

## Tinjauan Pustaka

## Retinopati Diabetik: Patogenesis, Diagnosis, Tatalaksana Kini dan Masa Depan

### *Diabetic Retinopathy: Pathogenesis, Diagnosis, Present and Future Management*

Nabila Ulfayani<sup>1</sup>, Muhamad Haitsam<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

Diterima 24 Juli 2023; direvisi 10 Juli 2023; publikasi 25 Oktober 2023

## INFORMASI ARTIKEL

## Penulis Koresponding:

Nabila Ulfayani, Fakultas  
Kedokteran Universitas Brawijaya,  
RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa  
Timur

## Email:

nabilaulfayani@gmail.com

## ABSTRAK

Retinopati Diabetik (RD) merupakan penyebab utama kebutaan pada usia produktif di seluruh dunia. Kontrol hiperglikemi dan tekanan darah yang buruk merupakan faktor risiko yang esensial dalam perkembangan RD. Kondisi ini akan memicu terjadinya mekanisme biomolekular yang menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan sel di retina serta berkembang menjadi RD. Tahap awal RD umumnya tidak bergejala, sehingga direkomendasikan untuk melakukan penapisan RD segera setelah pasien terdiagnosis Diabetes Mellitus (DM) tipe 2, dan setiap 5 tahun bagi pasien DM tipe 1. Diagnosis RD didasarkan oleh temuan lesi retina yang diklasifikasikan menjadi RD non-proliferasif dan proliferasif, dan edema makula diabetik. Terapi RD dapat dilakukan dengan pendekatan non-farmakologi dan farmakologi yang diterapkan berdasarkan derajat keparahan untuk meminimalisir progresivitas RD. Selain terapi konvensional, terdapat terapi potensial di masa depan, yaitu mencakup terapi farmakologi secara oral, terapi genetik, terapi sel punca, dan terapi CRISPR-Cas-Based.

**Kata kunci:** Retinopati Diabetik

## ABSTRACT

*Diabetic Retinopathy (RD) is the leading cause of blindness in people of productive age worldwide. Poor control of hyperglycemia and blood pressure are essential risk factors for the development of RD. This condition will trigger the occurrence of biomolecular mechanisms that cause damage to vessels and cells in the retina and develop into RD. The early stages of RD are generally asymptomatic, so it is recommended to perform RD screening as soon as the patient is diagnosed with type 2 DM and every 5 years for type 1 DM patients. RD therapy can be carried out with a non-pharmacological and pharmacological approach that is applied based on the severity level to minimize the progression of RD. Apart from conventional therapy, there are potential future therapies, including oral pharmacological therapy, genetic therapy, stem cell therapy, and CRISPR-Cas-Based therapy.*

**Keyword:** Diabetic Retinopathy

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama hingga saat ini. Prevalensi DM telah meningkat sebesar 9% pada populasi pria dan 7.9% pada populasi wanita, sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita DM pada tahun

2019.<sup>1</sup> Laju peningkatan yang cepat diiringi dengan pertumbuhan populasi menyebabkan peningkatan angka kejadian DM hampir 4 kali lipat di seluruh dunia, angka peningkatan jumlah penderita diprediksi terus meningkat hingga 578 juta ditahun 2030 dan diproyeksikan meningkat menjadi 700 juta penderita pada tahun 2045. Komplikasi

DM juga dapat memengaruhi kualitas hidup seseorang penderita, salah satu komplikasinya yaitu retinopati diabetik.<sup>1</sup> Retinopati Diabetik (RD) adalah komplikasi DM yang ditandai dengan penyakit iskemik mikrovaskular retina dan neurodegenerasi retina yang menjadi penyebab tersering dari kehilangan penglihatan.<sup>2</sup> Awal mulanya kerusakan dimulai dari fase RD non-proliferasif dan akan berkembang menjadi RD proliferasif dikarenakan kadar gula yang tinggi dalam waktu yang lama (kronis). Prevalensi RD pada pasien DM dengan usia diatas 40 tahun diperkirakan mencapai 34.6% yaitu sekitar 93 juta orang di seluruh dunia.<sup>2</sup>

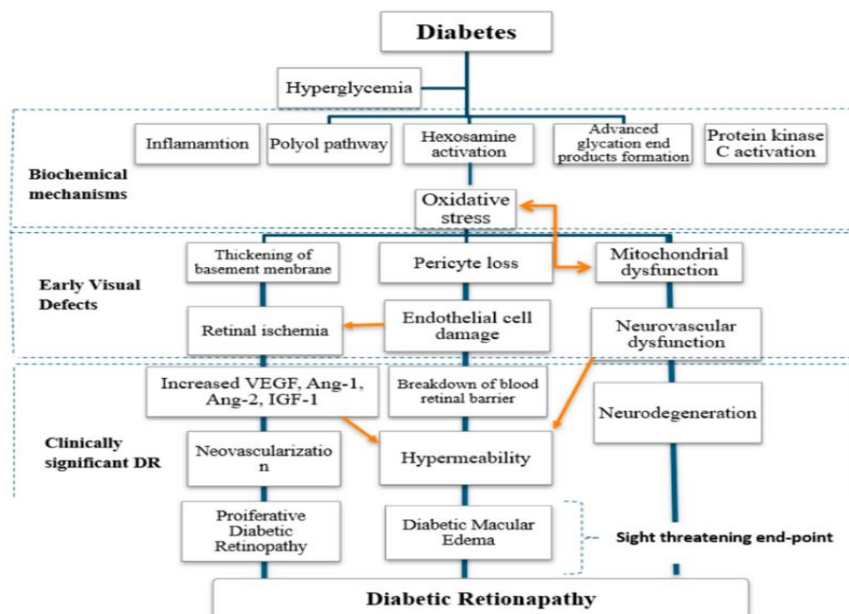
Diagnosis RD dibuat oleh klinisi berdasarkan berbagai manifestasi kelainan pembuluh darah di retina, yang kemudian diklasifikasikan menjadi *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR).<sup>3</sup> Pada tahun 2015 diperkirakan 2,6 juta orang memiliki gangguan penglihatan karena RD dan akan meningkat sampai 3,2 juta orang pada tahun 2024.<sup>3</sup> Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013 menemukan sekitar 6,9% penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun menderita DM. Rumah Sakit

Cipto Mangunkusumo Jakarta mencatat persentase komplikasi kedua terbanyak setelah neuropati adalah RD.<sup>4</sup> Oleh karena itu peneliti ingin lebih mengetahui patogenesis RD sehingga dapat mencegah dan menatalaksana dengan tepat.

