



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YILLARA BAĞLI OLARAK TİP 2 DİABETES
MELLİTUSUN OLUŞTURDUĞU RETİNAL VASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pınar İŞ KILIÇDOĞAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem YILDIRIM

MERSİN – 2023



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YILLARA BAĞLI OLARAK TİP 2 DİABETES
MELLİTUSUN OLUŞTURDUĞU RETİNAL VASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pınar İŞ KILIÇDOĞAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem YILDIRIM

MERSİN – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasıyla ilgili tüm süreçlerde bana yol gösteren değerli tez hocam Prof. Dr. Özlem YILDIRIM'a,

Tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini asistanlığa başladığım günden beri benimle paylaşan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Atilla ARGİN, Prof. Dr. Ufuk ADIGÜZEL, Prof. Dr. Ayça YILMAZ, Prof. Dr. Ayşe Ayça Sarı, Doç. Dr. Erdem DİNÇ, Doç. Dr. Özer DURSUN ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa VATANSEVER'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım sırasında beraber olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman olan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en az benim kadar payı olan annem ve babama, her zaman en büyük destekçilerim olan kardeşlerim ve eşime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Pınar İŞ KILIÇDOĞAN

Mersin - 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
Retina Anatomisi	10
Retinanın Vasküler Yapısı	11
Diyabetik Retinopati	13
Epidemiyoloji	13
Risk Faktörleri	13
Patofizyoloji	14
Sınıflandırma	15
Tanı Yöntemleri	16
Tedavi	23
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA	44
SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	52
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	62
RESİMLER DİZİNİ	63
TABLolar DİZİNİ	64

ÖZET

Çalışmada amacımız yeni tanı almış DR olmayan diyabet hastalarının OKTA görüntülerini sağlıklı popülasyonla karşılaştırarak diyabetin erken evrede retina vaskülaritesine olan etkisini gözlemlemek, diyabet tanı süreleri farklı olan ve DR bulgusu olmayan hastaların OKTA görüntülerini inceleyerek diyabetin yıllara bağlı olarak vaskülariteye nasıl etki gösterdiğini araştırmaktır.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na 01 Ocak 2022 ile 01 Mayıs 2022 tarihleri arasında başvurmuş, diyabetik retinopatisi olmayan, yeni tanı almış 29 diyabetes mellitus hastasının 29 gözü (Grup 1), diyabetes mellitus tanı süresi en fazla 5 yıl olan 42 hastanın 42 gözü (Grup 2) ve diyabetes mellitus tanı süresi 5 yıl ile 10 yıl arasında olan 27 hastanın 27 gözü (Grup 3), kontrol grubu olarak ise aynı yaş grubundan ve benzer cinsiyet dağılımına sahip 35 hastanın 35 gözü dahil edildi. Hastaların Zeiss Cirrus 6000 Angioplex (Carl zeiss, Dublin, CA, USA) cihazı ile çekilen 6x6 mm'lik makula protokolündeki OKTA görüntülerinden elde edilen veriler kayıt altına alındı.

Çalışmada diyabet hastalarında klinik DR gelişmese de diyabetin yeni tanı alınan zamandan itibaren zaman geçtikçe FAZ alanını genişletip SKP'de VD ve PD parametrelerini santral alanda azalttığı gösterildi. Diyabetik grupta parafoveal inferior alan ile perifoveal superior ve inferior alanlarda VD ve PD parametreleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında parafoveal tüm kadrantlardaki VD ile perifoveal superior ve inferior VD parametreleri Grup 2'de düşük bulundu. Grup 3'teki hastaların perifoveal superior VD ve parafoveal nazal VD'si yeni tanı ve kontrol grubuna göre düşük bulundu. Yeni tanı almış hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında hiçbir OKTA parametresinde anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak diyabet tanılı hastalarda klinik DR'nin olmadığı erken dönemde bile vasküler parametrelerdeki değişimin OKTA ile saptanabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, Vasküler dansite, Retinal vasküler hastalık, Optik koherens tomografi anjiyografi

ABSTRACT

The primary objective of this study is to assess the early-stage impact of diabetes on retinal vascularity by juxtaposing OCTA (Optical Coherence Tomography Angiography) images of recently diagnosed, non-Diabetic Retinopathy (DR) individuals against a healthy cohort. Additionally, our investigation aims to probe the temporal effects of diabetes on vascular dynamics by scrutinizing OCTA images across varying durations of diabetes diagnosis devoid of DR indicators.

This study comprised 29 eyes of 29 newly diagnosed diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy (Group 1), 42 eyes of 42 patients diagnosed with diabetes mellitus within a maximum duration of 5 years (Group 2), and 27 eyes of 27 patients diagnosed with diabetes mellitus for durations between 5 and 10 years (Group 3). The subjects were recruited from the Department of Ophthalmology at Mersin University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2022, and May 1, 2022. Additionally, a control cohort of 35 eyes from 35 individuals, matched for age and gender distribution, was incorporated. Data acquired from Zeiss Cirrus 6000 Angioplex device-derived OCTA images using the 6x6 mm macular protocol were meticulously documented.

The findings indicate that, despite the absence of clinically evident DR, diabetes progressively enlarged the Foveal Avascular Zone (FAZ) area post-initial diagnosis and reduced Vessel Density (VD) and Perfusion Density (PD) parameters within the central region. Notably, the diabetic cohort displayed diminished VD and PD parameters in the parafoveal inferior area and the perifoveal superior and inferior areas compared to the control group. Furthermore, Group 2 patients exhibited reduced VD across all parafoveal quadrants and decreased perifoveal superior and inferior VD parameters when contrasted with the control cohort. Patients in Group 3 showcased diminished perifoveal superior VD and parafoveal nasal VD compared to both newly diagnosed individuals and the control group. However, no statistically significant differences in any OCTA parameter were observed between the newly diagnosed patient group and the control cohort.

In conclusion, this study underscores the detectable alterations in vascular parameters using OCTA even in the early stages without clinically manifested DR in diabetic patients.

Keywords: Diabetic retinopathy, Vascular density, Retinal vascular disease, Optical coherence tomography angiography



GİRİŞ VE AMAÇ

Son 30 yılda prevalansı önemli ölçüde artan kronik metabolik bir hastalık olan diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabet, 2019 yılında 1.5 milyon ölümle doğrudan ilişkili bulunmuş olmakla birlikte mortaliteye olan etkisine ek olarak morbiditeye de etkilidir.¹ Özellikle yüksek gelirli ülkelerde önlenabilir körlüğün en önde gelen nedeni olan diyabetik retinopati (DR), diyabetin önemli bir mikrovasküler komplikasyonudur. DR’de görülen erken oftalmoskopik belirtiler olan intraretinal kanamalar, venöz anormallikler, lipit eksüdaların histopatolojik çalışmalarla birincil olarak retinal kapiller anormallikleri yansıttığı bulunmuştur. Bu nedenle de DR ile ilgili çalışmalarda odak noktası her zaman retina vasküler yapısı olmuştur.²

Kronik hipergliseminin sonucu olarak retinal endotel hücreleri oksidatif stres, iskemi ve proinflamatuvar faktörlerin salınmasıyla hasar görür. Retina endotel hücre hasarı sonucu bozulan kan retina bariyeri hücreler arası sıvıda osmotik basıncın yükselmesine yol açarak diyabetik maküler ödem (DMÖ) gelişimine sebep olur. DMÖ, özellikle tip 2 diyabet hastalarında birincil görme kaybı nedenidir. Klinik DR gelişmeden önce retina hücrelerinde hiperglisemiye bağlı otoregülasyon kaybı retinal arteriyovenöz dilatasyonlara sebep olur. Bu durum kapiller hidrostatik basıncını yükselterek DR’nin en erken bulgusu olan mikroanevrizmaları ortaya çıkarır.³

Diyabetik retinopatinin erken dönem tanısı bu mikrovasküler değişikliklerin saptanmasıyla mümkündür. Günümüzde hala DR tanısında altın standart fundus fluorescein anjiyografi olsa da kontrast madde kullanımı gerektiren invaziv bir işlem olması kullanımına bazı sınırlamalar getirmektedir. Ayrıca derinlik çözünürlüğünün olmaması, kontrast sızıntısının ayrıntıları bulanıklaştırması ve mikrovasküler sistemin farklı seviyelerini seçici olarak değerlendirememesi dezavantajları arasında yer alır. Fluorescein enjeksiyonuna ihtiyaç duymadan retina vasküler yapısının görüntülenmesine olanak sağlayan optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ise nispeten yeni bir tekniktir.⁴ OKTA belirli bir alandan sıralı optik koherens tomografi (OKT) B taramaları arasında eritrositler gibi hareketli yapılardan kaynaklanan sinyal yoğunluğu farkını ölçerek çalışır. Belirli bir kesitte sıralı OKT B taramalarını karşılaştırarak eritrosit hareketini

zaman içinde haritalar. Bu hareket kontrast bölgeleriyle üç boyutlu bir OKTA kübü oluşturur.⁵ OKTA da kullanılan farklı algoritmalar sayesinde de yüzeysel, derin, orta kapiller pleksuslar, radial peripapiller ağ ve koriokapillarisle ilgili detaylı bilgi elde edilir. DR'nin erken tanısında da bu tabakalarda meydana gelen kalitatif değişikliklerin izlemi günümüzde önem kazanmıştır.

Bu çalışmada amacımız hem yeni tanı almış DR olmayan diyabet hastalarının OKTA görüntülerini sağlıklı popülasyonla karşılaştırarak diyabetin erken evrede retina vaskülaritesine olan etkisini gözlemlemek, hem de diyabet tanı süreleri farklı olan ve DR bulgusu olmayan hastaların OKTA görüntülerini inceleyerek diyabetin yıllara bağlı olarak vaskülariteye nasıl etki gösterdiğini araştırmaktır.

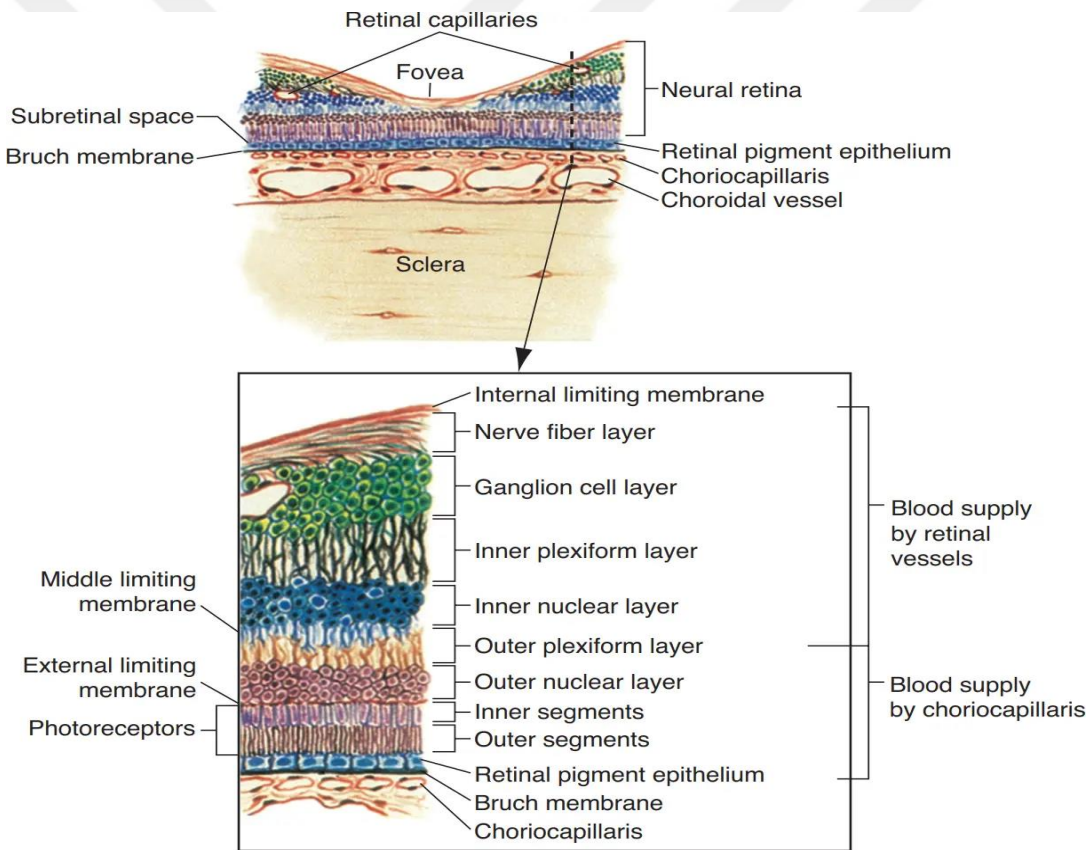


GENEL BİLGİLER

1. Retina Anatomisi

Retina, esas olarak ektodermden köken alan nöronal hücrelerden oluşan çok katmanlı ince bir tabakadır. Optik sinir başında yaklaşık 0.4 mm olan retina çevreye doğru incelerek ora serrata'da 0.14 mm kalınlığa erişir. Nöral retina ve retina pigment epitelinden oluşan retina, dıştan Bruch membranı ile içten de vitreus ile bağlantılıdır.⁶

Retina ışık mikroskobu altındaki yapısına göre dıştan içe doğru 10 tabakada incelenebilir:



Resim 1: Retinanın katmanları ve bu katmanlara kan akış konumunu gösteren enine kesit

1. Retina pigment epiteli (RPE): Nöral retina ve koroid arasında uzanan melanin içeren bu tabaka dış kan retina bariyerini oluşturur.
2. Fotoresptör tabaka: Koni ve basilleri içeren tabakadır.

3. Dış limitan membran: Fotoreseptörleri bir arada tutar ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur.
4. Dış nükleer tabaka: Koni ve basillerin çekirdeklerini içerir.
5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın birinci sinaptik tabakası olup görsel mesajın belli bir derecedeki entegrasyonu bu tabakada gerçekleşir.
6. İç nükleer tabaka: Müller glia hücreleri, bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerin gövdelerinin bulunduğu tabakadır.
7. İç pleksiform tabaka: Amakrin ve bipolar hücre aksonları ile ganglion hücre dendritlerini ve bunların sinapslarını içeren tabakadır.
8. Ganglion hücre tabakası: Ganglion hücre gövdelerinden oluşan tabakadır.
9. Sinir lifi tabakası: Ganglion hücre aksonlarından oluşur.
10. İnternal limitan membran: Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşan bir bazal membran olan bu tabaka retinayı vitreustan ayırır.

