

Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Koryokapillaris Sinyal Boşlukları

Choriocapillaries Signal Voids in Patients with Diabetic Retinopathy

Yasin Şakir GÖKER^a,
Kemal TEKİN^b,
Hasan KIZILTOPRAK^a,
Cemile ÜÇGÜL ATILGAN^a,
Pınar KÖSEKAHYA^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Van Erciş Devlet Hastanesi,
Van, TÜRKİYE

Received: 24 Dec 2018

Received in revised form: 22 Jan 2019

Accepted: 23 Jan 2019

Available online: 01 Feb 2019

Correspondence:

Yasin Şakir GÖKER
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yasingoker5367@hotmail.com

ÖZET Amaç: Nonproliferatif diyabetik retinopatisi (NPDRP) olan hastalarda optik koherens tomografi anjiyografisinin (OKTA) flow değerlendirme aracı kullanılarak koryokapillaris flow alanlarını değerlendirmek ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif araştırma kapsamında, kliniğimiz retina biriminde Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması'na göre çok hafif, hafif ve orta NPDRP nedeni ile izlem altında olan hastalar ve genel polikliniğe rutin göz muayenesi için başvuranlar değerlendirildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, ön ve arka segment muayeneleri, göz içi basınçları, aksiyel uzunlukları, merkezi kornea kalınlıkları ve refraktif hata ölçümleri kaydedildi. Aynı zamanda, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT), fluorescein anjiyografi ve OKTA görüntülemeleri yapıldı. Tüm OKTA görüntülemeleri RTVue XR Avanti cihazının AngioVue yazılımı kullanılarak (Opto-Vue, Inc., Fremont, CA, Versiyon 2017.1.0.151) ve 6×6 görüntüler olarak gerçekleştirildi. Cihazın flow değerlendirme aracı ile merkezi foveal avasküler zon olan 1 mm, 2 mm ve 3 mm yarıçaplı sabit daireler içinde kalan bölgelerde koryokapillarisin flow alanı hesaplandı. **Bulgular:** Otuz (21 kadın, 9 erkek) bireyin 30 gözü çalışma grubu, 30 (20 kadın, 10 erkek) sağlıklı olgunun 30 gözü kontrol grubu olarak incelendi. Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 58,82±3,50 ve 57,65±5,84 yıl olarak bulundu. OKTA ölçümlerinde NPDRP'si olan grubun her üç yarıçaplı alan içindeki koryokapillaris flow alanları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (sırasıyla p=0,004, p=0,004 ve p=0,008). **Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışma, görüntüleme metodu olarak OKTA kullanılarak gerçekleştirilmiş ve NPDRP'si olan hastalarda koryokapillaris flow alanının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik koroidopati; optik koherens tomografi anjiyografi

ABSTRACT Objective: To evaluate the choriocapillaris flow areas of patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDRP) using optical coherence tomography angiography (OCTA) flow assessment tool and to compare the results with those obtained in healthy controls. **Material and Methods:** In this retrospective study, patients who were followed up as having for very mild, mild and moderate NPDRP according to Early Treatment Diabetic Retinopathy Study in the retina unit of our clinic and patients who applied to general outpatient clinic for routine ophthalmologic examination were evaluated. The best corrected visual acuity values, anterior and posterior segment examinations, intraocular pressure values, axial lengths, central corneal thicknesses and refractive error measurements of patients were recorded. At the same time spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), fluorescein angiography and OCTA imaging were performed. All OCTA images were performed using the AngioVue software of RTVue XR Avanti (Opto-Vue, Inc., Fremont, CA, Version 2017.1.0.151) and 6×6 images were taken. The choriocapillaris flow area was calculated with flow assessment tool of OCTA in the regions of fixed circles with 1 mm, 2 mm and 3 mm radii with center of foveal avascular zone. **Results:** 30 eyes of 30 (21 females, 9 males) patients were examined as study group and 30 eyes of 30 (20 females 10 males) healthy subjects were examined as control group. The mean age of the study and control groups were 58.82±3.50 and 57.65±5.84 years, respectively. In OCTA measurements, choriocapillaris flow areas in all regions with three radius were found to be statistically lower in NPDRP group than the control group. (p=0.004, p=0.004 and p=0.008, respectively). **Conclusion:** In conclusion, this study was performed using OCTA as an imaging method and showed that choriocapillaris flow area was lower in patients with NPDRP than healthy subjects.

