

Diabetik Retinopatide Anjiografinin Rolü

The Role of Angiography in Diabetic Retinopathy



DOÇ. DR. BANU TURGUT ÖZTÜRK

Dr. Öztürk, 1972 yılında Ankara'da doğdu. Orta öğrenimini Ankara Anadolu Lisesi Almanca bölümünde tamamladı. 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu ve uzmanlık eğitimine Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.'da devam etti. 2001 yılında göz hastalıkları uzmanı ünvanı aldı. 2002-2004 yılları arasında Ankara Güven Hastanesi'nde çalıştı. 2004 yılında itibaren Selçuk Üniversitesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapmaya başladı. 2004-2012 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde çalıştı, Mart 2012'den beri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görev yapmaya devam ediyor. 2011 yılında Doçent ünvanı almaya hak kazanan Dr. Öztürk medikal retina, üveit ve premature retinopatisi ile ilgileniyor. Tıbbi Genetik dalında yüksek lisans yapıyor.

Correspondence: M.D. Associate Professor, Banu TURGUT OZTURK Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya / TURKEY

Phone: +90 332 224 45 59

E-mail: ozturkbanuturgut@yahoo.com

ÖZ

Diabetik retinopati esasen mikrovasküler bir anomali grubunu kapsamaktadır. Bu lezyonları saptamada renkli fundus fotoğrafından daha üstün olan fundus flöresein anjiyografi (FFA) özellikle diabetik maküler ödemin tipine ve tedavisine karar vermede faydalı olmaktadır. FFA ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları genellikle korelasyon göstermekle birlikte FFA morfolojik değişiklikleri OKT'den daha erken gösterebilmektedir. Diabetik retinopatili bir gözde FFA'daki morfolojik değişiklikler spektrumu mikroanevrizma, intraretinal mikrovasküler anomaliler, neovaskülarizasyonları içeren hiperflöresan lezyonlar; eksuda, atılmış-pamuk lekeleri, perfüze olmayan alanları içeren hipoflöresan lezyonlar ve vasküler değişiklikler olarak kategorize edilebilir. Geniş açı anjiografinin kullanıma girmesi fokal maküler ödem ve foveal avasküler zon genişlemesi ile kuvvetli korelasyon gösteren periferik vasküler sızıntı, perfüze olmayan alanlar gibi periferik anomalilerin görülebilmeye imkân sağlamıştır. Bir diğer görüntüleme metodu olan indosiyanın yeşil anjiyografi ise diabetik koroidopatili FFA'dan daha erken saptayabilmektedir. Bu bilgilerin de gösterdiği gibi anjiyografi diabetik hastaların tanı ve takibinde yeri doldurulamaz, hayati öneme sahip bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fundus flöresein anjiyografi, diabetik retinopati, diabetik makülopati, geniş açı anjiyografi, indosiyanın yeşil anjiyografi.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy encompasses a group of predominantly microvascular anomalies. Fundus fluorescein angiography (FFA) which is superior to colour fundus photography in detecting these lesions, is especially useful to decide on the type and treatment for diabetic macular edema. Though FFA and optical coherence tomography findings are correlated usually, FFA may reveal the morphologic changes earlier than OCT. The spectrum of morphologic changes in FFA of a patients with diabetic retinopathy may be categorized as hyperfluorescent lesions like microaneurysms, intraretinal microvascular abnormalities and neovascularizations; hypofluorescent lesions like exudates, hemorrhages, cotton-wool spots, non-perfusion areas and vascular abnormalities. The advent of wide-field angiogram provided further the opportunity to visualize the peripheral abnormalities like peripheral vascular leakage and peripheral non-perfusion areas which show strong correlation with focal macular edema and foveal avascular zone enlargement. Another imaging method- indocyanine green angiography may detect diabetic choroidopathy earlier than FFA. As these informations indicate angiography provides non-replacable informations of utmost importance for the follow-up and treatment of a diabetic patient.

Key Words: Fundus fluorescein angiography, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, indocyanine green angiography, wide field angiography.

