını, sıkı bağlantıları ise DLM'yi oluşturur (12,13).

Astrositler retinada vasküler yapılar ve nöronlar arasında yaygın olarak bulunmaktadır. Astrositlerin dış nükleer tabakada, dış pleksiform tabakada, ora

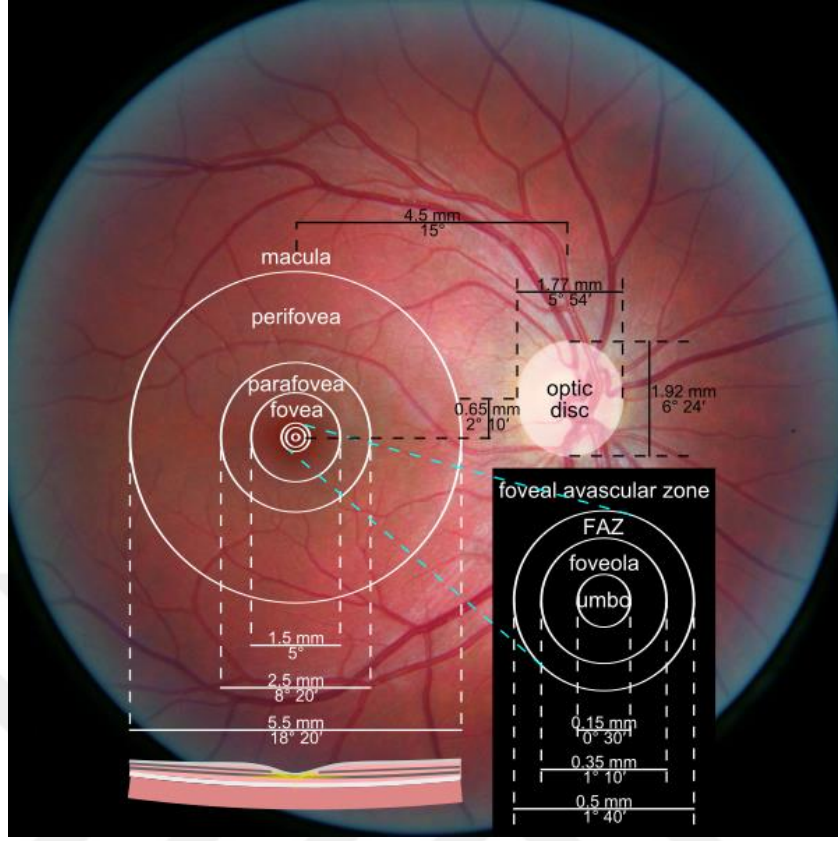
serrata yakınlarında ve foveal avasküler zonda bulunmaması nedeniyle retinanın sadece vasküler yapı içeren bölümleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14–16).

2.1.3. Retina Anatomisi

Retinanın merkezi olan maküla, yaklaşık 5,5 mm çapındadır ve optik sinir başı ile temporal vasküler arkadlar arasındaki alandır. Histolojik incelemede bu alan, retinadaki tüm ganglion hücrelerinin yarısını oluşturan 2 veya daha fazla ganglion hücre tabakası içerir. Oksijenli karotenoidler, özellikle lutein ve zeaksantin, merkezi makülada birikir ve makülanın sarı rengine katkıda bulunur.

Makülanın fovea sentralis olarak adlandırılan merkezi 1,5 mm'lik kısmı, yüksek uzaysal keskinlik ve renkli görme için uzmanlaşmıştır. Foveola, fovea merkezinde konilerin ince, uzun ve yoğun bir şekilde bulunduğu 0,35 mm çapında bir bölgedir. Foveola'nın tam merkezindeki çapı 150-200 µm olan küçük bir çöküntü ise umbodur. Fovea içinde retina damarlarından yoksun bir bölge olan, foveal avasküler bölge (FAZ) bulunur. FAZ'ın çapı 250 ila 600 µm veya daha fazladır. FAZ'ın geometrik merkezi genellikle makülanın merkezidir ve fiksasyon noktası olarak kullanılır.

Parafovea foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde halka şeklindeki alandır. GHK, İNT ve DPT en kalındır. Parafoveayı çevreleyen, yaklaşık 1,5 mm genişliğindeki alan ise perifoveadır. Böylece umbo, makülanın merkezini, perifoveanın çevresi ise kenarını oluşturur.



Şekil 1. Makülanın topografik anatomisi (17)

Maküla dışı retina, temporal majör vasküler arkadların periferindeki 1.5 mm'lik bir halkadır. Ekvator retinası ekvator etrafındaki, periferik retina ise ekvatorial retinanın önündeki bölgeyi belirtir. Uzak periferde, retina ile pars plana arasındaki sınır ora serrata olarak adlandırılır. Vitre tabanının arka sınırı tipik olarak ora serrata ile gözün ekvatoru arasındadır.

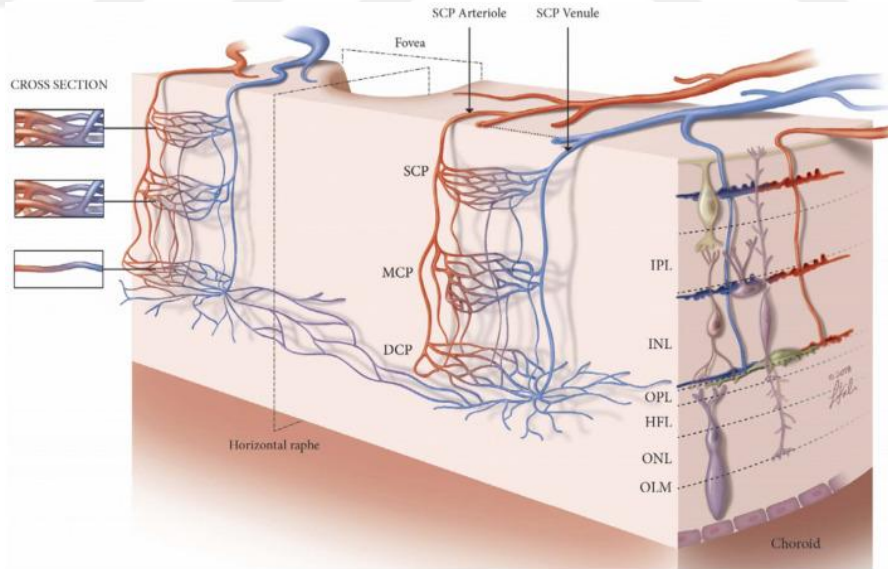
Dentat prosesler retinanın anterior olarak pars plana doğru uzanımdır. Orabayları, pars plananın posterior olarak retinaya doğru uzantılarıdır. Meridional kıvrım, retina dokusunun pars planaya doğru uzanan radyal yönelimli, belirgin kalınlaşmasıdır (7).

2.2 Retina Kan Dolaşımı

Retina, vücuttaki birim doku ağırlığı başına en fazla oksijen tüketen dokudur. Metabolik dolaşımı sağlamak için iki kaynaktan beslenir. Posterior siliyer arter kaynaklı koroid dolaşımından DPT, DNT, fotoreseptörler ve RPE'den oluşan

retinanın dış 1/3'ü beslenir. Retinanın iç 2/3 kısmının beslenmesi ise santral retinal arter ile olur. Santral retinal arter oftalmik arterin ilk dalıdır. Santral retinal arter disk içinde veya hemen üzerinde süperior ve inferior dallarına ayrılır (18).

Retina arterleri anatomik olarak uç arter olup anastomoz yapmazlar. Retinal damarlar kapillerler birbirine ile bağlıdır. Arter dalları sinir lifi katında İLM'ye yakın seyir göstermektedirler. Yalnızca prekapiller arteriyoller İPT'ye kadar uzanır. Arteriyoller arasında da anastomoz yoktur ve yaygın bir kapiller ağ oluşturmaktadırlar. Kapillerlerin duvarları deliksiz endotel hücrelerinden oluşur. Endotel bazal membranının altında bulunan perisit hücreleri kasılma özellikleriyle retinal dolaşımın otoregülasyonunda görev alır. Kapiller pleksuslar, arteriyoller ve venüller arasında meydana gelir. Derin kapillerler pleksus (DKP) İNT'de, yüzeyel kapillerler pleksus (YKP) ise RSLT ve GHT arasında yer almaktadır. Kapiller ağların en yoğun olduğu alan maküla olup, foveada damar yapısı izlenmez. 250-350 µm genişliğindeki bu alan FAZ olarak adlandırılır. Santral retinal ven, santral retinal artere eşlik eder. Optik sinirde ven arterin lateralinde seyreder ve kavernöz sinüse ve-veya süperior oftalmik vene drene olur. Retinanın lenf damarı yoktur (19).



Şekil 2: Retina vasküler pleksusların bağlantısı ve konfigürasyonunun üç boyutlu çizimi. (SCP, yüzeyel kapiller pleksus; MCP, orta kapiller pleksus; DCP, derin kapiller pleksus; INL, iç nükleer tabaka; HFL, Henle fiber tabakası; OLM, dış sınırlayıcı membran; ONL, dış nükleer tabaka) (20).

2.3 Diyabetik Retinopati

Diyabetes mellitus enerji metabolizmasının en sık görülen bozukluğudur. Tip 2 diyabet tüm hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Zayıf glisemik kontrol mikrovasküler komplikasyonlar gelişimine zemin hazırlar. Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopatiyi içerir. DR, diyabetin uzun vadeli etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan mikrovasküler bir hastalıktır. Diyabetik retinopati, retinada görmeyi tehdit eden hasara ve sonunda körlüğe yol açabilir (21).

2.3.1 Epidemiyoloji

Birçok ülkede diyabetik retinopati, çalışma çağındaki yetişkinlerde (20-74 yaş) önlenebilir körlüğün en sık nedenidir(1). Her iki cinsiyet ve tüm ırklar etkilenmektedir.

Toplam 35 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde (1980–2008) 22.896 diyabetli kişiden veri sağlanmış olup genel prevalans herhangi bir DR için %34,6, proliferatif DR için %6,96, diyabetik maküla ödemi için %6,81 ve vizyonun etkilendiği diyabetik retinopati için %10,2 bulunmuştur (22).

2.3.2 Etiyoloji

Tip 1 diyabet, pozitif aile geçmişi veya belirli genetik belirteçlere sahip bireylerde daha sık görülür. Aile öyküsü ve genetik de tip 2 diyabet için risk faktörleridir ancak obezite, diyet ve fiziksel hareketsizlik gibi yaşam tarzı faktörleri de gelişiminde rol oynar.

Diyabetik retinopati gelişimi için en önemli risk faktörü hastalığın süresidir. Tip 1 diyabet hastalarında ilk tanıdan sonra yaklaşık 5 yıl kadar retinopati riski yoktur. Tanıdan 10 yıl sonra hastaların %50'sinde, 15 yıl sonra %95'inde bir miktar retinopati görülür.

Tip 2 diyabet hastaları için de süre ile artan risk benzer olup, birçok hastada tanıdan önce asemptomatik, gizli diyabet mevcut olacaktır ve bu nedenle, diyabet tanısı konulduğu anda bile retinopati ile ortaya çıkabilir.

Kan şekeri kontrolünün bir göstergesi olan Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeylerinin %7 veya altında olması ile diyabetik retinopati daha yavaş gelişme ve ilerleme gösterir.

Yaş, diyabetik retinopati gelişiminde risk faktörüdür. Diyabetik retinopati prevalansı ergenlikten sonra artış gösterir. Hastaların %50'sinden fazlasında yirmili yaşların başlarında retinopati gelişecektir (23).

Diyabetik retinopati için diğer risk faktörleri arasında dislipidemi, yüksek BMI, ergenlik, hamilelik ve katarakt ameliyatı yer alır (22).

2.3.3 Patofizyoloji

Diyabetik mikrovasküler hastalığın asıl nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da uzun süre hiperglisemi maruziyeti enflamatuvar oksidatif strese, ilerlemiş glikasyon son ürünlerinde ve protein kinaz C yollarında artışa neden olur. Bu artışa bağlı gelişen endotelial hasar, bazal membran kalınlaşması ve perisit kaybı retinal perfüzyonu ve kapiller dolaşımı bozar. Vasküler anormallikler hem yüzeysel hem de derin retinal kapiller pleksuslarda ortaya çıkar. Ayrıca endotel bariyerinin bozulması serum sızıntısına ve retina ödemeine neden olur. Hastalığın geç evrelerinde iskemik retina dokusu tarafından üretilen göz içi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışına yanıt olarak retina neovaskülarizasyonu gelişir (24).

2.3.4 Sınıflandırma

Diyabetik retinopatinin sınıflandırması intraretinal mikrovasküler değişikliklerin ciddiyetine ve retina neovaskülarizasyonunun varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır. Böylece DR nonproliferatif ve proliferatif olarak iki ana forma ayrılır.

Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR), proliferatif fazdan önce gelen intraretinal mikrovasküler değişikliklerle karakterize edilir.

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR), retinal neovaskülarizasyonun varlığı ile karakterize edilir (25).

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati: DR'nin daha az şiddetli formudur. Hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak kategorilere ayrılabilir (23).

Hafif Nonproliferatif Diyabetik Retinopati: DR'nin erken dönem fundus belirtileri ile karakterizedir. Retina kılcıl damarlarındaki geçirgenlik artışı sonucu oluşur. Nokta tarzında küçük orta düzey intraretinal kanamalar ve sert eksudalar görülür.

Orta Nonproliferatif Diyabetik Retinopati: Daha fazla sert eksuda ve maküla ödemi ile intraretinal kanamanın sayısında ve boyutunda artış mevcuttur. Ek olarak beklenen bulgular:

- Mum alevi şeklinde kanamalar (sinir lifi tabakasında yüzeysel)
- Mikroanevrizmalar (retina kılcal damarlarının sakküler genişlemesi)
- Lipoprotein eksüdasyonu
- Maküla ödemi (DMÖ): Maküla ödemi DR'den kaynaklanan yasal körlüğün en yaygın nedenidir ve diyabetik retinopatinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Diffüz retinal ödem, yoğun kapiller sızıntıdan kaynaklanırken; lokalize ödem, mikroanevrizmalardan ve dilate kapiller segmentlerden fokal sızıntıdan kaynaklanır (26).
- Atılmış pamuk şeklinde yumuşak eksuda
- Venöz genişleme ve boncuklanma
- İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA): düz, intraretinal, düzensiz kan damarı olup 1 kadrandan fazla görülmezler.

Orta dereceli NPDR'de görme kaybı, maküler ödemin veya maküler iskeminin sonucu olabilir. Sıklıkla her iki durum da mevcuttur.

Ağır Nonproliferatif Diyabetik Retinopati: 4 kadranda ağır intraretinal kanama, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, en az 2 kadranda İRMA'nın yanı sıra ödem ve eksuda bu evrenin özellikleridir.

Çok Ağır Nonproliferatif Diyabetik Retinopati: Neovaskülarizasyon (NV) gelişmesinden bir önceki evredir. Ağır NDRP' ye benzer ama lezyon sayısı daha çoktur (23,27)

Proliferatif Retinopati: PDR, retinanın dörtte birinden fazlasının perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen yeni preretinal damarların görüldüğü evredir. Preretinal yeni damarlar retinanın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilse de en sık arka kutupta görülürler. Başlangıçta ince olan fibröz doku, damarların boyutu arttıkça yavaş yavaş gelişir.

• Diskteki yeni damarlar (NVD), optik sinir başının bir disk çapında veya üzerinde neovaskülarizasyonu tanımlar.

• Başka bir yerdeki yeni damarlar (NVE), diskten daha uzaktaki neovaskülarizasyonu tanımlar; uzun süreli ise fibrozis ile ilişkili olabilir.

- İris üzerindeki yeni damarlar (NVI), aynı zamanda rubeozis iridis olarak da bilinir, neovasküler glokoma ilerleme olasılığı yüksektir.

Hafif-Orta PDR: Diskte (NVD) veya diskten daha uzaktaki yeni damarlar (NVE) oluşmuştur fakat yüksek risk kriterlerini karşılamayan evredir.

Yüksek Riskli PDR: Diskte yeni damarlar (NVD) (yaklaşık 1/3 disk alanı),

- Vitreus kanaması olan herhangi bir NVD,
- Vitreus kanaması ile 1/2 disk alanından daha büyük NVE bulunmasıdır.

İlerlemiş Diyabetik Göz Hastalığı: İlerlemiş diyabetik göz hastalığı, tedavinin yetersiz veya başarısız olduğu hastalarda ortaya çıkan, DR'nin görmeyi tehdit eden ciddi bir komplikasyondur.

Klinik özellikler:

- Kanama preretinal (retrohyaloid), intravitreal veya her ikisi birden olabilir.
- Traksiyonel retina dekolmanı, vitreoretinal bağlanma alanları üzerindeki fibrovasküler membranların ilerleyici kasılmasından kaynaklanır.
- PDR'li gözlerde NVI ortaya çıkabilir ve ciddi olması durumunda neovasküler glokoma yol açabilir. NVI özellikle şiddetli retinal iskemi veya başarısız pars plana vitrektomi sonrasında kalıcı retina dekolmanı olan gözlerde yaygındır (23,27).

2.4 Diyabetik retinopati tanısında kullanılan yöntemler

2.4.1 Dilate fundus muayenesi

Kanama, eksuda, maküler ödem ve neovaskülarizasyon mevcudiyetinin varlığı ile tanı için önemli bir basamaktır.

2.4.2 Ultrasonografi

Fundus aydınlanmasını engelleyecek kornea patolojileri, katarakt veya vitre içi hemoraji varlığında retinanın durumunu tespit etmede kullanılır.

2.4.3 Renkli Fundus Fotoğrafı

DR tanı, tedavi ve takibi için kullanılabilir.

