

Tinjauan Pustaka

KADAR KALSIFEDIOL SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT KEPARAHAN RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEEN DENGAN DIABETES MELLITUS TIPE 2

Alvita Suci Edgina¹, Gilbert Sterling Octavius¹,
Stefany Tanto¹, Werlison Tobing²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan,
Tangerang, Banten, Indonesia

²Departemen Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas
Pelita Harapan, Tangerang, Banten, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Terdapat peningkatan prevalensi pasien diabetes mellitus (DM) dan morbiditasnya, termasuk retinopati diabetik. Retinopati diabetik adalah penyebab paling sering dari kasus baru kebutaan di antara orang dewasa berusia 20-74 tahun yang akan mempengaruhi produktivitas kelompok usia ini jika dibiarkan atau tidak diobati.

Tujuan: Mengevaluasi kemungkinan tingkat kalsifediol sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.

Metode: Kami mencari di PubMed, Kemajuan Oftalmologi, Laporan Ilmiah dan Ilmu Pengetahuan Langsung menggunakan istilah "25(OH)D₃ Level", "Diabetic Retinopathy", "Prevalence of Diabetes Mellitus", "Type 2 Diabetes Mellitus", dan "Predictor" dalam berbagai kombinasi dan menemukan 7 studi yang digunakan dalam ulasan ini.

Hasil: Kami menemukan 4 literatur yang menyatakan bahwa ada hubungan positif antara level 25 (OH) D₃ sebagai prediktor untuk keparahan retinopati diabetik sementara ada 3 literatur yang menyatakan sebaliknya. Enam literatur menggunakan desain cross sectional sedangkan satu dilakukan dengan menggunakan case control. Tingkat pematangan 25(OH)D₃ pada pasien dengan masing-masing 18,9-24,3 ng/ml, 17,4-21,7 ng/ml, dan 14,7-21,1 ng/ml.

Kesimpulan: Sementara penggunaan 25(OH)D₃ sebagai prediktor tingkat keparahan retinopati diabetik masih tidak meyakinkan, hubungan proporsional terbalik terlihat antara kedua variabel.

Kata kunci: Calcifediol, 25(OH)D₃, Diabetes Melitus Tipe 2, Retinopati Diabetik, Predictor.



CALCIFEDIOL LEVEL AS PREDICTOR FOR DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Introduction: There is a rising prevalence of diabetes mellitus (DM) patients and its morbidities, including diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy is the most frequent cause of new cases of blindness among adults aged 20–74 years in which it will affect the productivity of this age group if left unchecked or untreated.

Objective: To evaluate the possibility between the level of calcifediol as predictor of severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: We searched PubMed, Ophthalmology Advance, Scientific Reports and Science Direct using the terms “25(OH)D₃ Level”, “Diabetic Retinopathy”, “Prevalence of Diabetes Mellitus”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, and “Predictor” in various combinations and found 7 studies that are used in this review.

Results: We found 4 literatures stating that there is a positive association between levels of 25(OH)D₃ as a predictor for severity of diabetic retinopathy while there are 3 literatures stating otherwise. Six literatures used cross sectional design while one was conducted using case control. The cut off level of 25(OH)D₃ in patients with 18.9-24.3 ng/ml, 17.4-21.7 ng/ml, and 14.7-21.1 ng/ml respectively.

Conclusion: While the use of 25(OH)D₃ as a predictor of severity of diabetic retinopathy is still inconclusive, an inversely proportional relationship was seen between the two variables.

Keywords: Calcifediol, 25(OH)D₃, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Predictor.



1. PENDAHULUAN

Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 kemungkinan besar akan menderita komplikasi vaskular yang sangat spesifik yaitu retinopati diabetik, dengan prevalensi yang sangat terkait dengan durasi diabetes.¹ Lebih dari 382 juta orang di dunia didiagnosis menderita diabetes mellitus pada tahun 2013 dan ini angka ini diperkirakan akan melonjak hingga 592 juta orang pada tahun 2035.²

