



Akreditasi PB IDI-4 SKP

Retinopati Diabetes

Elvira, Ernes Erlyana Suryawijaya
RSU Kabupaten Kerinci, Jambi, Indonesia

ABSTRAK

Retinopati diabetes (RD) merupakan kelainan retina pada pasien diabetes melitus dan menjadi penyebab utama kebutaan pada usia produktif di negara Barat. Kejadian RD pada populasi diabetes meningkat seiring durasi penyakit. Selain pengendalian gula darah, tindakan invasif berupa fotokoagulasi laser, injeksi anti-VEGF, atau tindakan bedah, mungkin diperlukan sesuai derajat keparahan RD. Skrining pada pasien DM diperlukan agar mendapat penanganan yang cepat dan tepat. Artikel ini membahas patofisiologi dan tatalaksana retinopati diabetes.

Kata kunci: Diabetes melitus, kebutaan, retinopati diabetes

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a retinal disorder in patients with diabetes mellitus and one of the leading causes blindness in Western world, particularly among working-age individuals. The incidence of DR was increased along with the duration of disease. Along with blood sugar control, invasive procedures such as laser photocoagulation, anti-VEGF injection, or surgery may be needed. Eye screening in diabetic patient is needed to provide prompt treatment. The pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy will be discussed. **Elvira, Ernes Erlyana Suryawijaya. Diabetic Retinopathy**

Keywords: Blindness, diabetes mellitus, diabetic retinopathy

PENDAHULUAN

Retinopati diabetes (RD) merupakan kelainan retina pada pasien diabetes melitus.¹ RD dapat diklasifikasikan berdasarkan keadaan klinis. RD nonproliferasif ditandai dengan perubahan vaskularisasi intraretina, sedangkan pada RD proliferasif ditemukan neovaskularisasi akibat iskemi.² Angka kejadian RD pada semua populasi diabetes meningkat seiring durasi penyakit dan usia pasien.² RD jarang terjadi pada anak usia kurang dari 10 tahun, namun risiko meningkat setelah usia pubertas.² *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) melaporkan 99% pasien DM tipe 1 dan 60% pasien DM tipe 2 akan mengalami retinopati diabetes dalam 20 tahun.² RD proliferasif terjadi pada 50% pasien DM tipe 1 dalam 15 tahun.³

Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013 menemukan sekitar 6,9% penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun menderita

DM dan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta mencatat persentase komplikasi kedua terbanyak setelah neuropati adalah retinopati diabetes.⁴

PATOFISIOLOGI

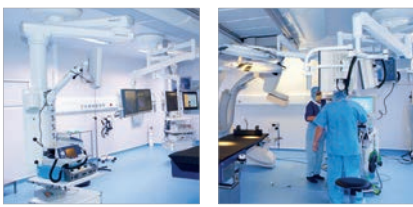
Retina merupakan bagian dari sistem saraf pusat, dengan karakter *blood-retinal barrier* (BRB) yang menyerupai karakter *blood-brain barrier* (BBB). Retina terdiri atas 10 lapisan berbeda. Melalui lapisan-lapisan retina, pembuluh darah memberi nutrisi dan oksigen, dan dapat dibagi menjadi lapisan mikrovaskuler superfisial (arteriol dan venul), lapisan kapiler medial, dan lapisan kapiler dalam.⁵

Mekanisme terjadinya penyakit mikrovaskuler diabetes masih belum jelas, namun keadaan hiperglikemia jangka lama dapat mengubah fisiologi dan biokimia, sehingga terjadi kerusakan endotelial.² Hiperglikemia dan

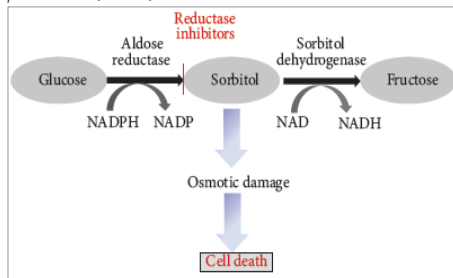
faktor genetik berkaitan dengan patofisiologi retinopati diabetes. Terdapat beberapa mekanisme yang diduga berperan pada kerusakan mikrovaskuler dan retinopati diabetes, antara lain: *polyol pathway*, glikasi non-enzimatik, aktivasi protein kinase C (PKC), faktor genetik, inflamasi, dan stres oksidasi.⁵