## PATOGENESIS RETINOPATI DIABETIK

Patofisiologi RD merupakan proses yang kompleks. Hiperglikemia kronis memegang peranan penting pada patogenesis RD, namun mekanisme yang mendasari bagaimana hiperglikemia menyebabkan kerusakan mikrovaskular retina masih belum jelas.<sup>5</sup> Banyak mekanisme yang mendasari penyakit RD yang belum diketahui seluruhnya.<sup>6</sup> Hiperglikemia kronis dapat menginduksi mekanisme biomolekular dan menimbulkan kerusakan vaskular.<sup>7</sup> Kerusakan vaskular ditandai dengan adanya penebalan membran basemen, apoptosis perisit, dan disfungsi mitokondria, yang menimbulkan kerusakan *blood-retinal-barrier* (BRB). Hal ini disebabkan oleh stres oksidatif, yang berperan sebagai stressor yang mendasari dan menghubungkan semua jalur pada mekanisme biomolekular.<sup>7,8</sup>

### Hiperglikemia Kronik



Gambar 1. Bagan Patogenesis Retinopati Diabetik<sup>7</sup>

Hiperglikemia kronik dengan kendali buruk dapat menyebabkan berbagai penyakit okular, salah satunya yaitu RD.<sup>9</sup> Kondisi hiperglikemia kronik memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit dari kerusakan mikrovaskular retina. Kondisi ini memicu terjadinya berbagai jalur biomolekular.<sup>7,10</sup> Jalur ini saling tumpang tindih dan mempengaruhi satu sama lain dalam memproduksi sitokin inflamasi dan stres oksidatif yang dapat menimbulkan kerusakan pada retina. Peningkatan stres oksidatif menyebabkan kerusakan neuron dan sel perisit. Sel perisit berfungsi untuk menunjang struktur kapiler. Penurunan jumlah sel perisit menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga menimbulkan *outpouching* vaskuler atau yang disebut dengan mikroaneurisma. Hal ini merupakan tanda awal dari RD, yang diikuti dengan apoptosis sel endotel dan penebalan membran basement. Rangkaian kondisi ini mengakibatkan rusaknya *Blood-Retinal-Barrier* (BRB), dan mengakibatkan perlekatan sel darah putih pada sel endotel, sehingga menyebabkan oklusi dan iskemi kapiler.<sup>7,11</sup>

Kebutaan pada RD dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, yaitu: (1) pengelihatian sentral dapat terganggu oleh edema makula akibat peningkatan permeabilitas vaskular atau kapiler yang perfusinya terganggu, (2) pembuluh darah baru PDR dan kontraksi dari jaringan fibrosa yang menyertainya dapat mendistorsi retina dan menyebabkan ablasi retina traksional, menghasilkan penurunan pengelihatian yang parah dan seringkali tidak dapat kembali, (3) pembuluh darah yang baru dapat pecah dan menimbulkan perdarahan, yang menambah keparahan dari perdarahan pre-retina dan vitreous, (4) perubahan vaskuler disertai oleh kerusakan pada neuron retina, yang juga berkontribusi pada penurunan pengelihatian.<sup>12,13</sup>

## Mekanisme Biomolekular

Keadaan hiperglikemia pada pasien DM diduga menginduksi peningkatan stres oksidatif melalui jalur poliol, jalur aktivasi Heksosamin, akumulasi *Advanced Glycation End products* (AGEs) dan jalur aktivasi Protein Kinase C. Keempat jalur ini akan menginduksi terjadinya abnormalitas metabolik yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Disamping itu juga terdapat peran penting *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dalam patogenesis RD yang saat ini telah dijadikan target terapi utama dalam penanganan RD.

### 1. Jalur Poliol

Jalur poliol merupakan jalur metabolisme dimana glukosa direduksi aldose reductase menjadi sorbitol dengan koenzim *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), yang kemudian diubah menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehydrogenase*.<sup>5</sup> Jalur poliol memetabolisme glukosa menjadi aktif ketika kadar glukosa intraseluler meningkat. Pada DM, jalur sorbitol meningkat aktivitasnya di jaringan seperti retina, ginjal, saraf tepi, dan pembuluh darah di mana insulin tidak diperlukan untuk penyerapan glukosa seluler. Sorbitol tidak mudah berdifusi melalui membran sel akibatnya, terakumulasi dan menyebabkan kerusakan osmotik endotel, kerusakan perisit serta penebalan membran basement.<sup>14</sup>

### 2. Jalur Aktivasi Heksosamin

Jalur heksosamin teraktivasi dalam kondisi hiperglikemia, yaitu jalur dimana glukosa yang berlebih akan ditampung. Jalur ini akan menghasilkan glukosamin yang dapat membuat otot skeletal resisten terhadap insulin.<sup>15</sup> Glukosamin juga dapat merangsang produksi ROS lebih lanjut dalam mitokondria, sehingga turut berkontribusi dalam produksi stres oksidatif, dan akhirnya dapat memperparah perubahan

permeabilitas pembuluh darah dan proses angiogenesis.<sup>16</sup>

### 3. Akumulasi AGEs

*Advanced Glycation End products* (AGEs) merupakan suatu lipid atau protein yang terglykasi dan teroksidasi setelah terpapar dalam kondisi hiperglikemi kronis. Proses glykasi dan oksidasi awal menghasilkan pembentukan basa schiff yang kemudian disusun ulang untuk membentuk produk glykosilasi awal, terutama senyawa karbonil.<sup>14,16</sup> Senyawa karbonik kemudian teroksidasi dan berikatan silang dengan makromolekul dan membentuk AGEs stabil. Sementara itu radikal bebas diproduksi dalam jumlah besar, yang juga mendorong pembentukan AGE.<sup>16</sup> Beberapa jenis susunan kimiawi AGEs yang ditemukan meningkat pada pasien hiperglikemia yaitu *carboxyethyllysine* (CEL), *carboxymethyllysine* (CML), dan *pentosidine*.<sup>5</sup> AGEs menginduksi kerusakan melalui banyak jalur salah satunya dapat berinteraksi dengan endotelium vaskular melalui reseptor AGE. Interaksi ini dapat mengaktifasi NF- $\kappa$ B di endotelium vaskular yang dapat memicu apoptosis perisit retina dan menginduksi VEGF untuk meningkatkan permeabilitas vaskular.<sup>16</sup>

### 4. Jalur Aktivasi Protein Kinase C (PKC)

Kondisi hiperglikemia dapat meningkatkan sintesis *diacylglycerol* (DAG) yang merupakan aktivator utama PKC. PKC  $\beta$ 1/2 berperan penting dalam proses terjadinya retinopati diabetes antara lain dikaitkan dengan kelainan seluler dan vaskular di retina seperti peningkatan permeabilitas endotel, penebalan membran basal, adhesi leukosit, aktivasi sitokin, angiogenesis abnormal, dan apoptosis berlebihan. PKC mengatur ekspresi gen melalui jalur fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Diinduksi oleh fosforilasi, sebagai respons terhadap sinyal ekstraseluler, MAPK dan

PI3K mengatur fungsi berbagai protein yang terlibat dalam pertumbuhan sel, proliferasi, motilitas, adhesi, kelangsungan hidup, apoptosis, dan angiogenesis.<sup>17</sup>

### 5. Stres Oksidatif

Produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan dan upaya represi sistem pertahanan antioksidan untuk mengeliminasi ROS adalah penyebab dari timbulnya stres oksidatif.<sup>16</sup> Pada kondisi normal, ROS membantu tubuh untuk menghalau mikroorganisme asing yang dapat merusak sel, namun pada saat ROS dalam konsentrasi tinggi dapat merusak sel melalui enzim peroksidase lipid, modifikasi DNA, destruksi protein dan merusak mitokondria, sehingga berujung pada perubahan fungsional dan struktural pada retina.<sup>16,18</sup> ROS mengakibatkan akumulasi metabolik glykolitik yang dapat menginduksi aktivasi jalur biokimia, sehingga membuat kondisi semakin buruk.<sup>18</sup>