GİRİŞ

Retina, bildiğimiz gibi insan vücudunda vaskülarizasyonu direk monitorize edilebilen tek dokudur. Diğer tüm organlarda bu anjiografi tetkiki ile mümkün olmaktadır. Bu avantajına rağmen kan-retina bariyerinin durumu hakkında bilgi edinmek, retina pigment epitelinin bütünlüğünü değerlendirmek gibi ek bilgiler sağladığı için fundus flöresein anjiografisi (FFA) bugün sık yapılan retina tetkikleri arasında yer almaktadır.¹ Kronik hiperglisemiye bağlı bir mikroanjiopati olan diabette öncelikle prekapiller arterioller, kapiller ve venüller hastalıktan etkilenmektedir. FFA ile retinanın mikrovasküler sistemindeki bu değişiklikler oftalmoskopiye göre daha erken ve daha hassas olarak görüntülenebilmektedir. Özellikle retinanın perfüze olmayan alanları ve vasküler geçirgenliğin arttığı alanlar yalnız FFA ile saptanabilmektedir. Ancak FFA bulguları görme keskinliği ile tam korelasyon göstermemekte ve maküler ödemin miktarı ile ilgili bilgi sağlamamaktadır. Bildiğimiz gibi diabetik retinopati (DR) evrelemede de FFA bulgularının yeri yoktur; uluslararası diabetik retinopati şiddeti evrelemede fundus muayenesindeki bulgular esas alınmaktadır.^{2,3}

Bu durumda diabetik hastalarda ne zaman anjiografi çekilmelidir? Hem “Early Treatment of Diabetic Retinopathy” çalışma grubu, hem de Amerikan Oftalmoloji Akademisi” bu konuda benzer önerilerde bulunmaktadır. En sık endikasyon diabetik maküler ödemdir (DMÖ). Retinopati evresi ne olursa olsun DMÖ saptanan olgularda prognozu belirlemek; tedavi stratejisini saptamak ve özellikle laser tedavisi sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede FFA gerekmektedir. Retinopati evrelemede ise intraretinal mikroanjiopatilerin (IRMA) veya retinal neovaskülarizasyonların net değerlendirilemediği olgularda önerilebilir.

Özellikle asteroid hyalozis, katarakt vb. nedenlere bağlı medya opasitesi olan diabetli olgularda FFA gerekebilir. Preproliferatif evrede bir tane intraretinal mikroanjiopati (IRMA)’nın saptanması dahi hastanın ciddi preproliferatif evreye geçtiğini göstereceğinden muayenede atlanmaması özellikle orta şiddette preproliferatif olgularda şüphe durumunda FFA ile ekarte edilmesi şarttır.⁴⁻⁶ Çünkü bildiğimiz gibi ciddi ve çok ciddi preproliferatif DR’li olgularda proliferatif evreye ilerleme oranı sırasıyla 1 yılda %15 ve %45, 5 yılda %56 ve %71’dir.⁷

Tablo: Diabetik retinopatide fundus flöresein anjiografi endikasyonları.

1. Diabetik Maküler Ödem
 - Tipini belirleme
 - Tedavi planı
 - Tedaviye yanıtı değerlendirme
2. Medya opasitesi nedeniyle (asteroid hyalozis, katarakt) fundusun net değerlendirilemediği olgular
 - Özellikle orta-ciddi preproliferatif DR ayrımı (IRMA mevcudiyeti)
3. Diabetik hastada açıklanamayan görme kaybı (iskemik makülopati açısından)

FFA; Fundus Flöresein Anjiografisi, IRMA; İntraretinal Mikroanjiopati.

DR’de FFA gerektirecek bir başka endikasyonda açıklanamayan görme azlığıdır. Bu olgularda etiyojide foveal iskemiye ekarte etmek yalnız FFA ile mümkündür (Tablo).

DR’li olgularda görülen FFA bulgularını evrelere göre gözden geçirecek olursak;

- Proliferatif Evrede;

