

**PERUBAHAN KARAKTERISTIK PEMBULUH DARAH RETINA PADA REMAJA
LAKI-LAKI OBESITAS PASCA-PEMBERIAN VITAMIN D PER ORAL**

Tesis

Diajukan sebagai salah satu persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Kesehatan Mata



Diajukan Oleh:

Kristian Goenawan

NIM. 14/376260/PKU/15082

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN, KESEHATAN MASYARAKAT, DAN KEPERAWATAN
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2019

**PERUBAHAN KARAKTERISTIK PEMBULUH DARAH RETINA PADA REMAJA
LAKI-LAKI OBESITAS PASCA-PEMBERIAN VITAMIN D PER ORAL**

**Tesis
Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Studi Ilmu Kesehatan Mata**

**Diajukan Oleh:
Kristian Goenawan
NIM. 14/376260/PKU/15082**

**Tesis ini telah dikoreksi, disetujui, dan dipertahankan di depan Sidang Dewan
Penguji Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Studi Ilmu Kesehatan Mata dan
dinyatakan :**

LULUS

**Sehingga diterima sebagai Karya Tulis Ilmiah Akhir untuk memperoleh gelar Dokter
Spesialis Mata pada tanggal 30 Juli 2019**

Pembimbing I

Pembimbing II

**dr. Angela Nurini Agni Sp.M(K), M.Kes
NIP 195708081984032002**

**dr. M. Bayu Sasongko Sp.M, M.Epid, Ph.D
NIP198101182008121002**

Pembimbing III

**dr. Indah Kartika Murni, M.Kes., Ph.D Sp.A(K)
NIP 197702082008122002**

Mengetahui

Ketua Program Studi

Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Mata

**dr. R. Haryo Yudono, Sp.M(K), M.Sc
NIP 196511161988031003**

**dr. Angela Nurini Agni, Sp.M(K), M.Kes
NIP 195708081984032002**

**PERUBAHAN KARAKTERISTIK PEMBULUH DARAH RETINA PADA REMAJA
LAKI-LAKI OBESITAS PASCA-PEMBERIAN VITAMIN D PER ORAL**

Tesis

Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Studi Ilmu Kesehatan Mata

Diajukan Oleh:

Kristian Goenawan
NIM. 14/376260/PKU/15082


Tesis ini telah dikoreksi, disetujui, dan dipertahankan di depan Sidang Dewan Penguji Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dinyatakan :

LULUS

Sehingga diterima sebagai Karya Tulis Ilmiah Akhir untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Mata pada tanggal 30 Juli 2019

Dewan Penguji :

1. dr. Angela Nurini Agni, Sp.M(K), M.Kes
2. dr. M. Bayu Sasongko Sp.M, M.Epid, Ph.D
3. dr. Indah Kartika Murni, M.Kes., Ph.D Sp.A(K)
4. Prof. Wasisdi Gunawan, Sp.M(K)
5. dr. Tri Wahyu Widayanti, Sp.M(K), M.Kes
6. dr. Tatang Talka Gani, Sp.M(K)



.....
.....
.....
.....
.....
.....

PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Kristian Goenawan
NIM : 14/376260/PKU/15082
Tahun terdaftar : 2015
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Studi Ilmu Kesehatan Mata
Fakultas/Sekolah : Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Menyatakan bahwa dalam dokumen ilmiah ~~Tugas Akhir/Skripsi/Tesis/Disertasi~~ ini tidak terdapat bagian dari karya ilmiah lain yang telah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu lembaga Pendidikan Tinggi, dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang/lembaga lain, kecuali yang secara tertulis disitasi dalam dokumen ini dan disebutkan sumbernya secara lengkap dalam daftar pustaka.

Dengan demikian saya menyatakan bahwa dokumen ilmiah ini bebas dari unsur-unsur plagiasi dan apabila dokumen ilmiah ~~Tugas Akhir/Skripsi/Tesis/Disertasi~~ ini di kemudian hari terbukti merupakan plagiasi dari hasil karya penulis lain dan/atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan hasil karya penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik dan/atau sanksi hukum yang berlaku.

Yogyakarta, Juli 2019



Kristian Goenawan
NIM. 14/376260/PKU/15082

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, akhirnya penelitian dengan judul “Perubahan Karakteristik Pembuluh Darah Retina Pada Remaja Laki-laki Obesitas Pasca-Pemberian Vitamin D per Oral” ini dapat terlaksana dengan baik. Penelitian ini merupakan salah satu tugas dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik dengan minat utama PPDS Ilmu Kesehatan Mata.

Ucapan terima kasih yang tiada terhingga ingin penulis sampaikan kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan karya akhir ini, diantaranya:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada atas pemberian kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini.
2. Direktur RSUP Dr. Sardjito yang telah memberikan kesempatan dan berbagai fasilitas sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar.
3. dr. Angela Nurini Agni, Sp.M(K), M.Kes selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Mata FK UGM serta selaku pembimbing penelitian atas ijin, dukungan, bimbingan, dorongan serta arahan dalam menjalani pendidikan dan melaksanakan penelitian ini.
4. dr. Haryo Yudono, Sp.M(K), M.Sc selaku Kepala Program Studi PPDS Ilmu Kesehatan Mata FK UGM atas dukungan, bimbingan dan arahan dalam menjalankan pendidikan.
5. dr. M. Bayu Sasongko Sp.M, M.Epid, Ph.D selaku pembimbing dalam penelitian ini yang dengan sabar dan penuh perhatian telah membimbing dan mendukung penulis serta memberikan pelajaran berharga mengenai analisis dan penulisan dalam melaksanakan dan menyelesaikan penelitian ini.
6. dr. Indah Kartika Murni, M.Kes., Ph.D Sp.A(K) selaku pembimbing dalam penelitian ini yang dengan sabar dan penuh perhatian telah membimbing dan mendukung penulis dalam melaksanakan dan menyelesaikan penelitian ini.
7. Prof. dr. Wasidi Gunawan, Sp.M(K) selaku dosen penguji pada tesis ini yang telah memberikan perhatiannya untuk perbaikan penulisan tesis ini.