Retinopati diabetik (RD) adalah mikroangiopati yang memengaruhi arteriol preapiler, kapiler, dan venula retina yang akhirnya akan menyebabkan edema retina dan eksudat keras, pembentukan *shunt* arteriovena, dan neovaskularisasi. Retinopati diabetik merupakan penyebab paling sering dari kasus kebutaan baru di antara orang dewasa berusia 20–74 tahun.^{5,6} Dilaporkan oleh *The DiabCare Asia 2008 Study* bahwa 42% pasien diabetes di Indonesia menderita retinopati diabetik dan 6,4% di antaranya berada dalam sub-kelompok proliferasi.⁷ Studi lain dari Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta (RSCM) pada tahun 2011 melaporkan bahwa 33,40% pasien diabetes di Indonesia menderita retinopati diabetik.²

Perjalanan penyakit retinopati diabetik dimulai dengan retinopati diabetik nonproliferasi (atau disebut juga *non-proliferative diabetic retinopathy* [NPDR]) dan berkembang menjadi retinopati diabetik proliferasi (atau disebut juga *proliferative diabetic retinopathy* [PDR]). Risiko edema makula, iskemia makula, perdarahan retina dan vitreus dan akhirnya kebutaan meningkat ketika pasien berkembang menjadi PDR.⁸ Hal ini pada akhirnya akan berdampak langsung dan tidak langsung pada kelompok usia produktif karena mereka akan mengunjungi dokter mata yang lebih sering menyebabkan ketidakhadiran dalam bekerja atau sekolah, mereka akan

membutuhkan seseorang untuk merawat mereka dan meningkatkan pengeluaran untuk tindak lanjut. Dilaporkan bahwa €17,197.627 dihabiskan pada tahun 2015 hanya untuk retinopati diabetik dan diperkirakan bahwa €18.463.596 akan dihabiskan pada tahun 2020 untuk pasien dengan retinopati diabetik di Irlandia. Data ini menggambarkan kemungkinan beban ekonomi yang dimiliki retinopati diabetik.⁹

Ada beberapa faktor yang mencegah penurunan penglihatan yang parah seperti tingkat kontrol glikemik, durasi diabetes mellitus, penggunaan fotokoagulasi dan kontrol hipertensi. Namun, tidak ada parameter tunggal yang dapat memprediksi perkembangan keparahan retinopati diabetik. Belakangan ini disarankan bahwa seiring dengan peningkatan prevalensi diabetes mellitus, telah terjadi peningkatan defisiensi 25(OH)D₃ (Kalsifediol) di seluruh dunia.¹⁰⁻¹³ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi apakah tingkat 25(OH)D₃ dapat digunakan sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.

2. METODE

Penulis menelusuri *PubMed*, *Ophthalmology Advance*, Laporan Ilmiah dan *Science Direct* menggunakan istilah “25(OH)D₃ Level”, “*Diabetic Retinopathy*”, “Prevalence of Diabetes Mellitus”, “*Type 2 Diabetes Mellitus*”, dan “*Predictor*” dalam berbagai kombinasi. Pencarian dilakukan pada 16 Desember 2019. Kami menyertakan literatur yang berusia 10 tahun dari semua tingkat bukti, memiliki akses kertas penuh dan hanya termasuk studi manusia. Kriteria eksklusi adalah studi pada hewan, diabetes mellitus tipe 1, pasien dengan penyakit penyerta lainnya dan semua jenis vitamin D kecuali 25(OH)D₃. Kami menemukan 20 studi dengan 4 studi dari *PubMed*, 3 dengan *Scientific Reports*, 2 dengan *Research*



Gate, 6 dengan *Ophthalmology Advance* dan 5 dengan *Science Direct*. Tiga belas dieksklusikan karena 1 penelitian memeriksa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 11 penelitian hanya melihat korelasi antara prevalensi kekurangan vitamin D dan retinopati diabetik, dan yang lainnya dilakukan pada diabetes mellitus tipe 1. Pada akhirnya, kami memilih 7 literatur sebagai bahan diskusi kami.

