

Peran Vitamin D Dalam Retinopati Diabetik

Michelle Amelia Tanian¹,
Felix Rowan¹,
Santi Anugrah Sari^{2*},
Rendy Damar Nugraha¹

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Retinopati diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular yang paling umum dan dapat mengakibatkan gangguan penglihatan bahkan kebutaan. Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D dan peningkatan kejadian RD. Tujuan tulisan ilmiah untuk menggali peran vitamin D terkait dengan RD sehingga membuka peluang pengetahuan dan penelitian selanjutnya. Metode Penelitian menggunakan Literature Review, dengan mencari pada PubMed dan Google Scholar, dengan kata kunci dalam bahasa Inggris “vitamin D” atau “cholecalciferol” atau “25-hydroxyvitamin D” dan “diabetic retinopathy”. Pada diskusi dibahas bahwa vitamin D berperan protektif pada perkembangan retinopati diabetik melalui sifat anti-inflamasi dan anti-angiogeniknya. Untuk penelitian selanjutnya diharapkan lebih dalam menggali peran vitamin D terkait dengan retinopati Diabetik.

Kata Kunci: anti inflamasi, anti angiogenik, retinopati diabetik, vitamin D

Role of Vitamin D in Diabetic Retinopathy

*Corresponding Author : Santi Anugrah Sari

Corresponding Email : santi.anugrah.sari@ukrida.ac.id

Submission date : August 22th, 2023

Revision date : November 3rd, 2023

Accepted date : December 13th, 2023

Published date : December 19th, 2023

License : Copyright (c) 2023 Michelle Amelia Tanian, Felix Rowan, Santi Anugrah Sari, Rendy Damar Nugraha



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Diabetic retinopathy (RD) is the most common microvascular complication and can cause visual impairment and even blindness. Various studies show a relationship between vitamin D deficiency and increased incidence of RD. The purpose of this scientific paper is to explore the role of vitamin D in relation to RD so as to open opportunities for further knowledge and research. Research Methods using Literature Review, by searching PubMed and Google Scholar, with keywords in English "vitamin D" or "cholecalciferol" or "25-hydroxyvitamin D" and "diabetic retinopathy". In the discussion it was discussed that vitamin D plays a protective role in the development of diabetic retinopathy through its anti-inflammatory and anti-angiogenic properties. For future research, it is hoped that it will further explore the role of Vitamin D in relation to Diabetic retinopathy.

Keywords: anti-inflammatory, anti-angiogenic, diabetic retinopathy, vitamin D

How to cite :

Tanian MA, Rowan F, Anugrah Sari S, Nugraha RD. Role of Vitamin D in Diabetic Retinopathy . JMedScientiae. 2023 ;2(3): 409-415. Available from : <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/2919> DOI : <https://doi.org/JMedScientiae.v2i3.2919>

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis.¹ Diabetes melitus saat ini menjadi ancaman kesehatan global karena prevalensinya yang diperkirakan akan meningkat secara signifikan. Secara global, angka prevalensi DM diprediksi meningkat dari sekitar 382 juta pada tahun 2013 menjadi 592 juta pada tahun 2035.² *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 21,3 juta penderita diabetes tipe 2 di Indonesia pada tahun 2030.

Seseorang yang menderita diabetes berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi yang dapat menurunkan kualitas hidupnya dan mengancam jiwa. Retinopati diabetik (RD) adalah komplikasi mikrovaskular yang paling umum dan dapat mengakibatkan gangguan penglihatan dan kebutaan.^{3,4} Pada tahun 2020, retinopati diabetik akan menjadi faktor penyebab gangguan penglihatan sedang atau berat pada sekitar 3,2 juta orang di seluruh dunia, di antaranya 0,9 juta orang dewasa berusia 50 tahun ke atas dianggap buta.⁵

Patofisiologi RD diyakini terkait dengan paparan kronis terhadap hiperglikemia yang dapat memicu perubahan biokimia dan fisiologis, dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan disfungsi retina. Retinopati diabetik disebabkan oleh disfungsi sel endotel kapiler retina akibat hiperglikemia. Patofisiologi RD diyakini terkait dengan paparan kronis terhadap hiperglikemia yang dapat memicu perubahan biokimia dan fisiologis, serta dapat mengakibatkan kerusakan mikrovaskular dan disfungsi retina.⁶