8. dr. Tri Wahyu Widayanti, Sp.M(K), M.Kes selaku dosen penguji pada tesis ini yang telah memberikan perhatiannya untuk perbaikan penulisan tesis ini.
9. dr. Tatang Talka Gani, Sp.M(K) sebagai dosen penguji pada tesis ini yang telah memberikan masukan dan arahan untuk perbaikan penulisan tesis ini.
10. dr. Sagung Gede Indrawati, Sp.M(K) selaku dosen pembimbing akademik yang telah sangat sabar membimbing sehingga penulis dapat menyelesaikan masa pendidikan ini.
11. Semua guru-guru saya, Prof. dr. Suhardjo, SU, Sp.M(K), dr. Hartono, Sp.M(K), Dr. dr. Agus Supartoto, Sp.M (K), Dr. dr. Retno Ekantini, Sp.M(K), M.Kes., dr. Purjanto Tepo Utomo, Sp.M(K), dr. Supanji, Sp.M(K), M.Kes, Ph.D, dr. Firman Setya Wardhana, Sp.M(K), M.Kes, dr. Agung Nugroho, Sp.M, dr. Dhimas Hari Sakti, Sp.M, dr. Banu Aji Dibyasakti, Sp.M, dr. Reny Setyowati, Sp.M, dr. Syam Suharyono, Sp.M, dr. M. Eko Prayogo, M.Med.Ed, Sp.M, dr. Widyandana, Sp.M, dr. Krisna Dwi Purnomo Jati, Sp.M, yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dukungan, dan dorongan dalam menjalankan pendidikan di Ilmu Kesehatan Mata FKMK UGM.
12. Keluarga tercinta, bapak dr. Johannes Goenawan yang kehadiran dan semangatnya selalu ada dalam doa, serta ibu Loa Sui Hong yang sangat sabar menanti anaknya bersekolah dan selalu sabar memberikan semangat.
13. Istri terkasih dr. Stephanie Budihardjo yang telah mencurahkan seluruh perhatian dan kasih sayang untuk mendukung penelitian dan penulisan tesis serta dalam seluruh proses penyelesaian studi.
14. Seluruh rekan-rekan satu angkatan sekaligus sahabat-sahabat seperjuangan, dr. Indra Tri Mahayana, dr. Amanda Nur Shinta, dr. Ni Luh Putu W, dr Anik Ika Winarni, dr. Sri Wardhani yang selalu kompak dalam menyelesaikan studi ini.
15. Seluruh rekan-rekan satu payung penelitian, Dian Caturini Sulistyoningrum, B.Sc, M.sc, Prof. dr. Madarina Julia, Sp. A (K), Ph. D, dr. Irene Titin Darajati, Rasita Amelia Hasnawati, S.Gz dan rekan-rekan lain yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu yang membantu menyelesaikan penelitian ini.

16. Seluruh rekan residen, tenaga kependidikan, tata usaha, dan perawat, Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Ilmu Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada – RSUP dr. Sardjito, RS. dr. Yap, yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Semoga seluruh amal dan ketulusan bapak, ibu, dan saudara sekalian mendapat imbalan pahala dari Allah SWT, serta semoga ilmu yang telah penulis dapatkan bisa terus berkembang dan memberikan manfaat yang besar bagi sesama.

Yogyakarta, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
1. Manfaat ilmiah	3
2. Manfaat praktis.....	3
E. Keaslian Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Vitamin D	9
B. Obesitas	15
C. Obesitas dan pembuluh darah retina	19
D. Obesitas dan Vitamin D	20
E. Retina dan karakteristik mikrovaskular	21
F. Vitamin D dan pembuluh darah retina	27
G. Anatomi pembuluh darah	29
1. Sistem arterial.....	30
2. Sistem vena.....	30
3. Kapiler	31

H.	Faktor-faktor yang mempengaruhi pembuluh darah	32
1.	Pembuluh darah sistemik.....	32
2.	Pembuluh darah retina	36
a.	Faktor yang tidak dapat dimodifikasi	36
b.	Faktor yang dapat dimodifikasi	38
c.	Penyakit okular	40
I.	Kerangka Teori.....	40
J.	Kerangka Konsep	41
K.	Hipotesis	41
BAB III. METODE PENELITIAN.....		42
A.	Rancangan Penelitian	42
B.	Populasi Dan Sampel Penelitian.....	42
1.	Populasi penelitian	42
2.	Sampel penelitian	42
C.	Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Dropout.....	42
1.	Kriteria inklusi.....	42
2.	Kriteria eksklusi	43
3.	Kriteria dropout	43
D.	Teknik Pengambilan Sampel.....	44
E.	Besar Sampel Penelitian.....	44
F.	Variabel Penelitian	46
1.	Variabel terikat	46
2.	Variabel bebas	46
G.	Definisi Operasional	46
1.	Pemberian vitamin D.....	46
2.	Obesitas	46
3.	Karakteristik Pembuluh Darah	47
H.	Sarana Penelitian	48
I.	Jalannya Penelitian.....	48
J.	Alur Penelitian	49
K.	Protokol Penelitian	49

