



**MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI**

**PATOFISIOLOGI RETINOPATI PADA DIABETES  
MELITUS**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA**

2020

## PATOFISIOLOGI RETINOPATI PADA DIABETES MELITUS

### PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang paling umum terjadi di seluruh dunia dengan prevalensi yang terus meningkat terutama pada dewasa muda. Hal ini akan berimplikasi pada beban hidup yang meningkat akibat DM dan komplikasinya. Retinopati merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang menyebabkan penurunan tajam penglihatan sehingga menurunkan kualitas hidup pasien DM.

*International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan 382 juta dewasa muda di dunia menderita diabetes pada tahun 2013 dan akan meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Guariguata dkk, 2013). Prevalensi DM di Indonesia sekitar 6,9 juta dewasa muda pada tahun 2010 dan diperkirakan meningkat menjadi 12 juta pada tahun 2030 (IDF, 2009) dengan komplikasi retinopati sekitar 43,1% (Soewondo dkk, 2010; Riskesdas, 2013; Sasongko dkk, 2017). Perkiraan di tahun 2025, prevalensi DM tipe 2 sebesar 6,9% di Indonesia yaitu sekitar 20 juta penduduk dengan perkiraan retinopati sebanyak 8,5 juta penduduk (Sasongko dkk, 2019).

DM ditegakkan berdasarkan salah satu kriteria berikut: gejala klasik hiperglikemia dan gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl, gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, gula darah 2 jam post prandial  $\geq 200$  mg/dl atau HbA1C  $\geq 6.5\%$  (ADA, 2016). Keadaan hiperglikemia kronis pada DM berpotensi merusak organ dan bermanifestasi pada makrovaskular (aterosklerosis, penyakit pembuluh darah perifer, infark miokardial) atau mikrovaskular (neuropati, retinopati, dan nefropati) (Fowler, 2011). Faktor risiko terjadi komplikasi terutama retinopati antara lain durasi DM, tingginya kadar HbA1C yang menggambarkan buruknya kontrol glikemik, tingginya tekanan darah, dan kondisi dislipidemia (Miljanovic dkk, 2004; Aroca dkk, 2004; White dkk, 2010; Jew dkk, 2012).

Komplikasi retinopati pada DM inilah yang menjadi penyebab gangguan penglihatan utama pada kelompok dewasa muda (20-65 tahun) di seluruh dunia (Cheung dkk, 2010; Hammes dkk, 2011; Yau dkk, 2012; Ting dkk, 2016). Peningkatan angka harapan hidup penderita DM maka prevalensi retinopati pun meningkat (Ogurtsova dkk, 2017). Komplikasi retinopati diperkirakan terjadi pada hampir 99% pasien DM tipe 1 dan 42-60% pasien DM tipe 2 setelah pengamatan 20 tahun. Sepertiga pasien retinopati akan mengalami *Sight Threatening Diabetic Retinopathy*/STDR yang mengancam penglihatan. Yang termasuk STDR adalah proliferasi DR (PDR) dan *diabetic macular edema* (DME). Fase PDR ditemukan 50% pada DM tipe 1 dan 25% pada DM tipe 2 selama pengamatan 20 tahun (Kempen dkk, 2004; Yun dkk, 2016). Prevalensi DME pada retinopati sebesar 2,7-17,1% (Varma dkk, 2004; Wong dkk, 2006; Rubino dkk, 2007; Xie dkk, 2008; Minassian dkk, 2012; Yau dkk, 2012; Sasongko dkk, 2017).

## **A. RETINOPATI PADA DM**

Retinopati pada DM (*Diabetic Retinopathy/DR*) merupakan suatu kelainan retina pada pasien DM yang bersifat progresif pada struktur retina dan kehilangan fungsi retina akibat kerusakan pembuluh darah. DR diklasifikasikan berdasarkan keadaan klinisnya yaitu non proliferative DR (NPDR) dan proliferative DR (PDR). NPDR ditandai dengan adanya perubahan vaskularisasi intraretina dan PDR ditandai dengan ditemukannya neovaskularisasi yang terjadi akibat iskemia (Kansky, 2009, AAO staf, 2019). Selain itu terdapat suatu kondisi *Diabetic Macular Edema* (DME) yaitu terjadinya penumpukan cairan pada jaringan interstitium makula retina sehingga menyebabkan gangguan penglihatan bahkan kebutaan pada DR. DME dapat terjadi pada fase NPDR maupun PDR(Lattanzio dkk, 2002; Browning dkk, 2008; Park dkk, 2014; AAO staff, 2019).

