

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**NORMAL BİREYLERDE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ İLE KAPİLLER DAMAR AKIM YOĞUNLUĞUNUN
DİÜRNAL VARYASYONU VE TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN
ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Beyza TEKİN ALTINBAY

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Emin KURT

Manisa, 2020

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**NORMAL BİREYLERDE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ İLE KAPİLLER DAMAR AKIM YOĞUNLUĞUNUN
DİÜRNAL VARYASYONU VE TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN
ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Beyza TEKİN ALTINBAY

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Emin KURT

Manisa,2020

ÖNSÖZ

Asistanlık ve tez çalışma sürecim boyunca benden ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Emin Kurt'a,

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında gerekli destekleri sunan, emeği geçen, bana her konuda destek olan, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof. Dr. Özcan Rasim Kayıkçıoğlu'na, Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin Mayalı'ya ve Dr. Öğretim Görevlisi Muhammed Altınışik'a,

Tezimin değerlendirilme aşamasında bulunduğu katkı ve desteğinden ötürü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz Afrashi'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalıştığım uzman olmuş ve halen uzmanlık eğitimi almakta olan hekim arkadaşlarıma, Göz Hastalıkları servis ve ameliyathane çalışanları, sekreterleri, biyologları ve tüm personeline,

Varlıkları ile her daim içimi ısıtan, hayat dolu, hayatımın her aşamasında her zorluğunda daima yanımda olan, sahip olduğum güzel değerleri bana katan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Desteğini ve sevgisini her daim hissettiğim biricik eşime,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. RETİNA	5
2.1.1. Retina Anatomisi.....	5
2.1.2. Retina Histolojisi	7
2.1.3. Retinanın Beslenmesi	9
2.2. DİÜRNAL RİTİM.....	10
2.2.1. Retinal Kan Akımının Düzenlenmesi.....	11
2.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırmanın Demografik Yapısı	17
3.2. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri.....	17
3.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	17
3.4. Araştırmanın Yöntemi	18
3.5. Değerlendirilen Parametreler.....	18
3.5.1. Ölçüm Saatleri Ve Görüntü Kaliteleri	19
3.5.2. FAZ Alanı, FAZ Çevresi Ve Foveal Dansite.....	19

3.5.3. Vasküler Yoğunluk Ve Retinal Kalınlık.....	19
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi Ve İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	47
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR

FA: Fluorescein Anjiografi

ICGA: Indocyanine Green Anjiografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi

FAZ: Foveal Avasküler Zon

RPE: Retina Pigment Epiteli

DSZ: Dış Sınırlayıcı Zar

DNT: Dış Nükleer Tabaka

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

İNT: İç Nükleer Tabaka

İPT: İç Pleksiform Tabaka

GHT: Gangliyon Hücre Tabakası

SLT: Sinir Lifi Tabakası

İSZ: İç Sınırlayıcı Zar

BRM: Bruch membranı

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

DKP: Derin Kapiller Pleksus

SCN: Suprakiazmatik Nükleus

RHT: Retinohipotalamik Traktus

OKT: Optik Koherens Tomografi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

FD: Foveal Dansite

VY: Vasküler Yoğunluk

SS: Standart Sapma

ICC: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GİB: Göz İçi Basıncı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilinen birçok oküler hastalık, vasküler patolojilerle ilişkilidir. Bu nedenle oküler kan akımını görüntülemek, patolojilerin anlaşılmasında önemlidir [1]. Geleneksel olarak fluorescein anjiyografi (FA), indocyanine green anjiyografi (ICGA), retinal ve koroidal kan akımının gösterildiği yöntemlerdir. Bu yöntemlerle kaliteli klinik değerlendirmeler yapılabilmektedir. Ancak FA ve ICGA tekniklerinde, intravenöz boyar madde verilmesi gerekmektedir. İntravenöz boyar madde verilmesi, hem zaman alan hem de yan etkileri olan invaziv bir klinik test yöntemidir [2], [3]. Ayrıca FA ve ICGA oküler kan akımını iki boyutlu gösterebilmektedir. Bu nedenle; bu tekniklerde detaylı kan akımının görüntülenmesi ve derinlik algısı kısıtlanmaktadır [1].

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), daha yakın zamanda geliştirilmiş bir teknolojidir. OKTA, retinal ve koroidal kan akımının üç boyutlu gösterilmesini sağlar [1], [4]. OKTA görüntüleme tekniğinin çalışma prensibi; durağan zeminde (vasküler yatak) eritrosit akımının hareket kontrastının yakalanması şeklindedir. Günümüzde invaziv olmayan OKTA tekniğinin kullanımı ile yüksek çözünürlüklü anjiyografi görüntüleri elde edilmektedir [5]–[7]. Ayrıca, retinal kalınlık ve vasküler yoğunlukların sayısal değerleri, retinal tabakaların otomatik olarak ayrılmış görüntüleri de eş zamanlı alınabilmektedir. Üstelik OKTA tekniğinde intravenöz boyar madde kullanılmaması, klinik uygulamada zaman kazandırmakta ve hastaları olası boyar madde yan etkilerinden uzaklaştırmaktadır. Tüm bu avantajlar OKTA kullanımını yaygınlaştırmıştır.

Klinik uygulamada kullanıma giren her yeni cihazın, tekrarlanabilirliğinin bilinmesi, iki farklı zamanda alınan iki farklı ölçümün arasındaki farkın klinik anlamlılığına karar verilmesinde önemlidir[5].

Günümüzde kullanılan OKTA cihazlarının üretici firmaları, vasküler yoğunlukları haritalamak için kendi yazılım programlarında, tescilli algoritmaları kullanmaktadırlar. Bu nedenle bu cihazların ayrı ayrı tekrarlanabilirliklerine bakılması klinik takip için önemlidir [4], [8]–[11].

Retinanın beslenmesi iki farklı kan dolaşımından sağlanmaktadır. Retinal ve koroidal kan dolaşımı şeklinde olan bu iki farklı dolaşımın fizyolojik özelliklerine baktığımızda, retinal dolaşımın düşük kan akımı ile karakterize olduğunu görürken, koroidal dolaşımın yüksek kan akımı özelliği gösterdiği izlenir. Koroidal kan akımı temel olarak sempatik sistem ile uyarılırken, otoregülasyonu yoktur. Oysaki retinal kan dolaşımının sempatik sistem tarafından uyarılması sınırlı olup, daha çok lokal olarak salınan faktörlerden etkilenir ve otoregülasyon buradaki kan akımının düzenlenmesinde daha etkilidir [12]. Daha önce spectral domain optik koherens tomografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, normal bireylerde subfoveal koroidal kalınlıkta diüurnal ritim gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre sabah saatlerinde alınan koroidal kalınlık ölçümleri akşam saatlerinde alınan ölçümlere göre daha kalın izlenmiştir [13], [14]. OKTA ile yapılan başka bir çalışmada ise koryokapiller damar yoğunluğunda koroid kalınlığına benzer sirkadiyen değişiklik olduğu izlenmiştir [15]. Hasta bireylerin takiplerinde farklı saatlerde alınan ölçümler arasındaki farkın klinik anlamlılığına karar verebilmek için diüurnal ritmin bilinmesi önemlidir.

Bu bilgilere dayanarak, bu çalışmada OKTA cihazında alınan ardışık ölçümler arasındaki; retinal vasküler yoğunluk ve foveal avasküler zon (FAZ) ölçümlerinin tekrarlanabilirliğine bakılması ile sabah ve akşam saatlerinde alınan ölçümler arasındaki sirkadiyen ritim varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

2.1.1. Retina Anatomisi

Göz üç tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru; dış tabaka (sklera ve kornea), orta tabaka (önde iris, siliyer cisim ve arkada koroid) ve iç tabaka yani gözün duyu kısmı olan retinadır [16]. Retinanın diğer adı ağ tabakadır. Arka kısmın dörtte üçünü kaplayan ince şeffaf bir tabakadır. Retinanın dış yüzeyi koroidin Bruch membranı (BRM) ile iç yüzeyi ise vitreus ile temas etmektedir.

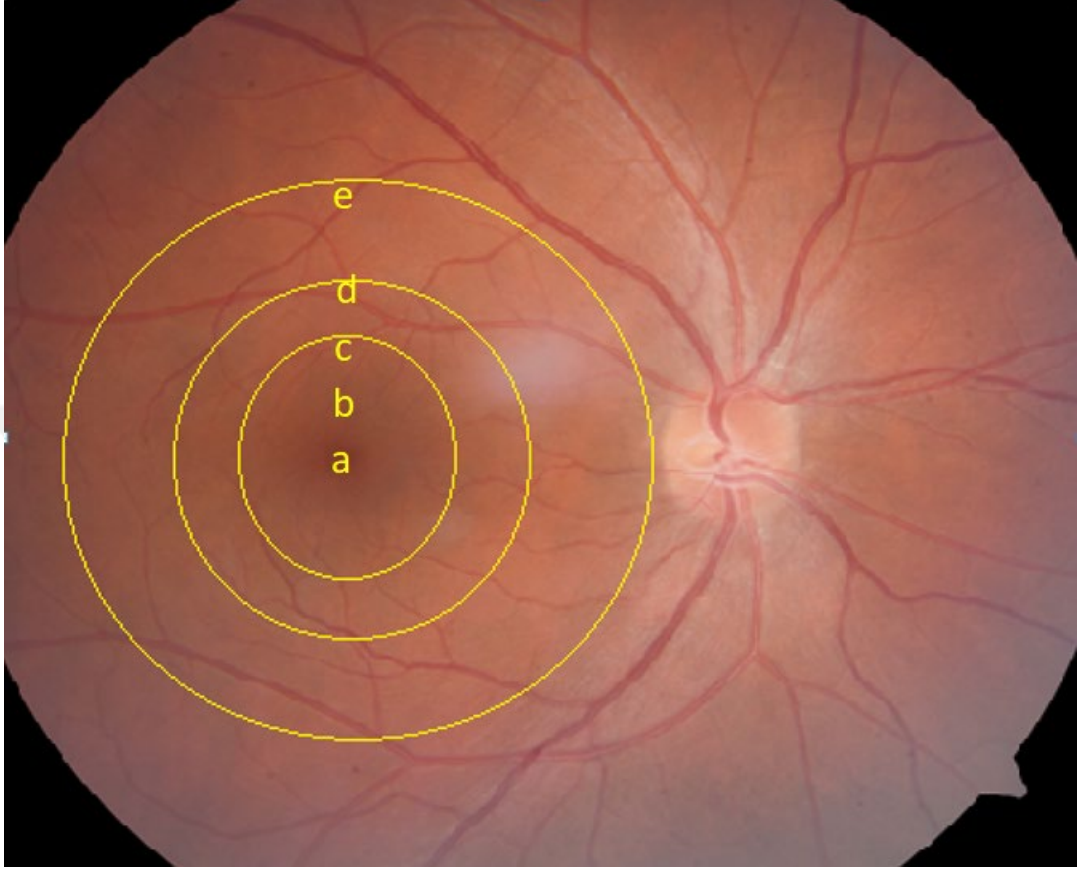
Retinanın algılayıcı kısmı, optik sinirden siliyer cismin arkasına kadar uzanır. Retinanın sinir tabakasının bittiği bu kısma ora serrata denilmektedir. Dalgalı bir görünümü vardır. Retinanın kalınlığı optik disk yakınında 0,56 mm, fovea kenarında 0,23-0,25 mm, ekvatorunda 0,18 mm, ora serratada 0,11 mm'dir. Fovea en ince olduğu yerdir ve kalınlık 0,10 mm'dir.

Retinada, iki temporal retina arteri arasında makula, bunun da ortasında fovea (makula lutea, sarı nokta) adında oval bir alan mevcuttur. Bu alan keskin görme ve renkli görmede daha iyidir [17].

2.1.1.1. Makula ve Fovea

Makula 5-6 mm çapında bir alandır (Resim 1). Buraya arka kutup, merkezi alan veya santral retina da denilmektedir. Bu alan görme alanının merkezi 15-18,3 derecelik kısmına karşılık gelir. Bu alanın dışında kalan ve

ora serrataya kadar uzanan retina alanına ise; çevresel retina veya periferik retina denilmektedir [17], [18].



Resim 1: Makulanın bölümleri. a:Umbo, b:Foveola, c:Fovea, c-d:Parafovea, d-e:Perifovea

Fovea 1,5-1,8 mm çaplı, optik diskin 3,4 mm lateralinde, optik disk merkezinin 0,8 mm aşağısına yerleşmiş alandır. Görme alanında merkezi 5 derecelik kısma karşılık gelir. Foveada ışık dağılımını azaltmak amacı ile iç nükleer katman, iç pleksiform katman, ganglion hücreleri ve sinir lifi katmanları yoktur. Foveada kan damarına, rod ve mavi koni hücreleri de bulunmaz. Burada kırmızı ve yeşil koni hücreleri en yüksek yoğunluktadır.

Foveola yani fovea çöküntüsü, fovea merkezinde olan çökük bir alandır. Merkezi 1 derecelik görme alanına karşılık gelir. Burada damar ağı bulunmaz. FAZ alanının çapı 0,4-0,5 mm'dir. Bu değer 0,25 mm ile 0,6 mm

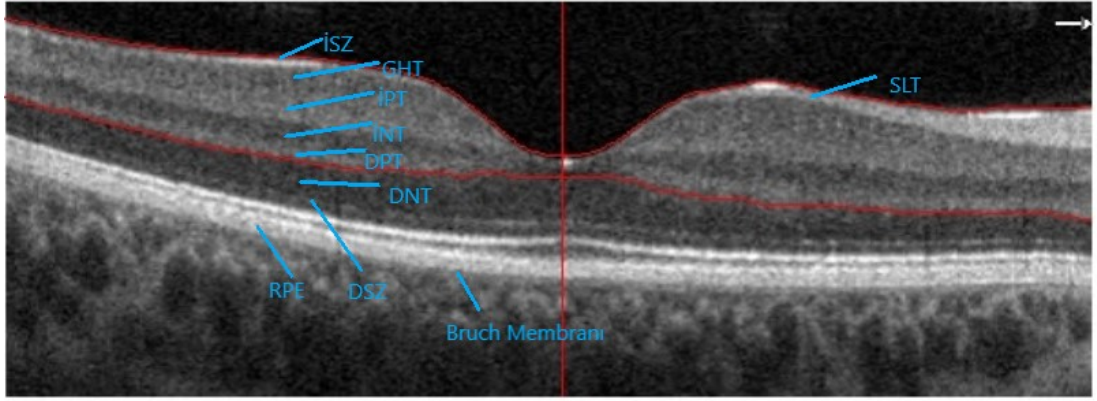
arasında değişebilir. Foveolanın da merkezinde umbo denilen bir çukurluk bulunur.

Foveayı çevreleyen 0,5 mm çaplı halkaya parafovea denir. Ganglion huresi, intranükleer katman ve dış pleksiform katmanın en kalın olduğu yerdir. Burada koni yoğunluğu azalmaya, rodlar ise görülmeye başlar. Sinir lifi katmanının en kalın hali foveanın nazalinde papillomaküler banttadır.

Parafoveayı ise 1,5 mm genişliğindeki perifovea halkası çevreler. Bu kısım makulanın çevresel kısmıdır. Burada ganglion hücre tabakasının kalınlığı çevreye doğru azalır [17].

