

Retinal Microvascular Changes in Diabetic Patients: OCTA Findings*

Diyabetik Hastalarda Retinal Mikrovasküler Değişiklikler: OKTA Bulguları

Erel Icel¹ , Turgay Ucak² , Aykut Icel³ , Hayati Yilmaz⁴ 

¹Department of Ophthalmology, Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

²Department of Ophthalmology, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Ophthalmology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey

⁴Department of Ophthalmology, Hitit University Faculty of Medicine, Çorum, Turkey

Cite this article as: Icel E, Ucak T, Icel A, Yilmaz H. Retinal microvascular changes in diabetic patients: OCTA findings. *Arch Basic Clin Res*. 2021; 3(3): 94–99.

ORCID iDs of the authors: E.I. 0000-0001-7150-5581; T.U. 0000-0002-4977-4942; A.I. 0000-0002-4773-0831; H.Y. 0000-0001-5051-5713.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the changes in macular and peripapillary capillary vessel density in patients with diabetes mellitus (DM) with normal fundus examination and to determine the differences compared to the control group.

Material and Methods: In this prospective study, eyes of 54 healthy patients and eyes of 66 DM patients without diabetic retinopathy (DR) were examined. The foveal avascular zone (FAZ), vascular density (VD) of the superficial capillary plexus (SCP), and deep capillary plexus (DCP) of the macula, and the VD of the radial peripapillary capillary plexus of the optic disc were determined by OCT-A.

Results: The mean glucose and HbA1c values of the patients were significantly higher in the DM group ($P < .05$). FAZ values (mm^2) were 0.35 ± 0.15 in the DM group and 0.3 ± 0.13 in the control group. The FAZ area was found to be significantly higher in the DM group compared to the control group ($P < .05$). SCP VD (%) was 34.41 ± 7.56 in the DM group; in the control group, it was 42.13 ± 2.96 . DCP VD (%) was 37.33 ± 4.39 in the DM group; in the control group, it was 42.86 ± 10.31 . Superficial and deep retinal VD was significantly lower in the DM group ($P < .05$). The mean RPKP VD was 50.97 ± 7.27 in the DM group and 54.65 ± 3.34 in the control group, and it was significantly lower in the DM group ($P < .05$).

Conclusion: In this study, although DR did not develop in DM patients according to fundus examination findings, FAZ values were found to be significantly higher than the control group. The superficial, deep retinal VD values and RPKP VD values were significantly lower in DM patients.

Keywords: Diabetes mellitus, optical coherence tomography angiography, retina

ÖZ

Amaç: Fundus muayenesi normal olan diyabetes mellitus(DM) tanılı hastalarda makular yüzeyel ve derin kapiller (YKP ve DKP) ve peripapiller kapiller damar dansitesi değişikliklerini değerlendiren kontrol grubuna göre farklılıkları tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Yapılan prospektif çalışmada 54 sağlıklı olgunun 54 gözü, 66 DM hastasının diyabetik retinopati (DR) gelişmemiş 66 gözü incelendi. Tüm hastalarda optik koherens tomografi anjiyografi cihazı ile foveal avasküler zon alanı, YKP ve DKP damar dansitesi ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Olguların glukoz, HbA1c değer ortalamaları DM grubunda belirgin olarak yüksekti ($P < .05$). FAZ alanı değerleri (mm^2) DM grubunda 0.35 ± 0.15 kontrol grubunda 0.3 ± 0.13 idi. FAZ alanı DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < .05$). YKP damar dansitesi (%) DM grubunda 34.41 ± 7.56 ; kontrol grubunda ise 42.13 ± 2.96 idi. DKP damar dansitesi (%) DM grubunda 37.33 ± 4.39 ; kontrol grubunda ise 42.86 ± 10.31 idi. ve DKP damar dansitesi DM grubunda anlamlı şekilde düşüktü ($P < .05$). Radyal peripapiller kapiller (RPKP) damar dansitesi ortalaması DM grubunda 50.97 ± 7.27 , kontrol grubunda 54.65 ± 3.34 idi ve DM grubunda anlamlı şekilde düşüktü ($P < .05$).