Optik disk horizontal düzlem merkezinin yaklaşık 4 mm temporal 0.8 mm aşağısında yerleşik olan fovea, 0.25 mm kalınlıkta olup sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalarını içermez. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden oluşur. Bu nedenle fovea renkli ve net görmekten sorumludur.⁷

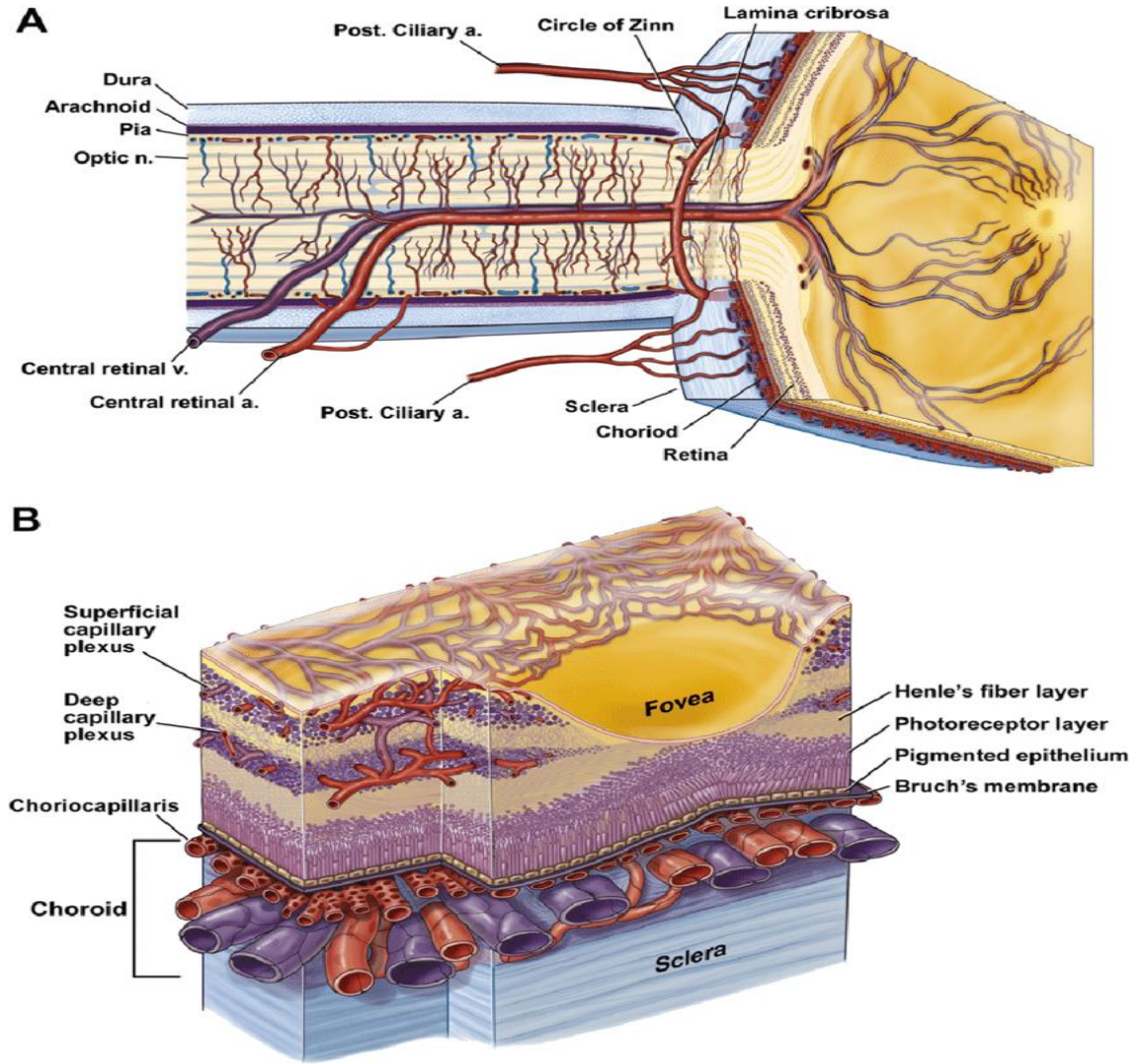
1.2. Retinanın Vasküler Yapısı

İntrauterin 4.aya kadar avasküler olan retinanın vasküler gelişimi postnatal 3.ayda tamamlanır. Birim ağırlık başına yüksek oksijen tüketimi olan retina birbirinden bağımsız iki ayrı vasküler kaynaktan beslenir. Retinanın 1/3 dış kısmı (dış pleksiform, dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve RPE) koroidal dolaşımdan beslenirken, 2/3 iç kısmı ise oftalmik arterin dalı olan santral retinal arterden (SRA) beslenir.

Santral retinal arter seyri sırasında diğer arterlerle anastomoz yapmadığından terminal dal olarak değerlendirilir. SRA, optik disk kenarı seviyesinde üst ve alt dallara, daha sonra da üst ve alt dallar kendi içlerinde nazal ve temporal dallara ayrılır. Arterler retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içinde seyrederek.⁸ Retina venleri santral retinal vene, santral retinal ven de ya direkt olarak ya da oftalmik ven yoluyla kavernöz sinüse drene olur. Venlerin çapı eşlik ettikleri arterlerin çapından genelde daha büyük olup arterlerden daha derin yerleşim gösterirler. Genellikle arterler venleri üstten çaprazlama eğilimindedirler.⁹

Oftalmik arterin dalları olan anterior ve posterior siliyer arterler de koroidal dolaşımı sağlar.

Retinada da arter-ven arası bağlantıyı kapillerler sağlar. Retina, 3 farklı kapiller ağ yatağı içerir: Optik disk çevresinde yüzeyel sinir lifi tabakasındaki radyal peripapiller, iç nükleer tabakada yer alan süperfisyal ve derin kapiller ağ. Retinal arterlerin etrafında, foveal avasküler zonda (fovea santral 0.5 mm lik alan) ve ora serrata etrafındaki 1.5 mm lik alanda kapiller ağ bulunmaz.¹⁰ Kapiller duvarlarındaki tek katlı endotel hücreleri arası olan sıkı bağlantılar iç kan retina bariyerini oluşturur.



Resim 2: Retinanın vasküler yapısı

2. Diyabetik Retinopati

Diyabet tanılı kişilerin 1/3'ünde tespit edilen diyabetik retinopati (DR), diyabetin yaygın ve spesifik bir mikrovasküler komplikasyonudur.

2.1. Epidemiyoloji

1980'de 108 milyon olan diyabetes mellituslu yetişkin sayısı 2019'da 463 milyona ulaşarak 4 kat artmıştır. 2030 yılında bu sayının 643 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.¹¹ Kesitsel, popülasyona dayalı bir anket olan 'TURDEP-II' de Türkiye'de diyabet prevalansı %16,5 olup bu da Türkiye'de diyabetli 6.5 milyon yetişkin olduğu anlamına gelmektedir.¹²

1980 ve 2008 yılları arasında dünya çapında yapılan 35 çalışmanın meta-analizine göre herhangi bir aşamadaki DR için genel prevalans %34.6, görmeyi tehdit eden DR için ise %10.2 bulunmuştur.¹³ Avrupa'da herhangi bir diyabetik göz hastalığından etkilenen diyabetli insan sayısının 2019'da 6.4 milyon iken 2050'de 8.6 milyona çıkacağı ve etkilenen bireylerin %30'unun yakın takip veya tedavi gerektireceği tahmin edilmektedir.¹⁴

2.2. Risk Faktörleri

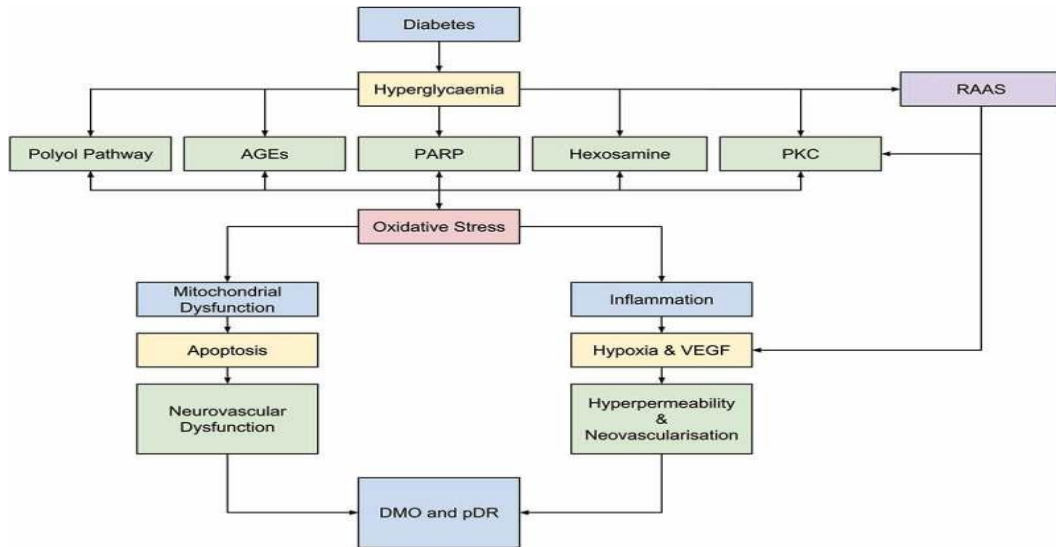
Diyabetik retinopati gelişimi için en yüksek risk faktörleri diyabetin süresi, zayıf glisemik kontrol (yüksek HbA1c) ve hipertansiyon varlığıdır. En önemli faktör olarak diyabetin süresi gösterilmektedir. Tedavi altındaki tip 2 diyabet hastalarında 5 yılda DR insidansı %20 iken, 15 yılda bu oran %80'e ulaşmaktadır. Diğer risk faktörleri arasında dislipidemi, yüksek vücut kitle indeksi, gebelik, nefropati ve sigara kullanımı yer alır.

Yapılan klinik araştırmalarla DR'nin başlangıcı ve şiddetinde bilinen risk faktörleriyle tam olarak açıklanamayan önemli farklılıklar gösterilmiştir. Glisemi kontrolü zayıf ve kontrolsüz kan basıncı olan bazı hastalarda DR gelişmezken iyi glisemik kontrolü olan ve hipertansiyonu olmayan bazı hastalarda DR gelişebilmektedir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması ile Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi çalışmasının bir analizi, HbA1c değerlerinin diyabetik retinopati gelişme riskinin %11'e varan bir kısmını açıklayabildiğini bulmuştur.¹⁵ Bu veriler açıklanamayan %89'luk kısımda genetik faktörler (NOS, VEGF-C, APOE, SOD2, VEGF-A)¹⁶ gibi diğer etkenlerin rol oynadığını göstermektedir.

2.3. Patofizyoloji

Diyabetik retinopati patogenezi oldukça karmaşıktır ve hastalığın altında yatan mekanizmaların çoğu anlaşılamamıştır. Hiperglisemi ile indüklenen poliol yolu, ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) birikimi, protein kinaz C (PKC) yolu ve heksosamin yolu dahil olmak üzere birçok metabolik yol DR'deki mikrovasküler hasarın gelişmesinde önemli rol oynar.¹⁷ Kalıcı hiperglisemi, aşırı reaktif oksijen radikallerinin üretimine, oksidatif süreçlerde artışa ve mitokondri fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Aşırı oksidatif stres retinal kapillerlerdeki endotel hücrelerinin hasarına, bu da hücreler arası sıkı bağlantıların bozulmasıyla retinada sıvı sızıntısına neden olur.¹⁸ Hiperglisemi nedenli perisit ve endotel hücrelerinin belirgin kaybı kapiller oklüzyon ve iske mi ile sonuçlanır. Retinal iske mi/hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) aktivasyonu yoluyla vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) artmış üretimine yol açar.¹⁹ İske mik retinadan salgılanan VEGF ise neovaskülarizasyona sebep olur.

Enflamasyon da DR patogenezinde önemli bir rol oynar. Diyabetik retinopatinin erken evresinde anahtar rol oynayan lökostatizmin endotel hücre kaybına ve kan retina bariyerinin Fas (CD95)/Fas-ligand yolu yoluyla parçalanmasına neden olduğu gösterilmiştir.²⁰



Resim 3: Diyabetik retinopati patogenezi

2.4. Sınıflandırma

Çeşitli DR evreleme ve sınıflandırma sistemleri uzun yıllardır hastalığın şiddetini ölçmeye ve ilerleme riskini sınıflandırmaya çalışmıştır. Yıllar ilerleyip DR anlaşılmaya başlandıkça oftalmoskopik sınıflandırma²¹ ve Hammersmith derecelendirme sistemi²² gibi 20.yüzyılın ortalarından kalma sınıflandırmalar terk edilmiştir.

Günümüzde DR sınıflandırmasında altın standart olarak Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışması (ETDRS) kullanılmaktadır. ETDRS bugün hala yaygın olarak klinik denemeler ve araştırmalarda kullanılmaktadır ancak karmaşıklığı nedeniyle klinik uygulaması sınırlıdır. ETDRS de standart 7 alanlı 30°C fundus fotoğraflarından ayrı ayrı olarak fundus lezyonları (mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz boncuklanmalar, sert eksüdalar, neovaskülarizasyonlar) derecelendirilir ve bu derecelendirmeye göre retinopati şiddet seviyesi seviye 90 ile seviye 10 arasında 14 seviyeye bölünür.²³

ETDRS'nin kısaltılmış sınıflandırmasında ise DR, nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olarak ikiye ayrılır.²⁴

Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) kendi içinde üçe ayrılır:

Hafif NPDR: Sadece mikroanevrizmaların varlığı

Orta NPDR: 1-3 kadranda şiddetli retinal hemorajiler veya hafif intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) olması, 1 kadranda fazla olmamak kaydıyla belirgin venöz boncuklanma olması

Şiddetli NPDR: 4 kadranda da şiddetli hemorajiler, 2 veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma, 1 veya daha fazla kadranda orta IRMA varlığı (4-2-1 kuralı)

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ikiye ayrılır:

Hafif-orta PDR: NVD veya NVE var ancak yüksek risk kriterlerini karşılamakta yetersiz

Yüksek riskli PDR: Yaklaşık 1/3 disk alanından büyük NVD veya NVD ile beraber vitreus hemorajisi veya 1/2 disk alanından büyük NVE ile beraber vitreus hemorajisi varlığı

Günlük klinik uygulamada özünde basitleştirilmiş bir ETDRS sistemi olan Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati (ICDR) Şiddet Ölçeği şu anda en yaygın

kullanılan sınıflandırma sistemidir. ICDR esasen 14 seviye olan ETDRS'yi 5 şiddet seviyesine ayırır.²⁵

Tablo 1. ICDR-ETDRS karşılaştırmalı tablo

ICDR and corresponding ETDRS severity scale levels.

ICDR severity levels	ETDRS severity levels	
No apparent retinopathy	Level 10	No retinopathy
Mild NPDR	Level 20	Very mild NPDR
Moderate NPDR	Level 35	Mild NPDR
	Level 43	Moderate NPDR
	Level 47	Moderately severe NPDR
Sever NPDR	Level 53	Severe NPDR
PDR	Levels 60, 61	Mild PDR
	Level 65	Moderate PDR
	Levels 71, 75	High-risk PDR
	Levels 81, 85	Advanced PDR

2.5. Tanı Yöntemleri

Oftalmoskopi: Diyabetik retinopatinin erken evrelerinden itibaren yapılan dilate fundus muayenesi ile mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, sert/yumuşak eksüdalar, venöz değişiklikler, İRMA, neovaskülarizasyonlar ve fibrotik değişikliklerin görülmesi DR'nin evrelemesi ve tanısında önemli bir yer tutar.

Renkli fundus görüntüleme: Hızlı, noninvaziv, iyi tolere edilebilen ve yaygın bulunan bir görüntüleme yöntemidir. Diyabetik retinopatide hastalığın derecesini belgelemede klinik değerlendirme ile kullanılır. ETDRS tarafından tanımlanan 7 standart alanda stereoskopik renkli fundus fotoğrafı DR taramalarında altın standart olsa da verilerin elde edilmesi ve yorumlanması yoğun analiz gerektirdiğinden sınırlı klinik uygulamaya sahiptir.²⁶ Dijital fundus

fotoğrafçılığına dayalı teletıp girişimlerinin yüksek doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir ve bunlar tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁷ Bu alanda otomatik algoritmaların geliştirilmesi ve otonom yapay zeka uygulamalarının kullanıma başlanması DR taramalarının erişilebilirliğini arttırmak ve maliyetini düşürmek adına büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Fundus fluorescein anjiyografi (FA): İntravenöz olarak bir floresan boyanın verilmesinin ardından seri fundus fotoğraflarının çekilmesinden oluşan bu yöntem maküler perfüzyonun değerlendirilmesinde altın standarttır.²⁸ Dinamik bir teknik olan FA'da mikroanevrizmalar erken hiperfloresan noktalar olarak gözlenirken perfüze olmayan alanlar hipofloresan olarak gözlenir. Kan retina bariyeri hasarı durumunda kısmen plazma proteinlerine bağlı olmayan floresein damarlardan dışarı sızar. Diyabetik maküler ödemde iç kan retina bariyerindeki endotelial sıkı bağlantıların bozulmasına bağlı olarak geç dönemde çiçek yaprağı deseni benzeri hiperfloresans izlenir (kistoid maküler ödem). Bunların dışında PDR'li gözlerde neovaskülarizasyonlar da yoğun geç dönem floresein sızıntısı ile karakterizedir.²⁹ Çok yararlı olmasına rağmen invaziv bir teknik olmasından kaynaklanan çoğu zaman hafif de olsa ciddi yan etkilere sebep olabilmesi ve yüzeyel retinal damarları görüntüleyebilirken derin pleksus ve koroid hakkında çok fazla bilgi verememesi bu yöntemin dezavantajlarıdır.



