

Sağlıklı Yetişkin Bir Popülasyonda Koroid Vaskülarite İndeksi Ölçümlerinin Tekrarlanabilirliği ve Yeniden Üretilirliği

Emine TEMEL*, Nazife AŞIKGARİP*, Kemal ÖRNEK**

Öz

Amaç: Gelişmiş derinlik görüntüleme optik koherans tomografi kullanarak koroid vaskülarite indeksi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve yeniden üretilebilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli ileriye dönük, kesitsel bir çalışma yapıldı. Çalışmaya 80 sağlıklı katılımcının 80 gözü dahil edildi. Gelişmiş derinlik görüntüleme optik koherans tomografisi görüntülerinin ikileştirilmesi, Image-J yazılımı ile gerçekleştirildi. Tüm görüntüler iki farklı kişi tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Gözlemci-ici ve gözlemciler-arası tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik, sınıf-ici korelasyon katsayısı ile tanımlandı.

Bulgular: Ortalama yaş $49,5 \pm 9,7$ (25-67) yılı. 44 kadın ve 36 erkek vardı. Ortalama koroid vaskülarite indeksi 1. gözlemci tarafından $70,7 \pm 7,8$ ve 2. gözlemci tarafından $70,9 \pm 8,2$ olarak ölçüldü. Gözlemci-ici, sınıf-ici korelasyon katsayısı 1. gözlemci için 0,997 (güven aralığı %95, 0,995-0,998, $p < 0,001$) ve 2. gözlemci için 0,996 (güven aralığı %95, 0,995-0,997, $p < 0,001$) idi. Gözlemciler-arası yeniden üretilebilirlik açısından iki gözlemci arasında mükemmel bir uyum vardı. Gözlemciler-arası, sınıf-ici korelasyon katsayısı 0,988 idi (güven aralığı %95, 0,981-0,992, $p < 0,001$).

Sonuç: Gelişmiş derinlik görüntüleme optik koherans tomografisinin ikileştirilmesiyle yapılan koroid vaskülarite indeksi ölçümleri, gözlemciler arası ve gözlemci-ici yüksek tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Gelişmiş derinlik görüntüleme, Koroid vaskülarite indeksi, Optik koherans tomografi, Tekrarlanabilirlik, Yeniden üretilebilirlik

Repeatability and Reproducibility of Choroidal Vascularity Index Measurements in a Healthy Adult Population

Abstract

Objective: To evaluate the repeatability and reproducibility of choroidal vascularity index measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography.

Material and Method: A prospective, cross-sectional study was conducted at a single institution. Eighty eyes of 80 healthy participants were recruited. The binarization of the enhanced depth imaging optical coherence tomography images was performed with Image-J software. All images were assessed by 2 examiners independently. Inter-observer and intra-observer repeatability and reproducibility were described by the intraclass correlation coefficient.

Results: The mean age was 49.5 ± 9.7 years (range 25-67 years). There were 44 females and 36 males. Mean choroidal vascularity index was $70.7\% \pm 7.8$ (examiner 1) and $70.9\% \pm 8.2$ (examiner 2). Intra-observer intraclass correlation coefficient was 0.997 (confidence interval 95%, 0.995-0.998, $p < 0.001$) for examiner 1 and 0.996 (confidence interval 95%, 0.995-0.997, $p < 0.001$) for examiner 2. There was an excellent agreement between the 2 examiners for inter-observer reproducibility. Inter-observer intraclass correlation coefficient was 0.988 (95% confidence interval 0.981-0.992, $p < 0.001$).

Conclusion: Choroidal vascularity index measurements by binarization of enhanced depth imaging optical coherence tomography showed high intra- and inter-observer repeatability and reproducibility.

Keywords: Enhanced depth imaging, Choroidal vascularity index, Optical coherence tomography, Repeatability, Reproducibility

* Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü, Kırşehir

** Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırşehir

Yazışma Adresi: Emine Temel, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü, Kırşehir. e-posta: emine912@hotmail.com