## B. PATOFISIOLOGI RETINOPATI PADA DM

Jaringan retina merupakan jaringan yang paling aktif metabolismenya sehingga kebutuhan oksigennya pun tinggi. Vaskularisasi retina tergantung pada dua sumber yaitu arteri retina sentralis pada dua pertiga dalam sampai dengan tepi dalam lapisan nuklear dalam, dan koriokapilaris pada sepertiga luar (sel batang dan sel kerucut, RPE, dan lapisan nuklear luar) (Hildebrand dan Fielder, 2011; AAO staff, 2019)

Arteri retina sentralis (cabang dari arteri oftalmika) memasuki bola mata dan dibagi menjadi 4 cabang, masing-masing menyuplai untuk setiap kuadran retina. Cabang-cabang ini terletak di retina bagian dalam. Kadang, arteri silioretina, yang berasal dari sirkulasi siliar, akan memberi vaskularisasi pada retina dalam antara nervus optik dan sentral makula. Pada tingkat jaringan, retina dilayani oleh 4 lapisan kapiler, 1 superfisial di *nerve fiber layer* (NFL) dan 2 di sisi lain dari NFL sebagai pleksus kapiler superfisial dan profunda. Darah dari kapiler ini terakumulasi di dalam cabang vena retina, yang akan membentuk vena retina sentralis (Hildebrand dan Fielder, 2011; AAO staff, 2019).

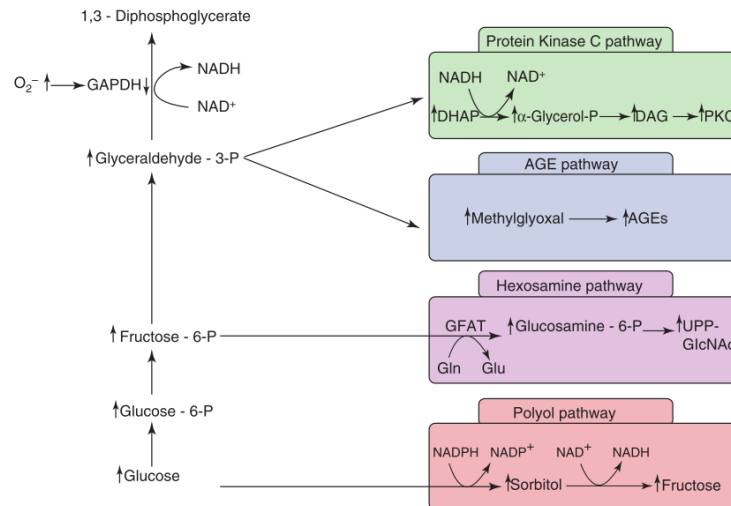
Dinding kapiler retina terdiri dari sel endotel, perisit dan membran basal. Sel endotel kapiler berhubungan satu sama lainnya melalui *tight junction* dan *adherent junction* sehingga terbentuk sawar darah-retina (*Blood-retinal barrier/BRB*). Retina dilindungi oleh dua BRB yaitu BRB dalam dan luar. BRB-dalam mengelilingi seluruh pembuluh darah retina, terdiri dari sel endotel kapiler dengan *tight junction*-nya sedangkan BRB luar terdiri dari sel epitel pigmen retina dengan *tight junction*-nya. Molekul yang sangat kecil seperti oksigen dan carbon dioksida dapat berdifusi melalui BRB. Integritas BRB berperan penting dalam mempertahankan fungsi visual normal, dan gangguan BRB mengakibatkan suatu DME akibat kebocoran protein sehingga terjadi akumulasi hard eksudat intraretina (Hildebrand dan Fielder, 2011; Stewart, 2017; AAO staff, 2019).

