

Eritrosit Dağılım Genişliği ile Diyabetik Retinopatinin Şiddeti Arasındaki İlişki

Ecem Önder TOKUÇ, Sevim Ayça SEYYAR, V. Levent KARABAŞ

Öz

Amaç: Eritrosit dağılım genişliği ile diyabetik retinopati ve retinopatinin şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük vaka kontrol çalışmasına Ekim 2018-Mart 2020 tarihleri arasında, 108 tip 2 diyabet tanılı hasta ve 37 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar sağlıklı kontrol (n=37), diyabetik retinopatisi olmayan hastalar (n=33), proliferatif diyabetik retinopatisi olmayan (n=37) ve proliferatif diyabetik retinopatili (n=38) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Eritrosit dağılım genişliği ve diğer tam kan hücreleri parametreleri ile biyokimyasal testler değerlendirildi.

Bulgular: Eritrosit dağılım genişliği seviyeleri proliferatif diyabetik retinopatili grubunda, sağlıklı kontrol ve diyabetik retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,030$). Proliferatif diyabetik retinopatili ve proliferatif diyabetik retinopatisi olmayan grup arasında eritrosit dağılım genişliği seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Alıcı işlem karakteristikleri analizine göre proliferatif diyabetik retinopati tanısında eritrosit dağılım genişliğinin eğri altındaki alanı 0,65 iken; duyarlılığı %63, özgüllüğü %60'dır ($p=0,004$).

Sonuç: Yüksek eritrosit dağılım genişliği seviyeleri tip 2 DM'li hastalarda diyabetik retinopatinin ileri bir evresi olan proliferatif diyabetik retinopati ile anlamlı derecede ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, Eritrosit, Eritrosit dağılım genişliği

Association Between Red Blood Cell Distribution Width and The Severity of Diabetic Retinopathy

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between red blood cell distribution width and the severity of diabetic retinopathy.

Material and Method: This retrospective case-control study included 108 patients with type-2 diabetes mellitus and 37 healthy controls between October 2018 and March 2020. Patients divided into four groups: Healthy controls (n=37), patients without diabetic retinopathy (n=33), without proliferative diabetic retinopathy (n=37), and with proliferative diabetic retinopathy (n=38).

Results: Red blood cell distribution width levels were statistically significantly higher in the proliferative diabetic retinopathy group than in the healthy control group and without diabetic retinopathy group (respectively; $p=0.008$, $p=0.030$). Red blood cell distribution width levels did not show statistically between proliferative diabetic retinopathy and without proliferative diabetic retinopathy ($p>0.05$). In receiving operating characteristics analysis, the area under the curve of the red blood cell distribution width is 0.65, the sensitivity is 63% and the specificity is 60% in the diagnosis of proliferative diabetic retinopathy ($p=0.004$).

Conclusion: High red blood cell distribution width levels are significantly associated with proliferative diabetic retinopathy that an advanced stage of diabetic retinopathy in patients with type-2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetic retinopathy, Erythrocyte, Red blood cell distribution width


* Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Yerleşkesi Derince, Kocaeli

Yazışma Adresi: Ecem Önder Tokuç, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi İbn-i Sina Mah. Lojman Sk.. 41900 Derince, Kocaeli

e-posta: drecem@yandex.com

Geliş Tarihi: 11.07.2022 Revize Tarihi: 07.10.2022 Kabul Tarihi: 16.11.2022

ORCID No: EÖT: 0000-0002-6260-6716, SAS: 0000-0003-0492-5767, VLK: 0000-0001-7860-4603

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: Tokuç EÖ, Seyyar SA, Karabaş VL. Eritrosit Dağılım Genişliği ile Diyabetik Retinopatinin Şiddeti Arasındaki İlişki. MN Oftalmoloji. 2023;30(3):154-158