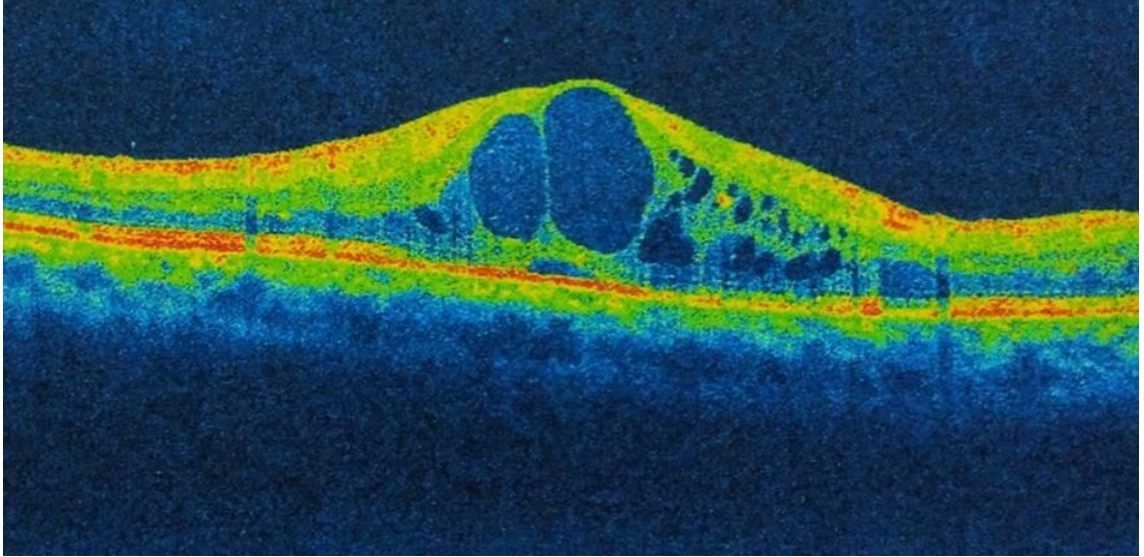
Resim 4: Diyabetik retinopatiye ait renkli fundus fotoğrafı ve fundus fluorescein anjiyografi görüntüsü

Optik koherens tomografi (OKT): Retina da dahil olmak üzere dokunun gerçek zamanlı, yüksek çözünürlüklü optik biyopsisine olanak sağlayan hızlı, noninvaziv, düşük koherens interferometriye dayalı bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknoloji referans sinyal ve dokudan yansıyan sinyali içeren iki düşük koherens ışık kaynağının arasındaki interferans tespiti ve analizine dayanır. Geri yansıyan ışığa dayalı anatominin yapısal görüntülerini oluşturur.

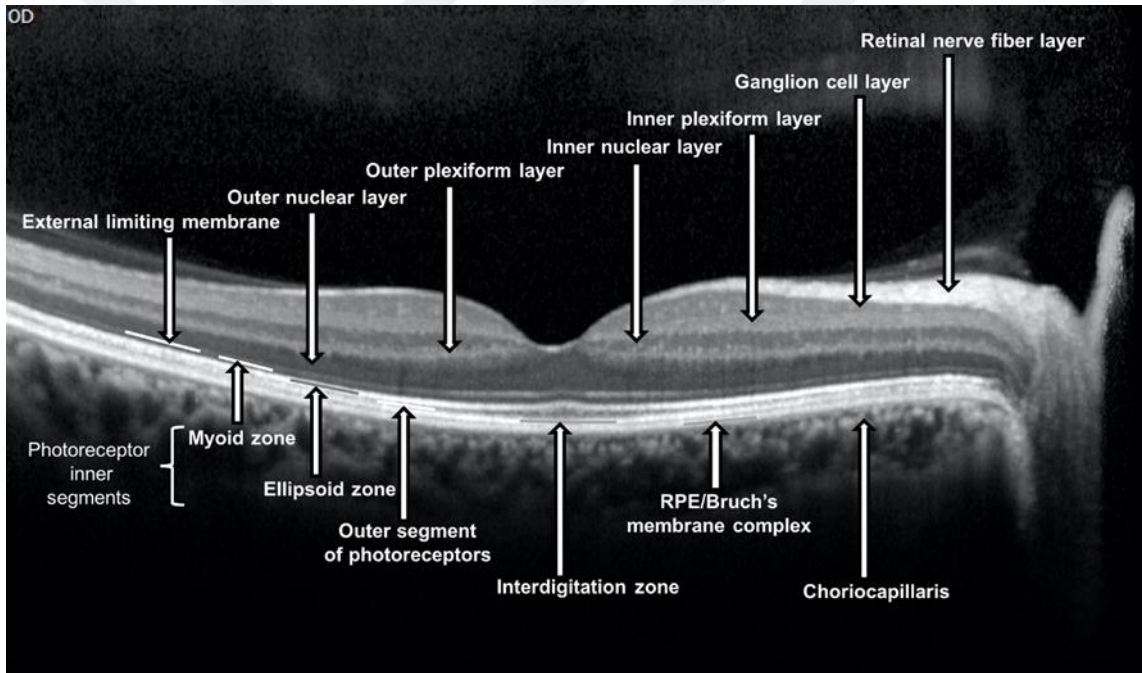
Orijinal OKT uygulaması hareketli bir referans aynası gerektiren zaman alanı teknolojisini (TD-OKT) kullandığından genellikle sadece foveada kesişen eşit aralıklı 6 radyal çizgi taramasını değerlendirmek için kullanılmıştır. Daha sonra geniş bant spektral alan teknolojisinin (SD-OKT) kullanılmaya başlanması ile görüş alanı ve görüntü çözünürlüğü önemli ölçüde iyileştirilmiş ve hareket artefaktı azaltılmıştır. Swept-Source OKT (SS-OKT) gibi frekans taramalı lazer temelli sistemlerle çok yüksek bir çözünürlük ve iyileştirilmiş doku penetrasyonu elde edilmesi OKT'nin yaygın klinik kullanımına yol açmıştır.³⁰

Mesafe ile sinyal yoğunluğu bilgilerini içeren A-tarama doku üzerindeki tek bir tarama çizgisinin reflektivite tanımıdır. Bir dizi A-tarama bilgileri birleştirilerek elde edilebilen dokunun kesitsel tomografik görüntüsü ise B-tarama (2D) olarak adlandırılır. Dokunun volümetrik görüntüsü (3D) ise yakın aralıklı ve hızlı elde edilen B-taramalar birleştirilerek elde edilir. Yeni nesil SD-OKT cihazları 70.000 ile 85.000 A-tarama/saniye elde ederken SS-OKT cihazları 100.000 veya üzeri A-tarama/saniye elde eder. Ortalama tarama dalga boyu 1050 nm olan SS-OKT cihazları SD-OKT ile karşılaştırıldığında daha uzun görüntüleme aralığıyla koroid ve optik sinirin daha iyi görüntülenmesine olanak sağlar.³¹

Optik koherens tomografi, DMÖ tanısında ve DMÖ'de tedavi yanıtını değerlendirmede altın standarttır.³² Retinadaki patolojik değişiklikleri hem niteliksel (kist varlığı, sıvı lokalizasyonu, retina bütünlüğü ve reflektivitesi) hem de niceliksel (maküler hacim ve sektörel retina kalınlığı) değerlendirme olanağı sağlar.³³



Resim 5: Optik koherens tomografide kistoid maküler ödem



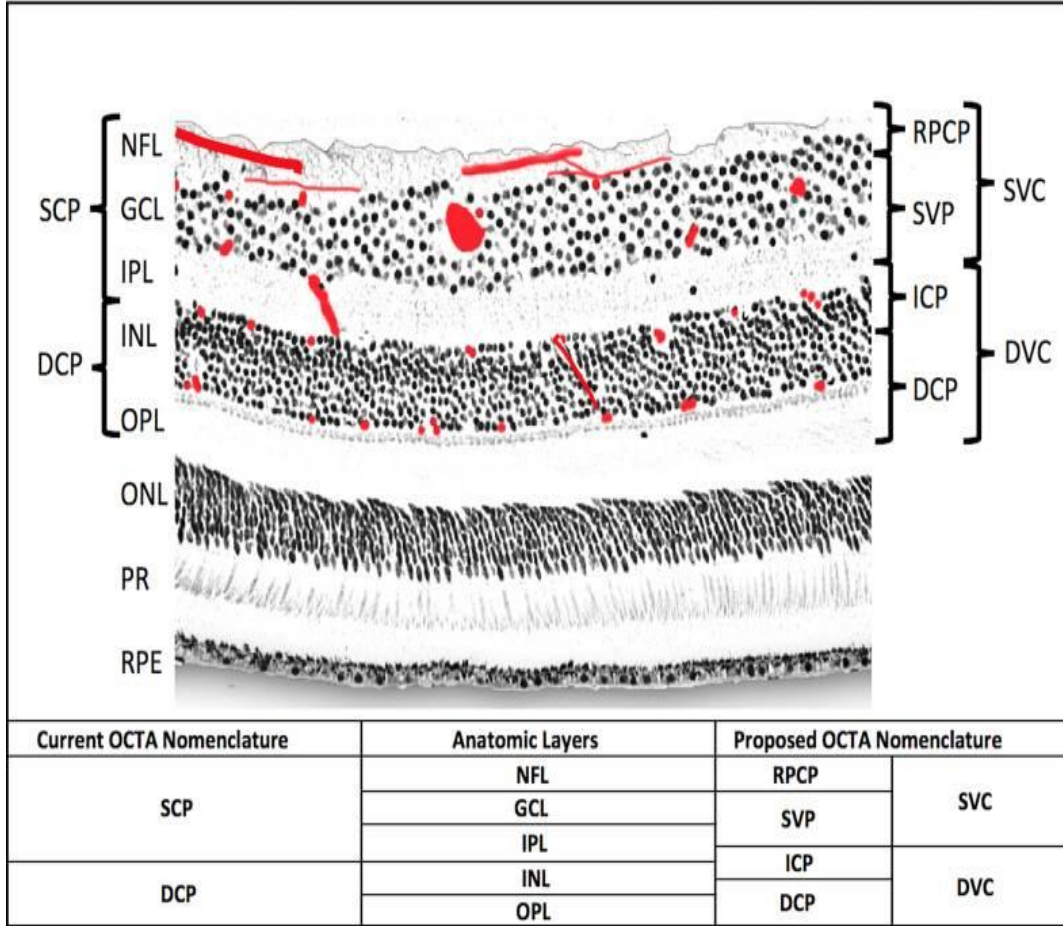
Resim 6: Optik koherens tomografide retina katları

Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA): OKT, 1991'deki orijinal tanıtımından bu yana retina kalınlığını nicel olarak değerlendirmek ve birçok patolojik anatomik değişikliği niteliksel olarak değerlendirmek için kullanılmaktadır. OKT her ne kadar anatomik değişiklikleri göstermeye yardımcı olsa da vasküler değişiklikleri gösteremez. Oküler vaskülatürü görselleştirmede kullanılan FA ve indosiyenin yeşil anjiografi (ICGA) ise zaman alan ve intravenöz boya enjeksiyonu gerektiren işlemlerdir. Tüm bu nedenlerden dolayı oküler

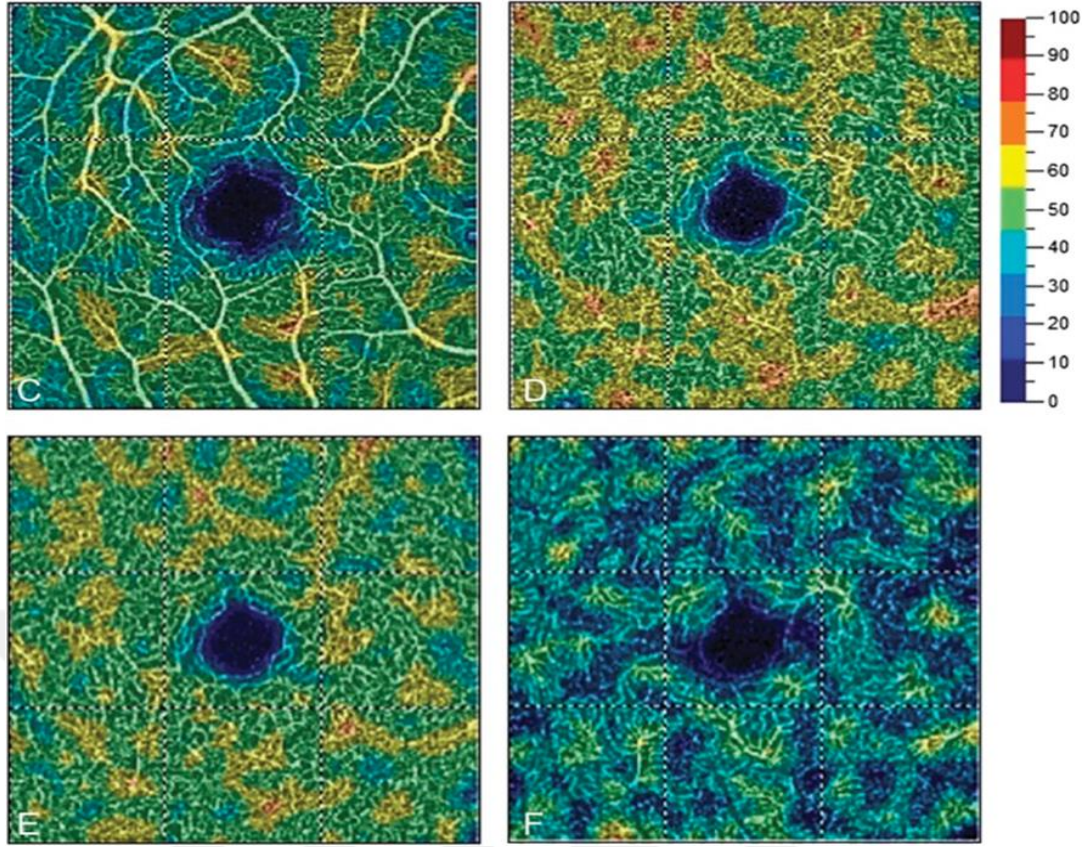
vaskülatür görüntülenmesinde invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunun için OKT'nin bir dizi fonksiyonel uzantısı araştırılmıştır.