Terdapat perubahan secara biokimia dan struktur pembuluh endotel retina dan gangguan sawar darah-retina pada pasien dengan RD. Pembuluh darah retina secara bertahap akan rusak dikarenakan mengalami hipoksia. Perubahan biokimia meliputi akumulasi produk akhir sorbitol dan glikasi lanjutan, stres oksidatif, aktivasi protein kinase C, peradangan, dan peningkatan sistem renin-angiotensin dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang diinduksi oleh hipoksia dan produk akhir glikasi lanjut. Pada akhirnya dapat menyebabkan neovaskularisasi pada retinopati diabetik proliferatif (RDP).⁶

Terapi intravitreal menggunakan obat anti-faktor pertumbuhan endotel vaskular (anti-VEGF) telah menjadi standar untuk pengobatan RD. Namun, terapi ini tidak berpengaruh pada

patogenesis RD dan harus diberikan melalui injeksi invasif intravitreal selama bertahun-tahun. Sejumlah studi menunjukkan bahwa vitamin D mengurangi resistensi insulin dan sitokin dengan bekerja pada stres oksidatif.⁴

Vitamin merupakan nutrisi penting dan antioksidan yang berperan besar dalam metabolisme tubuh manusia. Vitamin biasanya digunakan dalam pengobatan berkaitan dengan kebutuhan nutrisi harian esensial yang kurang. Kekurangan vitamin D, misalnya, adalah salah satu kondisi medis yang paling umum, mempengaruhi 14-59% populasi orang dewasa di seluruh dunia. Berbagai studi dan meta-analisis menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D dan peningkatan kejadian RD.^{7,8}

Vitamin D merupakan mikronutrien esensial yang sebenarnya adalah hormon steroid yang diproduksi di kulit setelah terpapar sinar matahari dalam bentuk *cholecalciferol*. Vitamin D terdiri dari campuran vitamin D₂ (*ergocalciferol*) dan D₃ (*cholecalciferol*), yang merupakan bentuk paling efektif untuk tujuan terapeutik. Provitamin untuk vitamin D₂ (*ergosterol*) berasal dari tumbuhan, sedangkan provitamin untuk vitamin D₃ (*7-dehydrocholesterol*) berasal dari hewan.⁹

Proses sintesis vitamin D di dalam tubuh dimulai dengan konversi *7-dehydrocholesterol*, molekul prekursor yang terdapat di kulit, menjadi previtamin D₃ melalui radiasi UVB, yang kemudian mengalami proses isomerisasi termal untuk membentuk vitamin D₃. Vitamin D₃ kemudian diangkut ke dan diubah menjadi *calcidiol*, yang juga dikenal sebagai 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃), bentuk utama vitamin D yang ditemukan di dalam darah. *Ergocalciferol* (vitamin D₂) diubah di hati menjadi 25-hidroksiergokalsiferol, juga dikenal sebagai 25-hidroksivitamin D₂ disingkat 25(OH)D₂. Senyawa tersebut adalah dua metabolit vitamin D spesifik yang digunakan untuk mengukur status serum vitamin D seseorang. Dari hati, 25(OH)D₃ kemudian diangkut ke ginjal, di mana selanjutnya dihidroksilasi menjadi 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃), juga dikenal sebagai kalsitriol, yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D dan, sebagai hormon dalam darah, mengikat reseptor yang disebut reseptor vitamin D pada organ target.¹⁰

Tujuan tinjauan pustaka adalah untuk menggali studi tentang peran vitamin D terkait dengan RD, sehingga dapat diaplikasikan untuk

penelitian di masa depan tentang vitamin D untuk RD.

Metodologi

Penyusunan *literature review* dilakukan dengan mencari pada *database* elektronik menggunakan *PubMed* dan *Google Scholar*, dengan kata kunci dalam bahasa Inggris “vitamin D” atau “cholecalciferol” atau “25-hydroxyvitamin D” dan “diabetic retinopathy”. Berdasarkan pencarian didapatkan 2.440 artikel dari *Google Scholar*, dan 130 artikel dari *PubMed*.