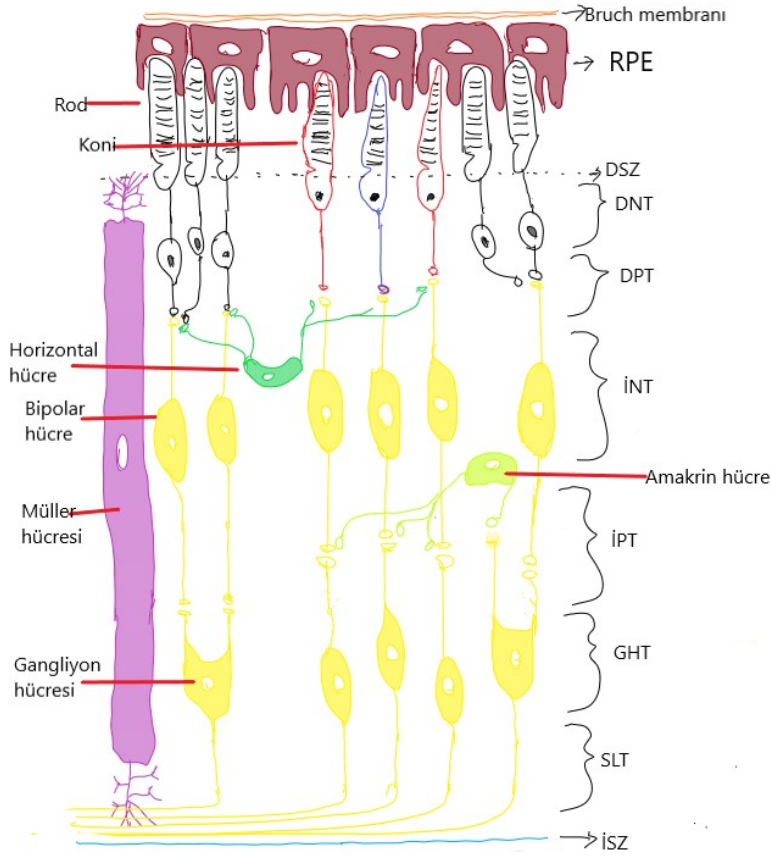
2.1.2. Retina Histolojisi

Retina nöroektodermden gelişmiş iki yapıdan oluşur. Bu iki yapının dış kısımda olanı retina pigment epiteli (RPE) katı, iç kısımda olanı ise duyu retinadır. Embriyolojik olarak dış kat optik çanağın dış katından, i kat ise optik çanağın i katından gelişir [17]. Duyu retina histolojik olarak dokuz kattan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru; dış sınırlayıcı zar (DSZ), dış nükleer tabaka (DNT), dış pleksiform tabaka (DPT), i nükleer tabaka (İNT), iç pleksiform tabaka (İPT), gangliyon hücre tabakası (GHT), sinir lifi tabakası (SLT) ve i sınırlayıcı zar (İSZ) şeklinde (Resim 2). Işık bu katmanları, içten dışa doğru, fotoreseptör hücrelerine (rod ve koni) ulaşana kadar kateder [19]–[21].



Resim 2: Retinanın histolojik katmanları

Fotoreseptör hücreleri en dışta RPE tabakası üzerindedir (Resim 3). RPE katı, tek katlı küboid hücrelerden oluşur. RPE hücreleri retinanın dış katlarında oluşan atık maddelerin atılmasını ve dış katmanların koroid tabakasından difüzyon yolu ile gelen besin maddelerinden faydalanmasını sağlar. RPE, altta BRM üzerine oturur ve bu membran retinayı koroid tabakasından ayırır [19]–[21].



Resim 3: Retina katları ve hücreleri

2.1.3. Retinanın Beslenmesi

Retina birim doku ağırlığı başına en fazla oksijen tüketen dokudur. İki farklı damar yapılanmasından beslenir. Rod ve koni hücrelerinden, dış nükleer katmandan oluşan 1/3'lük dış retina koryokapillaristen difüzyon ile beslenir. 2/3'lük iç retina ise; santral retinal arter uzantısı ile oluşan kapiller damarlardan beslenir [17]. Retinal dolaşım ile koroidal dolaşımın regülasyon mekanizmaları farklıdır. Retinal dolaşım, düşük akım hızı ve yüksek oksijen kullanımı ile karakterizedir [12], [22]–[24]. Koroidal dolaşımda ise; yüksek akım hızı ve daha düşük oksijen tüketimi izlenir [12], [22], [24]–[27].

Retinal dolaşım, santral retinal arter ile sağlanır. Santral retinal arter optik disk merkezinden göze girdikten sonra alt ve üst dallara bu alt ve üst

dallar da temporal ve nazal dallara ayrılır. Bu dallar da arteriollere ayrılarak iç retina içerisinde iki tane birbirine paralel vasküler ağ yaparlar: yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) [17]. YKP, GHT'de bulunurken; DKP, DPT'de bulunur. DKP, YKP'ye göre daha yoğun kapiller ağı sahiptir. Bu iki pleksus birbiri ile vertikal damarlar ile bağlıdır. DKP, YKP'nin devamı gibidir [17], [28]. FAZ'da damar bulunmaz. Damarsız olan bu bölge koryokapillaristen beslenir.

Retinal ven akımı ise; arterlere eşlik ederek santral retinal veni oluşturur ve optik disk merkezinden gözü terk eder [17].

2.2. DİÜRNAL RİTİM

Diüurnal (sirkadiyen) ritimler, günlük döngüyü takip eden fiziksel, bilişsel ve davranışsal değişikliklerdir. Bu döngü canlıların yaşam çevresindeki ışık, sıcaklık, ses, yemek yeme düzeni, egzersiz yapmak gibi etkenlere göre şekillenir. Diüurnal ritim temel olarak, çevredeki ışık varlığına ve karanlığa göre oluşur. Bunun en temel örneği; gece uyumak, gündüz uyanık olmaktır [29].

Daha önce yapılan çalışmalarda hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus (SCN), sirkadiyen ritmin merkezi olarak tanımlanmıştır. SCN, sirkadiyen ritmin pacemakerıdır, hem hücresel boyutta hem de doku seviyesinde otonomik sirkadiyen ritmi oluşturabilmektedir [30]–[33]. Bununla birlikte memeli vücudunun neredeyse tüm hücrelerinin çevresel faktörlerden etkilenen kendi otonomileri olduğu gösterilmiştir. Hücrelerdeki bu periferik biyolojik saatler kendi otonomilerini korurken, SCN ile senkronize olmaktadır [34]–[38].

Sirkadiyen ritmin temel girdi kaynağı ışık, özelleşmiş retinal projeksiyon sistemi ile SCN'ye bilgi şeklinde ulaştırılır. Retina ile SCN arasındaki bu yol retinohipotalamik traktus (RHT) olarak tanımlanır [30], [39], [40]. RHT retina ganglion hücrelerinden başlar, görme yollarını takip eder ve

SCN'de sonlanır [30], [41]–[43]. SCN'de ışık bağımlı sirkadiyen ritme özgü genler aktive olur ve oluşturulan sinyaller otonom sinir sistemine, nöroendokrin sistemlere, duyuşal ve motor süreçlerle ilişkili santral merkezlere iletilir. Uyku regülasyonu ile ilişkili beyin bölgesi de bu merkezlerden bir tanesidir [30], [44].

Çok sayıda fizyolojik fonksiyon diüurnal ritim tarafından düzenlenir. Vasküler sistem de diüurnal ritmin etkisindedir [34], [45]–[47]. Kan basıncı ve kalp hızında bu ritim görülebilmektedir. Sağlıklı insanlarda kan basıncı, uyanmadan hemen önce artmaya başlar ve sabah saatlerinin ortalarında en yüksek seviyesine ulaşır ve sonra gün içerisinde düşer ve gece 03.00 civarında en düşük seviyesine gelir [34], [48].

2.2.1. Retinal Kan Akımının Düzenlenmesi

Gözdeki kan dolaşımının regülasyonu da birçok dokuda olduğu gibi karmaşıktır. Bir çok lokal ve sistemik faktörler dolaşımın düzenlenmesinde etkilidir. Sonuçta vasküler yataktaki kan akımı perfüzyon basıncı gradiyenti ve vasküler yataktaki dirence bağılıdır [12].

Perfüzyon basıncı gradiyenti, lokal arteriyel basınçtan, venlerde gözden ayrılırken olan basıncın çıkartılması ile elde edilir. Retinal arteriyel basınç, sistemik arteriyel basıncın üçte ikisi olarak ölçülebilir. Venöz basınç ise, göz içi basıncının biraz üzerindedir [12]. Sistemik kan basıncının normal aralıklarda olması, normal görme fonksiyonu için kritiktir [49].

Subfoveal koroidal kan akımı, retina ışıktan karanlığa adapte olduğunda önemli ölçüde azalmaktadır [49]. Tan ve ark. [14] yaptığı çalışmada normal bireylerde koroidal kalınlığının diüurnal varyasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre; koroidal kalınlık sabahın erken saatlerinde en yüksek değerinde iken, progresif olarak gün içerisinde azalmaktadır.

Retinal kan akımı regülasyonu temel olarak otheregülasyon mekanizmaları ile olurken, koroidal kan akımı regülasyonu temel olarak otonom sinir sistemi innervasyonu ile olmaktadır [12].

2.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ

Son 25 yıl içerisinde noninvaziv bir teknik olan optik koherens tomografinin (OKT) makula ve optik sinir başının anatomik yapısının değerlendirilmesi amacı ile kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Özellikle 2005'ten sonra Faurier domain ya da spectral domain OKT teknolojisinin geliştirilmesi ile çözünürlüğü daha yüksek, hareket artefaktları azaltılmış (göz takibi özelliği ile) görüntüler elde edilmiştir [50], [51]. Bununla birlikte; OKT, kapiller yapılar ile retina dokusu arasındaki düşük kontrast farkından dolayı vasküler yapıları ve değişikliklerini görüntüleyememektedir [1]. Günümüzde klinik uygulamada retina hastalıkları klinik muayene, OKT ile makulanın anatomik yapısının görüntülenmesi, FA ile retinal vasküler yapıların değerlendirilmesi, duruma göre ICGA ile derin koroidal dolaşımın daha iyi görüntülenmesi yöntemlerinin birlikte kullanımı ile değerlendirilmektedir. FA, retinal damar yapıların, sızıntı alanlarının ve boyanan alanların görüntülenmesinde altın standart yöntem olarak düşünülse de invaziv bir tekniktir ve FA'nın intravenöz enjeksiyona bağlı bulantı, kusma, anafilaktik şok gibi yan etkileri vardır [3], [52], [53]. Ayrıca FA zaman alıcı, ekipman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir [50].

Son birkaç yılda görüntüleme hızındaki ve OKT çözünürlüğündeki artan gelişmeler damar içerisindeki kan akımını OKTA cihazı ile görüntüleme imkanını sağlamıştır. Bu görüntüleme hareket kontrastının ayırt edilebilmesi ve retinal vasküler yapıların geniş en face görüntülerinin elde edilmesi ile olabilmektedir. OKTA cihazının çalışma prensibi, aynı retina bölgesinden sıralı B-scan görüntülerinin alınması ve bu görüntüler arasında her hangi bir amplitüd veya faz farkı var mı diye bakılmasına dayanmaktadır. Eğer bir değişiklik tespit edilir ise; bu değişiklik bu lokalizasyondaki retinal doku hareketine işaret etmektedir. Hareket ise, vasküler yapılar içerisindeki kırmızı kan hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Elde edilen sinyaller retinanın farklı tabakalarındaki vasküler yapılarının en face görüntülerinin elde edilmesini sağlamak için amplifiye edilip dijital olarak işlenebilmektedir. Bu

amplifikasyon işlemi SSADA (Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography) teknolojisi ile yapılmaktadır. Elde edilen görüntülerin kalitesini arttırmak amaçlı birçok hareket düzeltici teknolojiler kullanılmaktadır. Cihaz horizontal düzlemde hızlı tarama ve vertikal düzlemde hızlı tarama ile iki farklı çekim yapar ve bu iki farklı düzlemdeki görüntüleri yazılımsal analiz ile birleştirerek, rezidüel aksiyel hareketten ve transvers sakkadik hareketlerden kaynaklanan hareket artefaktlarından arındırılmış görüntüler elde eder [6], [28], [54]–[58]. OKTA cihazı ile görüntü elde edilmesi, OKT cihazı ile görüntü elde edilmesine benzemektedir. Çekim yaklaşık olarak 3-4 sn sürmektedir. En önemlisi; OKTA ile intravenöz boyar madde enjeksiyonu yapılmamaktadır, dolayısı ile alerjik reaksiyon riski yoktur. OKTA noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Optik koherens tomografi anjiografi; FA ve ICGA'dan farklı olarak retinal vasküler yapıyı üç boyutlu gösterir. FA ve ICGA retinal damarları iki boyutlu gösterir. Sonuç olarak, çekilen görüntüyü değerlendirirken bu üç boyutlu veriye uygun değerlendirme yapılması gerekir. Görüntü manuel olarak retinanın iç katmanından dış katmanına doğru kaydırılarak değerlendirilebileceği gibi, birçok OKTA cihazında bulunan, retinayı bilinen anatomik katlarına ayıran programla da değerlendirilebilir. Bu ayırma işlemine otosegmentasyon denilir. Örneğin; Optovue OKTA cihazında bulunan AngioVue yazılımı retinayı dört kata ayırır:

1. İç retina katı (Yüzeyel kat), İSZ'nin 3 mikron altından başlar ve İPT'nin 15 mikron altında kadar uzanır. Geleneksel olarak FA'da gösterilebilen YKP bu katta yer alır.

2. Orta retina katı (Derin kat), İPT'nin 15 mikron altından başlar ve 70 mikron altına kadar uzanır. FA'da gösterilemeyen DKP bu tabakada yer alır ve DKP, OKTA ile güzelce gösterilebilir [50].

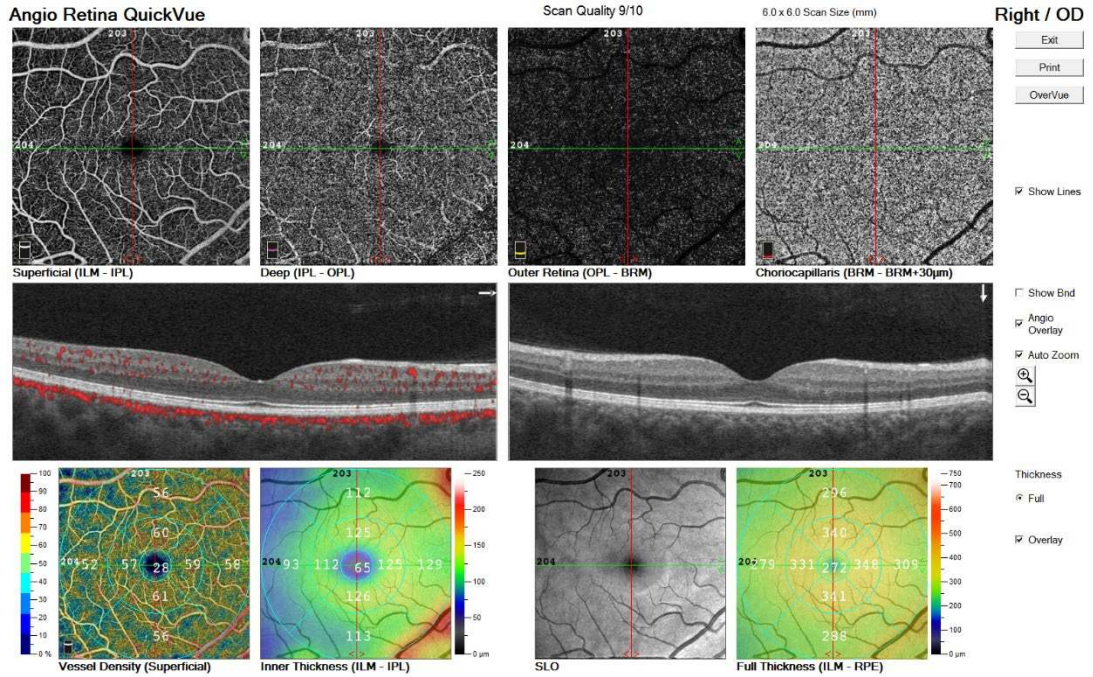
Yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki YKP, besleyici arterioller ile drene edici venüller arasındaki transvers kapiller ağıdır. Bu ağ, altında bulunan DKP ile vertikal damarlar ile bağlantı halindedir. DKP ise, santral

kapiller vortekslere doğru akan poligonal ünitelerden oluşur ve bu üniteler YKP ile vertikal damarlarla bağlantılıdır. DKP, YKP'ye doğru drene olur [59].

3. Dış retina katı, İPT'nin 70 mikron altından başlar ve referans çizgisi olan RPE'nin 30 mikron altına kadar uzanır. Bu tabaka anatomik olarak normal bireylerde vasküler yapıların olmadığı tabakadır. Yani normal olarak boş ve karanlık görünmesi beklenir.