### Peran VEGF dalam Patogenesis RD

*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit neuropati diabetes, dan telah didapatkan temuan bahwa terdapat peningkatan VEGF pada retina pasien diabetes.<sup>10</sup> VEGF diproduksi oleh beberapa sel retina, yaitu sel epitel pigmen retina, sel Müller, sel endotel, dan sel perisit.<sup>7,19,20</sup> Peningkatan VEGF di intraokular berkaitan dengan adanya perdarahan, timbulnya eksudat, dan bocornya vaskuler yang mengarah ke retinopati diabetik tipe NPDR, dan angiogenesis dan vaskulogenesis yang mengarah ke tipe PDR.<sup>5</sup> Iskemia kapiler retina menyebabkan upregulasi VEGF melalui aktivasi *Hypoxia-Inducible Factor 1* (HIF-1).<sup>7,20</sup> Aktivasi VEGF mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler, bersama dengan faktor angiogenik lainnya yaitu Angiotensin I dan Angiotensin II.<sup>7</sup> VEGF mengubah permeabilitas kapiler retina dengan meningkatkan fosforilasi protein yang terli-

bat dengan *tight-junctions* seperti *zonula occludens*. Induksi VEGF mengaktivasi *mitogen-activated protein* (MAP), mengakibatkan proliferasi sel endotel. Hal ini diikuti dengan sintesis membran basement untuk membentuk kapiler baru. Stabilitas kapiler baru didukung oleh *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) yang meregulasi produksi sel perisit dan sel otot halus.<sup>20</sup> VEGF juga berperan dalam adesi leukosit pada sel endotel retina melalui induksi sintesis *nitric oxide* dan ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1).<sup>5</sup> Molekul lain yang berperan dalam adesi sel endotel yaitu *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1) dan *E-selectins*, yang telah ditemukan terjadi peningkatan pada pasien diabet maupun hewan yang diinduksi diabetes.<sup>11</sup>

### **Korelasi Retinopati diabetik dan Diabetik Nefropati**

Komplikasi diabetes dibagi menjadi 2 yaitu vaskular dan nonvaskular. Komplikasi vaskular meliputi mikrovaskular (nefropati, retinopati, dan neuropati) dan makrovaskular (penyakit koroner, penyakit arteri, dan serebrovaskular). Komplikasi non-vaskular meliputi infeksi, kehilangan pendengaran, dan perubahan kulit.<sup>21</sup> Retinopati diabetik dan nefropati merupakan komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi pada diabetes jangka panjang. Berdasarkan pedoman terbaru, RD merupakan salah satu dari 4 kriteria yang mendasarkan definisi dari DN.<sup>22</sup> Prevalensi DN pada diabetes tipe 2 tanpa disertai oleh RD mencapai 20-40%.<sup>22,23</sup> Adanya RD dapat menjadi prediktor perkembangan diabetik nefropati (DN) yang lebih cepat.<sup>22,23</sup> Pernyataan ini didukung oleh penelitian Trevisan, *et al*, yang menyatakan bahwa pasien DN pada diabetes tipe 2 dengan RD diketahui memiliki progresivitas lebih cepat daripada pasien yang tidak memiliki RD.<sup>23</sup> Disamping itu, menurut studi meta-analisis oleh He, *et al*, RD khususnya PDR dapat menjadi indikator spesifik untuk mendiagnosis DN.<sup>24</sup>

Penelitian lain menyatakan bahwa adanya RD pada pasien dengan albuminuria berat mengarahkan kepada penyakit diabetik nefropati, sedangkan tidak adanya RD pada orang dengan albuminuria normal atau sedang dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) <60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> mengarah kepada penyebab CKD non-diabetes, seperti hipertensi, stenosis arteri ginjal, atau penyakit sistemik.<sup>25,26</sup> Hal ini didukung oleh studi yang dilakukan oleh Dervisevic, yaitu bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara insufisiensi ginjal dengan adanya RD (p=0,052). Penelitian ini menunjukkan bahwa retinopati cenderung terjadi pada insufisiensi ginjal tingkat lanjut<sup>27</sup>, namun retinopati juga dapat terjadi pada orang dengan fungsi ginjal yang normal.<sup>23,27</sup> Penelitian lain juga menyatakan bahwa DN merupakan faktor risiko independen atas progresivitas RD.<sup>28</sup>

### **PENDEKATAN DIAGNOSIS RETINOPATI DIABETIK**

Diagnosis RD mencakup pemeriksaan mata secara komprehensif pada pasien dengan DM, dengan perhatian khusus pada aspek yang relevan terhadap RD. Uji penapisan RD penting untuk dilakukan untuk mencegah progresivitas lebih lanjut secara dini.

#### **Penapisan Retinopati diabetik**

Penapisan RD merupakan aspek penting dalam penanganan DM di seluruh dunia. Tujuan dari penapisan RD adalah untuk mengurasi risiko gangguan pengelihatannya dan kebutaan pada penderita dengan diabetes yang tidak bergejala melalui identifikasi dan pengobatan yang efektif bagi RD yang mengancam pengelihatannya.<sup>29</sup> Penapisan dilakukan pada latar fasilitas kesehatan tingkat pertama. Pemeriksaan mata secara lengkap mencakup pemeriksaan visus dan pencitraan retina. Pada fasilitas yang kurang memadai, pemeriksaan yang harus dilakukan untuk memastikan rujukan yang

tepat yaitu mencakup pemeriksaan ketajaman visual dan pemeriksaan retina untuk klasifikasi RD. Pemeriksaan visus harus dilakukan sebelum dilakukan dilatasi pupil. Pemeriksaan retina yang tidak adekuat harus dirujuk ke dokter spesialis mata, kecuali sangat jelas tidak ada tanda RD atau menunjukkan RD ringan nonproliferasif (mikroaneurisma). Pasien dengan penurunan pengelihatan yang tidak diketahui penyebabnya harus segera dirujuk. Berikut merupakan pedoman rujukan minimal menurut ICOG 2017: (i) Ketajaman visus dibawah 6/12 (20/40) atau keluhan pengelihatan bergejala, (ii) jika terdapat temuan RD sesuai klasifikasi, (iii) jika pemeriksaan visus atau retina tidak dapat dilakukan saat penapisan.<sup>30</sup>

Mayoritas pasien RD tidak memiliki gejala sebelum mencapai derajat akhir karena *Diabetic Macular Edema (DME)* dan komplikasi PDR. Sekitar 30% pasien memiliki manifestasi RD pada saat terdiagnosis DM tipe 2, maka penapisan RD dilakukan segera setelah pasien terdiagnosis. Bagi pasien DM tipe 1 dilakukan saat usia pubertas (12-15 tahun) atau 5 tahun setelah terdiagnosis, dan dilakukan pengecekan kembali setiap tahunnya atau bergantung pada derajat retinopati. Penapisan pada kehamilan dengan diabetes dilakukan pada setiap trimester.<sup>2,31</sup>

### **Diagnosis Retinopati diabetik**

Berdasarkan *American Academy of Ophthalmology*, pemeriksaan mata secara menyeluruh mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, dengan penekanan khusus pada aspek yang berkaitan dengan RD merupakan tahap awal diagnosis RD. Anamnesis mencakup durasi diabetes, kadar HbA1c, riwayat medikasi, riwayat penyakit saat ini, serta riwayat okular. Disamping melakukan pemeriksaan visus, pemeriksaan tekanan intraokular, dan geniioskopi, pemeriksaan fundus secara menyeluruh juga dilakukan

untuk menilai klasifikasi RD. Pemeriksaan mata dilakukan dengan dilatasi pupil, karena hanya 50% kasus yang diklasifikasi dengan benar dalam kondisi mata yang tidak dilatasi. Pemeriksaan biomikroskopi slit lamp direkomendasikan untuk evaluasi retinopati di posterior dan midperifer retina menggunakan lensa 90D atau 78D. pemeriksaan pada perifer retina menggunakan oftalmoskop indirek atau biomikroskopi slit-lamp.<sup>2</sup>