2.4.4 Fundus Floresein Anjiyografi

FFA, intravenöz olarak sodyum floresein enjekte edildikten sonra her iki gözün belirli aralıklarla fotoğrafının çekildiği invaziv bir yöntemdir.

Fundus floresein anjiyografisi ve oftalmolojideki klinik rolü iki tıp öğrencisi Herald Novotny ve David Alvis tarafından keşfedilmiş olup 1961 yılından beri optik disk, retina ve koroidin anatomisi, patolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizi genişletmede etkili olmuştur.

Özellikle DR başlangıcındaki mikroanevrizmaları, maküler ödemi, retinal damar patolojilerini ve sızıntıları gösterdiğinden altın standart kabul edilir.

Sodyum floresein turuncu renkli, suda çözünen bir boyadır. 376,3 Da'lık düşük molekül ağırlığına sahiptir. Kandaki proteinlere (%80) bağlı kalır. Retina vasküler endoteli ve retina pigment epiteli (RPE) bariyer görevi görür ve boyanın difüzyonuna izin vermez. Bununla birlikte, koryokapillaris onun serbestçe dağılmasına izin verir (28).

Floresein 465- 490 nm dalga boyundaki ışık enerjisine reaksiyon vererek 520-530 nm dalga boyunda floresans oluşturur. Fundus kameranin mavi filtresi, 465-490 nm dalga boyundaki mavi ışığın geçişine izin verir, mavi ışık floreseini uyatarak 520-530 nm dalga boyundaki yeşil-sarı ışığı yaymasını sağlar. Fundus kameranin sadece sarı-yeşil ışık geçiren filtresinden fotoğraflar çekilir (29).

FFA ile gözlemlenen anormallikler, aşağıdaki floresans türlerinden biriyle ilişkilendirilen 3 kategoriye ayrılabilir:

- otofloresans
- hipofloresans
- hiperfloresans

Otofloresans, floresan boya enjekte edilmeden önce uyarma ve bariyer filtreleri yerindeyken ortaya çıkan floresanstır; dış segmentlerin birikmesi, lipofuksin veya optik sinir başı drusenleri gibi dokudaki endojen floresans oluşturan bileşenlerden kaynaklanır.

Hipofloresans, normal floresans azaldığında veya bulunmadığında meydana gelir; 2 ana modelde mevcuttur:

1. Damar doluluk kusurları
2. Floresansın blokajı

Vasküler doluluk defektleri arter, ven veya kılcal damarların perfüzyonunun engellenmesiyle sonuçlanan intravasküler tıkanıklık nedeniyle retina veya koroid damarlarının dolmadığı defektlerdir. Bu kusurlar, ilgili damarların doldurulmasında

gecikme veya hiç dolmama şeklinde ortaya çıkar. Bloke edilmiş floresans, bölgedeki normal retinal veya koroidal floresansı bloke eden fibröz doku, pigment veya kan tarafından engellenmesi durumunda ortaya çıkar.

Hiperfloresans, floresans anormal derecede aşırı olduğunda meydana gelir ve birkaç ana modelde kendini gösterir:

1. Sızıntı: Floresansta kademeli ve belirgin bir artış olmasıdır. Floresans moleküllerinin kan-retina bariyerinden sızmasından kaynaklanır.
2. Boyanma: Floresansın yoğunluğunun zaman geçtikçe arttığı ve geç görünümelerde devam ettiği, ancak sınırlarının bozulmadan kaldığı bir hiperfloresans modelidir.
3. Gölleme: Retina veya koroiddeki sıvı dolu bir alanda floresan birikimini ifade eder.
4. Pencere Defekti: RPE pigmentindeki bir kusur yoluyla normal koroid floresansının görülmesini ifade eder. Floresansın yoğunluğu veya şekli artmaz (24).

İntravasküler floresein enjeksiyonu ile ilacın ekstrevasasyonu ve lokal doku nekrozu, yanlışlıkla arteriyel enjeksiyonu, bulantı ve kusma, vazovagal reaksiyon (dolaşım şoku, miyokard enfarktüsü), alerjik reaksiyon, anafilaksi (döküntü ve kaşıntı, solunum problemleri, laringeal ödem, bronkospazm, dolaşım şoku), sinir felci, nörolojik sorunlar (tonik-klonik nöbetler), tromboflebit, pireksi, ölüm gibi yan etkiler ve komplikasyonlar bildirmiştir (29).

2.4.5 Optik Koherans Tomografi

Optik koherans tomografi, retinanın yüksek çözünürlüklü, noninvaziv kesitsel görüntülerini üreten bir görüntüleme tekniğidir ve klinik açıdan anlamlı DMÖ'nün yapısal ve kantitatif analizini sunar. Retina kalınlığı gibi retinadaki küçük değişikliklere yarıklı lamba biyomikroskopisine göre daha duyarlıdır (30,31).

OKT cihazlarında kızıl ötesine yakın 840 nm diod lazer kullanılır. Oküler ortama giren lazer ışını göze giren ışın ve referans aynaya giden ışın olarak 2 demet halinde seyreder. Işımların aynı yol boyunca farklı dokulardan yansıyan gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, B mod ultrasonografiye benzer şekilde kesitler olarak

görüntü oluşturur (32). DR’de OKT’nin en büyük faydası DMÖ tanımlanması ve tedavi izlenmesi ve merkezi retina kalınlığının ölçülmesidir (29).

2.4.6 Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherans tomografi anjiyografi, boya enjeksiyonu olmadan koroid ve retinanın üç boyutlu görüntülenmesine olanak sağlayan, hareket kontrastına dayalı bir görüntüleme yöntemidir ve bu nedenle PDR’li hastalarda retinal vasküler değişikliklerin invaziv olmayan değerlendirmesinde kullanılabilir (33).

Yeterli aralıklarla çekilen ardışık görüntüler piksel piksel karşılaştırıldığında hareket etmeyen bölgeler hiçbir değişiklik göstermezken, hareketli nesneler yüksek varyans gösteren alanlar üretecektir. Siyah renk, düşük değişkenliğe sahip alanlara (yani hareket etmeyen alanlara) atanırsa ve beyaz renk, yüksek değişkenliğe sahip alanlara atanırsa, ortaya çıkan görüntü, hareketi vurgulayacaktır; buna hareket kontrastı denir.

Retinanın kan akışı dışında hiçbir hareketli parçası yoktur. Görüntü çözünürlüğü yüksekse, ardışık retinal görüntüler kanın retinadaki hareketini gösterebilir. OKTA ile çekilen görüntüler hem yüksek çözünürlüklü hem de derinlik çözümüldür. Bu nedenle dokudan elde edilen veriler ardışık verilerle karşılaştırılabilir. Sonuç, retinanın çeşitli katmanlarındaki kan akışına karşılık gelen, retina içindeki hareketin 3 boyutlu görselleştirilmesidir (7).

FFA ile yalnızca YKP görülebilirken, OKTA ile radyal peripapiller kapiller damar ağı ile orta kapiller pleksus ve DKP görüntülenebilir (34).

Optik koherans tomografi anjiyografi, retina damar sistemini diğer mevcut görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek çözünürlükte görüntüleyebilmesine rağmen artefaktlara eğilimlidir.

Hareket artefaktı, göz izleme ve yazılım onarımı ile birden fazla otomatik tarama, çoğu hareket artefaktını bastırabilir. Projeksiyon artefaktı ise çeşitli matematiksel yaklaşımlar ile ortadan kaldırabilir.

Optik koherans tomografi anjiyografideki bir diğer potansiyel sorun ise görüntü üzerinde karanlık alanların ortaya çıkmasıdır. Bu koyu alanlar, kan akışının olmamasının veya ardışık taramalarda tespit edilemeyecek kadar yavaş kan akışının sonucu olabilir. Ancak çoğu zaman gerçek bir akış eksikliğinin olup olmadığını

tespit etmek çok zordur, dolayısıyla görüntülerdeki karanlık alanlara sinyal boşlukları adı verilir. Son olarak, segmentasyon normal retinalarda iyi çalışır, ancak retina ne kadar hastalıklıysa segmentasyon o kadar az doğru olur (27).

2.5. Diyabetik Retinopati Tedavisi

2.5.1. Sistemik tedavi

Diyabetli hastalarda retinopati kontrolü için optimum göz bakımına yönelik mevcut kılavuzlar, sıkı kan basıncı ve glisemik kontrolünün önemini vurgulamaktadır (1).

Glisemik kontrol: Hiperglisemi, sonunda diyabetik retinopatinin gelişmesine yol açacak olaylar zincirini başlatır. HbA1c'deki her yüzde düşüş (örneğin %9'dan %8'e) retinopati riskini %30-40 azaltır ve etki uzun süreli görünür (metabolik hafıza). Bununla birlikte, bu yararlı etkinin zamanla azalmasını önlemek için HbA1c'nin mümkün olduğu kadar uzun süre hedef değerlerde tutulması gerekir (35).

Kan basıncı kontrolü: Hipertansiyon, VEGF salınımını uyarır. Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik araştırmalar, hipertansiyonun diyabetik retinopati için değiştirilebilir önemli bir risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (36).

2.5.2. Oküler tedavi

Lazer fotokoagülasyon: Diyabetik retinopatide lazer terapisi PDR'nin ana tedavisidir (37).

2 tip lazer uygulanır; panretinal fotokoagülasyon (PRP) ve fokal maküler lazer fotokoagülasyon. Panretinal fotokoagülasyonun amacı, muhtemelen iskemi kaynaklı üretilen VEGF üretimini azaltarak, retina neovaskülarizasyonunun gerilemesini teşvik etmek ve ilerlemesini durdurmak için merkezi makülayı koruyarak tüm retina üzerinde lazer yanıkları yerleştirmektir (35).

Cerrahi müdahale: Vitrektomi, kalıcı vitreus kanaması, traksiyonel retina dekolmanı ve lazer tedavisine dirençli diyabetik maküla ödemi tedavisinde temel tedavidir (35-37).

Anti VEGF: VEGF, retinal damarlarda anormal büyüme ve sızıntı yapması nedeniyle uzun süredir DR tedavisindeki hedef moleküldür (38).

İntravitreal anti VEGF tedavisi Yüksek riskli PDR'de lazer PRP'ye alternatif tedavi yöntemidir (23).

Kortikosteroidler: İnflamasyon, diyabetik retinopatinin patogeneğinde kritik bir rol oynar. İntraoküler kortikosteroidler (intravitreal triamnisolon, fluosinolon asetonid implant veya deksametazon implant) DMÖ'nün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (35).

2.6. Yapay Zeka

Yapay zeka, insanlarla karşılaştırılabilir akıllı davranışları ve eleştirel düşünmeyi sağlamak için bilgisayarların ve teknolojinin kullanımını tanımlamakta kullanılan terimdir (39). Yapay zekanın temelleri 1950 yılında 'makineler düşünebilir mi' sorusu ile yola çıkan Alan Turing tarafından makinelerin insan benzeri düşüncelere erişebileceği ve hatta aşabileceğini belirterek oluşturduğu Turing testi ile atılmıştır (40).

2.6.1. Yapay Zeka Öğrenme Algoritmaları

a) Makine Öğrenmesi: Makinelerin açıkça programlanmayan sonuçları öğrenebilmesidir (41). Amaç, bilgisayara girilen verilere doğrultusunda bir algoritma oluşturmak ve bilgisayarın bu algoritmayı kullanarak tahminlerini iyileştirmesidir(42).

b) Derin Öğrenme: Bilgisayar, derin sinir ağlarını kullanarak çok daha büyük veri kapasitesiyle eğitim alabiliyor ve her eğitim döngüsünde kendini geliştirerek kendi algoritmasını oluşturabiliyor(42).

2.6.2. Oftalmolojide Yapay Zeka

Oftalmolojide kullanılan renkli fundus fotoğrafçılığı, FFA, OKT, OKTA, korneal topografi cihazları, bilgisayarlı görme alanı testi gibi çok sayıda dijital teknik mevcuttur. Hem bu cihazlarda kullanılan yazılımlarında yapay zeka kullanılmaktadır ve tanı takip ve tedavi için yol göstermektedir, hem de ortaya çıkan devasa veri tabanları yapay zeka çalışmaları için oldukça uygundur.

Görme kaybının yaygın nedenlerinden etkilenen insan sayısı, nüfus arttıkça ve yaşlandıkça önemli ölçüde artmıştır (43). Özellikle hastalıkların erken tanı ve tedavisine yönelik çözümler hastane ve hekim erişiminin zor olduğu bölgelerde nispeten daha kıymetlidir. DR, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, glokom, prematüre retinopatisi ve optik nöropatiler başta olmak üzere pek çok farklı göz hastalığına yönelik yapay zeka uygulamaları geliştiriliyor (44–48).

Oftalmolojide YZ ile makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarının yanı sıra görüntü füzyonu tekniği de kullanılarak farklı cihazlardan elde edilen görüntüler tek görüntü olarak görüntülenebilir, böylece hem zamandan tasarruf edilebilir hem de fizyolojik ve patolojik veriler daha kapsamlı izlenebilir. Görüntü füzyonu (image fusion), iki veya daha fazla görüntüden elde edilen bilgilerin birleştirilerek tek bir görüntüde toplanması işlemidir. Böylece, çeşitli görüntü kaynaklarından gelen bilgilerin entegre edilmesiyle daha zengin ve daha kullanışlı bilgi oluşumu sağlanır. Görüntü füzyonu, özellikle retina görüntülerinin yüzeysel ve derin katmanları arasındaki ilişkiyi ve etkileşimi de daha anlaşılır ve detaylı bir şekilde ortaya çıkarılmasına olanak sağlar. Affine transform, genellikle bir görüntüyü döndürme, ölçeklendirme, eğme (shearing) ve kaydırma (translating) işlemleriyle dönüştürmek için kullanılan bir yöntemdir. Affine Transform Algoritmasının çalışabilmesi için ilk olarak, her iki görüntüden de referans noktalar ve özellikler (örneğin, köşe noktaları, kenarlar) tespit edilmesi gerekmektedir. Retina görüntülerinde referans kenar ve köşeler olarak en ideal yapı damarlardır. Affine transform yaklaşımında bu referans noktaların otomatik tespiti için genellikle SIFT (Scale-Invariant Feature Transform), SURF (Speeded-Up Robust Features) gibi algoritmalar kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın evrenini Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde Mart 2023 ile Eylül 2023 tarihleri arasında NPDR tanısı alan ve FFA ve OKTA çekilen olgular oluşturmaktadır. Çalışmanın yapılabilmesi için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19.04.2023 tarihinde 24237859-288 sayılı etik onayı alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olacak şekilde yürütüldü. FFA'nın olası riskleri ve tedaviye faydaları tüm hastalara anlatılmıştır ve FFA öncesinde Helsinki deklarasyonuna uygun olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene sonrası pupilla dilatasyonu, renkli fundus fotoğrafı ve FFA ile yarık lambalı fundoskopi ile DR konuldu ve ETDRS sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Yaş aralığı çalışma grubu ile uyumlu olan detaylı muayene ve tetkikler sonrasında herhangi bir patoloji saptanmayan hastalar ise çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu.

- Diyabetik retinopati gözlerde dahil edilme kriterlerini karşılayan 42-89 yaş aralığında toplamda 47 hasta ve benzer yaş aralığındaki 20 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

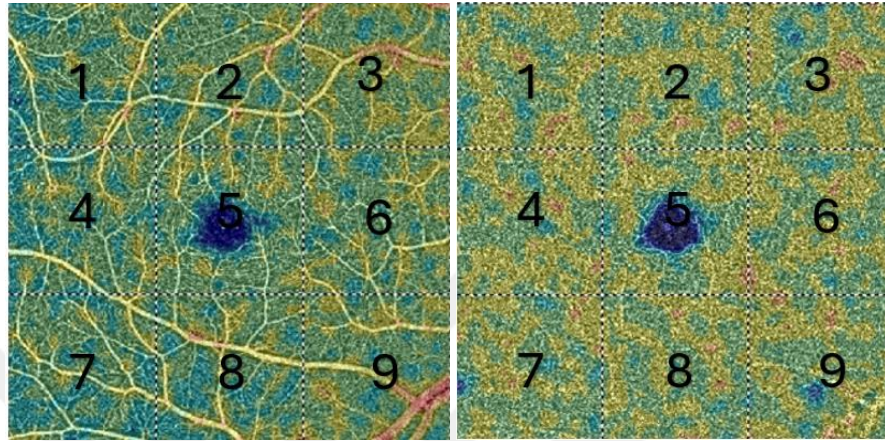
Dışlama kriterleri:

- Diyabetik retinopati olup maküler lazer tedavisi öyküsü
- Retinal ven tıkanıklıkları
- Üveit
- Fundus görüntülemesini engelleyecek ortam opasitesi varlığı
- OKTA çekim kalitesi 5/10 altında olan hastalar
- Diyabetik retinopati dışında maküler patolojisi olanlar

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların geriye dönük olarak incelenerek Solix OKT/OKTA (Optovue Inc, Freemont, CA, USA) cihazında 6*6 mm²'lik OKT-Anjiyografi görüntüleri ve Optos (California, Optos plc, UK) fundus ve FFA görüntüleri kaydedildi.