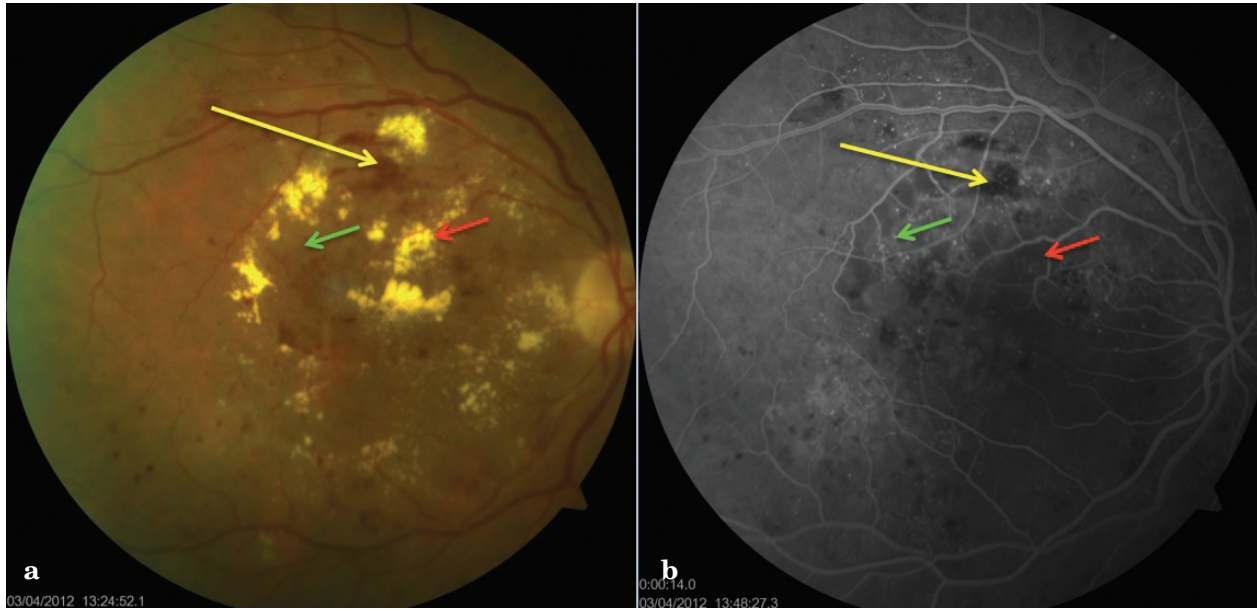
- **Hiperflöresan:** Mikroanevrizma, IRMA
- **Hipoflöresan:** Retinal hemorajiler, sert eksuda, atılmış pamuk görünümlü eksuda
- **Diğer:** Venöz kıvrımlanma ve lup oluşumu,

- Proliferatif Evrede;

Diskte neovaskülarizasyon (NVD: “neovascularization on disc”) ve retinada neovaskülarizasyon (NVE: “neovascularization elsewhere”) görülebilir.

Mikroanevrizma

Kapiller duvarın sferik uzantıları olan mikroanevrizmalar kan-retina bariyerinin bozulduğunun bir başka deyişle DR’nin ilk bulgusudur. Sirkülasyonun daha çok venöz tarafında, oklüde veya perfüze olmayan kapillerlere yakın yerleşim gösterirler. Aylarca yada yıllarca sebat edebilir, bir süre sonra tromboze yada hyalinize olarak ortadan kalkabilirler. Çapları 12-100 µm arasında olabilir, ancak çapı >30µm olanlar oftalmoskopiyle görülebilir, daha küçük olanlar ise sadece FFA ile görülebilir. Bu nedenle FFA’daki mikroanevrizma sayısı genellikle oftalmoskopiden fazladır. FFA’da “pinpoint”, düzgün kenarlı hiperflöresans gösterirler.



Resim 1a, b:Diabetik maküler ödemli bir olgunun fundus fotoğrafı (a) ve FFA Bulgularının (b) karşılaştırması. Kırmızı ok; Mikroanevrizmaya bağlı hiperflöresan spotlar, Sarı ok hemorajiye bağlı hipoflöresans, Yeşil ok; Eksudaya bağlı hipoflöresans.

Bu sayede oftalmoskopide benzer görünüm veren ancak FFA'da hipoflöresan görünen, ufak çaplı retinal hemorajilerden kolaylıkla ayırt edilebilirler (Resim 1). Ancak hasta diabetik dahi olsa ayırıcı tanıda mikroanevrizma görülebilecek diğer hastalıklar olan retinal ven tıkanıklığı, radyasyon retinopatisi ve orak hücreli anemi retinopatisinin ekarte edilmesi gerekir.

İRMA (İntraretinal Mikroanjiopati)

Kollateral yada intraretinal bir neovaskülarizasyon olduğu düşünülen bu yapı mutlaka kapillerler arasında yerleşir. Bu kapillerlerin her ikisi de arter, her ikisi de ven yada biri arter biri ven olabilir. Ancak en sık venöz tarafta gözlenirler. FFA'da hiperflöresan görülen İRMA'lar neovaskülarizasyondan farklı damarlar arasında lokalizedir ve büyüyen uç kıvrımlar dışında sızıntı göstermez (Resim 2).