3. HASIL

Retinopati diabetik (RD) sekarang merupakan penyebab utama kebutaan di negara-negara maju yang ditandai oleh hiperglikemia, penebalan membran dasar, kehilangan perisit, mikroaneurisma, kelainan mikrovaskuler intraretinal, dan neovaskularisasi preretinal yang berpotensi menyebabkan kebutaan melalui perdarahan dan ablasi retina traksional.¹⁴ Selain itu, faktor pertumbuhan endotel vaskular (atau disebut juga *vascular endothelial growth factor* [VEGF]) adalah salah satu faktor pertumbuhan paling kuat yang dipelajari dalam retinopati diabetik.^{15,16} Selain merupakan faktor angiogenik yang kuat, faktor pertumbuhan endotel vaskular telah ditemukan dalam peningkatan kadar vitreus dan retina pasien dengan diabetes. Fenomena ini kemungkinan dipengaruhi oleh hipoksia, dan kemungkinan mencetuskan permeabilitas yang meningkat dalam vaskulatur retina pasien diabetes yang pada akhirnya meningkatkan risiko kebocoran pembuluh darah dan edema makula pada retinopati diabetik.¹⁴

Melihat tren saat ini, di mana peningkatan prevalensi diabetes mellitus meningkat bersamaan dengan defisiensi $25(\text{OH})\text{D}_3$, Banyak penelitian dilakukan untuk menilai hubungannya dengan salah satu komplikasi diabetes yang paling serius, retinopati diabetik seperti yang terlihat pada tabel 1.¹⁷⁻²⁰ Zhang, et al (2017) telah melakukan meta-analisis mengenai

hubungan antara kekurangan vitamin D dan retinopati diabetik, di mana kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan RD, dengan perbedaan keseluruhan $-1,32$ ng/ml ($p = 0,001$).¹⁷ Jika $25(\text{OH})\text{D}_3$ dapat digunakan untuk mencegah perkembangan RD, ketersediaannya yang luas dapat membantu pasien yang tidak memiliki akses ke dokter spesialis mata untuk mengatasi RD atau malah memungkinkan dokter spesialis mata untuk mengatur regimen pengobatan RD sehingga RD non-proliferasif tidak menjadi RD proliferasif.

Calcifediol $25(\text{OH})\text{D}_3$ adalah metabolit larut lemak multi-fungsional yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan manusia. Reseptornya diekspresikan secara luas di retina, dan sebuah penelitian pada hewan menunjukkan bahwa calcitriol adalah penghambat potensial neovaskularisasi retina dalam model tikus retinopati iskemik yang diinduksi oksigen. Bukti ini membuktikan bahwa $25(\text{OH})\text{D}_3$ mungkin berperan dalam patogenesis retinopati diabetik.²⁰

Hubungan antara $25(\text{OH})\text{D}_3$ dan retinopati diabetik disebabkan oleh efek $25(\text{OH})\text{D}_3$ dalam beberapa aspek, yaitu meningkatkan sekresi insulin, mengurangi inflamasi dan secara khusus mengurangi angiogenesis yang tidak terkontrol.^{21,22,23} Pertama, $25(\text{OH})\text{D}_3$ menghasilkan efek anti-inflamasi dengan mengurangi sitokin proinflamasi yang diketahui diregulasi pada retinopati diabetik.²⁴ Proliferasi sel yang terlibat dalam peradangan, seperti T helper, sel T sitotoksik, serta *natural killer cells*, dan makrofag juga ditekan. Selain itu, $25(\text{OH})\text{D}_3$ juga berfungsi untuk meningkatkan kemampuan fagositiknya dengan mengubah morfologinya, memungkinkan gerakan amuboid yang lebih efisien.²⁵ Leukostasis pada pasien diabetes dapat berkontribusi terhadap



nonperfusi kapiler pada RD yang kemudian menginduksi mekanisme angiogenesis dan juga telah dipostulasikan sebagai penyebab kematian sel endotel serta kerusakan sawar darah-retina, yang berkontribusi terhadap edema retina dan gangguan penglihatan.²⁶ Di sisi lain, 25(OH)D₃ juga dapat berkontribusi langsung melalui mekanisme angiogenesis. Albert et al telah menunjukkan bahwa kalsitriol merupakan inhibitor poten neovaskularisasi retina, serta menurunkan regulasi faktor *hypoxia-inducible* 1 dan VEGF.²³ Kedua sitokin ini memainkan peran utama dalam perkembangan retinopati, seperti perubahan vaskular dan neovaskularisasi, yang berpengaruh terhadap keparahan retinopati diabetik yang berkembang dari non-proliferasif menjadi retinopati proliferasif dan edema makula diabetik yang merupakan komplikasi visual terpenting dari RD.^{27,28} Penelitian-penelitian juga telah menemukan bahwa 25(OH)D₃ juga memiliki peran dalam sekresi insulin normal dalam menanggapi glukosa, serta menunjukkan hubungan terbalik antara 25(OH)D₃ dan hipertensi, dua faktor yang telah banyak diketahui terlibat dalam keparahan RD. Defisiensi kalsifediol memiliki implikasi luas untuk resistensi insulin, disfungsi sel beta, dan hipertensi dan oleh karena itu memberikan hubungan potensial dengan komplikasi diabetes.²⁸