OKTA ile 6*6 mm²'lik alanda foveal ve parafoveal bölgelerde yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksustaki (DKP) toplam damar yoğunlukları (DY) ve aynı alandaki 9 alt bölgeden oluşan (süperotemporal, süperior,

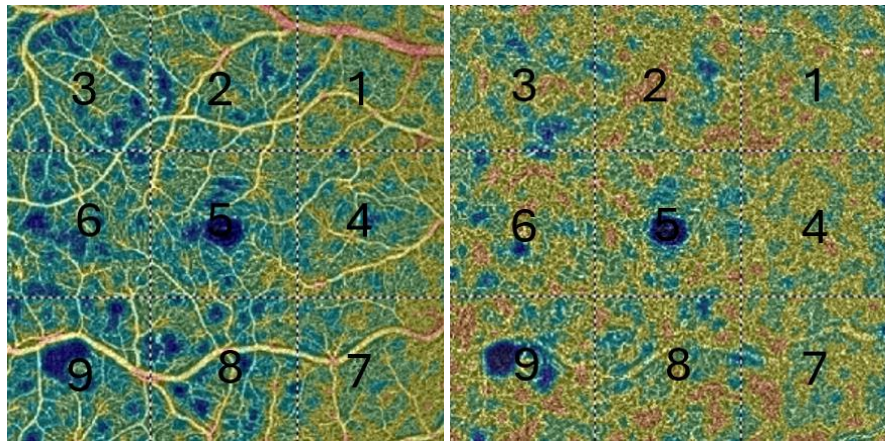
süperonazal, orta temporal, santral, orta nazal, inferotemporal, inferior, inferonazal) maküla alanlarındaki damar yoğunlukları yazılım tarafından otomatik ölçüldü (Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6). Aynı cihazda FAZ alanı ve foveal ve parafoveal koryokapiller bölgelerdeki 40,960 mm²'lik alandaki damar yoğunluğu yazılım tarafından otomatik olarak ölçüldü (Şekil 7 ve Şekil 8).



Şekil 3: OKTA ızgara temelli yüzeyel kapiller pleksustaki damar dansitesi (YKP %DY) ve derin kapiller pleksustaki damar dansitesi (DKP %DY) ve alt alanların numaralandırılması (sol göz)

1- süperotemporal	2-süperior	3- süperonazal
4- temporal	5- santral	6- nazal
7- inferotemporal	8- inferior	9- inferonazal

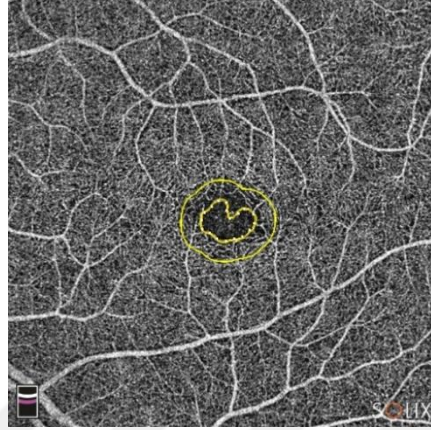
Şekil 4: Alt bölge analizlerinin temsili (sol göz)



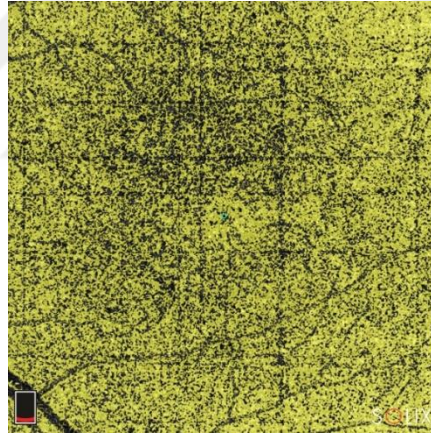
Şekil 5: OKTA ızgara temelli yüzeyel kapiller pleksustaki damar dansitesi (YKP %DY) ve derin kapiller pleksustaki damar dansitesi (DKP %DY) ve alt alanların numaralandırılması (sağ göz)

3- süperonazal	2-süperior	1- süperotemporal
6- nazal	5- santral	4- temporal
9- inferonazal	8- inferior	7- inferotemporal

Şekil 6: Alt bölge analizlerinin temsili (sağ göz)



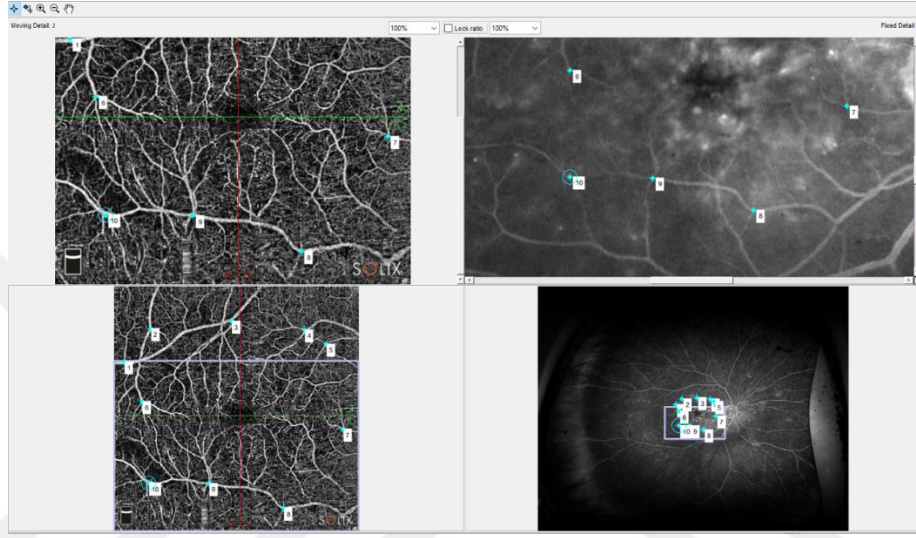
Şekil 7: Foveal Avasküler Zon (içteki sarı halka), FAZ çevresindeki damar dansitesi (dıştaki sarı alan)



Şekil 8: Foveal ve parafoveal koryokapiller bölgedeki akım alanı

Çalışmada 200 derecelik FFA görüntüleri ile 6.4x6.4 mm² boyutlarında yüzeyel, derin ve dış retina katmanlarından ve koryokapiller tabakadan elde edilen OKTA görüntüleri ayrı ayrı görüntü füzyonu tekniği ile birleştirildi. Çalışmada kullanılan görüntü füzyon tekniklerinden affine transform, FFA ve OKTA görüntülerinin hizalanmasını ve birleştirilmesini sağlamak için kullanılmıştır. Affine Transform Algoritmasının çalışabilmesi için ilk olarak, her iki görüntüde referans noktalar belirlendi. FFA görüntülerinde referans kenar ve köşeler olarak damarlar baz alındı. Özellikle ana arter damarların birleşme noktaları hem FFA hem de OKTA görüntülerinde (özellikle yüzeyel katmanda) net bir şekilde görülmekte idi. Affine

transform yaklaşımında bu referans noktaların otomatik tespiti için genellikle kullanılan SIFT (Scale-Invariant Feature Transform), SURF (Speeded-Up Robust Features) gibi algoritmalar çalışmada denendi ancak retina damarlarının yapısı birbirine çok benzediğinden, özellikle bir noktasal referansın yüzlerce benzeri olabileceğinden başarılı sonuçlar alınamayınca kullanılamadı. Dolayısıyla FFA ve OKTA görüntülerinin birleştirilebilmesi için gerekli olan referans noktalar bir annotation aracı kullanılarak manuel belirlendi. (Şekil 9)



Şekil 9: Affine transform annotation aracı

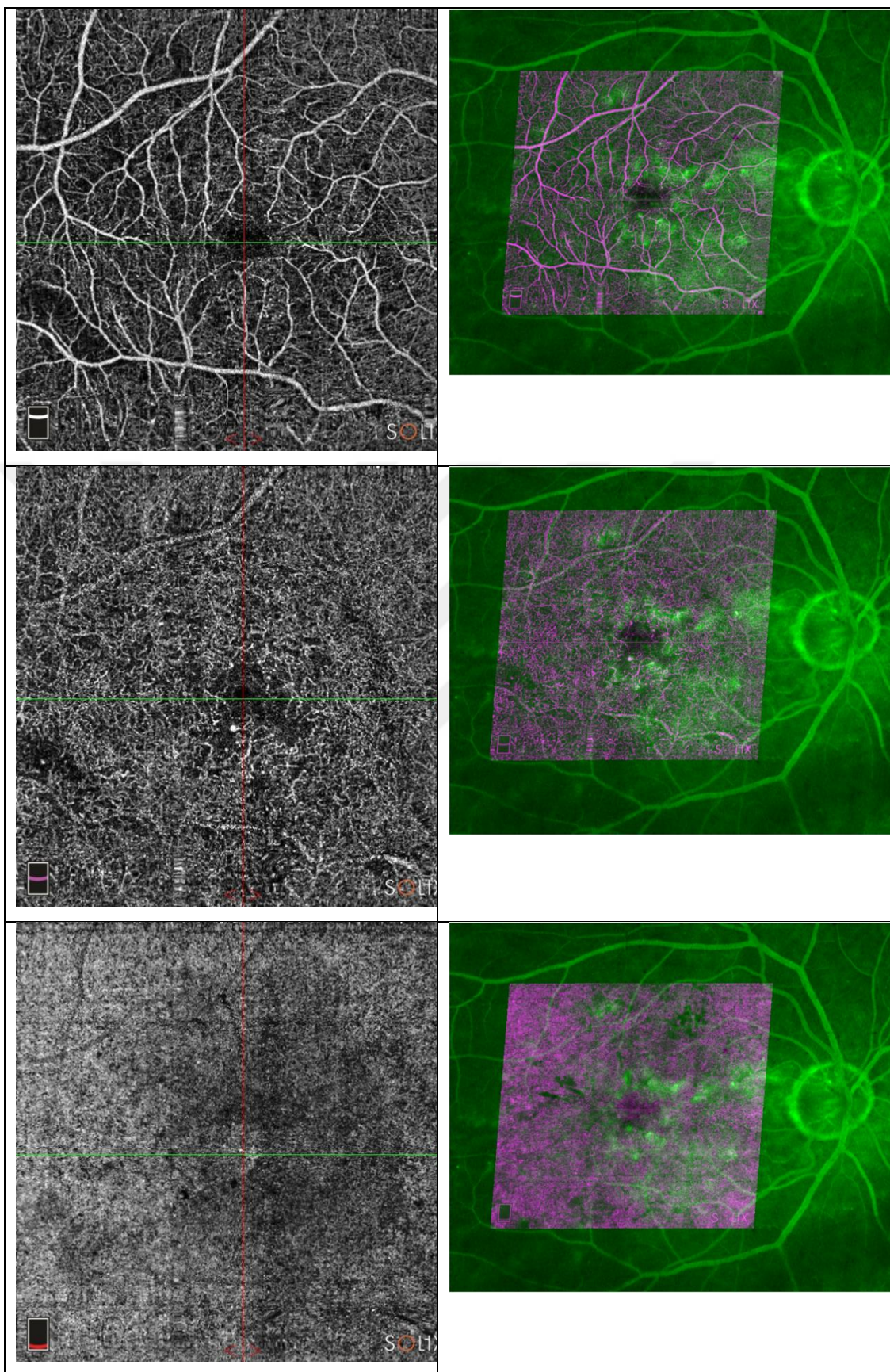
Affine transform algoritmasının çalışabilmesi için en az 3 ile 10 arasında referans nokta seçildi. Belirlenen referans noktalar kullanılarak, OKTA görüntülerinin FFA görüntüsü ile doğru bir şekilde nasıl birleştirileceğini belirleyen bir affine transform matrisi hesaplandı. Bu matris, dönüşüm, ölçeklendirme, eğme ve kaydırma parametrelerini içermekte idi. Affine transformasyon, bir görüntüyü lineer bir şekilde dönüştürürken orijinal geometrik yapıyı korur. Matematiksel olarak, bu dönüşüm aşağıdaki formülle ifade edilir:

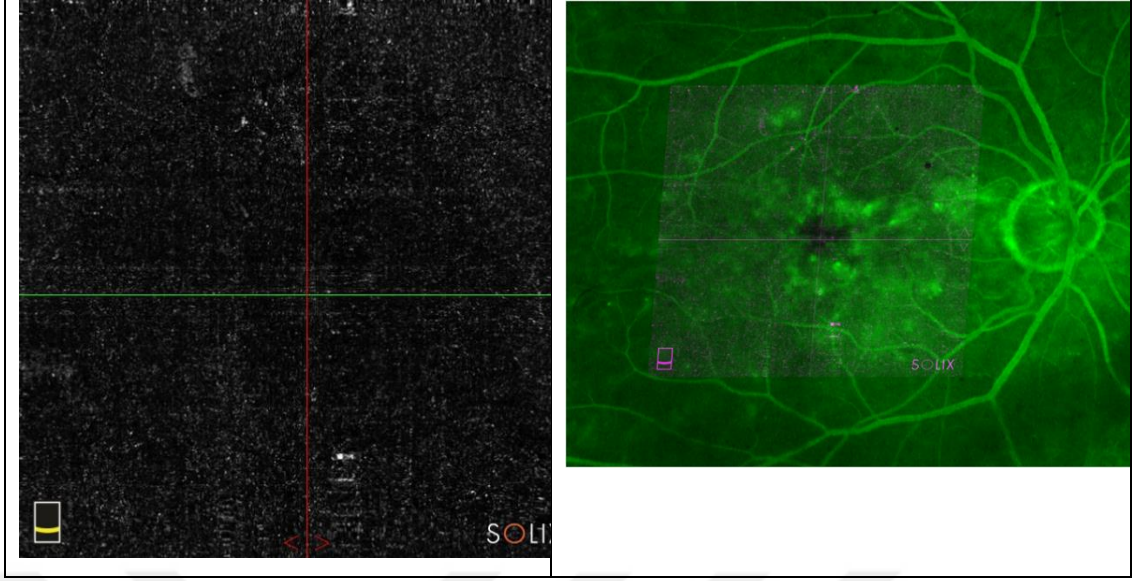
$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix}$$

Burada, (x, y) orijinal koordinatları, (x', y') ise dönüştürülen koordinatları temsil eder. Matrisin elemanları (a, b, c, d, e, f), dönüşümün çeşitli yönlerini (örneğin, ölçeklendirme, dönme, kaydırma) kontrol etmektedir. Hesaplanan affine matrisi, OKTA katman görüntülerine uygulanarak, FFA görüntüsüne geometrik olarak

hizalanması sağlandı. Yapay zeka, affine transform parametrelerinin otomatik olarak ayarlanmasında ve OKTA katmanlarından en net damar yapısının görülebildiği yüzeyel katmanında transform yapıldıktan sonra derin ve dış retinada ve de koryokapiller katmanda damar yapısı görünmese bile yüzeyel ölçümden elde edilen füzyon ile otomatik olarak füzyon işleminin yapılmasıdır. (Şekil 10)



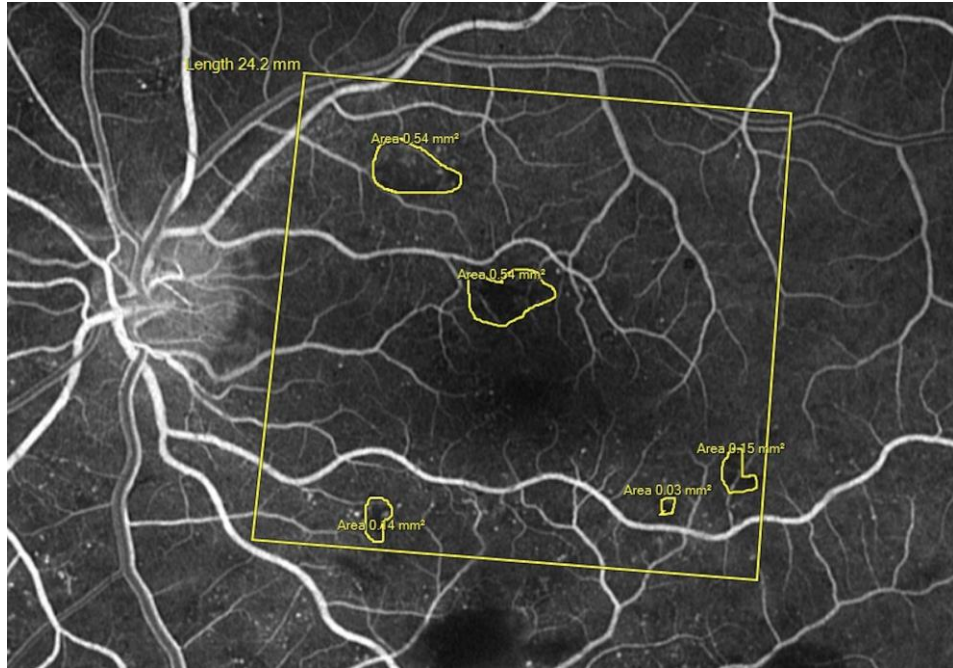




Şekil 10: FFA ve OKTA katmanları ve füzyon sonuçları

OKTA'daki 6*6 mm²'lik alanın FFA'daki izdüşümü, FFA görüntülerinde cihazın yazılımında mevcut olan 'annotations' sekmesindeki notlama aracı olan 'polyline' ile tek araştırmacı tarafından manuel olarak işaretlendi. İskemik alanlar aynı sekmedeki notlama aracı olan 'roi-free' ile manuel olarak işaretlenip yazılım tarafından otomatik hesaplandı.

FFA görüntüsünde hesaplanan anevrizma sayımı, değerlendirilen tüm alan içindeki toplam anevrizma sayısı ve alt gruplara uyan alt alanlarda ayrı ayrı yapıldı. (Şekil 11).



