

BÖLÜM 2

DIYABETİK RETİNOPATİ

Şerife Gülhan KONUK¹

PREVALANS VE İNSİDANS

Diyabetes mellitus (DM), dünya genelini etkileyen pek çok komplikasyona yol açan önemli sağlık problemlerinden biridir. En sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati (DR); çalışan toplumda yani 20-74 yaş arasında görme kaybının en sık sebebidir (1).

DR prevalansı ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Ancak çalışmanın yapıldığı toplumun gelişmişlik seviyesinin ve sosyokültürel düzeyinin farklı olması oranları etkilemekte ve aynı ülkede bile birbirinden farklı sonuçların raporlanmasına neden olmaktadır (2-4). Yau ve ark. (5) 22896 DM hasta sayısı ile global bir meta-analiz çalışması yapmış ve DR prevalansını %34.6 olarak raporlamıştır. Ülkemizde ise 14 merkezin katılımı ile gerçekleşen 2362 hastanın dahil edildiği çalışmada ise prevalans benzer şekilde %30.5 olarak bildirilmiştir (6).

DR insidansına baktığımızda ise Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında özellikle tip 1 DM hastalarının insidansının yıllar içinde arttığı görülmüştür. 4 yılın sonunda insidans %59.0 iken, 10 yıl sonunda %89.3, 25 yılın sonunda ise %97 olarak raporlanmıştır (7-9). Bu oranlar diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabet Tipi

WESDR çalışmasına göre 30 yaş altı erken başlangıçlı ve 30 yaş üstü geç başlangıçlı hastalardan oluşan iki grup incelenmiş. 20 yılın sonunda erken başlangıçlı hastalarda proliferatif DR oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Geç başlangıçlı grupta ise insülin kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre ileri evre DR gelişim oranı daha yüksek olarak raporlanmış (7-10).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. gulhan3855@hotmail.com

Diyabetin Süresi

Özellikle tip 1 DM hastalarında glisemik kontrol sağlansa bile hastalık süresi, diğer bütün faktörlerden bağımsız olarak DR gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Tanı süresi 10 yıldan az olan tip 1 DM hastalarında progresyon %21.1 iken, 20 yıldan fazla olan hastalarda bu oran %76.3'e yükseldiği bildirilmiştir (5).

Hiperglisemi

Hem tip 1 hem de tip 2 DM hastalarında glisemik kontrol ile ($HbA_{1c} < 7$) DR oluşumunda ve progresyonunda azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11). Hatta metabolik hafıza ile sıkı kontrol altında olan hastalarda kontrol ortadan kalksa bile, koruyucu etkisi azalarak devam etmektedir. Ancak hastalarda hızlı HbA_{1c} düşürülmesi (%2'den fazla) önerilmemektedir. Hipoglisemiye yol açarak DR'de progresyona yol açmaktadır (12). Benzer etki bariatrik cerrahi ile hızlı glisemik kontrol sağlanmasında da görüldüğü bildirilmiştir.

Hamilelik ve Puberte

Puberte, DR progresyonunda önemli risk faktörlerinden biridir. Bu durum seks hormonları, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve büyüme hormonlarında meydana gelen artışa bağlanmıştır (13).

Hamilelik sürecinde ise değişen hormonal seviyeler ve immün sistem ile birlikte özellikle tip 1 DM hastalarında hızlı progresyon görülmektedir. Ancak bu ilerleme geçicidir ve doğum sonrasında gerileme görülmektedir (14).

Genetik Faktörler

İyi bir glisemik kontrol sağlansa bile bazı hastalarda DR'de progresyon görülürken, bazı hastalar da ise uzun süreli kötü giden kontrole rağmen ileri evre DR gelişmemektedir. Bu durum bireysel genetik farklılığa bağlanmaktadır (15). Genetikle ilgili sorumlu bazı genomlar bulunmuştur ancak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipertansiyon

Hipertansiyon DR oluşumunda risk faktörleri arasındadır. Hipertansiyon sıkı kontrolü ile risk azaltılabilir (11,16).

Dislipidemi ve obezite

Düşük dansiteli lipoprotein ve trigliserit seviyelerinin yükselmesi DR riskini artırmaktadır (17).