1. Protokol wawancara	49
2. Protokol pengukuran berat badan dan tinggi badan	50
3. Protokol pemeriksaan vitamin D	50
4. Protokol pemeriksaan foto fundus.....	50
5. Protokol data karakteristik pembuluh darah.....	51
L. ANALISIS HASIL PENELITIAN	52
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	53
A. Karakteristik Subyek Penelitian	53
B. Perbedaan Kadar Vitamin D Dalam Darah Sebelum Dan Sesudah Pemberian Vitamin D Per Oral	55
C. Perbedaan Diameter Pembuluh Darah Retina	57
D. Korelasi Dan Analisis Regresi Antara Vitamin D Dan Pembuluh Darah Retina 63	
E. Keterbatasan Penelitian	67
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
A. Kesimpulan.....	68
B. Saran	68
LAMPIRAN	69
DAFTAR PUSTAKA	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme Vitamin D di Dalam Tubuh.....	10
Gambar 2. Defisiensi vitamin D.....	11
Gambar 3. Chart indeks massa tubuh sesuai usia 5-19 tahun berdasarkan WHO (2007)	17
Gambar 4. Kurva Indeks Massa Tubuh untuk Usia sesuai CDC (2000)	19
Gambar 5. Cara menghitung CRAE dan CRVE	25
Gambar 6. Kerangka Teori.....	40
Gambar 7. Kerangka konsep	41
Gambar 8. Ilustrasi Pengukuran CRAE dan CRVE (Knudtson <i>et al.</i> , 2003).....	47
Gambar 9. Alur Penelitian.....	49
Gambar 10. Diagram Tebar dan Korelasi Antara Perbedaan CRAE dan Perbedaan Kadar Vitamin D Serum.....	64
Gambar 11. Diagram Tebar dan Korelasi Antara Perbedaan CRVE dan Perbedaan Kadar Vitamin D Serum.....	64
Gambar 12. Diagram Tebar dan Korelasi Antara Perbedaan AVR dan Perbedaan Kadar Vitamin D Serum.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Beberapa penelitian mengenai pembuluh darah retina, obesitas, dan vitamin D.....	6
Tabel 2. Status Vitamin D (Bischoff-Ferrari <i>et al.</i> , 2006)	12
Tabel 3. Interpretasi Kurva Referensi Indeks Massa Tubuh Terhadap Usia 5-19 tahun berdasarkan WHO	18
Tabel 4. Karakteristik Data Subyek Penelitian	53
Tabel 5. Karakteristik Data Subyek Penelitian	53
Tabel 6. Distribusi Status Vitamin D	53
Tabel 7. Perbedaan kadar vitamin D sebelum dan sesudah pemberian vitamin D per oral	56
Tabel 8. Distribusi Vitamin D Pre dan Post.....	56
Tabel 9. Perbedaan CRAE, CRVE, dan AVR sebelum dan sesudah pemberian vitamin D.....	58
Tabel 10. Perbedaan Rerata CRAE, CRVE, dan AVR berdasarkan Stratifikasi ..	61
Tabel 11. Hubungan antara Vitamin D dan Kaliber Pembuluh Darah Retina Sebelum Suplementasi Vitamin D	66
Tabel 12. Hubungan antara Vitamin D dan Kaliber Pembuluh Darah Retina Setelah Suplementasi Vitamin D	66
Tabel 13. Hubungan antara Perubahan Vitamin D dan Perubahan Kaliber Pembuluh Darah Retina Setelah Suplementasi Vitamin D	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Grading Pembuluh Darah Retina.....	69
Lampiran 2. Ethical Clearance Amandemen Supplementation	70
Lampiran 3. Ethical Clearance Supplementation.....	71

INTISARI

Perubahan Karakteristik Pembuluh Darah Retina Pada Remaja Laki-laki Obesitas Pasca-Pemberian Vitamin D per Oral

Kristian Goenawan¹, Angela Nurini Agni¹, Muhammad Bayu Sasongko¹, Indah Kartika Murni²

1. Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
2. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Pendahuluan

Prevalensi obesitas pada remaja Indonesia meningkat dan obesitas berkaitan dengan rendahnya sirkulasi vitamin D di dalam darah. Kadar vitamin D yang rendah lebih memungkinkan terjadinya retinopati yang ditandai dengan perubahan mikrovaskular retina. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan pada pembuluh darah retina setelah diberikan suplementasi vitamin D.

Metode

Desain penelitian ini adalah *one group pretest-posttest*. Pemeriksaan vitamin D dengan DRG 25-OH-Vitamin D Total ELISA (EIA-5396). Pemeriksaan foto fundus menggunakan kamera retina TRC-NW8 (Topcon). Pemeriksaan pembuluh darah menggunakan software VMS-IVAN dengan hasil berupa CRAE (*Central Retinal Arteriole Equivalent*), CRVE (*Central Retinal Vein Equivalent*), dan AVR (rasio vena arteri).

Hasil

Perbedaan rerata vitamin D setelah suplementasi adalah 1.87 ± 19.32 ng/mL ($p > 0.05$). Rerata CRAE pre dan post masing-masing 142.19 ± 10.75 μ m dan 144.72 ± 12.15 μ m ($p > 0.05$). Rerata CRVE pre dan post masing-masing 244.32 ± 21.35 μ m dan 246.74 ± 19.73 μ m ($p > 0.05$). AVR pre dan post masing-masing 0.57 ± 0.04 dan 0.59 ± 0.05 ($p < 0.05$).

Kesimpulan

Tidak ada perubahan yang signifikan pada diameter arteriolar dan venular pada remaja obesitas setelah diberikan vitamin D per oral 800IU 2x/hari selama 6 minggu, namun terdapat perubahan yang signifikan pada rasio arteriolar-venular.

Kata kunci: diameter pembuluh darah retina, vitamin D, obesitas

ABSTRACT

Changes In Retinal Vessel Calibre In Adolescent Boys With Obesity After Vitamin D Supplementation

Kristian Goenawan¹, Angela Nurini Agni¹, Muhammad Bayu Sasongko¹, Indah Kartika Murni²

1. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada – Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia
2. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada – Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia

Introduction and objective

The prevalence of obesity in Indonesian adolescents is increasing and obesity is associated with low circulation of vitamin D in the blood. Low levels of vitamin D are more likely to occur retinopathy which is characterized by microvascular changes in the retina. This study aims to determine changes in the retinal blood vessels after vitamin D supplementation.