Geliş Tarihi: 30.04.2021 Revize Tarihi: 10.05.2021 Kabul Tarihi: 18.05.2021

ORCID No: ET: 0000-0001-6302-9175, NA: 0000-0003-2402-2186, KÖ: 0000-0002-7745-1892

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: https://www.medicalnetwork.com.tr • https://www.mnoftalmoloji.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Temel E. Aşıkgarip N. Örnek K. Sağlıklı Yetişkin Bir Popülasyonda Koroid Vaskülarite İndeksi Ölçümlerinin Tekrarlanabilirliği ve Yeniden Üretilirliği. MN Oftalmoloji. 2022;29(1):32-36
	Copyright©: 2022 Temel ve ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Koroid, lamina fusca ve retina pigment epitelisi arasında bulunan damarlanması yoğun bir dokudur. Koriokapillaris (retinaya yakın ince damar yapıları), Sattler tabakası (küçük damarlardan oluşan orta tabaka), Haller tabakası (büyük damarlardan oluşan dış tabaka), melanositler, fibroblastlar ve elastik bağ dokusundan oluşur.^{1,2} Retinanın dış katmanlarına beslenme ve oksijen sağlanmasında önemli rol oynar.

Gelişmiş derinlik görüntüleme optik koherans tomografisi (EDİ-OKT), koroidin ayrıntılı görüntülenmesini sağlar.³ Sonunda ve ark.⁴ ilk olarak lümenal ve stromal alanları ayrı ayrı değerlendirmek için bir ikilileştirme tekniği uyguladılar ve “koroid vasküler oran” adı verilen niceliksel bir parametre türettiriler. Daha sonra Agrawal ve ark.⁵, subfoveal koroidin vaskülaritesini değerlendirmek için yeni bir terim olan koroid vaskülarite indeksini (KVİ) tanıttılar.

Koroid vaskülarite indeksi daha önce sağlıklı popülasyonda ayrıca diyabetik retinopati, santral seröz koryoretinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retinitis pigmentosa gibi çeşitli göz hastalıklarında ölçüldü.⁵⁻⁹ Koroidin ikilileştirme yöntemi ile değerlendirilmesinin, koryoretinal bozuklukların patofizyolojisinin, tanısının ve tedavisinin anlaşılmasına yardımcı olabileceği görülmektedir.

Bilindiği gibi tekrarlanabilirlik, aynı koşullar altında bir gözlemci için tutarlı ölçümler elde edebilme göstergesidir. Gözlemci-ici tekrarlanabilirlik, en yüksek ve en düşük ölçüm değerleri arasındaki farktır. Yeniden üretilebilirlik, bir cihaz iki farklı gözlemci tarafından kullanıldığında (gözlemciler-arası tekrarlanabilirlik) elde edilen tutarlı ölçümleri ifade eder. İki gözlemcinin sonuçları birbirine çok yakınsa, bu yüksek derecede bir gözlemciler-arası tekrarlanabilirlik olduğu anlamına gelir. Araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir parametre için yüksek tekrarlanabilirlik önemlidir.

Bugüne kadar, KVİ ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve yeniden üretilebilirliği ile ilgili yayınlanmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, EDİ-OKT görüntülerinin ikilileştirilmesi ile yetişkin bir popülasyonda KVİ ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini ve yeniden üretilebilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

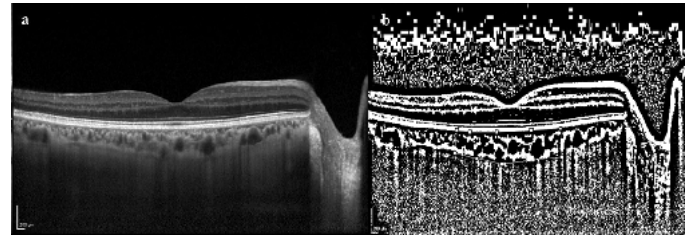
Gereç ve Yöntem

İleriye dönük ve kesitsel bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne

bağlı kalarak yapıldı ve Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylandı (2021-11/126). Verilerin toplanmasından önce, tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya herhangi bir göz hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan katılımcılar dahil edildi.

Spektral OKT'nin EDİ modu (yazılım sürümü 6.3.3.0, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) kullanıldı.³ Her kesit için 100 taramanın ortalaması alındı. Yüksek kaliteli görüntüler elde etmek için sinyal-gürültü oranını en üst düzeye çıkaran otomatik gerçek zamanlı ortalama modu kullanıldı. Hareket kusurlarını azaltmak, koroidin görünürlüğünü artırmak ve tüm taramalar boyunca sabit bir tarama alanı sağlamak için göz takibi, gelişmiş derinlikli görüntüleme ve izleme modları etkinleştirildi.