Obezite de ise diyabet tipine göre riskin değiştiği görülmüş. Tip 1 DM hastalarında vücut kitle indeksi ve bel kalça oranının artmasıyla DR riskinin arttığı ra-

porlanmışken, tip 2 DM hastalarında ise yapılan çalışmada obezite ile DR riskinin daha az olduğu raporlanmıştır (18,19).

Diğer risk faktörleri

Diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalığın DR gelişimi ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür (20,21). Ayrıca sigara ve D vitamin eksikliği de risk faktörleri arasındadır.

Diyabetik retinopati patogenezi

DM'de oluşan hiperglisemiye sekonder ilk olarak damarlarda dilatasyon ve kan akışı değişiklikleri oluşur. Diğer bir bulgu ise kapiller duvarında bulunan perisitlerin kaybıdır. Perisitler, kılcal damarlara yapısal destek sağlamaktan sorumlu olan yapılardır. Perisit kaybı ile kılcal damar duvarında bölgesel olarak genişleme meydana gelir ve mikroanevrizmalar oluşur (22). Perisit kaybına ek olarak, endotel hücrelerinde apoptoz ve bazal membranın kalınlaşması oluşur (23). Ayrıca, belirgin perisit ve endotelial hücre kaybı, kılcal damarlarda tıkanıklık ve iskemi ile sonuçlanır. Retinal iskemi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) aktivasyonu yoluyla vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artışına yol açar (24). İskemiye bağlı arter ve venler arasında shunt damarların oluşumu ile intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA) oluşur. Ayrıca daha ileri evrelerde ise retinal neovaskülarizasyon oluşumu meydana gelir.

DR patogenezinde kronik düşük dereceli inflamasyonun majör bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Adhezyon moleküllerinin aracılık ettiği lökosit-endotelial yapışması, diyabette lökostatik ile ilişkilendirilmiştir (25,26). Diyabetik hastalarda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), IL-8 ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinler önemli ölçüde rol oynar. Yapılan çalışmalarda sitokin artışları ile DR'nin şiddeti arasında korelasyon bulunmuştur (27,28). Ayrıca monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 α) gibi çeşitli kemokinlerde de artış oluşarak inflamasyon artışı görülür (29).

Patogenezi özetleyecek olursak; DR oluşumundan sorumlu metabolik yollar polyol yolu, ileri glikasyon son ürünleri yolu, heksamin yolu ve protein kinaz C yoludur. Kan glikoz seviyelerinde meydana gelen artış ile birlikte bu metabolik yollar aktive olur. Oksidatif denge bozulur ve oksidatif stres oluşur. Mitokondrideki apoptozu aktive eder ve nörovasküler disfonksiyon ile sonuçlanır. Diğer yandan oksidatif stres inflamasyona yol açan sitokinlerin artışına yol açarak hipoksi ve VEGF artışı ile sonuçlanır. Sonuç olarak DR ve komplikasyonları oluşur.

Diyabetik retinopati sınıflandırması

DR sınıflaması The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışmasına göre klinik ve fundus görüntüleri değerlendirilerek nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olarak ikiye ayrılmaktadır.

Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

Fundus fotoğrafı ve kliniğine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif NPDR'de mikroanevrizmalar ve nokta leke hemorajiler mevcuttur. Orta NPDR'de ise ek olarak venöz boncuklanma, lipit ve lipoprotein içeren makrofajların iç ve dış plexiform tabakada yol açtığı birikinti olan sert eksüda ve retina sinir lifi tabakasında meydana gelen aksonal iskemiyeye bağlı oluşan yumuşak eksüda görülür.

Ciddi NPDR de ise bulgular daha ağırdır ve proliferatif DR'ye ilerleme riski yüksektir. Hastalığın prognozu 4:2:1 kuralı ile belirlenir. Bu kurala göre 4 kadranda ciddi mikroanevrizma ve mikrohemoraji, 2 kadranda venöz boncuklanma, 1 kadranda ise İRMA mevcudiyetine göre risk belirlenir.