Aliran darah retina selalu normal meskipun terdapat fluktuasi pada tekanan darah sistemik maupun tekanan intraokuler. Sirkulasi pada retina lebih dipengaruhi oleh faktor-faktor lokal seperti *nitric oxide*, prostaglandin, endotelin dan sistem renin-angiotensin (Hildebrand dan Fielder, 2011). Autoregulasi merupakan kapasitas untuk mempertahankan tingkat aliran darah tetap konstan saat adanya perubahan tekanan perfusi okular dan berbagai kebutuhan metabolik lain. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa aliran darah retina meningkat dan menurun berlawanan dengan proporsi kandungan oksigen arteri. Namun pada hiperglikemia, kondisi ini tidak terjadi. Tahap awal penyakit diabetes, integrasi retina mampu untuk beradaptasi dengan

perubahan metabolik sistemik. Tetapi ketika semakin berkembangnya penyakit, kebutuhan akan oksigen dan nutrisi retina mengakibatkan hilangnya homeostasis okuli.

### C. PERUBAHAN BOKIMIA RETINOPATI PADA DM

Hiperglikemia kronis menyebabkan kerusakan mikrovaskular melalui empat jalur perubahan biokimia yaitu jalur protein kinase C, jalur hexosamine, jalur polyol dan jalur peningkatan produk glikasi (*Advanced Glycation End Products/AGEs*) (Gambar 1). Keempat jalur ini akan bermuara pada peningkatan stres oksidatif disamping jalur jalur lain sebagai perantara stres oksidatif.



Gambar 1. Empat jalur biokimia yang terlibat dalam kondisi hiperglikemia dan berhubungan dengan perkembangan retinopati pada DM (Stewart, 2017)

Protein kinase C (PKC) merupakan bagian dari serine atau threonine kinase yang berperan dalam mengatur protein. PKC terdiri dari 11 isoform, dimana 9 di antaranya diaktifkan oleh *diacylglycerol* (DAG). Kadar glukosa darah yang tinggi menghasilkan ROS dan sintesis DAG yang akhirnya mengaktifkan PKC (Kowluru, 2014). Hiperglikemia juga mengaktifkan isoform PKC secara tidak langsung dengan melakukan ligasi pada reseptor AGEs dan mengaktifkan jalur polyol. Aktivasi isoform PKC- $\beta$  menurunkan produksi NO dan meningkatkan aktivitas endothelin-1. PKC meningkatkan akumulasi matrik protein dengan meningkatkan regulasi ekspresi TGF- $\beta$ 1, fibronectin dan kolagen tipe IV, yang dimediasi dengan penurunan regulasi NO. PKC juga meningkatkan ekspresi inhibitor fibrinolitik PAI-1 dan mengaktifkan NF-kB pada sel endotel dan otot polos pembuluh darah (Lei dkk, 2013; Liu dkk, 2014)

Konsentrasi glukosa yang tinggi di dalam sel akan dimetabolisme melalui proses glikolisis menjadi *glucose-6 phosphate* dan selanjutnya menjadi *fructose-6 phosphate*. *Fructose-6 phosphate* ini merupakan substrat *O-linked glycosilation* dan produksi proteoglikan. Hal ini akan menghambat pembentukan NO yang dapat menyebabkan disfungsi sel endotel. *Fructose-6 phosphate* akan berubah menjadi *glucosamine-6 phosphate*, kemudian menjadi *uridine diphosphate (UDP) N-acetyl glucosamine* dengan bantuan enzim GFAT (*glutamine fructose-6 phosphatae amino transferase*). *N-acetylglucosamin* merupakan unsur yang berperan dalam

ekspresi gen melalui modifikasi protein yang diakibatkannya, di antaranya dari PAI-1 dan TGF $\beta$  yang berdampak buruk pada pembuluh darah. Hiperglikemia akan menyebabkan oksidasi asam lemak yang berlebih sehingga terjadi peningkatan fluk *fructose-6 phosphate* melalui jalur heksosamin (Giacco dan Brownlee, 2010)

Jalur polyol merupakan jalur metabolisme glukosa yaitu glukosa menjadi sorbitol dan kemudian diubah menjadi fruktosa. Enzim aldose reduktase merupakan enzim pertama pada jalur polyol yang memiliki afinitas rendah terhadap glukosa pada kondisi normal, namun selama hiperglikemia, kelebihan glukosa diubah menjadi sorbitol yang dihubungkan dengan penurunan NADH. Sorbitol yang berlebihan mengganggu tekanan osmotik dalam sel retina sehingga terjadi kematian sel. Fruktosa yang dihasilkan berupa *fructose-3-phosphate* dan *3-deoxyglucosone* yang merupakan agen glukose yang kuat (Chung dkk, 2003; Yan, 2018).