■ *Polyol Pathway:*

Aldose reductase mereduksi glukosa menjadi sorbitol dengan kofaktor *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Kemudian sorbitol diubah menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehydrogenase* (SDH).⁶ Sorbitol bersifat hidrofilik dan tidak dapat berdifusi ke dalam membran sel, sehingga terjadi akumulasi yang menyebabkan kerusakan osmotik endotel pembuluh darah retina, kehilangan perisit, dan penebalan membran *basement*.⁵ Fruktosa berikatan dengan fosfat menjadi *fructose-3-phosphate* dan kemudian dipecah menjadi *3-deoxyglucosone*, yang nantinya

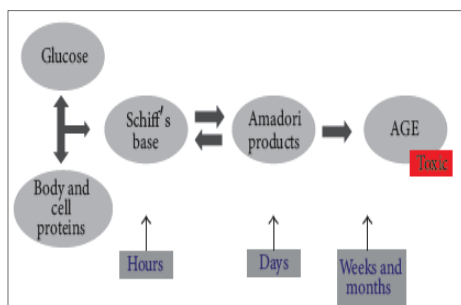


dibentuk menjadi *advanced glycation end products* (AGEs).⁷



Gambar 1. Polyol pathway⁶

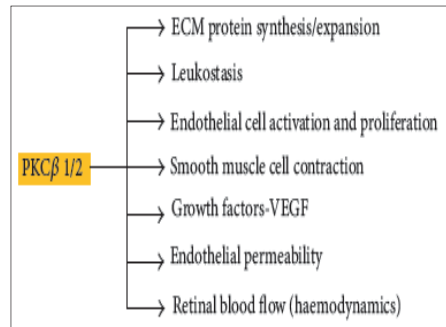
■ **Advanced glycation end products (AGEs):**
AGE merupakan protein atau lemak yang dihasilkan dari reaksi glikasi non-enzimatis dan oksidasi setelah terpapar gula aldose.⁷ Produk awal reaksi non-enzimatis adalah *schiff base*, yang kemudian spontan berubah menjadi *Amadori product*. Proses glikasi protein dan lemak menyebabkan perubahan molekuler yang menghasilkan AGE. AGE ditemukan di pembuluh darah retina dengan kadar serum berkorelasi dengan derajat keparahan retinopati. AGE dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel seperti RAGE, galectin-3, CD36, dan reseptor makrofag.⁸ AGE memodifikasi hormon, sitokin, dan matriks ekstraseluler, sehingga terjadi kerusakan vaskuler. Selain itu, AGE juga menghambat sintesis DNA, meningkatkan mRNA VEGF, meningkatkan NF-κB di endotelium vaskuler, dan memicu apoptosis perisit retina.⁵



Gambar 2. Formasi *advanced glycation endproducts* (AGEs).⁶

■ **Aktivasi Protein Kinase C (PKC) Pathway:**
PKC merupakan serine kinase yang berperan dalam transduksi hormonal, neuronal, dan stimulus *growth factor*. Keadaan hiperglikemia meningkatkan sintesis *diacylglycerol* (DAG), yang merupakan aktivator PKC. PKC β1/2 berperan penting dalam proses terjadinya retinopati diabetes.⁶ Aktivasi PKC berperan dalam kejadian komplikasi diabetes, seperti: perubahan aliran darah, mengatur sintesis protein matriks ekstraseluler, permeabilitas

pembuluh darah, angiogenesis, sel pertumbuhan, dan *enzymatic activity alteration* (MAPK). Selain itu, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di jaringan retina juga ikut meningkat, memicu terjadinya edema makula dan retinopati proliferasi.⁸



Gambar 3. Regulasi proses patofisiologi retinopati diabetes⁶

■ **Faktor Genetik:**

Gen *aldo-keto reductase family 1 member B1* (AKR1B1) berkaitan dengan komplikasi mikrovaskuler termasuk retinopati.⁵