Methods

The design of this study was one group pretest-posttest. Vitamin D serum was checked using DRG 25-OH-Vitamin D Total ELISA (EIA-5396). We obtain fundus photos using TRC-NW8 (Topcon) retinal camera. Examination of retinal blood vessels using VMS-IVAN software with results in the form of CRAE (Central Retinal Arteriole Equivalent), CRVE (Central Retinal Vein Equivalent), and AVR (Arteriole-Venular Ratio).

Results

The difference in mean vitamin D after supplementation was 1.87 ± 19.32 ng / mL ($p > 0.05$). The mean CRAE before and after supplementation respectively 142.19 ± 10.75 μ m and 144.72 ± 12.15 μ m ($p > 0.05$). The mean CRVE before and after supplementation respectively 244.32 ± 21.35 μ m and 246.74 ± 19.73 μ m ($p > 0.05$). AVR before and after supplementation respectively 0.57 ± 0.04 and 0.59 ± 0.05 ($p < 0.05$).

Conclusion

There were no significant changes of diameter arteriolar and venular in male adolescents with obesity after vitamin D supplementation 800IU 2 times/day for 6 weeks, but there was significant changes in the arteriolar-venular ratio.

Keywords: retinal vessels calibre, vitamin D, obesity

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Di Indonesia, prevalensi obesitas telah meningkat pada anak-anak dan remaja dari 10.3% pada tahun 1997 menjadi 16.5% pada tahun 2007 (Mithal *et al.*, 2009). Obesitas pada masa kanak-kanak telah terbukti menjadi faktor risiko utama untuk pengembangan penyakit kardiovaskular dan prediktor kematian dini di masa dewasa dengan resiko relatif 1.46 sampai 3.62 (Franks *et al.*, 2010, Bibbins-Domingo *et al.*, 2007, Baker *et al.*, 2007).

Jaringan adiposa mengandung banyak suplai darah dan persarafan serta molekul proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF α), leptin, dan resistin, adipocytokines, dan protein fase akut yang diaktifkan dari adiposit dan/atau makrofag dengan reaksi simpatis, sehingga lemak visceral memiliki kecenderungan untuk mengalami peradangan. Proses peradangan terjadi di arteri besar yang terlibat dalam patogenesis penyakit kardiovaskular (CVD) dan menimbulkan aterosklerosis (Black, 2006). Remaja obesitas laki-laki memiliki resiko $\pm 15\%$ lebih besar untuk terkena kekakuan arteri karotis karena adanya gangguan profil lipid, hipertensi, dan konsentrasi glikohemoglobin dibandingkan remaja laki-laki dengan berat badan normal (McGill Jr *et al.*, 2002).

Mikrosirkulasi retina dipengaruhi oleh perubahan yang sangat awal pada proses aterosklerosis (Wang *et al.*, 2003b, Ikram *et al.*, 2006b). Terdapat bukti jelas bahwa perubahan pembuluh darah retina mencerminkan proses patofisiologis awal pada mikrosirkulasi seluruh tubuh (Li *et al.*, 2011). Perubahan arteriolar

retina pada awal kehidupan merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular di masa mendatang (Sasongko *et al.*, 2010b).

Obesitas juga dikaitkan dengan rendahnya sirkulasi vitamin D di dalam darah. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan terbalik antara status vitamin D dan obesitas atau ukuran adipositas (Wortsman *et al.*, 2000, Vimalleswaran *et al.*, 2013, Liel *et al.*, 1988, McGill *et al.*, 2008). Kadar vitamin D yang lebih rendah lebih mungkin terjadi retinopati (OR=1,42;95%CI:1.21–1.66) yang ditandai dengan pengecilan kaliber arteriolar dan pelebaran kaliber venular (Mutlu *et al.*, 2016). Arteri arteriolar retina yang sempit dan rasio arteriovenosa yang lebih kecil dapat memprediksi kejadian hipertensi (Ikram *et al.*, 2006b), diabetes (Wong *et al.*, 2005), dan penyakit jantung koroner (Wang *et al.*, 2006). Pelebaran dari kaliber venular retina dapat memprediksi risiko diabetes (Wong *et al.*, 2006), stroke (Wong *et al.*, 2001a), dan penyakit jantung koroner (Wang *et al.*, 2006).

Efek inflamasi dan angiogenik dari defisiensi vitamin D berkontribusi pada kerusakan pembuluh darah retina (Kaur *et al.*, 2011). Defisiensi vitamin D menyebabkan hipertrofi otot polos vaskular (Holick, 2007). Pemberian vitamin D dapat menjadi salah satu terapi suplemen preventif kuratif yang sifatnya relatif murah, aman dan mudah.

Pemeriksaan dengan foto fundus pada pembuluh darah retina secara esensial bersifat dua dimensi dan dapat diterima secara luas untuk dilakukan analisis kuantitatif dengan teknik imaging. Pembuluh darah retina dapat digunakan sebagai penanda untuk kelainan di dalam pembuluh darah sistemik.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang bahwa pada obesitas didapatkan defisiensi vitamin D, dimana pada defisiensi vitamin D terdapat pengecilan kaliber arteriolar dan pelebaran venular, maka timbul pertanyaan : “Apakah dengan pemberian asupan vitamin D dapat merubah pembuluh darah retina pada remaja obesitas?”

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan diameter pembuluh darah retina pada remaja obesitas sebelum pemberian vitamin D dan pasca-pemberian vitamin D.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat ilmiah

- a. Dapat mengetahui karakteristik pembuluh darah retina pada remaja obesitas.
- b. Dapat mengetahui efek vitamin D terhadap pembuluh darah retina pada remaja obesitas.
- c. Dapat dijadikan data dasar dan acuan bagi penelitian berikutnya.