Tüm EDİ-OKT çekimleri, her seferinde aynı deneyimli teknisyen tarafından gerçekleştirildi. EDİ-OKT görüntülerinin ikilileştirilmesi Image-J yazılımı (Sürüm 1.50a; National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) ile gerçekleştirildi. Foveadan 1500 µm nazal ve 1500 µm temporal sınırlarında, 3000 µm genişliğinde bir alan seçildi. Koroid bölgesinin sınırları Image-J ROI Manager ile elle belirlendi. Görüntü Niblack otomatik yerel eşiği ile ayarlandı (Resim 1). Seçilen koroid bloğunun toplam alanı, lümen alanı ve stromal alanı hesaplandı. KVİ, lümen alanı ile seçilen koroid bloğunun toplam alanı arasındaki oran olarak hesaplandı.



Resim 1a: Sağlıklı bir katılımcı gözünün gelişmiş derinlikli görüntüleme -optik koherans tomografi görüntüsü. **b:** Beyaz bir çizgi ile belirlenmiş koroid alanının Image-J kullanılarak dönüştürülmüş ikili görüntüsü. Koroid alanı fovea merkezinden 1500 µm nazal ve 1500 µm temporal sınırlarda yaklaşık 3000 µm genişlikte ölçüldü.

İki gözlemci ET (Gözlemci 1) ve NA (Gözlemci 2) tüm ölçümleri 2 farklı seansta gerçekleştirdi. Gözlemciler hem önceki ölçümlerine hem de birbirlerine kördü.

Gözlemciler-arası ve gözlemci-ici ölçümler arasındaki uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 80 sağlıklı katılımcının 80 gözü dahil edildi. Ortalama yaş $49,5 \pm 9,7$ (25-67) yılı. Katılımcıların 44'ü kadın, 36'sı erkekti. Ortalama aksiyel uzunluk $23,92 \pm 0,81$ mm (23,02-24,81) idi. Ortalama göz içi basıncı (GİB) $14,4 \pm 0,9$ mmHg ve ortalama sferik eşdeğer $-0,56 \pm 1,19$ dioptri (D) idi. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Koroid vaskülerite indeksi ölçümü için gözlemciler-arası tekrarlanabilirlik değerlendirildiğinde, mükemmel bir uyum olduğu görüldü (Tablo 2). Ortalama KVİ, 1. gözlemci için $70,7 \pm 7,8$ ve 2. gözlemci için $70,9 \pm 8,2$ idi. Gözlemciler-arası SKK 0,988 idi (%95 güven aralığı (GA) 0,981-0,992, $p < .001$).

Gözlemci-içi tekrarlanabilirlik değerlendirildiğinde, KVİ ölçümlerinin her iki gözlemci için yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olduğu bulundu (Tablo 2). Gözlemci-içi SKK, gözlemci 1 için 0,997 (GA% 95, 0,995-0,998, $p < 0,001$) ve gözlemci 2 için 0,996 (GA %95, 0,995-0,997, $p < 0,001$) idi.

Toplam koroid alanı, stromal alan ve lümen alanı için gözlemciler-arası yeniden üretilebilirlik değerlendirildiğinde mükemmel bir uyum vardı (Tablo 2).

Tablo 1: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Yaş	
Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	$49,5 \pm 9,7$ (25-67)
Cinsiyet	
Erkek/Kadın	36/44
Aksiyel uzunluk, mm	
Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	$23,92 \pm 0,81$ (23,02-24,81)
Göz içi basıncı (mmHg)	
Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	$14,4 \pm 1,9$ (13-16)
Sferik eşdeğer	
Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	$-0,56 \pm 1,19$ (+0,50-1,25)

Tablo 2: Tüm ölçümlerin tekrarlanabilirliği ve yeniden üretilebilirliği

	Cronbach'ın alfa katsayısı	Sınıf içi korelasyon katsayısı	%95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Seçilen koroid bloğunun toplam alanı				
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 1	0,998	0,998	0,997	0,999
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 2	0,998	0,998	0,997	0,999
Yeniden üretilebilirlik				
Gözlemci 1 - Gözlemci 2	0,998	0,998	0,997	0,999
Lümen alanı				
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 1	0,997	0,997	0,995	0,998
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 2	0,996	0,996	0,995	0,997
Yeniden üretilebilirlik				
Gözlemci 1 - Gözlemci 2	0,994	9,994	0,990	0,996
Stroma alanı				
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 1	0,996	0,996	0,995	0,997
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 2	0,997	0,997	0,995	0,998
Yeniden üretilebilirlik				
Gözlemci 1 - Gözlemci 2	0,998	0,998	0,997	0,999
Koroid vasküler indeksi				
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 1	0,997	0,997	0,995	0,998
Tekrarlanabilirlik				
Gözlemci 2	0,996	0,996	0,995	0,997
Yeniden üretilebilirlik				
Gözlemci 1 - Gözlemci 2	0,988	0,988	0,981	0,992