ŞEKİL 11: FFA görüntüsü üzerinde OKTA'daki 6x6 mm²'lik alanın işaretlemesi (sarı renkli kare şekil), mikroanevrizmaların görünümü ve iskemik alanların işaretlenmesi (sarı renkli düzensiz sınırlı alanlar)

Çalışmada normal grupta ve hasta grubunda OKTA'da ölçülen total alan ve alt alan damar yoğunlukları kaydedildi. Hem yüzeysel ve hem de derin pleksustaki damar yoğunlukları yüzdesi total alanda ve alt alanlarda sağlıklı ve hasta grubunda karşılaştırıldı. FAZ alanı ile yüzeysel ve derin pleksus arasında korelasyonlar hesaplandı. FAZ alanı ve koryokapiller akım alanı sağlıklı ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Hasta grubunda FFA da OKTA ölçüm alanına uyan bölgede mevcut olan anevrizmalar sayıldı ve FAZ alanı, yüzeysel ve derin damar yoğunlukları ile korelasyonları değerlendirildi. Alt bölgelere uyan alandaki anevrizmaların korelasyon ve fark analizleri yapıldı. FFA'da aynı bölgedeki toplam iskemi alanı, anevrizmaya komşu iskemi alanı ve anevrizmaya komşu olmayan iskemi alanları hesaplandı ve anevrizma sayısı, FAZ alanı ve hem yüzeysel hem derin pleksusların damar yoğunlukları ile korelasyonlarına bakıldı. Yaş, cinsiyet ve DM süresi ile total iskemi alanı, total anevrizma sayısı, FAZ alanı, YKP %DY ve DKP %DY korelasyonlarına bakıldı. Ayrıca aynı karşılaştırmalar sağlıklı ve hasta grubu arasında yapıldı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Shapiro testi ile dağılımın normalliği değerlendirildi. Nicel bağımsız verilerin karşılaştırılmasında t test, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında one way ANOVA ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. Anlamlı çıkan karşılaştırmada post hoc analiz yapıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman, pearson korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubunda 11 kadın 9 erkek, vaka grubunda 17 kadın, 30 erkek dahil edilmiş olup ortalama yaşları kontrol grubunda $63,4 \pm 8,8$ (45-81), vaka grubunda $62,9 \pm 9,3$ (42- 89) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 1)

Çalışmada değerlendirilen kontrol grubu ve hasta grubunun yaş ve cinsiyetleri birbirine benzerdi.

Tablo 1: Kontrol grubu ve vaka grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

		Kontrol Grubu (n=20)	Vaka Grubu (n=47)	p
Yaş		63,4±8,8 (45-81)	62,9±9,3(42- 89)	0,795
Cinsiyet	Kadın	11 (% 55,0)	29 (% 61,7)	0,117
	Erkek	9(%45)	18 (% 38,3)	

*: Mann Whithney u **: ki kare

Çalışmaya dahil edilen hastaların DM süresi en az 3 yıl, en fazla 36 yıl olup ortalama $17,2 \pm 8,4$ idi.

Total YKP %DY kontrol grubunda $49,30 \pm 1,53$, vaka grubunda $46,7 \pm 3,86$ olup iki grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Damar yoğunluğunda 9 alt bölgedeki karşılaştırılmasında bütün alanlarda kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı farklılık vardı. Kontrol grubunda ve totalde süperonazal bölge hariç alt alanlarda vaka grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Her iki grupta da en düşük ortalama santral bölgede olup sebebi FAZ'ın bu bölgede olması olarak düşünülmüştür. Her iki grupta da en yüksek ortalama süperonazal ve inferonazal bölgede bulunmuştur. (Tablo-2)

Tablo 2: Kontrol ve vaka grupları OCTA YKP %DY değerleri (YKP %DY: yüzeyel kapiller pleksusun damar yoğunluğu yüzdesi)

OKTA YKP %DY	Kontrol Grubu n=40				Vaka Grubu n=74			p
	Ort.±ss				Ort.±ss			
TOTAL	49,30	±	1,53		46,7	±	3,86	0,000
SÜPEROTEMPORAL	46,29	±	2,26		44,2	±	3,94	0,001
SÜPERİOR	49,54	±	1,93		48,2	±	2,87	0,005
SÜPERONAZAL	52,87	±	1,59		52,9	±	4,18	0,005
TEMPORAL	46,72	±	2,24		43,6	±	4,32	0,003

SANTRAL	45,52	±	2,45		42,5	±	4,89	0,002
NAZAL	52,09	±	1,21		49,1	±	4,82	0,000
İNFEROTEMPORAL	46,19	±	2,50		43,2	±	4,15	0,000
İNFERİÖR	49,18	±	2,11		46,1	±	5,52	0,000
İNFERONAZAL	52,89	±	1,77		51,2	±	5,51	0,000
*:T-TEST								

Vaka grubundaki YKP %DY sağ ve sol göz açısından karşılaştırıldığında aralarında gerek tüm alanda ve gerekse alt alanlarda (temporal bölge hariç) anlamlı farklılık bulunmadı. Temporal bölgede sağ göz, sol gözden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (Tablo-3).

Tablo 3: OKTA’da vaka grubunda sağ ve sol gözlerin tüm alan ve 9 alt grup karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	±	SS	p
OKTA YKP %DY Vaka Grubu						
TOTAL	1	41	47,1220		1,89901	0,256
	2	33	46,0909		5,37496	
SÜPEROTEMPORAL	1	41	44,4000		2,71302	0,579
	2	34	43,8882		5,07649	
SÜPERİÖR	1	41	48,6854		2,36881	0,113
	2	34	47,6294		3,31896	
SÜPERONAZAL	1	41	52,3317		4,22022	0,662
	2	33	51,9000		4,18420	
TEMPORAL	1	41	44,7878		3,38875	0,009
	2	34	42,1912		4,90308	
SANTRAL	1	41	43,1951		2,82241	0,197
	2	34	41,7265		6,53815	
NAZAL	1	41	49,4390		3,17158	0,552
	2	34	48,7676		6,30367	
İNFEROTEMPORAL	1	41	43,2537		2,02770	0,834
	2	34	43,0500		5,80027	
İNFERİÖR	1	41	46,8659		2,41377	0,188
	2	34	45,1735		7,72537	
İNFERONAZAL	1	41	51,7634		2,75180	0,310
	2	34	50,4588		7,60865	
*:T-TEST						

Vaka grubundaki YKP %DY alt bölgelerde birbirleriyle ilişkisi açısından karşılaştırıldığında;

Süperotemporal bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperior, süperonazal, inferior ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Süperior bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperotemporal, süperonazal, temporal, santral, inferotemporal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Süperonazal bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperotemporal, süperior, temporal, santral, nazal, inferotemporal ve inferior bölge arasında anlamlı fark vardır.

Temporal bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperior, süperonazal, nazal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Santral bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperior, süperonazal, inferior, nazal, inferior ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Nazal bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperotemporal, süperonazal, temporal, santral, inferotemporal ve inferior bölge arasında anlamlı fark vardır.

Inferotemporal bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperior, süperonazal, nazal, inferior ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Inferior bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperonazal, santral, nazal, inferotemporal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Inferonazal bölgedeki YKP %DY değerleri ile süperotemporal, süperior, temporal, santral, inferotemporal ve inferior bölge arasında anlamlı fark vardır.
(Tablo-4)

Tablo 4: Vaka grubunda OKTA’da alt bölge analizine göre 9 bölgedeki YKP %DY değerlerinin korelasyon analizi (grup 1 süperotemporal, grup 2 süperior, grup 3 süperonazal, grup 4 temporal, grup 5 santral, grup 6 nazal, grup 7 inferotemporal, grup 8 inferior, grup 9 inferonazal)

<i>Vaka grubu YKP %DY alt grup korelasyonları</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1		0,000	0,000	1,000	0,604	0,000	0,993	0,419	0,000
2	0,000		0,000	0,000	0,000	0,998	0,000	0,136	0,002
3	0,000	0,000		0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	1,000
4	1,000	0,000	0,000		0,997	0,000	1,000	0,087	0,000
5	0,604	0,000	0,000	0,997		0,000	1,000	0,002	0,000
6	0,000	0,998	0,003	0,000	0,000		0,000	0,016	0,465
7	0,993	0,000	0,000	1,000	1,000	0,000		0,012	0,000

8	0,419	0,136	0,000	0,087	0,002	0,016	0,012		0,000
9	0,000	0,002	1,000	0,000	0,000	0,465	0,000	0,000	
Post Hoc Testi									

Total DKP %DY kontrol grubunda %52,67±1,65, vaka grubunda %49,96±4,77 olup iki grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. DKP damar yoğunluğu 9 alt bölgeye göre değerlendirildiğinde bütün alanlarda kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı farklılık vardı. Kontrol grubu totalde ve tüm alt analizlerde vaka grubuna göre damar yoğunluğu anlamlı yüksek bulundu. Her iki grupta da en düşük ortalama santral bölgede olup sebebi FAZ'ın bu bölgede olması olarak düşünülmüştür. Her iki grupta da en yüksek ortalama nazal bölgede bulunmuştur. (Tablo-5)

Tablo 5: Kontrol ve vaka grupları OKTA DKP %DY değerleri ve grupların birbirleriyle karşılaştırılması (DKP %DY: Derin Kapiller Pleksusun Damar Dansitesi Yüzdesi)

OKTA DKP %DY	Kontrol Grubu n= 40				Vaka Grubu n=78			p
	Ort.±ss				Ort.±ss			
TOTAL	52,67	±	1,65		49,96	±	4,77	0,001
SÜPEROTEMPORAL	52,48	±	2,25		50,39	±	4,44	0,006
SÜPERİOR	53,35	±	2,23		51,73	±	3,94	0,018
SÜPERONAZAL	52,25	±	2,35		49,86	±	6,46	0,026
TEMPORAL	53,97	±	1,82		52,00	±	5,11	0,020
SANTRAL	49,39	±	1,62		47,43	±	4,99	0,017
NAZAL	54,22	±	2,30		51,03	±	6,67	0,004
İNFEROTEMPORAL	53,09	±	1,88		48,81	±	6,80	0,000
İNFERİOR	53,63	±	1,98		50,02	±	6,87	0,002
İNFERONAZAL	52,34	±	2,85		48,06	±	7,84	0,001
*:T-TEST								

Vaka grubundaki DKP %DY sağ ve sol göz açısından karşılaştırıldığında aralarında gerek tüm alanda ve gerekse alt alanlarda (temporal bölge hariç) anlamlı farklılık bulunmadı. Temporal bölgede sağ göz, sol gözden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (Tablo-6)

Tablo 6: OKTA'da sağ ve sol gözlerdeki total ve alt bölgelerde OKTA DKP %DY'nin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	±	SS	p
--	------	---	----------	---	----	---

OKTA DKP %DY Vaka Grubu						
TOTAL	1	40	50,2550		3,36734	0,569
	2	36	49,6250		5,99740	
SÜPEROTEMPORAL	1	40	51,2025		2,69753	0,094
	2	37	49,5054		5,66706	
SÜPERİOR	1	40	52,3125		3,64728	0,177
	2	37	51,0946		4,19298	
SÜPERONAZAL	1	40	49,7175		7,42214	0,838
	2	37	50,0216		5,32255	
TEMPORAL	1	40	53,1750		2,65501	0,035
	2	37	50,7324		6,65253	
SANTRAL	1	40	47,8650		2,75286	0,429
	2	37	46,9595		6,61998	
NAZAL	1	40	51,3350		5,60099	0,682
	2	37	50,7054		7,72255	
İNFEROTEMPORAL	1	40	48,7775		5,19475	0,971
	2	37	48,8351		8,27557	
İNFERİOR	1	40	50,4375		4,93645	0,581
	2	37	49,5649		8,53354	
İNFERONAZAL	1	40	47,6725		7,18174	0,651
	2	37	48,4892		8,57272	
*:T-TEST						

Vaka grubundaki DKP %DY alt bölgelerde birbirleriyle karşılaştırıldığında; Süperotemporal bölgedeki DKP %DY değerleri ile santral bölge arasında anlamlı fark vardır.

Süperior bölgedeki DKP %DY değerleri ile santral ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Süperonazal bölgedeki DKP %DY değerleri ile hiçbir bölge arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Temporal bölgedeki DKP %DY değerleri ile santral, inferotemporal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Santral bölgedeki DKP %DY değerleri ile süperotemporal, süperior, temporal ve nazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Nazal bölgedeki DKP %DY değerleri ile nazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

İnferotemporal bölgedeki DKP %DY değerleri ile temporal bölge arasında anlamlı fark vardır.

İnferior bölgedeki DKP %DY değerleri ile hiçbir bölge arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

İnferonazal bölgedeki DKP %DY değerleri ile süperior ve inferotemporal bölge arasında anlamlı fark vardır. (Tablo 7)

Tablo 7: Vaka grubunda alt bölge analizine göre 9 bölgedeki DKP %DY değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılması (grup 1 süperotemporal, grup 2 süperior, grup 3 süperonazal, grup 4 temporal, grup 5 santral, grup 6 nazal, grup 7 inferotemporal, grup 8 inferior, grup 9 inferonazal)

<i>Vaka grubu DKP %DY gruplar, p değeri</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1		0,838	1,000	0,752	0,005	1,000	0,966	1,000	0,605
2	0,838		0,696	1,000	0,000	1,000	0,051	0,895	0,014
3	1,000	0,696		0,586	0,299	1,000	1,000	1,000	0,991
4	0,752	1,000	0,586		0,000	1,000	0,044	0,802	0,012
5	0,005	0,000	0,299	0,000		0,008	0,998	0,261	1,000
6	1,000	1,000	1,000	1,000	0,008		0,786	1,000	0,363
7	0,966	0,051	1,000	0,044	0,998	0,786		1,000	1,000
8	1,000	0,895	1,000	0,802	0,261	1,000	1,000		0,979
9	0,605	0,014	0,991	0,012	1,000	0,363	1,000	0,979	
Post Hoc Testi									

Cihazda otomatik olarak ölçülen FAZ ve akım alanı karşılaştırılmasında FAZ alanı vaka grubunda %30'a yakın genişlemesine rağmen kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark bulunmazken, koryokapiller akım alanında anlamlı farklılık vardı. (Tablo 8)

Tablo 8: Kontrol grubu ve vaka grubunun faz alanı ve akım alanı karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=40				Vaka Grubu n=75			p
	Ort.±ss				Ort.±ss			
OKTA								
Faz mm²	0.30	±	0.09		0.41	±	0.87	0.464
Akım Alanı mm²	30.22	±	1.93		28.08	±	2.82	0.000
*:T-TEST								

Faz alanı ile hem YKP %DY ve hem de DKP %DY arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde tümünde negatif ve anlamlı korelasyon mevcuttu. Yani FAZ

alanı genişledikçe damar yoğunlukları tüm alt bölgelerde azalmaktadır. Bir başka ifadeyle damar yoğunlukları azaldığında FAZ alanı da genişlemektedir. (Tablo 9)

Tablo 9: Faz alanı ile YKP ve DKP %DY'nin korelasyonunu gösteren tablo

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
FAZ/YKP	r	-0,693	-0,432	-0,443	-0,576	-0,808	-0,748	-0,841	-0,796	-0,818
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
FAZ/DKP	r	-0,500	-0,237	-0,252	-0,698	-0,845	-0,669	-0,698	-0,684	-0,564
	p	0,000	0,042	0,030	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Pearson Korelasyon										

Kontrol grubunda ölçülen alan total damar yoğunluğu ve alt alan yoğunlukları değerlendirildiğinde; genelde ve üst nazal ile alt nazal hariç derin kapiller sistemin damar yoğunluğu anlamlı şekilde daha fazla olup ($p<0,05$) üst nazalde ve alt nazalde yüzeyel pleksusun damar yoğunluğu daha fazla idi ancak aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Aynı karşılaştırma diyabet grubunda yapıldığında ise tüm alanın damar yoğunluğu derin kapiller pleksusta daha fazla idi ($p=0,000$). Alt alan değerlendirmesinde ise kontrol grubuna benzer şekilde üst nazal ve alt nazal hariç olmak üzere diğer alanlarda derin kapiller pleksus yoğunluğu anlamlı şekilde fazla idi ($p<0,05$). Bununla birlikte üst nazal ve alt nazalde yoğunluk derin pleksusta daha azdı ve bunlardaki fark normal grubun aksine anlamlı idi ($p>0,05$). Buradan çıkarılabilecek sonuç DR'de üst ve alt nazalde DKP %DY'de daha fazla azalma meydana gelmektedir. (Tablo 10)

Tablo 10: Total alan ve alt alanların kontrol grubunda ve hasta grubunda yüzeyel ve derin pleksus damar yoğunluğunun karşılaştırılması

		KONTROL GRUBU		VAKA GRUBU	
ALT GRUPLAR	OKTA	Ortalama	p	Ortalama	p
TOTAL	YKP	49,0225	0,000	46,5897	0,000
	DKP	52,6725		49,9321	0,000
SÜPEROTEMPORAL	YKP	46,2850	0,000	44,1514	0,000
	DKP	52,4825		50,2000	0,000
SÜPERİOR	YKP	49,5425	0,000	48,1973	0,000
	DKP	53,3500		51,6865	0,000

SÜPERONAZAL	YKP	52,8725	0,127	52,1110	0,000
	DKP	52,2500		49,7466	0,000
TEMPORAL	YKP	46,7225	0,000	43,5851	0,000
	DKP	53,9700		51,8932	0,000
SANTRAL	YKP	45,5150	0,000	42,5311	0,000
	DKP	49,3925		47,3635	0,000
NAZAL	YKP	52,0925	0,000	49,1459	0,000
	DKP	54,2200		50,9730	0,000
İNFEROTEMPORAL	YKP	46,1925	0,000	43,1338	0,000
	DKP	53,0875		48,7297	0,000
İNFERİOR	YKP	49,1775	0,000	46,0662	0,000
	DKP	53,6275		49,9973	0,000
İNFERONAZAL	YKP	52,8850	0,278	51,1365	0,000
	DKP	52,3350		47,9135	0,000

Hastalara çekilen FFA da iskemik alanlar cihazdaki yazılım aracılığı ile ölçüldü. Ayrıca OKTA da değerlendirilen alandaki görülebilen anevrizma sayıları tüm alanda ve alt alanlarda sayıldı ve elde edilen sonuçlar tablo 11 de gösterilmiştir.