Sonuç: Çalışmada DM hastalarında DR gelişmemiş olmasına rağmen FAZ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DM'li olguların yüzeyel, derin retina damar dansite değerleri ile RPKP damar dansitesi değerleri belirgin olarak düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, optik koherens tomografi anjiyografi, retina

*This study was presented as a poster at TOD 32nd Summer Symposium, held from September, 2019 in İzmir, Turkey.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Erel Icel **E-mail / E-posta:** dr_eral@hotmail.com



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Submitted / Geliş Tarihi: 29.04.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 29.07.2021

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) diyabetes mellitus (DM) hastalığının en sık görülen komplikasyonudur. Gözün retina tabakasında iskemi ve artmış vasküler geçirgenliğe sebep olan mikrovasküler hasar ile seyreden damarsal bir bozuluktur ve hastalığın etyopatogenezinde suçlanan unsurlardan biri de inflamasyondur.^{1,2} Daha önce yapılmış sistematik bir derlemede diyabetik hastalarda DR prevalansı %34.6 oranında belirlenmiştir.³

Diyabetik retinopatide mikrovasküler disfonksiyona bağlı maküler perfüzyon kusurları ana patolojik mekanizmalardan biridir. Makula perfüzyonunun azalması DR'nin ilerlemesi için bir risk faktörüdür ve bu durum DR'de kötü prognostik faktör olarak tanımlanmasına rağmen, hastalar DR'nin ileri evrelerine kadar asemptomatik olabilir.⁴ Bu mikrovasküler değişikliklerin ve boyutlarının tanımlanması hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi ve görme kaybının önlenmesi açısından önemli olduğundan; bazı yeni teşhis yöntemlerinin elde edilmesi DR olguları için önemlidir.⁵

Optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) oftalmoloji kliniklerinde DR, glaukom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi hastalıklarda sıklıkla kullanılan invaziv olmayan tetkiklerdir. Bu teknolojinin sunduğu sıralı OKT B-taramaları kullanılarak vasküler ağlar, belirli bir retina alanındaki damarlardaki eritrosit hareketlerinin kontrastı işlenerek görselleştirilebilir. Bu cihazlarla çekim süresi oldukça kısadır ve görüntü elde etmek için hastalara herhangi bir kontrast madde verilmesi gerekmemektedir. Çocuklarda, gebelerde, ileri yaş hastalarda komplikasyon veya yan etki olmaksızın kolaylıkla kullanılabilir.⁶

OKTA cihazının sunduğu retinal mikrovasküler yapının görüntüleme avantajları sayesinde diyabetik retinopati hastalarında erken dönemde değişiklikler kolaylıkla saptanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı fundus muayenesinde henüz diyabetik retinopati gelişmemiş DM hastalarında optik disk ve retinal mikrovasküler yapının incelenerek kontrol grubu ile kıyaslanmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ekim 2019 ile Kasım 2019 tarihleri arasında dahiliye polikliniği tarafından yönlendirilen DM hastaları ile rutin göz muayenesi için başvuran kontrol grubu dahil edilerek yapıldı. Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı ve çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:08/10/2019 No:33,216,249-604.01.02-E.48490). Çalışma, 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

40 ila 60 yaş arası, emetrop, ek sistemik ve oküler hastalığı olmayan tip 2 DM hastaları çalışmaya dahil edildi. Kontrol