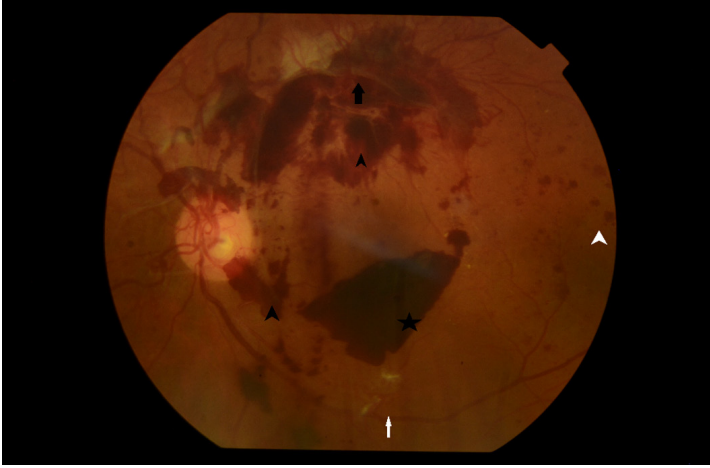
NPDR hastalarında görme kaybına yol açan en önemli faktörler; hastalarda oluşan diyabetik makular iskemi ve diyabetik makular ödemdir (DMÖ) (30).

DMÖ, kan retina bariyerinin bozulması sonrasında santral retinada sıvı toplanmasıdır. ETDRS çalışmasına göre tanımlanan klinik anlamlı makular ödem tanımına baktığımızda; makula santrali 500 mikron çevresinde retinal kalınlaşma olması veya makula santrali 500 mikron içerisinde eksüda mevcudiyeti ile birlikte kalınlaşmanın 500 mikronun dışında olması veya makula santrale 1500 mikron mesafede, 1500 mikron veya daha fazla retinal kalınlaşma olması olarak kabul edilmektedir.

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

PDR, nonproliferatif DR bulgularına ek olarak fibrovasküler proliferasyon ve yeni damar oluşumu ile seyreder. Retinopati bulgularının ağırlaşması, hipoksik retinal alanların artması ile VEGF'de artışa neden olur. Sonucunda optik diskte, retinada ve ön segmentte neovaskülarizasyon oluşumu görülür. Optik disk başından bir disk mesafeye kadar oluşan neovaskülarizasyonlar optik disk neovaskülarizasyonu (NVD), optik diskten uzakta oluşan neovaskülarizasyonlar ise retinal neovaskülarizasyonlar (NVE) olarak adlandırılır. Oluşan yeni damarlar iç limitan tabakayı geçerek vitreye uzanmaktadır ve perisit açısından fakir olduğundan frajil yapıya sahiptir. Kanamaya meyilli olan bu damarlarda meydana gelen hasar ile intraretinal, preretinal veya vitreus içine kanamalar oluşabilmektedir (Şekil 1).

Görülen diğer bir komplikasyon ise fibrovasküler dokunun kontrakte olması ile traksiyonel retina dekolmanı ve vitreus hemorajisinin oluşmasıdır (31).



Resim 1. Fundus fotoğrafı. Beyaz ok başı; nokta leke hemoraji, siyah ok başı; intraretinal hemoraji, beyaz ok; sert eksüda. siyah ok; fibrovasküler proliferasyon, yıldız; preretinal hemoraji.

Dişabetik retinopati ve makulopatide tanı yöntemleri

DRP ve makulopatide tanı yöntemlerinin doğru zaman ve endikasyon ile kullanılması ile tedavimizi düzenleyerek iyi bir görsel prognoz elde edebiliriz. İlk olarak ayrıntılı öykü ve muayenenin yapılması çok önemlidir.

Fundus Fotoğrafı

Fundus fotoğrafı hem klinik bulguların kaydedilmesinde, hem de takipte kullanılmaktadır. Standart fundus fotoğrafı tek çekimde 35-50 derecelik alan içerirken, teknolojinin artmasıyla 200 derecelik alanı gösteren geniş aç sistemleri geliştirilmiştir (32). Yapay zeka programlarında gelişmesi ile tanı ve progresyonda fundus fotoğraflarının spesifite ve sensitivitesinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (33).