FFA'da ortalamada iskemik alan $1,61 \pm 3,27 \text{ mm}^2$ olup en az 0 en fazla $21,92 \text{ mm}^2$ idi.

FFA'da incelenen alandaki ortalama anevrizma sayısı $73,79 \pm 42,67$ olup en az 0, en fazla 170 adet idi.

Alt bölgelerden anevrizma sayısı en yüksek olan bölge ortalama $11,88 \pm 9,89$ ile inferotemporal bölge, en düşük olan bölge ise ortalama $5,10 \pm 5,58$ ile süperonazal bölge idi. (Tablo 11)

Tablo 11: Hasta grubunda ölçülen iskemi alanı, total anevrizma sayısı ve alt bölgelere denk düşen alanlardaki anevrizma sayıları gösterilmiştir.

	Min-Mak			Medyan	Ort.±ss/n-%		
FFA							
İskemik Alan mm^2	0,00	-	21,92	0,56	1,61	±	3,27
Anevrizma Sayısı	0,00	-	170,00	67,00	73,79	±	42,67
Anevrizma İskemi Alanı mm^2	0,00	-	9,00	0,36	0,98	±	1,57
Anevrizmasız İskemi Alanı mm^2	0,00	-	12,92	0,00	0,59	±	1,84
Süperotemporal Anevrizma Sayısı	0,00	-	44,00	7,00	10,00	±	9,74
Süperior Anevrizma Sayısı	0,00	-	34,00	7,00	8,10	±	6,45

Süperonazal Anevrizma Sayısı	0,00	-	25,00	3,00	5,10	±	5,58
Temporal Anevrizma Sayısı	0,00	-	27,00	9,00	10,20	±	7,59
Santral Anevrizma Sayısı	0,00	-	24,00	8,00	8,94	±	5,91
Nazal Anevrizma Sayısı	0,00	-	20,00	5,00	6,34	±	5,56
İnferotemporal Anevrizma Sayısı	0,00	-	38,00	10,00	11,88	±	9,89
İnferior Anevrizma Sayısı	0,00	-	35,00	7,00	8,10	±	6,88
İnferonazal Anevrizma Sayısı	0,00	-	27,00	4,00	5,74	±	5,70

Anevrizma olan ve olmayan iskemik alanların genişliği karşılaştırıldığında anevrizma olan alandaki iskemi anlamlı olarak daha fazlaydı ($0,98 \pm 1,57 \text{ mm}^2$ / $0,59 \pm 1,84 \text{ mm}^2$) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Anevrizma sayısı ile iskemi genişliği arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde aralarında güçlü ve pozitif korelasyon mevcuttu ($r= 0,796$, $p=0,000$). Bu sonuç iskemi genişliğinin anevrizma oluşumunu etkilediğini düşündürmektedir. (Tablo 12)

Tablo 12: Hasta grubunda ölçülen anevrizmanın eşlik ettiği iskemik alan ve anevrizmasız iskemik alanlar ve birbirleriyle karşılaştırılmaları gösterilmiştir.

	n	Ort.±ss/n-%			R	*p
FFA						
Anevrizma İskemi Alanı mm²	78	0,98	±	1,57	0,796	0,000
Anevrizmasız İskemi Alanı mm²		0,59	±	1,84		
*T-TEST						

Vaka grubundaki anevrizma sayısı, alt bölgelerin birbirleriyle karşılaştırılmasında;

Süperotemporal bölgedeki anevrizma sayısı ile süperonazal, inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Süperior bölgedeki anevrizma sayısı ile hiçbir bölge arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Süperonazal bölgedeki anevrizma sayısı ile süperotemporal, temporal, santral ve inferotemporal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Temporal bölgedeki anevrizma sayısı ile nazal, süperonazal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Santral bölgedeki anevrizma sayısı ile süperonazal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

Nazal bölgedeki anevrizma sayısı ile temporal ve inferotemporal bölge arasında anlamlı fark vardır.

İnferotemporal bölgedeki anevrizma sayısı ile süperonazal, nazal ve inferonazal bölge arasında anlamlı fark vardır.

İnferior bölgedeki anevrizma sayısı ile hiçbir bölge arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

İnferonazal bölgedeki anevrizma sayısı ile süperotemporal, temporal, santral ve inferotemporal bölge arasında anlamlı fark vardır. (Tablo 13)

Tablo 13: Vaka grubunda alt bölge analizine göre 9 bölgedeki anevrizma sayılarının birbirleriyle karşılaştırılması (grup 1 süperotemporal, grup 2 süperior, grup 3 süperonazal, grup 4 temporal, grup 5 santral, grup 6 nazal, grup 7 inferotemporal, grup 8 inferior, grup 9 inferonazal)

<i>FFA alt bölge Anevrizma sayısı gruplar</i>	1	2	3	4	5	6	7		8	9
1		0,998	0,007	1,000	1,000	0,162	1,000		0,998	0,040
2	0,998		0,082	0,912	1,000	0,936	0,181		1,000	0,464
3	0,007	0,082		0,000	0,002	0,999	0,000		0,112	1,000
4	1,000	0,912	0,000		1,000	0,016	1,000		0,932	0,002
5	1,000	1,000	0,002	1,000		0,184	0,616		1,000	0,026
6	0,162	0,936	0,999	0,016	0,184		0,001		0,957	1,000
7	1,000	0,181	0,000	1,000	0,616	0,001			0,205	0,000
8	0,998	1,000	0,112	0,932	1,000	0,957	0,205			0,537
9	0,040	0,464	1,000	0,002	0,026	1,000	0,000		0,537	
Post Hoc Testi										

9 alt bölgede anevrizma sayıları arasında temporal bölge ile nazal ve inferonazal bölgeler ve nazal ile inferonazal bölge hariç her bölge arasında pozitif korelasyon vardır. (Tablo 14)

Tablo 14: Hasta grubunda alt bölge analizine göre 9 bölgedeki anevrizma sayılarının birbirleriyle korelasyonu (grup 1 süperotemporal, grup 2 süperior, grup 3 süperonazal, grup 4 temporal, grup 5 santral, grup 6 nazal, grup 7 inferotemporal, grup 8 inferior, grup 9 inferonazal)

<i>FFA alt bölge Anevrizma sayısı gruplar</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1		0,000	0,000	0,000	0,014	0,016	0,000	0,006	0,034
2	0,000		0,000	0,001	0,015	0,000	0,005	0,005	0,008
3	0,000	0,000		0,041	0,000	0,000	0,003	0,001	0,000
4	0,000	0,001	0,041		0,000	0,093	0,000	0,003	0,236
5	0,014	0,015	0,000	0,000		0,002	0,000	0,000	0,006
6	0,016	0,000	0,000	0,093	0,002		0,000	0,005	0,000
7	0,000	0,005	0,003	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000
8	0,006	0,005	0,001	0,003	0,000	0,005	0,000		0,000
9	0,034	0,008	0,000	0,236	0,006	0,000	0,000	0,000	
Pearson Korelasyon									

Diyabetin süresi, hastanın yaşı ve cinsiyetine göre FFA da iskemi alanı, anevrizma sayısı, FAZ genişliği YKP %DY ve DKP %DY arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 15)

Tablo 15: Cinsiyet ve DM süresi ile FFA'daki iskemi alan, FFA'da anevrizma sayısı, faz alanı, YKP ve DKP arasındaki korelasyon

		FFA'da İskemi	FFA'da Anevrizma Sayısı	FAZ	YKP % DY	DKP % DY
Cinsiyet	r	-0,005	0,004	-0,077	-0,042	0,056
	p	0,964	0,973	0,512	0,720	0,633
	n	78	78	75	74	76
DM süresi	r	0,000	-0,073	-0,018	0,122	0,079
	p	0,999	0,523	0,878	0,301	0,498
	n	78	78	75	74	76
Yaş	r	-0,033	-0,015	0,071	-0,189	-0,163
	p	0,774	0,899	0,547	0,106	0,158
	n	78	78	75	74	76

FFA da iskemi alanı ile FAZ arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, YKP %DY ve DKP %DY ile negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. FAZ genişliği ile YKP %DY ve DKP %DY arasında anlamlı ve negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca YKP %DY ve DKP %DY arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. (Tablo 16)

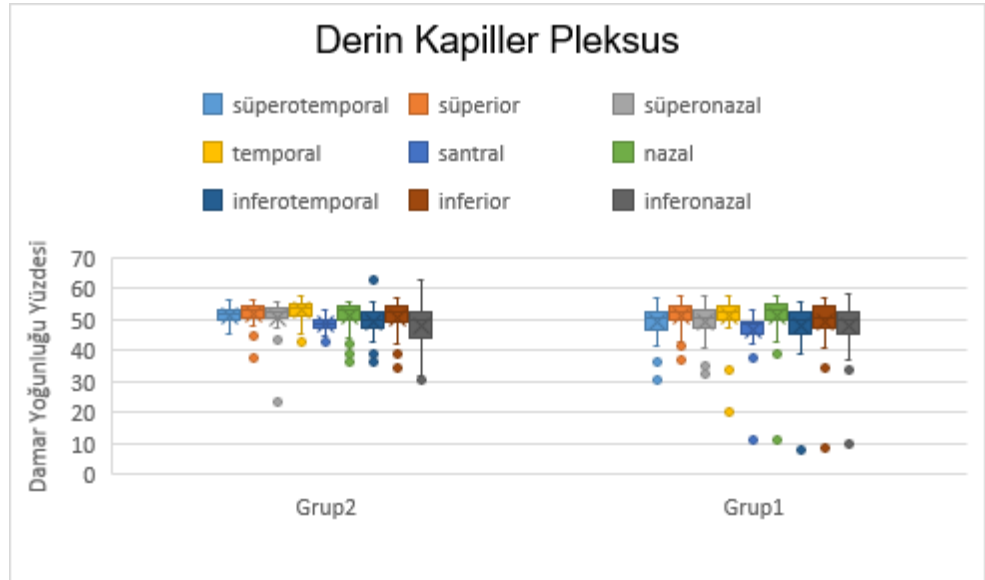
Tablo 16: Vaka grubunda yaş, FFA'da iskemi, FFA'da anevrizma sayısı, FAZ alanı, OKTA'da YKP ve DKP değerlerinin korelasyonunu gösteren tablo

		FFA'da İskemi	FFA'da Anevrizma Sayısı	FAZ	OKTA'da YKP	OKTA'da DKP
--	--	---------------	-------------------------	-----	-------------	-------------

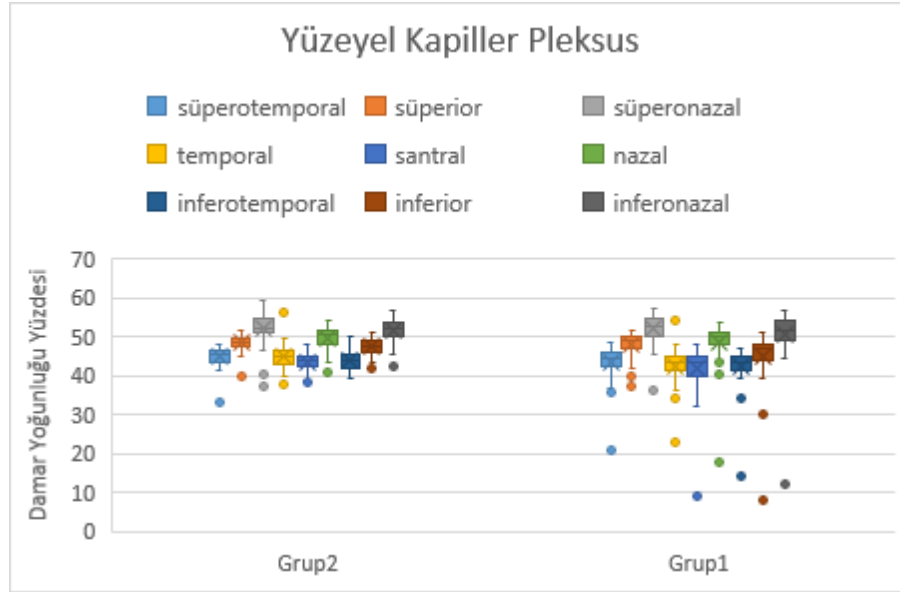
FFA'da İskemi	r	1	0,023	0,683**	-0,591**	-0,534**
	p		0,839	0,000	0,000	0,000
FFA'da Anevrizma Sayısı	r	0,023	1	-0,185	0,147	0,156
	p	0,839		0,113	0,212	0,178
FAZ	r	0,683**	-0,185	1	-0,810**	-0,722**
	p	0,000	0,113		0,000	0,000
OKTA'da YKP	r	-0,591**	0,147	-0,810**	1	0,898**
	p	0,000	0,212	0,000		0,000
OKTA'da DKP	r	-0,534**	0,156	-0,722**	0,898**	1
	p	0,000	0,178	0,000	0,000	

Hastaları diyabet süresine göre 15 altı ve üstü olmak üzere 2 gruba ayırdığımızda incelenen parametrelerin (iskemi alanı, anevrizma sayısı, yüzeysel ve derin damar yoğunluğu) aralarında anlamlı fark bulamadık (tümünde $p>0,05$). Grupların damar yoğunluğu grafikleri grafik 1, 2 ve 3'te gösterildi.

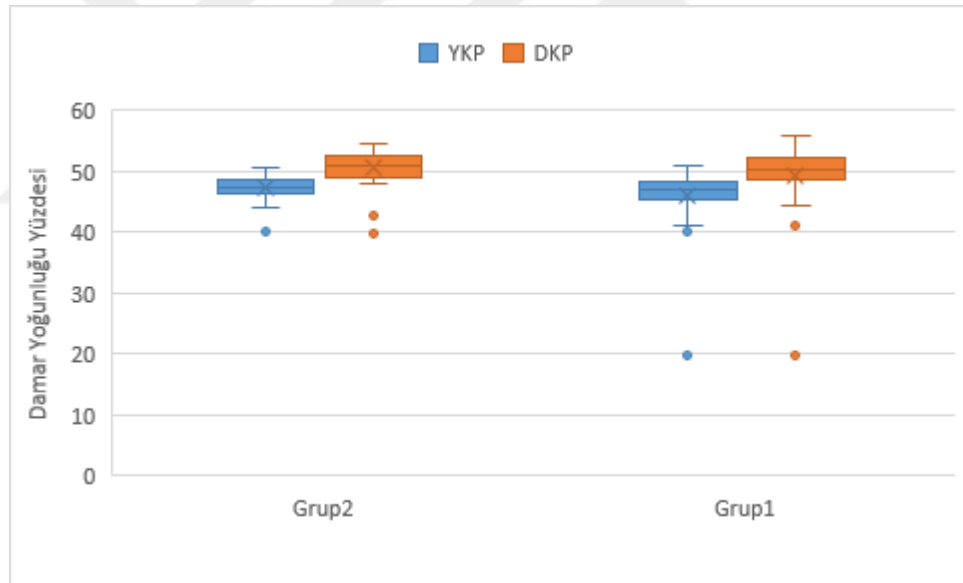
Grafik-1: Diyabetik hastaların diyabet süresine göre 9 alt alanda DKP %DY dağılımı (Grup 1, DM süresi<15 yıl; Grup 2, DM süresi>15 yıl)



Grafik-2: Diyabetik hastaların diyabet süresine göre 9 alt alanda YKP %DY dağılımı (Grup 1, DM süresi<15 yıl; Grup 2, DM süresi>15 yıl)



Grafik-3: Diyabetik hastaların diyabet süresine göre YKP %DY ve DKP %DY dağılımı (Grup 1, DM süresi<15 yıl; Grup 2, DM süresi>15 yıl)



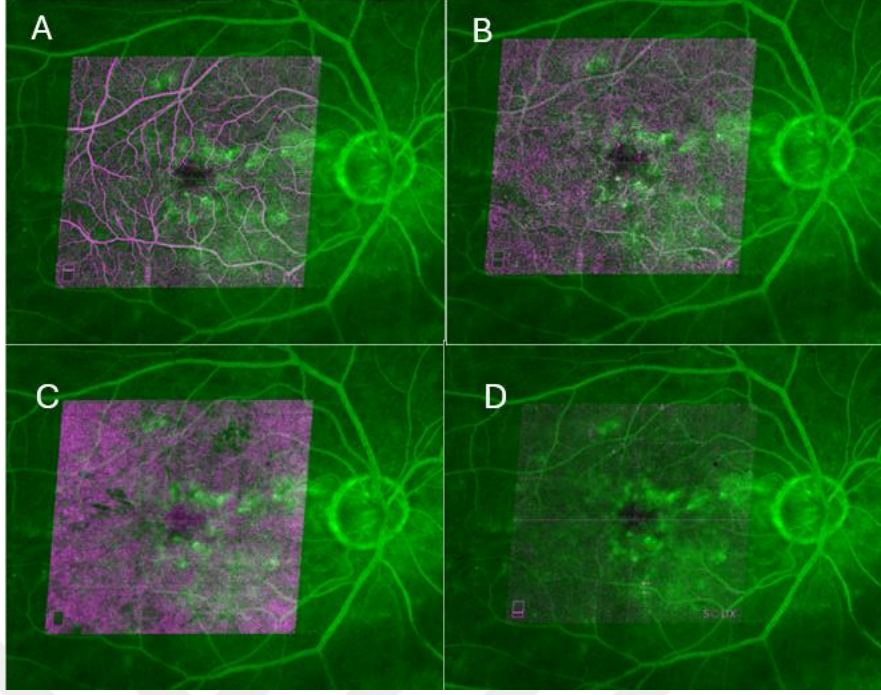
Alt bölge analizinde de bölgelere düşen anevrizma sayısı ile YKP %DY ve DKP %DY arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. (Tablo 17)

Tablo 17: Alt bölge analizinde de bölgelere düşen anevrizma sayısı ile yüzeyel ve derin pleksus damar yoğunluğu korelasyonları

Bölgeler	OKTA % DY	Anevrizma Sayısı	
		r	p
1	YKP	0,138	0,236
	DKP	0,111	0,337
2	YKP	0,055	0,643

	DKP	-0,066	0,571
3	YKP	0,198	0,092
	DKP	0,059	0,613
4	YKP	0,032	0,788
	DKP	0,111	0,335
5	YKP	0,124	0,290
	DKP	0,152	0,188
6	YKP	-0,028	0,808
	DKP	-0,103	0,373
7	YKP	0,116	0,324
	DKP	0,134	0,246
8	YKP	-0,020	0,864
	DKP	0,008	0,946
9	YKP	0,175	0,133
	DKP	0,174	0,130

Çalışmada 74 gözün FFA görüntüleri toplamda 296 OKTA görüntüsü ile birleştirildi. Affine transform algoritmasının çalışabilmesi için seçilen referans noktaların sayısının arttırılması ile transform başarısının arttırdığı görüldü. Belirlenen referans noktalar kullanılarak, OKTA görüntülerinin FFA görüntüsü ile doğru bir şekilde nasıl birleştirileceğini belirleyen bir affine transform matrisi hesaplandı. Bu matris, dönüşüm, ölçeklendirme, eğme ve kaydırma parametrelerini içermekte idi. Yapay zeka, affine transform parametrelerinin otomatik olarak ayarlanmasında ve OKTA katmanlarından en net damar yapısının görülebildiği yüzeyel katmanında transform yapıldıktan sonra derin ve dış retinada ve de koryokapiller katmanda damar yapısı görünmese bile otomatik olarak füzyon işlemi yapılmaktadır (Şekil 12). Ek olarak yöntemin en iyi ortalama yürütme süresi görüntü başına 5 saniyeden azdı.