Tartışma

Bu çalışmada, EDİ-OKT görüntülerinin ikileştirilmesi kullanılarak, KVİ ölçümlerinin gözlemciler arası ve gözlemci içi tekrarlanabilirliğini ve yeniden üretilebilirliğini değerlendirdik. Çalışmamızın sonuçlarına göre, gözlemciler arası ve gözlemci içi tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlikte mükemmel bir uyum olduğu ortaya çıktı.

Genişletilmiş derinlikli görüntüleme-OKT'nin kullanılmaya başlanmasından bu yana, koroidin görüntülenmesi araştırmacıların oldukça ilgisini çekti ve EDİ-OKT kullanılan çalışmaların sayısı hızla arttı. Böylece koroidin değerlendirilmesi için hem sağlıklı popülasyonda hem de hasta gruplarda kullanılabilecek çeşitli parametreler önerildi. Koroid kalınlığı, vasküler tabaka kalınlığı ve koroid hacmi daha öncesinde çalışılmıştı.^{10,11} Pek çok çalışmada, farklı göz hastalıklarında ve sistemik hastalıklarda koroid kalınlığı değişiklikleri gösterilmesine ve günümüzde bu ölçüm değerinin tanı ve takip için bir klinik biyobelirteç olarak kullanılıyor olmasına rağmen, koroid kalınlığı ölçümlerinde dikkatleri çeken bir tutarsızlık bulunmaktadır. Bu durum, koroid kalınlığının artması veya azalmasıyla koroidteki hangi yapıların ilgili olduğu ve koroidi değerlendirmek için daha güvenilir bir belirteç olup olmadığı sorularını akla getirmektedir.

Bu düşüncelerden hareketle, Agrawal ve ark.⁵ subfoveal koroidin vaskülaritesini değerlendirmek için "KVİ" olarak adlandırdıkları, yeni bir optik koherens tomografi tabanlı belirteç tanıttılar. Ancak sağlıklı bireylerde, KVİ'nin normatif değerlerini belirlemek için az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{12,13}

Esteban-Ortega ve arkadaşları.¹⁴ elle yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliğini değerlendirdi. Elde edilen sonuçlara göre, OKT ile koroid kalınlığının elle yapılan ölçümleri arasında iyi bir uyum olduğu gösterildi. Karaca ve ark.¹⁵, EDİ-OKT kullanılarak koroid kalınlığı ölçümünün gözlemci-içi ve gözlemciler-arası tekrarlanabilirliğini değerlendirdi ve EDİ-OKT ile elde edilen koroid kalınlığı ölçümlerinin sağlıklı denekler için iyi bir tekrarlanabilirlik gösterdiğini gözlemledi.

Gözlemci-içi ve gözlemciler-arası tekrarlanabilirliğin önemli olduğunu düşünüyoruz çünkü KVİ, koroid vasküler sistemini niceliksel olarak ölçmek ve değerlendirmek için kullanılabilecek yeni bir araçtır ve bu yeni parametre, koroid araştırmalarında hem normal hem de hastalıklı koşullarda yeni bakış açıları da sağlayabilir. Bilebildiğimiz kadarıyla bu çalışma, EDİ-OKT görüntülerinin ikileştirilmesi kullanılarak KVİ, toplam koroid alanı, lümen alanı ve stromal alan ölçümleri açısından gözlemciler-arası tutarlılığı değerlendiren ilk çalışmadır.

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, Ersöz ve ark.¹⁶ subfoveal OKT taramalarında merkezlenmiş ve merkezden uzaklaştırılmış KVİ ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini değerlendirdi. Sonuçlarına göre, aynı fovea altı bölgenin merkezlenmiş ve merkezden uzaklaştırılmış OKT taramalarından elde edilen KVİ ölçümleri arasında orta düzeyde bir uyum vardı. Yazarlar, koroid vaskülariteyi değerlendiren çalışmaların tüm taramalarda aynı OKT ışın yönü kullanılarak standardize edilmesi gerektiğini öne sürdüler.