Florescin anjiyografi (FA)

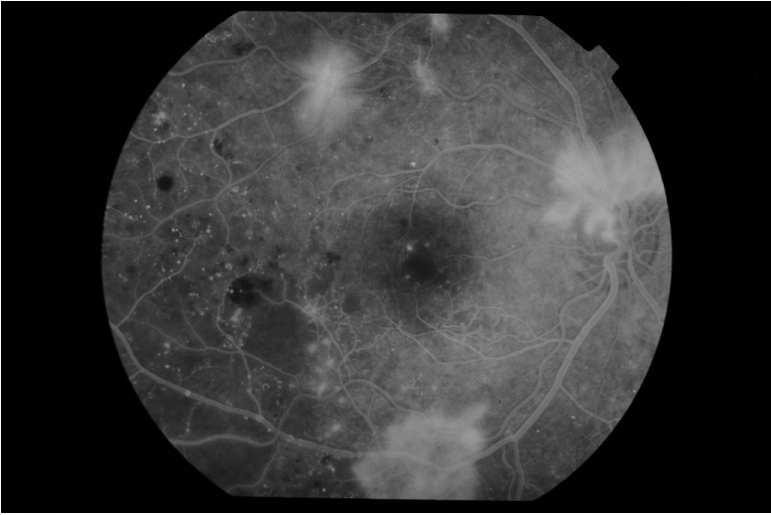
Girişimsel bir işlem olan florescin anjiyografi (FA); retinal damarlarda meydana gelen patolojileri gösteren günümüzde yaygın olarak kullanılan altın standart tanı yöntemidir.

FA ile mikroanevrizmalar, damarlarda meydana gelen sızıntılar, neovaskülarizasyon alanları ve iskemi gelişen alanlar tespit edilir (Şekil 2). Ayrıca DMÖ 'de meydana gelen sızıntının şekli ve lokalizasyonu, foveal avaskür zonda oluşan düzensizlikler ve genişlemeler tespit edilir.

FA'da son yıllarda geniş görüntüleme veren anjiyografi çeşitleri çıkmıştır. Price ve ark. (34) bu sayede DR bulgularının %10-25 arasında daha iyi tespit edildiğini

bildirmiştir. Ancak geniş açılı anjiyografinin artefakta ve distorsiyona yol açması ve çözünürlüğünün düşük olması gibi dezavantajları olduğu için geliştirilmesi gerekmektedir.

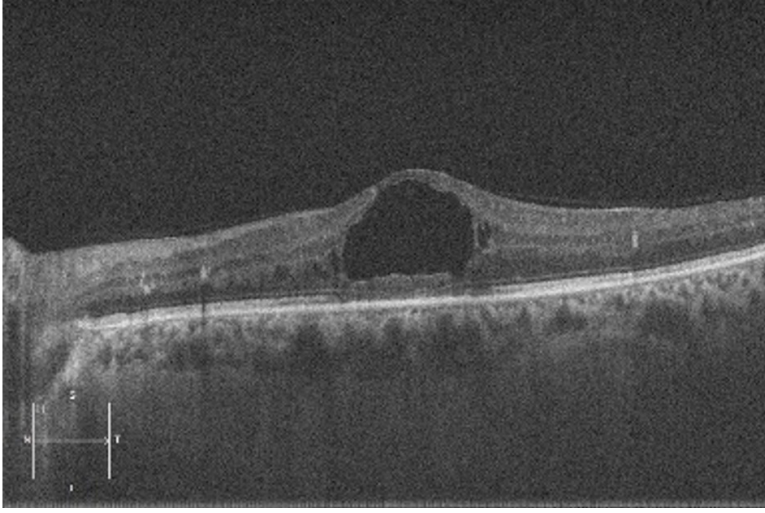
İntravenöz uygulanan floresein karaciğer ve böbrekten metabolize edilir ve idrar yolu ile atılır. Gebeliğin ilk trimesterinde ve floresein allerjisi olanlarda kullanımı kontrendikedir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan ve gebeliğin ikinci, üçüncü trimesterinde olanlar için ise rölatif kontrendikedir. Yan etki olarak bulantı, kusma, döküntü, ciltte sararma gibi hafif yan etkiler görülebilir. Nadir olarak da bronkovasküler spazm, anafaksi ve ölüm gibi çok ciddi yan etkileri görülebilir.