Şekil 12: FFA ve OKTA katmanları ve füzyon sonuçları (A= FFA ile YKP B= FFA ile DKP C=FFA ile dış retina tabakası D=FFA ile koryokapiller tabaka)

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati kapiller damarları, venülleri ve arteriollerini tutan bir mikroanjiyopatidir. Endotel hücreleri ve perisitlerin kaybı ile başlayıp lökositlerin retina damar endoteline yapışması, sızıntı ve kılcal damarların kapanması ile devam eden süreç sonrası mikroanevrizmalar oluşur. Devam eden süreçte retinal damarlar tıkanarak iskemiye yol açar ve en sonunda fotoreseptörlerin ve diğer hücrelerin hasarı ile görmede azalma oluşur (49,50). Retinal damarları ve patolojilerini anlamak, kalıcı görme kaybı oluşmadan müdahale edebilmeyi ve hatta tersine çevirmeyi sağlayabilir.

Bu çalışmada, OKTA'da mikro damar sisteminin kantitatif ölçümlerinin klinik faydasını ve FFA ile elde ettiğimiz perfüzyon ve mikrovasküler değişikliklerin OKTA ile ilişkisini değerlendirdik.

Bazı OKTA cihazlarınca ölçülebilen, diyabetik retinopatinin daha iyi tanısı, izlenmesi ve yönetimi için retinal kan akışı alanlarını ve perfüzyon dışı alanları tespit etmekte kullanılan damar yoğunluğu, kan damarı alanının ölçülen toplam alana oranı olarak tanımlanır (51,52). Retinal damar yapısının retina patolojisi ile değiştiği bilindiğinden, damar yoğunluğunun ölçülmesi DR gibi mikrovasküler hastalıklara ve özellikle diyabetik maküler iskemi (DMİ) gibi iskemik komplikasyonlara ilişkin bilgi sağlayabilir (53). Ayrıca hastalığın şiddeti hakkında fikir verebilir.

Floresan anjiyografide, retinal perfüzyonun olmadığı alanlar, daha büyük retina damarları arasındaki kılcal damarların kaybıyla birlikte karanlık bölgeler olarak görünür. Perfüzyonun olmadığı aynı alanlar YKP ve DKP'de OKTA ile daha detaylı bir şekilde görüntülenebilir (54).

Durbin ve ark. (55) YKP ve DKP %DY'sini 50 DR'li göz, 50 kontrol grubu arasında karşılaştırmış olup DR'li gözlerin ortalama damar dansitesinin, sağlıklı gözlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu bulmuştur.

Mahjoub ve ark. (56) diyabet hastalarını retinopatinin şiddetine göre sınıflamış ve YKP %DY değerlerinin diyabetin ciddiyeti ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuştur.

Carnevali ve ark. (57) DR belirtileri olmayan 25 tip 1 DM hastasını ve sağlıklı 25 kişiyi karşılaştırdı. Gruplar arasında YKP %DY'de anlamlı fark bulunmazken DKP %DY'de diyabetik gözlerde, kontrol gözlerine kıyasla damar

yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığını bulmuştur ve DKP %DY'nin DR olmayan diyabetik hastalarda da azaldığı gösterilmiştir.

Zlatanović ve ark. (58) yaptığı çalışmada DM tanısı olan ve DR tespit edilmeyen grupta sağlıklı kontrol grubuna göre YKP %DY ve DKP %DY'nin her ikisinin de daha düşük değerler gösterdiğini tespit etmiştir.

Garcia ve ark. (59) DKP'deki perfüze olmayan alanların ve azalmış DKP %DY'nin, DMI'daki maküler fotoreseptör bozulmasını yansıttığını belirtmiştir.

Bhanushali ve ark. (60) DR'li 209 göze ve normal 60 göze OKTA görüntüleme uygulamış ve DR'li gözlerde önemli ölçüde daha büyük bir FAZ alanı ve YKP ve DKP'de daha düşük damar yoğunluğu olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda hem YKP %DY, hem de DKP %DY toplam alanda ve değerlendirilen alan 9 alt bölgenin hepsinde DR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ölçülmüştür. DR grubundaki YKP %DY ve DKP %DY, sağ ve sol göz arasında tüm alan ve alt alanlarda karşılaştırıldığında gerek tüm alanda ve gerekse alt alanlarda anlamlı farklılık bulunmadı.

Chan ve ark. (61) sağlıklı gözlerde YKP %DY ile karşılaştırıldığında DKP %DY'nin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Tan ve ark. (62) bu farklılığın, her retina katmanının farklı metabolik ihtiyaçları ve rollerinden dolayı kaynaklandığı öne sürmüştür. Biz de çalışmamızda benzer şekilde YKP %DY ile karşılaştırıldığında DKP %DY'nin daha yüksek olduğunu bulduk.

Nesper ve ark.(63) ve Tang ve ark. (64) DR şiddeti ile DKP %DY'nin YKP %DY'ye göre daha güçlü korelasyonu gösterdiğini belirtmiştir. Biz çalışmamızda evre değerlendirmesi yapmamakla birlikte DM süresi 15 yıldan az ve çok olan hastaları ayırdığımızda gerek yüzeysel pleksusta gerekse derin pleksusta anlamlı farklılık bulamadık. Bu sonuçta vaka sayısının az olması ve DR evrelerinin birbirinden çok farklı olmamasından kaynaklanmış olabildiğini düşünmekteyiz.

Al-Sheikh ve ark. (65) yaptığı çalışmada, DR'li hastalarda sağlıklı bireylere göre DKP ve YKP %DY'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Her iki katman da etkilenmesine rağmen YKP %DY'de daha tutarlı ve şiddetli bir azalma gözlemişler ve bu durumu, diyabetiklerdeki maküler YKP %DY'nin DKP %DY'den daha geniş perfüze olmayan alanlara sahip olmasına bağlamışlardır.

Czako ve ark. (66) DR'li hastalarda kontrollere göre, YKP ve DKP %DY daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca DR olmayan DM hastalarından %DY<50 olan gözlerde DR için riskin arttığını ve bu kişilerin DR geliştirme olasılıklarının yüksek olduğunu, sıkı takip edilmeleri gerektiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubunda ölçülen alan total damar yoğunluğu ve alt alan yoğunlukları değerlendirildiğinde; DKP % DY toplamda ve üst nazal ile alt nazal hariç, YKP %DY'ye göre anlamlı şekilde daha yüksek idi. YKP %DY üst nazalde ve alt nazalde daha fazla idi ancak aralarındaki fark anlamlı değildi. Aynı karşılaştırma diyabet grubunda yapıldığında ise tüm alanın damar yoğunluğu DKP'de daha fazla idi. Alt alan değerlendirmesinde ise kontrol grubuna benzer şekilde üst nazal ve alt nazal hariç olmak üzere diğer alanlarda DKP %DY anlamlı şekilde fazla idi. Bununla birlikte üst nazal ve alt nazalde yoğunluk DKP'de daha azdı ve aralarındaki fark normal grubun aksine anlamlı idi. Buradan çıkarılabilecek sonuç üst ve alt nazalde DKP %DY'de daha fazla azalma meydana gelmektedir. Ayrıca yüzeysel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Freiberg ve ark. (67) DR'li hastalarda OKTA aracılığıyla hem yüzeysel katmanda hem de derin katmanda FAZ çapını sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha büyük buldu.

Di ve ark. (68) DR'li ve DR'siz diyabetik hastalarda OKTA kullanarak FAZ alanını kontrol grubuna kıyasla araştırmışlar ve hem DR'siz hastalarda hem de farklı derecelerde DR'li hastalarda FAZ alanında anlamlı bir artış bulmuşlardır. Bundan dolayı retinal durum ne kadar ciddi olursa, FAZ'ın da o kadar büyük olduğunu belirtmişlerdir.

Johannesen ve ark. (69) DR hastalarında OKTA ile FAZ'daki değişiklikleri araştıran 8 çalışma üzerinde sistemik bir inceleme gerçekleştirdiler. Bu çalışmalardan yedisinde, NPDR hastalarındaki, altı tanesinde PDR'li hastalarındaki FAZ'ın sağlıklı kontrol grubuna göre daha büyük olduğunu ve kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetiklerde foveal kapiller perfüzyonda bir azalma olduğunu bulmuştur.

Çalışmamızda cihaz tarafından otomatik ölçülen FAZ alanı ve koryokapiller perifoveal akım alanı karşılaştırılmasında FAZ alanı vaka grubunda %30 a yakın genişlemiş olup aralarında anlamlı fark bulunmazken, koryokapiller akım alanında

anlamli farklılık vardı. FAZ alanı ile yüzeyel ve derin kapiller pleksus arasında anlamli ve negatif korelasyon bulunmuştur. Literatür verileriyle benzer şekilde FAZ genişliği ile YKP %DY ve DKP %DY arasında anlamli ve negatif korelasyon bulunmuştur.

FAZ alanının vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamli olarak daha geniş çıkması literatürle benzerlik oluşturmaktadır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamli bulunmadı. Bu sonucun vaka sayısının ve dağılımının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Zhu ve ark. (70) bizim çalışmamıza benzer şekilde DM tasını olmayan kontrol grubu ile NPDR grubunu karşılaştırdıkları çalışmada FAZ ile ilişkili ölçümlerin NPDR'li gözlerde anlamli derecede arttığını, ancak iki grup arasında farklılık göstermediğini bulmuşlardır.

Mastropasqua ve ark. (71) DR şiddeti arttıkça FAZ alanında da artış olduğunu ve DR'nin farklı evreleri boyunca hem YKP %DY'de hem de DKP %DY'de azalma olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Faz alanı ile hem YKP %DY ve hem de DKP %DY arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde tümünde negatif ve anlamli korelasyon mevcuttu. Yani damar yoğunlukları tüm alt bölgelerde azalmaktadır ve buna paralel olarak FAZ alanı genişlemektedir.

Koroid dolaşımı, koroid ve dış retina için temel oksijen ve besin kaynağıdır (72). Koroid kan akışının değerlendirilmesi diyabetik göz hastalıklarının patogenezi anlamak için önemlidir. Diyabet, koroidopati yönünden nispeten az araştırılmıştır. Yakın zamana kadar koroid damar sistemindeki değişiklikleri saptayabilmek anjiyografi ve histoloji ile sınırlıydı. Boya bazlı anjiyografi kullanılarak koroid kan akışının ölçülmesi hala zorlayıcıdır. OKTA'nın ortaya çıkışı koroid damar sisteminin, özellikle de koryokapillarisin görselleştirilmesini ve ölçülmesini mümkün kılmaktadır.

Choi ve ark. (73) koryokapillarisde kan akışındaki bozulmanın hem PDR'de hem NPDR'de hem de retinopatisi olmayan diyabetiklerde mevcut olduğunu belirtmiştir. Bu bulgu koryokapillarisdeki değişikliklerinin diyabetin erken dönemlerinde de ortaya çıktığını ve DR patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Gendelman ve ark. (74) DR şiddetinin OKTA'da ölçülen koryokapiller akım eksiliğinin %'si ile anlamli bir pozitif ilişkiye sahip olduğunu buldu. Yani, diyabetik

retinopati kötüleştikçe koryokapillaris akımı azalmaktadır.

Agemy ve ark. (75)DR'li hastalarının YKP %DY, DKP %DY ve koryokapiller akım alanının kapiller perfüzyon yoğunluğu değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulmuştur.

Dodo ve ark. (76) 108 diyabetik hastayı dahil ettikleri çalışmada DR'li hastalarda DR olmayan hastalara göre OKTA'da koryokapillaris tabakasının akım olmayan alanların belirgin arttığını, bunun görme keskinliğindeki azalma ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla bozulmuş koroid dolaşımının klinik açıdan anlamlı olduğunu ve DR patogenezinin katkıda bulunduğunu ileri sürdü.

Agrawal ve ark. (77) tarafından ilk kez tanımlanan koroidal vasküler indeks (KVI), koroidin luminal alanının toplam koroid alanına oranı olarak ifade edilmektedir. KVI'nin koroid kalınlığından farklı olarak oküler veya sistemik faktörlerden etkilenmediğini ve koroid hastalıklarının tanısında güçlü bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Tan ve ark. (78) DR'li hastalar ve kontroller arasında OKT ile subfoveal bölgeden ölçülen ortalama koroid veya retina kalınlığı açısından anlamlı fark olmadığını ancak kontrollerle karşılaştırıldığında DR'li hastalarda anlamlı derecede daha düşük bir KVI göstermiştir.

Bu çalışmada vaka grubunda kontrol grubuna göre koryokapillaris akım alanı anlamlı olarak düşük bulunmuş olup literatürü desteklemektedir. DR ile koryokapillaris kan akımındaki düşüşün nedeni olarak DR'nin mikrovasküler kan akımındaki bozukluk yapması ve retinopatiye ek olarak diyabetik koroidopatinin de diyabetin vasküler inflamatuvar etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir(73,74).

Progresif kılcal tıkanma ve iskemi DR'nin temel özellikleridir (79). Kılcal damarların perfüzyonunun olmaması, düzensiz hipofloresans alanlara yol açar (80). Bununla birlikte, daha önceki literatürlere göre, kapiller perfüzyonun olmadığı alan hakkında çok az rapor bulunmaktadır. Diyabetik maküler iskemi (DMİ), maküler kılcal damar ağının tıkanması ve kaybı ile karakterizedir (59). Mikrovasküler oklüzyona bağlı retinal iskemi DR'de kanıtlanmış bir patojenik faktördür (81,82). Klinik uygulamada retinal iskeminin belirlenmesinde FFA ve OKTA sık kullanılmaktadır. FFA ile retinal iskemi alanları tanımlanır ve ölçülür. Geleneksel olarak, retinal iskemi toplam disk alanı sayısı cinsinden ölçülüyordu. Ultra geniş alan görüntülemenin ortaya çıkışıyla birlikte diyabetik retina iskemisini ölçmek için başka

yöntemler önerilmiştir; ancak bugüne kadar hangisinin kullanılması gerektiği konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Diyabetli kişilerin gözündeki retina iskemisini değerlendiren yayınlanmış çalışmaların çoğunda iskemik indeks kullanılmıştır. İskemik indeks, FFA'nın arteriovenöz fazında tanımlanan kılcal perfüzyon olmayan alanın toplam retina alanına oranı olarak tanımlanır. Bu çalışmada belirlediğimiz alandaki iskemik alanı FFA ile manuel olarak ölçtük. Retinal perfüzyon olmayan alanlar, FFA tarafından nispeten büyük retina damarları arasında karanlık bir alan olarak görselleştirildi; bu alan, intraretinal kılcal tıkanmayı temsil ediyordu. Çalışmamızda hastalara çekilen FFA da iskemik alanlar manuel işaretlendikten sonra cihazdaki yazılım aracılığı ile ölçüldü. Ayrıca OKTA da değerlendirilen alandaki görülebilen anevrizma sayıları tüm alanda ve alt alanlarda sayılarak değerlendirildi.

Patel ve ark. (83) tarafından ultra geniş alan FFA kullanılarak yapılan bir çalışma, iskemik retina alanı ne kadar büyükse ve DR ne kadar şiddetliyse, yaygın DMÖ olma olasılığının da o kadar yüksek olduğunu; tersine, iskemi düzeyi ne kadar küçükse, fokal DMÖ olasılığı da o kadar yüksek olduğunu gösterdi. Bu bulgu, retinal iskemi kötüleştikçe DMÖ tipinin fokalden yaygına doğru ilerlediğini göstermektedir.