Pemeriksaan fundus dapat dibantu dengan tes Ancillary yaitu *Fundus Fluorescein Angiography (FFA)*, *Optical Coherence Tomography (OCT)*, dan yang terbaru adalah dengan *Optical Coherence Tomography-Angiography (OCTA)*.<sup>31</sup> Pemeriksaan ini bertujuan untuk memastikan adanya tanda-tanda yang mengarah kepada penurunan visus yaitu: (1) edema makular, (2) tanda NPDR berat (perdarahan retina luas/mikroaneurisma, *venous beading*, dan IRMA), (3) neovaskularisasi nervus optikus, dan (4) perdarahan vitreous atau preretina.<sup>2</sup>

### **KLASIFIKASI RETINOPATI DIABETIK**

Klasifikasi RD didasarkan oleh temuan lesi retina yaitu mikroaneurisma, perdarahan, dilatasi vena fokal, abnormalitas mikrovaskular intraretina, deposit lipid yang membentuk eksudat keras, *cotton-wool spot*, dan neovaskularisasi retina.<sup>30</sup>

Klasifikasi RD dijelaskan secara detail pada klasifikasi *Airlie House* modifikasi, yang juga diaplikasikan pada *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*.<sup>32,33</sup> Klasifikasi *Airlie House* modifikasi didasarkan oleh penilaian stereofotograf dari 7 bidang dan mengklasifikasikan RD menjadi 13 level yang kompleks, dimulai dari level 10 (tidak ada retinopati) sampai level 85 (adanya perdarahan vitreous berat atau ablasi retina yang melibatkan makula). Klasifikasi ini sangat bagus digunakan dalam cakupan penelitian, namun kurang

sesuai untuk aplikasi secara klinis karena terlalu kompleks.<sup>34</sup>

Klasifikasi *International Classification of Diabetic Retinopathy* (ICDR) merupakan klasifikasi yang paling sering digunakan oleh klinisi.<sup>30,31</sup> Klasifikasi ini secara luas membagi RD dalam 3 kategori yaitu NPDR, PDR, *Diabetic Macular Edema* (DME), dan membagi NPDR dan DME ke dalam 3 level yaitu ringan, moderat, dan berat.

**Nonproliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)**

Pada NPDR dapat ditemukan tanda klasik RD namun belum ditemukan adanya neovaskularisasi. NPDR memiliki 3 level keparahan yaitu ringan, moderat dan berat,

**Tabel 1.** Klasifikasi Internasional RD<sup>30</sup>

Klasifikasi RD	Temuan Oftalmoskopi dengan Dilatasi
Tidak ditemukan RD	Tidak ada abnormalitas
NPDR ringan	Mikroaneurisma
NPDR moderat	Mikroaneurisma dan tanda lain (perdarahan dot blot, eksudat keras, <i>cotton wool spots</i> )
NPDR berat	NPDR moderat disertai tanda berikut: a. Perdarahan intraretina ( $\geq 20$ per kuadran) b. Manik vena definitif (dalam 2 kuadran) c. Abnormalitas mikrovaskular intraretina (pada 1 kuadran) d. Tidak ada tanda PDR
PDR	NPDR berat disertai 1 atau lebih tanda berikut: a. Neovaskularisasi Perdarahan preretina/vitreous

\*RD, Retinopati Diabetik; NPDR, Nonproliferative Diabetic Retinopathy

**Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)**

PDR merupakan stadium lanjut dari RD yang merupakan respon angiogenik retina terhadap iskemia luas akibat tersumbatnya kapiler. Pada tahap ini, *growth factors* yang disekresi oleh retina menstimulasi proliferasi pembuluh darah baru, yang terbentuk pada permukaan dalam retina dan pada vitreous. Pembuluh darah yang baru terbentuk, atau yang disebut dengan neovaskularisasi, merupakan pembuluh yang rentan pecah. Jaringan skar yang menyertai neovaskularisasi dapat berkontraksi dan menyebabkan pelepasan retina traksional.<sup>12</sup>

yang dapat digunakan untuk memprediksi risiko progresivitas RD, kebutaan, dan penentuan rekomendasi penanganan yang tepat, termasuk interval untuk *follow-up*.<sup>30</sup> Dalam perkembangan NPDR, pembuluh darah yang menutrisi retina dapat membengkak dan terdistorsi, dan dapat kehilangan kemampuan untuk transportasi darah. Keadaan ini dapat berkontribusi pada perkembangan DME. Pada NPDR berat, lebih banyak pembuluh darah yang tersumbat sehingga suplai darah ke retina berkurang. Area ini kemudian mensekresi *growth factors* yang akan memberi sinyal ke retina untuk membuat pembuluh darah baru.<sup>12</sup>

Neovaskularisasi pada PDR ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru pada disk retina (NVD= *New Vessels on the Disc*) atau pembuluh baru di tempat lain (NVE=*New Vessels Elsewhere*). NVE sering terjadi pada area antara retina perfusi dan nonperfusi.<sup>30</sup>

**Diabetic Macular Edema (DME)**

DME dapat terjadi pada NPDR dan PDR.<sup>32</sup> DME dapat dievaluasi secara klinis dengan slit-lamp biomikroskop dan *Optical Coherence Tomography* (OCT).<sup>35</sup> Kebutuhan pada DME berhubungan dengan lokasi dan luasnya keterlibatan penebalan retina yang dapat dilihat dengan pencitraan OCT.<sup>36</sup> Selain itu juga berhubungan dengan perme-

abilitas dan perfusi pembuluh darah retina yang dapat dinilai dengan angiografi fluorescein.<sup>37</sup> Edema makular yang mengancam pengelihatannya diidentifikasi oleh ETDRS sebagai *Clinically Significant Diabetic Macular Edema* (CSDME), dengan kriteria sebagai berikut: (1) adanya penebalan retina dan/atau eksudat keras dalam 500 µm fovea, atau (2) zona edema lebih besar dari disk optik pada jarak satu diameter disk optik.<sup>12,29</sup> Deteksi awal dan laser pada CSDME esensial untuk menghindari terjadinya penurunan visus permanen.<sup>12</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi *Diabetic Macular Edema*<sup>30</sup>

Klasifikasi DME	Temuan Oftalmoskop dengan dilatasi
Tidak ada DME	Tidak ada penebalan retina atau eksudat keras pada makula
Noncentral-involved DME	Adanya penebalan retina pada makula yang tidak melibatkan zona sentral dengan diameter 1mm
Central-involved DME	Adanya penebalan makula yang melibatkan zona sentral dengan diameter 1mm

\*DME, *Diabetic Macular Edema*

## PENDEKATAN TERAPI RETINOPATI DIABETIK

Pendekatan terapi RD mencakup terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi non-farmakologi merupakan modifikasi faktor risiko dan kendali glikemia. Sedangkan terapi farmakologi terdiri atas terapi operatif dan non-operatif.