Kriteria inklusi adalah semua artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan dari tahun 2013 sampai 2023 (10 tahun terakhir), artikel yang membahas tentang peran dan hubungan vitamin D terhadap retinopati diabetik. Kriteria eksklusi berupa semua artikel yang tidak berbahasa Inggris, artikel yang tidak dapat diakses dalam bentuk lengkap (*full-text*) dan metode yang tidak dijelaskan dengan baik.

Hasil ditemukan sebanyak 128 artikel, kemudian dilakukan penyaringan secara manual dengan mempertimbangkan pembahasan pada setiap artikel. Setelah melakukan penyaringan didapatkan sebanyak 10 artikel yang digunakan dalam penulisan *literature review*.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil pencarian yang dilakukan, didapatkan dari 5 penelitian menunjukkan bahwa, pasien dengan RD memiliki kadar vitamin D serum yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien DM tanpa retinopati diabetik.^{7,8,11,13} Studi Afarid *et al.* (2020), mengevaluasi kadar vitamin D dalam serum pasien diabetes dengan dan tanpa retinopati diabetik. Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan RD memiliki kadar serum vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami retinopati. Rerata konsentrasi serum vitamin D pada pasien RD ($12,10 \pm 14,62$ ng/mL; RDNP dan RDP) lebih rendah dibandingkan pasien tanpa RD ($15,61 \pm 9,40$ ng/mL) ($p = 0,012$).¹¹

Dalam meta analisis yang dibuat oleh Luo *et al.* (2017), yang melibatkan 13.435 peserta menelusuri apakah ada hubungan antara status vitamin D dan retinopati diabetik pada diabetes tipe 2. Menunjukkan bahwa pasien diabetes tipe 2 dengan defisiensi vitamin D (kadar serum 25(OH)D <20 ng/mL) mengalami peningkatan risiko mengalami RD yang

signifikan (*odds ratio* [OR]= 2,03, *confidence interval* 95% [CI]: 1,07 - 3,86).¹²

Hal ini juga didukung oleh penelitian He *et al.* (2014), yang menunjukkan bahwa pasien yang menderita DM tipe 2 dengan konsentrasi serum level 25(OH)D < 15,57 ng/mL memiliki risiko 2x lipat mengalami RD.⁸ Penelitian Alcubierre *et al.* (2015) juga menunjukkan prevalensi retinopati pada serum 25(OH)D dibawah 20 mg/mL secara signifikan lebih tinggi (batas 15-19; $p \leq 0,05$). Serum 25(OH)D dibawah 20 mg/mL juga secara signifikan lebih banyak pada pasien dengan RD *grade* 2-4 dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa RD.¹³

Peran Anti inflamasi dan anti Angiogenik Vitamin D

Penelitian menunjukkan bahwa vitamin D berperan protektif pada perkembangan retinopati diabetik melalui sifat anti-inflamasi dan anti-angiogeniknya. Terdapat bukti bahwa vitamin D berperan dalam patogenesis RD dengan mempengaruhi sistem imun dan sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan *tumor necrosis factor* (TNF)- β . Leukin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6) meningkat pada pasien dengan diabetes tipe 2, dan vitamin D telah terbukti mengurangi produksi beberapa sitokin proinflamasi.¹⁶

Peran protektif vitamin D juga dapat dilihat pada penelitian Lazzara *et al.* (2022), vitamin D melindungi *human retinal endothelial* (HREC) dengan mempertahankan kelangsungan hidup sel dan mengurangi ekspresi sitokin inflamasi seperti IL-1 β dan ICAM-1. Selain itu, vitamin D₃ meningkatkan nilai resistansi listrik trans-epitel (TEER) dari lapisan tunggal sel HREC yang menunjukkan efek perlindungan pada integritas lapisan tunggal sel.¹⁷