2. Manfaat praktis

Dengan penelitian ini maka suplementasi vitamin D dapat diberikan pada remaja obesitas sebagai terapi adjuvant (oral vitamin D).

E. Keaslian Penelitian

Tim peneliti melakukan pencarian literatur mengenai diameter pembuluh darah retina, obesitas, dan vitamin D. Bamini Gopinath *et al.* (2010) meneliti pengaruh obesitas pada struktur vaskular retina pada anak-anak pra-remaja (12 tahun) di Sydney, dengan hasil anak-anak dengan BMI pada kuartil tertinggi memiliki diameter arteriolar retina yang sempit ($2.8 \mu\text{m}$ lebih sempit) dan kaliber venular retina yang lebih lebar ($4.2 \mu\text{m}$ lebih lebar) dibandingkan dengan BMI pada kuartil terendah (Gopinath *et al.*, 2011a). Ning Cheung (2007) meneliti hubungan antara BMI dan ukuran kaliber pembuluh darah retina pada anak-anak (7-9 tahun) di Singapore dan didapatkan dengan peningkatan BMI 3.1 kg/m^2 berasosiasi dengan pelebaran kaliber venular sebesar $2.55 \mu\text{m}$ (95%CI : 1.21-3.89) (Cheung *et al.*, 2007b). Penelitian Anoop Shankar *et al.* (2011) menunjukkan adanya pelebaran venular retina berhubungan positif dengan kejadian obesitas selama follow up dalam 15 tahun. Sebaliknya, arteriolar retina yang sempit tidak berhubungan dengan obesitas (Shankar *et al.*, 2011). Meta-analisis Adrien Boillot *et al.* (2013) mendapatkan hasil pada dewasa dan anak-anak, peningkatan BMI 1 kg/m^2 berasosiasi dengan penyempitan sebesar $0.07 \mu\text{m}$ (95%CI:-0.08- -0.06) pada kaliber arteriolar dan pelebaran sebesar $0.22 \mu\text{m}$ (95%CI:0.21-0.23) pada kaliber venular (Boillot *et al.*, 2013). Hanssen *et al.* (2012) meneliti rasio arteri vena anak usia 12-19 tahun dengan obesitas dan kelebihan berat. Pada anak dengan obesitas dan kelebihan berat badan memiliki rasio arteri vena lebih rendah dibandingkan dengan anak berat badan normal. Rasio arteri vena untuk anak dengan berat badan normal : 0.89 (0.88-0.89),

kelebihan berat : 0.87 (0.86-0.88), dan obesitas : 0.85 (0.83-0.87) (Hanssen *et al.*, 2012). Sedangkan review Daniela S. Schuh *et al.* (2017) menyatakan bahwa terdapat asosiasi positif antara adipositas tubuh dengan pelebaran venular retina, dan hipertensi sistemik dengan penyempitan arteriolar retina (Schuh *et al.*, 2017).

Penelitian Jared P. Reis *et al.* (2009) menemukan bahwa serum vitamin D pada anak-anak usia 12-19 tahun yang rendah berasosiasi kuat dengan hipertensi (OR:2.36;95%CI: 1.33–4.19), hiperglikemia (OR:2.54;95%CI: 1.01– 6.40), LDL tinggi (OR:1.54;95%CI: 0.99–2.39), sindrom metabolik (OR:3.88;95%CI: 1.57–9.58) (Reis *et al.*, 2009). Penelitian Rotterdam oleh Unal Mutlu *et al.* (2016) menyatakan per penurunan SD pada kadar vitamin D di darah berasosiasi dengan retinopati dengan odd ratio sebesar 1.42 (95%CI:1.21–1.66). Kadar vitamin D yang lebih rendah dikaitkan juga dengan kaliber venular yang lebih lebar (perbedaan rata-rata per penurunan SD status vitamin D di darah = 1.35) (Mutlu *et al.*, 2016). Review dari Lu Wang *et al.* (2010) menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D dengan dosis menengah sampai tinggi dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular (RR:0.90;95%CI:0.77-1.05) dibandingkan plasebo, namun suplementasi kalsium hanya berefek minimal (Wang *et al.*, 2010).

Tabel 1. Beberapa penelitian mengenai pembuluh darah retina, obesitas, dan vitamin D

No.	Peneliti	Jumlah sampel / design penelitian	Yang dibandingkan	Hasil
1.	Bamini Gopinath, Tien Yin Wong <i>et al.</i> , 2010 (Sydney, Australia)	2179 sampel, kelompok usia 12 tahun Population-based study	Kaliber pembuluh darah retina : BMI kuartil tertinggi vs BMI kuartil terendah	BMI kuartil tertinggi : arteriolar 2,8 μm lebih kecil dan venular 4,2 μm lebih lebar dibandingkan BMI kuartil terendah
2.	Ning Cheung, Tien Yin Wong <i>et al.</i> , 2007 (Singapore)	768 sample, kelompok usia : 7-9 tahun Potong Lintang	Kenaikan berat badan pada kaliber pembuluh darah retina	BMI \uparrow 3.1 kg/m ² = kaliber venular \uparrow 2.55 μm (95%CI : 1.21-3.89)
3.	Anoop Shankar <i>et al.</i> , 2011 (U.S.)	2089 sample, kelompok usia : 43-85 Kohort	Kenaikan berat badan pada kaliber pembuluh darah retina	Kenaikan berat badan $>$ 20% = RR : 1.72 (95%CI:1.21-2.45) pelebaran venular
4.	Adrien Boillot <i>et al.</i> , 2013 (USA, Australia, Singapore, Netherlands)	12 studi Meta analisis	Kaliber pembuluh darah retina pada obesitas	BMI \uparrow 1 kg/m ² = CRAE : -0.07 μm (95%CI:-0.08- -0.06) CRVE : 0.22 μm (95% CI:0.21-0.23)