Optik koherens tomografi sistemlerindeki artan duyarlılık ve hız, ardışık taramalar arasındaki ilişki bozukluğunun kullanılarak retina kan damarlarının tasvirini mümkün kılmıştır. OKTA'nın temeli birkaç yüz hertz'lik B tarama hızlarıyla mümkün olan ardışık B taramalarını kullanarak gözün mikrodamar sistemindeki akışı saptamaktır.³⁴ OKTA'da eritrositlerin hareketi ile önce retinada ardışık B taramalar elde edilip bu taramalardan kümeler oluşturulur, her kümeden bir kan akımı taraması elde edilir ve sonuçta retina ve koroidin içinde kanla dolu damarlar kullanılarak yeniden damarlanma haritası oluşturulur.³⁵ Her OKTA cihazındaki yazılım, retina ve koroidi otomatik olarak çeşitli katmanlara ayırır. Her katmandan alınan 3D akım verileri iki boyutlu en-face raporuna dönüştürülür. Zeiss Angioplex, Optovue Angiovue ve Heidelberg gibi çeşitli OKTA cihazları vardır ve her cihazın kendi segmentasyon yazılımı mevcuttur.

İnsan gözündeki retinal mikrovasküler yapının OKTA görüntüsü, genlik veya yoğunluğa dayalı yöntemler kullanılarak ilk olarak 2012'de gösterilmiştir.³⁶ Böylece OKTA daha önce FA ile ayırt edilmesi mümkün olmayan farklı retinal kapiller pleksusların en-face olarak gösterilmesini sağlamıştır. Arka kutupta retinal kapiller ağ 4 tabakadan oluşur: optik disk etrafındaki radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP), yüzeyel kapiller pleksus (YKP), intermediyer kapiller pleksus (İKP) ve derin kapiller pleksus (DKP). Bir çok OKTA cihazında bunlar iki ana pleksusa ayrılmıştır: Yüzeyel vasküler kompleks (RPKP ve YKP'yi içerir) ve derin vasküler kompleks (İKP ve DKP'yi içerir). Projeksiyon artefaktını ortadan kaldıran SSADA (Split Spektrum Amplitüd-Dekorelasyon Anjiyografisi) algoritması sayesinde 4 kapiller pleksusun ayrı ayrı görüntülenmesi sağlanmıştır.³⁷

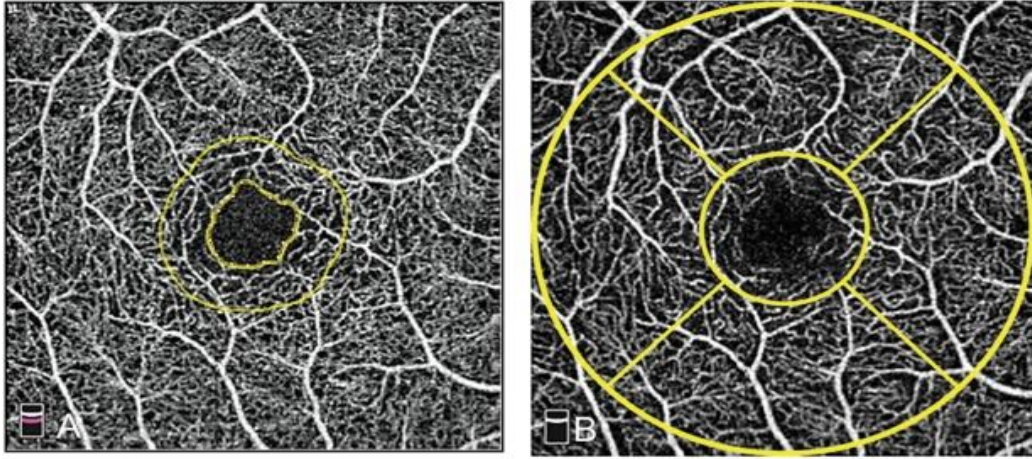


Resim 7: Makulada vasküler pleksusların anatomik lokalizasyonu ve OKTA'da segmentasyon sınırları. SCP: Süperior kapiller pleksus, DCP: Derin kapiller pleksus, NFL: Sinir lifi tabakası, GCL: Ganglion hücre tabakası, IPL: İç pleksiform tabaka, INL: İç nükleer tabaka, OPL: Dış pleksiform tabaka, RPCP: Radyal peripapiller kapiller pleksus, SVP: Süperior vasküler pleksus, ICP: Orta kapiller pleksus, DCP: Derin kapiller pleksus, SVC: Süperior vasküler kompleks, DVC: Derin vasküler kompleks



Resim 8: Dört retina vasküler pleksus: SVP (C), DVC (D), ICP (E) ve DCP (F) renk kodlu VD (renk çubuğu: daha yüksek VD'yi temsil eden daha sıcak renkler) ile yüz OKTA anjiyogramları. DVC, ICP ve DCP'nin birleşimidir. SVP: Süperior vasküler pleksus, DVC: Derin vasküler kompleks, ICP: Orta kapiller pleksus, DCP: Derin kapiller pleksus.

Optik koherens tomografi anjiyografi, klinik uygulamada yüzeyel, orta ve derin kapiller pleksus değerlendirmesi, retinal vasküler dansite ve foveal avasküler zon (FAZ) alan ölçümleri ile retinal vaskülatürle ilgili kantitatif ölçümler sağlar.³⁷



Resim 9: A: FAZ'ın konturunu (iç sarı halka) ve akış yoğunluğunun hesaplandığı 300 µm geniş alanı (dış sarı halka) gösteren optik koherens tomografi anjiyografi haritası. B: 1 mm çaplı bir iç halka, fovea üzerinde ortalanır. Parafoveal alan, iç halka ile dış 3 mm çapındaki halka arasındadır. Radyal çizgiler, sektörel VD'nin ölçüldüğü parafoveal sektörleri (temporal, superior, nazal ve inferior) tanımlar. FAZ: Foveal avasküler zon, VD: Vasküler dansite.

Optik koherens tomografi anjiyografide hastalıklar anormal damar geometrisi (anevrizma, dilate damarlar), akışın olmaması (perfüzyon dışı) veya akışın anormal varlığı (neovaskülarizasyon) olarak kendini gösterir. Bu üç tip anormallikten en az biri hemen hemen tüm retinal ve koroidal hastalıklarda mevcut olduğundan OKTA retinal hastalıklarda yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.

Diyabetik retinopatide OKTA ile kapiller dilatasyon, kıvrımlanma artışı, nonperfüze alanlar, mikroanevrizma oluşumu ve İRMA'lar gözlemlenebilir. Görme keskinliği ve DR şiddeti ile ilişkili bulunan FAZ genişlemesi/düzensizliği, vasküler yoğunluk ve dallanma morfolojisinin azalması da OKTA sayesinde değerlendirilebilir.³⁸

2.6. Tedavi

Diyabetik retinopati, diyabetik bireylerin %30-40'ında görülen diyabetes mellitusun majör oküler komplikasyonudur. Özellikle çalışma çağındaki yetişkin nüfus arasında en önde gelen körlük ve görme bozukluğu nedenidir.³⁹ Ayrıca DR varlığı diyabetin makrovasküler komplikasyonlarının özellikle serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlarının da gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Son yıllardaki oküler hastalık değerlendirmesi, tarama, görüntüleme ve tedavideki ilerlemelerle bunlara ek olarak daha iyi sistemik risk faktörü kontrolü sayesinde DR'den kaynaklanan görme kaybı oranları son birkaç on yılda istikrarlı bir şekilde azalmıştır.⁴⁰

Diyabetik retinopati yavaş ilerler. Erken evre DR'den sorumlu ana patojenik mekanizmalar nörovasküler ünitenin bozulmasına ve retinal kapiller damarların vazoregresyonuna dayanır. Nörovasküler ünite bozukluğu endotel hücrelerinin ve perisitlerin fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri ile birlikte ganglion hücrelerinin ve fotoreseptörlerin glial aktivasyonunu ve nörodejenerasyonunu içerir. İleri evre DR'de ise anahtar mekanizma, DMÖ ile sonuçlanan abartılı vasküler sızıntı ve neovaskülarizasyona yol açan anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörler arasında dengesizliğe neden olan hipoksi/iskemidir. DMÖ gelişiminin altında yatan ana moleküler mekanizmalar ise VEGF ve proinflamatuar sitokinlerdir.⁴¹ Şu anda erken evre DR için önerilen, kan şekeri düzeylerini ve lipid profilini optimize etmek ve kan basıncını kontrol altında tutmak gibi hayat tarzı değişiklikleridir. İleri evre DR'de ise kullanılan güncel tedavi yaklaşımları lazer fotokoagülasyon ve/veya kortikosteroidlerin/anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonlarını içerir. Vitreoretinal cerrahi ise DR'nin nihai olarak kalıcı görme kaybıyla sonuçlanan komplikasyonları için ayrılan karmaşık ve pahalı bir tedavi yöntemidir.

Lazer fotokoagülasyon: İki şekilde etki gösterir: Retinanın oksijen ihtiyacını azaltarak yeterli oksijen ve besin maddelerinin retinaya yönlendirilmesine yardımcı olur, ayrıca VEGF ve protein kinaz c (PKC) gibi vazoaktif maddelerin oluşumunu azaltır. Argon lazerin etki mekanizması dokuların pigmentleri tarafından emildikten sonra termal hasar oluşumuna dayanır.

Periferik, fokal ve grid maküler lazer olmak üzere çeşitleri vardır. Lazer fotokoagülasyon çok faydalı olmakla birlikte, koroid efüzyonu, eksüdatif retina dekolmanı, DMÖ, santral skotomlar, kontrast duyarlılığında azalma ve loş ışıkta görme kusurları gibi görsel komplikasyonlara da neden olur. Bu komplikasyonlar lazere maruz kalma süresi ve gücü ile orantılı olarak retina ve koroid dokularında ısı enerji dağılımının artması nedeniyle ortaya çıkar. Ayrıca kornea duyarlılığında azalma, pupil dilatasyonuna bağlı akomodasyonda zayıflama ve geçici miyopi de lazere bağlı olan diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir.⁴²

İntravitreal anti-VEGF ajanlar: Diyabetik retinopatide özellikle üretken çağda görme bozukluğuna yol açan başlıca retinal komplikasyonlardan biri DMÖ'dür. DMÖ, yeni DM tanısı alan hastaların bile %4'ünde görülür. 2020 yılında klinik olarak anlamlı DMÖ tanılı hasta sayısı 18,8 milyonken bu sayının 2045 yılında yarı yarıya artması beklenmektedir.⁴³

Diyabetik retinopatinin patogenezindeki temel patolojiler anjiyojenik ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının artması ile ilişkilidir. Burada da VEGF, şüphesiz DR komplikasyonlarına yol açan en önemli mediatörlerden biridir. VEGF iskemik veya hipoksik uyarılara yanıt olarak üretilir ve retina kapiller geçirgenliğini artırarak DMÖ'nün başlamasına ve ilerlemesine yol açar.⁴⁴ VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve VEGF-F moleküllerini içerir. VEGF-A izoformları, en güçlü anjiyogenetik aktiviteyi sergiler.⁴⁵ VEGF-B'nin anjiyojenik rolü oldukça belirsizdir; bu izoform, aktif bir pro-anjiyojenik faktörden çok, hücre homeostazının ve hayatta kalmanın düzenleyicisi olarak hareket ediyor gibi görünmektedir.⁴⁶ VEGF-C'nin lenfanjiyogenezde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur ancak bu izoform kan damarlarının büyümesini de uyarabilir.⁴⁷ Benzer şekilde, VEGF-D hem anjiyojenik hem de lenfanjiyojenik aktiviteler göstermiştir.⁴⁸

Avrupa Retina Uzmanları Derneği (EURETINA) tarafından yayınlanan DMÖ yönetimine ilişkin güncel uluslararası kılavuzlara göre görme bozukluğu olan DMÖ'de birinci basamak tedavi anti-VEGF uygulamasıdır.⁴⁹ Tüm anti-VEGF ilaçların ana hedefi VEGF-A izoformlarıdır. Şu anda mevcut Anti-VEGF moleküller: bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab, aflibercept, conbercept, brolucizumab, abicipar-pegol ve faricimabtır.

Bevacizumab, 148 kDa bağlayıcı VEGF-A izoformlarından oluşan tamamen hümanize bir immünoglobulin G1 (IgG1) molekülüdür. Başlangıçta kanser tedavisi için geliştirilen bu molekülün retina hastalıkları için intravitreal kullanımı hala "endikasyon dışı" tedavi olarak kabul edilmektedir.⁵⁰ Bu da bevacizumabın kullanımını sınırlayan bir faktör olmuştur. 2007'de Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (DRCR.net), bir faz II klinik deneyi temelinde DMÖ'de bevacizumab kullanımına ilişkin olumlu sonuçlar bildirmiştir.⁵¹ Bevacizumabın karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlik profiline ilişkin bazı şüpheler nedeniyle, Avrupa Retina Uzmanları Derneği'nin şu anki tavsiyesi, diğer anti-

VEGF moleküllerine kıyasla bevacizumab'ı ikinci bir seçenek olarak düşünmektir.⁵²

Ranibizumab, farklı VEGF-A izoformlarını bağlayan ve VEGF reseptörleri 1 ve 2 ile etkileşime müdahale eden 48 kDa'lık bir rekombinant hümanize immünoglobulin G1k izotip monoklonal antikor fragmanıdır (Fab). Ranibizumab, VEGF için yalnızca bir bağlanma bölgesi ile karakterize edilir; bu nedenle iki ranibizumab molekülü bir VEGF dimerine bağlanır. Bu özel konfigürasyon, ranibizumab/VEGF-A kompleksinin bevacizumab'tan⁵³ daha yüksek stabilite enerjisine ve bevacizumab ile aflibersept'ten⁵⁴ VEGF'ye daha büyük moleküler afiniteye sahip olmasına izin verir.

Aflibercept, VEGF Tuzağı olarak da bilinen 115 kDa'lık bir dimerik glikoproteindir. Bu, VEGFR-1'in ilk üç Ig alanının ve insan IgG1'inin Fc bölgesinin füzyonundan elde edilir.⁵⁵ Bu biyokimyasal özellikler, VEGF-A izoformları için yüksek afinitenin yanı sıra VEGF-B için de nispi afinite sağlar.

İnflamasyon, DR ve DMÖ'de kritik bir rol oynadığından, inflamasyonun baskılanması da DR ve DMÖ'yü tedavi etmek için makul bir yaklaşım gibi görünmektedir. Kortikosteroidlerin, anti-enflamatuar ve anti-anjiyojenik özelliklerinden dolayı DR ve DMÖ tedavisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır.⁵⁶ Şu anda intravitreal koruyucu içermeyen triamsinolon, uzun salınımlı deksametazon implant ve fluosinolon asetonid implantı DMÖ tedavisi için FDA onaylıdır. Deksametazonun intravitreal enjeksiyonu DMÖ tedavisinde, görsel iyileşme sağlamada, ödemi azaltmada ve VEGF, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflammatuar sitokinleri azaltmada güvenli ve etkilidir. Ancak göz içi basıncını yükseltmesi ve katarakt oluşumuna yol açması ile ilgili endişeler nedeniyle DMÖ'de ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.⁵⁷

Tüm bu kullanılan intravitreal moleküllerin DMÖ tedavisinde kısa ve uzun dönem tedavi sonuçları, tedavi uygulama aralıkları ve birbirlerine olan üstünlükleri ile ilgili yapılan birçok klinik araştırma mevcuttur.