Keywords: Diabetic choroidopathy; optical coherence tomography angiography

Diyabetik retinopati (DRP), derin kapiller pleksus (DKP) başta olmak üzere retinal kapiller ağı bozan bir mikroanjyopati-
dir.¹ Diyabetik gözlerde bu anjiyopatinin erken belirteçlerinden biri perisit kaybı sonrasında gelişen ve mikroanevrizma gelişimi ile sonuçlanan endotel hücre proliferasyonudur.² DRP'li hastalarda bu mikroanevrizmaları ve diğer vasküler patolojileri göstermede klasik görüntüleme metodu olarak fluorosein anjiyografi (FA) kullanılmaktadır.^{3,4} İnvaziv olması, yan etki profili ve zaman gerektirmesi en önemli dezavantajları olarak öne çıkmaktadır.⁵

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) split-spektrum amplitüd dekoherasyon anjiyografi algoritmasını kullanan ve yüzeysel kapiller pleksus (YKP), orta kapiller pleksus, DKP ve koryokapillaris ayrı ayrı olarak değerlendirmemizi sağlayan bir görüntüleme metodudur.⁶ Aynı zamanda bu pleksuslar hakkında niceliksel veriler sağlayabilir.^{7,8} Cihazın density değerlendirme aracı YKP ve DKP'nin vasküler yoğunlukları, non-flow değerlendirme aracı kapiller nonperfüzyon alanları ve foveal avasküler zon (FAZ) değerlendirme aracı ise FAZ hakkında niceliksel bilgiler sunar.⁹ Bir diğer yazılım olan Flow değerlendirme aracı ise koryokapillarisin flow alanını değerlendirmemize olanak sağlar.¹⁰

DRP'nin etiopatogenezi hakkında, mevcut bilgilerimiz ışığında hâlâ aydınlatılmayı bekleyen mekanizmalar bulunmaktadır. Dış retinayı besleyen ve zengin bir vasküler ağa sahip olan koroidin bu patolojik süreçte nasıl etkilendiği önemli bir konu olarak ortaya çıkmaktadır ve bu yönde ilerleyen birçok çalışma bulunmaktadır.¹¹⁻¹³ Diyabetik hastalarda koroidin histopatolojik incelemesi sonucunda neovaskülarizasyon, kapiller atrofi, kapiller daralma ve endotel tahribatını da içeren patolojik vasküler değişiklikler izlenmiştir.¹⁴

Bu çalışmada, OKTA'nın Flow değerlendirme aracını kullanarak nonproliferatif diyabetik retinopatisi (NPDRP) olan hastaların koryokapillaris flow alanlarının sağlıklı bireyler ile karşılaştırılarak sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif karşılaştırmalı klinik araştırma, 3. basamak bir hastanede Mart 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu, hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı ve Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı (E.Kurul-E-18-2250). Üçüncü basamak bir hastanenin retina biriminde diyabetik retinopati erken tedavi çalışmasına göre çok hafif, hafif ve orta NPDRP nedeni ile izlem altında olan hastalar ve genel polikliniğe rutin göz muayenesi için başvuranlar çalışma kapsamında değerlendirildi.³ Hastaların Snellen eşeli ile değerlendirilmiş en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), ön segment muayeneleri, göz içi basınçları incelendi. Arka segment muayeneleri, +90 dioptri bir mercek kullanılarak gerçekleştirildi. Aksiyel uzunluk, merkezi kornea kalınlığı ve refraktif hata ölçümleri yapıldı. Aynı zamanda spektral domain optik koherens tomografi, FA ve OKTA görüntülemeleri yapıldı.