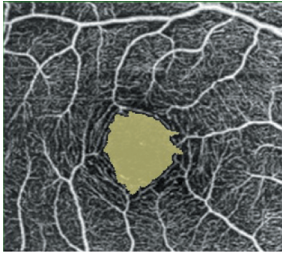
grubu, rutin muayene için göz kliniğine başvuran sağlıklı, obez olmayan emetropik bireylerden oluşuyordu. Çalışmanın dışlama kriterleri; hipertansiyon, uyku apne sendromu, akut veya kronik enfeksiyon varlığı, herhangi bir akciğer veya karaciğer rahatsızlığı gibi sistemik bir hastalık varlığı ile gebelik, sigara ve/veya alkol kullanımı idi. Akut veya kronik oküler patoloji varlığı olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm katılımcılara en iyi görme keskinliği (Snellen ile) (EİGK), göz içi basıncı (GİB) (Tonoref III, Nidek Co. Ltd., Aichi, Japan), biyomikroskop ile ön segment ve fundus incelemelerini içeren detaylı göz muayeneleri yapıldı. Tüm vakalarda OKT ve OKTA görüntüleri RS-3000 Advance OCT (Nidek, Japonya) cihazında AngioScan OKT Anjiyografi yazılımı kullanılarak tek bir hekim tarafından alındı. Bu cihazın ışık kaynağı 880 nm dalga boyuna sahiptir ve Z ekseninde yedi mikron optik çözünürlüğe, XY ekseninde 20 mikrona ve saniyede 53.000 A-tarama tarama hızına sahiptir. OKTA prototip iç fiksasyon lambası kullanılarak foveaya odaklanır ve her biri 256 B-taramasından oluşan 3 × 3 mm makula küpleri oluşturulur. Bu cihazla maküler, peripapiller vasküler dansite (VD) ve foveal avasküler zon (FAZ) otomatik olarak hesaplanabilir.

Tüm katılımcıların her iki gözünde SD-OKT (RS-3000 Advance, Nidek Co. Ltd, Aichi, Japan) cihazı ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve santral makular kalınlık (SMK) ölçümleri alındı. OKTA cihazı ile yüzeysel kapiller pleksustaki (YKP) ve derin kapiller pleksustaki (DKP) FAZ ve VD ölçümleri yapıldı. VD ölçümleri, optik disk başı ve makulanın renkli VD haritalarına dayalı olarak cihaz tarafından yapıldı (ETDRS tablosu) (TSNIT tablosu). Çalışmaya katılımcıların sadece sağ gözleri dahil edildi. Figür 1a ve 1b'de yüzeysel kapiller pleksus tabakasında FAZ ölçümünün cihaz tarafından hesaplanan görüntüsü ile Figür 2a ve 2b'de yüzeysel kapiller pleksus tabakası seviyesinde vasküler dansite renkli görüntüsü gözlenmektedir. Figür 3a & 3b ve 4a & 4b'de sırasıyla derin kapiller pleksus tabakası seviyesinde vasküler dansite renkli görüntüsü ile radial peripapiller kapiller pleksus (RPKP) seviyesinde peripapiller vasküler dansite renkli görüntüsü ve cihaz tarafından hesaplanan ölçümler mevcuttur.

Tüm olgulardan kan örnekleri 8 saatlik açlıktan sonra alındı. Katılımcılar diyabetik grup (Grup I) ve kontrol grubu (Grup II) olarak ikiye ayrıldı.

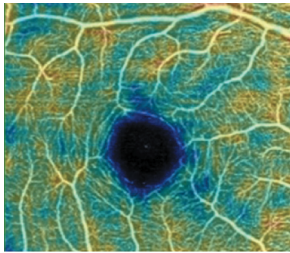
İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Hastaların yaşı, laboratuvar verileri ve cihaz ölçümlerinin sonuçları ortalama ± SD olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren kontrol ve hasta grubu değerleri bağımsız t testi ile; normal dağılım göstermeyen değerler ise Mann Whitney U testi ile kıyaslandı. İstatistiksel önemi için P-değeri <.05 olarak belirlendi.



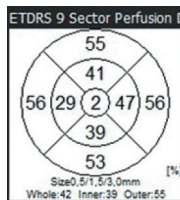
Figür 1a. Yüzeyel kapiller plexus tabakasında renkli FAZ görünüşü

FAZ Parameter	
Area[mm ²]	0.44
Perimeter[mm]	3.04
Circularity	0.59

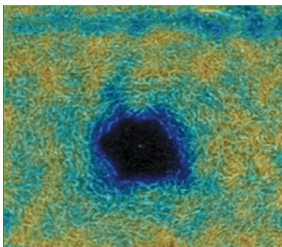
Figür 1b. OKTA cihazı tarafından FAZ alanı otomatik ölçümü



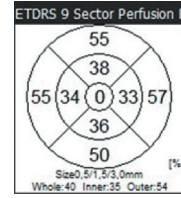
Figür 2a. Yüzeyel kapiller plexus tabakası seviyesinde vasküler dansite renkli görüntüsü