5.	H. Hanssen <i>et al.</i> , 2012 (Southern Germany)	578 sample, kelompok usia : 10-13 tahun Potong lintang	AVR pada berat badan tertentu	berat badan normal : 0,89 kelebihan berat : 0,87 obesitas : 0,85
6.	Daniela S. Schuh <i>et al.</i> , 2017 (Amerika Latin)	19 studi Review sistematik	Kaliber pembuluh darah retina : Anak-anak normal vs obesitas dan hipertensi	BMI > 85 percentile = pelebaran venular retina Hipertensi sistemik = penyempitan arteriolar retina.
7.	Jared P. Reis <i>et al.</i> , 2009 (U.S.)	3528 sample, kelompok usia : 12-19 tahun Potong Lintang	Apakah Status vit D di darah merupakan faktor resiko penyakit jantung	Serum vit D dalam darah <15ng/dL = OR hipertensi : 2,36 (95%CI: 1.33– 4.19) OR hiperglikemia : 2,54 (95%CI: 1.01– 6.40) OR LDL tinggi : 1,54 (95%CI: 0.99 –2.39) OR sindrom metabolic : 3,88 (95%CI: 1.57–9.58)
8.	Unal Mutlu <i>et al.</i> , 2016 (Belanda)	5675 sample, kelompok usia : ≥45 tahun Population-based cohort	Kaliber pembuluh darah retina : defisiensi vitamin D vs non defisiensi	Penurunan 25- hydroxyvitamin D per SD = OR retinopati : 1.42 (95%CI:1.21–1.66)

9.	Lu Wang <i>et al.</i> , 2010 (U.S., Japan, Amerika Latin, Spain)	17 studi Review sistematis	Kejadian kardiovaskular : Suplementasi vitamin D vs plasebo	Suplementasi ±1000IU/hari : ↓resiko kardiovaskular RR : 0.90 (95%CI:0.77-1.05)
----	------------------------------------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Ringkasan penelitian terdapat dalam Tabel 1. Berdasarkan penelitian-penelitian di atas, kami menyimpulkan bahwa belum pernah ada penelitian sebelumnya yang meneliti suplementasi vitamin D pada karakteristik pembuluh darah retina pada kelompok usia 16-18 tahun di Indonesia.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Vitamin D

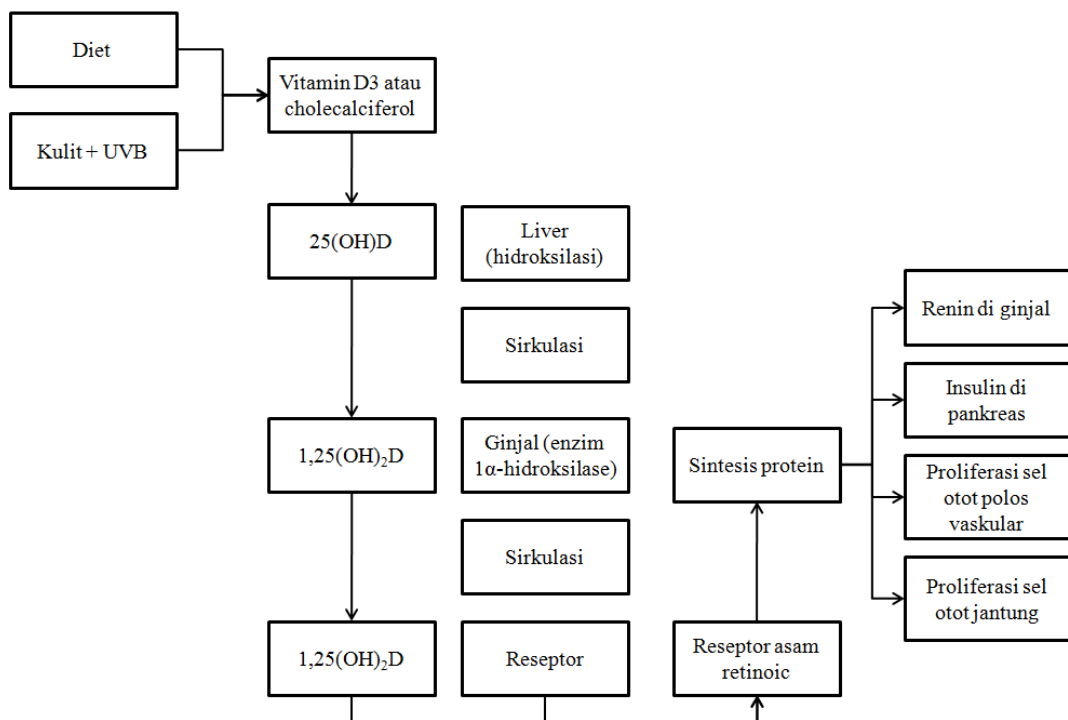
Vitamin D mempunyai peran yang utama dalam mempertahankan tingkat ion kalsium ekstraselular dalam tubuh manusia, yang berfungsi untuk metabolik dan aktivitas neuromuskular. Defisiensi vitamin D pada anak-anak menyebabkan penyakit riketsia dan pada orang dewasa menyebabkan penyakit osteomalasia atau osteoporosis (Holick, 2007).

Vitamin D didapatkan dari nutrisi parenteral berupa vitamin D₂ (ergocalciferol) atau D₃ (10-20%) dan dari sintesis di kulit dibantu sinar matahari (UVB) berupa vitamin D₃ atau cholecalciferol (80-90%). Vitamin D₃ atau cholecalciferol akan mengalami hidroksilasi di liver, menghasilkan 25-hydroxyvitamin D atau 25(OH)D, dan akan beredar di dalam darah sebagai metabolit utama. 25(OH)D selanjutnya akan mengalami hidroksilasi di ginjal dengan bantuan enzim 1 α -hidroksilase untuk menghasilkan bentuk dihidroksiat vitamin D, calcitriol atau 1,25(OH)₂D, yang merupakan bentuk biologis aktif. 1,25(OH)₂D akan ditangkap oleh reseptor vitamin D untuk mengatur metabolisme kalsium dan diferensiasi berbagai jenis sel. Selain ginjal, otot polos vaskular dan sel endotel diduga memiliki kemampuan untuk mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D.