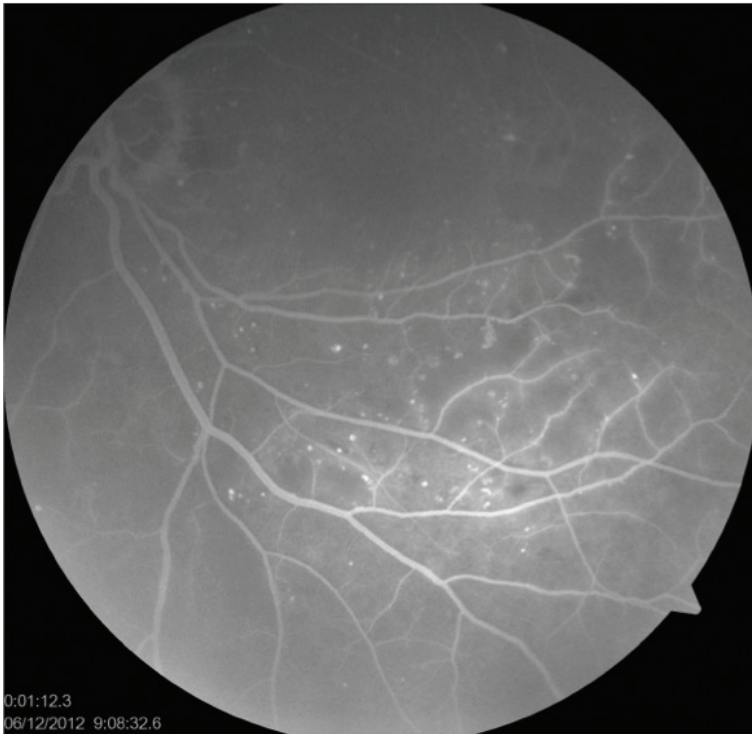
Neovaskülarizasyon

FFA'da sızıntıya bağlı hiperflöresans gösteren bu lezyonlar çoğunlukla fundus muayenesinde saptanabilmektedir. Genellikle medya opasitesi nedeniyle fundusu net görülemeyen

olgularda yada panretinal fotokoagülasyon sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede FFA'ya ihtiyaç duyulmaktadır. Gerilemiş bir NVE eskisi gibi sızdırmak yerine fibröz komponentiyle orantılı bir boyanma gösterecektir. Bu ayrımın yapılabilmesi için tedaviye yanıtı değerlendirmenin hedeflendiği FFA'larda neovaskülarizasyonun olduğu bölgelerin özellikle başlangıçtan itibaren görüntülenmesi gereklidir.^{4,8,9}

Diabetik Maküler Ödem (DMÖ)

Bugün DMÖ tanısında kısa ve invaziv olmayan bir tetkik olması nedeniyle optik koherens tomografi (OKT) daha sık ve daha öncelikli olarak kullanılmaktadır. Ancak tedavi stratejisinin belirlenmesi için FFA ile ödem tipinin belirlenmesi yani mikroanevrizmadan sızıntıya bağlı fokal ödem, kapillerlerden yaygın sızıntıya bağlı difüz ödem ve iskemik makülopati ayrımının yapılması şarttır. Ayrıca tedaviye yanıtın takibinde özellikle sızıntı gösteren mikroanevrizmalara uygulanan fokal laser tedavisinin yeterliliğini değerlendirmede de FFA değerli bilgiler sağlayabilmektedir.^{5,10,11} DMÖ'deki erken morfolojik değişikliklerin FFA ile OKT'den daha erken saptanabildiği gösterilmiştir.



Resim 2: İntraretinal mikrovasküler anomali ve retinal perfüze olmayan alanları gösteren fundus fotoğrafı.

DMÖ'nün daha ileri aşamalarında ise FFA ve OKT bulguları genellikle korelasyon göstermektedir ve FFA bulgularıyla korelasyonuna göre 6 OKT görüntü paterni tanımlanmıştır:

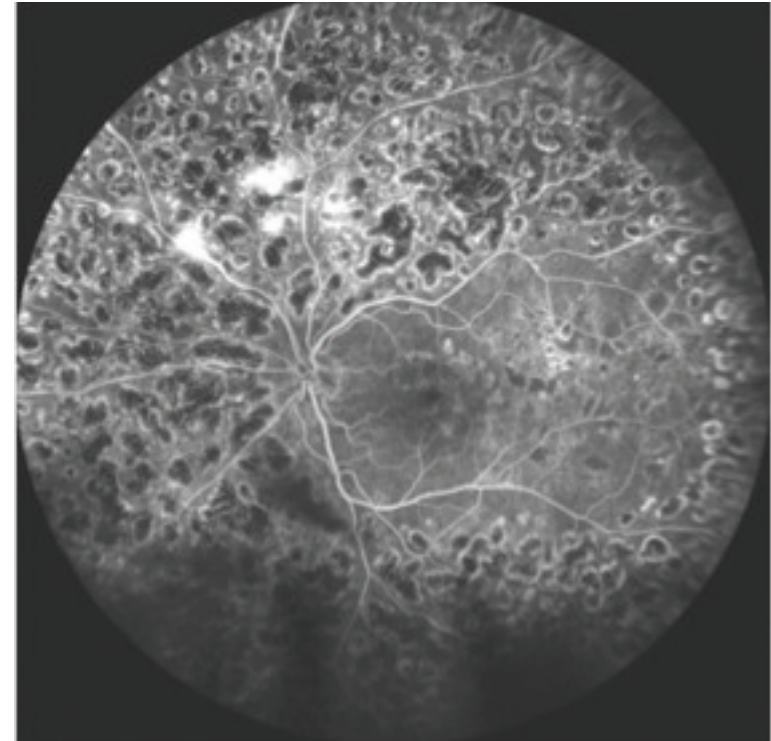
- a) OKT'de herhangi bir anomali ile örtüşmeyen fokal FFA sızıntısı,
- b) FFA'da fokal sızıntı yapan mikroanevrizma varlığında OKT'de dış nükleer tabakada lokal kalınlaşma,
- c) FFA'da difüz sızıntı olduğunda OKT'de dış nükleer tabakada difüz kalınlaşma,
- d) FFA'da petaloid sızıntı görüldüğünde OKT'de kistoid genişleme,
- e) Bal peteği tarzı anjiografik ödemde OKT'de iç nükleer tabakada kistoid genişleme görülebilir.
- f) OKT'de seröz dekolman görülen olgularda belirli bir FFA bulgusu saptanamamıştır. Yani seröz maküla dekolmanı FFA ile değil OKT ile saptanabilmektedir.¹²

Bazı özel durumlarda FFA-OKT korelasyonu bozulabilir.

Yani FFA'da ödem görülür, OKT'de ödem yoktur yada OKT'de ödem olur FFA'da ödem görülmez. Örneğin DMÖ'nün erken evrelerinde FFA'daki değişiklikler henüz OKT'ye yansımamış olabilir. Nadiren de albumin vb protein düzeyi yüksek olgularda serbest flöresein miktarı azaldığı için sızıntı az olabilir veya sitotoksik ödemde olduğu gibi intra ve ekstraselüler aralıktaki sıvı flöreseinin geçişini engelleyerek sızıntı görülmesine yol açabilir. Bazı bölgelerde perfüzyon olmadığı için FFA'da ödem görüntülenemeyebilir.⁸

DMÖ'lü olguların FFA'larında genellikle fokal yada difüz ödem beklense de bazen kistoid tipte ödem de görülebilir. Genellikle geç evre DMÖ'lerde görülen bu tip ödem retina pigment epiteli fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir. Katarakt cerrahisi geçiren hastalarda da rastlanabilir.

Petaloid tarzdaki sızıntıya optik disk hiperflöresansı sıklıkla eşlik etmektedir.¹³ Foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme DMÖ'de görülebilen bir diğer bulgudur ve en iyi FFA ile değerlendirilebilir.



Resim 3: Geniş açı fundus flöresein anjiografi görüntüsü.

Conrath ve ark., tarafından 4 evrede derecelendirilmiştir ancak bu dereceleme pratikte pek kullanılmamaktadır. Görme keskinliği ile direk korelasyon göstermese de, 1000 µm üzerindeki genişlemelerde görmede azalmaya yol açması beklenir. Bu nedenle görme kaybı açıklanamayan DR'li olgularda FFA ile değerlendirme önerilir. Bu olgularda çekim esnasında perifoveal kapiller ağın en iyi görüntülenebildiği 20-25. snlerde mutlaka görüntü alınmasına dikkat etmek gerekir.¹⁴