■ **Inflamasi:**

Hiperglikemia merupakan keadaan pro-inflamasi, meningkatkan sintesis nitrit oksida (iNOS), leukotrien, dan *cyclooxygenase-2* (COX-2).⁵ Respons inflamasi memperburuk proses inflamasi pada *pathway* lainnya melalui sitokin, adhesi molekul, sinyal VEGF, reseptor AGE, dan perubahan regulasi *nitric oxide*. Beberapa obat anti-inflamasi seperti *intravitreal triamcinolone acetonide* (IVTA) dan obat anti-inflamasi non-steroid dilaporkan dapat menurunkan aktivasi VEGF, menormalisasi permeabilitas endotel, menurunkan apoptosis dan leukostasis, dan meningkatkan tajam penglihatan.⁶ Anti-TNF α dalam proses penelitian fase III untuk menurunkan ketebalan makula.⁶

■ **Stres Oksidasi:**

Salah satu faktor penyebab retinopati diabetes adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dan eliminasi *reactive oxygen species* (ROS). Pada fisiologi normal, ROS membantu tubuh untuk merusak mikroorganisme asing yang dapat merusak sel. Akan tetapi, kadar ROS tinggi dapat merusak sel melalui peroksidase lipid, modifikasi DNA, destruksi protein, dan kerusakan mitokondria.⁵ ROS mengaktifkan *poly-(ADP-ribose)-polymerase* (PARP). PARP menghambat *glyceraldehyde phosphate dehydrogenase* (GAPDH), sehingga terjadi akumulasi metabolit glikolitik. Metabolit ini

kemudian mengaktifkan AGE, PKC, *polyol*, dan *hexosamine pathway*, sehingga memperburuk keadaan retinopati.^{6,9}

KLASIFIKASI DAN MANIFESTASI KLINIS

Pada RD terjadi penurunan secara perlahan tajam penglihatan tanpa disertai mata merah. Gangguan tajam penglihatan dapat dikaitkan dengan keadaan kebocoran kapiler, oklusi kapiler, dan neovaskularisasi.¹

RD dapat dikelompokkan berdasarkan keadaan klinis, yaitu retinopati diabetes nonproliferasi dan retinopati diabetes proliferasi. Pada retinopati diabetes nonproliferasi terdapat derajat ringan, sedang, dan berat (AAO).²

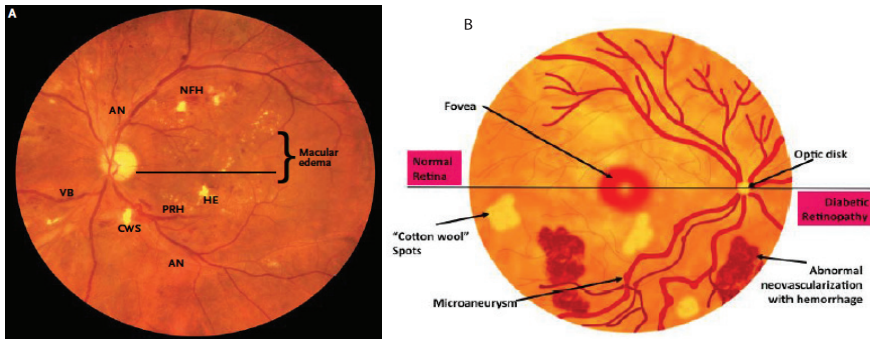
Tabel. Derajat keparahan retinopati diabetes menurut *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.¹⁰

Derajat Penyakit	Temuan melalui <i>Dilated Ophthalmoscopy</i>
Tanpa retinopati	Tidak ditemukan kelainan
RD nonproliferasi ringan	Minimal satu mikroaneurisma
RD nonproliferasi sedang	Perdarahan dan/atau mikroaneurisma, <i>soft exudate</i> , <i>venous beading</i> , <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> (IRMA)
RD nonproliferasi berat	Ditemukan beberapa keadaan berikut: <i>rule 4:2:1</i> Lebih dari 20 perdarahan intraretina di masing-masing 4 kuadran, <i>Venous beading</i> di 2 kuadran atau lebih <i>Intraretinal microvascular abnormalities</i> (IRMA) yang nyata di 1 kuadran atau lebih tanpa tanda proliferasi
Retinopati diabetes proliferasi awal	Neovaskularisasi
Retinopati diabetes risiko tinggi	Neovaskularisasi pada diskus optikus (NVD) dengan atau tanpa perdarahan vitreous/perdarahan pre-retinal; perdarahan vitreus dan/atau perdarahan pre-retinal yang diikuti pembuluh darah baru, bisa di diskus (NVD) atau di tempat lain dengan ukuran ≥ ¼ diameter diskus (NVE)