Konsentrasi 25(OH)D dalam darah dapat mencerminkan asupan vitamin D dan produksi endogen (kulit) sehingga dapat diukur untuk menilai status vitamin D secara klinis. Walaupun 1,25(OH)₂D adalah bentuk aktif vitamin D, tingkat

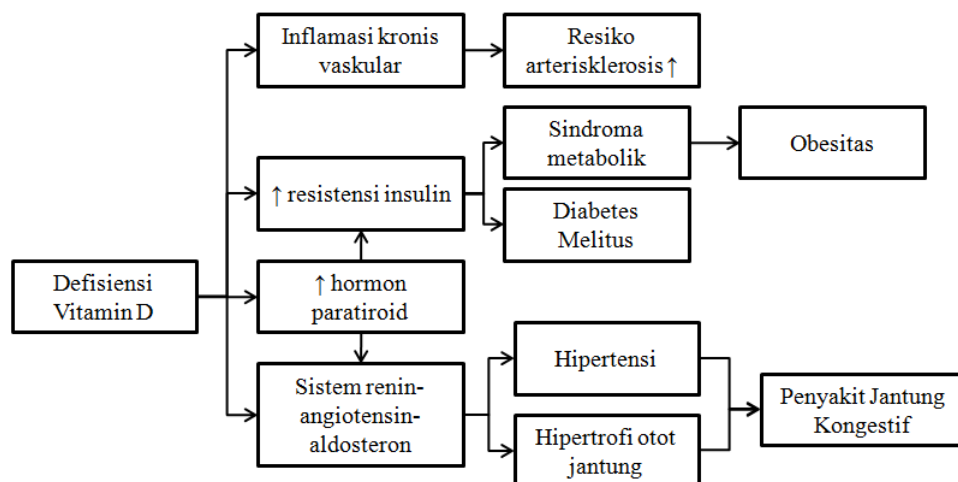
serumnya tidak berkorelasi dengan status vitamin D secara keseluruhan sehingga pada umumnya tidak bermanfaat secara klinis (Holick, 2007).

Reseptor vitamin D juga terdapat pada miosit, sel otot jantung, sel beta pankreas, sel endotel vaskular, neuron, sel kekebalan tubuh, dan osteoblas. Zat $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan melewati membran sel dan sitoplasma, menuju nukleus (tempat reseptor vitamin D). Ikatan antara keduanya akan mengikat reseptor asam retinoic dan berfungsi sebagai faktor transkripsi nukleus, mengubah fungsi gen dan merangsang sintesis protein. Secara langsung atau tidak langsung, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mengatur lebih dari 200 gen, termasuk yang terlibat dalam produksi renin di ginjal, produksi insulin di pankreas, pelepasan sitokin dari limfosit, produksi cathelicidin dalam makrofag, dan pertumbuhan dan proliferasi baik sel otot polos vaskular maupun otot jantung (Holick, 2007).



Gambar 1. Metabolisme Vitamin D di Dalam Tubuh

Tingkat serum 25(OH)D yang rendah telah didokumentasikan pada pasien dengan infark miokard (Scragg *et al.*, 1990, Giovannucci *et al.*, 2008), stroke (Poole *et al.*, 2006), diabetes (Sugden *et al.*, 2008), dan penyakit arteri perifer (Melamed *et al.*, 2008). Defisiensi vitamin D merupakan predisposisi untuk up-regulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, hipertrofi pada ventrikel kiri, hipertrofi sel otot polos vaskular, resistensi insulin, disfungsi sel beta pankreas, dan sindrom metabolic (gambar 2). Defisiensi vitamin D kronis juga menyebabkan hyperparatiroid sekunder. Defisiensi vitamin D mengurangi penyerapan kalsium usus lebih dari 50%. Konsentrasi kalsium yang rendah dalam darah akan memicu produksi hormon paratiroid, yang bertujuan untuk mengkoreksi kalsium dengan mengambilnya dari tulang. Keadaan dimana tingkat 25(OH)D yang rendah dan peningkatan kadar hormon paratiroid dapat menaikkan resiko rapuhnya tulang (Lips, 2001) dan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular (Holick, 2004). Defisiensi vitamin D juga berasosiasi dengan aterosklerosis subklinis walaupun mekanisme pasti masih belum jelas (C Brewer *et al.*, 2011, Carrelli *et al.*, 2011).



Gambar 2. Defisiensi vitamin D

Belum ada angka yang tepat dalam mendefinisikan defisiensi vitamin D, namun secara umum nilai optimal serum 25(OH)D berada di atas angka 30 ng/mL. Angka optimal 25(OH)D adalah 30ng/ml sampai dengan 150 ng/ml, sedangkan insufisiensi vitamin D berkisar antara 21 ng/ml sampai 29 ng/ml dan defisiensi vitamin D kurang dari 20 ng/ml (50nmol/l) (tabel 2) (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006). Berdasarkan literature lain, kekurangan vitamin D ringan, sedang dan berat didefinisikan sebagai nilai 25-OHD masing-masing 20-30 ng/mL, 10-20 ng/mL, dan <10 ng/mL (Hovsepian *et al.*, 2011).