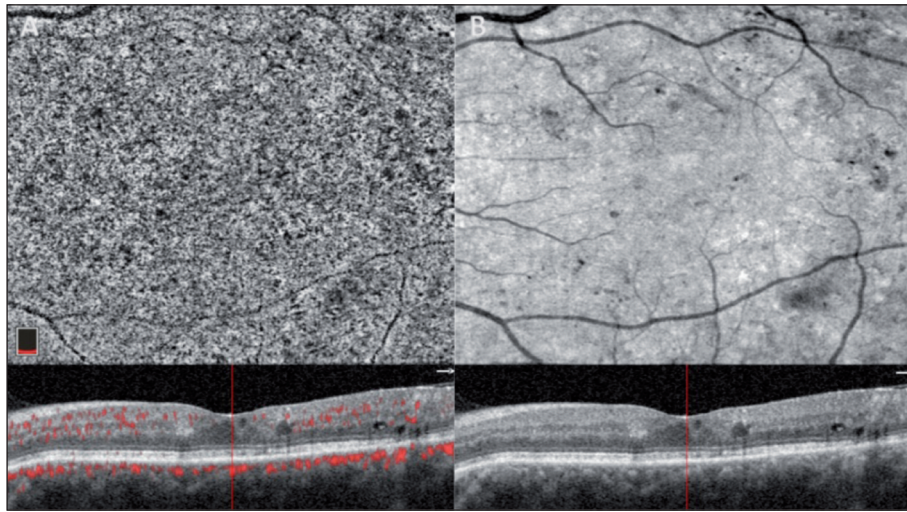
Çalışma kapsamında her iki gözünde EİDGK 20/20 olan, Tip 2 diyabete bağlı çok hafif, hafif, orta NPDRP bulguları bulunan ve 18 yaşından büyük olan hastalar değerlendirildi. Makula ödemi olanlar, sferik eşdeğer refraktif hatası 2 dioptri ve/veya üzerinde olan, aksiyel uzunluğu 24 mm'den uzun veya 22 mm'den kısa olan, anizometropisi olan, göz içi basıncı 21 mmHg'den yüksek olan, kornea ve/veya lense bağlı ön segment opasitesi olan ve sigara içen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Aynı zamanda; kontrolsüz hipertansiyon, bağ dokusu hastalığı veya alfa bloker ilaç kullanımı gibi kardiyovasküler sistemi etkileyen sistemik hastalık veya ilaç kullanım öyküsü olan, son bir yıl içinde herhangi bir nedene bağlı göz içi ve/veya tenon altı enjeksiyon öyküsü bulunan ve son bir yıl içinde katarakt cerrahisi dışında herhangi bir oküler cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. FA incelemelerinde optik disk üzerinde ve/veya herhangi bir retina alanında neovaskülarizasyon lehine yorumlanabilecek boyanma odakları olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Hastanemizin genel polikliniğine rutin göz muayenesi için gelen,

yaş ve cinsiyet olarak uyumlu sağlıklı bireyler ise kontrol grubu olarak belirlendi. Doğum yıllarına göre tek yılda doğan bireylerin sağ gözleri, çift yılda doğan bireylerin ise sol gözleri çalışma kapsamında incelendi.

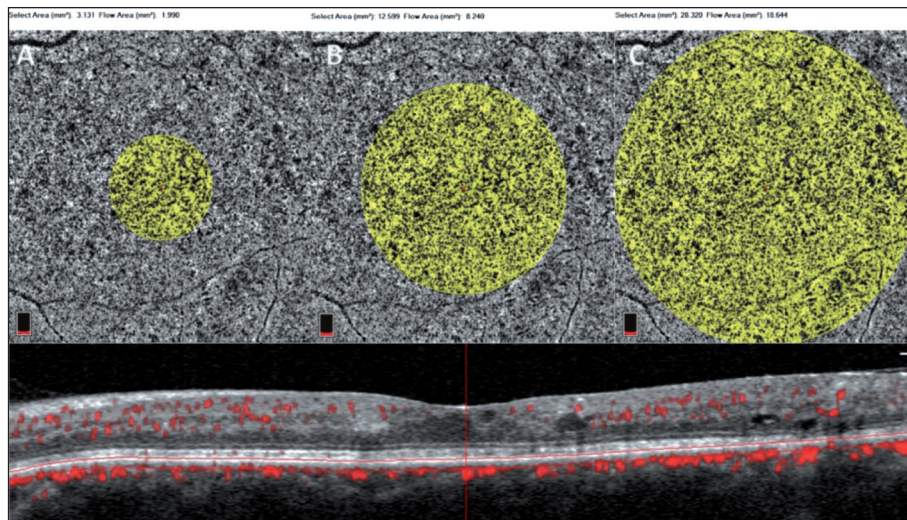
Tüm OKTA görüntülemeleri aynı retina uzmanı tarafından, günün aynı saatlerinde (sabah 10:00-12:00 arası) RTVue XR Avanti cihazının AngioVue yazılımı kullanılarak (Opto-Vue, Inc., Fremont, CA, USA Versiyon 2017.1.0.151) ve 6×6 görüntüler olarak gerçekleştirildi. Düşük görüntü kalitesi (sinyal gücü ≤ 7), segmentasyon hatası ve

hareket artefaktı olan OKTA görüntülemeleri çalışma dışında bırakıldı.