4. Koryokapillaris katı, RPE'nin 30 mikron altından başlar ve 60 mikron altına kadar uzanır.

Bu dört kat, ekranda tek bir çıktı olarak görülebilmektedir (Resim 4) ve bu ekrandan değerlendirme yapılabilir. Ancak bazı patolojilerde özellikle koroid neovasküler membran varlığında, anatomik yapılar bu katmanlarda kayabilmektedir. Klinisyen değerlendirirken hatalı segmentasyonları düzeltebilmektedir.



Resim 4: Optovue OKTA cihazında bulunan AngioVue yazılımı ile retinanın dört katının gösterilmesi. Superficial (ILM-IPL): yüzeyel (İSZ-İPT), deep (IPL-OPL): derin (İPT-DPT), outer retina (OPL-BRM): dış retina (DPT-BRM), choriocapillaris (BRM-BRM+30 mikron): koryokapillaris (BRM-BRM+30 mikron)

OKTA görüntülemesinde değerlendirilebilen diğer veriler ise; FAZ ölçümü ve retinal kan akımının miktarının yansımalarına göre hesaplanan vasküler yapıların yoğunluklarıdır. OKTA ile 2x2, 3x3, 6x6 ve 8x8 mm boyutlarında makula görüntüleri elde edilebilmektedir. Görüntünün boyutu arttıkça, kalitesi düşmektedir [50]

OKTA ile YKP ve DKP net bir şekilde görüntülenebilmektedir. Oysaki FA ile görüntülenen retinal damar yapılarının %95'i YKP'yi göstermektedir. DKP, FA ile çok zayıf görüntülenir. Bununla birlikte, FA ile görebildiğimiz sızıntı, boyanma, göllenme gibi boyanma paternleri ise; OKTA ile görüntülenemezler [6], [50].

Güncel olarak dört adet ticari OKTA cihazı bulunmaktadır. Her cihaz anjiyografik görüntüleri elde etmek için farklı sistem ve teknikler

kullanmaktadır. Bu cihazlar; Zeiss AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, ABD), Optovue Angioview (Optovue, Inc., Fremont, California, ABD), Nidek AngioScan (Nidek Company Ltd, Gamagori, Japan), ve Topcon DRI OCT Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) şeklindedir [50].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Demografik Yapısı

Ocak 2020 ile Mart 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi (MCBÜ) Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran bireyler çalışmaya alındı. Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma için, MCBÜ Sağlık Bilimleri Etik Kurul'undan 20/12/2019 Tarih ve 56145 sayılı kayıt numarası ile etik kurul izni alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya 41 birey alındı. Tüm bireylere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.2. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

Refraksiyon kusurunun sferik ekivalanı en fazla -2.00 ile +2.00 değerleri aralığında yer alan veya refraksiyon kusuru olmayan 20-30 yaş arası sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Göz kan basıncını etkileyecek sistemik veya topikal ilaç kullananlar
- Oküler yüzey hastalığı
- Makulopati
- Üveit
- Glokom
- Retina dekolmanı
- Oküler enfeksiyon
- Şaşılık gibi rahatsızlıkları olanlar

3.4. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen bireylere ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Otorefraktometre (Canon RK-F1, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüm yapıldı ve Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bakıldı. EİDGK değerleri her iki gözde de tam olan bireylerin sferik ekivalan değerleri not edildi. Daha sonra biyomikroskop ile ön segment muayeneleri ve 90 D lens kullanılarak fundus muayeneleri yapılarak, dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olan sağlıklı bireyler seçildi.

Seçilen 41 bireyin her iki gözüne OKTA cihazı ile sabah 08.00 ve 09.00 saatleri arasında 5-10 dk arayla ardışık ikişer ölçüm yapıldı. Önce sağ, sonra sol göz ölçüldü. Daha sonra akşam 15.40 ile 17.00 saatleri arasında her iki göze yine önce sağ, sonra sol göz olacak şekilde tek ölçüm yapıldı. Her bireye ikisi sabah biri akşam olacak şekilde üç adet sağ göz için, üç adet sol göz için toplamda altı adet ölçüm yapıldı. Ölçümler pupil dilatasyonu olmadan, herhangi bir damla damlatılmadan yapıldı. Her ölçüm aynı doktor tarafından alındı. OKTA ölçümleri RTVue XR Avanti OKT AngioVue yazılımlı (version 2018.0.0.14; Optovue Inc., Fremont, California, ABD) cihazda yapıldı. Bu cihaz split spectrum amplitude decorrelation anjiyografi algoritmasını kullanmaktadır. Bu 70,000 Hz'lik (840nm dalgaboylu) sistem ile 6x6 mm'lik fovea merkezi retina alanı tarandı. Yani bireylerin anjiyografi görüntüleri cihazın fovea merkezli HD angio retina 6x6 mm modülü kullanılarak alındı. Görüntü kalitesi düşük olan bireyler çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya görüntüleme sinyal gücü 8/10 ve üzeri olan ve hareket artefaktı vb. olmayan görüntüler alındı.

3.5. Değerlendirilen Parametreler

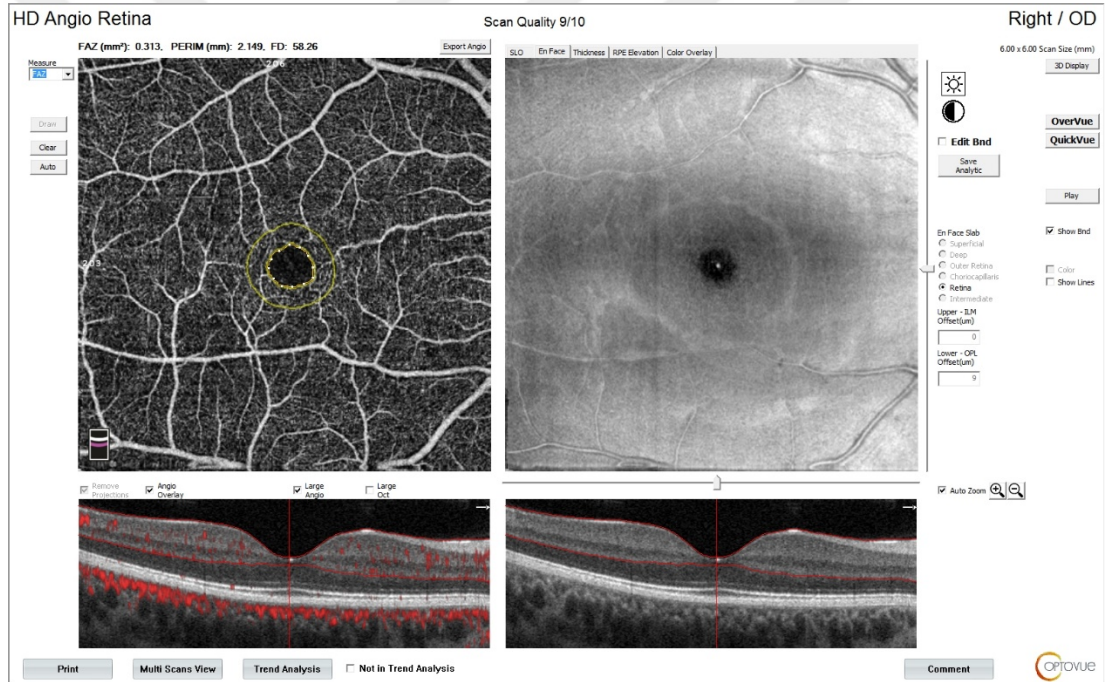
Değerlendirilen tüm parametreler Excel veri tabanına manuel olarak aktarıldı.

3.5.1. Ölçüm Saatleri Ve Görüntü Kaliteleri

Bireylerin sabah 5-10 dk ara ile alınan ve akşam alınan tek ölçümlerinin saatleri ile çekilen ölçümlerin sinyal kaliteleri kaydedildi.

3.5.2. FAZ Alanı, FAZ Çevresi Ve Foveal Dansite

OKTA cihazının fovea merkezli HD angio retina 6x6 mm modülü ile alınan görüntülerin her birine 'FAZ' seçeneği seçilerek bakıldı (Resim 5). Cihazın kendi yazılımı ile hesaplanan FAZ alanı (mm²), FAZ çevresi (mm) ve foveal dansite (FD) değerleri kaydedildi.



Resim 5: FAZ alanı (mm²), FAZ çevresi (mm) ve foveal dansite (FD) ölçümleri.

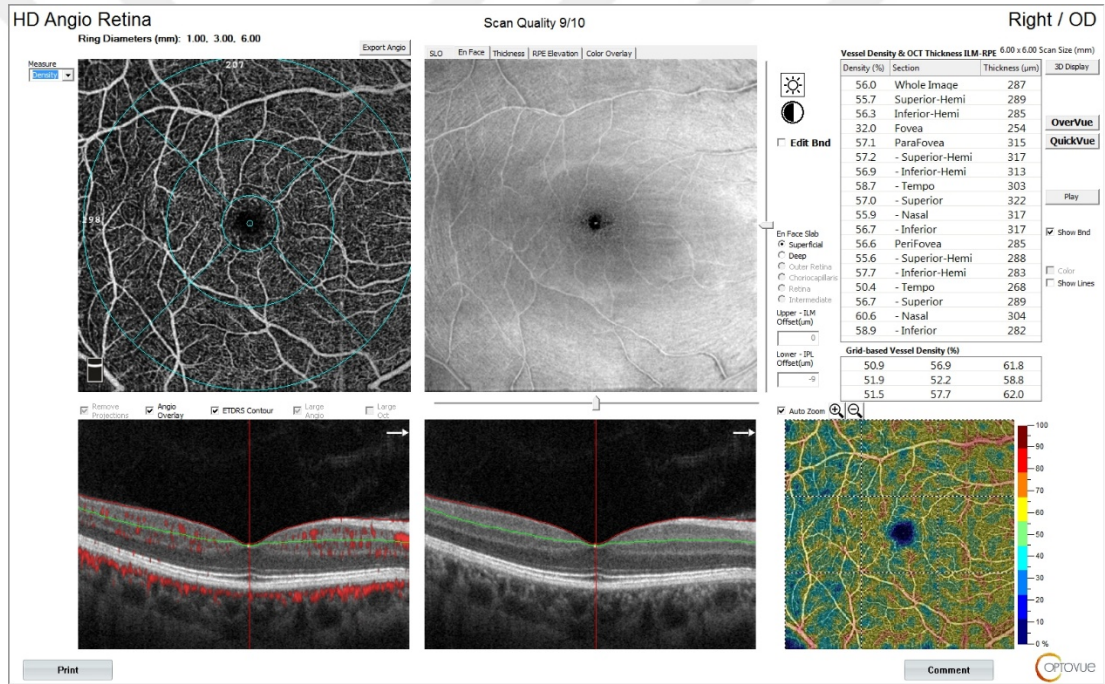
*PERIM: Perimeter (FAZ çevresi)

3.5.3. Vasküler Yoğunluk Ve Retinal Kalınlık

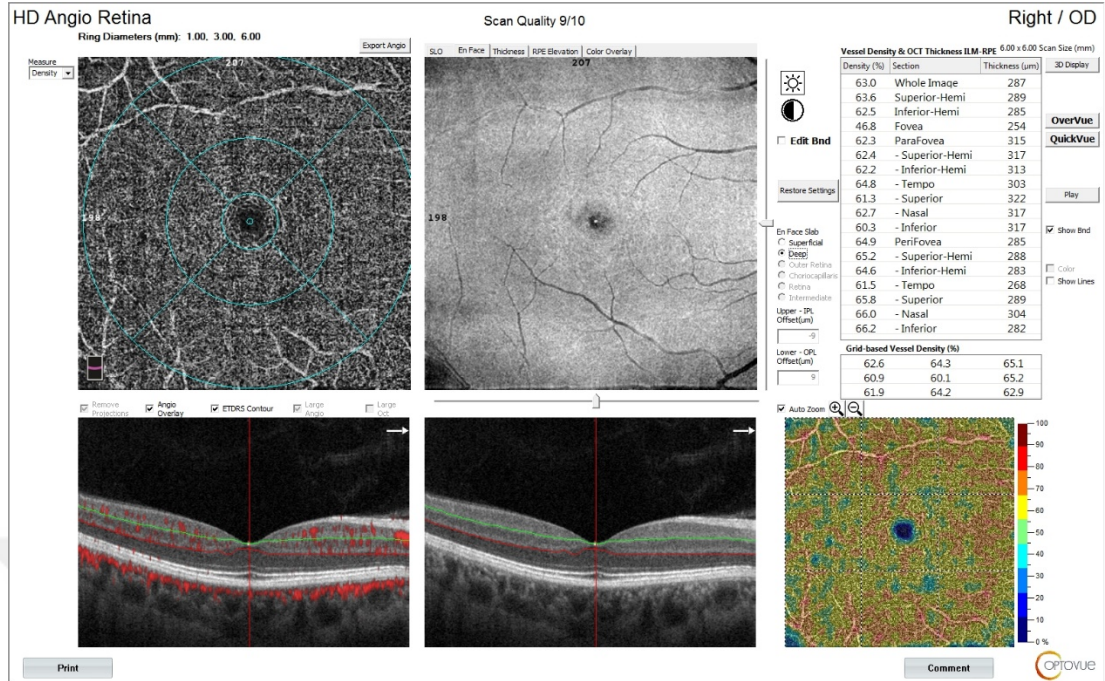
Her bir çekimde 'density' seçeneği seçilerek, yüzeyel (Resim 6) ve derin (Resim 7) katlardaki vasküler yoğunluk (VY) ve retinal kalınlıklar değerlendirildi. Her iki katta da cihazın kendi yazılımı ile hesaplanan whole

image (tüm alan), fovea, parafovea, perifovea alanlarındaki VY değerleri ve fovea, parafovea, perifovea alanlarındaki retinal kalınlık değerleri kaydedildi.

Cihazın yazılımında tanımlı olan YKP, İSZ'nin 3 mikron altı ile İPT'nin 15 mikron altına kadar olan aralıkta yer almaktayken, DKP ise; İPT'nin 15 ile 71 mikron altına kadar olan aralıkta yer almaktadır. Cihaz yazılımı ölçümlerde otomatik olarak fovea merkezli üç daire çizmektedir. En içteki 1 mm çaplı daireden foveal VY, ikinci 3 mm çaplı daireden parafoveal VY ve en dıştaki 6 mm çaplı daireden ise perifoveal VY ve retinal kalınlık değerleri alınmaktadır.



Resim 6: Yüzeysel kattaki vasküler yoğunluk (%) ve retinal kalınlık (µm) değerleri



Resim 7: Derin kattaki vasküler yoğunluk (%) ve retinal kalınlık (µm) değerleri

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi Ve İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi için SPSS 24.0 paket programı (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. İstatistiksel analiz için bireylerin sağ göz verileri kullanıldı. Bireylerin demografik özellikleri ve ölçümlerden elde edilen veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma (SS), en büyük, en küçük değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılarak özetlendi. Testlerin parametrik ya da non-parametrik olmasına, normal dağılım kontrol edilerek karar verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Sabah alınan ardışık iki ölçüm arasında tekrarlanabilirlik değerlendirilirken, sabah alınan ölçümlerin ortalaması ile akşam alınan ölçümler arasında ise diüurnal ritim olup olmadığına bakıldı. Sabah alınan ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin ve sabah alınan iki ölçümün ortalamaları ile akşam alınan ölçümler arasında uyum varlığının analizi ise sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ile değerlendirildi. ICC değeri ile aynı gruptaki her bir verinin birbirine ne kadar benzediği değerlendirildi. ICC

sonucuna göre; 0-0,2 arası değer çok az uyumlu, 0,21-0,4 arası değer az uyumlu, 0,41-0,6 arası değer orta uyumlu, 0,61-0,8 arası değer iyi uyumlu ve 0,81-1,0 arası değer ise çok iyi uyumlu olarak kabul edildi. Sabah saatlerinde alınan iki farklı ölçüm arasındaki ICC değeri, cihaz ölçümlerinin tekrarlanabilirliği olarak değerlendirilirken, sabah ölçümlerinin ortalaması ile akşam ölçümleri arasındaki ICC değeri, diüurnal ritmin araştırılmasında kullanıldı. Diüurnal ritim olup olmadığını istatistiksel olarak göstermek için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında kullanılan Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Yapılan istatistiksel testlerde p değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı olarak değerlendirildi. Ölçümler arasındaki uyumluluğun analizi için Bland-Altman grafikleri kullanıldı. Bland-Altman grafiklerinde x eksenini ile iki farklı ölçüm arasındaki fark, y eksenini ile iki ölçümün ortalaması gösterildi. Ölçümler arasında tekrarlanabilirlik değerlendirilirken y eksenindeki ortalama fark ideal olarak 0 olmalıdır. Tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesi için yapılan grafiklerde ortalama farkın $\pm 1,96 \times SS$ aralığı %95'lik güven aralığı olarak gösterildi. Bland ve Altman tarafından ortaya konulan standartlar kullanılarak tekrarlanabilirlik katsayıları (TK) hesaplandı. Aynı şartlar altında yapılan ölçümler arasındaki farkın SS değerinin 1,96 katının ölçümlerin ortalamasına bölünmesi ile TK değerleri hesaplandı. TK değerlerinin düşük olması yapılan ölçümleri yüksek tutarlı olarak göstermektedir.