Copyright©: 2023 Tokuç ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Diyabetik retinopati (DR), tip 2 diabetes mellitusun (DM) en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur.¹ DR, 50 yaş ve üzeri kişilerde körlüğe neden olan başlıca göz hastalıklarından biridir.² DR'nin prevalansı yaklaşık %34'tür ve yetişkinler arasında körlüğün önde gelen nedenidir.³ DR patofizyolojisi çok faktörlü olmakla birlikte temel patolojik değişiklikler kan retina bariyerinin yıkılması ve retinal iskemi sonucu ortaya çıkan mikroanevrizmalar, hemorajiler, eksüdalar, venöz anomali ve neovaskülarizasyonlar ile karakterizedir.⁴ Kronik enflamasyon ve oksidatif stresin DR gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.⁵ DR oluşumunun öngörülerinin erken tespiti, riskli hastaların belirlenmesi ve komplikasyonların önlenmesine olanak tanır.

Eritrosit dağılım genişliği (EDG), dolaşımdaki eritrositlerin heterojenliklerini yansıtan bir parametredir ve aneminin ayrırcı tanısında kullanılır.⁶ İnsanlarda normal EDG %11-%15 aralığındadır. EDG seviyelerinin yükselmesi bozulmuş eritropoezin göstergelerinden biridir. Yükselmiş EDG'nin artmış oksidatif stres, demir, folat ve B12 vitamin eksiklikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁷ EDG'nin kronik enflamasyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve DM gibi hastalıklarda prognostik bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.⁸⁻¹⁰ Kronik enflamasyon ve artmış oksidatif stres eritrosit yapısının bozularak yaşam süresinin kısalmasına ve EDG seviyelerinin yükselmesine neden olur.⁶ Yüksek EDG seviyelerinin diyabet komplikasyonları ile ilişkisini belirten yayınlar olmakla birlikte DR şiddeti ile ilişkisini inceleyen az sayıda veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada, sağlıklı kontrol gruplarında ve tip-2 DM hastalarda kırmızı kan hücreleri parametrelerini incelemek ve EDG ile DR varlığı ve DR'nin şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında hastanemizin göz hastalıkları kliniğinde geriye dönük olarak Helsinki Tıp Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülen bu çalışma için Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (09.06.2022/2022-174). Oftalmolojik muayeneyi takiben yaklaşık 4 aylık süreçte (60 gün önce veya 60 gün sonrası) hastaların uygun sabah açlık tam kan değerleri ve dahiliye poliklinik epikrizleri veri tabanından incelenmiştir (KARMED, Kardelen Yazılım 2014, Türkiye). Bu süre zarfında laboratuvar test sonuçları eksiksiz olan katılımcılar kaydedilmiştir.

Çalışmaya, Amerikan Diyabet Derneği Kılavuzu'na¹¹ göre dahiliye kliniklerinde tip 2 DM tanısı konulan ve rutin kontrol

için dahiliye ve göz hastalıkları kliniğine başvuran 108 tip 2 DM tanılı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 37 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar sağlıklı kontrol grubu, retinopatisi olmayan hastalar (DR-yok), proliferatif olmayan diyabetik retinopatili hastalar (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopatili (PDR) hastalar olarak dört gruba ayrılmıştır.

Tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, ışık refleksleri, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ve fundoskopik muayene dahil olmak üzere tam oftalmolojik muayeneleri değerlendirilmiştir. Fundus fotoğrafları (Canon, Melville, NY, USA) ve fundus floresein anjiyografileri (optik koherans tomografi (HRA+OKT; Heidelberg Engineering) incelenmiştir. Diyabetik retinopati varlığı ve diyabetik retinopatinin derecesi iki eğitimli maskeli oftalmolog (SAS, EOT) tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir.¹²

Eritrosit parametreleri, glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyeleri, açlık serum lipidleri, serum kreatinin seviyeleri ve vücut kitle indeksleri tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (kg/m²).