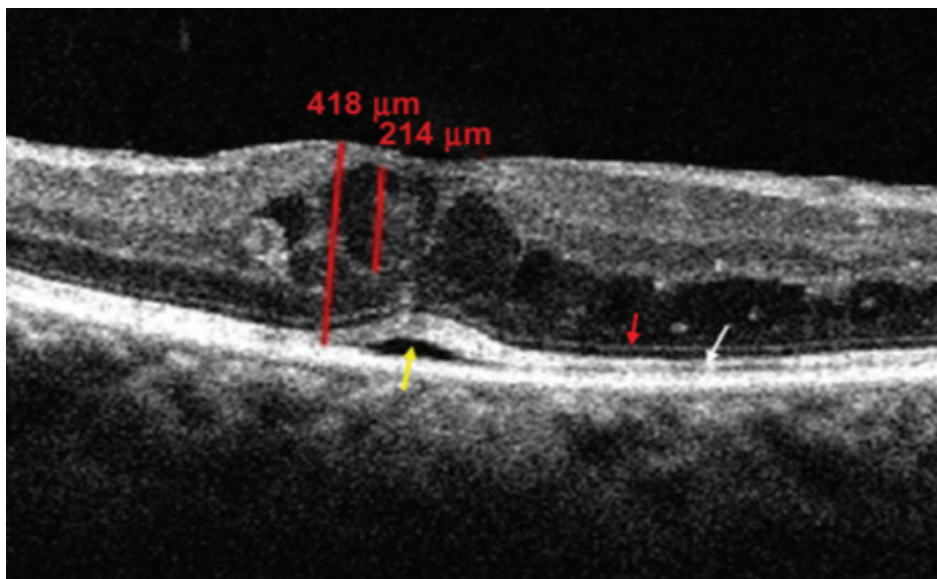
Iskemi progresif pada RD proliferasi dapat menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru, yang pada pemeriksaan akan terlihat kebocoran fluoresin dan serum protein. Pembuluh darah baru lebih rapuh dan rentan perdarahan, tajam penglihatan akan hilang mendadak jika terjadi perdarahan vitreus.³

Edema Makula Diabetes

Edema retina yang mengenai area foveola dapat menyebabkan gangguan tajam penglihatan. Patofisiologi edema makula diabetes masih belum diketahui dan



Gambar 4. (A) Foto fundus retinopati diabetes. AN (arteriolar narrowing), NFH (nerve fiber hemorrhage), VB (venous beading), CWS (cotton wool spot), HE (hard exudate), PRH (pre-retinal hemorrhage).¹¹ (B) Perbandingan retina normal dan retinopati diabetes.⁵



Gambar 5. OCT scan. Membran limitan eksterna (panah merah) dan inner segment/outer segment (panah putih) terlihat utuh dengan ablasi neurosensornal minimal (panah kuning).¹³

dipengaruhi banyak faktor.¹¹ Edema fokal atau difus diduga akibat pecahnya BRB, sehingga terjadi kebocoran cairan dan plasma ke lapisan retina.³ Akumulasi cairan intraretina (ekstrasel dan intrasel) atau rongga subretina dapat menyebabkan ablasi retina.¹²

Edema makula diabetes dapat dinilai menggunakan slit-lamp dan optical coherence tomography (OCT). Lokasi penebalan retina terutama fovea sentral, lokasi eksudat, dan cystoid macular edema (CME) penting dinilai saat pemeriksaan RD. Fluoresein angiografi dapat membantu menilai BRB dengan melihat adanya kebocoran kapiler.²

Manifestasi edema makula diabetes dapat fokal dan difus, dengan atau tanpa eksudat. Pada pemeriksaan fluoresein angiografi (FA), edema makula diabetes fokal ditandai dengan adanya area kebocoran fluoresein fokal

dari kapiler (mikroaneurisma) dan biasanya berkaitan dengan *hard exudate*. Resorpsi cairan ekstrasvaskuler lebih cepat daripada lipid, sehingga terjadi deposit *yellow-to-white lipid* di lapisan pleksiform luar dan dalam.² Edema makula diabetes difus ditandai dengan kebocoran kapiler dan kerusakan BRB yang luas, sering ditemukan akumulasi sistoid pada perifoveal makula (*cystoid macular edema*).²