Cihazın Flow değerlendirme aracı ile merkezi FAZ olan 1 mm, 2 mm ve 3 mm yarıçaplı sabit daireler içinde kalan bölgelerde koryokapillarisin flow alanı hesaplandı (Resim 1a,b, Resim 2). Flow alanı hesaplamasında kullanılan görüntülemelerde cihazın otomatik segmentasyonu kullanıldı. Bu segmentasyon RPE-Bruch membranı kompleksinin 31 μm arkasında ve 10 μm kalınlıkta daha önce bildirilen bir raporda olduğu gibi cihaz tarafından otomatik olarak belirlendi (Resim 1).¹⁵ Aynı zamanda



RESİM 1: A) Optik koherens tomografi anjiyografi koryokapillaris segmentasyonu; B) Enface anjiyogram.



RESİM 2: Optik koherens tomografi anjiyografi Flow değerlendirme aracı. Koryokapillaris flow alanı merkezi foveal avasküler zon olacak şekilde 1 mm, 2 mm ve 3 mm yarıçaplı sabit dairesel alanlar içinde (sırasıyla A, B ve C) ölçülmüştür. Kırmızı çizgiler ile gösterilen segmentasyon RPE-Bruch membranı kompleksinin 31 μm veya 34 μm arkasında ve 10 μm kalınlıkta olacak şekilde belirlenmiştir.

RPE-Bruch membranı kompleksinin 34 µm arkasında ve gene aynı kalınlıktaki diğer bir görüntüleme de değerlendirildi. Bu iki görüntüleme projeksiyon artefaktı karşılaştırılarak hangi görüntülemenin istatistiksel inceleme için kullanılacağına karar verildi.

İstatistiksel analizler SPSS (sürüm 18.0, SPSS, Inc.) yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile homojenite değerlendirmesi ise One-way ANOVA testi uygulanarak yapıldı ($p>0,05$). Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama±standart hata olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki ölçümleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

BULGULAR

Otuz (21 kadın, 9 erkek) hastanın 30 gözü çalışma grubu, 30 (20 kadın, 10 erkek) hastanın 30 gözü kontrol grubu olarak incelendi. Çalışma ve kontrol

grubunun yaş ortalaması sırasıyla 58,82±3,50 (52-70) ve 57,65±5,84 (50-74) yıl olarak bulundu. Çalışma grubunun demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Çalışma ve kontrol grubunun 1 mm, 2 mm ve 3 mm yarıçaplı alan içindeki koryokapillaris flow alanları Tablo 2'de görülmektedir. NPDRP'si olan grubun her üç yarıçaplı alan içindeki koryokapillaris flow alanları kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,004$ ve $p=0,008$).

TARTIŞMA

Bu çalışma; çok hafif, hafif ve orta NPDRP'si olanlar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırarak koryokapillaris flow alanının NPDRP'si olan hastalarda daha düşük bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgular ışığında DRP'nin retinal vasküler sisteme ilaveten koroidal vasküler yapılarda da değişiklikler oluşturduğunu öngörmekteyiz.

Diyabetin retinal kapiller yapıları etkilediğini OKTA görüntülemesi ile gösteren yeni birçok çalışma bulunmaktadır.¹⁶⁻¹⁸ Diyabetik koroidopati

TABLO 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p*
Yaş (yıl)			
Ortalama±standart hata	58,82±3,50	57,65±5,84	0,756*
Aralık	(52-70)	(50-74)	
Cinsiyet (n)			
Erkek (%)	9 (%30)	10 (%33)	0,885**
Kadın (%)	21 (%70)	20 (%67)	
Merkezi Kornea Kalınlığı, µm			
Ortalama±standart hata	562±30,84	564±30,86	0,832*
Aralık	(508-614)	(504-626)	
Aksiyel uzunluk, mm			
Ortalama±standart hata	23,08±0,36	23,06±0,42	0,636*
Aralık	(22,74-23,29)	(22,80-23,28)	
Sferik eş değer refraktif hata, D			
Ortalama±standart hata	0,70±0,52	0,54±0,54	0,519*
Aralık	(-2,0-2,0)	(-0,5-1,5)	
Göz içi basıncı, mmHg			
Ortalama±standart hata	15,49±3,24	15,86±3,20	0,732*
Aralık	(10-20)	(10-21)	

*: Bağımsız örneklem t-testi

** : χ^2 testi

$p<0,05$: istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TABLO 2: Optik Koherens tomografi anjiyografi Flow değerlendirme aracı bulguları.