Çalışmadan dışlama kriterleri; tip 1 DM veya tip 2 DM hariç diğer diyabet türleri, B12 eksikli, folat eksikliği, hemotolojik bozukluk, akut veya kronik enfeksiyon varlığı, sigara kullanımı, oküler veya sistemik enflamatuvar hastalık varlığı, koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, tiroid hastalıkları, son 3 ay içerisinde steroid kullanım öyküsü, kanser ve kemoterapi öyküsü olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SSPS istatistik yazılımı (ver. 25.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapılmıştır. Verilerin normalliğini belirlemek için Kolmogorov-Simironov testi kullanılmıştır. Parametrik veriler ortalama±SS ve kategorik veriler yüzde olarak rapor edilmiştir. Bağımsız parametreler, ANOVA veya normal dağılım yoksa Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Alt grup analizler için Post-hoc testleri uygulanmıştır. Kategorik verileri değerlendirmek ve ikili değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Ki-kare testi kullanılmıştır. Hemogram parametreleri ve EDG'nin eşik değerlerini ve özgülük/hassasiyet oranlarını belirlemek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) analizi yapılmış ve eğri altında kalan alanlar (AUC) incelenmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve güven aralığı (GA) %95 idi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 145 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $55,51 \pm 7,21$ (38-70) olup, 74'ü (%51) erkek, 71'i (%49) kadındı. Hastaların demografik verileri ve DR şiddetine göre dağılımları tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	Kontrol (n=37)	DR yok (n=33)	NPDR (n=37)	PDR (n=38)	p
Parametreler					
Yaş (yıl)	56,13±7,2	55,18±7,6	57,02±5,8	55,65±6,6	0,162
Cinsiyet, Erkek Kadın	18 (%48,6) 19 (%51,4)	18 (%54,5) 15 (%45,5)	19 (%51,4) 18 (%48,6)	19 (%50,0) 19 (%50,0)	0,962
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	22,4±2,8	23,66±3,1	23,64±3,2	23,89±3,0	0,152

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm gruplarda HbA1c seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla; kontrol-DR yok $p<0,001$, kontrol-NPDR $p<0,001$, kontrol-PDR $p<0,001$). PDR ile NPDR arasında HbA1c seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Gruplar arasında eritrosit, hemoglobin, ortalama eritrosit volümü (OEV), ortalama eritrosit hemoglobin (OEH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0,105$, $p=0,192$, $p=0,268$, $p=0,335$, $p=0,607$) (Tablo 2).