Makula pada pasien retinopati diabetes dapat mengalami edema atau disebut *clinically significant macular edema* (CSME) bila pada makula ditemukan keadaan sebagai berikut:²

- Penebalan retina pada 500 μm area sentral makula
- Hard exudate pada 500 μm area sentral jika berkaitan dengan penebalan retina
- Area penebalan lebih luas dari 1 diskus jika lokasi 1 diameter diskus makula sentral

TATALAKSANA

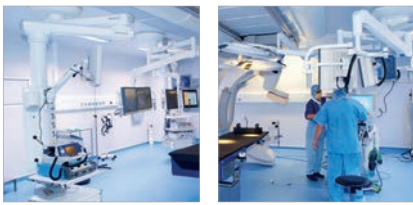
Tatalaksana utama RD adalah pengendalian gula darah, hipertensi sistemik, dan hiperkolesterolemia.³ RD nonproliferaif ringan-sedang tidak membutuhkan terapi, namun observasi dilakukan setiap tahun dan dilakukan pengendalian gula darah. Pada RD nonproliferaif berat perlu pemantauan per 6 bulan untuk mendeteksi tanda-tanda progresivitas menjadi proliferaif.¹⁰ Pada edema makula tanpa manifestasi klinis yang signifikan dilakukan observasi tanpa tindakan laser. CSME membutuhkan tindakan laser fokal atau difus, injeksi intravitreal *triamcinolone* atau injeksi intravitreal anti-VEGF.³

RD proliferaif diberi tindakan laser *cito*.¹⁰ *Pan-retinal photocoagulation* (PRP) untuk regresi pembuluh darah baru sehingga menurunkan angka kebutaan. Vitrektomi dilakukan pada perdarahan vitreus dan traksi vitreoretina. Intravitreal anti-VEGF preoperatif dapat menurunkan kejadian perdarahan berulang dan memperbaiki tajam penglihatan post-operasi.³

Fotokoagulasi Laser

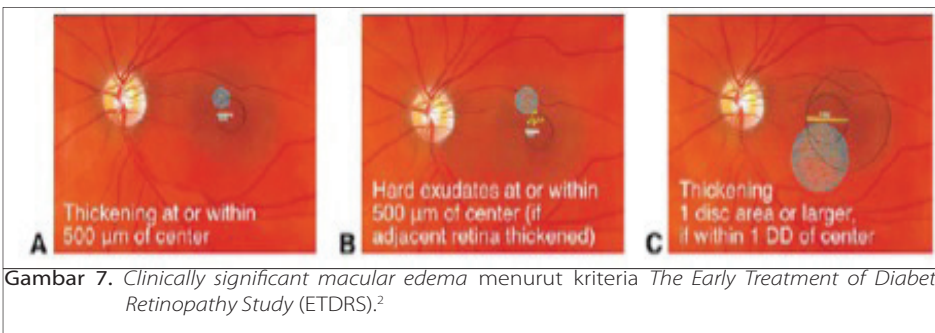
Terapi laser biasanya untuk retinopati diabetes nonproliferaif disertai CSME dan retinopati diabetes proliferaif. Tujuan laser fotokoagulasi adalah mencegah kebocoran mikroaneurisma dan menghambat ekstrasvasi cairan ke makula.¹⁴ Penggunaan laser fotokoagulasi pada CSME menunjukkan perbaikan hasil dengan sisa gangguan tajam penglihatan sedang (*moderate visual loss, MVL*) antara pemeriksaan awal dan pemeriksaan lanjutan. MVL adalah pengandangan sudut visual, dari 20/20 menjadi 20/40 atau 20/100 dari 20/50, perbaikan 15 atau lebih huruf pada ETDRS *chart*, atau perbaikan lebih dari 3 baris pada *Snellen chart*. Terapi laser dapat ditunda setelah edema makula teratasi.^{2,10} Terapi laser disertai injeksi intravitreal secara signifikan memperbaiki tajam penglihatan dan penurunan ketebalan makula (anatomi) dibandingkan terapi laser dalam 6-24 bulan.¹⁵