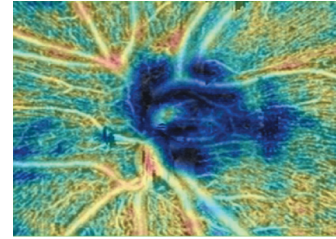
Figür 2b. Yüzeyel kapiller plexus tabakası vasküler dansite otomatik ölçümü



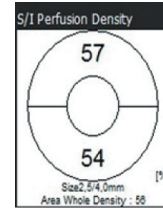
Figür 3a. Derin kapiller plexus tabakası seviyesinde vasküler dansite renkli görüntüsü



Figür 3b. Derin kapiller plexus tabakası vasküler dansite ölçümü



Figür 4a. RPKP seviyesinde peripapiller vasküler dansite renkli görüntüsü



Figür 4b. RPKP seviyesinde peripapiller vasküler dansite ölçümü

BULGULAR

Çalışmaya toplam 66 DM hastasının fundus muayenesine göre diyabetik retinopati gelişmemiş 66 gözü ile 54 kontrol olgusunun 54 gözü dahil edildi. Her iki grupta yaş ve cinsiyet dağılımı uyumluydu. DM ve kontrol grubunda EİGK ve GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi (= .960, = .375; sırasıyla). Katılımcıların klinik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Beklendiği üzere her iki grup arasında glukoz ve HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı (= .005, = .003; sırasıyla). OKT ölçümlerinde SMK ve RSLTK verileri arasında anlamlı farklılık mevcut değildi.

Olgularda FAZ ölçümleri Grup I'de Grup II'ye kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (= .044). YKP ve DKP tabakalarında ve radyal peripapiller kapiller plexus tabakalarında VD ölçümlerine bakıldığında Grup II'de Grup I'e kıyasla anlamlı yükseklik tespit edildi (< .0001, = .005, = .013; sırasıyla). Katılımcıların OKT ve OKTA ölçümleri kıyası Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Verileri

Parametreler	Grup I (n = 66)	Grup II (n = 54)	P
Yaş (yıl)	58.39 ± 9.06	56.89 ± 9.06	.676
Cinsiyet (K/E)	44/22	34/20	.675
EİDGK (snellen)	0.9	1.0	.960
GİB (mmHg puff)	15.2	14.8	.375
Glukoz (mg/dl)	163.85 ± 57.61	90.72 ± 8.13	.005
HbA1c (%)	7.84 ± 1.26	4.19 ± 0.89	.003

EİDBG: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, HbA1c: Hemogloblin A1c

Tablo 2. Katılımcıların OKT Ve OKTA Ölçümleri Kıyası

Parametreler	Grup I (n = 66)	Grup II (n = 54)	P
SMK (µm)	256.26 ± 26.79	261.57 ± 41.41	.039
RSLTK (µm)	101.12 ± 13.05	105.52 ± 12.57	.480
FAZ (mm ²)	0.35 ± 0.15	0.3 ± 0.13	.044
YKP VD (%)	34.41 ± 7.56	42.13 ± 2.96	<.0001
DKP VD (%)	37.33 ± 4.39	42.86 ± 10.31	.005
RPKP VD (%)	50.97 ± 7.27	54.65 ± 3.34	.013

SMK: Santral maküler kalınlık, RSLTK: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, FAZ: Foveal avasküler zon, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, VD: Vasküler dansite, DKP: Derin kapiller pleksus, RPKP: Radyal peripapiller kapiller pleksus

TARTIŞMA

Son zamanlarda OKTA tetkiki kısa çekim süresi, işlem sırasında boya maddesi kullanılmıyor oluşu, herhangi bir yan etkiye sebep olmaması ve retina ve optik diskte kaliteli görüntüler elde edilmesi sayesinde sıklıkla kullanılmaktadır.⁷ Farklı OKTA cihazlarında farklı tekniklerle ölçümler yapıldığından elde edilen verilerin standardize edilebilmesi maalesef mümkün değildir.^{8,9} Literatürü gözden geçirdiğimizde, RS-3000 Advance cihazı kullanılarak DR gelişmemiş DM hastalarında OKTA verilerinin henüz yayınlanmadığını gözlemledik.