Vitreoretinal cerrahi: Proliferatif diyabetik retinopatinin geç komplikasyonları için cerrahi, optimal lazer fotokoagülasyon ve medikal tedavi almış hastalarda bile tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Diyabetik retinopatinin geç evrelerinde yeni kan damarları proliferasyonu kontraktıl epiretinal fibrosellüler membranlar gelişmesine neden olur, bu da PDR evresine ilerlemeye yol açar. Arka hyaloidi bir yapı iskelesi olarak kullanan yeni damarlar

büyürler ve fibrosellüler zarların kasılması yeni damarlarda progresif traksiyona neden olarak vitreus kanaması, premaküler kanama, traksiyonel veya kombine retina dekolmanına yol açar. Bu komplikasyonlar pars plana vitrektomi ile tedavi gerektirir. Cerrahi tedavide amaç vaskülarizasyonu kontrol altına almak ve anatomiye düzeltmektir.⁵⁸



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na 01 Ocak 2022 ile 01 Mayıs 2022 tarihleri arasında başvurmuş, diyabetik retinopatisi olmayan, yeni tanı almış 29 diyabetes mellitus hastasının 29 gözü (Grup 1), diyabetes mellitus tanı süresi en fazla 5 yıl olan 42 hastanın 42 gözü (Grup 2) ve diyabetes mellitus tanı süresi 5 yıl ile 10 yıl arasında olan 27 hastanın 27 gözü (Grup 3) dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak aynı tarihlerde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran aynı yaş grubundan ve benzer cinsiyet dağılımına sahip 35 hastanın 35 gözü çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalınmış ve çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gereken izinler alınmıştır (28/09/2022 - 2022/644).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. On-sekiz yaşından büyük olmak,
2. Diyabetes mellitus hariç başka bir sistemik hastalığı olmamak,
3. Tip 2 diyabet tanısı almasının üzerinden en çok 10 yıl geçmiş olmak,
4. Yapılan muayene ve OKT tetkiklerinde DR'ye ait saptanabilen bulgusu olmamak,
5. Kan şekeri parametreleri regüle olmak. ($HbA1c \leq 7$)

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Retina vasküler yapısını etkileyebilecek diğer sistemik hastalığa sahip olmak (hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi gibi),
2. Diyabetik retinopati tanısı ile intravitreal enjeksiyon veya lazer tedavisi uygulanmış olmak,
3. On-sekiz yaşından küçük olmak,
4. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı almak,
5. Üveit, senil makula dejenerasyonu, herediter retinal distrofi, dejeneratif miyopi, pakikoroid spektrumundaki hastalıklar vb. oftalmolojik hastalığa sahip olmak.

Kontrol grubu ise 18 yaşından büyük hiçbir kronik oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan, daha önce oküler cerrahi geçirmemiş, rutin göz muayenesi için başvuran kişilerden oluşturulmuştur.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniği tarafından gönderilen ve dahil edilme kriterlerine uyan tüm hastaların görme keskinliği ölçümleri, ön segment ve arka segment biyomikroskopik muayeneleri aynı hekim (Pınar İŞ) tarafından yapılmıştır.

Hastaların Zeiss Cirrus 6000 Angioplex (Carl zeiss, Dublin, CA, USA) cihazı ile çekilen 6x6 mm'lik makula protokolündeki OKTA görüntülerinden elde edilen veriler kayıt altına alınmıştır. Bu cihaz 840 nm superlumisan diod lazer ile saniyede 100.000 A tarama yapmaktadır. Cihaz göz hareket artefaktlarını azaltan dahili FastTrac™ retina izleme sistemini kullanır. Çalışmaya sinyal gücü 7/10 ve üzeri olan hastaların verileri dahil edilmiştir.

FAZ sınırları fovea santralindeki avasküler alan olarak cihaz tarafından otomatik olarak belirlenmiştir. Damar persantilleri, Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) grafiği temel alınarak sadece yüzeyel kapiller pleksusta (ILM ile iç pleksiform tabakanın dış sınırı arasındaki pleksus) ölçülmüştür. Makula bölgesindeki retina kalınlığı fovea (merkezi foveadan 0-1 mm çap), parafovea (merkezi foveadan 1-3 mm çap) ve perifovea (merkezi foveadan 3-5 mm çap) olarak ayrılmıştır. Üst ve alt hemisferler merkezi foveadan geçen yatay çizgiyle bölünürken, nazal ve temporal hemisferler merkezi foveadan geçen dikey çizgiyle bölünmüştür. Cihaz tarafından ölçülen FAZ alanı, FAZ çevresi, sirkülarite, iç vasküler dansite (VD), dış VD, iç perfüzyon dansitesi (PD), dış PD, parafoveal ve perifoveal dört kadran VD ve PD parametre verileri kullanılmıştır. VD, retinadaki kan damarı alanının ölçülen toplam alana oranı olarak tanımlanırken; PD, ölçüm bölgesindeki birim alan başına perfüze edilmiş damar sisteminin toplam alanı olarak tanımlanır.

İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin hasta ve kontrol gruplarında normal dağılıma uygunluk kontrollerinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler için tanımlayıcı istatistik ortalama ve standart sapma, uymayan değişkenler için medyan ve quartiller verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İki grup ortalaması arasında fark olup olmadığının

kontrolünde normal dağılıma uyan değişkenler için Student t testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Tüm analizler Windows için SPSS sürüm 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) demo versiyonu kullanılarak yapıldı. İstatistik anlamlılıkta $P < 0.05$ kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 133 olgunun 98'ini hasta, 35'ini kontrol grubu oluşturmaktaydı. Hasta grubunun 51'i kadın (%52), 47'si (%48) erkek, kontrol grubunun ise 22'si kadın (%62.9), 13'ü erkekti (%37.1). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,27$). Hasta grubunun yaş ortalaması $54,57\pm10,20$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $45,63\pm15,39$ yıl olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Hasta grubunun santral vasküler dansite (VD-SANTRAL) ortalaması $9,25\pm3,72$ iken, kontrol grubunun VD-SANTRAL ortalaması $11,09\pm3,88$ olarak bulundu. ($p=0,01$) Hasta grubunun santral perfüzyon dansite (PD-SANTRAL) ortalaması $20,43\pm8,59$ iken kontrol grubunun PD-SANTRAL ortalaması $24,74\pm9,08$ saptandı. ($p=0,01$) (Tablo 2)

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	HASTA (ORT $\pm$ SS)	KONTROL (ORT $\pm$ SS)	P
VD-CENTRAL	9,25 $\pm$ 3,72	11,09 $\pm$ 3,88	0,01
PD-CENTRAL	20,43 $\pm$ 8,59	24,74 $\pm$ 9,08	0,01

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 2.1. Hasta ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması

	HASTA Med[Q1-Q3]	KONTROL Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	18,45[16,90-19,20]	18,90[17,87-19,70]	0,019
VD-DIŞ	18,80[17,45-19,50]	19,20[18,35-19,95]	0,061
PD-İÇ %	44,05[40,62-45,70]	45,05[42,15-46,60]	0,09
PD-DIŞ %	46,15[42,60-48,02]	46,85[45,47-49,02]	0,057
FAZ ALANI	0,27[0,22-0,38]	0,21[0,14-0,33]	0,006
FAZ ÇEVRESİ	2,22[1,94-2,60]	2,0[1,58-2,34]	0,007
SİRKÜLARİTE	0,73[0,61-0,77]	0,75[0,66-0,79]	0,082

PARAFOVEAL NAZAL VD	18,50[17,07-19,32]	19,10[17,57-19,77]	0,066
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	18,65[16,80-19,32]	19,30[17,75-19,70]	0,061
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,45[17,27-19,10]	19,0[17,75-19,40]	0,055
PARAFOVEAL INFERIOR VD	18,60[17,20-19,20]	19,25[18,25-19,75]	0,010
PERİFOVEAL NAZAL VD	19,15[16,57-20,30]	19,40[17,67-20,50]	0,18
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	18,90[17,27-19,50]	19,15[18,12-19,77]	0,044
PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,70[17,15-19,90]	19,15[17,60-20,30]	0,29
PERİFOVEAL INFERIOR VD	18,90[17,57-19,60]	19,60[18,60-19,80]	0,010
PARAFOVEAL NAZAL PD %	43,95[38,97-45,82]	44,95[39,85-46,60]	0,15
PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	44,65[38,67-46,55]	45,95[42,32-46,97]	0,18
PARAFOVEAL TEMPORAL PD	43,80[40,57-45,60]	44,70[41,12-46,32]	0,17
PARAFOVEAL INFERIOR PD	44,15[41,12-46,60]	46,0[43,20-47,35]	0,03
PERİFOVEAL NAZAL PD %	46,60[39,42-49,65]	47,90[42,87-50,20]	0,11
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	46,55[42,22-48,60]	47,80[45,0-49,77]	0,03
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	45,65[41,47-48,27]	45,85[42,80-48,65]	0,73
PERİFOVEAL INFERIOR PD	47,15[42,75-49,10]	48,45[46,92-49,57]	0,03

Med: Medyan, ortanca VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Diyabetik hastalarda FAZ alanı ve çevresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak geniş bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik hastaların iç VD, parafoveal inferior kadran ile perifoveal superior ve inferior

kadran VD parametreleri, parafoveal inferior kadran ile perifoveal süperior ve inferior kadran PD parametreleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (Tablo 2.1)

Doksan sekiz hastanın 29'u yeni tanı almış olan diyabet hastalarından (Grup 1), 42'si diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastalardan (Grup 2) ve 27'si 10 yıldır diyabet tanısı almış olan hastalardan (Grup 3) oluşmuştur.

Yeni tanı diyabet hastalarının VD-SANTRAL ortalaması $10,80 \pm 3,04$, PD-SANTRAL ortalaması $24,12 \pm 7,25$ bulunmuştur. Grup 1 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bu parametreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 3)

Tablo 3. Grup 1 ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 (Ort±Ss)	KONTROL (Ort±Ss)	P
VD-SANTRAL	10,80±3,04	11,09±3,88	0,75
PD-SANTRAL	24,12±7,25	24,74±9,08	0,77

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 3.1. Grup 1 ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 Med[Q1-Q3]	KONTROL Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	19,00[18,05-19,50]	18,90[17,87-19,70]	0,58
VD-DIŞ	19,10[18,50-19,65]	19,20[18,35-19,95]	0,72
PD-İÇ %	45,10[43,30-46,45]	45,05[42,15-46,60]	0,92
PD-DIŞ %	47,00[45,70-48,35]	46,85[45,47-49,02]	0,66
FAZ ALANI	0,24[0,18-0,34]	0,21[0,14-0,33]	0,41
FAZ ÇEVRESİ	2,0[1,79-2,44]	2,0[1,58-2,34]	0,23
SİRKÜLARİTE	0,75[0,65-0,78]	0,75[0,66-0,79]	0,56
PARAFOVEAL NAZAL VD	19,20[18,00-20,00]	19,10[17,57-19,77]	0,52
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	19,10[18,00-19,40]	19,30[17,75-19,70]	0,49
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,90[17,95-19,30]	19,0[17,75-19,40]	0,59

PARAFOVEAL INFERIOR VD	19,10[18,10-19,40]	19,25[18,25-19,75]	0,36
PERİFOVEAL NAZAL VD	19,90[18,35-20,40]	19,40[17,67-20,50]	0,96
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	19,00[18,55-19,65]	19,15[18,12-19,77]	0,75
PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,60[17,25-20,10]	19,15[17,60-20,30]	0,55
PERİFOVEAL INFERIOR VD	19,20[17,90-19,85]	19,60[18,60-19,80]	0,37
PARAFOVEAL NAZAL PD %	45,30[42,70-47,10]	44,95[39,85-46,60]	0,34
PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	45,90[42,40-46,90]	45,95[42,32-46,97]	0,99
PARAFOVEAL TEMPORAL PD	44,80[42,00-45,90]	44,70[41,12-46,32]	0,84
PARAFOVEAL INFERIOR PD	46,00[43,80-47,05]	46,0[43,20-47,35]	0,98
PERİFOVEAL NAZAL PD %	48,20[44,15-49,90]	47,90[42,87-50,20]	0,77
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	47,70[45,40-49,05]	47,80[45,0-49,77]	0,57
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	44,90[42,25-48,65]	45,85[42,80-48,65]	0,82
PERİFOVEAL INFERIOR PD	47,90[45,20-49,5]	48,45[46,92-49,57]	0,34

Med: Medyan, ortanca VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Yeni tanı alan diyabet hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılan OKTA parametrelerinin hiçbirinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. (Tablo 3.1)

Grup 2'nin VD-SANTRAL ortalaması $8,43 \pm 3,78$, PD-SANTRAL ortalaması $18,49 \pm 8,57$ olarak bulunmuştur. (Tablo 4) Bu değerler kontrol grubununki ile karşılaştırıldığında her iki parametrenin Grup 2'de kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. ($p=0,004$, $p=0,003$)

Tablo 4. Grup 2 ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	GRUP 2 (Ort±Ss)	KONTROL (Ort±Ss)	P
VD-SANTRAL	8,43±3,78	11,09±3,88	0,004
PD-SANTRAL	18,49±8,57	24,74±9,08	0,003

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 4.1. Grup 2 ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması

	GRUP 2 Med[Q1-Q3]	KONTROL Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	18,15[16,05-19,10]	18,90[17,87-19,70]	0,004
VD-DIŞ	18,40[16,72-19,50]	19,20[18,35-19,95]	0,023
PD-İÇ %	42,85[37,95-45,02]	45,05[42,15-46,60]	0,01
PD-DIŞ %	44,95[40,87-47,60]	46,85[45,47-49,02]	0,008
FAZ ALANI	0,28[0,24-0,39]	0,21[0,14-0,33]	0,002
FAZ ÇEVRESİ	2,28[2,03-2,86]	2,0[1,58-2,34]	0,002
SİRKÜLARİTE	0,68[0,57-0,77]	0,75[0,66-0,79]	0,035
PARAFOVEAL NAZAL VD	18,30[16,57-19,05]	19,10[17,57-19,77]	0,015
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	18,25[15,57-19,25]	19,30[17,75-19,70]	0,04
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,00[16,67-18,62]	19,0[17,75-19,40]	0,013
PARAFOVEAL INFERIOR VD	18,10[16,80-19,12]	19,25[18,25-19,75]	0,002
PERİFOVEAL NAZAL VD	18,95[15,25-20,05]	19,40[17,67-20,50]	0,082
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	18,65[16,92-19,50]	19,15[18,12-19,77]	0,032
PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,65[16,57-19,60]	19,15[17,60-20,30]	0,25
PERİFOVEAL INFERIOR VD	18,60[16,95-19,52]	19,60[18,60-19,80]	0,01
PARAFOVEAL NAZAL PD %	42,40[38,12-44,92]	44,95[39,85-46,60]	0,025

PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	43,55[36,72-46,42]	45,95[42,32-46,97]	0,11
PARAFOVEAL TEMPORAL PD	42,55[39,27-44,45]	44,70[41,12-46,32]	0,022
PARAFOVEAL INFERIOR PD	43,55[39,70-45,42]	46,0[43,20-47,35]	0,003
PERİFOVEAL NAZAL PD %	46,00[36,52-49,02]	47,90[42,87-50,20]	0,03
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	45,60[41,27-47,62]	47,80[45,0-49,77]	0,004
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	45,15[40,62-48,12]	45,85[42,80-48,65]	0,43
PERİFOVEAL INFERIOR PD	46,30[41,97-48,65]	48,45[46,92-49,57]	0,01

Med: Medyan, ortanca VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Grup 2'nin FAZ alanı ve çevresi kontrol grubundan daha geniş, FAZ sirkülaritesi ise kontrol grubuna göre bozulmuş olarak saptanmıştır. Diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastalarda iç ve dış VD, iç ve dış PD parametreleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Parafoveal tüm kadrantlardaki VD ölçümleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak azalmıştır. Perifoveal alanda süperior ve inferior kadrantdaki VD sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur. Parafoveal nazal, temporal ve inferior PD ile perifoveal nazal, süperior ve inferior PD sağlıklı kontrollere kıyasla düşüktür. (Tablo 4.1)

Grup 3, VD-SANTRAL ortalaması $8,86 \pm 3,90$, PD- SANTRAL ortalaması $19,51 \pm 8,97$ bulundu. (Tablo 5) Grup 3 ile kontrol grubunun bu parametreler açısından kıyaslanmasında da benzer şekilde anlamlı fark olduğu saptanmıştır. ($p=0,033$, $p=0,031$)