Setelah menilai kriteria inklusi dan eksklusi seperti yang disebutkan di atas, kami menganalisis 7 literatur dengan jumlah 4.562 pasien. Enam studi dilakukan dengan metode potong lintang dan 1 studi dilakukan dengan menggunakan studi kasus kontrol. Dari tujuh penelitian, empat menemukan hubungan yang signifikan antara kadar serum 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik. Tingkat keparahan retinopati diabetik dalam studi dinilai menggunakan funduskopi,

pemeriksaan oleh dokter mata, atau keduanya. Semua penelitian menggunakan metode yang sama, yaitu untuk mengklasifikasikan pasien dengan diabetes mellitus ke dalam kelompok berdasarkan keparahan retinopati diabetik, dan kemudian menilai kadar serum 25(OH)D₃.

Bonakdaran dan Shoeibi (2014) menjelaskan bahwa tidak ada korelasi antara kadar serum 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik seperti yang terlihat pada tabel 2.²⁹ Dalam penelitian potong lintang ini, 235 pasien dengan DM tipe 2 diklasifikasikan ke dalam kelompok dengan tidak ada retinopati diabetik (RD), retinopati diabetik non-proliferasif (NRD), dan retinopati diabetik proliferasif (PRD) yang kemudian dikelompokkan menjadi mereka yang memiliki kadar vitamin D yang cukup dan mereka yang tidak. Dengan 34,8% pasien dengan RD, dan 93,3% pasien dari total sampel memiliki kekurangan vitamin D, penelitian ini tidak menemukan korelasi antara kedua variabel. Namun, perlu dicatat bahwa jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini tergolong kecil sehingga tingkat bukti mungkin tidak terlalu tinggi. Peneliti menjelaskan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D yang sangat tinggi pada populasi ini mungkin disebabkan oleh populasi sampel yang berbeda, dan kemungkinan polimorfisme reseptor vitamin D yang dapat mengganggu hasil. Selanjutnya, juga harus dicatat bahwa sementara penelitian lain menetapkan tingkat 25(OH)D₃ pada 20ng/ml untuk didiagnosis sebagai kekurangan vitamin D, sedangkan penelitian ini menggunakan 30ng/ml sebagai tingkat batas. Oleh karena itu, mungkin terdapat misklasifikasi karena pasien yang tidak benar-benar diklasifikasikan memiliki kekurangan vitamin D dalam penelitian lain kemudian diklasifikasikan sebagai memiliki kekurangan di sini. Ini menjelaskan hasil



yang bertentangan dalam penelitian ini di mana prevalensi rendah dari retinopati diabetik bertentangan dengan prevalensi kekurangan vitamin D yang diduga tinggi.

Uazman Alam (2016) juga menemukan bahwa tidak ada hubungan antara kadar serum 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik. Penelitian dengan 657 sampel ini menyatakan bahwa durasi diabetes yang lebih lama, HbA1c yang lebih tinggi, dan tekanan darah sistolik berhubungan langsung dengan retinopati dan makulopati. Namun, hubungan antara retinopati dan 25(OH)D₃ masih belum dapat dieksplorasi secara memadai karena untuk sejumlah kecil pasien dengan makulopati diabetik dianalisis dalam penelitian ini (n = 94, 14%), yang pada akhirnya membatasi kekuatan analisis. Selain itu, keterbatasan penelitian ini dapat dijelaskan oleh tingkat kekurangan 25(OH)D₃ yang mencolok pada populasi ini. Dengan demikian, mayoritas pasien menunjukkan defisiensi 25(OH)D₃ (~ 90%) dan defisiensi parah (~ 31%).