4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $23,36 \pm 1,82$ (21-29 yaşları arası) olan 41 birey (23 erkek, 18 kadın) dahil edilmiştir. Bireylerin sağ gözlerinin sferik ekivalan ortalaması $-0,71 \pm 0,77$ (-2,00 ile +1,00 arası) idi.

Sabah alınan 1.ölçümün saati 08.24 (08.08 – 08.47), 2.ölçümün saati 08.35 (08.10 – 08.55) ve öğleden sonra alınan 3.ölçümün saati 15.44 (15.15 – 17.05) olarak kaydedildi. (Alınan ölçümlerin saatleri ortanca (minimum - maksimum) olarak verilmiştir.)

Tablo 1: Sabah (1. ve 2.ölçüm) ve öğleden sonra (3.ölçüm) alınan ölçümlerin saatleri

	Ortanca	Minimum	Maksimum
1. Ölçüm	08:24	08:08	08:47
2. Ölçüm	08:35	08:10	08:55
3. Ölçüm	15:44	15:15	17:05

Bireylerin FAZ alanı, FAZ çevresi, FD değerlerinin ortalama $\pm$ SS değerleri tablo 2’de, YKP’de bulunan damarların yoğunluklarının ortalama $\pm$ SS değerleri tablo 3’te, DKP’deki damarların yoğunluklarının ortalama $\pm$ SS değerleri tablo 4’te ve makular kalınlık ölçümlerinin ortalama $\pm$ SS değerleri tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 2: Bireylerin FAZ ölçümleri

		Ortalama $\pm$ SS	
FAZ Alanı (mm ²)	1.Ölçüm	0,26	$\pm 0,09$
	2.Ölçüm	0,26	$\pm 0,09$
	3.Ölçüm	0,25	$\pm 0,09$
FAZ Çevresi (mm)	1.Ölçüm	1,93	$\pm 0,38$
	2.Ölçüm	1,93	$\pm 0,39$
	3.Ölçüm	1,92	$\pm 0,39$
FD (%)	1.Ölçüm	56,43	$\pm 3,63$
	2.Ölçüm	56,98	$\pm 2,93$
	3.Ölçüm	56,45	$\pm 3,41$

FAZ: Foveal Avasküler Zon

SS: Standart Sapma

FD: Foveal Dansite

Tablo 3: Yüzeyel kapiller pleksustaki tüm alan, fovea, parafovea ve perifovea vasküler yoğunluk ölçümleri

		Ortalama $\pm$ SS	
Tüm Alan (%)	1.Ölçüm	52,56	$\pm$ 1,90
	2.Ölçüm	52,50	$\pm$ 2,34
	3.Ölçüm	52,14	$\pm$ 2,41
Fovea (%)	1.Ölçüm	22,95	$\pm$ 6,93
	2.Ölçüm	23,00	$\pm$ 7,13
	3.Ölçüm	22,61	$\pm$ 6,88
Parafovea (%)	1.Ölçüm	56,02	$\pm$ 2,08
	2.Ölçüm	55,68	$\pm$ 2,59
	3.Ölçüm	55,47	$\pm$ 2,46
Perifovea (%)	1.Ölçüm	52,94	$\pm$ 2,09
	2.Ölçüm	52,88	$\pm$ 2,46
	3.Ölçüm	52,45	$\pm$ 2,62

SS: Standart Sapma

Tablo 4: Derin kapiller pleksustaki tüm alan, fovea, parafovea ve perifovea vasküler yoğunluk ölçümleri

		Ortalama $\pm$ SS	
Tüm Alan (%)	1.Ölçüm	55,63	$\pm 4,13$
	2.Ölçüm	56,26	$\pm 3,28$
	3.Ölçüm	55,17	$\pm 5,18$
Fovea (%)	1.Ölçüm	40,39	$\pm 6,65$
	2.Ölçüm	40,53	$\pm 7,13$
	3.Ölçüm	40,16	$\pm 7,83$
Parafovea (%)	1.Ölçüm	58,89	$\pm 2,92$
	2.Ölçüm	59,22	$\pm 2,44$
	3.Ölçüm	58,49	$\pm 3,67$
Perifovea (%)	1.Ölçüm	57,19	$\pm 4,43$
	2.Ölçüm	57,89	$\pm 3,46$
	3.Ölçüm	56,70	$\pm 5,37$

SS: Standart Sapma

Tablo 5: Makular kalınlık ölçümlerinin fovea, perifovea ve parafovedaki değerleri

		Ortalama $\pm$ SS
Fovea (μ m)	1.Ölçüm	245,34 $\pm$ 17,65
	2.Ölçüm	245,10 $\pm$ 17,90
	3.Ölçüm	248,00 $\pm$ 18,13
Parafovea (μ m)	1.Ölçüm	325,54 $\pm$ 12,89
	2.Ölçüm	325,51 $\pm$ 12,44
	3.Ölçüm	325,83 $\pm$ 13,08
Perifovea (μ m)	1.Ölçüm	284,41 $\pm$ 10,25
	2.Ölçüm	284,68 $\pm$ 10,22
	3.Ölçüm	284,46 $\pm$ 10,32

SS: Standart Sapma

Sabah alınan ardışık 1. ve 2. ölçümlerin arasındaki ilişki ICC testi ile değerlendirip, aralarındaki farkların ortalaması, standart sapmaları bulunup ve TK'leri, %95'lik güven aralığının alt ve üst limitleri hesaplanmıştır. Cihazın tekrarlanabilirliğinin değerlendirildiği bu ölçümlerin ve hesapların sonuçları tablo 6, 7, 8 ve 9'da verilmiştir. ICC sonuçlarına göre FAZ değerleri çok iyi uyum göstermiştir ve hesaplanan TK'leri %10'un altındadır. Yüzeyel kapiller plexus VY ölçümlerinde ise, ICC değerlerine baktığımızda tüm alan ve perifoveal VY ölçümleri iyi uyum gösterirken, foveal VY ölçümü çok iyi uyum ve parafoveal VY ölçümü az uyum göstermiştir. TK'ye baktığımızda genel olarak %10 altında izlenirken, foveal VY ölçümünde ICC çok iyi uyum göstermesine rağmen %20'ye yakın TK bulunmuştur. Derin kapiller plexus

VY değerlerinde foveal VY yine çok iyi uyum göstermiştir ve TK değeri %12,62'dir. DKP'de parafoveal ve tüm alan VY lmleri bu sefer orta uyum göstermiştir ve perifoveal VY lmleri ise az uyum göstermiştir. TK'leri ise yaklaşık olarak %10 ile %17 arasında değişmektedir. Retinal kalınlık ölçümlerinde ise, değerlendirilen tüm alanların ICC değerleri çok iyi uyumu göstermekte olup TK'leri %2'nin altındadır.



Tablo 6: 1. ve 2. ölçüm arasındaki FAZ değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	FAZ Alanı (mm ²)	FAZ Çevresi (mm)	FD (%)
Ortalama Fark	0,00	0,00	0,54
SS	0,00	0,04	2,56
TK (%)	5,4	4,3	8,85
%95'lik GA			
Alt Sınır	-0,01	-0,09	-4,47
Üst Sınır	0,01	0,07	5,56
ICC	0,99	0,99	0,82

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FD: Foveal Dansite

SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Tablo 7: 1. ve 2. ölçüm arasındaki yüzeyel kapiller pleksustaki vasküler yoğunluk değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	Tüm Alan	Fovea	Parafovea	Perifovea
Ortalama Fark (%)	-0,05	0,04	-0,34	-0,06
SS	2,01	2,25	2,97	2,06
TK (%)	7,5	19,19	10,43	7,65
%95'lik GA				
Alt Sınır	-3,99	-4,36	-6,17	-4,11
Üst Sınır	3,88	4,45	5,48	3,99
ICC	0,72	0,97	0,33	0,74

SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Tablo 8: 1. ve 2. ölçüm arasındaki derin kapiller pleksustaki vasküler yoğunluk değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	Tüm Alan	Fovea	Parafovea	Perifovea
Ortalama Fark (%)	0,62	0,14	0,32	0,69
SS	4,56	2,59	3,13	4,9
TK (%)	15,98	12,62	10,46	16,81
%95'lik GA				
Alt Sınır	-8,31	-4,94	-5,82	-8,9
Üst Sınır	9,57	5,23	6,47	10,3
ICC	0,4	0,96	0,48	0,38

SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Tablo 9: 1. ve 2. ölçüm arasındaki makular kalınlık değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	Fovea	Parafovea	Perifovea
Ortalama Fark (μm)	-0,24	-0,02	0,26
SS	1,81	1,95	2,33
TK (%)	1,44	1,17	1,6
%95'lik GA			
Alt Sınır	-3,79	-3,85	-4,3
Üst Sınır	3,31	3,8	4,84
ICC	0,99	0,99	0,98

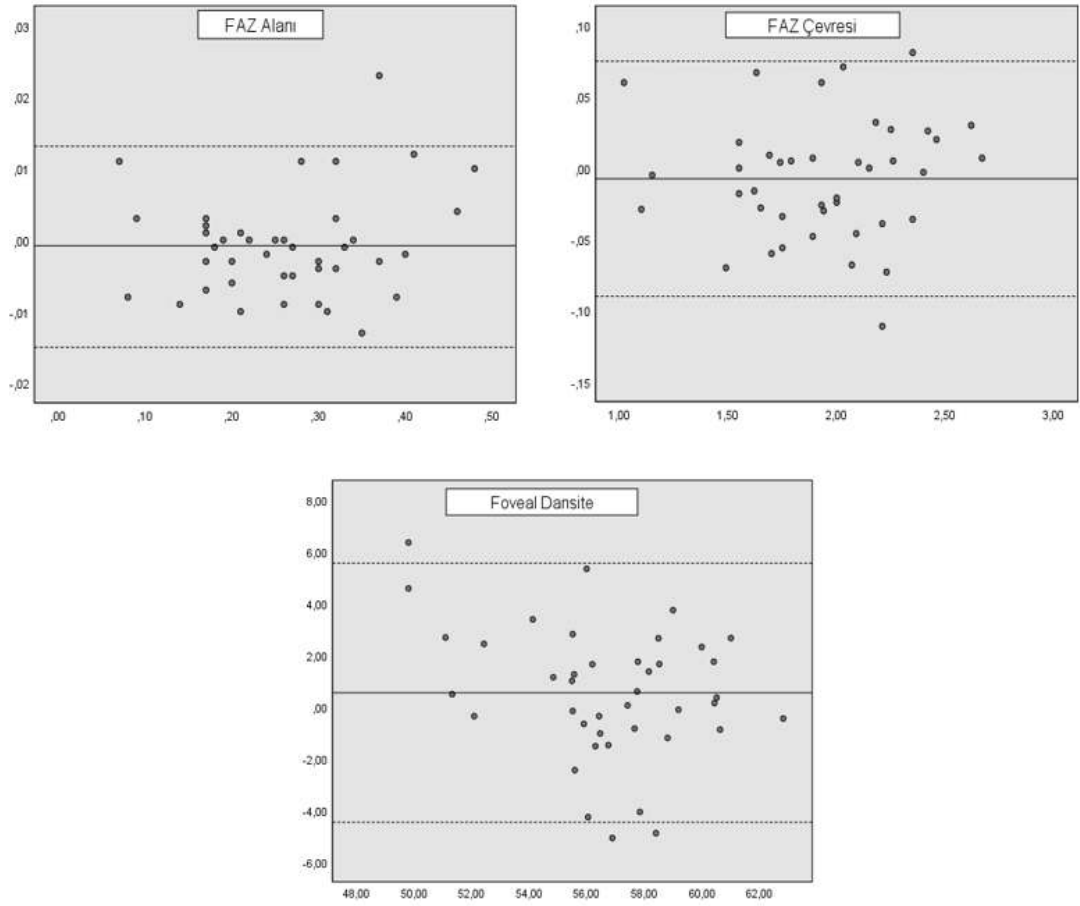
SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

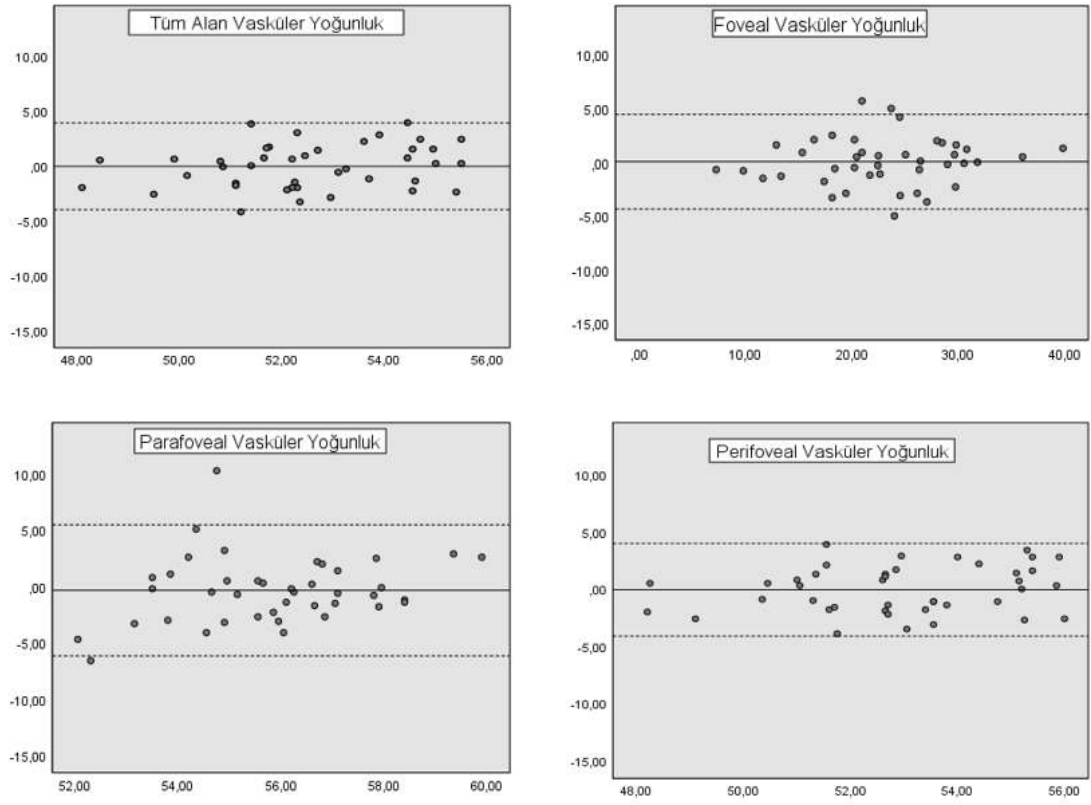
GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

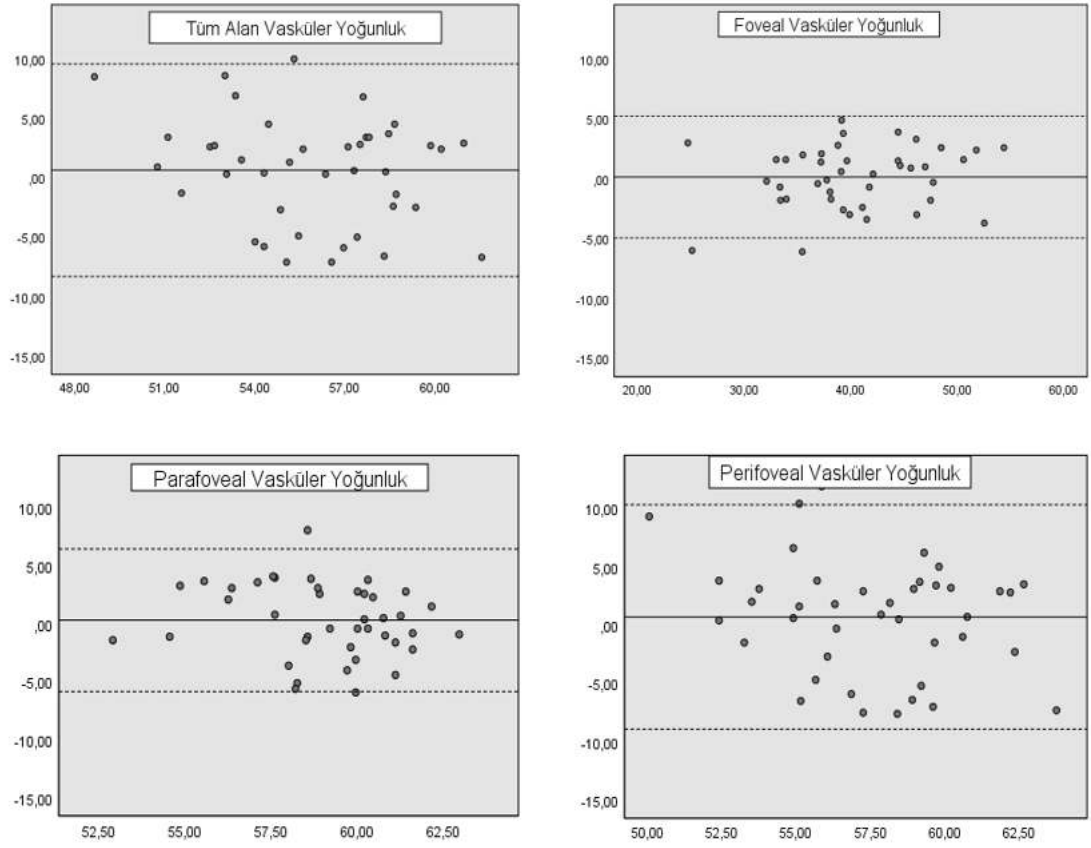
Bireylerin 1. ve 2. ölçümlerinin karşılaştırılmasından elde edilen verilerden oluşturulan Bland-Altman grafikleri ise şekil 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.