### Terapi Non-Farmakologi

Banyak faktor risiko yang telah dikaitkan pada penderita RD antara lain kondisi hiperglikemia kronik, tingginya kadar HbA1C, hipertensi kronis. Uji Coba Kontrol dan Komplikasi Diabetes melaporkan bahwa pasien DM yang menerima pengobatan intensif dan dini guna mengontrol kadar hiperglikemia didapatkan pengurangan 74% terkena RD dalam 6.5 tahun kedepan.<sup>38</sup> Sebuah penelitian tahun 2015 yang dilakukan uji klinis acak didapatkan mengontrol tekanan darah sesuai target

akan menurunkan 4-5 tahun perkembangan RD.<sup>39</sup> Intervensi gaya hidup sehat, merubah pola makan, dan meningkatkan aktivitas fisik pada pasien obesitas dengan gangguan toleransi glukosa dapat menurunkan risiko DR.<sup>40,41</sup>

## Terapi Farmakologi

### Non-Operatif

#### 1. Agen Anti-Inflamasi Steroid

Pengobatan injeksi intravitreal pada RD telah dilakukan sejak lama, terapi ini dapat dipertimbangkan dan menjadi pilihan pada kasus-kasus tertentu seperti DME refraktori dan kasus nonrespon pada pengobatan agen Anti-VEGF banyak yang mengaitkan hal tersebut dikarenakan banyaknya sitokin yang terlibat dalam patogenesis RD dan DME.<sup>11</sup> Kortikosteroid merupakan agen anti-inflamasi yang poten, sehingga mekanisme kerjanya menargetkan beberapa mediator yang terlibat dalam patogenesis RD dan DME yaitu VEGF, TNF-alfa, kemokin, leukostasis dan fosforilasi protein. Penggunaan Intravitreal kortikosteroid saat ini yang digunakan antara lain triamcinolone acetonide, dexametasone dan fluocinolone acetonide.

#### 2. Agen Anti-Inflamasi Non-Steroid

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi esensial yang ditemukan pada vitreous pasien RD, sehingga dapat dijadikan target yang menjanjikan sebagai terapi RD. Antibodi IL-6 (EBI-031) dan reseptor IL-6 (tocilizumab) telah dilakukan uji efikasi dan keamanan pada pasien DME.<sup>11</sup>

#### 3. Agen Anti-VEGF

Peningkatan kadar VEGF merupakan salah satu mekanisme terjadinya RD dan DME. Tujuan Utama Terapi Anti-VEGF adalah memblokir aktivitas peningkatan konsentrasi VEGF dan memperbaiki Integritas lapisan BRB. Ada beberapa obat Anti-VEGF yang dapat digunakan dalam pengobatan pertama kali pada pasien yang menderita RD dan DME. Empat agen Anti-VEGF yang



dapat digunakan antara lain Bevacizumab, Ranibizumab dan Aflibercept, Pegabtanib.<sup>11</sup> Agen ini memiliki efek samping berupa peningkatan tekanan intraokular dan dapat menyebabkan perdarahan vitreous.<sup>11</sup>

Beberapa uji klinis melaporkan bahwa bevacizumab dapat memperbaiki penglihatan pasien DME daripada pengobatan laser fotokoagulasi fokal. Pada pasien PDR dengan pengobatan Bevacizumab dilaporkan adanya regresi neovaskularisasi pada mata.<sup>42,43</sup> Ranibizumab telah teruji oleh FDA untuk terapi DME dan RD. Penggunaan Ranibizumab disetujui setelah hasil uji fase III pasien DME selama 2 tahun menunjukkan kelompok yang diobati mengalami peningkatan perbaikan retinopati lebih tinggi daripada kelompok kontrol serta lebih kecil kemungkinan pasien yang mendapat perlakuan berkembang menjadi PDR. Aflibercept memiliki afinitas yang lebih baik dibanding agen lainnya sehingga dapat mengurangi beban biaya pengobatan. Pada tahun 2015 DRCR melaporkan bahwa pengobatan aflibercept setelah 1 tahun menunjukkan peningkatan ketajaman visual secara signifikan daripada kelompok yang diberikan bevacizumab dan ranibizumab, sedangkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok yang diberikan bevacizumab dan ranibizumab.<sup>44</sup> Pegabtanib merupakan salah satu agen terapi yang telah di disetujui oleh FDA. Agen ini dapat meningkatkan perbaikan BCVA yang lebih besar dari kelompok plasebo pada pasien DME.<sup>45</sup>

## Operatif

### 1. Terapi Laser

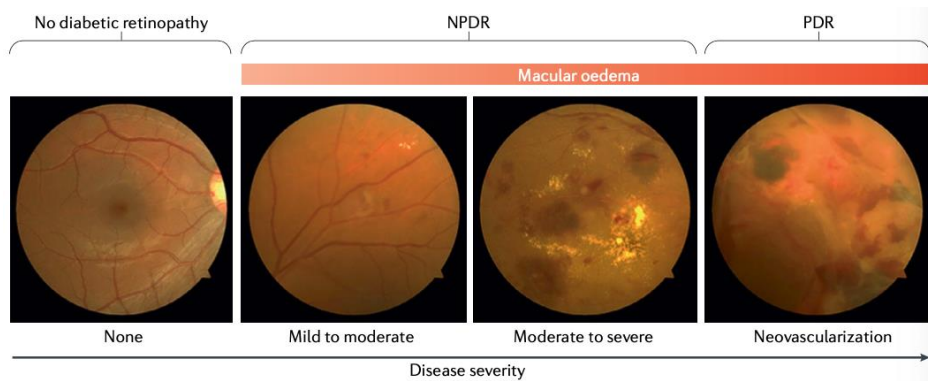
*Panretinal Photocoagulation* (PRP) merupakan terapi yang utama pada pasien PDR atau DME sebelum munculnya terapi anti-VEGF. PRP dapat meminimalisir risiko penurunan penglihatan yang parah secara signifikan.<sup>11</sup> Studi kelompok retinopati diabetik melaporkan bahwa PRP dapat mengurangi risiko kehilangan penglihatan seber-

sar 60% dalam 2 tahun.<sup>46</sup> Fotokoagulasi preretina dapat menghambat neovaskularisasi, memperbaiki edema makular dan penglihatan, dan mencegah progresifitas penyakit. Namun terapi laser ini sendiri memiliki limitasi dan potensi komplikasi, seperti perdarahan vitreous dan kerusakan sel retina. Kerusakan sel retina dapat menyebabkan timbulnya skotoma permanen, penglihatan malam hari yang memburuk dan adaptasi yang lama pada kondisi terang dan gelap.<sup>47</sup>

Teknologi laser fotokoagulasi telah meningkat dan berkembang selama beberapa dekade terakhir guna meningkatkan efek terapeutik pengobatan dengan meminimalisir kerusakan jaringan tambahan, komplikasi, dan ketidaknyamanan pasien. Laser fotokoagulasi ada 2 jenis yaitu konvensional dan modern. Fotokoagulasi konvensional memiliki banyak efek samping dan kerugian antara lain ketidaknyamanan pasien saat perawatan, dapat menimbulkan jaringan parut permanen, waktu sesi perawatan yang lama, peningkatan tekanan intraokular dan dapat menurunkan lapang pandang penglihatan perifer.<sup>48</sup> *Pattern scanning laser* (PASCAL) merupakan salah satu laser modern yang dikembangkan untuk meminimalisir efek samping kerusakan retina dengan meningkatkan presisi laser dan mengurangi durasi tindakan.<sup>11</sup>

### 2. Vitrektomi

Vitrektomi merupakan pilihan terapi yang memungkinkan pada kasus RD dengan neovaskularisasi retina dan perdarahan intravitreal. Beberapa studi menilai bahwa vitrektomi efisien dalam menghindari terjadinya penurunan penglihatan.<sup>47</sup> Sebuah studi menunjukkan bahwa vitrektomi yang dilakukan pada fase awal pasien RD dengan DM tipe 1 menghasilkan visus 10/20 atau lebih pada 36% pasien, dengan 12% pasien tanpa vitrektomi memiliki visus yang tetap.<sup>49</sup>