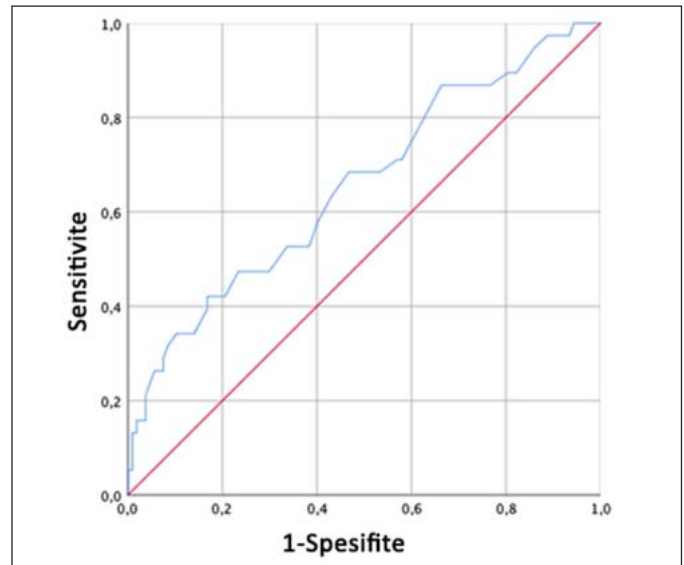
Proliferatif diyabetik retinopatili grubunda istatistiksel anlamlı olarak kontrol ve DR olmayan gruba göre daha yüksek EDG seviyeleri izlendi (sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,030$). Kontrol grubu ile DR olmayan grup arasında EDG seviyeleri anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Benzer şekilde kontrol grubu ile NPDR grubu arasında EDG seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,142$). DR olmayan grup ile NPDR grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında EDG seviyeleri arasında fark yoktu ($p=0,361$). PDR ve NPDR arasında EDG seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Laboratuvar ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırmaları tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Çalışma gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=37)	DR yok (n=33)	NPDR (n=37)	PDR (n=38)	p
Parametreler					
HgA1c (%)	5,57±1,99	7,09±1,15	8,59±1,96	9,13±1,62	<0,001 ^{a,b,c,d,e}
Eritrosit	4,54±0,47	4,69±0,61	4,61±0,60	4,34±0,54	0,105
EDG (%)	14,51±1,28	14,68±1,83	15,45±1,65	16,17±2,41	0,003 ^{a,b}
Hemoglobin (g/dL)	13,72±1,64	13,86±1,39	13,51±1,92	13,13±1,28	0,192
OEV (fL)	89,57±7,49	89,21±7,49	87,70±6,29	87,10±7,30	0,268
OEH (pg)	30,19±1,82	29,80±2,73	29,37±2,59	29,17±2,81	0,335
OEHK (g/dL)	33,68±1,14	33,43±1,06	33,43±1,02	33,49±1,18	0,607
Kreatinin (mg/dL)	0,75±0,13	0,80±0,11	0,81±0,13	0,81±0,18	0,117
HDL (mg/dL)	44,27±12,74	41,78±9,93	44,64±12,00	43,65±10,78	0,703
LDL (mg/dL)	127,64±43,03	124,48±30,65	119,45±34,22	122,60±40,73	0,821
TG (mg/dL)	151,43±59,51	170,60±74,49	167,54±72,95	167,78±59,20	0,602

EDG: Eritrosit dağılım genişliği, HgA1c: Glikozile hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, OEV: Ortalama eritrosit volümü, OEH: Ortalama eritrosit hemoglobin, OEHK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, TG: Trigliserid
^a: Kontrol -PDR arasında, ^b: DR yok- PDR arasında, ^c: Kontrol- NPDR arasında, ^d: Kontrol- DR yok arasında, ^e: DR yok- NPDR arasında

Alıcı işlem karakteristiği analizi yapılarak PDR olan olguların tanısında EDG’nin duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmıştır (Resim 1). Bu analize göre EDG’nin eğri altındaki alanı 0,65 iken duyarlılığı %63, özgüllüğü %60’dır ($p=0,004$).

**Resim 1:** Proliferatif diyabetik retinopatinin belirlenmesinde eritrosit dağılım genişliği alıcı işlem karakteristiği analizi eğrisi

Tartışma

Bu çalışmada EDG seviyeleri, PDR'li hastalarda, sağlıklı kontrol ve DR'si olmayan diyabet hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. PDR ile NPDR arasında EDG seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur. Literatürde yüksek EDG seviyelerinin PDR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren yalnızca bir çalışma bulunmaktadır.¹³

Diyabetik retinopati, retina dahil olmak üzere farklı uç organlar üzerinde çoklu etkileri olan kronik bir hastalıktır. DR, DM'nin en yaygın ve spesifik mikrovasküler komplikasyonudur. DR'nin patogenezi karmaşıktır ve çeşitli vasküler, enflamatuvar ve nöronal mekanizmalar söz konusudur. Kronik enflamasyon, DR patogenezinde yer alan vasküler disfonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.¹⁴ Lökositler ve c reaktif protein (CRP) gibi enflamatuvar biyobelirteçler, DR'si olan hastalarda önemli ölçüde artmaktadır. EDG bir enflamatuvar biyobelirteç olarak değerlendirilmekte ve yükselmiş seviyeleri artan enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹⁵ Muhtemel patogenezi, artan enflamasyonun eritrosit sağ kalımını azaltması ve anizositozu destekleyerek daha büyük hacimli eritrositlerin kan dolaşımına katılması ve EDG seviyelerinin artmasıdır.¹⁶ Ayrıca yüksek EDG seviyeleri DR progresyonu için bir risk faktörü olabilir. Buna göre artmış EDG, eritrositlerin şekil değiştirme yeteneklerini kısıtlar ve agregasyonunu uyarabilir.¹⁷ Bu durum mikrosirkülasyonu ve oksijenizasyonu bozarak DR gelişimini hızlandırabilir.