Şekil 2. Floresein anjiyografi

Optik koherens tomografi (OKT)

DR tanı, tedavi ve görsel prognozu hakkında bize bilgi veren temassız, tekrarlanabilir, hızlı ve invaziv olmayan tanı yöntemidir. Retinanın histolojik kesitlerine yakın, gerçek zamanlı yüksek çözünürlüklü görüntü imkanı sağlamaktadır (35). OKT ile retinal ve koroidal kalınlık ölçümü yapılabilmektedir. DMÖ'nün çeşidi, retinanın hangi tabakasını ne oranda etkilediği tespit edilebilmektedir (Şekil 3). Bu sayede hastaların tedavi ihtiyaçları ve tedavi prognozu hakkında yorum yapılabilmektedir.



Şekil 3. Optik koherens tomografi, makular ödem

Optik koherens tomografi anjiyografi

Retinal ve koroidal damarların görüntülenmesine izin veren invaziv olmayan yeni tanı yöntemidir. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A) ile yüzeyel ve derin pleksus hakkında bilgi elde edilir. Ardışık çekilen OKT görüntüleri sayesinde damar içerisindeki eritrositin hareketi algılanmakta ve görüntüler yeniden yapılandırılarak 3 boyutlu görüntü elde edilmektedir (36). OKT-A ile mikrovaküler patolojiler görülmekte, hangi katmanda etkilenme olduğu değerlendirilebilmektedir. Kontrastlı madde gerektirmemesi ve tekrar edilebilmesi avantajları arasındadır. Ancak FA'dan farklı olarak bütün mikroanevrizmaları göstermez ve damar bütünlüğünün bozulup sızdırması hakkında bize bilgi vermez. Ayrıca tarama alanı küçük olduğu için perifer retina hakkında bilgi vermez.

Tedavi yöntemleri

DR'de erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. Bu sayede görme kaybı önlenirken, traksiyonel retina dekolmanı ve vitreus hemorajisine sekonder uygulanan cerrahi ihtiyacı da azalır.

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü tedavisi

PDR ve DMÖ oluşumunda önemli rol oynayan, iskemik retina hücrelerinden salgılanan VEGF tedavide temel basamak haline gelmiştir.

DR tedavisi için klinik deneylerde test edilen anti-VEGF ilaçlar; pegaptanib ve VEGF'ün bütün izomerlerini inhibe eden ranizumab, bevasizumab ve aflibersepten oluşmaktadır.

Çalışmada klinik olarak anlamlı DMÖ'lü hastalarda, lazer monoterapisi ile intravitreal ranibizumab karşılaştırılmış. Ranibizumabın kullanıldığı grupta en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki artışın daha fazla olduğu gösterilmiş (37). VISTA ve VIVID çalışmasında ise DMÖ mevcut olan hastalarda intravitreal afliberceptin standart lazer tedavisine göre daha iyi görsel sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (38). Ranizumab, bevasizumab ve afliberseptin etkinliklerinin benzer olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur. Ancak DRCR.net Protokol T çalışmasında, başlangıçta orta veya daha kötü görme keskinliği kaybı olan hastaların tedavisinde görme keskinliğini iyileştirmede aflibercept'in ranibizumab ve bevacizumab'dan üstün olduğunu göstermiştir (39).

Bununla birlikte, anti-VEGF tedavisinin sınırlamaları ve yan etkileri de büyük endişe kaynağıdır. Anti-VEGF ajanlarının yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle, etkinliği sağlamak için aylık veya iki ayda bir enjeksiyon gerektirir. İntravitreal enjeksiyonun görülen en önemli komplikasyonu endoftalmidir.

Masrafın oldukça yüksek olması ve hastaların uyumunun az olması, klinik uygulamada anti-VEGF ilaçlarının kullanımını da sınırlamaktadır. Ayrıca, VEGF retinada nöroprotektif bir rol oynayabilirken, yüksek doz anti-VEGF ilaçlarının kullanımı dikkatli bir değerlendirme gerektirir (40).

Intravitreal steroid tedavisi

Düşük dereceli kronik enflamasyon DR patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen dirençli DMÖ vakalarında, çoklu sitokin salgılanmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde DMÖ tedavisi için triamsinolon asetonid, deksametazon (DEX) intravitreal implant ve fluosinolon asetonid (FA) intravitreal implantı (Tab) kullanılmaktadır.