Sebuah studi oleh M Long (2017) telah menemukan hubungan yang lemah antara level 25(OH)D₃ dan tingkat keparahan retinopati diabetik (p = 0,07). Meskipun demikian, penelitian ini telah menunjukkan fenomena yang menarik. Di antara pasien yang terkontrol dengan baik, persentase retinopati parah atau ringan lebih tinggi pada kelompok defisiensi vitamin D daripada kelompok dengan vitamin D yang normal, dengan persentase masing-masing 8,5% vs 5,3% dan 17,3% dan 13,4%.³⁰ Ini dapat dijadikan patokan tentang bagaimana vitamin D dan kontrol glikemik berkorelasi dalam pengembangan retinopati diabetik.

Selanjutnya, 4 penelitian lain telah menemukan bahwa ada hubungan antara kadar 25(OH)D₃ dan keparahan retinopati diabetik.^{18,19,27,31} Ada hubungan terbalik antara tingkat rata-rata serum 25(OH)D₃

dan tingkat keparahan RD. Semua penelitian memiliki nilai *cut-off* yang sama untuk mendefinisikan defisiensi vitamin D, dengan 1 kontrol kasus dan 3 studi potong lintang. Semua penelitian memiliki kisaran 221 hingga 1790 pasien, oleh karena itu, meskipun sebagian besar dari mereka berada dalam desain potong lintang, sejumlah besar sampel telah memperkuat tingkat bukti. Tiga studi oleh He et al²⁷ (2014), Alcubierre et al³¹ (2014), Payne et al¹⁹ (2012) telah memberikan hasil yang sama dengan 1 kontrol kasus dan 2 studi potong lintang. Studi-studi ini memiliki kriteria inklusi dan eksklusi yang sama meskipun dilakukan di 3 negara yang berbeda. Sebuah studi oleh Patrick et al¹⁸ (2012) memasukkan 33 pasien DM tipe 1 ke dalam analisis. Namun, jumlah ini jauh melampaui 1757 pasien dengan DM tipe 2. Studi ini memiliki jumlah sampel terbesar sehingga dapat menjadi representasi yang lebih baik dari populasi umum. Akhirnya, data yang dikumpulkan menunjukkan bahwa tingkat *cut-off* 25(OH)D₃ pada pasien tanpa RD, NRD, dan PRD adalah 18,9-24,3 ng/ml, 17,4-21,7 ng/ml, dan 14,7-21,1 ng/ml secara berurutan.

Untuk mencegah perkembangan retinopati diabetik dapat dilakukan dengan beberapa cara. Pertama, suplemen 25(OH)D₃ dapat diberikan sebagai metode preventif retinopati diabetik. Dalam penelitian terbaru, itu menunjukkan bahwa genotipe reseptor vitamin D (atau *vitamin D receptor* [VDR]) dikaitkan dengan retinopati diabetik dan protein pengikat kalsium yang bergantung pada VDR telah diisolasi di retina manusia, khususnya di lapisan fotoreseptor pada sel kerucut. Dalam studi in vitro jaringan retinoblastoma yang mengekspresikan VDR, suplementasi dengan 25(OH)D₃ menghasilkan penurunan pertumbuhan dan apoptosis sel-sel retinoblastomal. Kalsifediol juga menurunkan kadar sitokin inflamasi yang diregulasi pada diabetes



dan mungkin memainkan peran penting dalam pencegahan retinopati diabetes. Bidar et al³² (2012) mengklaim bahwa peningkatan status 25(OH)D₃ menghasilkan perbaikan biomarker peradangan sistemik seperti TNF-a, IL-6, hsCRP, SAA, dan IL-10 dalam uji coba terkontrol secara acak. Suplementasi 25-dihydroxyvitamin D₃ juga mengatur faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah dan memiliki efek langsung pada sistem renin-angiotensin aldosteron (RAAS) yang diketahui diekspresikan berlebihan pada pasien DM tipe 1 dan retinopati dan blokade sistem ini mengurangi perkembangan DR. Distribusi suplementasi 25(OH)D₃ dapat mencegah progresivitas retinopati diabetik non proliferasif menjadi retinopati proliferasif yang merupakan kondisi dimana pembuluh darah tumbuh dan mudah berdarah. Pendarahan ini dapat menyebabkan jaringan parut yang mulai menyusut dan menarik retina, mengakibatkan kebutaan mata. Suplementasi 25(OH)D₃ mungkin merupakan strategi yang paling efektif secara biaya dalam meningkatkan kesehatan dan cukup untuk diterapkan di Indonesia karena biaya dan ketersediaannya yang terjangkau. Namun, suplementasi harus diberikan dengan hati-hati karena dosis optimal berada pada kisaran 20-40 IU, sedangkan dosis di atas 40 IU memiliki kemungkinan neuropati yang lebih tinggi.