Tablo 5. Grup 3 ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	GRUP 3 (Ort±Ss)	KONTROL (Ort±Ss)	P
VD-SANTRAL	8,86±3,90	11,09±3,88	0,033
PD-SANTRAL	19,51±8,97	24,74±9,08	0,031

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 5.1. Grup 3 ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması

	GRUP 3 Med[Q1-Q3]	KONTROL Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	18,60[16,40-18,90]	18,90[17,87-19,70]	0,04
VD-DIŞ	18,80[16,90-19,30]	19,20[18,35-19,95]	0,08
PD-İÇ %	44,30[38,60-46,00]	45,05[42,15-46,60]	0,25
PD-DIŞ %	47,30[41,00-48,70]	46,85[45,47-49,02]	0,23
FAZ ALANI	0,30[0,22-0,39]	0,21[0,14-0,33]	0,020
FAZ ÇEVRESİ	2,28[1,94-2,83]	2,0[1,58-2,34]	0,022
SİRKÜLARİTE	0,72[0,61-0,77]	0,75[0,66-0,79]	0,17
PARAFOVEAL NAZAL VD	18,10[15,50-19,00]	19,10[17,57-19,77]	0,014
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	18,30[15,90-19,10]	19,30[17,75-19,70]	0,07
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,70[16,90-19,10]	19,0[17,75-19,40]	0,16
PARAFOVEAL INFERIOR VD	18,60[16,00-19,20]	19,25[18,25-19,75]	0,03
PERİFOVEAL NAZAL VD	18,50[15,70-20,30]	19,40[17,67-20,50]	0,16
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	18,60[16,60-19,20]	19,15[18,12-19,77]	0,019
PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,90[18,10-19,70]	19,15[17,60-20,30]	0,44
PERİFOVEAL INFERIOR VD	18,90[17,40-19,30]	19,60[18,60-19,80]	0,006
PARAFOVEAL NAZAL PD %	42,80[36,90-45,00]	44,95[39,85-46,60]	0,055
PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	44,40[37,00-46,10]	45,95[42,32-46,97]	0,14

PARAFOVEAL TEMPORAL PD	44,70[40,40-45,80]	44,70[41,12-46,32]	0,69
PARAFOVEAL INFERIOR PD	44,60[36,60-46,40]	46,0[43,20-47,35]	0,08
PERİFOVEAL NAZAL PD %	46,50[37,20-50,00]	47,90[42,87-50,20]	0,21
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	46,90[39,30-48,90]	47,80[45,0-49,77]	0,18
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	46,40[42,90-48,50]	45,85[42,80-48,65]	0,70
PERİFOVEAL INFERIOR PD	48,00[42,50-49,30]	48,45[46,92-49,57]	0,11

Med: Medyan, ortanca, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

On yıldır diyabet tanısı olan hastaların FAZ alanı ve çevresi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak geniştir. İç VD, parafoveal nazal ve inferior kadran VD ile perifoveal süperior ve inferior kadran VD parametreleri 10 yıldır diyabet tanısı olan hastalarda azalmıştır. Perfüzyon dansitesine ait parametrelere bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 5.1)

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2'nin santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 (Ort±Ss)	GRUP 2 (Ort±Ss)	P
VD-SANTRAL	10,80±3,04	8,43±3,78	0,007
PD-SANTRAL	24,12±7,25	18,49±8,57	0,005

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 6.1. Grup 1 ve Grup 2'nin OKTA parametrelerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 Med[Q1-Q3]	GRUP 2 Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	19,00[18,05-19,50]	18,15[16,05-19,10]	0,007
VD-DİŞ	19,10[18,50-19,65]	18,40[16,72-19,50]	0,035
PD-İÇ %	45,10[43,30-46,45]	42,85[37,95-45,02]	0,005
PD-DİŞ %	47,00[45,70-48,35]	44,95[40,87-47,60]	0,016
FAZ ALANI	0,24[0,18-0,34]	0,28[0,24-0,39]	0,031
FAZ ÇEVRESİ	2,0[1,79-2,44]	2,28[2,03-2,86]	0,014

SİRKÜLARİTE	0,75[0,65-0,78]	0,68[0,57-0,77]	0,088
PARAFOVEAL NAZAL VD	19,20[18,00-20,00]	18,30[16,57-19,05]	0,002
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	19,10[18,00-19,40]	18,25[15,57-19,25]	0,11
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,90[17,95-19,30]	18,00[16,67-18,62]	0,014
PARAFOVEAL INFERIOR VD	19,10[18,10-19,40]	18,10[16,80-19,12]	0,011
PERİFOVEAL NAZAL VD	19,90[18,35-20,40]	18,95[15,25-20,05]	0,084
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	19,00[18,55-19,65]	18,65[16,92-19,50]	0,059
PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,60[17,25-20,10]	18,65[16,57-19,60]	0,47
PERİFOVEAL INFERIOR VD	19,20[17,90-19,85]	18,60[16,95-19,52]	0,08
PARAFOVEAL NAZAL PD %	45,30[42,70-47,10]	42,40[38,12-44,92]	0,002
PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	45,90[42,40-46,90]	43,55[36,72-46,42]	0,08
PARAFOVEAL TEMPORAL PD	44,80[42,00-45,90]	42,55[39,27-44,45]	0,019
PARAFOVEAL INFERIOR PD	46,00[43,80-47,05]	43,55[39,70-45,42]	0,001
PERİFOVEAL NAZAL PD %	48,20[44,15-49,90]	46,00[36,52-49,02]	0,085
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	47,70[45,40-49,05]	45,60[41,27-47,62]	0,011
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	44,90[42,25-48,65]	45,15[40,62-48,12]	0,37
PERİFOVEAL INFERIOR PD	47,90[45,20-49,5]	46,30[41,97-48,65]	0,06

Med: Medyan, ortanca, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Yeni tanı alan diyabet hastaları ile diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastaların VD-SANTRAL ve PD-SANTRAL parametreleri karşılaştırıldığında Grup 2 de bu parametreler anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (Tablo 6) Bu iki grup arasında iç ve dış VD, iç ve dış PD, FAZ alanı ve çevresi anlamlı olarak

farklı saptanmıştır. Diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastaların parafoveal nazal, temporal, inferior VD parametreleri azalmıştır. Ayrıca bu grupta parafoveal nazal, temporal ve inferior kadran PD parametreleri ile perifoveal süperior ve inferior PD parametreleri yeni tanı alan diyabetik hastalardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (Tablo 6.1)

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 3'ün santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 (Ort±Ss)	GRUP 3 (Ort±Ss)	P
VD-SANTRAL	10,80±3,04	8,86±3,90	0,043
PD-SANTRAL	24,12±7,25	19,51±8,97	0,038

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 7.1: Grup 1 ve Grup 3'ün OKTA Parametrelerinin Karşılaştırması

	GRUP 1 Med[Q1-Q3]	GRUP 3 Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	19,00[18,05-19,50]	18,60[16,40-18,90]	0,047
VD-DIŞ	19,10[18,50-19,65]	18,80[16,90-19,30]	0,097
PD-İÇ %	45,10[43,30-46,45]	44,30[38,60-46,00]	0,12
PD-DIŞ %	47,00[45,70-48,35]	47,30[41,00-48,70]	0,62
FAZ ALANI	0,24[0,18-0,34]	0,30[0,22-0,39]	0,129
FAZ ÇEVRESİ	2,0[1,79-2,44]	2,28[1,94-2,83]	0,14
SİRKÜLARİTE	0,75[0,65-0,78]	0,72[0,61-0,77]	0,32
PARAFOVEAL NAZAL VD	19,20[18,00-20,00]	18,10[15,50-19,00]	0,003
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	19,10[18,00-19,40]	18,30[15,90-19,10]	0,08
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,90[17,95-19,30]	18,70[16,90-19,10]	0,35
PARAFOVEAL INFERIOR VD	19,10[18,10-19,40]	18,60[16,00-19,20]	0,10
PERİFOVEAL NAZAL VD	19,90[18,35-20,40]	18,50[15,70-20,30]	0,20
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	19,00[18,55-19,65]	18,60[16,60-19,20]	0,03

PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,60[17,25-20,10]	18,90[18,10-19,70]	0,86
PERİFOVEAL INFERIOR VD	19,20[17,90-19,85]	18,90[17,40-19,30]	0,06
PARAFOVEAL NAZAL PD %	45,30[42,70-47,10]	42,80[36,90-45,00]	0,006
PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	45,90[42,40-46,90]	44,40[37,00-46,10]	0,079
PARAFOVEAL TEMPORAL PD	44,80[42,00-45,90]	44,70[40,40-45,80]	0,98
PARAFOVEAL INFERIOR PD	46,00[43,80-47,05]	44,60[36,60-46,40]	0,09
PERİFOVEAL NAZAL PD %	48,20[44,15-49,90]	46,50[37,20-50,00]	0,35
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	47,70[45,40-49,05]	46,90[39,30-48,90]	0,36
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	44,90[42,25-48,65]	46,40[42,90-48,50]	0,61
PERİFOVEAL INFERIOR PD	47,90[45,20-49,5]	48,00[42,50-49,30]	0,34

Med: Medyan, ortanca, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılmasında VD-SANTRAL ve PD-SANTRAL Grup 3 hastalarında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (Tablo 7) Diyabet tanı süresi 10 yıl olan hastalarda iç VD yeni tanı almış hastalara göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Parafoveal nazal ve perifoveal süperior VD parametreleri 10 yıldır tanı almış olan grupta anlamlı olarak düşüktür. PD parametrelerine bakıldığında sadece parafoveal nazal kadran PD'sinde anlamlı fark tespit edilmiştir. (Tablo 7.1)

Tablo 8. Grup 2 ve Grup 3'ün santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması

	GRUP 2 (Ort±Ss)	GRUP 3 (Ort±Ss)	P
VD-SANTRAL	8,43±3,78	8,86±3,90	0,64
PD-SANTRAL	18,49±8,57	19,51±8,97	0,63

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Tablo 8.1. Grup 2 ve Grup 3'ün OKTA parametrelerinin karşılaştırması

	GRUP 2 Med[Q1-Q3]	GRUP 3 Med[Q1-Q3]	P
VD-İÇ	18,15[16,05-19,10]	18,60[16,40-18,90]	0,66
VD-DIŞ	18,40[16,72-19,50]	18,80[16,90-19,30]	0,84
PD-İÇ %	42,85[37,95-45,02]	44,30[38,60-46,00]	0,33
PD-DIŞ %	44,95[40,87-47,60]	47,30[41,00-48,70]	0,22
FAZ ALANI	0,28[0,24-0,39]	0,30[0,22-0,39]	0,93
FAZ ÇEVRESİ	2,28[2,03-2,86]	2,28[1,94-2,83]	0,48
SİRKÜLARİTE	0,68[0,57-0,77]	0,72[0,61-0,77]	0,39
PARAFOVEAL NAZAL VD	18,30[16,57-19,05]	18,10[15,50-19,00]	0,88
PARAFOVEAL SÜPERIOR VD	18,25[15,57-19,25]	18,30[15,90-19,10]	0,80
PARAFOVEAL TEMPORAL VD	18,00[16,67-18,62]	18,70[16,90-19,10]	0,13
PARAFOVEAL INFERIOR VD	18,10[16,80-19,12]	18,60[16,00-19,20]	0,56
PERİFOVEAL NAZAL VD	18,95[15,25-20,05]	18,50[15,70-20,30]	0,79
PERİFOVEAL SÜPERIOR VD	18,65[16,92-19,50]	18,60[16,60-19,20]	0,56
PERİFOVEAL TEMPORAL VD	18,65[16,57-19,60]	18,90[18,10-19,70]	0,64
PERİFOVEAL INFERIOR VD	18,60[16,95-19,52]	18,90[17,40-19,30]	0,79
PARAFOVEAL NAZAL PD %	42,40[38,12-44,92]	42,80[36,90-45,00]	0,82

PARAFOVEAL SÜPERIOR PD	43,55[36,72-46,42]	44,40[37,00-46,10]	0,77
PARAFOVEAL TEMPORAL PD	42,55[39,27-44,45]	44,70[40,40-45,80]	0,056
PARAFOVEAL INFERIOR PD	43,55[39,70-45,42]	44,60[36,60-46,40]	0,26
PERİFOVEAL NAZAL PD %	46,00[36,52-49,02]	46,50[37,20-50,00]	0,51
PERİFOVEAL SÜPERIOR PD	45,60[41,27-47,62]	46,90[39,30-48,90]	0,27
PERİFOVEAL TEMPORAL PD	45,15[40,62-48,12]	46,40[42,90-48,50]	0,26
PERİFOVEAL INFERIOR PD	46,30[41,97-48,65]	48,00[42,50-49,30]	0,52

Med: Medyan, ortanca, VD: Vasküler dansite, PD: Perfüzyon dansitesi

Grup 2 ve Grup 3 arasında karşılaştırılan hiçbir OKTA parametresinde anlamlı fark izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Diyabetik retinopati diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Üretken çağdaki kişilerde görme kaybının önemli bir nedeni olması nedeniyle DR'nin erken tanısı ve DR taraması yapılması körlüğün şiddetini ve gelişim riskini azaltabilir. Retina lezyonları klinik olarak görünür hale geldiğinde DR ilerleme riski artar ve DR'den kaynaklanan hasarı tersine çevirmek zordur.⁵⁹ Bu nedenle DR'deki erken değişikliklerin daha net anlaşılması, subklinik DR'li hastalarda mikrovasküler değişikliklerin izlenmesi gereklidir.

Optik koherens tomografi anjiyografi, midriyazise ihtiyaç duyulmadan uygulanabilen non-invaziv OKT teknolojisine dayalı nispeten yeni bir görüntüleme yöntemidir. DR değerlendirilmesinde altın standart olan FA ile karşılaştırıldığında OKTA ile retina ve koroid vasküler yapısının kantitatif olarak değerlendirilmesi DR'nin evrelerinin niceliksel olarak ilişkilendirilmesine olanak sağlar. FA'dan daha hızlı olmasının yanı sıra üç boyutlu ve derinlik algılama kabiliyeti olduğundan mevcut yazılım algoritmasına dayalı olarak bireysel kapiller pleksusların otomatik olarak değerlendirilmesine yardımcı olur. Ayrıca mikroanevrizmalar gelişmeden önce ortaya çıkan kapiller kaybı, tortuoz ve dilate kapillerler gibi değişikliklerin tespiti de OKTA ile mümkündür.⁶⁰ OKTA ayrıca retinal perfüzyonun olmadığı alanların da tanımlanmasında önemli bir yere sahiptir. DR'de bu alanların varlığı PDR'ye ilerleme için bir risk faktörüdür.⁶¹

Diyabetik retinopatide görme kaybının nedenlerinden biri olan maküler iskemi; yüzeysel/derin vasküler kompleksin perfüzyonunun olmaması ve/veya maküler retinal damar yoğunluğunun azalması ile ilişkilidir.⁶²⁻⁶⁴ Bu durum bütünlüğü normal görme keskinliğinin sağlanmasında önemli olan FAZ'ın genişlemesi ve bozulmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle artan FAZ boyutu diyabetik maküler iskemi (DMİ) ciddiyetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir.⁶⁵⁻⁶⁷

Dimitrova ve ark.⁶⁸ ile Takase ve ark.⁶⁹ çalışmalarında kontrollere kıyasla DR'si olmayan diyabetik hastaların gözlerinde FAZ'ın genişlemiş olduğunu bulmuştur. Literatüre baktığımızda Furino ve ark.⁷⁰ ve Yashi ve ark.⁷¹ kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında diyabetik gözlerde FAZ alanında genişleme olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalara benzer olarak sunulan çalışmada da toplam hasta grubu, Grup 2 ve Grup 3'de FAZ alanı kontrol grubundan istatistiksel

olarak anlamlı olarak geniş bulunmuştur. Bu veriler göz önüne alındığında diyabetin ilk tanı anında olmasa da birkaç yıl geçtikten sonra fovea bölgesindeki mikrovasküler yapıyı bozarak avasküler alan genişlemesine yol açtığı yorumunu yapabiliriz.