Image-J ile KVİ ölçülürken, koroid bölgesinin segmentasyonundan sonra düşük yansıtıcılıklı damar lümeni yüksek yansıtıcılıklı stroma dokusundan ayırt edilir. Sonuçlar, OKT teknolojisi (tarama derinliği, tarama çözünürlüğü ve görüntü kontrastı) gibi çeşitli etmenlere ve koroid kalınlığı, retina pigment epitelinin pigmentasyonu gibi göze ait özelliklere bağlıdır. Bu nedenle, tüm bu parametreler aynı zamanda KVİ ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini de etkileyebilir. Çalışmamızda iki gözlemci arasında koroidin yapısal parametrelerindeki değişkenliğin varlığı değerlendirildi. Sonuçlara göre, EDİ-OKT görüntülerinin ikileştirilmesiyle elde edilen tüm ölçümler, gözlemci-içi ve gözlemciler-arası yüksek tekrarlanabilirlik gösterdi.

Bu çalışma, gözlemcilerin normal olmayan koroid dokusundaki performanslarını yansıtmayabilecek sağlıklı koroidlerle sınırlıydı. Bu nedenle sonuçlar, sağlıklı katılımcılarından oluşmayan, hasta gruplarına genellenemez. Daha büyük örneklem, sonuçları doğrulamaya ve farklı alt gruplardaki KVİ ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Farklı özelliklere sahip olabilecek diğer OKT cihazlarıyla karşılaştırmalar da yararlı olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışma sağlıklı bir yetişkin popülasyonunda KVİ, toplam koroid alanı, lümen alanı ve stroma alanı ölçümlerinin, gözlemci-içi ve gözlemciler-arası yüksek bir tekrarlanabilirlik gösterdiğini kanıtlamaktadır. Yine de, özellikle koroid değişiklikleriyle ilişkili göze ait hastalıkları veya sistemik hastalıkları olan bireylerde daha büyük örneklemlemlerle daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: ET: Fikir, kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makalenin yazımı, eleştirel inceleme. NA: Fikir, kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makalenin yazımı, eleştirel inceleme. KÖ: Fikir, kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Hayreh SS. Segmental Nature of the Choroidal Vasculature. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(11):631-48.
 2. Nickla DL, Wallman J. The Multifunctional Choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-68.
 3. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
 4. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Luminal and Stromal Areas of Choroid Determined by Binarization Method of Optical Coherence Tomographic Images. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):1123-31.e1.
 5. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, et al. Choroidal Vascularity Index as a Measure of Vascular Status of the Choroid: Measurements in Healthy Eyes from a Population-based Study. *Sci Rep*. 2016;6:21090.
 6. Tan KA, Laude A, Yip V, et al. Choroidal Vascularity Index-A Novel Optical Coherence Tomography Parameter for Disease Monitoring in Diabetes Mellitus? *Acta Ophthalmol*. 2016;94(7):612-6.
 7. Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, et al. Choroidal Vascularity Index in Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(9):1646-51.
 8. Wei X, Ting DSW, Ng WY, et al. Choroidal Vascularity Index: A Novel Optical Coherence Tomography Based Parameter in Patients with Exudative Age-related Macular Degeneration. *Retina*. 2017;37(6):1120-5.
 9. Tan R, Agrawal R, Taduru S, et al. Choroidal Vascularity Index in Retinitis Pigmentosa: An OCT Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(3):191-7.
 10. Branchini LA, Adhi M, Regatieri CV, et al. Analysis of Choroidal Morphologic Features and Vasculature in Healthy Eyes using Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1901-8.
 11. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Choroidal Structure in Normal Eyes and after Photodynamic Therapy Determined by Binarization of Optical Coherence Tomographic Images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3893-9.
 12. Oh J, Baik DJ, Ahn J. Inter-relationship Between Retinal and Choroidal Vasculatures using Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(1):48-57.
 13. Ruiz-Medrano J, Ruiz-Moreno JM, Goud A, et al. Age-related Changes in Choroidal Vascular Density of Healthy Subjects based on Image Binarization of Swept-source Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2018;38(3):508-15.
 14. Esteban-Ortega MM, Steiner M, García-Lozano I, et al. Reproducibility of Manual Choroidal Thickness Measurements using Optical Coherence Tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2020;95(8):379-85.
 15. Karaca EE, Özdek Ş, Yalçın NG, et al. Reproducibility of Choroidal Thickness Measurements in Healthy Turkish Subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(2):202-8.
 16. Ersoz MG, Kesim FC, Karslıoğlu MZ, et al. Repeatability of Choroidal Vascularity Index Measurements Using Directional Optical Coherence Tomography Images. *Retina*. 2021;41(8):1723-9.
-