Intravitreal triamsinolonun etkinliğinin araştırıldığı DRCR Protokol I çalışmasında, 24 haftalık ziyaret boyunca DMÖ hastalarda görme keskinliğinin iyileştiği ve merkezi retina kalınlığını azaldığı gösterilmiştir (41). 24 haftadan sonra göz içi basıncında yükselme ve katarakta bağlı triamsinolon'un etkinlinin azaldığı raporlanmıştır. DMÖ tedavisi için intravitreal triamsinolon psödo-fakik gözlerde kullanılması önerilmektedir.

Dexametazon intravitreal implant ile vitreusa yavaş salınımlı steroid uygulanmaktadır. Bu sistem sayesinde, uzun süreli ilaca maruz kalma ve enjeksiyon sıklığında önemli ölçüde azalma oluşur. Böylece daha iyi hasta uyumu elde edilir. DEX implant grupları plasebo grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış ve merkezi retina kalınlığında azalma görülmüştür. Ancak yan etki olarak hastaların %60'ından fazlasında katarakt gelişimi ve glokom bildirilmiştir (42).

Lazer tedavisi

Lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF tedavisi ortaya çıkmadan önce hem DMÖ hem de PDR tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktaydı. Üç yıllık ETDRS çalışmasında fokal/grid maküler lazer tedavisinin makula ödeminin etkili bir şekilde hafiflettiği ve orta derecede görme kaybı riskini %50 azalttığı gösterilmiştir (43). Panretinal fotokoagülasyon (PRP), PDR tedavisinde de kullanılması önerilmektedir ve özellikle vitreus kanaması gibi yüksek riskli komplikasyonları olan vakalarda ciddi görme kaybı riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (44).

Ancak lazer tedavisine bağlı kalıcı retinal hasarına bağlı periferik görüş daralır. Ayrıca hafif merkezi görme kaybı ve gece görüşünde azalma gibi yan etkiler görülür (45). DMÖ hastalarında anti-VEGF tedavisi ana rol oynamasına rağmen, ek tedavi fokal lazerin kullanımı, tek başına anti-VEGF tedavisi ile karşılaştırıldığında, anti-VEGF enjeksiyonlarının sıklığını önemli ölçüde azaltmaktadır (46).

Günümüzde lazerin yan etkilerini azaltmak için yeni lazer çeşitleri geliştirilmiştir. Desen tarama lazeri (PASCAL) ile lazerin daha hassas kontrolü ve tedavi süresinin azalması sağlanmıştır. Bu sayede lazer kaynaklı retina hasarı azalır (47). Eşik altı mikro darbe diyot lazeri (D-MPL) ile ikincil hasarı en aza indirilmeye çalışılmıştır (48).

Cerrahi yöntem-pars plana vitrektomi

Ortam opasitesinin ortaya çıkması ve görmeyi tehdit eden traksiyonlar cerrahi endikasyonunu oluşturmaktadır. Yeni cerrahi aletlerinin kullanıma girmesiyle beraber cerrahi ile güzel anatomik başarılar elde edilmektedir. Ancak anatominin düzeltilmesi her zaman görme seviyesinde artış ile sonuçlanmamaktadır. Makula tutulumu uzun süre devam eden hastalarda prognoz kötü seyretmektedir.

SONUÇ

DR dünya genelini etkileyen görme kaybına yol açan bir hastalıktır. Bazen kontrol altında olan diyabette bile retinopati gelişebilmektedir. Maliyetlerinin yüksek olması, hasta uyumunun gerekmesi tedaviyi zorlaştırmaktadır. DR'nin patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve tedavinin düzenlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-136. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
2. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99:64-68.
3. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, et al. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010(4):251-265. doi:10.3109/09286586.2010.498661.
4. Hautala N, Hannula V, Palosaari T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes since childhood: the Oulu cohort study of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):749-752.
5. 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;35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909.
6. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü ve ark. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005; 47: 164-174.
7. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is Less Than 30 Years. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(4):520-526. doi:10.1001/archophth.1984.01040030398010
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(9):1217-1228.
9. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-1868.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(4):527-532.
11. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association*. 2007;298(8):902-916. doi: 10.1001/jama.298.8.902.
12. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(7):874-886. doi: 10.1001/archophth.116.7.874.
13. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, et al. Study Group of Diabetes in Childhood. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Complications*. 2004;18(3):160-164. doi: 10.1016/S1056-8727(03)00073-4.
14. Egan AM, McVicker L, Heerey A, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:310239. doi: 10.1155/2015/310239.
15. Patel S, Chen H, Tinkham NH, et al. Genetic susceptibility of diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2008;8(4):257-262. doi: 10.1007/s11892-008-0046-6.
16. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-163. doi: 10.1007/s001250051594.
17. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*. 2003;26(2):349-354. doi: 10.2337/diacare.26.2.349.
18. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, et al. EURODIAB Prospective Complications Study. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes*