Sorbitol mengalami oksidasi menjadi fruktosa dengan rekonstitusi NADH. Oksigenasi sorbitol meningkatkan rasio NADH/NAD<sup>+</sup> pada sitosol yang akan menghambat aktivitas GAPDH (*glyceraldehyde-3-aldehyde dehydrogenase*). Hal ini akan meningkatkan konsentrasi *triose phosphate*, yang meningkatkan pembentukan methylglyoxal (suatu prekursor AGEs) dan diacylglycerol (yang mengaktifkan PKC). Reduksi glukosa menjadi sorbitol membutuhkan NADPH, dimana NADPH juga diperlukan untuk menurunkan glutathione, sehingga hal ini akan memparah kondisi stres oksidatif. Penggunaan NADPH oleh aldose reduktase menyebabkan penurunan kofaktor untuk glutathione reductase, yang mana berperan penting untuk mempertahankan glutathione intrasel (GSH) (Sun dkk, 2006). NADPH dibutuhkan oleh glutathione reductase sebagai kofaktor untuk regenerasi glutathione intrasel dan menurunkan antioksidan pada sel (Yan, 2018)

AGEs merupakan produk reaksi kimia non-enzimatik dengan gugus amino protein, lipid, dan asam nukleat yang dipicu hiperglikemia. Akumulasi AGEs menginduksi apoptosis sel perisit retina, mempengaruhi terjadinya penebalan membran basal kapiler retina, dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pada sel endotel retina. Pada keadaan normal, AGEs mulai terbentuk sejak dari perkembangan embrogenik dan terakumulasi seiring dengan waktu, namun akan meningkat pada kondisi hiperglikemia. AGEs merupakan asam amino atau lipid yang terglikasi atau oksidasi tanpa proses enzimatik, setelah terpapar gula aldose (Tarr, 2012). Pembentukan AGE melalui tiga langkah, awal, sedang, dan lanjut. Pada tahap awal, glukosa bereaksi dengan asam amino bebas sehingga terbentuk *Schiff base* yang mana nantinya akan dibentuk kembali menjadi produk yang lebih stabil, disebut produk amadori. Pada tahap sedang, produk amadori berdegradasi menjadi berbagai jenis dicarbonyl. Dan pada tahap lanjut proses glikasi akan terbentuk AGEs yang merupakan produk ireversibel (Singh, 2014).

Level AGEs di pembuluh darah retina berkorelasi dengan level di serum dan derajat keparahan retinopati. Interaksi antara AGE dan reseptor AGE (RAGE) dapat mengaktifkan *nuclear faktor kappa B* (NFkB) dan stres oksidatif yang memicu terjadinya hipereksresi limfosit, sitokin proinflamasi (TNF alfa dan VEGF), faktor prokoagulan dan mediator vasoaktif, mempertahankan ekspresi molekul adesi vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) dan intracellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) (Singh, 2014).

Paparan sel retina terhadap AGEs menyebabkan peningkatan regulasi mitogen, VEGF dengan cara meningkatkan ekspresi gen VEGF. AGEs menstimulasi sekresi IL-6 dari sel-sel retina melalui peningkatan ekspresi VEGF (Nakamura, 2003).

Hiperglikemia menyebabkan stres oksidatif yaitu dengan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler yang berasal dari rantai transpor elektron mitokondria, sitokrom p450, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), dan oksidasi *nitric oxide synthase* (NOs). Peningkatan kadar ROS berhubungan dengan disfungsi vaskular termasuk hilangnya perisit, pembentukan kapiler aselular, penebalan membran basal dan kebocoran pembuluh darah (gambar 2a).