Geniş Açı Anjiografi

Son yıllarda DR'li olguların anjiyografik değerlendirmelerinde bir yenilik olarak geniş açılı görüntü sağlayan cihazlar kullanıma girmiştir. Standart FFA'da iyi bir pupil dilatasyonu ve tecrübeli bir teknisyenle ETDRS protokolüne göre 7 kadrandaki 30-50 derecelik lenslerle yapılan çekimlerde retina'nın yaklaşık 75 derecelik kısmını görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Kullanıma giren geniş açılı cihazlarla ise küçük pupilla ile dahi yaklaşık 150-200 derecenin görüntüleri alınabilmektedir (Resim 3).¹⁵ Wessel ve ark.,¹⁶ çalışmasında geniş açı görüntüleme sayesinde ETDRS standart protokolüne göre x3.2 kat daha geniş alanın görüntülediği, x3.9 kat daha fazla perfüze olmayan alan saptandığı, 1.9 kat daha fazla neovaskülarizasyon saptandığı ve hastaların %10'unda standart FFA ile görüntülenemeyen periferik fundus patolojileri olduğu görüldüğü bildirilmektedir.

Oliver ve ark.,¹⁷ çalışmasında ise 264 gözün %41'inde periferik damar sızıntısı ve neovaskülarizasyon, %54'ünde perfüze olmayan alanlar ve %57'sinde maküler ödem saptanmış ve periferik perfüze olmayan alanların anterior ve posterior neovaskülarizasyon, periferik vasküler sızıntının posterior neovaskülarizasyon ve periferik perfüze olmayan alanlarla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmadaki en önemli bulgu ise periferik perfüze olmayan alanı olmayıp vasküler sızıntısı olan olguların fokal maküler ödemle kuvvetli korelasyon göstermesidir. Sim ve ark.,¹⁸ yeni yayınlanan çalışmasında da periferik vasküler sızıntı ve iskeminin FAZ alanı ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Bu yeni bilgiler periferik retina'nın durumunun makülanın durumu ile yakın ilişkili olduğunu; daha önceleri değeriendirmediğimiz periferik retina'nın tedaviye yanıtta da önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Geniş açı anjiyografinin ayrıca laser fotokoagülasyon tedavisinde de tedavi gerektiren alanları daha iyi gösterdiği için avantajlı olduğu bildirilmektedir. Bir pilot çalışmada geniş açı görüntülerine dayanarak yapılan fotokoagülasyonda tedavi sonrası 6. ayda olguların %37'sinde tam, %33'ünde parsiyel regresyon sağlandığı bildirilmektedir.¹⁹

İndosiyanın Yeşil Anjiyografi

İndosiyanın yeşil anjiyografisi (İSYA) bildiğimiz gibi koroid patolojilerinin daha iyi değerlendirilmesine imkan sağlayan bir görüntüleme tekniğidir Fundus flöreseinin anjiyografide kullanılan flöreseinin moleküler ağırlığı 376 dalton olup %80'i dolaşımında proteinlere bağlanır. Proteine bağlı olmayan flöreseinin koriokapillaris fenestrasyonlarından kaçır ve alttaki koroidin detaylarının görülmesini engeller. Maküler ksantofil ve retina pigment epiteli de, kısa dalga uyarıcı ışığını dağıtarak koroid görünümünün izlenmesine ek zorluk getirir.

Bir trikarbosiyanin boyası olan indosiyanın ise molekül ağırlığı 775 daltondur ve dolaşımında yüksek oranda (%98) proteinlere bağlanır. Bu nedenle kolayca koriokapillarısten kaçamaz. Bu durum koroid damarlarının daha iyi ve daha uzun süre görüntülenmesine imkan sağlar.

İndosiyanın flöreseinden bir diğer farkı da böbreklerden değil, hepatik parankim hücreleri tarafından alınarak safra yolu ile atılmasıdır. Bu özellik diabetik nefropatisi nedeniyle FFA çekilmesinde kontrendikasyon olan diabetik hastalar açısından önemli bir avantajdır. Bu olgularda FFA yerine İSYA çekilmesi tercih edilebilir.^{20,21}

Literatürde diabetik retinopatide İSYA bulguları üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Weinberger ve ark.,²² preproliferatif evre olgulardaki çalışmasında mikroanevrizmaların %85'inin hem FFA'da hem İSYA'de görüldüğü, %1.6'sının yalnız FFA'da, %13.4'ünün ise yalnız İSYA'de görüldüğü bildirilmiştir.