- Care. 2001;24(2):284-289. doi: 10.2337/diacare.24.2.284.
19. Lu J, Hou X, Zhang L, et al. Association between body mass index and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015;52(4):701-708.
 20. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al. Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology.* 2013;120(3):574-582.
 21. Lee WJ, Sobrin L, Lee MJ, et al. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in a population-based study in Korea (KNHANES V-2, 3). *Investigative Ophthalmology & Visual Science Invest.* 2014;55(10):6547-6553.
 22. Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, et al. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2008;10:53-63.
 23. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: Mechanisms and consequences. *Current Medicinal Chemistry Curr.* 2013;20:3218-3225.
 24. 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. doi: 10.2337/db14-0016.
 25. Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science Invest.* 2000;41:1153-1158.
 26. Chibber R, Ben-Mahmud BM, Coppini D, et al. Activity of the glycosylating enzyme, core 2 GlcNAc (beta1,6) transferase, is higher in polymorphonuclear leukocytes from diabetic patients compared with age-matched control subjects: Relevance to capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2000;49:1724-1730.
 27. Boss JD, Singh PK, Pandya HK, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science Invest.* 2017;58:5594-5603. doi: 10.1167/iovs.17-21973.
 28. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia Medica.* 2011;53:44-50.
 29. Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn. Journal of Ophthalmology.* 2011;55:256-263. doi: 10.1007/s10384-011-0004-8.
 30. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2019;242(3):123-162. doi: 10.1159/000502041.
 31. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision.* 2015;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
 32. Aiello LP, Odia I, Glassman AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Standard 7-Field Imaging With Ultrawide-Field Imaging for Determining Severity of Diabetic Retinopathy. *The Journal of the American Medical Association.* 2019;137(1):65-73.
 33. Raman R, Srinivasan S, Virmani S, et al. Fundus photograph-based deep learning algorithms in detecting diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2019;33(1):97-109. doi: 10.1038/s41433-018-0269-y.
 34. Price LD, Au S, Chong NV. Optomap ultrawide field imaging identifies additional retinal abnormalities in patients with diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology.* 2015;9:527-531. doi: 10.2147/OPHT.S79448.
 35. Yalcın G, Özdek Ş, Aksakal FNB. Diyabetik makula ödeminde kistoid maküler dejenerasyon tanımı: OCT tabanlı tek merkezli çalışma. *Turkish Journal of Ophthalmology.* 2019; 49(6): 315-322.
 36. Falavarjani KG, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions. *Journal of Current Ophthalmology.* 2017;29(1):1-4. doi: 10.1016/j.joco.2017.02.005.
 37. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The restore study: Ranibizumab monotherapy

- or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-625.
38. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the vista and vivid studies. *Ophthalmology*. 2016;123:2376-2385. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
 39. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2015;314:2137-2146.
 40. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S, et al. Targeted deletion of vegfa in adult mice induces vision loss. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122:4213-4217. doi: 10.1172/JCI65157.
 41. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.
 42. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914.
 43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology*. 1987;94:761-774.
 44. Diabetic Retinopathy Study Research Group Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85:82-106.
 45. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: A literature review. *Retina*. 2007;27:816-824.
 46. Distefano LN, Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, et al. Combination of anti-VEGF and laser photocoagulation for diabetic macular edema: A review. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:2407-2037. doi: 10.1155/2017/2407037.
 47. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006;26:370-376. doi: 10.1097/00006982-200603000-00024.
 48. Vujosevic S, Martini F, Convento E, et al. Subthreshold laser therapy for diabetic macular edema: metabolic and safety issues. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;20:3267-3271.