Kedua, pencegahan dapat diterapkan pada individu dengan diabetes mellitus dengan pengukuran konsentrasi serum 25(OH)D₃ dapat menjadi acuan yang berguna untuk memprediksi tingkat keparahan RD pada pasien dengan diabetes mellitus. Dalam hal ini, pasien dengan diabetes mellitus harus menjalani pemeriksaan kadar serum 25(OH)D₃ dan pasien dengan kadar 25(OH)D₃ yang lebih rendah harus menjalani pemeriksaan ophthalmologis yang lebih rinci dan intens

daripada pasien dengan kadar yang memadai.

4. SIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kadar 25(OH)D₃ dapat digunakan sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Nilai *cut-off* 25(OH)D₃ pada pasien tanpa DR, NPDR, dan PDR adalah 18,86-24,3 ng/ml, 17,44-21,71 ng/ml, dan 14,66-21,1 ng/ml secara berurutan. Oleh karena itu, sementara penggunaan 25(OH)D₃ sebagai prediktor keparahan retinopati diabetik masih belum dapat disimpulkan, hubungan proporsional terbalik terlihat antara kedua variabel. Selanjutnya, kami berharap bahwa level 25(OH)D₃ dapat dikembangkan menjadi mode pencegahan bentuk retinopati yang lebih progresif, terutama proliferasif. Pencegahan dapat digunakan dalam 2 cara. Pertama, status 25(OH)D₃ harus diperiksa bersamaan dengan deteksi diabetes. Dengan cara ini, pasien dengan status 25(OH)D₃ rendah harus dimonitor untuk keparahan retinopati diabetik.¹⁷ Selanjutnya, di masa depan, ada kemungkinan bahwa suplementasi 25(OH)D₃ dapat diberikan kepada pasien dengan retinopati diabetik untuk mencegah atau memperlambat progresivitas. Walau demikian, sangat disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dan apabila memungkinkan, uji coba terkontrol secara acak, untuk menguji kemanjuran dan keamanan suplementasi.^{17,33} Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menilai kemungkinan efek samping suplementasi sebelum diterapkan pada pasien umum. Meskipun efek dari 25(OH)D₃ sangat diakui, evaluasi lebih lanjut harus dilakukan untuk menilai tingkat optimal dari status 25(OH)D₃ dengan harapan untuk mendapatkan manfaat yang paling mungkin dengan tetap mempertahankan efek samping minimum



DAFTAR PUSTAKA

1. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl:S4.
2. InfoDATIN. Kementrian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi. Waspada Diabetes. 2014.
3. Renu Jogi. *Basic Ophthalmology*. 4th Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009
4. Paul RE. Vaughan & Asbury's *General Ophthalmology*. 18th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011
5. American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous*. Section 12. 2014-2015.
6. Claire EF. *Diabetic Retinopathy: Classification and Clinical Features*. UptoDate. Last Updated: Oct 28, 2016.
7. Pradana S, Sidartawan S, Ketut S, Agung P, Djoko W.S, Askandar T. The DiabCare Asia 2008 study - Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia* 2010 Vol 19, No 4.
8. Morello, Candis. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: An overview. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007; 64. S3-7. 10.2146/ajhp070330.
9. Deloitte Access Economics. The economic impact of vision impairment and blindness in the Republic of Ireland. National Council for the Blind of Ireland (NCBI). May 2011.
10. Bang AL, Fan G, Lu LQ. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017, 9, 307; doi:10.3390/nu9030307
11. Amy EM, Michelle WS, Jing N, Michael JLM, Pamela LL, Barbara EKK, et al. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:128. DOI 10.1186/s12933-016-0434-1
12. Mansour SA, Ahmad ON, Diena MA, Ioana P, Tariq A, Khalid AA, et al. The association of vitamin D deficiency and glucose control among diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal* 25 (2017) 1179–1183
13. Fang L, Kuixiang W, Hongxia Z, Jian Z, Xinsheng N, Zhanxiu Z, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(12):12843-12848
14. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye*. 2002;16(3):242-260.
15. Williams B. Vascular Permeability/Vascular Endothelial Growth Factors: A Potential Role in the Pathogenesis and Treatment of Vascular Diseases. *Vascular Medicine*. 1996;1(4):251-258.
16. Kim M, Kim E, Ryu S, Suh P. The mechanism of phospholipase C- γ 1 regulation. *Experimental & Molecular Medicine*. 2000;32(3):101-109.
17. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis.