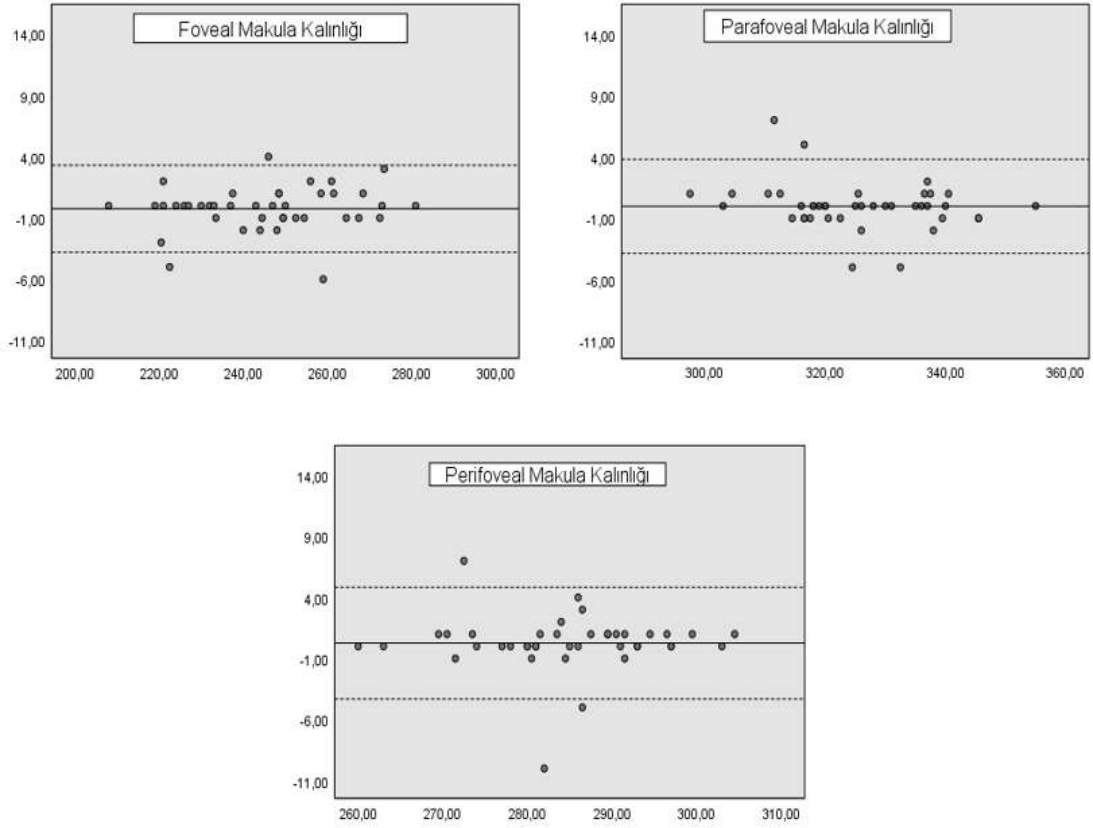
Şekil 1: 1. ve 2. ölçümlerden elde edilen FAZ değerlerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki ölçümün ortalamasını (FAZ alanı mm², FAZ çevresi mm, Foveal dansite %), y eksenini ise iki ölçüm arasındaki farkları (FAZ alanı mm², FAZ çevresi mm, Foveal dansite %) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında (-1,96xSS) ve üstünde (+1,96xSS) bulunan noktalı horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. FAZ alanı için %95 güven aralığı 0,01 mm², FAZ çevresi için %95 güven aralığı 0,08 mm, foveal dansite için %95 güven aralığı %5,01 olarak bulundu.



Şekil 2: 1. ve 2. ölçümlerden elde edilen yüzeyel kapiller pleksustaki vasküler yoğunluk değerlerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki ölçümün ortalamasını (%), y eksenini ise iki ölçüm arasındaki farkları (%) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında ($-1,96 \times SS$) ve üstünde ($+1,96 \times SS$) bulunan noktalı horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. Tüm alan VY için %95 güven aralığı %3,94, foveal VY için %95 güven aralığı %4,41, parafoveal VY için %95 güven aralığı %5,82, perifoveal VY için %95 güven aralığı %4,05 olarak bulundu.



Şekil 3: 1. ve 2. ölçümlerden elde edilen derin kapiller plexustaki vasküler yoğunluk değerlerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki ölçümün ortalamasını (%), y eksenini ise iki ölçüm arasındaki farkları (%) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında ($-1,96 \times SS$) ve üstünde ($+1,96 \times SS$) bulunan noktalı horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. Tüm alan VY için %95 güven aralığı %8,94, foveal VY için %95 güven aralığı %5,08, parafoveal VY için %95 güven aralığı %6,15, perifoveal VY için %95 güven aralığı %9,60 olarak bulundu.



Şekil 4: 1. ve 2. ölçümlerden elde edilen makular kalınlık değerlerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki ölçümün ortalamasını (μm), y eksenini ise iki ölçüm arasındaki farkları (μm) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında ($-1,96 \times \text{SS}$) ve üstünde ($+1,96 \times \text{SS}$) bulunan noktalar horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. Foveal MK için %95 güven aralığı $3,55 \mu\text{m}$, parafoveal MK için %95 güven aralığı $3,83 \mu\text{m}$, perifoveal MK için %95 güven aralığı $4,57 \mu\text{m}$ olarak bulundu.

Sabah alınan ardışık 1. ve 2. ölçümlerin ortalaması ile öğleden sonra alınan 3. Ölçüm arasındaki ilişki, diüurnal ritmi değerlendirmek açısından ICC testi ve Blant Altman hesaplamaları ile değerlendirildi. Bu testler sonucunda elde edilen farkların ortalaması, standart sapmaları, TK'leri, %95'lik güven aralığının alt ve üst limitleri tablo 10, 11, 12 ve 13'te gösterilmiştir.

Tablo 10: 1. ve 2. ölçüm ortalaması ile 3.ölçüm arasındaki FAZ değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	FAZ Alanı (mm ²)	FAZ Çevresi (mm)	FD (%)
Ortalama Fark	0,00	0,00	-0,25
SS	0,00	0,04	1,94
TK (%)	6,15	4,45	6,75
%95'lik GA			
Alt Sınır	-0,01	-0,09	-4,07
Üst Sınır	0,01	0,07	3,56
ICC	0,99	0,99	0,9

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FD: Foveal Dansite

SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Diürnal ritmin araştırıldığı bu karşılaştırmanın sonucunda elde edilen FAZ değerlerine ait ICC, ortalama fark ve SS değerleri, sabah alınan ardışık 1. ve 2. ölçüm arasındaki değerlere oldukça benzer olduğu, FAZ değerlerinin hepsinin yine çok iyi uyum gösterdiği görüldü. Hatta FD verilerinin ICC değeri 0,90'a yükseldi. TK'leri yine 1. ve 2. ölçüm arasında bulunan değerleri yakın izlendi, hatta bir miktar daha düşük izlendi.

Tablo 11: 1. ve 2. ölçüm ortalaması ile 3.ölçüm arasındaki yüzeyel kapiller pleksustaki vasküler yoğunluk değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	Tüm Alan	Fovea	Parafovea	Perifovea
Ortalama Fark (%)	0,19	-0,35	-0,38	-0,45
SS	0,9	1,87	2,29	1,8
TK (%)	3,37	16,16	8,06	6,72
%95'lik GA				
Alt Sınır	-1,56	-4,04	-4,87	-4
Üst Sınır	1,96	3,32	4,1	3,08
ICC	0,78	0,98	0,61	0,82

SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Yüzeyel kapiller pleksustaki VY'lerin değerlendirilmesinde; tüm alan ve foveal VY değerleri 1. ve 2. ölçüm karşılaştırmasındakilere benzer ICC göstermiştir, tüm alan VY değerleri iyi uyum gösterirken, foveal VY değerleri çok iyi uyum göstermiştir. Parafoveal VY için ICC iyi uyumlu, perifoveal VY için ICC ise; çok iyi uyumlu olarak gelmiştir. TK değerleri yine sabah alınan ölçümler arasındaki değerlendirmeye yakın olsa da, tüm alan, fovea ve parafovea alanlarındaki VY değerlerinin TK'leri sabah ölçümleri arasındaki TK değerlerinden bile düşük geldi.

Tablo 12: 1. ve 2. ölçüm ortalaması ile 3.ölçüm arasındaki derin kapiller pleksustaki vasküler yoğunluk değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	Tüm Alan	Fovea	Parafovea	Perifovea
Ortalama Fark (%)	-0,76	-0,29	-0,56	-0,84
SS	4,83	2,97	3,1	5,05
TK (%)	17,06	14,45	10,33	17,33
%95'lik GA				
Alt Sınır	-10,25	-6,12	-6,64	-10,74
Üst Sınır	8,71	5,53	5,5	9,06
ICC	0,51	0,95	0,64	0,5

SS: Standart Sapma

TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Derin kapiller pleksustaki VY'lerin karşılaştırılmasında ise, tüm alan ve foveal VY değerleri 1. ve 2. ölçüm karşılaştırmasındakilere yine benzer ICC göstermiştir, tüm alan VY değeri orta uyum gösterirken, foveal VY değeri çok iyi uyum göstermiştir. Parafoveal VY için ICC iyi uyumlu, perifoveal VY için ICC ise; orta uyumlu olarak gelmiştir. TK değerleri yine sabah alınan ölçümler arasındaki değerlendirmeye yakın olsa da, DKP için tüm bölgelerin TK değerleri sabah alınan ölçümler arasındaki TK değerlerine göre artmıştır. Tüm alanlar birlikte değerlendirildiğinde, sabah alınan ölçümler arasında da olduğu gibi en yüksek TK değeri perifoveal alandaki VY değerleri arasında iken, en düşük TK değeri parafoveal alandaki VY değerleri arasında izlendi.

Tablo 13: 1. ve 2. ölçüm ortalaması ile 3.ölçüm arasındaki makular kalınlık değerlerinin karşılaştırılmasının sonuçları

	Fovea	Parafovea	Perifovea
Ortalama Fark (μm)	2,78	0,3	-0,08
SS	2,22	3,19	2,23
TK (%)	1,77	1,92	1,53
%95'lik GA			
Alt Sınır	-1,58	-5,95	-4,45
Üst Sınır	7,14	6,56	4,28
ICC	0,99	0,98	0,98

SS: Standart Sapma

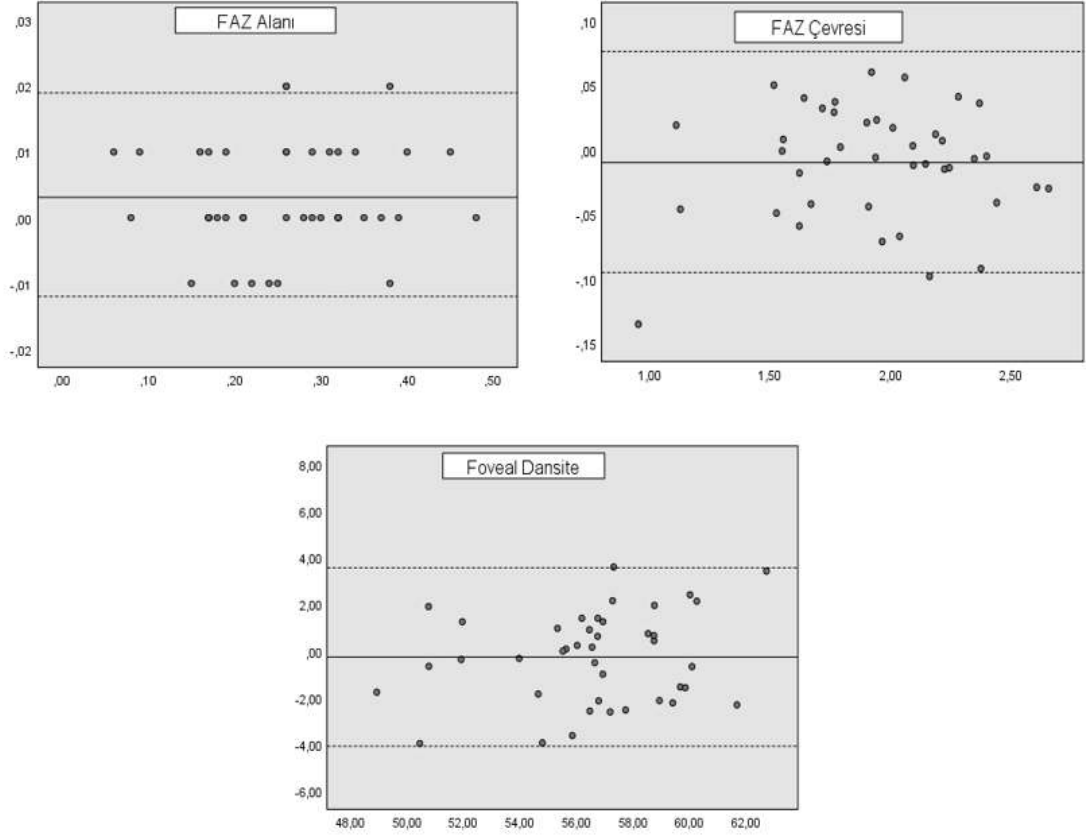
TK: Tekrarlanabilirlik Katsayısı

GA: Güven Aralığı

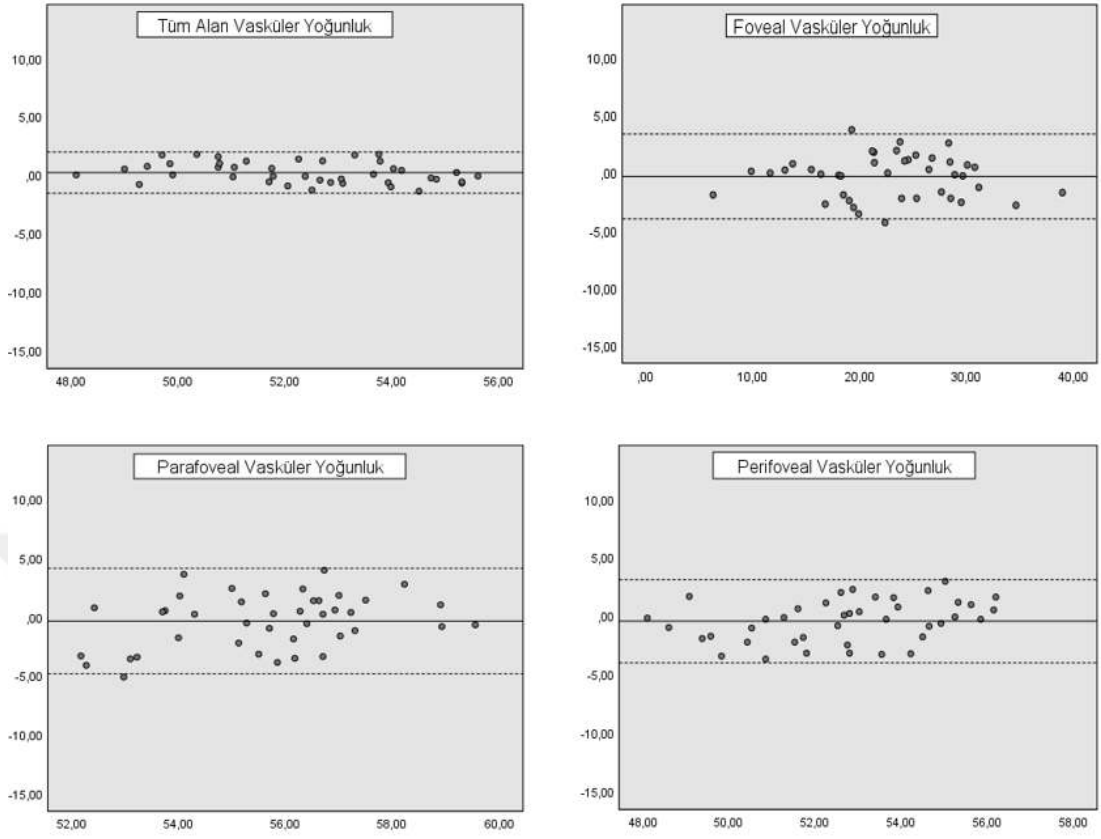
ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı

Makular kalınlık değerlerine baktığımızda, ICC değerleri sabah alınan ölçümler arasında bulunan ICC değerlerine çok benzer olup, makular kalınlık değerleri çok iyi uyum göstermekteydi. TK değerleri de yine sabah alınan ölçümler arasında bulunan TK değerlerine benzerdi, hatta perifoveadaki makular kalınlık TK değeri bir miktar daha düşüktü.

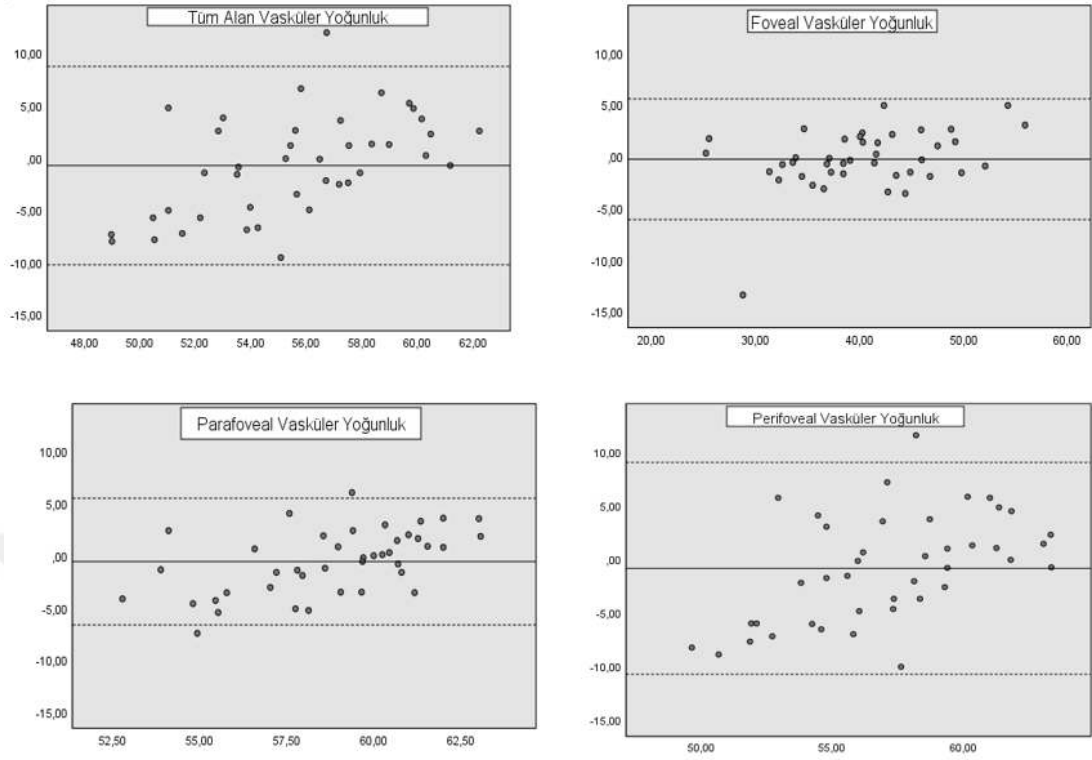
Sabah alınan 2 ölçümün ortalaması ile 3. ölçüm arasındaki ilişkiyi, güven aralıklarını gösteren Bland Altman grafikleri ise şekil 5, 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir.



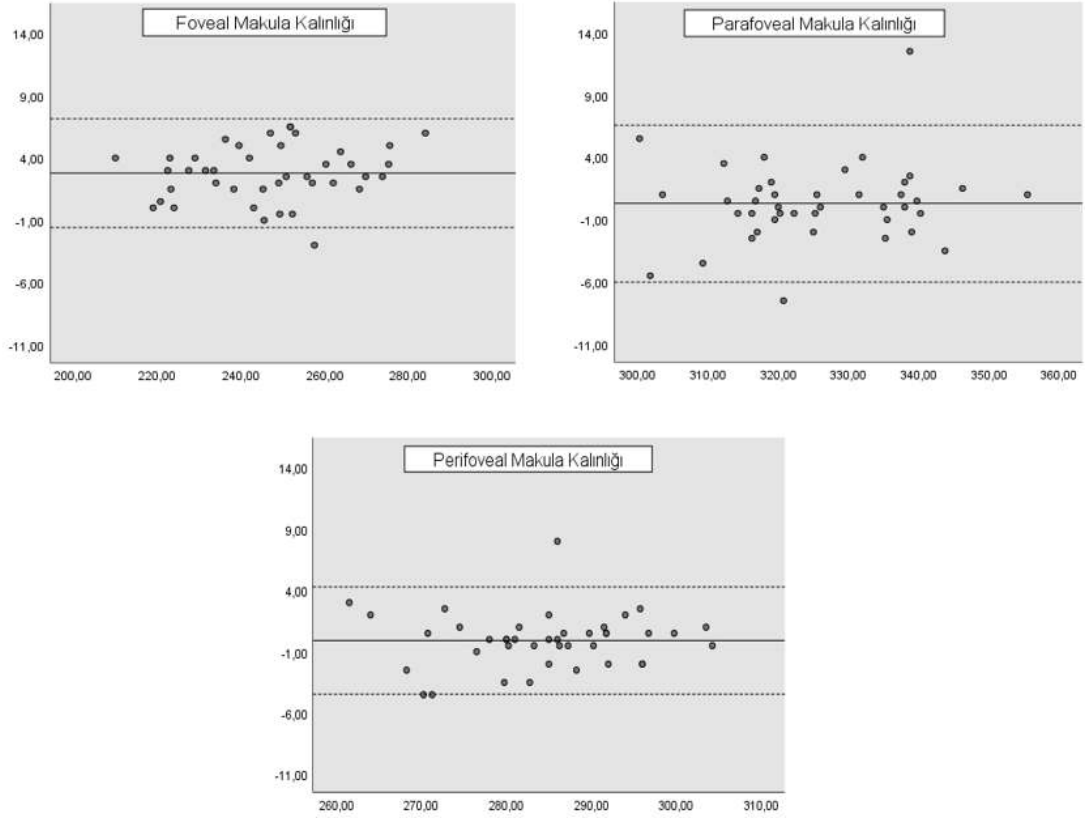
Şekil 5: Sabah alınan 2 ölçümün ortalaması ile 3. ölçümün değerlendirilmesindeki FAZ verilerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki verinin ortalamasını (FAZ alanı mm², FAZ çevresi mm, Foveal dansite %), y eksenini ise iki veri arasındaki farkları (FAZ alanı mm², FAZ çevresi mm, Foveal dansite %) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında (-1,96xSS) ve üstünde (+1,96xSS) bulunan noktalar horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. FAZ alanı için %95 güven aralığı 0,01 mm², FAZ çevresi için %95 güven aralığı 0,08 mm, foveal dansite için %95 güven aralığı %3,82 olarak bulundu.



Şekil 6: Sabah alınan 2 ölçümün ortalaması ile 3. ölçümün değerlendirilmesindeki yüzeyel kapiller pleksusun vasküler yoğunluk verilerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki verinin ortalamasını (%), y eksenini ise iki veri arasındaki farkları (%) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında ($-1,96 \times SS$) ve üstünde ($+1,96 \times SS$) bulunan noktalı horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. Tüm alan VY için %95 güven aralığı %1,76, foveal VY için %95 güven aralığı %3,68, parafoveal VY için %95 güven aralığı %4,48, perifoveal VY için %95 güven aralığı %3,54 olarak bulundu.



Şekil 7: Sabah alınan 2 ölçümün ortalaması ile 3. ölçümün değerlendirilmesindeki derin kapiller pleksusun vasküler yoğunluk verilerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki verinin ortalamasını (%), y eksenini ise iki veri arasındaki farkları (%) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında ($-1,96 \times SS$) ve üstünde ($+1,96 \times SS$) bulunan noktalı horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. Tüm alan VY için %95 güven aralığı %9,48, foveal VY için %95 güven aralığı %5,82, parafoveal VY için %95 güven aralığı %6,07, perifoveal VY için %95 güven aralığı %9,90 olarak bulundu.



Şekil 8: Sabah alınan 2 ölçümün ortalaması ile 3. ölçümün karşılaştırılması, makular kalınlık verilerine ait Bland-Altman grafikleri. X eksenini iki verinin ortalamasını (μ m), y eksenini ise iki veri arasındaki farkları (μ m) göstermektedir. Ortalama fark devamlı horizontal çizgi ile gösterilmiştir. Bu çizginin altında ($-1,96 \times SS$) ve üstünde ($+1,96 \times SS$) bulunan noktalar horizontal çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir. Foveal VY için %95 güven aralığı 4,36 μ m, parafoveal VY için %95 güven aralığı 6,26 μ m, perifoveal VY için %95 güven aralığı 4,37 μ m olarak bulundu.

Sabah alınan iki ölçüm arasında bulunan farkların, sabah ölçümlerinin ortalaması ile öğleden sonra alınan 3. ölçümün arasında bulunan farklar ile karşılaştırılması yapıldı ve diüurnal ritim olup olmadığı istatistiksel olarak tablo 14 ve 15'te gösterildi. Bu değerlendirmeye göre tekrarlanabilirlik ve diüurnal ritim varlığının değerlendirilmesi açısından yapılan istatistiksel sonuçlarda, FAZ Alanı ve foveal makula kalınlığı değerlerindeki veriler hariç, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tablo 14: Sabah ölçümlerinin kendi içinde ve sabah ölçümlerinin ortalamasının öğleden sonraki ölçüm ile karşılaştırılması

	1. ve 2. ölçüm arası		1 ve 2. ölçüm ortalaması ile 3. ölçüm arası		p değeri
	Ortalama Fark	SS	Ortalama Fark	SS	
FAZ Alanı (mm ²)	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,025
FAZ Çevresi (mm)	-0,00	-0,04	-0,01	-0,04	0,959
FD (%)	-0,54	-2,50	-0,25	-1,94	0,105
YKP (%)					
Tüm Alan	-0,05	-2,01	-0,19	-0,90	0,540
Fovea	-0,04	-2,25	-0,35	-1,87	0,528
Parafovea	-0,34	-2,97	-0,38	-2,29	0,820
Perifovea	-0,06	-2,06	-0,45	-1,80	0,430

SS: Standart Sapma

FAZ: Foveal Avasküler Zon

FD: Foveal Dansite

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

Tablo 15: Sabah ölçümlerinin kendi içinde ve sabah ölçümlerinin ortalamasının öğleden sonraki ölçüm ile karşılaştırılması

	1. ve 2. ölçüm arası		1-2 ortalaması ile 3. ölçüm arası		p değeri
	Ortalama Fark	SS	Ortalama Fark	SS	
DKP (%)					
Tüm Alan	-0,62	-4,56	-0,76	-4,83	0,151
Fovea	-0,14	-2,59	-0,29	-2,97	0,472
Parafovea	-0,32	-3,13	-0,56	-3,10	0,221
Perifovea	-0,69	-4,90	-0,84	-5,05	0,179
MK (µm)					
Fovea	-0,24	-1,81	-2,78	-2,22	0,000
Parafovea	-0,02	-1,95	-0,30	-3,19	0,450
Perifovea	-0,26	-2,33	-0,08	-2,23	0,173

SS: Standart Sapma

DKP: Derin Kapiller Pleksus

MK: Makula Kalınlığı

5. TARTIŞMA

Retinal vasküler dolaşımın gösterilmesi, dolaşım bozukluğu ile ilgili olan birçok hastalığın tanısı ve takibinde önemlidir. Bu nedenledir ki retinal vasküler dolaşımı göstermek için birçok çalışma yapılmış ve yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden renkli doppler ultrasonografi, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme; araştırma amaçlı kullanılan, ancak görüntü kalitelerinin ve tekrarlanabilirliklerinin düşük olması nedeniyle klinik uygulamada çok fazla yer edinememiş tekniklerdir [60], [61]. Doppler OKT de, büyük damarlardaki kan akımını ve tüm retinal alan kan akımını göstermekte kullanılan bir başka tekniktir. Ancak retinal kapiller dolaşımın ayrıntılı gösterilmesine, çalışma prensibinden ötürü uygun değildir [1], [62], [63]. FA ise; retinal dolaşımın gösterilmesinde, sızıntı, göllenme, boyanma gibi çeşitli boya paternleri ile vasküler patolojilerin incelenmesinde altın standart olarak kabul edilir. Ancak; FA yüzeyel kapiller yapıyı çok iyi gösterebilirken derin kapiller ağ gibi intraretinal yapıları göstermekte yetersizdir [6]. Konfokal lazer mikroskopi ile yapılan bir çalışmada, retinanın karışık vasküler yapısı gösterilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre; dört farklı kapiller ağ tanımlanmıştır. Bunlar; sinir lifi tabakasında, retinal ganglion hücre tabakasında, İPT'nin alt sınırı ile İNT'nin üst sınırında, İNT'nin alt sınırı ve DPT'dedir. Bu ağların en iç ve en dışta olanları düzlemsel bir şekilde izlenirken, diğerleri üç boyutlu karmaşık şekilde izlenmiştir [64]. OKTA yeni bir teknoloji olup, klinik pratikte kullanımı kolay ve hızlıdır. Retinal vasküler ağı üç boyutlu olarak ve yüksek çözünürlükte görüntülemeye olanak sağlar. OKTA ile iç retina katlarında bulunan ve birbirine paralel yerleşmiş iki düzlemsel kapiller ağı göstermek mümkündür: YKP ve DKP olarak [4].