Gambar 2 Manifestasi Retinopati diabetik<sup>32</sup>

## TERAPI MASA DEPAN

### 1. Terapi Farmakologi

*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha* (PPAR $\alpha$ ) agonist merupakan suatu famili reseptor inti dari faktor transkripsi yang diaktivasi oleh ligan salah satunya yaitu fenofibrate. Studi pada hewan coba menunjukkan bahwa fenofibrate dapat meminimalisir keparahan RD.<sup>50</sup> Pemberian oral asam fenofibric yang merupakan bentuk metabolit aktif fenofibrat mengurangi ekspresi iL-6, iL-Beta dan VEGF pada retina tikus diabetes, hal serupa muncul dimana pengobatan fenofibrate pada sel endotel mikrovaskular retina pasien dengan gula darah tinggi. Studi lain menunjukkan bahwa pemberian oral fenofibrate melemahkan stres oksidatif dan peradangan saraf pada retina tikus diabetes melalui peningkatan ekspresi regulator utama pertahanan antioksidan, faktor nuklir terkait faktor 2 eritroid 2 (Nrf2), heme oxygenase 1 (Ho-1) dan menurunkan ROS.<sup>51</sup> Namun studi juga melaporkan bahwa salah satu efek samping yang muncul yaitu peningkatan serum kreatinin, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Pemafibrate merupakan selektif PPAR $\alpha$  modulator terbaru yang diklaim lebih aman dan efisien daripada fenofibrate, uji klinis di Jepang menunjukkan bahwa pemafibrate dapat meningkatkan fungsi liver dan juga efek peningkatan serum kreatinin lebih kecil daripada fenofibrate hal ini merupakan salah satu pertimbangan untuk pasien yang mempunyai gangguan fungsi ginjal

dapat diberikan pemafibrate. Pemberian oral pemafibrate menunjukkan hasil penurunan signifikan neovaskularisasi retina pada tikus diabetes, terapi pemafibrate secara eksperimental menjanjikan sebagai terapi potensial untuk RD.<sup>50</sup>

### 2. Terapi Genetik

Terapi genetik merupakan terapi berdasarkan ekspresi spesifik transgenetik yang berfungsi untuk meminimalisir kondisi medis dengan seminimal mungkin efek samping yang ditimbulkan.<sup>49</sup> Terapi genetik diawali dengan menghilangkan sel tertentu dari pasien dan diikuti dengan mengenalkan sel baru yang telah dimodifikasi secara genetik kepada organ target atau jaringan pasien.<sup>52</sup> Terapi gen memiliki beberapa keunggulan dibandingkan perawatan konvensional untuk RD, seperti durasi efek terapeutik yang lebih lama, pemberian yang lebih sederhana, kemampuan untuk campur tangan pada tahap awal penyakit, dan efek samping yang berpotensi lebih sedikit.<sup>53</sup>

Metode yang paling umum digunakan adalah augmentasi genetik, target genspesifik, dan pengeditan genom.<sup>52,54</sup> Terapi augmentasi genetik merupakan pengenalan gen fungsional kepada genom inang untuk mengkompensasi gen yang tidak fungsional. Terapi augmentasi telah dikembangkan pada penyakit dengan penyakit hereditas autosomal resesif dan *x-linked*. Terapi genspesifik merupakan terapi dengan mengenalkan material genetik seperti DNA

dan RNA yang didesain spesifik untuk merubah aktivitas genetik yang tidak sesuai yang disebabkan oleh penyakit, atau digunakan untuk tujuan proteksi dan regenerasi. Terapi ini merupakan strategi yang baik untuk penyakit non-genetik dan penyakit autosomal dominan. Terapi pengeditan genom memperbaiki secara langsung dan mentransformasi gen yang telah bermutasi menjadi gen yang berfungsi normal. Modalitas ini khususnya digunakan untuk penyakit hereditas yang disebabkan oleh gen spesifik.<sup>52</sup> Saat ini investigasi terapi gen-spesifik pada RD dibagi kedalam 2 pendekatan berdasarkan patofisiologi penyakit, yaitu (1) menargetkan pada vaskulopati retina dan (2) proteksi retina.<sup>47,54</sup>

Agen anti-VEGF merupakan salah satu modalitas terapi yang digunakan pada pasien PDR dan DME, karena dapat menekan perkembangan neovaskularisasi. Meski demikian didapatkan beberapa kelompok pasien yang kurang merespon dengan baik. Berbagai penelitian menemukan adanya alternatif lain yang dapat mengintervensi jalur VEGF pada RD, salah satunya melalui varian solubel Flt-1 pada reseptor VEGF di ruang ekstraseluler, yaitu sFlt-1.<sup>54</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa sFlt-1 dapat menghambat neovaskularisasi retina pada hewan coba tikus.<sup>55,56</sup> Menurut Altioik, *et al.*, sFlt terbukti dapat menghambat angiogenesis kornea dan dapat meningkatkan waktu paruh obat secara signifikan pada penelitian *in vivo*.<sup>57</sup> Flt23k merupakan reseptor anti-VEGF, yang dapat menginterferensi jalur VEGF dan menurunkan sekresi VEGF intraseluler.<sup>47,54</sup> Hal ini dibuktikan oleh studi secara *in vitro* dengan *Adeno-associated virus type 2* (AAV2) sebagai vektor. AAV2 telah digunakan secara luas pada sebagian besar studi yang berkaitan dengan pendekatan terapi genetik terhadap penyakit pada mata<sup>58</sup>, khususnya yang berfokus kepada regulasi pensinyalan VEGF.<sup>59</sup> Faktor angiogenetik lain yang dapat menggunakan AAV

sebagai vektor adalah *Pigment Epithelium Derived Factor* (PEDF), yang memiliki aktivitas neurotropik, anti-angiogenik, anti-oksidatif, dan anti-inflamasi. Penelitian menggunakan PEDF dengan AAV2 sebagai vektor pada hewan coba menunjukkan turunnya kadar intraokular VEGF, yang dapat menghambat neovaskularisasi intravitreal, dan mencegah terjadinya ablasi retina.<sup>60</sup>

Pendekatan terapi gen-spesifik dapat pula ditujukan untuk kepentingan proteksi retina, dengan cara mengintervensi degenerasi vaskular dan neuronal pada fase awal RD. RD diawali dengan kondisi hiperglikemia yang menyebabkan peningkatan *Early Growth Response 1* (EGR1) pada sel vaskular. Inhibisi terbentuknya EGR1 dapat menurunkan efek yang ditimbulkan oleh kondisi hiperglikemi terhadap fungsi vaskular retina.<sup>54</sup> Pada penelitian *in vivo* dan *in vitro* yang dilakukan oleh Ao, *et al.*, ditemukan bahwa inhibisi EGR1 dengan *small hairpin RNA* dengan pengkodean vektor AAV dapat menghambat terjadinya apoptosis sel endotel retina, migrasi dan pembentukan mikrotubulus, yang dilakukan melalui penghambatan ekspresi p53. P53 merupakan tumor supresor yang menghambat angiogenesis tumor dan mempromosikan apoptosis sel.<sup>61</sup>

### 3. Terapi Sel Punca

Pilihan terapi yang saat ini telah rutin diterapkan pada RD sebagian besar ditargetkan pada fase akhir penyakit, dimana telah muncul kerusakan secara signifikan. Pada terapi sel punca memungkinkan untuk dilakukan terapi pada fase awal penyakit. Laporan kasus mengenai reperfusi spontan pada iskemi retina mendukung hipotesis bahwa fungsi retina dapat kembali dengan memperbaiki aliran darah ke retina.<sup>35</sup>