Artan EDG düzeyleri ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Kurtul ve ark.¹⁸ DR'li hastalarda EDG'nin, DR'si olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişler ayrıca EDG'nin DR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Hanan ve ark.¹⁹ DM olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada vasküler komplikasyonu olan hastalarda EDG değerlerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca makrovasküler komplikasyonları olan DR'li hastaların EDG düzeylerinin, olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ma ve ark.⁵ çalışmalarında, DR olan hastalarda, DR olmayanlara göre daha yüksek EDG seviyeleri olduğu ve yüksek EDG seviyelerinin artmış DR insidansı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Magri ve ark.²⁰ sadece PRD hastalarını dahil ettikleri çalışmada EDG ve diyabet komplikasyonlarından periferik arter hastalığı, nefropati ve nöropati arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve yüksek EDG seviyelerinin diyabetik nefropati ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmalarda PDR ve NPDR hastaları arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

Abshenas ve ark.¹³ çalışmalarında DR'si olmayan, PDR ve NPDR'li hastaları EDG seviyeleri açısından karşılaştırmış ve

NPDR ve PDR'li hastalarda EDG seviyelerini DR'si olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (NPDR: 13,67±1,34, PDR:13,9±1,2, DR-yok:13,35±2,02, $p<0,05$). NPDR ile PDR'li hastalar arasında ise EDG seviyeleri fark göstermemiştir ($p=0,4$). Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermekle birlikte, farklı olarak çalışmamızda, EDG seviyeleri NPDR'li hastalar ile kontrol grubu ve DR'si olmayan grup arasında fark göstermemiştir. Proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik retinopatinin ileri bir evresidir, artan enflamatuvar yanıt ve oksidatif stres PDR hastalarındaki daha yüksek EDG seviyelerini açıklayabilir.

Diyabetik retinopatisi olan hastaların, özellikle ciddi vasküler komplikasyonları olanlarda, eritrositlerin deforme olabilmeye yetenekleri bozulmaktadır. Eritrositlerin bu anormal reolojik davranışı, diyabetik mikroanjyopatının erken evrelerinde bile bulunabilir. Goldenstein ve ark.²¹ PDR'li ve NPDR'li hastalar arasında eritrosit membranlarının mekanik fonksiyonlarını karşılaştırmış ve PDR'li hastalarda eritrositlerin hücre zarı mekanik dalgalanmalarının daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Tan ve ark.²² çalışmasında da benzer şekilde, PDR grubunda eritrositlerin deforme olabilmeye yetenekleri, NPDR hastaları, DR'si olmayanlar ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. PDR'li hastalarda eritrositlerin mekanik özelliklerinin daha fazla bozulma göstermesi, neovaskülarizasyonlara neden olan retinal iskemi mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olabilir. Eritrositlerin anormal deformasyon ve agregasyonu, mikrovasküler dolaşımın bozulması ile hipoksi ve iskemiyeye yol açarak diyabetik retinopati şiddetinin artmasına neden olabilir.²³

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli yürütülmüştür. Geriye dönük olarak tasarlanmış ve sınırlı hasta sayısına sahiptir. Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi EDG seviyelerini etkileyebilecek biyobelirteçler dahil edilmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak PDR'li hastalarda sağlıklı kontroller ve retinopatisi olmayan diyabetik hastalara göre EDG seviyeleri daha yüksekti. Bu durum yüksek EDG düzeyleri, PDR'li hastalarda artmış enflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olarak basit, ucuz ve güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. DR hastalarında serum EDG düzeylerinin olası rolünü araştırmak için daha büyük gruplar üzerinde yürütülen daha ileri araştırmalara ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