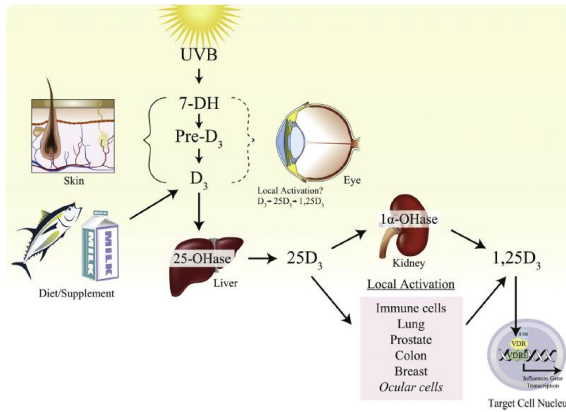
- Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie. 2017;52(2):219-224.
18. Patrick P, Visintainer P, Shi Q, Weiss I, Brand D. Vitamin D and Retinopathy in Adults With Diabetes Mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(6).
 19. Payne J, Ray R, Watson D, Delille C, Rimler E, Cleveland J et al. Vitamin D Insufficiency in Diabetic Retinopathy. *Endocrine Practice*. 2012;18(2):185-193.
 20. Luo B, Gao F, Qin L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3):307.
 21. Wan T, Li X, Sun Y, Li Y, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015;74:145-147.
 22. Calvo-Romero J, Ramiro-Lozano J. Metabolic effects of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(2):72-74.
 23. Albert D, Scheef E, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko S, Sorenson C et al. Calcitriol Is a Potent Inhibitor of Retinal Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(5):2327.
 24. Reheem R, Fattah M. Serum vitamin D and parathormone (PTH) concentrations as predictors of the development and severity of diabetic retinopathy. *Alexandria Journal of Medicine*. 2013;49(2):119-123.
 25. Lee V, Rekhi E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(10):2382-2389.
 26. Das A, Rangasamy S, McGuire P. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2012;19(1):52.
 27. He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014;31(12):1657-1664.
 28. Alam U, Asghar O, Petropoulos I, Malik R. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2016;.
 29. Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *International Journal of Ophthalmology*. 2015;8(2):326-331. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.20.
 30. Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutrition & Diabetes*. 2017;7(6):e281.
 31. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, Cao G, Esquerda A, Traveset A et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:1-7.



32. Shab-Bidar S, Neyestani T, Djazayeri A, Eshraghian M, Houshiarrad A, Kalayi A et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012;28(5):424-430.
33. Reins R, McDermott A. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Experimental Eye Research*. 2015;134:101-110..



LAMPIRAN



Gambar 1. Hubungan antara 25(OH)D₃ dan Retinopati Diabetik.³¹

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis	Sampel	Tipe Studi
He et al (2014) ²⁷	1520 pasien dengan DM tipe 2	Potong lintang
Alcubierre et al (2014) ³⁰	139 pasien dengan retinopati dan 144 tanpa RD	Kontrol kasus
Patrick et al (2012) ¹⁸	1790 dewasa, 33 DM tipe 1, 1757 DM tipe 2	Potong lintang
Payne et al (2012) ¹⁹	221 pasien diklasifikasikan menjadi 5 grup berdasarkan status diabetes dan temuan retinopati: tanpa diabetes atau penyakit mata (n = 47), tanpa diabetes dengan penyakit mata (n = 51), diabetes tanpa retinopati diabetik latar belakang (n = 41), retinopati diabetik nonproliferatif (n = 40), dan retinopati diabetik proliferasif (PDR) (n = 42). Pasien dengan 1 DM dieksklusikan.	Potong lintang
Bonakdaran dan Shoeibi (2014) ²⁹	235 pasien DM tipe 2, diklasifikasikan menurut pemeriksaan mata: NDR (n = 153), NPDR (n = 64), PDR (n = 18)	Potong lintang
Uazman Alam et al (2016) ²⁸	657 orang dewasa dengan diabetes tipe 1 dan 2 dikelompokkan berdasarkan tingkat retinopati	Potong lintang
Long et al (2017) ³¹	842 orang dewasa dengan usia rata-rata 61,2 tahun.	Potong lintang