FAZ, foveal bölgede damarlanmadan yoksun bir bölgedir. Bu bölge, altta yatan koroid dolaşımından difüzyonla beslenir. DR'de, FAZ'ın genişlemesi, içindeki kılcal damarların kaybindan kaynaklanmaktadır. Bu durumda hastalarda görme keskinliği etkilenebilir.¹⁰ Mikrovasküler değişiklikler ve maküler iskemi, DR'nin sonraki aşamalarında daha belirgindir.¹¹ Bu çalışmada DM hastalarında fundus muayene bulgularına göre DR gelişmemiş olmasına rağmen FAZ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Görme keskinliği düzeylerinde ise diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcut değildir. DM'li olguların yüzeysel,

derin retinal vasküler dansite değerleri ile RPKP vasküler dansite değerleri belirgin olarak düşüktür.

DM hastalarında sıklıkla gözlenen DR; hastalığın ilk dönemlerinde fundus bulguları mevcut olmasına rağmen asemptomatik seyredebilir. Bunun yanında retinal mikrovasküler yapıları erken dönemde tutmasına rağmen biyomikroskopik muayenede yapılan fundus incelemesinde hastalarda herhangi bir değişiklik saptanmayabilir.¹² DR'nin ana patolojik mekanizması mikrovasküler dolaşımdaki bozukluklar olarak kabul edilmekle birlikte; iltihaplanma ve retina nörodejenerasyonunun da DR'nin erken evrelerinde diyabetik retina hasarına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.¹³

Yapılmış çalışmalarda DR hastalarında OKTA ölçümleri ile değerli veriler elde edildiği görülmüştür.^{14,15} OKTA ölçümlerinin DR ilerlemesi ve DME gelişimi riskinin değerlendirilmesini geleneksel risk faktörlerinin ötesinde iyileştirdiğini destekleyen kanıtlar bulunmuştur.¹⁶ FAZ ölçümlerinin DR ilerleyen safhalarında daha yüksek saptandığı bilinmektedir.¹⁷ Bu çalışmada DR saptanmayan DM hastalarında kontrol grubuna oranla daha yüksek FAZ değerleri bulunmuştur. Dimitrova ve ark.¹⁸ yüzeysel ve derin tabakada vasküler dansite ölçümlerini tip 2 DM hastalarında çalışmamız ile uyumlu şekilde kontrol grubuna kıyasla düşük olarak saptamışlardır.¹⁸ Bu çalışmadan farklı olarak Furino ve ark.¹⁹ diyabetik olgularda vasküler dansite ölçümlerinin yalnızca yüzeysel kapiller pleksusta anlamlı şekilde düşük olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹ Yang ve ark.²⁰ beklenmedik şekilde oftalmoskopik DR saptanmayan diyabetik hastaların gözlerinde parafoveal bölgedeki derin vasküler tabakada önemli ölçüde artmış damar yoğunluğuna sahip olduğunu ortaya çıkarmışlardır ve bu bulguların gelecekte yapılacak başka çalışmalar ile onaylanması durumunda; DR'nin daha sonraki bir aşamasında, derin retinal vasküler tabakadaki vasküler yoğunluğun azalması, o tabakadaki intraretinal sıvının yeniden emiliminde bir azalmaya ve ikincil olarak intraretinal ödem oluşmasına neden olabilir şeklinde yorumlanabileceğini belirtmişlerdir.^{20,21}

Bu çalışmayı kısıtlayan bir takım faktörler mevcuttur. Birincisi, çalışmaya dahil edilen düşük hasta sayısıdır. İkinci olarak, makula kalınlığında ve diğer OKTA ölçümlerinde değişikliklere neden olabilecek hastaların anlık kan basıncı düzeyleri not edilmemiştir. Bunlara ek olarak çalışmaya emetrop olgular dahil edilmesine rağmen hastaların OKTA ölçümlerini etkileyebilecek bir faktör olan aksiyel uzunluk değerleri belirtilmemiştir.