Tabel 1. Peran Vitamin pada Retinopati Diabetik

Penulis	Metode Penelitian	Subjek	Hasil
Afarid <i>et al.</i> (2020) ¹¹	Studi <i>cross sectional</i>	30 pasien dengan RD dan 30 pasien diabetes tanpa RD.	Pasien dengan RD memiliki kadar serum vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa RD. Rata-rata konsentrasi 25(OH)D serum pada pasien RD lebih rendah dibandingkan pasien tanpa RD ($12,10 \pm 14,62$ ng/mL vs $15,61 \pm 9,40$ ng/mL, masing-masing, $P = 0,012$).
Luo <i>et al.</i> (2017) ¹²	Meta analisis	Populasi penelitian adalah semua pasien diabetes tipe 2 dengan RD dan pasien diabetes tipe 2 tanpa RD.	Pasien diabetes tipe 2 dengan defisiensi vitamin D (kadar serum 25(OH)D <20 ng/mL) mengalami peningkatan risiko mengalami RD yang signifikan (odds ratio [OR]= 2,03, confidence interval 95% [CI]: 1,07, 3,86).
He <i>et al.</i> (2014) ⁸	Studi <i>cross sectional</i>	1520 pasien DM tipe 2 yang mendatangi Shanghai Clinical Medical Centre of Diabetes sejak Januari 2013-November 2013. Terdiri atas 773 pasien laki-laki dan 747 pasien perempuan.	Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko dari RD. Pasien dengan DM tipe 2 dengan konsentrasi serum level 25(OH)D < 15,57 ng/mL memiliki risiko 2x lipat memiliki RD yang mengancam penglihatan.
Castillo-Otí <i>et al.</i> (2022) ⁷	Studi kasus kontrol	385 pasien yang terdiri dari 30 pasien dengan RD dan 335 pasien tanpa RD	Kekurangan vitamin D secara signifikan terkait dengan retinopati, dan pasien dengan kadar vitamin D yang lebih rendah memiliki risiko lebih tinggi terkena RD (OR 5,21; 95% CI: 1,76; 15,42; $p = 0,003$)
Alcubierre <i>et al.</i> (2015) ¹³	Meta analisis	283 pasien dengan diabetes tipe 2 yang terdiri dari 139 pasien dengan RD dan 144 tanpa RD	Terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D (kadar serum 25(OH)D <20 ng/mL) dengan keberadaan dan keparahan RD pada pasien diabetes tipe 2. Pasien dengan RD stadium lanjut (<i>grade</i> 2-4) memiliki konsentrasi 25(OH)D yang lebih rendah dan lebih sering mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan pasien tanpa RD.
Xianglong <i>et al.</i> (2016) ¹⁴		51 pasien DM tipe 2 dari Uygur (26 laki-laki, 25 perempuan) dengan derajat RD yang berbeda dan 24 pasien sehat (12 laki-laki, 12 perempuan)	Serum level 1,25(OH) ₂ D ₃ secara signifikan berkurang pada pasien RDP. Kadar <i>Interferon - γ</i> (IFN- γ), <i>tumor necrosis factor-α</i> (TNF- α), <i>Interleukin-6</i> (IL-6), dan <i>Interleukin-17A</i> (IL-17A) secara signifikan meningkat pada pasien RDP. 1,25(OH) ₂ D ₃ dapat menghambat proliferasi sel pada <i>peripheral blood mono nuclear cell</i> (PBMC) pada pasien RD dan kontrol, juga menghambat anti inflamasi sitokin oleh PBMC pada pasien RD dan kontrol.
Lu <i>et al.</i> (2018) ³	Studi Eksperimental <i>in vivo</i> dan <i>in vitro</i>	Tikus Sprague-Dawley jantan berumur delapan minggu dengan berat 180–200 g sebagai model hewan untuk RD dan <i>human retinal endothelial cells</i> (HREC) untuk menyelidiki efek vitamin D ₃ pada ekspresi produksi TXNIP dan ROS	Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin D ₃ memiliki efek perlindungan terhadap RD. Ditemukan bahwa vitamin D ₃ dapat melindungi struktur retina normal, meringankan permeabilitas pembuluh darah retina, dan menghambat apoptosis sel retina pada tikus diabetes. Efek protektif vitamin D ₃ pada RD dikaitkan dengan penghambatan jalur <i>Thioredoxin Interacting Protein</i> (TXNIP)/ <i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3</i> (NLRP ₃), yang diaktifkan oleh peningkatan produksi <i>reactive oxygen species</i> (ROS) yang diinduksi oleh glukosa tinggi. Eksperimen <i>in vitro</i> juga menunjukkan bahwa vitamin D ₃ mengurangi produksi ROS dalam sel endotel mikrovaskular retina.