DKP'nin ilişkili olduğu hastalıklar OKTA yardımı ile gösterilebilmektedir. Örneğin, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) alt tipleri arasında %30-40 sıklıkla ikinci en sık görülen tip 3 neovasküler YBMD'nin [65], DKP'den köken aldığı [66] OKTA ile gösterilebilmiştir [67]. Retinal vasküler yapıların iç retinayı beslediği, fotoreseptör hücrelerin beslenmesine de biraz yardım ettiği bilinmektedir [68]. Bu bilgi ile ilişkili yapılan bir çalışmada; OKT'de makular fotoreseptör harabiyeti görülen diyabetik retinopati (DRP) tanılı hastalarda OKTA ile DKP seviyesinde non perfüze alanlar görülmüştür ve fotoreseptör harabiyetinin DKP patolojisine bağlı olduğu düşünülmüştür [69]. Makular telenjiyektazi tip 2 hastalarında OKTA ile yapılan bir çalışmada da YKP ve DKP'de normal popülasyona göre foveal damar yoğunluğunda azalma izlenmiştir [70]. Dolayısı ile retinal vasküler yapıların kalitatif ve kantitatif olarak ayrıntılı bir şekilde gösterilmesi bir takım hastalıkların tanısı ve takibinde önem arz etmektedir. Bu noktada OKTA teknolojisi ön plana çıkmaktadır. OKTA cihazının tekrarlanabilirliğinin ve alınan ölçümlerde diüurnal ritmin bilinmesi, klinisyenlerin hasta takiplerini gerçekliğe uygun yapmalarına yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada da yeni bir cihaz olup birçok hastalığın tanısına ışık tutan bu cihazın tekrarlanabilirliğinin ve bireylerin doğru ölçüm saatlerinin araştırılması planlanmıştır. Günümüzde kullanılan farklı yazılımı olan her ticari OKTA cihazının klinik uygulamadaki yerini doğru bir şekilde alması için ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir. Biz çalışmamızda RTVue XR Avanti OKT AngioVue yazılımlı OKTA cihazının verdiği yazılımsal verileri değerlendirdik ve bu cihazın klinik uygulamada hasta takibinde en çok kullandığımız Faz parametreleri ve YKP ile DKP'de bulunan VY değerlerinin araştırılmasında, FAZ alanı için yaklaşık %5,5; FAZ çevresi için %4,5; FD için %9 TK'leri olduğunu gördük. Yani hastaların takiplerinde gördüğümüz değişikliklerin klinik anlamlı olabilmesi için bu değerlerin üzerinde olması gerekmektedir. Bu değerlerin altındaki değişimler cihazın yapısı gereği iki ölçüm arasında verebileceği fark olarak değerlendirilmelidir. FAZ değerleri için bakılan ICC değerleri (0,99; 0,99; 0,82) ise daha önce yapılan çalışmaları

destekler şekilde çok güçlü bulundu [71], [72]. Takase ve ark. [73] diyabetik retinopati bulguları henüz başlamadan diyabetik gözlerde foveal mikrosirkülasyonun bozulduğunu ve FAZ alanının genişlediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda bulunan yüksek ICC değerleri FAZ parametreleri kullanılarak diyabetik retinopati başlamadan da diyabetik hastaların takiplerinin güvenle yapılabileceğini göstermektedir.

Yüzeyel kapiller pleksustaki VY değişiminde ise tüm alan için %7,5, fovea için %20, parafovea için %10,5, perifovea için ise %8'e kadar cihazdan kaynaklanan değişimdir, klinik olarak anlamlı olan değişim bu değerlerin üzerinde olmalıdır. DKP'deki VY'lar için ise klinik anlamlı değişim tüm alan için %16, fovea için %13, parafovea için %10,50, perifovea için %17'nin üstündeki değişimlerdir. Bu seviyelere kadar olan değişimler cihazın kendi tekrarlanabilirliğinden kaynaklanmaktadır. VY ölçümlerinin ICC değerleri YKP'deki tüm alan, fovea, parafovea ve perifovea alanları için sırası ile 0,72; 0,97; 0,33; 0,74'tür; DKP'deki VY'lar için ise sırası ile 0,4; 0,96; 0,48; 0,38'dir. Bu verilerden foveal VY değerlerinin tekrarlanabilirliğinin çok iyi olduğu bulunmuştur, bu nedenle hem YKP'de hem de DKP'de VY takiplerinde foveal alanın kullanılması daha doğru olacaktır. Al-Sheikh ve ark. [8] prototip OKTA yazılımlı NIDEK RS-3000 Advance cihazı ile ve 3x3 mm'lik makular küp çekiminde, 21 bireyin (25-60 yaş arası) 41 gözü üzerinde yaptığı çalışmada ,YKP tüm alan VY için ICC değeri 0,90, DKP tüm alan VY için ise 0,82 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu değerler sırası ile 0,72 ve 0,4'tür. Bu farkın nedeni bizim çalışmamızda rutin pratikte daha çok kullanılan 6x6 mm'lik makular küp çekimini kullanmamız ve tüm alan ICC hesaplamasında, ICC'si daha düşük olan perifoveal alanın da dahil edilmiş olması olabilir. Ayrıca Coscas ve ark. [74] RTVue XR 100 Avanti OKT AngioVue yazılımlı (versiyon 2015.100.0.35) cihazı ile normotif datanın oluşturulmasına yönelik yaptıkları çalışmada VY ortalamaları 29-39, 40-59 ve 59 yaş üzeri olmak üzere 3 grupta incelemişlerdir ve sonuçta VY değerlerinin yaş ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece 21-29 yaş arası bireyler değerlendirdi. Bu sayede çalışmamızda yaş farkından

kaynaklanabilecek değişimlerin önüne geçilmiştir. Pappelis ve ark. [75] Canon OKT-HS100 (Angio expert, OKTA versiyon 2.0) cihazı ile sadece YKP'yi değerlendirerek yaptıkları çalışmada parafoveal alan VY değerleri için ICC 0,76 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu değer 0,33'tür. Bu durum cihaz ve yazılım farkından kaynaklanıyor olabilir.

Tvenning ve ark. [76] yaptığı çalışmada druzenoid pigment epitel dekolmanı ile santral retina kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiştir ve druzenoid pigment epiteli dekolmanı büyüdükçe santral retina kalınlığının azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda makular kalınlık için bulunan ICC değerleri çok yüksektir, fovea için 0,99, parafovea için 0,99 ve perifovea için 0,98'dir. Yani OKTA cihazının makular kalınlık ölçümünde tekrarlanabilirliği çok iyidir. Bir çok makular kalınlık araştırmasında ve klinik takipte güvenle kullanılabilir. Ayrıca çalışmamızda makular kalınlık TK değerleri foveada ve parafoveada %1,5, perifoveada %2 bulunmuştur. Hastaların takibinde ve yapılan çalışmalarda bu değerlerin üzerinde bir değişim görölmesi anlamlı kabul edilebilir.

Birçok çalışma ile oküler diüurnal ritimler tanımlanmıştır. Örneğin aksiyel uzunluk, koroidal kalınlık, göz içi basıncı (GİB), skleral proteoglikan sentezinin hızı gibi oküler değerlerde diüurnal ritim olduğu hatta bunların göz küresinin büyümesi ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür [77]. Yine OKTA ile yapılan bir çalışmada koryokapillaris kan akımının sabahları daha fazla akşamları ise daha az olacak şekilde diüurnal değişimi olduğu ve bunun da subfoveal koroidal kalınlık ile korele olduğu gösterilmiştir [15]. Başka bir çalışmada ise subfoveal koroidal kalınlığının diüurnal ritmi olduğu ve bu durumun sistolik kan basıncından etkileniyor olabileceği gösterilmiştir [13]. Ciulla ve ark. [78] GİB üzerine yaptığı çalışmada ise glokom hastalığının ilerlemesinin GİB'in diüurnal ritimden etkilenebileceği söylenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada GİB'in geceleri yüksek gündüzleri düşük olduğu gösterilmiştir. Oysaki sistemik kan basıncı geceleri düşen sabahları ise artan bir sirkadiyen ritme sahiptir. Bu iki durumun birleşmesi ile geceleri oküler perfüzyon basıncı düşmektedir. Buradan yola çıkarak geceleri gözlenemeyen

retinal doku ve optik sinir hasarı olabileceği düşünölmüş ve bu durumu göz önünde bulundurarak anti glokomatöz tedavinin düzenlenmesi önerilmiştir. Yani dokulardaki diürnal ritmin bilinmesi ve klinik uygulamada göz önünde bulundurulması bazı hastalıklarda önemlidir. Yine bu ritmin bilinmesi gelecek çalışmaların planlanması açısından da gerekli olacaktır.

Bizim çalışmamızda koroidal kan akımı gibi birçok oküler parametrede olan diürnal ritmin, retinal kan akımında da olup olmadığını OKTA cihazı ile indirekt olarak göstermeye çalıştık. Koroidal ve retinal dolaşımın düzenleyici mekanizmaları incelendiğinde bu iki dolaşımın birbirinden farklı olduğu görölmüştür. Koroidal kan akımı temel olarak otonom sinir sistemi innervasyonundan etkilenirken, retinal kan akımı temel olarak otoregülatuar mekanizmalar ve lokal faktörlerden etkilenmektedir. Retinal dokudan ve endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit, prostaglandin, adenozin, endotelin ve diğer mediyatörler retinal kan akımını düzenleyen lokal faktörlerdir. Göz aslında zengin bir otonomik innervasyona sahiptir; ancak bu sinir uçları üveal doku ve ekstraoküler retina kan akımına kadar uzanırlar [12]. Bu sinirlerin innervasyonunun temel olarak üveal kan akımını etkilediği ve intraoküler retinal kan damarlarını etkilemediği ve intraoküler retinal kan damarlarının adrenerjik, kolinerjik ve peptiderjik uyarılarla uyarılmadığı görölmüştür [79]–[83]. Vasküler yataktaki kan akımı hem perfüzyon basıncına hem de vasküler yataktaki dirence bağlıdır. Buradan yola çıkarak perfüzyon basıncı değişikliklerinin retinal kan akımı üzerinde etkiler yapacağı düşünölmüş ve bunu göstermeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak görölmüş ki perfüzyon basıncındaki değişim retinal kan akımı üzerinde ihmal edilebilecek seviyede etki yapmıştır. Bu durum retinal kan akımının otoregülasyon mekanizması ile düzenlendiğini göstermektedir. Yani retinal vasküler yataktaki kan akımı değişen perfüzyon basıncına rağmen sabit seviyede tutulabilmektedir [12], [49], [84], [85]. Koroidal damarların retinanın bu otoregülasyon mekanizmasından etkilenmemesinin sebebi ise arada bariyer görevini gören RPE'nin olması olabilir [12]. Retinal dolaşımın diürnal ritmi olduğunu gösteren bir çalışma Odabaş ve ark. [5] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada YKP'deki

tüm alan VY ölçümü için %8, DKP'deki tüm alan VY için %10'a kadar olan değişimin diüurnal ritimden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da sabah ve akşam ölçümleri arasında yaptığımız değerlendirmede tüm alan VY değerlendirmeleri için YKP'de %4 ve DKP'de ise %17'lik bir değişim olduğunu gördük. Ancak bu değişimlerin sabah 10 dk ara ile yaptığımız sıralı ölçümlerin arasındaki değişimlerden çok da farklı olmadığını gördük, üstelik aradaki farkları incelediğimizde oluşan farkların bir yönü olmadığını, yani retinal VY değerlerinin akşam alınan değerlerinin sabah alınan değerlere göre hem azalabileceğini hem de artabileceğini fark ettik. Dolayısı ile bulunan bu değişimin diüurnal ritimden değil cihazın kendi tekrarlanabilirlik katsayısı değerlerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu duruma yönelik yaptığımız istatistiksel analizde ise; sabah ölçümleri arasındaki farklarla, akşam ölçümleri arasındaki farkların arasında, FAZ Alanı ve foveal MK değerleri hariç, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük. FAZ alanı ve foveal MK değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterebilir de bu farkların klinik yansımalarının olmadığını ve yine bunlar arasında da diüurnal ritimden bahsedilemeyeceğini düşünüyoruz. Çünkü FAZ alanı için olan değişim değeri 0,001 mm²'den; foveal MK için olan değişim değeri ise 3 µm'den küçüktür. Bu değişimlerin FAZ alanı ve foveal MK için klinik olarak bir anlamı yoktur. Diüurnal ritmin olmaması koroid yapısından farklı olarak retinanın otoregülasyon mekanizmalarının olması ve otonom sinir sisteminden etkilenmemesi olabilir.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlayıcı özelliği, bireylere yapılan ölçüm saatleridir. Ölçüm saatleri, klinik çalışma saatleri ve bireylere göre düzenlenmiştir. Eğer sabah daha erken ve akşam daha geç saatlerde ölçümler yapılabilirse diüurnal ritim ile ilgili daha güçlü sonuçlara varılabilir.

Sonuç olarak OKTA cihazının FAZ ölçümleri, MK ölçümleri ve YKP ile DKP'deki foveal VY ölçümlerindeki tekrarlanabilirliği çok iyidir. Tüm alan ölçümleri ise YKP için iyi, DKP için ise orta seviyede tekrarlanabilirliktedir. Parafoveal ve perifoveal VY'lar ise az veya orta tekrarlanabilirliktedir. Tüm bu ölçümlerde ise diüurnal ritim izlenmemiştir. Bu sonuçlara göre hastaların

takipleri tekrarlanabilirliği çok iyi olan foveal VY, FAZ ölçümleri ve MK ölçümleri üzerinden istenilen saatte yapılabilir. Ayrıca yapılacak olan bilimsel araştırmalarda sonuçların değeriendirilmesinde cihazın tekrarlanabilirlik katsayıları dikkate alınmalıdır.



7. ÖZET

Normal Bireylerde Optik Koherens Tomografi Anjiografi İle Kapiller Damar Akım Yoğunluğunun Diüurnal Varyasyonu Ve Tekrarlanabilirliğinin Ölçülmesi

Amaç: Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) cihazı ile alınan retinal vasküler yoğunluk ve foveal avasküler zon (FAZ) ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin ve diüurnal ritimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 41 sağlıklı bireye RTVue XR Avanti OKT AngioVue yazılımlı cihaz ile sabah saatlerinde ortalama 10 dk ara ile 2 ölçüm ve aynı günün sonunda akşam saatlerinde tek ölçüm yapıldı. Yapılan ölçümlerde FAZ alanı, FAZ çevresi, foveal dansite (FD); yüzeysel (YKP) ve derin kapiller pleksustaki (DKP) tüm alan, foveal, parafoveal ve perifoveal vasküler yoğunluklar (VY); foveal, parafoveal ve perifoveal makular kalınlık (MK) verileri tekrarlanabilirlik katsayısı (TK), Bland-Altman grafiği ve sınıf içi korelasyon (ICC) katsayısı ile değerlendirildi.

Bulgular: OKTA cihazının FAZ alanı, FAZ çevresi, FD, YKP ve DKP'de foveal VY, foveal, parafoveal ve perifoveal MK ölçümlerinde tekrarlanabilirliği çok yüksektir (ICC değerleri 0,82 ile 0,99 arasındadır.). Bu verilerin TK'leri sırası ile %5,4; %4,3; %8,85; %19,19; %12,62; %1,44; %1,17 ve %1,6'dır. YKP ve DKP'deki tüm alan VY ölçümlerinde ise ICC'ler sırası ile 0,72 ve 0,4 bulunmuş olup TK değerleri sırası ile %7,5 ve %15,98'dir. Diüurnal ritim varlığının araştırılmasında ise benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuçlar: OKTA yeni bir cihaz olup FAZ ölçümleri, MK ölçümleri, YKP ve DKP'deki foveal VY ölçümlerinde tekrarlanabilirliği yüksek bir cihazdır. Retinal VY, FAZ ve MK ölçümlerinde diüurnal ritim izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: optik koherens tomografi anjiografi, diüurnal ritim, tekrarlanabilirlik, vasküler yoğunluk, makular kalınlık

8. ABSTRACT

Repeatability And Diurnal Variation of Capillary Vessel Flow Density Measurements In Normal Subjects Using Optical Coherence Tomography Angiography

Aim: To evaluate the repeatability and diurnal variation of retinal vascular density and foveal avascular zone (FAZ) measurements via optical coherence tomography angiography.

Material and Methods: Two measurements between 10 minutes in the morning hours and one measurement in the evening hours at the same day were done with RTVue XR Avanti OKT with AngioVue software on 41 healthy subjects. FAZ area, FAZ perimetry, foveal density (FD), whole image, foveal, parafoveal, perifoveal vessel density (VD) of superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP), foveal, parafoveal and perifoveal macular thickness (MT) parameters were evaluated with coefficient of repeatability (CR), Bland-Altman plots and intraclass correlation (ICC).