Tabel 2. Hubungan antara kadar serum 25(OH)D₃ dan Tingkat Keparahan Retinopati Diabetik

Penulis	Cut-Off Nilai Serum 25(OH)D ₃ untuk Defisiensi Vitamin D (ng/ml)	Metode Skrining Retinopati Diabetik	Rerata kadar 25(OH)D ₃ untuk diagnosis DR (ng/ml)	P value untuk keparahan DR
He et al (2014) ²⁷	<20	Foto fundus bilateral oleh dokter mata	<15.57 ng/ml	P < 0.01
Alcubierre et al (2014) ³⁰	<20	Dokter mata	0.015-0.04	P ≤ 0.05
Patrick et al (2012) ¹⁸	<20	Foto fundus nonmidriatik	DR: 24.8 Tanpa DR: 25.8	P = 0.01
Payne et al (2012) ¹⁹	<22.9	Foto fundus midriatikum dengan penilaian dari dokter mata	Tanpa diabetes atau penyakit mata = 31,9 Tanpa retinopati diabetik latar belakang = 23,6 PDR = 21.1	P < 0.01
Bonakdaran and Shoeibi (2014) ²⁹	<30	Funduskopi oleh dokter mata	N/A	P = 0.7
Uazman Alam et al (2016) ²⁸	N/A	Dokter mata	Sangat kurang: <10 Kurang: 10- <20 Tidak cukup: 20- <30 Cukup > 30	P > 0.05
Long et al (2017) ³¹	N/A	Foto fundus	0.4-4	P= 0.07

Table 3. Korelasi antara Kadar Rerata 25(OH)D₃ dan Derajat Keparahan Retinopati Diabetik

Penulis	Keparahan Retinopati Diabetes	Kadar Rerata 25(OH)D ₃ (ng/mL)
Payne et al (2012) ²⁷	Tanpa diabetes atau penyakit mata	31.9
	Tanpa diabetes dengan penyakit mata	28.8
	Tanpa retinopati proliferasif latar belakang (BPR)	24.3
	Retinopati diabetik nonproliferasif (NPDR)	23.6
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	21.1
Alcubierre et al (2014) ³⁰	Tanpa retinopati diabetik (DR)	20.5
	RD derajat 1	20.0
	RD derajat 2-4	18.6
Patrick et al (2012) ¹⁸	Tanpa RD	23.4
	Retinopati diabetik ringan	25.6
	Retinopati diabetik sedang-berat	21.7
	Retinopati diabetik proliferasif	14.7
Uazman Alam et al (2016) ¹⁹	Tanpa RD	15.3
	Tanpa retinopati proliferasif latar belakang (BPR)	16.4
	Retinopati diabetik preproliferasif (PPDR)	15.9
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	15.7
Bonakdaran and Shoeibi (2014) ²⁹	Tanpa RD	10.3
	Retinopati diabetik nonproliferasif (NPDR)	9.0
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	10.1

He et al (2014) ²⁸	Tanpa RD	18.9
	Retinopati diabetik nonproliferatif (NPDR)	17.4
	Retinopati diabetik proliferasif (PDR)	15.4
Long et al (2017) ³¹	Tanpa RD	< 30 ng/ml : 36.6% > 30 ng/ml : 63.4%
	Retinopati diabetik nonproliferatif ringan (NPDR)	< 30 ng/ml : 43.5% > 30 ng/ml : 56.5%
	Retinopati diabetik nonproliferatif berat atau retinopati proliferasif	< 30 ng/ml : 49 % > 30 ng/ml : 51%