Koryokapillarisin flow alanı (mm ²)	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p*
1 mm yarıçapta,			
Ortalama±standart hata	2,01±0,09	2,09±0,10	0,004
Aralık	(1,83-2,20)	(1,80-2,31)	
2 mm yarıçapta,			
Ortalama±standart hata	8,26±0,31	8,56±0,42	0,004
Aralık	(7,73-9,09)	(7,26-9,15)	
3 mm yarıçapta,			
Ortalama±standart hata	19,08±0,86	19,78±1,01	0,008
Aralık	(18,05-20,13)	(16,89-21,02)	

*: Bağımsız örneklem t testi

**: χ^2 testi

p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

(DK) ise OKTA'nın DRP görüntülemesinde yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla önem kazanan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yakın zamanda bu konu ile ilgili birçok çalışma bildirilmiştir. Carnevali ve ark., DRP'si olmayan Tip 1 diyabetli hastaları sağlıklı bireyler ile OKTA kullanarak karşılaştırmış ve bu iki grup arasında koryokapillarisin vasküler yoğunluğu hakkında herhangi bir fark bildirmemiştir.¹³ Tersine, Dimitrova ve ark., DRP'si olmayan diyabetli hastaları sağlıklı bireyler ile karşılaştırmış ve diyabetik hastalarda koryokapillarisin vasküler yoğunluğunun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹² Agemy ve ark. ise sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, DRP'si olan bireylerde retinal kapiller pleksuslar ve koryokapillaris de dâhil olmak üzere tüm kapiller yapılarda perfüzyon yoğunluğunda azalma bildirmişlerdir.¹¹

İki yüz otuz üç hastayı içeren bir başka prospektif kesitsel çalışmada ise Wang ve ark., diyabetik gözlerde kontrol gözlerine göre daha düşük koroidal vasküler yoğunluk bildirmişlerdir.¹⁹ Bu çalışmada, aynı zamanda NPDRP'si olan hastalar ve proliferatif diyabetik retinopatisi (PDRP) olanlar birlikte değerlendirilmiş ve koryokapillarisin perfüzyon yoğunluğunda kontrol grubuna göre NPDRP'si olan gözlerde %6, PDRP'si olan gözlerde ise %12 olmak üzere ortalama %7,5'lik bir düşüş izlenmiştir.¹⁹

Nesper ve ark. ise 137 hastalık retrospektif bir çalışmada, PDRP'si olan hastalarda kontrol grubuna göre koryokapillaris flow farklılıkları bildir-

mişlerdir.²⁰ Conti ve ark.nın bildirdiği çok yeni bir çalışmada ise 37 diyabetik olmayan kontrol hastası, 31 DRP'si olmayan diyabet hastası, 41 NPDRP hastası ve 27 PDRP hastası olmak üzere toplam 136 hasta değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre NPDRP ve PDRP'si olan hastaların koryokapillaris perfüzyon yoğunlukları daha düşük bildirilmiştir.²¹ Aynı çalışmada, DRP'si olmayan diyabet hastaları ile kontrol grubu arasında ise fark bildirilmemiştir.²¹ Bu çalışmada, NPDRP grubunda hafif, orta ve ileri NPDRP'si olanlar ve makula ödemi olanlar birlikte değerlendirilmiştir.²¹

Çalışmamızda ise koryokapillaris flow alanı çok hafif, hafif ve orta NPDRP'si olanlar irdelenecek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Makula ödemi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Merkezi FAZ olan 1 mm, 2 mm ve 3 mm'lik alanlarda koryokapillaris flow alanı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,004, p=0,004 ve p=0,008). Literatürde, koryokapillaris perfüzyon yoğunluğu ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmesi kullanılan farklı cihazlardan kaynaklanabilmektedir. Aynı zamanda, hangi segmentasyondan görüntüler alınarak değerlendirmelerin yapılması da sonuçları etkileyebilir. Sonuçlarımız Conti ve ark. ile Wang ve ark.nın sonuçları ile benzer nitelikler taşımaktadır.^{19,21}