Proses inflamasi yang terjadi pada DR menyerupai penyakit inflamasi kronik, dan inflamasi memiliki peranan dalam perkembangan dan progresi DR. *Reactive oxygen spesies* (ROS) dipercayai sebagai stimulus untuk sitokin, peningkatan superoxide yang memicu inflamasi, meningkatkan permeabilitas sel endotel dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskular. Aktivasi NF-kB oleh ROS dapat meningkatkan mediator proinflamasi seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), *cyclooxygenase-2* (COX-2), NO, *hypoxia induced factor-1* (HIF-1), dan prostaglandin (ICAM-1, VCAM-1, VEGF akan merusak *blood retinal barrier* (BRB) sehingga terjadi mikroaneurisma dan kebocoran retina (Tang dan Kern, 2011; Wu, 2016).



#### D. PERUBAHAN VASKULAR RETINOPATI PADA DM

Proses inflamasi dan peningkatan stres oksidatif pada hiperglikemia kronis akan mempengaruhi morfologi dan fisiologi unit vaskular retina sehingga terjadi disfungsi mikrovaskular (Bhagat dkk, 2009; Bandello dkk, 2013; AAO staf, 2019). Sel-sel endotel kapiler dihubungkan oleh *tight junction* yang membentuk BRB. Vesikel *pinocytotic* mentransfer metabolit melalui BRB darisirkulasi ke retina. Hiperglikemia merusak sel endotel dan mengganggu BRB yang memungkinkan protein dan lipid bocor ke retina. Kebocoran ini awalnya bersifat reversibel melalui mitosis sel endotel dan pembentukan *tight junction* yang baru. Namun pada hiperglikemia kronis akan terjadi dekomposisi sel endotel dan akumulasi kerusakan yang ditimbulkan menandakan keparahan retinopati (Vashist dkk, 2011; Liu dkk, 2014).

Pada fase awal retinopati terjadi perubahan kapiler retina seperti penebalan membran basement dan hilangnya sel perisit. Sel perisit sendiri berperan dalam mempertahankan stabilitas pembuluh darah. Hilangnya sel perisit akan melemahkan dinding kapiler sehingga menimbulkan mikroaneurisma yang merupakan tanda khas DR (AAO staf, 2019).

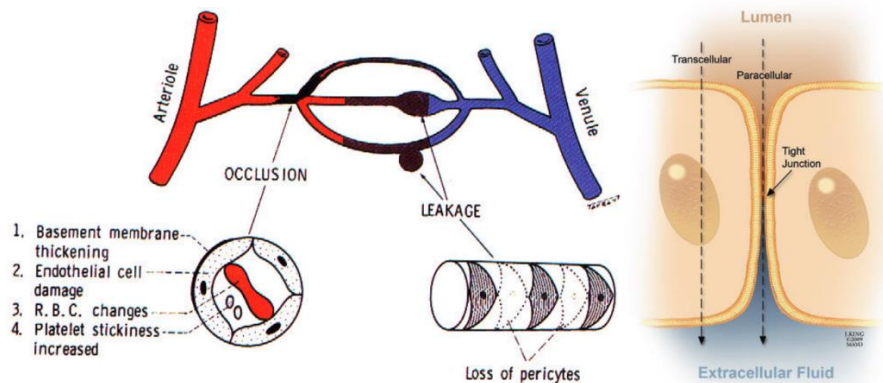
Disfungsi sel endotel akan berkompensasi sehingga menjadi kapiler aselular dan mulai munculnya kapiler non perfusi (Bandello dkk, 2013). Hal ini diinduksi oleh adesi leukosit ke sel endotel sehingga terjadi kematian sel endotel, hilangnya sel perisit dan penutupan pembuluh darah yang mengarah ke iskemia. Adesi leukosit ke sel endotel dimediasi oleh molekul adesi seperti ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) dan VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) (Bai dkk, 2003).

Kapiler aselular menyebabkan hilangnya perfusi retina, penutupan pembuluh darah dan iskemia-hipoksia retina. Hipoksia akan meningkatkan ekspresi *Hipoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 $\alpha$ ) yang merupakan faktor transkripsi dan mengatur ekspresi berbagai gen pro-angiogenik seperti VEGF, VEGF-receptor, dan *angiopoetin-1* (Ang-1) (Costa dan Soares, 2013). Aktivasi berbagai faktor angiogenik menghasilkan neovaskularisasi patologis seperti yang terjadi pada *proliferative DR* (Grammas dan Riden, 2003; AAO staf, 2019).