Stefansson ve ark. (84) MA'ların genellikle DR'de iskemilerin sınır bölgelerinde görüldüğünü bulmuştur. Takamura ve ark. (85), FFA ve OKT haritasını manuel olarak birleştirdikleri 115 DMÖ'li gözü dahil ettikleri çalışmada MA'lara komşu alanı küçük ama çevresi daha uzun olan iskemik alanların MA'ların daha yüksek yoğunluğuna neden olduğunu yani MA'ların karakteristik bir dağılımı olduğunu belirtmişlerdir.

Xue ve ark. (86) ödemin çevresindeki çeşitli MA'lardan aktif sızıntının, ödemli alanların genişlemesine katkıda bulunacağını ve şiddetli iskeminin, maküler alanın ötesine uzanan büyük boyutlu ödeme yol açacağını belirtmiştir.

Bek (81) tarafından yapılan çalışmada DR'de iskemik alanların histopatolojisi, 12 insan donör gözünden alınan 27 lezyonda incelenmiştir. Tüm lezyonlar ganglion hücrelerinin kaybı, iç nükleer tabakanın zayıflaması ve retinal pleksuslarda hyalinizasyonla birlikte iç retinal değişiklikler göstermiştir.

Kohner ve ark. (87) tarafından DR'li hastalarda başka lezyonların yokluğunda FFA görüntülerinden MA'ların sayıldığı çalışmada 2424 hasta 6 yıl, 1236 hasta 9 yıl

ve 414 hasta 12 yıl süreyle analiz edilmiştir. Çalışma sonuçları MA'ların DR'nin ilerlemesi açısından önemli prediktif lezyonlar olduğunu göstermektedir. Artan anevrizma sayısı ve artan takip süresiyle birlikte, retinopatinin ciddiyetinde, vitreus kanaması veya fotokoagülasyonun başarısının azalmasında neredeyse doğrusal bir artış bulunmuştur. Diyabetin daha uzun sürmesi durumunda daha şiddetli lezyonların kaydedilmesi beklenebilir, ancak hastalığın başlangıcından 6 yıla kadar olan ilerleme ile 3 ila 9 yıl arasındaki ilerleme karşılaştırıldığında, retinopatideki artış çok benzerdir.

Klein ve ark. (88) 4 yıllık takip edilen hastalardaki retinada MA sayısındaki artışın ve ilk gelişteki ile 4. yıldaki MA sayılarının oranının, 10 yıllık takip sonunda gelişen PDR ve KAMÖ varlığı ile pozitif ilişkili bulmuşlardır. Mikroanevrizma sayısının başlangıçtan 4 yıllık takip süresine kadar 16 veya daha fazla arttığı gözlerde hiç artış olmayan gözlerle göre, 10 yıllık takipte proliferatif retinopati yaklaşık 4,6 kat ve klinik olarak anlamlı maküla ödemi gelişme olasılığı yaklaşık 9,1 kat daha fazla bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda diyabetin süresi ve cinsiyete göre FFA da iskemi, anevrizma sayısı, FAZ genişliği yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon bulunmadı. Ancak çalışmamızdaki hastaların yalnız bir viziti çalışmaya dahil edilmiş olup tedavi süreçleri çalışmaya eklenmemiştir ve hepsi benzer evrede olup NPDR hastalarından seçilmiştir. Bu nedenle DM süresi ile bakılan parametreler anlamsız çıkmış olabilir. Bununla birlikte anevrizma olan bölgelerdeki iskeminin anevrizma olmayan bölgelere göre anlamlı şekilde daha geniş olduğunu bulmamız literatür verileriyle örtüşmektedir.

An ve ark. (89) tarafından yapılan, DR'den kaynaklanan MA'larla ilgili en büyük histopatolojik çalışmalardan biri olan çalışmada, 20 donör gözünden alınan 636 MA, 3D konfokal taramalı lazer mikroskobu ile incelenmiştir. Mikroanevrizmaların toplam %66,4'ü iskemi bölgelerinde görülmekle birlikte, MA boyutları iskemili bölgelerde iskemisiz bölgelere göre anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur. İskemisiz bölgelerdeki MA'lar, daha az sayıda inflamatuvar hücreler içermektedir. Mikroanevrizma oluşumunun kökeninin metabolik olarak bozulmuş

endotel hücrelerinden kaynaklandığı ve bu nedenle zayıflamış kılcal damar duvarının pasif genişlemesinden ziyade aktif bir süreç olduğu ileri sürülmektedir (90).

An ve ark. (91), Garner (92) ve Stitt ve ark. (93) histopatolojik olarak mikroanevrizma sayısı ile kılcal damar yoğunluğu arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Retinal vasküler yoğunluğun ölçülmesi, mikrovasküler oklüzyonu tespit etmenin yararlı bir yoludur. Lin ve ark. (94) OKT tabanlı mikroanjyografi kullanarak retinanın perfüzyon indeksini ölçmüştür. Perfüzyon indeksi ile DR şiddeti arasında ters bir ilişki olduğunu ve perfüze olmayan alanın, DR'nin ciddiyeti ve proliferatif aktivitesi için potansiyel olarak yararlı bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Niki ve ark. (95) kompozit süper geniş alan floresan anjiyografi kullanılarak, proliferatif olmayan diyabetik retinopatili 152 gözü kapiller nonperfüzyonun konumuna göre periferik, midperiferik, merkezi ve genel tip olarak dört temel bölgeye ayırdı. Perfüze olmayan alanın genişleme hızı, artan sırayla periferik tipte, midperiferik tipte, santral tipte ve jeneralize tipte daha hızlı bulundu. Kapiller nonperfüzyonun başlangıç yeri ile proliferatif olmayan diyabetik retinopatideki ilerlemesi arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Tiplendirmenin uygun şekilde tanınmasının prognostik değere sahip olduğu iddia edilmektedir.

Ehlers ve ark. (96) tarafından DR'li 339 gözün ultra geniş alan FFA'sının dahil edildiği çalışmada panretinal sızıntı indeksi, panretinal iskemik indeks ve panretinal mikroanevrizma sayısı DR şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.

Couturier ve ark. (97) tarafından DR'li 14 hastanın 20 gözünün OKTA ve FFA kullanılarak görüntülediği retrospektif çalışmada, YKP'de tüm gözlerde kılcal damarlarda seyrekleşme ve iskemik alanlar bulunmuşlardır. Bu perfüze olmayan alanların bazıları FFA'da tespit edilmemiş ve OKTA'da daha iyi sınırlandırılmıştır. DKP'de iskemik alanlar gözlerin yalnızca %35'inde görülmüş ve FFA'da görüntülenen mikroanevrizmaların yalnızca %62'si OKTA ile tespit edilmiştir. İntraretinal mikrovasküler anormallikler hem FFA hem de OKTA ile iyi bir şekilde tespit edilmiştir. OKTA'nın mikroanevrizmaları tespit etme yeteneği FFA'ninkinden daha düşük ancak iskeminin değerlendirilmesindeki doğruluğu daha iyi bulunmuştur.

Çalışmamızda alt bölgelerden anevrizma sayısı en yüksek olan bölge inferotemporal bölge, en düşük olan bölge ise süperonazal bölge idi. Ayrıca anevrizma olan ve olmayan iskemik alanların genişliği karşılaştırıldığında anevrizma olan alandaki iskemi anlamlı olarak daha fazlaydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Anevrizma sayısı ile iskemi genişliği arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde aralarında güçlü ve pozitif korelasyon mevcuttu. Bu sonuç iskemi genişliğinin anevrizma oluşumunu etkilediğini düşündürmektedir.

Hasegawa ve ark. (98) OKTA ile maküla ödemi alanında, DKP'de YKP'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek mikroanevrizma yoğunluğu olduğunu ve ödemli DKP'deki maküla hacmi ile mikroanevrizma yoğunluğu arasında da anlamlı bir korelasyon olduğunu bulmuştur.

Ishibazawa ve ark. (99) FFA ve OKTA parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında FFA ile saptanan bazı MA'ların OKTA'da YKP ve DKP 'de görülmediğini, aksine OKTA'da mikroanevrizma olarak değerlendirilen yapıların bazılarının da FFA tarafından görülmediğini ifade etmiştir. Ayrıca MA'ların esas olarak DKP'de bulunduğunu ve FFA ile saptanan iskeminin makülada daha çok temporalde bulunduğunu ifade edilmiştir. Ek olarak YKP'deki iskemik alanların DKP'den daha büyük olduğu fakat MA'ların esas olarak DKP'de bulunduğunu gösterilmiştir. Khatri ve ark.(100) anatomik olarak kılcal damarların çoğunlukla DKP'de bulunduğunu ve yalnızca perisitlerle çevrili olduğunu, bu nedenle MA'ların çoğunun DKP'de olduğunu belirtmiştir.

Biz çalışmamızda hem YKP %DY, hem de DKP %DY ile iskemi arasında negatif korelasyon bulduk. Yani iskemi arttıkça damar yoğunluğu azaldı. FFA'da ölçülen iskemi alanı ile FAZ alanı arasında ise pozitif ve anlamlı korelasyon saptadık.

Chan ve ark. (61) sağlıklı gözlerde DKP %DY'nin yaş ve cinsiyetle doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Pramil ve ark. (53) maküler damar yoğunluğunun yaş ile azaldığını yine de damar yoğunluğunun hastalık takibinde kullanılabileceğini belirtmiştir.

Lavia ve ark. (101) tarafından sağlıklı gözlerde yapılan bir çalışmada damar yoğunluğunda YKP %DY'de cinsiyete göre farklılık bulunmazken, DKP %DY 'de anlamlı fark gözlemlendi, kadınlarda DY daha büyüktü. Ayrıca FAZ alanı yaş ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdi. Üstelik FAZ alanı kadınlarda anlamlı derecede daha büyüktü.

Eldaly ve ark. (102) FAZ'ın yaş veya cinsiyetle ilişkili olmadığını bulmuştur.

Çalışmamızda hastaların yaşı ve cinsiyetleri ile FFA da iskemi genişliği, anevrizma sayısı, FAZ alanı, YKP ve DKP %DY arasında literatürde yayınlanan bir kısım yayınlara benzer şekilde anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Martinez ve ark. (103) FFA ve yüzeysel pleksus OKTA görüntülerinin multimodal kaydı için sundukları metodolojide 172 çift FFA ve OKTA görüntüsünden oluşan bir veri setinde %98,8 başarı elde ettiklerini ve görüntüdeki tüm bilgilerin kullanılması yerine yalnızca damar bilgisi kullanıldığında daha yüksek korelasyon değerlerinin elde edildiğini belirtmişlerdir. Biz de benzer şekilde çalışmamızda FFA ve YKP OKTA görüntülerine uygulanan ve multimodal kayıt sorununu başarıyla çözen bir yöntem önerdik. Amaçlanan her iki görüntüleme yönteminden gelen tamamlayıcı bilgileri birleştirme olanağını sağlamaktır. Çalışmada Affine transform algoritmasının çalışabilmesi için en az 3 referans nokta tespit edilmelidir (104), ancak çalışmamızda daha fazla noktanın seçilmesi transform başarısının arttırdığı gösterdi. Belirlenen referans noktalar kullanılarak, OKTA görüntülerinin FFA görüntüsü ile doğru bir şekilde nasıl birleştirileceğini belirleyen bir affine transform matrisi hesaplandı. Bu matris, dönüşüm, ölçeklendirme, eğme ve kaydırma parametrelerini içermekte idi. Yapay zeka, affine transform parametrelerinin otomatik olarak ayarlanmasında ve OKTA katmanlarından en net damar yapısının görülebildiği yüzeysel katmanında transform yapıldıktan sonra derin katmanda damar yapısı görünmese bile otomatik olarak füzyon işlemi yapılmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az olması, çalışmaya hastaların tek vizitinin dahil edilmiş olması, NPDR'nin sık görüldüğü yaş aralığına bağlı olarak dahil edilen hastaların ileri yaşta olması ve DR'ye bağlı görme keskinliklerinin düşük olabilmesi nedeniyle OKTA'da hareket ve projeksiyon artefaktları, segmentasyon hataları meydana gelmesine elverişli olması, OKTA ile aynı bölgenin FFA'daki seçiminin manuel yapılması, FFA'daki gerek anevrizma sayımlarının gerek iskemik

alan ölçümlerinin manuel olarak yapılması, YZ ile görüntü eşlemede retina damarlarının yapısı bir birine çok benzemesinden ve özellikle bir noktasal referansın yüzlerce benzeri olabileceğinden referans noktaların tespitinde algoritma kullanılamaması ve manuel işaretleme yapılması şeklinde özetlenebilir.

Karşılaştırmaların retinokoroidal hastalığı olmayan kontrol grubu ile yapılması, OKTA çekim kalitesi 5/10 altındaki hastaların değerlendirmeye alınmaması, kapiller pleksus vasküler yoğunluk analizinin literatürdeki benzer birçok çalışmadan farklı olarak 9 alt bölgeden yazılım tarafından otomatik olarak yapılması ve bu sayede klinisyene bağlı hataların ortadan kalkmış olması, FFA'daki ölçümlerin ve YZ'deki işaretlemelerin tek araştırmacı tarafından yapılması çalışmanın güçlü yanlarıdır.

DR'de OKTA'da YKP %DY ve DKP %DY ölçümleri ile aynı alanlardan FFA ile saptanan anevrizma sayısını ve iskeminin ilişkisi araştıran başka çalışmalara İngilizce literatürde rastlamadık. Daha önceki çalışmalarda retinal iskemi daha çok ultra geniş alan FFA ile periferik retinada ölçülmüş olup maküler iskemi genellikle FAZ alanı ve FAZ çevresi üzerinden değerlendirilmiştir. Fovea çevresindeki 6*6 mm²'lik alandaki retinal iskemiye FFA ile ölçen başka çalışmalara İngilizce literatürde rastlamadık. Ayrıca daha önceki çalışmalarda histopatolojik olarak MA'ların iskemi çevresinde daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Literatürde FFA ile makülada iskeminin ile anevrizma komşuluğunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Literatürde DR'nin OKT belirteçleri ve OKTA'da mikrovasküler değişiklikleri ile ilgili birçok çalışma olmasına karşın OKTA'da 9 alt bölgeyi dahil eden, koryokapiller akım alanını dahil eden, FFA ile ölçülen retinal iskemi ve anevrizmanın hem birbirleriyle hem de OKTA parametreleriyle ilişkisine odaklanan, sağ ve sol gözü OKTA'da ve FFA'da karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamız da bu alt bölgeleri de ayrı ayrı hem yüzeysel hem derin pleksus şeklinde küçük alanlardaki değişiklikleri de değerlendirerek bu konuda literatüre katkı sağlanacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

FFA da belirlenen anevrizma alanlarına karşılık gelen OKTA çekimlerindeki iskemi varlığını değerlendirmek ve yüzeysel ve derin kapillerler arasında farklılık olup olmadığını karşılaştırmak ve öylece anevrizma gelişimi ile iskemi arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlı yaptığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. YKP %DY'yi kontrol grubunda totalde ve süperonazal bölge hariç alt analizlerde vaka grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. Her iki grupta da en düşük ortalama santral bölgedeydi, sebebini FAZ'ın bu bölgede olması olarak düşündük Her iki grupta da en yüksek ortalama süperonazal ve inferonazal bölgede idi.
2. Vaka grubunu hem yüzeysel hem derin kapiller pleksuslarda sağ ve sol göz açısından karşılaştırdığımızda aralarında gerek tüm alanda ve gerekse alt alanlarda anlamlı farklılık bulamadık. Sadece temporal bölgede sağ göz, sol gözden istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Sonuçta vasküler değişiklikler her iki gözde benzer şekilde ortaya çıkmaktaydı.
3. DKP %DY'yi, kontrol grubunda totalde ve tüm alt analizlerde vaka grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Her iki grupta da en düşük ortalama santral bölgedeydi, sebebini FAZ'ın bu bölgede olması olarak düşündük. Her iki grupta da en yüksek ortalama nazal bölgede idi.
4. FAZ alanı ve akım alanının kontrol ve hasta grubu arasındaki karşılaştırılmasında FAZ alanı vaka grubunda %30'a yakın genişlemesine rağmen aralarında anlamlı fark bulamadık, akım alanında ise anlamlı farklılık vardı. Bunun vaka sayısının azlığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.
5. Faz alanı ile hem YKP ve hem de DKP damar yoğunlukları arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde tümünde negatif ve anlamlı korelasyon mevcuttu. Yani FAZ alanı genişledikçe damar yoğunlukları tüm alt bölgelerde azalmaktadır. Diğer bir ifadeyle damar yoğunlukları azaldığında FAZ alanı da genişlemektedir.
6. Hem kontrol grubunda hem vaka grubunda total alan ve alt alan damar yoğunlukları değerlendirildiğinde üst nazal ile alt nazal hariç derin kapiller sistemin damar yoğunluğu anlamlı şekilde daha fazla olup üst nazalde ve alt

nazalde yüzeyel pleksusun damar yoğunluğu daha fazla idi, aralarındaki fark kontrol grubunda anlamlı değilken diyabet grubunda anlamlı idi. Buradan çıkarılabilecek sonuç DR’de üst ve alt nazalde derin pleksusta diğer alt bölgelere göre anlamlı olarak damar yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir.