Penulis	Metode Penelitian	Subjek	Hasil
Lu <i>et al.</i> (2021) ¹⁵	Studi retrospektif	<i>Vitreous sample</i> pada 55 pasien RDP, 25 <i>non-diabetic</i> pasien dengan <i>idiopathic macular hole (IMH)</i> , 10 pasien retinopati diabetik non proliferasif (RDNP).	Ditemukan korelasi positif antara nilai vitreus 25(OH)D dengan serum 25 (OH)D pada 3 grup penelitian, sedangkan negatif korelasi antara kadar vitreus NLRP ₃ dan 25 (OH)D. Dengan mengkombinasikan penemuan pada penelitian pada tikus diabetik, jalur inflamasi NLRP ₃ yang berkurang dikarenakan adanya efek proteksi dari vitamin D. Terjadinya aktivasi jalur inflamasi NLRP ₃ pada pasien RDP dikarenakan kekurangan vitamin D.
Fernandez <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	Studi eksperimental <i>in vitro</i>	<i>Adult retinal pigment epithelium (ARPE-19) and human retinal endothelial (HREC)</i>	Vitamin D secara efektif menangkal stres oksidatif. Selain itu, peningkatan kadar protein proinflamasi seperti <i>Interleukin-6 (IL-6)</i> , <i>Interleukin-8 (IL-8)</i> , <i>Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1</i> , <i>Interferon-γ (IFN)-γ</i> , dan <i>tumor necrosis factor-α (TNF)-α</i> menurun secara signifikan dengan penambahan vitamin D. Penelitian menunjukkan bahwa vitamin D dapat melindungi retina dengan meningkatkan pertahanan antioksidan dan menunjukkan sifat anti-inflamasi.
Lazzara <i>et al.</i> (2022) ¹⁷	Studi Eksperimental <i>in vitro</i>	<i>human retinal endothelial (HREC)</i> yang terpapar glukosa tinggi	Vitamin D memberikan efek perlindungan pada <i>human retinal endothelial (HREC)</i> dengan mempertahankan kelangsungan hidup sel dan mengurangi ekspresi sitokin inflamasi seperti <i>interleukin-1β (IL-1β)</i> dan <i>Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1)</i> . Selain itu, vitamin D ₃ meningkatkan nilai resistansi listrik trans-epitel (TEER) dari lapisan tunggal sel HREC yang menunjukkan efek perlindungan pada integritas lapisan tunggal sel.

Pada penelitian Xianglong *et al.* (2016), yang melibatkan 51 pasien DM tipe 2 dengan RD derajat yang berbeda dan 24 pasien sehat, didapatkan hasil Serum level $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ secara signifikan berkurang pada pasien RDP. Kadar $\text{IFN-}\gamma$, TNF-a , IL-6 , dan IL-17A secara signifikan meningkat pada pasien RDP diakibatkan aktivasi PBMC. Pengobatan dengan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dengan konsentrasi 1×10^{-7} mol/L dapat menginduksi supresi pada proliferasi PBMC. Kultur dengan anti CD_3 dan anti CD_{28} antibodi menunjukkan sel proliferasi pada RDP lebih tinggi dibandingkan RDNP dan kontrol. Dalam penelitian kadar $\text{IFN-}\gamma$, TNF-a sangat rendah pada pasien RDP, tetapi saat aktivasi oleh TCR signal, kadarnya meningkat berkali lipat dan secara signifikan lebih tinggi dari RDNP dan kontrol yang menunjukkan adanya abnormal respon dari *T helper type 1* (Th1) pada sel darah tepi pada RD sebagai penghasil $\text{IFN-}\gamma$, TNF-a .¹⁴