Bu çalışmada DM hastalarının oftalmoloji kliniklerinde sıkça değerlendirildikleri muayene yöntemi olan

biyomikroskop ile fundus muayenesinin DR'nin çok erken evrelerinde retinal ve optik diskteki değişiklikleri saptamak açısından OKTA ölçümlerine göre yetersiz olabileceği saptanmıştır. Bu hastalarda OKTA ölçümlerinde farklılık saptanırken, görme keskinliğinin henüz etkilenmemiş olması erken dönemde bizlere tanı koymada kolaylık sağlayabilir. OKTA ölçümleri DM hastalarında erken dönemde mikrovasküler değişiklikleri ortaya koyarak hastaların tanı ve takibinde oldukça önemli bir metod haline gelmiştir. İlerleyen dönemlerde yapılacak yeni çalışmalarla DR için OKTA ölçümlerine göre yeni bir sınıflama belirlenmesi söz konusu olabilir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee of Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (Date: 08/10/2019 No: 33,216,249-604.01.02-E.48490).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.I.; Design – E.I. Supervision – E. I., T.U.; Resources – A.I.; Materials – A.I.; Data Collection and/or Processing – E.I., T.U., A.I., H.Y.; Analysis and/or Interpretation – E. I.; Literature Search – E.I.; Writing Manuscript – E.I.; Critical Review – E.I.

Conflict of Interest: The authors declared that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 08/10/2019 No:33,216,249-604.01.02-E.48490).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – E.I.; Tasarım – E.I.; Denetleme – E. I., T.U.; Kaynaklar – A.I.; Malzemeler – A.I.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.I., T.U., A.I., H.Y.; Analiz ve/veya Yorum – E. I.; Literatür Taraması – E. I.; Yazıyı Yazan – E. I.; Eleştirel İnceleme – E. I.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek alınmadığını beyan etmiştir.

REFERENCES

1. Weiss DM, Casten RJ, Leiby BE, et al. Effect of behavioral intervention on dilated fundus examination rates in older African American individuals with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(9):1005-1012. [Crossref]
2. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1375-1394. [Crossref]
3. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-564. [Crossref]
4. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):2353-2360. [Crossref]
5. Icel E, Icel A, Mertoglu C, et al. Serum SCUBE-1 levels in patients with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2020;40(4):859-865. [Crossref]
6. İçel E, Yılmaz H, Uçak T, Taşlı NG, Uğurlu A, Karakurt Y. Evaluation of the optic disc and macula in healthy children using optical coherence tomography angiography. *Turkish J Ophthalmol.* 2020;50(4):228-233. [Crossref]
7. 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;256(2):237-245. [Crossref]
8. Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(4):293-299. [Crossref]
9. Pilotto E, Frizziero L, Crepaldi A, et al. Repeatability and reproducibility of foveal avascular zone area measurement on normal eyes by different optical coherence tomography angiography instruments. *Ophthalmic Res.* 2018;59(4):206-211. [Crossref]
10. 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;123(11):2352-2367. [Crossref]
11. Wu L, Loaiza PF, Sauma J, Bogantes EH, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013;4(6):290-294. [Crossref]
12. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: A systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):7-14. [Crossref]
13. Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1816. [Crossref]
14. Tang FY, Ng DS, Lam A, et al. Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-10.
15. Tan B, Chua J, Lin E, et al. Quantitative microvascular analysis with wide-field optical coherence tomography angiography in eyes with diabetic retinopathy. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919469. [Crossref]
16. 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;126(12):1675-1684. [Crossref]
17. Kasumovic A, Matoc I, Avdagic N, et al. Optical coherence tomography angiography contributions in classification of

- nonproliferative diabetic retinopathy. *Acta Inform Medica*. 2020;28(2):103-107. [\[Crossref\]](#)
18. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):190-196. [\[Crossref\]](#)
19. Furino C, Montrone G, Cicinelli MV, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(6):1418-1423. [\[Crossref\]](#)
20. Yang JY, Wang Q, Yan YN, et al. Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(3):513-520. [\[Crossref\]](#)
21. Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular Edema: Review and new theory. *Retina*. 2016;36(10):1823-1842. [\[Crossref\]](#)