Fotokoagulasi laser panretinal (PRP) pada retinopati diabetes proliferaif bertujuan untuk regresi neovaskuler. PRP merusak area iskemi retina dan meningkatkan tekanan oksigen mata. Area iskemi pada mata dapat memproduksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), sehingga progresif merusak retina. Terapi PRP dapat satu atau beberapa



<p>Tipe 1</p> <p>Kebocoran fokal atau multifokal pada FA dan dapat ditentukan sumber edema eksudat pada OCT (disebabkan oleh mikroaneurisma)</p>	
<p>Tipe 2</p> <p>Kebocoran kapiler non-fokal pada FA, tidak dapat ditentukan sumber kebocoran yang menyebabkan edema eksudat pada OCT</p>	
<p>Tipe 3</p> <p>Iskemi perifer atau makula pada FA (gambar di menit ke-3 dan ke-5) berkaitan dengan edema fokal atau non-fokal pada OCT</p>	
<p>Tipe 4</p> <p>Edema atrofi. Edema retina, tidak ada sel Muller (pseudo-septum) atau kerusakan lapisan integritas horizontal.</p>	

Gambar 6. Pemeriksaan retina menggunakan fluorosein angiografi dan OCT. Derajat CSME berdasarkan etiologi.¹⁴



Gambar 7. Clinically significant macular edema menurut kriteria The Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).²

sesi, menggunakan laser Argon hijau atau biru membakar sebanyak 1200 atau lebih dari 500 µm dipisahkan satu dengan lainnya dengan jarak satu setengah lebar luka bakar. Efek samping scatter PRP yaitu penurunan tajam penglihatan malam hari, perubahan penglihatan warna, sensitivitas cahaya, tajam penglihatan perifer, dan dilatasi pupil.²

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF)

VEGF berperan dalam proses retinopati diabetes, sehingga menjadi salah satu target terapi terutama neovaskularisasi. Anti-VEGF yang tersedia saat ini ranibizumab, bevacizumab, pegatanib, dan aflibercept.²

Terapi anti-angiogenik menggunakan anti-VEGF dapat memperbaiki tajam penglihatan

pasien edema makula diabetes. Aflibercept memperbaiki tajam penglihatan dan anatomi lebih baik dari pada ranibizumab.¹⁶ Ranibizumab merupakan fragmen *humanized monoclonal antibody against* semua isoform VEGF, bermanfaat sebagai terapi *choroidal neovascularization* pada *age-related macular edema*.¹⁷ Bevacizumab merupakan *humanized monoclonal IgG antibody* yang berikatan dan menghambat semua isoform VEGF dan telah dipatenkan untuk terapi karsinoma kolorektal, namun secara *off label* digunakan dalam terapi oftalmologi.¹⁷ Pegatanib merupakan *28-base ribonucleic acid aptamer* yang berikatan dan menghambat kerja VEGF ekstraseluler, terutama asam amino 165 (VEGF165).¹⁷ Aflibercept (VEGF *Trap-Eye*) merupakan *115-kDa recombinant fusion protein* yang berikatan dengan reseptor VEGF 1 dan 2.¹⁷

Kortikosteroid

Triamsinolon asetonid intravitreal bermanfaat untuk edema makula diabetes refrakter.² Penelitian RIDE/IRISE melaporkan pada pasien yang mendapat injeksi 0,3 mg ranibizumab setiap bulan selama 2 tahun, ketebalan foveal sentral masih lebih dari 250 µm dan tajam penglihatan terbaik 20/40.¹⁸ Implan intravitreal deksametason 0,7 mg (DEX *implant*) telah disetujui FDA sebagai terapi edema makula diabetes dan *fluocinolone acetonide* (FAC) intravitreal telah disetujui FDA sebagai terapi edema makula diabetes yang sebelumnya telah mendapat terapi kortikosteroid dan klinis tekanan intraokular tidak meningkat.¹⁸ Kortikosteroid dapat meningkatkan tekanan intraokular dan katarak.¹⁸

Vitrektomi Pars Plana

Vitrektomi pars plana dapat menjadi pilihan terapi pada ablasio hialoid posterior terutama jika terbukti ada traksi posterior hialoid dan edema makula diabetes difusa.²