Ketidakeimbangan antara pro angiogenik dan inhibitor angiogenik adalah penentu utama angiogenesis dan proliferasi dalam DR (Hu dkk, 2013; Yang dkk, 2013; AAO staf, 2019). Tingginya kadar VEGF sebagai pro-angiogenik menstimulasi neovaskularisasi, kerusakan retina dan gangguan permeabilitas vaskular retina (Hu dkk, 2013; Yang dkk, 2013).

Pada DME terjadi penumpukan cairan ke jaringan interstitial makula retina dari kapiler. Cairan melintasi BRB melalui dua jalur yaitu paraselular dan transelular. Pergerakan cairan pada kapiler dipengaruhi oleh tekanan hidrostatik dan gradient onkotik berdasarkan hukum Starling. Kerusakan BRB menyebabkan akumulasi protein di jaringan interstitial sehingga meningkatkan

tekanan onkotik yang menyebabkan pergerakan cairan.



Gambar 2. Vaskular *Diabetic Retinopathy* (a) kelainan vaskular DR terjadi kerusakan sel endotel, penebalan membran basal dan berkurangnya sel perisit. (b) Pergerakan cairan melewati BRB dapat terjadi paraselular (melalui interseluler *tight junction*) atau transeelular (melalui sel). VEGF merusak BRB sehingga terjadi pergerakan cairan kedua jalur (Stewart, 2017)

*Vascular Endothelial Growth Factor* merusak BRB karena menyebabkan fosforilasi protein *tight junction* dan menstimulasi gerakan molekular melintasi sel endotel. Hal inilah yang menyebabkan perpindahan cairan melalui dua jalur (Gambar 2b). VEGF berikatan dengan reseptor transmembran dan mengaktifkan jalur signaling yang meningkatkan aliran darah melalui proses vasodilatasi dan angiogenesis. Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah disebabkan karena peningkatan produksi NOs sehingga terjadi relaksasi otot polos sekitar arteri dan penurunan tekanan darah. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah terjadi pada vena menyebabkan ekstrasvasasi plasma yang kaya protein. Dilatasi arteriol retina akan menurunkan resistensi dan meningkatkan tekanan hidrostatis kapiler sehingga mempercepat edema makula. *Vascular Endothelial Growth Factor* juga memicu ekspresi ICAM-1 yang berperan untuk adhesi leukosit pada endotel retina (Meleth dkk, 2005; Bai dkk, 2003; Du dkk, 2013). Transkripsi VEGF dan ICAM-1 dimediasi oleh faktor epigenetik seperti *mikroRNA* sebagai *non-coding* RNA yang mengontrol ekspresi gen post transkripsi melalui regulasi negatif proses translasi atau mendegradasi target *messenger* RNA (mRNA) (Bartel, 2004; Filipowicz dkk, 2008; Chistiakov dkk, 2016).