Ayrıca o gözlerin %12'sinde geç dönemde hiper- ve hipoflöresan lobüler spotlar ("tuz-biber görünümü") saptanmıştır. Gözlerin %48'inde ise geç dönemde FFA'da perfüze olmayan ve ödemli alanlara karşılık gelen geç dönem difüz hiperflöresans görülmüştür.

Diabetik retinopatide koroid tabakasının retinadan daha erken dönemde etkilendiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Koroidde 3 tip vasküler anomali görülebileceği bildirilmiştir:

1. Erken Hipoflöresan Spotlar: Dolumda gecikme veya koryokapillaris defektlerine bağlı

2. Geç Hiperflöresan Spotlar: Koryokapillaris veya stromadaki nodüllerine, koroidin anevrizmalarına veya intraretinal mikrovasküler anomalilerine bağlı

3. Geç Koroidal Perfüze Olmayan Alanlar: Koroidal vasküler oklüzyona ikincil görülürler. Preproliferatif evredeki olguların %41.03'ünde, proliferatif evredeki olguların %73.91'inde görülür.

Ayrıca diabetik olguların %58.06'sında retinopati şiddeti ile de pozitif korelasyon gösteren "inverted inflow" (ters akım) fenomeni görülmektedir. Normalde koroid retinadan önce dolmaya başlarken bu olgularda koroid dolumu retinal dolumdan daha geç olmaktadır.²³ Sonuç olarak mikrovasküler komplikasyonlarla giden bir hastalık olan diabetik retinopate anjiografi bu mikrovasküler değişiklikleri daha erken ve daha hassas olarak saptayabilmektedir. Bu nedenle de sınıflama da yeri olmasa da özellikle diabetik maküler ödem tedavisinin planlanmasında vazgeçilmez bir yeri vardır. Son yıllarda kullanıma giren geniş açı anjiografi cihazlarının sağladığı perifer retinanın durumu ile ilgili bilgilerin önemi ise yeni anlaşılmaya başlamış ve özellikle tedaviye yanıt alınmayan olgular için bir ümit ışığı olmuştur.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Rechtman E, Harris A, Kumar R, et al. An update on retinal circulation assessment technologies. *Curr Eye Res* 2003;27:329-43.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
3. Arevalo JF. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema *World J Diabetes* 2013;4:290-4.
4. Wu L, Porras A, Benavides, R et al. Angiography of retinal vascular diseases in: arevalo jf. retinal angiography and optical coherence tomography, Springer, 2009;105-33.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS Report Number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
6. American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy summary benchmarks for preferred practice patterns, October 2013. Available from: www.aao.org.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
8. Dithmar S, Holz FG. Retinal Vascular Disease In: Dithmar S, Holz FG, Fluorescein Angiography in Ophthalmology, Springer 2007;131-57.
9. Yannuzzi LA, Diabetic Retinopathy In: Yannuzzi LA, The Retinal Atlas Sanders, 2010; 441-66.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
11. Browning DJ. Diabetic Macular edema In: Diabetic Retinopathy ed. Browning DJ, Springer, 2010;141-203.
12. Soliman W, Sander B, Hasler PW, et al. Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography *Acta Ophthalmol* 2008;86:34-9.
13. Dowler J, Sehmi K, Hykin P et al. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-68.
14. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, et al. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment *Eye* 2005;19:322-6.
15. Witmer MT, Kiss S. Wide-field imaging of the retina *Surv Ophthalmol* 2013;58:143-54.
16. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012;32:785-91.
17. Oliver SC, Schwartz SD. Peripheral vessel leakage (PVL): a new angiographic finding in diabetic retinopathy identified with ultra wide-field fluorescein angiography. *Semin Ophthalmol* 2010;25:27-33.
18. Sim DA, Keane PA, Rajendram R, et al. Patterns of Peripheral Retinal and Central Macula Ischemia in Diabetic Retinopathy as evaluated by Ultra Widefield Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol* 2014;4 doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.009.
19. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy *Acta Ophthalmol* 2013;91:251-8.
20. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 1996;80:263-6.
21. Desmettre T, Devoiselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green as related to angiography. *Surv Ophthalmol* 2000;45:15-27.
22. Weinberger D, Kramer M, Priel E et al. Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy *Am J Ophthalmol* 1998;126:238-47.
23. Hua R, Liu L, Wang, Lei Chen Imaging Evidence of Diabetic Choroidopathy In Vivo: Angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging 2013;8:83494.