Pemulihan jaringan yang rusak secara fungsional melalui regenerasi sel dapat dilakukan dengan sel punca melalui 3 cara yaitu: (1) sel punca bersifat konstruktif melalui

diferensiasi dan *engraftment* ke jaringan, (2) sel punca bersifat instruktif, yaitu melalui sekresi faktor trofik, sel punca dapat mengarahkan ke kondisi proregeneratif, (3) sel punca dapat bertindak secara rekonstruktif melalui remodeling matriks ekstraseluler dengan ekskresi matriks metalloproteinase dan sejumlah protein struktural.<sup>62</sup> Secara umum terapi sel bekerja dengan 2 cara yaitu dengan mengganti sel mati pada jaringan untuk mengembalikan fungsi jaringan, atau untuk menghambat degenerasi jaringan dengan meminimalisir infiltrasi inflamasi atau mengurangi kejadian apoptosis dan kematian sel.<sup>63</sup>

Berbagai jenis sel punca telah dilakukan pengujian pada model RD, antara lain yaitu: embrionik atau *induced pluripotent stem cells* (iPSC), sel punca hematopoietik, sel progenitor endotelial, dan sel stromal mesenkimal.<sup>62,64</sup> Sel punca mesenkimal memiliki plastisitas yang kuat dengan potensi diferensiasi mesenkimal trilinear (adiposit, osteoblas, dan kondroblas).<sup>62</sup> Dalam studi *in vivo* dan *in vitro*, sel punca mesenkimal dapat memperbaiki neuron retina dan sel epitel pigmen pada penyakit degeneratif retina.<sup>63</sup> Sel progenitor endotel, sel punca mesenkimal, dan sel punca hematopoietik telah ditemukan dapat memberikan efek perbaikan pada sel endotel mikrovaskular retina dan sel perisit dan dapat menghambat pembentukan neovaskularisasi patologis.<sup>65</sup> Terapi transplantasi sel punca mesenkimal merupakan terapi yang menjanjikan untuk regenerasi jaringan karena sifatnya yang rendah imunitas, kemampuan diferensiasi yang luas, dan isolasi jaringan yang relatif mudah.<sup>53,66</sup> Penelitian Sun, *et al*, pada studi secara *in vivo* dengan hewan coba yang diinduksi streptozocin dan diberikan injeksi MSC-sEV menunjukkan bahwa RD dapat diperbaiki melalui regulasi yang diinduksi oleh *Neuronal Precursor Cell-Expressed Developmentally Downregulated 4* (NEDD4).<sup>67</sup>

#### 4. Terapi CRISPR-Cas-Based

Sistem *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR-Cas9) merupakan alat penyuntingan genetik yang memiliki potensi besar untuk aplikasi terapeutik di bidang oftalmologi untuk memodifikasi gen abnormal dan mengobati penyakit retina terkait genom atau epigenom. Sistem CRISPR dapat melakukan penyuntingan gen meliputi delesi, insersi, inhibisi, aktivasi, penggantian, remodel, merubah epigenetik, dan modifikasi ekspresi gen.<sup>68</sup> CRISPR-Cas9 telah banyak digunakan dalam cakupan penelitian yang berkaitan dengan terapi gen. Saat ini mulai banyak penelitian yang menggunakan CRISPR-Cas9 dalam bidang oftalmologi. Organ mata merupakan target yang ideal untuk terapi gen dikarenakan akses yang mudah, memerlukan penggunaan vektor virus dalam jumlah kecil, dan keuntungan kekebalan okular.<sup>69</sup> Disamping itu menggunakan target organ mata memiliki efikasi tinggi dan dapat diamati dengan teknologi diagnostik non-invasif yang canggih seperti OCT.<sup>70</sup>

Dalam perannya pada diabetik nefropati, CRISPR-Cas9 dapat digunakan untuk menurunkan kadar VEGF-A, yang memegang peran penting pada patogenesis angiogenesis dan neovaskularisasi pada RD, dengan cara menargetkan gen VEGF-A pada sel epitel pigmen retina manusia.<sup>70</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Wu, *et al*. dengan CRISPR-Cas9 yang dimediasi oleh AAV dapat digunakan untuk mengurangi ekspresi reseptor VEGF2 dalam sel endotel vaskular manusia secara *in-vitro*, sehingga dapat menekan pensinyalan selanjutnya yang menginduksi terjadinya angiogenesis atau neovaskularisasi.<sup>71</sup>

#### KESIMPULAN

Sampai saat ini kejadian RD semakin meningkat secara signifikan, dan DM masih menjadi penyebab utama penurunan penglihatan di seluruh dunia. Berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui

patofisiologi RD. Demikian pula korelasi RD terhadap komplikasi DM lainnya seperti nefropati diabetik. Terapi RD yang diterapkan secara luas saat ini seperti mengontrol hiperglikemi, terapi laser, terapi steroid, terapi anti-VEGF, dan vitrektomi, terbukti cukup efektif dalam menangani DR. Namun terapi-terapi ini juga memiliki batasan, sehingga dilakukan penelitian untuk mengembangkan modalitas terapi RD. Penelitian mengenai terapi masa depan seperti terapi farmakologi, terapi genetik, terapi sel punca, terapi CRISPR-Cas-Based, memungkinkan untuk dilakukan pada tahap DR yang lebih awal dengan meminimalisir risiko efek samping. Namun terapi ini masih dalam tahapan penelitian atau baru diterapkan pada model hewan, sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai terapi masa depan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. IDF Diabetes Atlas 9th Edition Committee. IDF DIABETES ATLAS: Ninth edition 2019. 9th edition. Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Salpea P, editors. International Diabetes Federation; 2019.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. Vol. 127, American Academy of Ophthalmology. Elsevier Inc.; 2020. 66–145 p.
3. PERDAMI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: RETINOPATI DIABETIKA PERSATUAN. Dameria D, Andayani G, Rahman K, Soedarman S, editors. 2018.
4. Kementerian Kesehatan RI. InfoDATIN: Situasi dan Analisa Diabetes. 2014. p. 1–2.
5. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. ISRN Ophthalmol. 2013 Jan 15;2013:1–13.
6. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. Expert Opin Biol Ther. 2018 Dec 2;18(12):1257–70.
7. Ansari P, Tabasumma N, Snigdha NN, Siam NH, Panduru RVNRS, Azam S, et al. Diabetic Retinopathy: An Overview on Mechanisms, Pathophysiology and Pharmacotherapy. Diabetology. 2022 Feb 15;3(1):159–75.
8. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Res. 2017 Oct;139:7–14.
9. Shukla U V, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. StatPearls [Internet]. 2023 Jan [cited 2023 Jun 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
10. Firdous SM, Dhang P, Koley A, Khan H. Diabetes and diabetic complications : current status and future perspectives. In: Diabetes and Diabetic Complications . Nova Science Publishers, Inc; 2021.
11. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.
12. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Mar 1;40(3):412–8.
13. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. Diabetes. 2015 Jul 1;64(7):2560–70.
14. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS Bin. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. Vol. 2014, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
15. Firdous SM. Diabetic retinopathy: Pathogenesis and Therapeutic Management. In: Diabetes and Diabetic Complications. 2021. p. 123–40.
16. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Redox Biol. 2020 Oct;37:101799.
17. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 17;13.
18. Elvira EES. Retinopati Diabetes. CDK. 2019;46(3):220–4.
19. Falcão M, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Diabetic Retinopathy: Understanding Pathologic Angiogenesis and Exploring its Treatment Options. Vol. 3, The Open Circulation and Vascular Journal. 2010.
20. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic Retinopathy and VEGF. Open Ophthalmol J. 2013;7:4–10.
21. Saini D, Kochar A, Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. Indian J Ophthalmol. 2021;69(11):3364.
22. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int. 2021 Jul 8;2021:1–17.
23. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, et al. Concomitance of Diabetic Retinopathy and Proteinuria Accelerates the Rate of Decline of Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients.