Foveal avasküler zon boyutu, genel DR şiddeti ve ilerlemesi ile pozitif olarak ilişkilidir.^{72,73} Sunulan çalışmada her ne kadar DR bulgusu olmasa da Grup 1 ile Grup 2 arasında FAZ alanı açısından karşılaştırma yapıldığında Grup 2'de FAZ alanı daha geniş bulunmuştur. DR şiddeti aynı gibi görünse de yıllar geçtikçe diyabetin avasküler bölge alanını arttırarak maküler perfüzyonu olumsuz etkilediği anlaşılmıştır.

Di ve ark.⁷⁴ FAZ alanındaki genişlemeyi retinal mikrovasküler anormalliklerin erken bir belirteci olarak tanımladılar. FAZ kenarlarındaki küçük kapillerlerin kaybı veya perfüzyonunun olmaması, görme fonksiyonunun azalmasıyla ilişkili bulunmuştur.⁷⁵ Ancak FAZ alanının normal popülasyonda da bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{76,77} Nesper ve ark.⁷⁸ ile Conti ve ark.⁷⁹'nın çalışmalarında DR olmayan diyabet tanılı hastalar ile normal popülasyon arasında FAZ alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sadece FAZ alanına bakılarak diyabetin vasküler yapı üzerindeki olumsuz etkisiyle ilgili net yorum yapılamaz.

FAZ boyutunun yüzeyel ve derin pleksus arasında değişmesi ve kullanılan OKTA cihazındaki segmentasyona göre aynı göz için bile farklı ölçülebilmesi DR değerlendirilmesinde kullanımını zorlaştırır. Bütün bu sebeplerden dolayı hastaları DR şiddetine göre sınıflandırmak için tek başına FAZ alanının kullanılması oldukça zordur. FAZ alan boyutuna alternatif parametre FAZ dairesellik indeksidir.⁸⁰ Normal şekli etrafında süreklilik bulunan daireye benzeyen FAZ, DR'li hastalarda daha kıvrımlı veya çevredeki kapillerlerin azalması nedeniyle daireselliği azalmış olarak izlenir.⁸¹ FAZ daireselliğinin kişiler arası değişkenliği, FAZ alanında olduğundan daha düşüktür, bu da DR şiddetinin değerlendirilmesi için FAZ alanına göre daireselliği daha uygun hale getirebilir. Sunulan çalışmada FAZ daireselliği açısından sadece Grup 2 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Foveal avasküler zon çevresinin diyabetik hastalar ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırıldığı birçok çalışmada diyabetik grupta FAZ

çevresinin artmış olduğu bulunmuştur.⁸³⁻⁸⁵ Benzer olarak sunulan çalışmada da kontrol grubu ile toplam hasta, Grup 2 ve Grup 3 arasında, ayrıca Grup 1 ve Grup 2 arasında FAZ çevresi açısından anlamlı fark bulunmuştur. FAZ çevresi ve FAZ alanının Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark göstermemesi nedeniyle diyabetin tanı anından itibaren daha çok ilk yıllarda FAZ alanı ve FAZ çevresini değiştirdiği daha sonraki yıllarda bu parametrelerde kötüleşme görülmediği kanısına varılabilir.

Damar yoğunluğu (VD), retinal mikro damar sisteminin perfüzyonunu gösteren ikili görüntüye dayalı olarak kan damarı alanının ölçülen toplam alana oranı olarak tanımlanır.⁸⁶ Retinanın belirli bir bölgesini kaplayan damarların sayısına yaklaşan niceliksel bir ölçümdür. Bu, çeşitli şekillerde değerlendirilebilir. Retina patolojilerinin retinal damar yapısını değiştirdiği bilindiğinden damar yoğunluğunun ölçülmesi, DR gibi mikrovasküler hastalıklara ve iskemik komplikasyonlarına ilişkin bilgi sağlayabilir.⁸⁷ Yapılan bazı çalışmalarda da VD'nin yaş ve cinsiyetle ilişkisinin olmaması onu daha güvenli bir ölçüm parametresi haline getirmiştir.^{76,77,87}

Cao ve ark.'nın 2018 yılında 71 DR olmayan diyabetik gözü dahil ettiği çalışmasında yüzeyel kapiller pleksusta (SKP) VD ve PD kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.⁸⁸ Li ve ark.'nın yaptığı 40 diyabetik gözün dahil edildiği bir başka çalışmada da SKP'de VD kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Literatüre baktığımızda DR bulgusu olmayan diyabetik gözlerin VD'sinin sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında düşük bulunduğu birçok çalışma mevcuttur.⁶²⁻⁶⁴ Bunlara benzer olarak sunulan çalışmada da DR olmayan diyabetik hastaların gözlerinin VD ve PD'si kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Diyabetik retinopati olmayan diyabetik gözlerle sağlıklı kontrol grubunu kıyaslayan başka çalışmalarda ise DKP ve SKP'nin VD parametrelerinde anlamlı fark bulunamamıştır.^{78,89} Sunulan çalışmada karşılaştırmalar içerisinde Grup 1 ile kontrol grubu arasında, Grup 2 ile Grup 3 arasında VD ve PD parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

DR bulunmayan diyabetik gözlerle sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran bazı çalışmalarda da ilginç olarak diyabetik gözlerde VD parametrelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.^{90,91} Bu diyabetik gözlerin artan metabolik ihtiyaca potansiyel olarak verdiği cevap olarak değerlendirilebilir. Bütün bu çalışmalar

beraber ele alınırsa DR gelişmeden VD parametrelerindeki düşüşün hastalığın ilerlemesine, VD parametrelerindeki yükselmenin ise hastalığın başlangıcına işaret ettiği yorumu yapılabilir.

2017 yılında farklı evrelerde DR'si olan 137 gözün dahil olduğu çalışmada SKP ve DKP katmanlarında VD parametrelerinin DR şiddeti ile ilişkili olarak azaldığı bulunmuştur.⁷⁸ Ong ve ark. 2020 yılında proliferatif olmayan diyabetik retinopatinin şiddetinin artmasıyla pleksuslardaki damar yoğunluğunun azalmasının ilişkili olduğunu bulmuştur. Kim ve ark.³⁸ DR'nin farklı evrelerindeki gözlerde kapiller yoğunluğun giderek azaldığını, dallanma düzensizliğinin arttığını ve ortalama damar çapının giderek arttığını saptamışlardır. 2017 yılında 434 diyabetik gözün dahil olduğu bir başka çalışmada da VD parametrelerinin DR şiddeti ile korele olduğu ileri sürülmüştür.⁹² Bu çalışmalara benzer olarak sunulan çalışmada da Grup 2 ve Grup 3 hastaların VD ve PD parametreleri Grup 1 hastalarla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diyabetik retinopati şiddeti klinik olarak aynı gibi görünse de yıllar geçtikçe diyabetin retina vasküler dansitesini azalttığı görülmektedir.

2019 yılında tip 2 diyabet tanılı hastalardan 97 gözün dahil edildiği bir çalışmada hastalar DR evresine göre hafif proliferatif olmayan diyabetik retinopati, orta derecede proliferatif olmayan diyabetik retinopati, şiddetli proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati olarak 4 gruba ayrılmış ve gruplar arasında ve çalışmadaki DR olmayan diyabetik hastalar (NDR) arasında VD parametreleri açısından karşılaştırma yapılmış, hafif NPDR'de özellikle parafoveal temporal ve nazal bölgelerde VD'nin NDR ile karşılaştırıldığında azalmış olduğu bulunmuş, orta NPDR'de ise bu azalmanın inferiora doğru ilerlediği gösterilmiştir. Şiddetli NPDR'de ise orta NPDR ile karşılaştırıldığında tüm alanlarda VD parametrelerinin azaldığı görülmüştür.⁹³ Sunulan çalışmada Grup 1 ve Grup 2 hastaların karşılaştırılmasında parafoveal nazal, temporal, inferior VD parametrelerinde anlamlı fark izlenmiştir. Grup 1 ile Grup 3 hastaların karşılaştırılmasında ise parafoveal nazal VD'de anlamlı fark bulunmuştur.

2021 yılında yapılan 97 diyabetik gözün dahil edildiği bir diğer çalışmada ise SKP'nin temporal bölgesi en düşük VD'ye sahip olarak erken evre DR'de en belirgin azalmayı göstermiştir.⁹⁴ Tang ve ark.⁹⁵ diyabetik vasküler anormalliklerin, diyabetik insan donör gözlerinin nazal retinasından ziyade temporal retinada

daha sık meydana geldiğini göstermiştir. Optos cihazlarını (Dunfermline, İskoçya, Birleşik Krallık) kullanan yeni bir ultra geniş alan görüntüleme çalışması da diyabetik vasküler anormalliklerin temporal alanlarda nazal alanlara göre daha sık olduğunu ortaya çıkarmıştır.⁹⁶ Bu sonuçlar retinanın temporal tarafı diskten daha uzakta yer aldığı ve kan damarlarının daha düşük dağılımına sahip olduğu için iskemi ve hipoksiye karşı daha duyarlı olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda bunlardan farklı olarak hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında sadece parafoveal inferior kadranda VD açısından anlamlı fark bulundu. Farklı kadrandaki OKTA parametreleriyle ilgili sınırlı çalışma olduğundan DR'nin parafoveal ve perifoveal kadranda yaptığı değişikliklerde hangi kadranda daha erken değişiklik olduğu kadrandaki VD/PD azalmalarının yorumlanmasının nasıl yapılacağı net değildir. Sağlıklı değerlendirme için OKTA cihazlarında parafoveal ve perifoveal kadrana ait SKP ve DKP tabakalarındaki niteliksel ve niceliksel değişikliklerle ilgili daha fazla sayıda araştırma yapılması gerekmektedir.

Carnevali ve ark.⁹⁷ ile Simonett ve ark.⁹⁸ DR olmayan tip 1 diyabetlileri sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında diyabetik gözlerde DKP'de parafoveal VD'de anlamlı azalma gösterirken; SKP'de VD parametrelerinde anlamlı fark saptamamıştır. Bu DKP'nin DR'de SKP'ye kıyasla daha ciddi etkilenme eğiliminde olduğunu gösteren birçok çalışmayla tutarlıdır.⁹⁹ Yapılan bazı çalışmalarda dikkat çekici bir şekilde DKP'deki VD parametrelerinin DR şiddeti ile en güçlü korelasyonu göstermesi DKP'nin DR'deki önemini vurgulamaktadır.^{67,100} DKP'nin büyük arteriollerden daha uzak olması ve dış retinaya daha yakın olması nedeniyle daha yüksek metabolik ihtiyaca gereksinim duyması DKP'yi iskemiye daha duyarlı hale getirebilir. Ayrıca DKP'deki kapiller perfüze olmayan alanlar ile fotoreseptör bozulması arasında anlamlı ilişkiler olduğu bilindiğinden DKP'nin GK ile de güçlü ilişkisi bulunmaktadır.¹⁰¹ Sunulan çalışmada kullandığımız OKTA cihazı sadece SKP tabakasında ölçüm yapabildiği için DKP tabakasındaki hiçbir değişikliği gözlemleyemedik.

Farklı DR evrelerinden 117 gözün dahil edildiği 2020 yılında yapılan bir çalışmada ise SKP'de VD'nin NPDR şiddetinin artmasıyla azaldığını, NDR'den hafif NPDR'ye ve orta NPDR'den şiddetli NPDR'ye geçişte istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bulunurken; DKP'de VD'nin yalnızca iki veya daha fazla hastalık şiddeti düzeyine göre ayrılan gruplar arasında anlamlı olduğu

gözlenmiştir. Bu da SKP'deki değişikliklerin NPDR'nin evrenlenmesinde daha duyarlı olabileceğini düşündürmüştür.¹⁰² Benzer şekilde Durbin ve ark. da DR öncesi, hafif NPDR ve kombine orta/şiddetli NPDR hastalarında, SKP VD ve perfüzyon yoğunluğunun DKP'den daha büyük tanısal değere sahip olduğunu saptamıştır.¹⁰³ Daha derin katmanlar projeksiyon artefaktlarına ve sinyal zayıflamasına karşı daha duyarlı olduğundan, bu durum MKP ve DKP'de hesaplanan OKTA parametrelerinde büyük değişim görülmesine sebep olabilir SKP ise derin katmanlara göre OKTA ölçümlerini zorlaştıran ve hatalı ölçümlere yol açan gürültü ve projeksiyon artefaktlarından daha az etkilenir.¹⁰⁴ Bu nedenle SKP verilerinin daha güvenilir olduğu yorumunu yapabiliriz.

Çalışmamızın güçlü yanları hastaların vasküler parametrelerini etkileyecek hiçbir ek hastalığa sahip olmamaları ve hiçbir hastamızda klinik olarak DR bulgusu olmamasıdır. Bu da bizim klinik DR gelişmeden diyabete bağlı retinal vasküler değişikliklerle ilgili daha objektif yorumlar yapabilmemizi sağladı. Çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılan özellik ise DR şiddeti ile vasküler parametreler arasındaki ilişkiyi değil klinik olarak DR gelişmeden diyabetin varlığının hangi sürede hangi vasküler parametrelerde değişiklik yaptığını saptamasıdır. Bir diğer güçlü yan ise ölçümlerin manuel olarak yapılması yerine cihazın otomatik segmentasyon ve otomatik veri analizi sonrası cihaz tarafından yapılmış olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, hasta sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olduğu için aynı hastada yıllara bağlı olarak meydana gelen vasküler değişiklikleri değerlendirememesidir. Bir diğer kısıtlılık, 6x6 mm OKTA çekimi makula ve çevresindeki küçük bir alanı içerdiğinden diyabetin retina periferinde yarattığı değişiklikleri tespit etme olanağının olmamasıdır. Kullandığımız OKTA cihazında DKP tabakasında ölçüm olanağı olmadığından DKP'ye ait hiçbir verinin olmaması da kısıtlılıklarımızdan bir diğeridir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada diyabet hastalarında klinik olarak DR gelişmesine de diyabetin yeni tanı alınan zamandan itibaren zaman geçtikçe FAZ alanını genişletip SKP’de VD ve PD parametrelerini santral alanda azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik grupta parafoveal inferior alan ile perifoveal superior ve inferior alanlarda VD ve PD parametreleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında FAZ daireselliğinin diyabet ile bozulduğu saptanmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında parafoveal tüm kadrantlardaki VD ile perifoveal superior ve inferior VD parametreleri diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastalarda düşük bulunmuştur. Perfüzyon dansitelerine bakıldığında parafoveal nazal, temporal ve inferior kadrantlar ile perifoveal nazal, superior ve inferior PD’nin diyabet tanı süresi en fazla 5 yıl olan hastalarda azalmış olduğu izlenmiştir.

On yıldır diyabet tanılı hastaların perifoveal superior VD ve parafoveal nazal VD’si yeni tanı ve kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir.

Bunlardan yola çıkarak DR bulgusu olmasa da OKTA’da FAZ alanı büyüklüğünün DM’de yıllar geçtikçe arttığı ve FAZ daireselliğinin bozulduğu yorumunu yapabiliriz. Vasküler parametrelere baktığımızda da perifoveal superior ve parafoveal nazal kadrantdaki VD azalmasının diyabet tanı süresi ile daha korele olduğunu söyleyebiliriz.