## **E. KESIMPULAN**

Retinopati merupakan komplikasi mikrovaskular akibat hiperglikemia kronis, yang melibatkan berbagai jalur biokimiasehingga memicu perubahan vaskular retina baik pada sel endotel, sel perisit dan membran basal. Hiperglikemia juga memicu proses inflamasi dan memperparah kondisi hipokia retina yang semakin memicu kerusakan BRB retina. Pemahaman terhadap patogenesis retinopati dapat sebagai dasar terapi retinopati.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Academy of Ophthalmology Staff. 2019. Retina and Vitreous. *Mindmaps in Ophthalmology*, 245-284.
- American Diabetes Association. 2016. Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers. *Diabetes Care*, 39(1): S1–S112.
- Aroca, P.R., Salvat, M., Fernandez, J., Mendez, I. 2004. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*, 18(4):211-215.
- Bai, N., Tang, S., Ma, J., Luo, Y., dan Lin, S. 2003. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cellular adhesion molecule-1 and leukocyte common antigen in diabetic rat retina. *Yan Ke Xue Bao*, 19:176-183.
- Bandello, F., Lattanzio, R., Zucchiatti, I., Del-Turco, C. 2013. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, 50 :1-20
- Bhagat, N., Grigorian, R.A., Tutela, A., Zarbin, M.A. 2009. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*, 54:1-32.
- Browning, D.J., Fraser, C.M., Clark, S. 2008. The Relationship of Macular Thickness to Clinically Graded Diabetic Retinopathy Severity in Eyes Without Clinically Detected Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 115: 533
- Cecilia, O., Alberto, C.J., Jose, N., German, C.E., Karen, L.A., Miguel, R.L., Raul, R.R., Daniel, R.A. 2019. Oxidative Stress as the Main Target in Diabetic Retinopathy Pathophysiology. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 1-22.
- Cheung, N., Mitchell, P., dan Wong, T.Y. 2010. Diabetic retinopathy. *Lancet*, 376:124136.
- Chung, S.S.M., Ho, E.C.M., Lam, K.S.L., dan Chung, S.K. 2003. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(90003): 233S–2236.
- Costa, P.Z., dan Soares, R. 2013. Neovascularization in diabetes and its complications. Unraveling the angiogenic paradox. *Life Sci*, 92:1037-1045
- Fowler, M.J. 2011. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 29(3): 116-122.
- Giacco, F., dan Brownlee, M. 2010. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107 (9): 1058–1070.
- Grammas, P., dan Riden, M. 2003. Retinal endothelial cells are more susceptible to oxidative stress and increased permeability than brain-derived endothelial cells. *Microvascular Research*, 65: 18-23.
- Guariguata, L., Whiting, D.R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., dan Shaw, J.E. 2013. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2014): 137-149.
- Hammes, H.P., Feng, Y., Pfister, F., Brownlee, M. 2011. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*, 60:9-16.
- Hildebrand, G.D., dan Fielder, A.R. 2011. Anatomy and Physiology of the Retina. In *Pediatric Retina*, p: 39-65
- Hu, Y., Chen, Y., Ding, L., He, X., Takahashi, Y., Gao, Y., Shen, W., Cheng, R., Chen, Q., Qi, X., Boulton, M.E., dan Ma, J. 2013. Pathogenic Role of Diabetes-Induced PPAR-A Down-Regulation In Microvascular Dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:15401-15406.
- IDF Diabetes Atlas, 4th ed.*©International Diabetes Federation, 2009.
- Jew, O.M., Peyman, P., Chen, T.C., dan Visvaraja, S. 2012. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol*, 5(4): 499-504
- Kempen, J.H., O’Colmain, B.J., Leske, M.J., Haffner, S.M., Klein, R., Moss, S.E., dan Friedman, D.S. 2004. The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adult in the United States. *Archives of Ophthalmology*, 122(4): 552-563.
- Lattanzio, R., Brancato, R., Pierro, L., Bandello, F., Iaccher, B., Fiore, T. 2002. Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography (OCT) in Diabetic Patients. *Eur J Ophthalmol*, 12: 482-487.
- Lei, S., Su, W., Liu, H. 2013. Nitroglycerine-induced nitrate tolerance compromises propofol protection of the endothelial cells against TNF- $\alpha$ : the role of PKC- $\beta$ 2 and NADPH oxidase. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013 :1-9
- Liu, Y., Gao, G., Yang, C., Zhou, K., Shen, B., Liang, H., Jiang, X. 2014. The role of circulating

- microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *International Journal Molecular Sciences*, 15(6):10567-10577.
- Liu, Z.C., Yu, E.H., Liu, W., Liu, X.C., Tang, S.B., dan Zhu, B.H. 2014. Translocation of protein kinase C  $\delta$  contributes to the moderately high glucose-, but not hypoxia-induced proliferation in primary cultured human retinal endothelial cells. *Molecular Medicine Reports*, 9 (5): 1780-1786.
- Miljanovic, B., Glynn, R.J., Nathan, D.M. 2004. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*, 53(11):2883-28892.
- Minassian, D.C., Owens, D.R., dan Reidy, A. 2012. Prevalence of Diabetic Macular Oedema and Related Health and Social Care Resource use in England. *British Journals of Ophthalmology*, 96(3): 345-349.
- Ogurtsova, K., da-Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N.H., Cavan, D., Shaw, J.E., Makaroff, L.E. 2017. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128:40-50.
- Park, H.Y.L., Kim, J.H., dan Park, C.K. 2014. Neuronal Cell Death in the Inner Retina and the Influence of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in a Diabetic Rat Model. *American Journal of Pathology*, 184(6): 1752-1762.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), 2013: Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan, Republik Indonesia; Indonesia KKR. 2013. Available: [Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskasdas%202013.pdf>]
- Rubino, A., Rousculp, M. D., Davis, K., Wang, J., Girach, A. 2007. Diagnosed Diabetic Retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes*, 1: 75-80.
- Sasongko, M.B., Widyaputri, F., Agni, A.N., Wardhana, F.S., Kotha, S., Gupta, P., Widayanti, T.W., Haryanto, S., Widyaningrum, R., Wong, T.Y., Kawasaki, R., dan Wang, J.J. 2017. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Blindness in Indonesian Adults with Type 2 Diabetes. *American Journal of Ophthalmology*, 181: 79-87.
- Sasongko, M.B., Wardhana, F.S., Febryanto, G.A., Agni, A.N., Supanji, S., Indrayanti, S.R., Widayanti, T.W., Widyaputri, F., Widhasari, I.A., Lestari, Y.D., Adriono, G.A., Sovani, I., dan Kartasasmita, A.S. 2019. The estimated healthcare cost of diabetic retinopathy in Indonesia and its projection for 2025. *Br J Ophthalmol*, 0: 1-6.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T., dan Beilin, L. 2001. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia*, 44:129-146.
- Soewondo, P., Soegondo, S., Suastika, K., Pranoto, A., Soeatmadji, D.W., dan Tjokroprawiro, A. 2010. The DiabCare Asia 2008 study – Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *The DiabCare Asia 2008 study*, 19(4): 235-244.
- Stewart, M.W. 2017. The Diabetic Retina: Anatomy and Pathophysiology. In: *Diabetic Retinopathy Current Pharmacologic Treatment and Emerging Strategies*. Spinger, p: 29-72
- Sun, W., Oates, P.J., Coutcher, J.B., Gerhardinger, C., dan Lorenzi, M. 2006. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*, 55 (10): 2757–2762.
- Tang, J., dan Kern, T.S. 2011. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 30:343-58.
- Ting, D.W.S., Cheung, G.C.M., dan Wong, T.Y. 2016. Diabetic Retinopathy: Global Prevalence, Major Risk Factors, Screening Practices and Public Health Challenges: a Review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 44(4): 260-277.
- Varma, R., Torres, M., Pena, F., Klein, R., Azen, S.P., Los Angeles Latino Eye Study Group. 2004. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Adult Latinos: The Los Angeles Latino eye Study. *Ophthalmology*, 111: 1298-306.
- Vashist, P., Singh, S., Gupta, N., Saxena, R. 2011. Role of early screening for diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus: an overview. *Indian J Community Med*, 36(4):247-252.
- White, N.H., Sun, W., Cleary, P.A., Tamborlane, W.V., Danis, R.P., Hainsworth, D.P. 2010. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*, 59(5):1244-1253.
- Wong, T.Y., Klein, R., Islam, F.M., Cotch, M.F., Folsom, A.R., Klein, B.E. 2006. Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*, 141: 446-55.
- Xie, X.W., Xu, L., Wang, Y.X., Jonas, J.B. 2008. Prevalence and Associated Factors of Diabetic Retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246: 1519-26.
- Yan, L.J. 2018. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: role of the polyol pathway. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1 (1): 7–13.

- Yang, W., Yu, X., Zhang, Q., Lu, Q., Wang, J., Cui, W., Zheng, Y., Wang, X., dan Luo, D. 2013. Attenuation of streptozotocin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res*, 115:96-105
- Yau, J.W., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., Chen, S.J., Dekker, J.M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R.F., Ikram, M.K., Kayama, T., Klein, B.E., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J.P., Orchard, T.J., Porta, M., Rema, M., Roy, M.S., Sharma, T., Shaw, J., Taylor, H., Tielsch, J.M., Varma, R., Wang, J.J., Wang, N., West, S., Xu, L., Yasuda, M., Zhang, X., Mitchell P., Wong, T.Y. 2012. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35:556-564.
- Yun, J.S., Lim, T.S., Cha, S.A., Ahn, Y.B., Song, K.H., Choi, J.A., Ko, S.H. 2016. Clinical Course and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Patients with type-2 Diabetes Mellitus in Korea. *Diabetes and Metabolism Journal*, 40(6): 482-493.