Pada RD terdapat gangguan dari *reactive oxygen species* (ROS) serta peradangan kronis. Tingginya kadar glukosa dalam waktu lama menyebabkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). ROS yang berlebih mempengaruhi sel endotel dan perisit yang ada pada sistem *okular*, sehingga merusak membran lipid, protein dan asam nukleat sel, dan kemudian menginduksi kematian sel. Pada pasien dengan RD fungsi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, glutathion peroksidase dan katalase telah rusak, padahal antioksidan merupakan mekanisme pertahanan penting terhadap ROS.^{4,9,18,19}

Penelitian oleh Lu *et al.* (2021), telah menunjukkan bahwa NLRP3 berperan dalam kerusakan pembuluh darah pada stadium lanjut penyakit. Pada sampel vitreus 55 pasien RDP, 25 pasien dengan *idiopathic macular hole* (IMH), dan 10 pasien RDNP, didapatkan korelasi yang kuat antara penurunan konsentrasi vitamin D dalam vitreous dan peningkatan jalur inflamasi NLRP3 pada pasien dengan RDP.¹⁵

Hal ini dibuktikan pada penelitian Lu *et al.* (2018) pada *in vitro* dimana vitamin D_3 mengurangi ROS dan mensupresi jalur inflamasi ROS/TXNIP/NLRP3 pada sel endotel pada keadaan glukosa yang tinggi. Kadar jalur inflamasi NLRP3 dan VEGF yang lebih tinggi merupakan faktor penting pada retinopati dimana angiogenesis dan proliferasi jaringan fibrosis merupakan patofisiologi dari TRD (*Tractional Retinal Detachment*).³

Vitamin D_3 memiliki efek anti-angiogenesis. Penelitian membuktikan, bahwa vitamin D_3 menghambat pertumbuhan sel endotel yang diinduksi VEGF.²⁰ Penelitian lain menuluri tentang peran vitamin D_3 dalam model RD menggunakan sel endotel retina manusia *vitro*. Integritas *Blood Retinal Barrier* (BRB), secara signifikan terganggu oleh paparan glukosa yang tinggi, dipulihkan dengan pengobatan vitamin D_3 . Sel endotel retina menunjukkan tingkat VEGF-A yang signifikan ($p < 0,05$) lebih tinggi, dibandingkan dengan sel kontrol setelah dipaparkan kadar glukosa yang tinggi selama 72 jam. Sel yang mendapat perlakuan dengan vitamin D_3 secara signifikan ($p < 0,05$) mengurangi tingkat mRNA VEGF-A. Ditemukan bahwa, vitamin D_3 secara signifikan ($p < 0,05$) menurunkan jumlah titik cabang pembuluh darah baru dan panjang tabung pembuluh darah baru dibandingkan dengan sel yang diobati dengan VEGF-A eksogen.¹⁷

Selama perkembangan RD, nilai VEGF dan ICAM-1 meningkat di rongga *vitreous*. Telah ditunjukkan bahwa tingkat VEGF dan ICAM-1 berkorelasi secara signifikan. VEGF menginduksi migrasi sel progenitor endotel (EPC) dari sumsum tulang ke retina dan mempercepat neovaskularisasi yang mendukung sintesis faktor sel punca. Peningkatan kadar VEGF menginduksi ekspresi berbagai faktor inflamasi, seperti *transforming growth factor beta-1* (TGF- β 1) dan IL-6 yang mempercepat perkembangan RDP. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sedikit menghambat pertumbuhan dan pemanjangan sel endotel yang diinduksi VEGF, tetapi secara signifikan, mencegah proliferasi sel endotel yang diinduksi VEGF. Penghambatan neovaskularisasi retina oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bergantung pada ekspresi VRD. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menurunkan regulasi aktivitas transkripsi *hipoksia-inducible factor-1* (HIF-1), yang merupakan penginduksi VEGF selama keadaan hipoksia. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menghambat migrasi dan proliferasi PC retina tanpa efek signifikan pada apoptosisnya.^{4,9}