7. Alt bölgelerden anevrizma sayısı en yüksek olan bölgenin inferotemporal bölge, en düşük olan bölgenin ise süperonazal bölge olduğunu bulduk.
8. Ayrıca anevrizma olan ve olmayan iskemik alanların genişliği karşılaştırıldığında anevrizma olan alandaki iskemi anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulduk. Anevrizma sayısı ile iskemi genişliği arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde aralarında güçlü ve pozitif korelasyon bulduk ve bu sonuç iskemi genişliğinin anevrizma oluşumunu etkilediğini düşündürmektedir.
9. Diyabetin süresi ve cinsiyete göre FFA da iskemi, anevrizma sayısı, FAZ genişliği yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu arasındaki korelasyonları değerlendirildiğimizde anlamlı korelasyon bulamadık.
10. Hastaların yaşı ve anevrizma sayıları ile FFA da iskemi genişliği, anevrizma sayısı, FAZ alanı, yüzeyel ve derin kapiller pleksus yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon bulamadık. FFA da iskemi alanı ile FAZ arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, yüzeyel ve derin kapiller pleksus yoğunluğunda negatif ve anlamlı korelasyon bulduk. FAZ genişliği ile yüzeyel ve derin kapiller pleksus arasında anlamlı ve negatif korelasyon bulduk. Ayrıca yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulduk.
11. Hastaları diyabet süresine göre 15 altı ve üstü olmak üzere 2 gruba ayırdığımızda incelenen parametrelerin (iskemi alanı, anevrizma sayısı, yüzeyel ve derin damar yoğunluğu) aralarında anlamlı fark bulamadık. Bunun nedeni olarak tüm hastaların nonproliferatif evrede olması ve vaka sayısının azlığı ön görülebilir.
12. Alt bölge analizinde de bölgelere düşen anevrizma sayısı ile bu bölgelerdeki yüzeyel ve derin pleksus damar yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon bulamadık.

13. Affine transform algoritmasının çalışabilmesi için seçilen referans noktaların sayısının artırılması ile transform başarısının arttırdığı görüldü.
14. Yapay zeka, affine transform parametrelerinin otomatik olarak ayarlanmasında ve OKTA katmanlarından en net damar yapısının görülebildiği yüzeyel katmanında transform yapıldıktan sonra derin ve dış retinada ve de koryopakiller katmanda damar yapısı görünmese bile otomatik olarak füzyon işlemi yaptığı görüldü.



7. KAYNAKLAR

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Seminar Diabetic retinopathy. www.thelancet.com [Internet]. 2010;376. Available from: www.thelancet.com
2. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. Vol. 60, Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier Ltd; 2017. p. 66–100.
3. Koustenis A, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: An overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. Vol. 101, British Journal of Ophthalmology. BMJ Publishing Group; 2017. p. 16–20.
4. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2017 Apr 1;135(4):306–12.
5. Ichhpujani P, Thakur S. Artificial Intelligence and Ophthalmology: Perks, Perils and Pitfalls [Internet]. 2021. 91–100 p. Available from: <http://www.springer.com/series/15743>
6. İnan S. Retina anatomisi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 17];15(3):355–9. Available from: <http://search.yayin/detay/166472>
7. Cantor LB, Rapuano CJ, McCannel CA. Basic and Clinical Science Course™ 12 Retina and Vitreous. McCannel CA, Berrocal AM, Holder GE, Kim SJ, Leonard BC, Rosen RB, et al., editors. 2019. 7–21 p.
8. Yorgun M, Özgönül C. Retina hastalıklarında güncel tanı ve tedaviler. 1st ed. Kadayıfçılar S, Alp M, Akman A, Bayer A, Burcu A, Mutlu F, et al., editors. Vol. 1st, ATO Uluslararası Kongre ve Sergi Sarayı. 2019. 12–26 p.
9. Makarov FN, Hollender H, Stone J. The structure of interrelationships between neuroglial and ganglion cells in the retina. Neurosci Behav Physiol. 2000;30(6):707–11.
10. Angevine JB, Bodian D, Coulombre AJ, Edds M V., Hamburger V, Jacobson M, et al. Embryonic vertebrate central nervous system: Revised terminology. Anat Rec. 1970;166:257–61.
11. Inomata H. Electron microscopic observations on Müller's fiber in the human retina. Journal of Japanese Ophthalmological Society. 1965;69:2133–43.
12. Schubert HD. Structure of the Neural Retina. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
13. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. Invest Ophthalmol. 1972;11(10):801–8.

14. Wolter JR. The cells of Remak and the astroglia of the normal human retina. *AMA Arch Ophthalmol*. 1955;53(6):832–8.
15. Wolter JR. Glia of the human retina. *Am J Ophthalmol*. 1959;48(5 Part 2):370–93.
16. Wolter JR. The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions. *Am J Ophthalmol*. 1955;40(5 Part 2):88–100.
17. Brighton & Hove. [Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macula.svg>. 2014. Hope D. İnsan gözünün retinasında makula, fovea ve optik diskin konumlarını ve boyutlarını gösteren diyagram.
18. Snell RS, Lemp MA. The orbital blood vessels. *Clinical Anatomy of the Eye*. 2nd ed. Blackwell Science, 1998: 277-89.
19. Duker J, Weitter JJ. Ocular circulation. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. New York: JB Lippincott, 1991: 1-34.
20. Nesper PL, Fawzi AA. Human parafoveal capillary vascular anatomy and connectivity revealed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):3858–67.
21. Pande GS, Tidake P. Laser Treatment Modalities for Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2022 Oct 7;
22. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556–64.
23. Christopher J. Rapuano M, Mitchell S. Fineman M, Allen C. Ho M, Gary C. Brown M, Franco M. Recchia M, Carl D. Regillo M, et al. *Wills retina*. 3th ed. Fineman M, Ho A, Rapuano C, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019. 104–143 p.
24. Colin A. McCannel, Audina M. Berrocal, Graham E. Holder, Stephen J. Kim, Nashville, Brian C. Leonard, et al. The American Academy of Ophthalmology is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians. 2018.
25. Steinle N, Ambati J. The retina and its disorders. 1st ed. Besharse J, Bok D, editors. Elsevier; 2011. 781–789 p.
26. Kanski JJ, Bowling B. *Kanski's Clinical Ophthalmology, Eighth Edition (2016)*. 8th ed. Bowling B, editor. Elsevier; 2015. 520–537 p.
27. Cantor LB, Rapuano CJ, McCannel CA. Basic and Clinical Science Course™ 12 Retina and Vitreous. McCannel CA, Berrocal AM, Holder GE, Kim SJ, Leonard BC, Rosen RB, et al., editors. 2019. 91–121 p.
28. O'goshi KI, Serup J. Safety of sodium fluorescein for in vivo study of skin. Vol. 12, *Skin Research and Technology*. 2006. p. 155–61.

29. Chen J, Micheller P, Haug S, Fu A, Johnson R, Agarwal A, et al. *Ryan's Retina*. Seventh Edition. Sarraf D, Freund KB, editors. Vol. 1. Los Angeles: Elsevier; 2022. 1–43 p.
30. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography HHS Public Access. Vol. 254, Science. 1991.
31. Kang SW, Park CY, Ham D II. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):313–22.
32. Ripandelli G, Coppé AM, Capaldo A, Stirpe M. Optical coherence tomography. Vol. 13, *Seminars in Ophthalmology*. W.B. Saunders; 1998. p. 199–202.
33. Hirano T, Hoshiyama K, Takahashi Y, Murata T. Wide-field swept-source OCT angiography (23 × 20 mm) for detecting retinal neovascularization in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023 Feb 1;261(2):339–44.
34. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. Vol. 64, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1–55.
35. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Seminar Diabetic retinopathy. www.thelancet.com [Internet]. 2010;376. Available from: www.thelancet.com
36. Mohamed Q, Gillies M, Wong T. Management of Diabetic Retinopathy A Systematic Review. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2007 Aug 22;298(8):902–16.
37. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology*. 1991 May 1;98(5):766–85.
38. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
39. Fetzer JH. What is Artificial Intelligence? In: *Artificial Intelligence: Its Scope and Limits Studies in Cognitive Systems*. Dordrecht: Springer; 1990. p. 3–27.
40. Turing AM. I.—Computing Machinery And Intelligence. *Mind*. 1950 Oct 1;LIX(236):433–60.
41. Samuel AL. Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers. *IBM J Res Dev*. 1959 Jul;3(3):210–29.
42. Keskinbora K, Güven F. Artificial Intelligence and Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol*. 2020 Jan 1;50(1):37–43.
43. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli M V, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221–34.

44. Leong YY, Vasseneix C, Finkelstein MT, Milea D, Najjar RP. Artificial Intelligence Meets Neuro-Ophthalmology. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2022 Mar;11(2):111–25.
45. Scruggs BA, Chan RVP, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Artificial Intelligence in Retinopathy of Prematurity Diagnosis. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Feb 10;9(2):5.
46. Yan Q, Weeks DE, Xin H, Swaroop A, Chew EY, Huang H, et al. Deep-learning-based prediction of late age-related macular degeneration progression. *Nat Mach Intell*. 2020 Feb 14;2(2):141–50.
47. Mayro EL, Wang M, Elze T, Pasquale LR. The impact of artificial intelligence in the diagnosis and management of glaucoma. *Eye*. 2020 Jan 20;34(1):1–11.
48. Bellemo V, Lim G, Rim TH, Tan GSW, Cheung CY, Sadda S, et al. Artificial Intelligence Screening for Diabetic Retinopathy: the Real-World Emerging Application. *Curr Diab Rep*. 2019 Sep 31;19(9):72.
49. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. Vol. 50, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 431–55.
50. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina*. 2006 Jul;26(6):S71–9.
51. You Q, Freeman WR, Weinreb RN, Zangwill L, Manalastas PIC, Saunders LJ, et al. Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy. *Retina*. 2017 Aug 1;37(8):1475–82.
52. 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 Jul 13;16(1).
53. Pramil V, Levine ES, Waheed NK. Macular vessel density in diabetic retinopathy patients: How can we accurately measure and what can it tell us? Vol. 15, *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 1517–27.
54. Lee J, Rosen R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. Vol. 16, *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2016.
55. Durbin MK ALSNSMSTLMNCCVJ. Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy . *JAMA Ophthalmol*. 2017 Apr 1;135(4):370–6.
56. Mahjoub A, Cherni I, Khayrallah O, Ben Abdesslam N, Mahjoub A, Anas R, et al. Contribution of optical coherence tomography angiography OCT-A in diabetic maculopathy. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021 Oct 1;70.
57. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and

- choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017 Jul 1;54(7):695–702.
58. Zlatanović M, Đorđević Jocić J, Jakšić V, Zlatanović N, Golubović M, Živković M. The Determination of Type 2 Diabetes Mellitus's Impact on the Density of Retinal Blood Vessels and the Choriocapillaris: Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Ophthalmol.* 2021;2021.
 59. Garcia JMBDB, Lima TT, Louzada RN, Rassi AT, Isaac DLC, Avila M. Diabetic macular ischemia diagnosis: Comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography. *J Ophthalmol.* 2016;2016.
 60. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SGK, 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 Jul 1;57(9):519–25.
 61. Chan G, Balaratnasingam C, Yu PK, Morgan WH, McAllister IL, Cringle SJ, et al. Quantitative morphometry of perifoveal capillary networks in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug;53(9):5502–14.
 62. Tan PEZ, Yu PK, Balaratnasingam C, Cringle SJ, Morgan WH, McAllister IL, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug;53(9):5728–36.
 63. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, Chai H, Liu L, Jampol LM, et al. Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 May 1;58(6):BIO307–15.
 64. Tang FY, Chan EO, Sun Z, Wong R, Lok J, Szeto S, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye and Vision.* 2020 Dec 1;7(1).
 65. 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 Jul 1;57(8):3907–13.
 66. Czako MC, Sándor GMP, Ecsedy MMP, Récsán ZMP, Horváth HM, Szepessy ZMP, et al. Decreased Retinal Capillary Density is Associated with Higher Risk Of Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetes. *Retina* . 2019 Sep;39(9):1710–9.
 67. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2016 Jun 1;254(6):1051–8.
 68. 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. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2016 May 1;254(5):873–9.

69. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. Vol. 97, *Acta Ophthalmologica*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 7–14.
70. Zhu TPM, Li JYM, Dai XZM, Ye PPM, Su ZAM, Ye JM, et al. Comparison of Projection Resolved Optical Coherence Tomography Angiography Based Metrics for the Early Detection of Retinal Microvascular Impairments in Diabetes Mellitus. *Retina*. 2020 Sep;40(9):1783–92.
71. Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, Aloia R, De Nicola C, Mattei PA, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*. 2017 Oct 18;10(10):1545–51.
72. Iwase T, Yamamoto K, Kobayashi M, Ra E, Murotani K, Terasaki H. What ocular and systemic variables affect choroidal circulation in healthy eyes. *Medicine (United States)*. 2016;95(43).
73. 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(1):11–21.
74. Gendelman I, Alibhai AY, Moulton EM, Levine ES, Braun PX, Mehta N, et al. Topographic analysis of macular choriocapillaris flow deficits in diabetic retinopathy using swept-source optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous*. 2020 Mar 19;6(1).
75. Agemy SA, Sripesma NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normals and Diabetic Retinopathy Patients. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2353–63.
76. Dodo Y, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, Yoshitake T, et al. Clinical relevance of reduced decorrelation signals in the diabetic inner choroid on optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
77. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CMG, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep*. 2016 Feb 12;6.
78. Tan KA, Laude A, Yip V, Loo E, Wong EP, Agrawal R. Choroidal vascularity index – a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov 1;94(7):e612–6.
79. Ashton N. Studies of the Retinal Capillaries in Relation to Diabetic and Other Retinopathies. *British Journal of Ophthalmology*. 1963 Sep 1;47(9):521–38.
80. Rasta SH, Nikfarjam S, Javadzadeh A. Detection of retinal capillary nonperfusion in fundus fluorescein angiogram of diabetic retinopathy. *BiolImpacts*. 2015;5(4):183–90.

81. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: Clues towards understanding pathogenesis? Vol. 23, Eye. Nature Publishing Group; 2009. p. 1496–508.
82. Engerman RL. Perspectives in Diabetes Pathogenesis of Diabetic Retinopathy [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/38/10/1203/356150/38-10-1203.pdf>
83. Patel RD, Messner L V., Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM. Characterization of Ischemic Index Using Ultra-widefield Fluorescein Angiography in Patients With Focal and Diffuse Recalcitrant Diabetic Macular Edema. Am J Ophthalmol. 2013 Jun;155(6):1038-1044.e2.
84. Stefánsson E, Chan YK, Bek T, Hardarson SH, Wong D, Wilson DI. Laws of physics help explain capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. Eye (Basingstoke). 2018 Feb 1;32(2):210–2.
85. Takamura Y, Yamada Y, Noda K, Morioka M, Hashimoto Y, Gozawa M, et al. Characteristic distribution of microaneurysms and capillary dropouts in diabetic macular edema. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04722-8>
86. Xue K; YECNV. Classification of diabetic macular oedema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. Br J Ophthalmol . 2017 May;101(5):559–63.
87. Kohner E, SI, AS. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy. Diabetologia . 1999;42:1107–1112.
88. Klein RMSM; MSE. Retinal Microaneurysm Counts and 10-Year Progression of Diabetic Retinopathy. Arch Ophthalmology. 1995 Nov;113(11):1386–91.
89. An D, Tan B, Yu D, Balaratnasingam C. Differentiating Microaneurysm Pathophysiology in Diabetic Retinopathy Through Objective Analysis of Capillary Nonperfusion, Inflammation, and Pericytes. Diabetes. 2022 Apr 1;71(4):733–46.
90. Hausler HR, Sibay TM. Observations on the Microaneurysms of Diabetic Retinopathy [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/10/6/452/337834/10-6-452.pdf>
91. An D, Pulford R, Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. Associations between capillary diameter, capillary density, and microaneurysms in diabetic retinopathy: A high-resolution confocal microscopy study. Transl Vis Sci Technol. 2021 Feb 1;10(2):1–16.
92. Garner A. Histopathology of diabetic retinopathy in man. Eye. 1993 Mar;7(2):250–3.
93. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB, Hospital V. Laboratory science histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. Vol. 79, British journal of Ophthalmology. 1995.

94. Lin AD, Lee AY, Zhang Q, Rezaei KA, Kinyoun J, Wang RK, et al. Association between OCT-based microangiography perfusion indices and diabetic retinopathy severity. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Jul 1;101(7):960–4.
95. Niki T; MK; SK. Distribution of Capillary Nonperfusion in Early-stage Diabetic Retinopathy . *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1431-1439,.
96. Ehlers JP, Jiang AC, Boss JD, Hu M, Figueiredo N, Babiuch A, et al. Quantitative Ultra-Widefield Angiography and Diabetic Retinopathy Severity: An Assessment of Panretinal Leakage Index, Ischemic Index and Microaneurysm Count. *Ophthalmology*. 2019 Nov 1;126(11):1527–32.
97. Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al. Capillary Plexus Anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2384–91.
98. Hasegawa N, Nozaki M, Takase N, Yoshida M, Ogura Y. New insights into microaneurysms in the deep capillary plexus detected by optical coherence tomography angiography in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT348–55.
99. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):35-44.e1.
100. Khatri A, Bal BK, Kharel M, KC A, Pradhan E. Analysis of microaneurysms and capillary density quantified by OCT-angiography and its relation to macular edema and macular ischemia in diabetic maculopathy. Vol. 35, *Eye (Basingstoke)*. Springer Nature; 2021. p. 1777–9.
101. Lavia C, Bonnin S, Maule M, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A. Vessel density of superficial, intermediate and deep capillary plexuses using optical coherence tomography angiography [Internet]. Available from: <http://links.lww.com/IAE/A945>
102. Eldaly Z, Soliman W, Sharaf M, Reyad AN. Morphological Characteristics of Normal Foveal Avascular Zone by Optical Coherence Tomography Angiography. *J Ophthalmol*. 2020;2020.
103. Martínez-Río J, Carmona EJ, Cancelas D, Novo J, Ortega M. Robust multimodal registration of fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography images using evolutionary algorithms. *Comput Biol Med*. 2021 Jul;134:104529.
104. Pflugfelder D, Scharr H. Practically Lossless Affine Image Transformation. *IEEE Transactions on Image Processing*. 2020;29:5367–73.