Results: OCTA measurements showed very good repeatability for FAZ area, FAZ perimetry, FD, foveal VD of SCP and DCP, foveal, parafoveal and perifoveal MT parameters (ICC data are between 0,82 and 0,99.). CR of these parameters are %5.4, %4.3, %8.85, %19.19, %12.62, %1.44, %1.17 and %1.6 respectively. ICC for whole image VD of SCP and DCP are 0,72; 0,4 and CR values are %7.5, %15.98 respectively. The similar results were obtained for diurnal rhythm investigation.

Conclusion: OCTA is a new technology with very good repeatability for FAZ, MT, foveal VD of SCP and DCP parameters. There is no diurnal rhythm for VD of retinal capillaries, FAZ parameters, MT parameters.

Keywords: optical coherence tomography angiography, diurnal rhythm, repeatability, vessel density, macular thickness

9. KAYNAKLAR

- [1] A. M. Hagag, S. S. Gao, Y. Jia, and D. Huang, "Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology," *Taiwan J. Ophthalmol.*, vol. 7, no. 3, pp. 115–129, Jul. 2017.
- [2] M. Hope-Ross *et al.*, "Adverse Reactions due to Indocyanine Green," *Ophthalmology*, vol. 101, no. 3, pp. 529–533, 1994.
- [3] M. P. López-Sáez *et al.*, "Fluorescein-induced allergic reaction," *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 81, no. 5 I, pp. 428–430, Nov. 1998.
- [4] Y. Jia *et al.*, "Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 112, no. 18, pp. E2395–E2402, May 2015.
- [5] Ö. Y. Odabaş, S. Demirel, E. Özmert, and F. Batioğlu, "Repeatability of automated vessel density and superficial and deep foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography," *Retina*, vol. 38, no. 6, pp. 1238–1245, 2018.
- [6] R. F. Spaide, J. M. Klancnik, and M. J. Cooney, "Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography," *JAMA Ophthalmol.*, vol. 133, no. 1, pp. 45–50, Jan. 2015.
- [7] D. Matsunaga, J. Yi, C. A. Puliafito, and A. H. Kashani, "OCT angiography in healthy human subjects," *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retin.*, vol. 45, no. 6, pp. 510–515, Nov. 2014.

- [8] M. Al-Sheikh, T. C. Tepelus, T. Nazikyan, and S. V. R. Sadda, "Repeatability of automated vessel density measurements using optical coherence tomography angiography," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, no. 4, pp. 449–452, 2017.
- [9] A. Pinhas *et al.*, "Fellow eye changes in patients with nonischemic central retinal vein occlusion," *Retina*, vol. 35, no. 10, pp. 2028–2036, Oct. 2015.
- [10] S. G. K. Gadde *et al.*, "Quantification of vessel density in retinal optical coherence tomography angiography images using local fractal dimension," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 1, pp. 246–252, Jan. 2016.
- [11] Y. Jia *et al.*, "Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 7, pp. 1435–1444, 2014.
- [12] C. Delaey and J. Van De Voorde, "Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation," *Ophthalmic Res.*, vol. 32, no. 6, pp. 249–256, 2000.
- [13] S. Usui *et al.*, "Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 4, pp. 2300–2307, Apr. 2012.
- [14] C. S. Tan, Y. Ouyang, H. Ruiz, and S. R. Sadda, "Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 1, pp. 261–266, Jan. 2012.
- [15] S. Sarwar *et al.*, "Diurnal variation of choriocapillaris vessel flow density in normal subjects measured using optical coherence tomography angiography," *Int. J. Retin. Vit.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–6, 2018.
- [16] H. Kolb, *Gross Anatomy of the Eye*. University of Utah Health Sciences Center, 1995.

- [17] Ö. F. Recep, "Retina," in *Göz Anatomisi*, A. Yıldırım, Ed. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi, 2016, pp. 145–170.
- [18] H. Kolb, *Simple Anatomy of the Retina*. University of Utah Health Sciences Center, 1995.
- [19] M. P. Gupta, A. A. Herzlich, T. Sauer, and C. C. Chan, "Retinal anatomy and pathology," *Dev. Ophthalmol.*, vol. 55, no. October, pp. 7–17, 2015.
- [20] R. H. Masland, "The fundamental plan of the retina," *Nature Neuroscience*, vol. 4, no. 9. pp. 877–886, 2001.
- [21] H. Wassle and B. B. Boycott, "Functional architecture of the mammalian retina," *Physiological Reviews*, vol. 71, no. 2. pp. 447–480, 1991.
- [22] A. Alm and A. Bill, "Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues," *Exp. Eye Res.*, vol. 15, no. 1, pp. 15–29, Jan. 1973.
- [23] J. B. Hickam, R. Frayser, and J. C. Ross, "A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means.," *Circulation*, vol. 27, pp. 375–85, Mar. 1963.
- [24] P. Törnquist and A. Alm, "Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs," *Acta Physiol. Scand.*, vol. 106, no. 3, pp. 351–357, Jul. 1979.
- [25] B. E. Cohan and S. B. Cohan, "Flow and oxygen saturation of blood in the anterior ciliary vein of the dog eye.," *Am. J. Physiol.*, vol. 205, pp. 60–66, Jul. 1963.
- [26] A. Alm and A. Bill, "Blood Flow and Oxygen Extraction in the Cat Uvea at Normal and High Intraocular Pressures," *Acta Physiol. Scand.*, vol. 80, no. 1, pp. 19–28, Sep. 1970.

- [27] S. S. Elgin, "Arteriovenous Oxygen Difference Across the Uveal Tract of the Dog Eye.," *Invest. Ophthalmol.*, vol. 3, pp. 417–426, 1964.
- [28] M. C. Savastano, B. Lumbroso, and M. Rispoli, "In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography," *Retina*, vol. 35, no. 11, pp. 2196–2203, 2015.
- [29] S. Nih, "Circadian Rhythms," 2017.
- [30] A. M. Rosenwasser and F. W. Turek, "Neurobiology of circadian rhythm regulation," *Sleep Medicine Clinics*, vol. 10, no. 4. W.B. Saunders, pp. 403–412, 01-Dec-2015.
- [31] R. Y. Moore and V. B. Eichler, "Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat," *Brain Res.*, vol. 42, no. 1, pp. 201–206, Jul. 1972.
- [32] F. K. Stephan and I. Zucker, "Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 69, no. 6, pp. 1583–1586, 1972.
- [33] D. R. Weaver, "The Suprachiasmatic Nucleus: A 25-Year Retrospective," *J. Biol. Rhythms*, vol. 13, no. 2, pp. 100–112, Apr. 1998.
- [34] S. Crnko, M. Cour, L. W. Van Laake, and S. Lecour, "Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction," *Vascular Pharmacology*, vol. 108. Elsevier Inc., pp. 1–7, 01-Sep-2018.
- [35] A. Balsalobre, F. Damiola, and U. Schibler, "A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells," *Cell*, vol. 93, no. 6, pp. 929–937, Jun. 1998.
- [36] B. C. Du Pré *et al.*, "SCA1+ Cells from the Heart Possess a Molecular Circadian Clock and Display Circadian Oscillations in Cellular Functions," *Stem Cell Reports*, vol. 9, no. 3, pp. 762–769, Sep. 2017.
- [37] D. K. Welsh, S. H. Yoo, A. C. Liu, J. S. Takahashi, and S. A. Kay,

- “Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression,” *Curr. Biol.*, vol. 14, no. 24, pp. 2289–2295, Dec. 2004.
- [38] S. H. Yoo *et al.*, “Period 2:Luciferase real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 15, pp. 5339–5346, Apr. 2004.
- [39] R. F. Johnson, R. Y. Moore, and L. P. Morin, “Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract,” *Brain Res.*, vol. 460, no. 2, pp. 297–313, Sep. 1988.
- [40] D. A. Golombek and R. E. Rosenstein, “Physiology of circadian entrainment,” *Physiological Reviews*, vol. 90, no. 3, pp. 1063–1102, Jul-2010.
- [41] R. Y. Moore, J. C. Speh, and J. Patrick Card, “The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 352, no. 3, pp. 351–366, Feb. 1995.
- [42] R. F. Johnson, L. P. Morin, and R. Y. Moore, “Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin,” *Brain Res.*, vol. 462, no. 2, pp. 301–312, Oct. 1988.
- [43] J. D. Levine, M. L. Weiss, A. M. Rosenwasser, and R. R. Miselis, “Retinohypothalamic tract in the female albino rat: A study using horseradish peroxidase conjugated to cholera toxin,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 306, no. 2, pp. 344–360, Apr. 1991.
- [44] A. M. Rosenwasser, “Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms,” *Brain Research Reviews*, vol. 61, no. 2, pp. 281–306, Oct-2009.
- [45] G. K. Paschos and G. A. FitzGerald, “Circadian clocks and vascular function,” *Circ. Res.*, vol. 106, no. 5, pp. 833–841, Mar. 2010.
- [46] D. F. Reilly, E. J. Westgate, and G. A. FitzGerald, “Peripheral circadian

- clocks in the vasculature,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 27, no. 8. pp. 1694–1705, Aug-2007.
- [47] N. Takeda and K. Maemura, “Circadian clock and cardiovascular disease,” *Journal of Cardiology*, vol. 57, no. 3. pp. 249–256, May-2011.
 - [48] J. F. Burris, “Circadian variation in blood pressure,” *Drug Therapy*, vol. 22, no. 5. pp. 21-24+34, 1992.
 - [49] L. Schmetterer and J. W. Kiel, *Ocular blood flow*. 2012.
 - [50] D. R. Chow and P. R. C. de Oliveira, *OCT Angiography*. New York, NY: Thieme Medical Publishers, Inc., 2018.
 - [51] C. A. Puliafito, “OCT angiography: The next era of OCT technology emerges,” *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*, vol. 45, no. 5. Slack Incorporated, p. 360, 01-Sep-2014.
 - [52] K. A. Kwiterovich *et al.*, “Frequency of Adverse Systemic Reactions after Fluorescein Angiography: Results of a Prospective Study,” *Ophthalmology*, vol. 98, no. 7, pp. 1139–1142, 1991.
 - [53] S. O. Ha, D. Y. Kim, C. H. Sohn, and K. S. Lim, “Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: Clinical characteristics and review of literature,” *Intern. Emerg. Med.*, vol. 9, no. 3, pp. 325–330, Apr. 2014.
 - [54] A. Nagiel, S. V. R. Sadda, and D. Sarraf, “A promising future for optical coherence tomography angiography,” *JAMA Ophthalmology*, vol. 133, no. 6. American Medical Association, pp. 629–630, 01-Jun-2015.
 - [55] Y. Jia *et al.*, “Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography,” *Opt. Express*, vol. 20, no. 4, p. 4710, Feb. 2012.
 - [56] A. Zhang, Q. Zhang, C.-L. Chen, and R. K. Wang, “Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 20, no. 10, p. 100901, Oct. 2015.

- [57] M. F. Kraus *et al.*, "Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns.," *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, no. 6, pp. 1182–99, Jun. 2012.
- [58] D. M. Schwartz *et al.*, "Phase-variance optical coherence tomography: A technique for noninvasive angiography," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 1, pp. 180–187, Jan. 2014.
- [59] S. Bonnin *et al.*, "New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography," *Retina*, vol. 35, no. 11, pp. 2347–2352, Oct. 2015.
- [60] T. H. Williamson and A. Harris, "Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit.," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 40, no. 4, pp. 255–67.
- [61] N. Maleki, W. Dai, and D. C. Alsop, "Blood flow quantification of the human retina with MRI," *NMR Biomed.*, vol. 24, no. 1, pp. 104–111, Jan. 2011.
- [62] Z. Chen *et al.*, "Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography," *Opt. Lett.*, vol. 22, no. 14, p. 1119, Jul. 1997.
- [63] O. Tan *et al.*, "En face Doppler total retinal blood flow measurement with 70 kHz spectral optical coherence tomography.," *J. Biomed. Opt.*, vol. 20, no. 6, p. 066004, Jun. 2015.
- [64] P. E. Z. Tan *et al.*, "Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 9, pp. 5728–5736, Aug. 2012.
- [65] J. J. Jung *et al.*, "The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 158, no. 4, pp. 769–779.e2, Oct. 2014.
- [66] A. Nagiel *et al.*, "Type 3 neovascularization: Evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography," *Retina*, vol. 35, no. 4,

pp. 638–647, Apr. 2015.

- [67] L. Kuehlewein *et al.*, “Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularization secondary to age-related macular degeneration,” *Retina*, vol. 35, no. 11, pp. 2229–2235, Oct. 2015.
- [68] N. D. Wangsa-Wirawan and R. A. Linsenmeier, “Retinal oxygen: Fundamental and clinical aspects,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 121, no. 4, pp. 547–557, 01-Apr-2003.
- [69] F. Scarinci, P. L. Nesper, and A. A. Fawzi, “Deep Retinal Capillary Nonperfusion Is Associated with Photoreceptor Disruption in Diabetic Macular Ischemia,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 168, pp. 129–138, Aug. 2016.
- [70] L. Toto *et al.*, “Multimodal imaging of macular telangiectasia type 2: Focus on vascular changes using optical coherence tomography angiography,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 9, pp. OCT268–OCT276, Jul. 2016.
- [71] P. Carpineto, R. Mastropasqua, G. Marchini, L. Toto, M. Di Nicola, and L. Di Antonio, “Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 100, no. 5, pp. 671–676, May 2016.
- [72] M. Lupidi *et al.*, “Automated Quantitative Analysis of Retinal Microvasculature in Normal Eyes on Optical Coherence Tomography Angiography,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 169, pp. 9–23, Sep. 2016.
- [73] N. Takase, M. Nozaki, A. Kato, H. Ozeki, M. Yoshida, and Y. Ogura, “Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography,” *Retina*, vol. 35, no. 11, pp. 2377–2383, Oct. 2015.
- [74] F. Coscas *et al.*, “Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical

- coherence tomography angiography," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 9, pp. OCT211–OCT223, Jul. 2016.
- [75] K. Pappelis and N. M. Jansonius, "Quantification and repeatability of vessel density and flux as assessed by optical coherence tomography angiography," *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 8, no. 3, May 2019.
- [76] A. Tvenning, D. Austeng, J. Krohn, V. Forsaa, and A. Malmin, "Drusenoid pigment epithelial detachment volume is associated with a decrease in best-corrected visual acuity and central retinal thickness : the Norwegian Pigment Epithelial Detachment Study (NORPED) report no . 1," vol. i, pp. 1–8, 2020.
- [77] D. L. Nickla, "Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: Where we are 50 years after Lauber," *Exp Eye Res*, vol. 114, pp. 25–34, 2013.
- [78] L. Ciulla *et al.*, "Circadian Rhythm and Glaucoma: What do We Know?," *J. Glaucoma*, vol. 29, no. 2, pp. 127–132, 2020.
- [79] A. M. Laties, "Central Retinal Artery Innervation: Absence of Adrenergic Innervation to the Intraocular Branches," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 77, no. 3, pp. 405–409, 1967.
- [80] B. Ehinger, "structures in man and in the cynomolgus G ," pp. 42–52.
- [81] A. M. Hoste, P. J. Boels, L. J. Andries, D. L. Brutsaert, and J. J. De Laey, "Effects of beta-antagonists on contraction of bovine retinal microarteries in vitro," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 31, no. 7, pp. 1231–1237, 1990.
- [82] G. Ferrari-Dileo, E. B. Davis, and D. R. Anderson, "Biochemical evidence for cholinergic activity in retinal blood vessels," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 30, no. 3, pp. 473–477, 1989.
- [83] X. Ye, A. M. Laties, and R. A. Stone, "Peptidergic innervation of the retinal vasculature and optic nerve head," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 31, no. 9, pp. 1731–1737, 1990.
- [84] F. Robinson, C. E. Riva, J. E. Grunwald, B. L. Petrig, and S. H.

Sinclair, "Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 27, no. 5, pp. 722–726, 1986.

- [85] P. C. Johnson, "Review of Previous Studies and Current Theories of Autoregulation," *Circ. Res.*, vol. 15, p. Suppl:2-9, Aug. 1964.