Aksiyel uzunluk, cinsiyet, yaş ve retinal fotokoagülasyon öyküsü koroidal dolaşımı etkileyen parametrelerdir.²² Çalışmamız, bu parametrelere dikkat edilerek, her iki grup simetrik olacak şekilde

dizayn edilmiştir. Çalışmamızı kuvvetli kılan özellikler ise projeksiyon artefaktını minimize indirmek için Spaide ve ark.nın daha önce bildirdiği teknik ile koryokapillaris flow alanının iki farklı slab değerlendirilerek üç farklı alanda (1, 2 ve 3 mm yarıçaplı dairesel alan içinde) hesaplanması, cihazın istatistiksel inceleme için kullanacağımız verileri otomatik olarak hesaplaması ve bizim herhangi bir manuel ölçüme gerek duymamamızdır. Çalışmamızı zayıf kılan özellikler ise araştırmanın retrospektif bir yapıda oluşu, örneklem sayısının az olması ve sadece NPDRP'si olan hastaların değerlendirmiş olması olarak öne çıkmaktadır.

SONUÇ

DRP'li hastalarda koryokapillaris tabakası optik koherens tomografi anjiyografi aracılığıyla noninvaziv olarak değerlendirilebilmektedir ve bu hastalarda koryokapillaris flow alanı sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma ile DRP'nin retinal vasküler sisteme ek olarak retina koroidal sistemi de etkileyebileceği niceliksel olarak gösterilmiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yasin Şakir Göker, Cemile Üçgül Atılğan; **Tasarım:** Yasin Şakir Göker, Kemal Tekin; **Denetleme/Danışmanlık:** Yasin Şakir Göker, Cemile Üçgül Atılğan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yasin Şakir Göker, Hasan Kızıltoprak; **Analiz ve/veya Yorum:** Yasin Şakir Göker, Cemile Üçgül Atılğan, Pınar Kosekahya; **Kaynak Taraması:** Yasin Şakir Göker, Cemile Üçgül Atılğan; **Makalenin Yazımı:** Yasin Şakir Göker; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Kosekahya; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hasan Kızıltoprak, Pınar Kosekahya; **Malzemeler:** Yasin Şakir Göker.

KAYNAKLAR

- de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364-70. [Crossref] [PubMed]
- Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, et al. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, eds. *Retina*. 5th ed. London, United Kingdom: Elsevier Saunders; 2013. p.925-39. [Crossref]
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-22. [Crossref]
- Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina*. 1993;13(2):125-8. [Crossref]
- Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*. 1998;98(7):1139-42. [Crossref]
- Garrity ST, lafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5548-55. [Crossref] [PubMed]
- Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):367-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mo S, Krawitz B, Efstathiadis E, Geyman L, Weitz R, Chui TY, et al. Imaging foveal microvasculature: optical coherence tomography angiography versus adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT130-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lu Y, Simonett JM, Wang J, Zhang M, Hwang T, Hagag AM, 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;59(6):2212-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, Sharma S, Rachitskaya AV, Ehlers JP, et al. Choroid capillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 23 May 2018. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311903. [Crossref] [PubMed]
- Agemy SA, Sripesema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina*. 2015;35(11):2353-63. [Crossref] [PubMed]

12. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):190-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017;54(7):695-702. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. McLeod DS, Luttly GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(11):3799-811.
15. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2163-80. [[Crossref](#)]
16. Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Fiore T, Spaccini E, Fruttini D, et al. Automated quantitative analysis of retinal microvasculature in normal eyes on optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:9-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2384-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SG, Srinivasan P, Chidambara L, Yadav NK, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT519-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Wang JC, Láins I, Providência J, Armstrong GW, Santos AR, Gil P, et al. Diabetic choroidopathy: choroidal vascular density and volume in diabetic retinopathy with swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2017;184:75-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, Chai H, Liu L, Jampol LM, et al. Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO307-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, Sharma S, Rachitskaya AV, Ehlers JP, 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.* 2018 May 23. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311903. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Luttly GA. Diabetic choroidopathy. *Vision Res.* 2017;139:161-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]