Yazarların çalışmaya katkıları: EÖT: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazım, eleştirel inceleme. SAS:

Fikir ve kavram, tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazım, eleştirel inceleme. VLK:

Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, analiz ve yorum, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Skyler JS. Oddo C. Diabetes trends in the USA. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(S3):S21-S26.
2. Flugelman M. Compositions and methods for treating ophthalmic disorders. Patent Application Publication, Sep. 18, 2008, US 2008/022 7692 A12008.
3. Ortiz G. Salica JP. Chuluyan EH. Gallo JE. Diabetic retinopathy: could the alpha-1 antitrypsin be a therapeutic option? *Biol Res.* 2014;47:58.
4. Blaslov K. Kruljac I. Mirošević G. Gaćina P. Kolonić SO. Vrkljan M. The prognostic value of red blood cell characteristics on diabetic retinopathy development and progression in type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(4):475-81.
5. Ma Y. Li S. Zhang A. et al. Association between Red Blood Cell Distribution Width and Diabetic Retinopathy: A 5-Year Retrospective Case-Control Study. *J Ophthalmol.* 2021;2021: 6653969.
6. Vaya A. Hernández J. Zorio E. Bautista D. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;50(3):221-5.
7. Zhao F. Liu M. Kong L. Association between red blood cell distribution width-to-albumin ratio and diabetic retinopathy. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(4):e24351.
8. Magri CJ. Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2014;8(1):13-7.
9. Koma Y. Onishi A. Matsuoka H. et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One.* 2013;8(11):e80240.
10. Chen PC. Sung FC. Chien KL. Hsu HC. Su TC. Lee YT. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2010;171(2):214-20.
11. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):13-27 .
12. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS report number 9. *Ophthalmology.* 1991; 98:766-85.
13. Abshenas F. Yaghoobi G. Moradi A. Mehrad-Majd H. Yaghoubi MA. Sahebka A. Association between Red Blood Cell Distribution Width and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Clin Diabetol.* 2022;11(3):212-4.
14. Forrester JV. Kuffova L. Delibegovi CM. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol.* 2020;11:583687.
15. Lippi G. Targher G. Montagnana M. Salvagno GL. Zoppini G. Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):628-32.
16. Weiss G. Ganz T. Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40-50.
17. Agrawal R. Sherwood J. Chhablani J. et al. Red blood cells in retinal vascular disorders. *Blood Cells Moll Dis.* 2016;56(1):53-61.
18. Kurtul BE. İnal B. Özer PA. et al. The Correlation Between Red Cell Distribution Width and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *T Klin J Ophthalmology.* 2017;26(1): 19-24.
19. Mostafa AH. Hanan MA. Taghreed GM. et al. Red Cell Distribution Width as a Marker of Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med J Cairo Uni.* 2018;86(9):2287-95. doi: 10.21608/mjcu.2018.57522.
20. Magri CJ. Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(1):13-7. doi: 10.1016/j.dsx.2013.10.012.
21. Goldstein M. Leibovitch I. Levin S. et al. Red blood cell membrane mechanical fluctuations in non-proliferative and proliferate diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242(11):937-43.
22. Tan JKS. Wei X. Wong PA. Fang J. Kim S. Agrawal R. Altered red blood cell deformability-A novel hypothesis for retinal microangiopathy in diabetic retinopathy. *Microcirculation.* 2020;27(7):e12649.
23. Tan J. Wei X. Wong PA. Fang J. Kim S. Agrawal R. Altered red blood cell deformability- a novel hypothesis for retinal microangiopathy in diabetic retinopathy. *Microcirculation.* 2020;27(7): e12649.