- Diabetes Care. 2002 Nov 1;25(11):2026–31.
24. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar 12;56(3):457–66.
  25. Pavkov ME, Harding JL, Chou CF, Saaddine JB. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Associated Mortality Among Diabetic Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb;198:200–8.
  26. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar 12;56(3):457–66.
  27. Dervišević M, Rebic D, Dervisevic E. Correlation between diabetic nephropathy and diabetic retinopathy as a long term complications of diabetes mellitus. 2023 May 21;1.
  28. Jeng CJ, Hsieh YT, Yang CM, Yang CH, Lin CL, Wang IJ. Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetic Nephropathy: Development and Progression. *PLoS One*. 2016 Aug 26;11(8):e0161897.
  29. World Health Organization. Diabetic retinopathy screening: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen; 2020.
  30. Muqit M. ICO Guidelines For Diabetic Eye Care 2017. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. 2017 Jan;
  31. World Health Organization. Strengthening diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in the South-East Asia Region. New Delhi; 2020. 46 p.
  32. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. Vol. 17, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021. p. 195–206.
  33. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs — An Extension of the Modified Airlie House Classification. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):S99–119.
  34. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes ,Erick, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290.
  35. Lechner J, Medina RJ, Lois N, Stitt AW. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 30;13(1):388.
  36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between Optical Coherence Tomography–Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525–36.
  37. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X. Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration. *Acta Ophthalmol*. 2009 Nov;87(7):709–13.
  38. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
  39. Do D V, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan 31;
  40. Aro A, Kauppinen A, Summanen P, Kivinen N, Selander T, Kinnunen K, et al. Life Style Intervention Improves Retinopathy Status—The Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrients*. 2019 Jul 23;11(7):1691.
  41. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature. *Nutrients*. 2022 Mar 16;14(6):1252.
  42. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*. 2009 Jan 21;23(1):117–23.
  43. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Phase II Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1860–1867.e7.
  44. Vaziri K, Schwartz SG, Relhan N, Kishor KS, Flynn Jr HW. New Therapeutic Approaches in Diabetic Retinopathy. The Review of Diabetic Studies. 2015;12(1–2):196–210.
  45. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, 2-Year Trial of Pegaptanib Sodium for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1107–18.
  46. Patz A, Fine S, Finkelstein D, Prout T, Aiello L, Bradley R, et al. Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: The Second Report of Diabetic Retinopathy Study Findings. *Ophthalmology*. 1978 Jan;85(1):82–106.
  47. Kupis M, Samelska K, Szaflik J, Skopiński P. Novel therapies for diabetic retinopathy. *Central European Journal of Immunology*. 2022;47(1):102–8.
  48. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2021 Sep 6;21(9):35.
  49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
  50. Tomita Y, Lee D, Tsubota K, Kurihara T.

- PPAR $\alpha$  Agonist Oral Therapy in Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*. 2020 Oct 19;8(10):433.
51. Liu Q, Zhang F, Zhang X, Cheng R, Ma J xing, Yi J, et al. Fenofibrate ameliorates diabetic retinopathy by modulating Nrf2 signaling and NLRP3 inflammasome activation. *Mol Cell Biochem*. 2018 Aug 21;445(1-2):105-15.
  52. Lee JH, Wang JH, Chen J, Li F, Edwards TL, Hewitt AW, et al. Gene therapy for visual loss: Opportunities and concerns. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Jan;68:31-53.
  53. Wang JH, Ling D, Tu L, van Wijngaarden P, Dusting GJ, Liu GS. Gene therapy for diabetic retinopathy: Are we ready to make the leap from bench to bedside? *Pharmacol Ther*. 2017 May;173:1-18.
  54. Wang JH, Roberts GE, Liu GS. Updates on Gene Therapy for Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2020 Jul 16;20(7):22.
  55. Ideno J, Mizukami H, Kekehashi A, Saito Y, Okada T, Urabe M, et al. Prevention of diabetic retinopathy by intraocular soluble flt-1gene transfer in a spontaneously diabetic rat model. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE* . 2006 Oct 2;75-9.
  56. Lai CM, Shen WY, Brankov M, Lai YKY, Barnett NL, Lee SY, et al. Long-term Evaluation of AAV-Mediated sFlt-1 Gene Therapy for Ocular Neovascularization in Mice and Monkeys. *Molecular Therapy*. 2005 Oct;12(4):659-68.
  57. Altioek EI, Browne S, Khuc E, Moran EP, Qiu F, Zhou K, et al. sFlt Multivalent Conjugates Inhibit Angiogenesis and Improve Half-Life In Vivo. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155990.
  58. Zhang X, Das SK, Passi SF, Uehara H, Bohner A, Chen M, et al. AAV2 Delivery of Flt23k Intracaptors Inhibits Murine Choroidal Neovascularization. *Molecular Therapy*. 2015 Feb;23(2):226-34.
  59. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Dec 2;18(12):1257-70.
  60. Haurigot V, Villacampa P, Ribera A, Bosch A, Ramos D, Ruberte J, et al. Long-Term Retinal PEDF Overexpression Prevents Neovascularization in a Murine Adult Model of Retinopathy. *PLoS One*. 2012 Jul 20;7(7):e41511.
  61. Ao H, Liu B, Li H, Lu L. Egr1 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus via promoting p53 transcription. *J Cell Mol Med*. 2019 May 19;23(5):3345-56.
  62. Fiori A, Terlizzi V, Kremer H, Gebauer J, Hammes HP, Harmsen MC, et al. Mesenchymal stromal/stem cells as potential therapy in diabetic retinopathy. *Immunobiology*. 2018 Dec;223(12):729-43.
  63. Kestane S. Diabetic Retinopathy and Stem Cell Therapy. In: *Diabetic Eye Disease - From Therapeutic Pipeline to the Real World*. IntechOpen; 2022.
  64. Gaddam S, Periasamy R, Gangaraju R. Adult Stem Cell Therapeutics in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 30;20(19):4876.
  65. Li XJ, Li CY, Bai D, Leng Y. Insights into stem cell therapy for diabetic retinopathy: a bibliometric and visual analysis. *Neural Regen Res*. 2021;16(1):172.
  66. Krampera M, Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells: Putative microenvironmental modulators become cell therapy. *Cell Stem Cell*. 2021 Oct;28(10):1708-25.
  67. Sun F, Sun Y, Zhu J, Wang X, Ji C, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cells-derived small extracellular vesicles alleviate diabetic retinopathy by delivering NEDD4. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 15;13(1):293.
  68. Rasoulinejad SA, Maroufi F. CRISPR-Based Genome Editing as a New Therapeutic Tool in Retinal Diseases. *Mol Biotechnol*. 2021 Sep 31;63(9):768-79.
  69. Yang T, Justus S, Li Y, Tsang SH. BEST1: the Best Target for Gene and Cell Therapies. *Molecular Therapy*. 2015 Dec;23(12):1805-9.
  70. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 59-85.
  71. Wu W, Duan Y, Ma G, Zhou G, Park-Windhol C, D'Amore PA, et al. AAV-CRISPR/Cas9-Mediated Depletion of VEGFR2 Blocks Angiogenesis In Vitro. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017 Dec 11;58(14):6082.