Indikasi vitrektomi pada RD dengan komplikasi:²

- Perdarahan vitreus menetap lebih dari 1 – 6 bulan
- Ablasio retina traksi atau mengancam makula
- Ablasio retina traksi dan regmatogenosa
- Edema makula diabetes difus yang berkaitan dengan traksi hialoid posterior
- Perdarahan vitreus berulang meskipun telah dilakukan PRP
- Neovaskularisasi segmen anterior



■ Perdarahan premakula subhialoid

FOLLOW UP DAN PROGNOSIS

Kejadian retinopati dalam 5 tahun sejak diagnosis diabetes tipe 1 sangat jarang, namun retinopati pada diabetes tipe 2 sangat bervariasi.¹⁹ Pengendalian gula darah dan pemeriksaan mata berkala sesuai derajat retinopati diabetes dapat mencegah kebutaan.¹⁹

Pada penelitian *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) pada 3.711 pasien RD, PRP dapat menurunkan risiko kebutaan sampai kurang dari 2% jika dilakukan pada derajat keparahan yang tepat (RD

nonproliferasi berat dan RD proliferasi) dan terapi laser fokal pada kasus makula edema dapat menurunkan angka kebutaan sampai 50%.¹⁹ *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS) menyimpulkan bahwa terapi vitrektomi dini pada kasus RD proliferasi pasien DM tipe 1 dapat mempertahankan tajam penglihatan pasien; 2 tahun setelah operasi, 36% pasien vitrektomi dini dan 12% pasien vitrektomi terlambat memiliki tajam penglihatan 20/40 atau lebih baik.¹⁹

SIMPULAN

Retinopati diabetes (RD) merupakan kelainan retina pada pasien diabetes melitus.¹ Pada funduskopi dapat ditemukan mikroaneurisma,

perdarahan intraretina, *venous beading*, atau neovaskularisasi. Pemeriksaan penunjang *optical coherence tomography* dapat membantu identifikasi dan memantau perubahan struktur retina dan edema makula. Angiografi fluorescein dapat mengidentifikasi pembuluh darah abnormal. Iskemi memperburuk prognosis edema makula. Tatalaksana utama pencegahan progresivitas RD adalah pengendalian gula darah, hipertensi sistemik dan hiperkolesterolemia. Terapi mata berdasarkan lokasi dan derajat keparahan retinopati. Skrining dan *follow up* rutin pada pasien DM berperan penting dalam mempertahankan tajam penglihatan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ilyas S. Ilmu penyakit mata. 3rd Ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
2. American Academy of Ophthalmology. Retina and vitreous in basic and clinical science course. 2015-2016.
3. Riordan-Eva P, Cunningham ET. Vaughan & Asbury's general ophthalmology. 18th ed. New York: Mc Graw Hill; 2011.
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia. Waspada diabetes. Jakarta; 2014.
5. Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology*. 2017;24(4):229-41.
6. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560.
7. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res*. 2007;2007:61038.
8. Cen S, Hsu Y, Lin Y, Huang YC, Chen CJ, Lin WD, et al. Current concepts regarding developmental mechanisms in diabetic retinopathy in Taiwan. *Biomedicine*. 2016; 6:1-8.
9. Ahsan H. Diabetic retinopathy-biomolecules and multiple pathophysiology. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*. 2014.
10. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drugs therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: Systemic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(51):v-xxviii, 1-247
11. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Mechanisms of disease diabetic retinopathy. *NEJM*. 2012;13:1227-39.
12. Midea E, Bini S. Multimodal retinal imaging of diabetic macular edema: Toward new paradigms of pathophysiology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1661-8.
13. Helmy YM, Allah HRA. Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1731-7.
14. Diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1612-7.
15. Qian T, Zhao M, Li X, Xu X. Efficiency and safety of laser photocoagulation with or without intravitreal ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1134-43.
16. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor diabetic macular oedema: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007419.
17. Kimoto K, Kubota T. Anti-VEGF agents for ocular angiogenesis and vascular permeability. *J Ophthalmol*. 2012;2012:852183.
18. Regillo CD, Gallan DG, DO DV, Fine HF, Holekamp NM, Kuppermann BD, et al. Use of corticosteroid in the treatment of patients with diabetic macular edema who have a suboptimal response to anti-VEGF: Recommendations of an expert panel. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*. 2017;48(4):291-301.
19. Garg S, Davis RM. Diabetic retinopathy screening update. *Clin Diabetes*, 2009;27(4):140-5.