Yeni tanı almış hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında hiçbir OKTA parametresinde anlamlı fark bulunmaması tanı anında diyabetin retina vasküler sisteminde OKTA ile tespit edilecek bir değişiklik yapmadığını göstermiştir. Elde edilen tüm veriler gözönüne alındığında, OKTA parametrelerindeki en çarpıcı değişimlerin Grup 2 ile Grup 1 arasındaki verilerin karşılaştırılmasında elde edildiği, dolayısıyla diyabetin yol açtığı vasküler patolojilerin tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde başladığı, sonrasında ise diyabet regülasyonu iyi olduğu sürece daha durağan bir süreç yaşandığı şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak bu tez çalışmamızda diyabet tanılı hastalarda klinik DR’nin olmadığı erken dönemde bile vasküler parametrelerde değişim olduğu

gösterilmiş olup DR'nin OKTA ile klinik bulgular ortaya çıkmadan önce tanınabileceği gösterilmiştir.

Diyabetik retinopati gelişmeden OKTA parametrelerindeki değişikliklerin sağlıklı yorumlanabilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Nanegrungsunk O, Patikulsila D, Sadda SR. Ophthalmic imaging in diabetic retinopathy: A review. Clin Exp Ophthalmol. 2022 Dec;50(9):1082-1096. PMID: 36102668.
2. Yang Z, Tan Te, Shao Y, Wong Ty, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 16; PMID: 36589807.
3. Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 25;13:816400. PMID: 35692405.
4. Novais E, Roisman L, de Oliveira P. et. al., Optical Coherence Tomography Angiography of Chorioretinal Diseases. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016 Sep 1;47(9):848-61.
5. de Carlo T, Bonini Filho M, Chin A. et. al., Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. Ophthalmology. 2015 Jun;122(6):1228-38.
6. Gupta M, Herzlich A, Sauer T, Chan C. Retinal Anatomy and Pathology. Dev Ophthalmol. 2016;55:7-17.
7. American Academy of O. Retina and vitreous. 2017, p: 20-22.
8. https://eyewiki.org/Retinal_Vascularization_and_OCT-Angiography_Interpretation_Access_Data_12.04.23
9. Snell R, Lemp M. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89.
10. J. D. Reynolds and S. E. Olitsky, "Anatomy and Physiology of the Retina," in Pediatric Retina, 2011, pp. 39–60.
11. Romero-Aroca P, López-Galvez M, Martinez-Brocca M. et. al., Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. Healthcare (Basel). 2022 Jul 16;10(7):1318.
12. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y. ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 28, 169–180 (2013).
13. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35: 556–64.

14. Li J, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2019; published online Sept 12.
15. Lachin J, Genuth S, Nathan D, Zinman B, Rutledge B, for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial—revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
16. Gurung R, FitzGerald L, McComish B, Verma N, Burdon K. Identifying Genetic Risk Factors for Diabetic Macular Edema and the Response to Treatment. *J Diabetes Res.* 2020 Nov 12;2020:5016916.
17. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 2005, 54, 1615–1625.
18. Wu M, Yiang G, Lai T, Li C. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Sep 5;2018:3420187.
19. Huang, H, He, J, Johnson D et. al., Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1alpha-VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015, 64, 200–212.
20. Joussen, A, Poulaki V, Mitsiades N. et al., Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J.* 2003, 17, 76–78.
21. Lee P, McMeel J, Schepens C, Field R. A new classification of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1966 Aug;62(2):207-19.
22. Oakley N, Hill D, Joplin G, Kohner E, Fraser T. Diabetic retinopathy. I. The assessment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. *Diabetologia.* 1967 Aug;3(4):402-5.
23. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):823-33. PMID: 2062515.
24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):741-56. doi: 10.1016/s0161-6420(13)38009-9. PMID: 2062510

25. Wilkinson C, Ferris F 3rd, Klein R. et. al., Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82.
26. Group ETDRSR. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5):786–806.
27. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):823–31.
28. 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;126:1527– 32.
29. Abramof MD, Fort PE, Han IC, Jayasundera KT, Sohn EH, Gardner TW (2018) Approach for a clinically useful comprehensive classification of vascular and neural aspects of diabetic retinal disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 59(1):519–527.
30. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et. al., Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Sep;60:66-100.
31. Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT1-OCT13.
32. Kang SW, Park CY, Ham D-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):313–22.
33. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;39(6 Suppl):S6–S13.
34. Ang M, Tan ACS, Cheung CMG, et. al.,. Optical coherence tomography angiography: a review of current and future clinical applications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Feb;256(2):237-245.
35. Gao SS, Jia Y, Zhang M, et. al., Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT27-36.

36. Motaghiannezam R, Fraser S. Logarithmic intensity and speckle-based motion contrast methods for human retinal vasculature visualization using swept source optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2012 Mar 1;3(3):503-21.
37. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS. et. al., Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017 Feb 10;7:42201.
38. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT362-70.
39. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R. et. al., Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
40. Wong TY, Mwamburi M, Klein R. et. al., Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):2307-13.
41. Wong, T., Cheung, C., Larsen, M. et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16012 (2016).
42. Pande GS, Tidake P. Laser Treatment Modalities for Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2022 Oct 7;14(10):e30024.
43. Teo ZL, Tham YC, Yu M. et. al., Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591.
44. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999 Aug 13;274(33):23463-7.
45. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995 May;146(5):1029-39.
46. Li X, Lee C, Tang Z. et. al., VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr*. 2009 Oct-Dec;3(4):322-7.

47. Cao Y, Linden P, Farnebo J. et. al., Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Nov 24;95(24):14389-94.
48. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME. et. al., VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med*. 2001 Feb;7(2):186-91.
49. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F. et. al., Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
50. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jul-Aug;36(4):331-5.
51. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Scott IU, Edwards AR, Beck RW. et. al., A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1860-7.
52. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F. et. al., Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
53. Platania CB, Di Paola L, Leggio GM. et. al., Molecular features of interaction between VEGFA and anti-angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach. *Front Pharmacol*. 2015 Oct 29;6:248.
54. Yang J, Wang X, Fuh G. et. al., Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Mol Pharm*. 2014 Oct 6;11(10):3421-30.
55. Holash J, Davis S, Papadopoulos N. et. al., VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Aug 20;99(17):11393-8.
56. Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Role of steroids in the management of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2009 Mar-Apr;24(2):93-9.
57. Zhang J, Zhang J, Zhang C. et. al., Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2022 Oct 25;11(21):3362.

58. Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2013 Oct-Dec;20(4):283-92.
59. I. M. Stratton, E. M. Kohner, S. J. Aldington et al., "UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis," *Diabetologia*, vol. 44, no. 2, pp. 156–163, 2001.
60. Akil H, Karst S, Heisler M, Etminan M, Navajas E, Maberley D. Application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a comprehensive review. Can J Ophthalmol. 2019 Oct;54(5):519-528.
61. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS. et. al., Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 May 5;112(18):E2395-402.
62. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Correlations Between Optical Coherence Tomography Angiography Parameters and the Visual Acuity in Patients with Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1107-1115
63. Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal Sensitivity Loss Correlates with Deep Capillary Plexus Impairment in Diabetic Macular Ischemia. J Ophthalmol. 2019 Oct 13;2019:7589841.
64. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. Int Ophthalmol. 2019 Oct;39(10):2413-2433.
65. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S. et. al., Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology. 2016 Nov;123(11):2352-2367.
66. Safi H, Anvari P, Naseri D, et al. Quantitative analysis of optical coherence tomography angiography metrics in diabetic retinopathy. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. 2020;12.
67. Krawitz BD, Phillips E, Baviera RD. et. al., Parafoveal Nonperfusion Analysis in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. Transl Vis Sci Technol. 2018 Jul 12;7(4):4.
68. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Jan 1;58(1):190-196.

69. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. ENLARGEMENT OF FOVEAL AVASCULAR ZONE IN DIABETIC EYES EVALUATED BY ENFACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2377-83.
70. Furino C, Montrone G, Cicinelli MV. et. al., Optical coherence tomography angiography in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Nov;30(6):1418-1423.
71. Alibhai AY, Moulton EM, Shahzad R. et al., Quantifying microvascular changes using OCT angiography in diabetic eyes without clinical evidence of retinopathy. *Ophthalmology. Retina*. 2018;2:418–27.
72. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina*. 1993;13(2):125-8.
73. Sun Z, Tang F, Wong R. et. al., OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology*. 2019 Dec;126(12):1675-1684.
74. Di G, Weihong Yu, Xiao Z. et al., A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(5): 873–879,
75. Endo H, Kase S, Tanaka H. et. al., Factors based on optical coherence tomography correlated with vision impairment in diabetic patients. *Sci Rep*. 2021 Feb 4;11(1):3004.
76. Eldaly Z, Soliman W, Sharaf M, Reyad AN. Morphological Characteristics of Normal Foveal Avascular Zone by Optical Coherence Tomography Angiography. *J Ophthalmol*. 2020 Aug 19;2020:8281459.
77. Shiihara H, Terasaki H, Sonoda S. et. al., Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2018 Jul 4;8(1):10143.
78. Nesper, P.L.; Roberts, P.K.; Onishi, A.C.; Chai, H.; Liu, L.; Jampol, L.M.; Fawzi, A.A. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. **2017**, 58, BIO307.

79. Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB. et. al., Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br. J. Ophthalmol.* **2019**, *103*, 452–456.
80. Kim K, Kim ES, Yu S. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes *British Journal of Ophthalmology* 2018;**102**:1226-1231.
81. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS. et. al., Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Res.* 2017 Oct;*139*:177-186.
82. Linderman RE, Muthiah MN, Omoba SB. et. al., Variability of Foveal Avascular Zone Metrics Derived From Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Transl Vis Sci Technol.* 2018 Oct 1;*7*(5):20.
83. Yasin Alibhai A, Moulton EM, Shahzad R. et. al., Quantifying Microvascular Changes Using OCT Angiography in Diabetic Eyes without Clinical Evidence of Retinopathy. *Ophthalmol Retina.* 2018 May;*2*(5):418-427.
84. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond).* 2021 Jan;*35*(1):149-161.
85. Lu Y, Simonett JM, Wang J. et. al., Evaluation of Automatically Quantified Foveal Avascular Zone Metrics for Diagnosis of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 May 1;*59*(6):2212-2221.
86. You QS, Freeman WR, Weinreb RN. et al., Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy. *Retin.* 2017;**37**:1475.
87. Pramila V, Levine ES, Waheed NK. Macular Vessel Density in Diabetic Retinopathy Patients: How Can We Accurately Measure and What Can It Tell Us? *Clin Ophthalmol.* 2021 Apr 13;*15*:1517-1527.
88. Zeng Y, Cao D, Yu H. et al., Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2019; *103*(12): 1747–1752.

89. Dai Y, Zhou H, Chu Z. et. al., Microvascular Changes in the Choriocapillaris of Diabetic Patients Without Retinopathy Investigated by Swept-Source OCT Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2020**, 61, 50.
90. Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK. et. al., Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Apr 1;59(5):2167-2176.
91. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD. et. al., Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density. *Am J Ophthalmol.* 2019 Jul;203:103-115.
92. Tang FY, Ng DS, Lam A. et. al., Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Sci Rep.* 2017 May 31;7(1):2575.
93. Li L, Almansoor S, Zhang Pu. et al., Quantitative analysis of retinal and choroid capillary ischaemia using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97(3): 240–246.
94. Li X, Yu Y, Liu X et. al., Quantitative analysis of retinal vessel density and thickness changes in diabetes mellitus evaluated using optical coherence tomography angiography: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jun 15;21(1):259.
95. Tang J, Mohr S, Du Y-P, Kern TS. Non-uniform distribution of lesions and biochemical abnormalities within the retina of diabetic humans. *Curr Eye Res.* 2003;27(1):7–13.
96. Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, Ameri H, Puliafito CA, Kashani AH. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(8):796–805.
97. Carnevali A, Sacconi, R, Corbelli E. et. al., Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017, 54, 695–702.

98. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F. et. al., Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2017, 95, e751–e755.
99. Chua J, Sim R, Tan B. et al., Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JCM* 2020, 9, 1723.
100. Agemy SA, Sripsema NK, Shah, CM. et al., Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* 2015, 35, 2353–2363.
101. Tan TE, Nguyen Q, Chua J. et. al., Global Assessment of Retinal Arteriolar, Venular and Capillary Microcirculations Using Fundus Photographs and Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *Sci. Rep.* 2019, 9, 11751–11759.
102. Ong JX, Kwan CC, Cicinelli MV, Fawzi AA (2020) Superficial capillary perfusion on optical coherence tomography angiography differentiates moderate and severe nonproliferative diabetic retinopathy. *PLOS ONE* 15(10): e0240064.
103. Durbin MK, An L, Shemonski ND. et al. Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(4):370–6.
104. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015;35(11):2163.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

DR:	Diyabetik retinopati
DMÖ:	Diyabetik maküler ödem
OKTA:	Optik koherens tomografi anjiyografi
OKT:	Optik koherens tomografi
RPE:	Retina pigment epiteli
SRA:	Santral retinal arter
ETDRS:	Diyabetik retinopatinin erken tedavisi çalışması
NPDR:	Nonproliferatif diyabetik retinopati
IRMA:	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
PDR:	Proliferatif diyabetik retinopati
NVD:	Disk neovaskülarizasyonu
ICDR:	Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PKC:	Protein kinaz C
NOS:	Nitrik oksit sentaz
FA:	Fluorescein anjiyografi
ICGA:	İndosiyanin yeşil anjiyografi
YKP:	Yüzeyel kapiller pleksus
DKP:	Derin kapiller pleksus
VD:	Vasküler dansite
PD:	Perfüzyon dansitesi
FAZ:	Foveal avasküler zon

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 (Retinanın katmanları ve bu katmanlara kan akış konumunu gösteren enine kesit)

Resim 2 (Retinanın vasküler yapısı)

Resim 3 (Diyabetik retinopati patogenezi)

Resim 4 (Diyabetik retinopatiye ait renkli fundus fotoğrafı ve FFA görüntüsü)

Resim 5 (OKT'de kistoid maküler ödem)

Resim 6 (OKT'de retina katları)

Resim 7 (Makulada vasküler pleksusların anatomik lokalizasyonu ve OKTA'da segmentasyon sınırları)

Resim 8 (Dört retina vasküler pleksus)

Resim 9 (A: FAZ'ın konturunu gösteren optik koherens tomografi anjiyografi haritası. B: Parafoveal sektörler (temporal, superior, nazal ve inferior))

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 (ICDR-ETDRS karşılaştırmalı tablo)	16
Tablo 2 (Hasta ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	31
Tablo 2.1 (Hasta ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması)	31
Tablo 3 (Grup 1 ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	33
Tablo 3.1 (Grup 1 ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması)	33
Tablo 4 (Grup 2 ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	35
Tablo 4.1 (Grup 2 ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması)	35
Tablo 5 (Grup 3 ve kontrol grubunda santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	37
Tablo 5.1 (Grup 3 ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması)	37
Tablo 6 (Grup 1 ve Grup 2'nin santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	38
Tablo 6.1 (Grup 1 ve Grup 2'nin OKTA parametrelerinin karşılaştırılması)	38
Tablo 7 (Grup 1 ve Grup 3'ün santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	40
Tablo 7.1 (Grup 1 ve Grup 3'ün OKTA Parametrelerinin Karşılaştırılması)	40
Tablo 8 (Grup 2 ve Grup 3'ün santral vasküler ve perfüzyon dansitelerinin karşılaştırılması)	42
Tablo 8.1 (Grup 2 ve Grup 3'ün OKTA parametrelerinin karşılaştırılması)	42