Dalam penelitian menggunakan model tikus retinopati iskemik yang diinduksi oksigen, pengobatan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ secara signifikan mengurangi neovaskularisasi retina dibandingkan dengan hewan kontrol, meskipun ekspresi VEGF okular pada tikus yang diobati dan tidak diobati memiliki hasil yang mirip.²¹ Penelitian tentang BRB, didapatkan sel yang diobati dengan vitamin D_3 menunjukkan nilai

resistensi listrik trans-epitel (TEER) yang signifikan ($p < 0,05$), menunjukkan bahwa integritas BRB, yang secara signifikan rusak oleh paparan glukosa yang tinggi, dapat diperbaiki dengan pengobatan vitamin D₃. Penelitian *in vitro* juga mendapatkan hasil bahwa efek vitamin D₃ sebagai penghambat neo-angiogenesis retina.¹⁵

Simpulan

Beberapa penelitian terkait vitamin D dengan retinopati diabetik menunjukkan beberapa hal, yaitu pasien yang menderita DM tipe 2 dengan defisiensi vitamin D lebih berisiko mengalami retinopati diabetik hingga dua kali lipat. Vitamin D berperan protektif pada perkembangan retinopati diabetik melalui sifat anti-inflamasi dan anti-angiogeniknya. Vitamin D memiliki efek anti-inflamasi dengan bertindak sebagai antioksidan kuat yang secara signifikan mengurangi pembentukan ROS. Vitamin D memberikan perlindungan luas pada sel-sel pembuluh darah, meningkatkan perbaikan pembuluh darah, menurunkan jumlah titik cabang pembuluh darah baru dan disfungsi endotel.

Daftar Pustaka

1. Adi SS, *et al.* Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta: Perkumpulan Endokrinol Indones; 2019. hal.133.
2. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):1–13.
3. Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D₃ protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res*. 2018.
4. Valle MS, Russo C, Malaguarnera L. Protective role of vitamin D against oxidative stress in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(8).
5. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TG, *et al.* Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(2):e144.
6. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
7. Castillo-Otí JM, Galván-Manso AI, Callejas-Herrero MR, Vara-González LA, Salas-Herrera F, Muñoz-Cacho P. Vitamin d deficiency is significantly associated with retinopathy in type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Nutrients*. 2022;14(1):1–12.
8. 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. *Diabet Med*. 2014;31(12):1657–64.
9. Antunica AG, Znaor L, Ivanković M, Puzović V, *et al.* Vitamin D and diabetic retinopathy. *Handb Nutr Diet Eye*. 2014;331–7.
10. Nebbioso M, Buomprisco G, Pascarella A, Pescosolido N. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on eye disorders: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(3):559–65.
11. Afarid M, Ghattavi N, Johari M. Serum levels of vitamin D in diabetic patients with and without retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020;15(2):172–7.
12. Luo BA, Gao F, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2017;9(3):1–12.
13. 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. *J Diabetes Res*. 2015;2015.
14. Yi X, Sun J, Li L, Wei Q, Qian Y, Chen X, *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D₃ deficiency is involved in the pathogenesis of diabetic retinopathy in the uygur population of China. *IUBMB Life*. 2016;68(6):445–51.
15. Lu L, Zou G, Chen L, Lu Q, Wu M, Li C. Elevated NLRP3 inflammasome levels correlate with vitamin D in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy. *Front Med*. 2021;8:1–11.
16. Fernandez-Robredo P, González-Zamora J, Recalde S, Bilbao-Malavé V,

- Bezuntea J, Hernandez M, *et al.* Vitamin D protects against oxidative stress and inflammation in human retinal cells. *Antioxidants*. 2020;9(9):1–18.
17. Lazzara F, Longo AM, Giurdanella G, Lupo G, Platania CBM, Rossi S, *et al.* Vitamin D3 preserves blood retinal barrier integrity in an *in vitro* model of diabetic retinopathy. *Front Pharmacol*. 2022;13:1–14.
18. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020;37:101799.
19. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2016;1863(12):2977–92.
20. Jamali N, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. 1,25(OH)₂D₃ regulates the proangiogenic activity of pericyte through VDR-mediated modulation of *VEGF* production and signaling of *VEGF* and PDGF receptors. *FASEB BioAdvances*. 2019;1(7):415–34.
21. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, *et al.* Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(5):2327–34.