Tabel 2. Status Vitamin D (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006)

Serum 25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)	Status vitamin D
≤10	Defisiensi berat
10-20	Defisiensi
21-29	Insufisiensi
≥30	Cukup
≥150	Toksik

Defisiensi vitamin D berdasarkan survey global *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) berkisar 25-57% untuk dewasa (Looker *et al.*, 2002). Angka defisiensi vitamin D pada remaja sehat di US mencapai 24.1% (Gordon *et al.*, 2004), dan juga pada daerah Asia, seperti Bangladesh (Islam *et al.*, 2006), Asia Timur (Lim *et al.*, 2008), Malaysia dan Indonesia (Green *et al.*, 2008). Penelitian Catherine M. Gordon *et al.* (2004) meneliti prevalensi defisiensi vitamin D pada remaja sehat di Boston, dan

didapatkan hasil 24,1 % remaja mengalami defisiensi vitamin D (<15 ng/mL) dan 4,6% sangat defisiensi vitamin D (Gordon *et al.*, 2004).

Suplementasi vitamin D harus dipikirkan secara bijaksana. Terdapat banyak rekomendasi mengenai dosis vitamin D yang dibutuhkan seorang pasien, tergantung pada usia, tingkat vitamin D di serum, atau apakah terdapat penyakit sistemik yang sedang menyertai. Untuk populasi umum, sebelum ada publikasi US Institutes of Medicine (IOM) pada tahun 2010 direkomendasikan asupan harian vitamin D (RDA) hingga usia 50 tahun adalah 200 IU/hari (5 µg/hari) (Holick, 2007). Pada tahun 2010, IOM membuat rekomendasi baru karena 200 IU/hari dianggap tidak memadai, dan merekomendasikan 400 IU/d (10 µg) untuk bayi, 600 IU/d (15 µg) untuk anak-anak, remaja dan dewasa, dan 800 IU/d (20 µg) untuk orang dewasa yang berusia di atas 70 tahun untuk mempertahankan konsentrasi 25 (OH) D yang diinginkan (Sullivan *et al.*, 2006). Dosis maksimal yang dapat ditoleransi dan tidak menimbulkan efek samping juga sesuai dengan kelompok usia. Pada usia neonates (kurang dari 1 bulan) dosis tertinggi sampai 1000 IU/hari (25 µg/hari), usia 1 bulan hingga 10 tahun dosis tertinggi sampai 2000 IU/hari (50 µg/hari), usia 11 tahun hingga 18 tahun tahun dosis tertinggi sampai 4000 IU/hari (100 µg/hari), dan lebih dari 18 tahun dosis tertinggi dapat mencapai 10000 IU/hari (250 µg/hari) (Holick *et al.*, 2011).

Walaupun UVB masih menjadi sumber utama (90%) vitamin D terdapat variasi defisiensi vitamin D pada negara tropis. Defisiensi vitamin D dapat terjadi karena sedikitnya aktivitas di luar ruangan, menggunakan baju yang tertutup (sedikit kulit yang dapat menyerap sinar matahari), dan penggunaan krim tabir

surya (Mithal *et al.*, 2009). Teori lainnya adalah produksi vitamin D3 pada kulit yang tidak adekuat, *down-regulation* pada melanin karena terlalu banyak sinar matahari, atau kelainan transportasi dari kulit ke sirkulasi (Binkley *et al.*, 2007).

Pada suatu penelitian yang membandingkan suplementasi vitamin D3 oral 800 IU/hari selama 4 minggu dan aktivitas di luar ruangan lebih dari 30 menit/hari (antara jam 9 pagi sampai 15 sore selama 4 minggu) pada remaja di Cina memiliki peningkatan tingkat 25(OH)D di darah yang sama-sama signifikan. Setelah 4 minggu, pengurangan defisiensi vitamin D pada suplementasi vitamin D adalah 48.1% (95%CI:27.7%-53.2%) dan pada kelompok aktivitas di luar ruangan sebesar 65.1% (95%CI:52.9%-76.1%) (Ting *et al.*, 2017).

Penelitian terdahulu pada anak usia 6 tahun menyatakan setelah disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, etnis, warna mata, panjang aksial, indeks massa tubuh, berat lahir, dan tekanan darah arteri rata-rata, anak-anak yang menghabiskan lebih banyak waktu dalam kegiatan olahraga luar ruangan (≥ 0.57 jam per hari) memiliki 2.2 μm (95%CI:0.65-3.71) lebih lebar untuk rata-rata kaliber arteriol retina daripada yang di tertile terendah (< 0.14 jam per hari), $p=0.004$ (Gopinath *et al.*, 2011b).

Pada suatu penelitian yang membandingkan suplementasi vitamin D3 oral 800 IU/hari dan aktivitas di luar ruangan lebih dari 30 menit/hari (antara jam 9 pagi sampai 15 sore selama 4 minggu) didapatkan pengurangan defisiensi vitamin D pada suplementasi vitamin D 800 IU/hari adalah 48.1% (95%CI:27.7%-53.2%) dan pada kelompok aktivitas di luar ruangan sebesar 65.1% (95%CI:52.9%-76.1%) (Ting *et al.*, 2017). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa paparan

sinar matahari saat musim panas di Nebraska, USA selama rerata 38 jam/minggu dengan rerata 0.41 luas area tubuh yang terkena matahari setara dalam produksi 25(OH)D untuk suplementasi vitamin D oral dengan dosis sebesar 2800 IU/hari (Barger-Lux and Heaney, 2002). Paparan seluruh tubuh terhadap 1 MED radiasi UV (1 MED = *Minimal Erythema Dose* didefinisikan sebagai dosis terendah radiasi UV untuk seorang individu yang menyebabkan warna merah muda pudar pada kulit dalam empat batas yang berbeda 24 jam pasca pajanan) menghasilkan peningkatan kadar vitamin D serum yang setara dengan yang dihasilkan oleh dosis oral sekitar 16.000 IU (Tsiaras and Weinstock, 2011).

B. Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang menyebabkan risiko terhadap kesehatan. Ukuran secara kasar untuk obesitas adalah indeks massa tubuh (BMI), yang dihitung dengan cara berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badannya (dalam meter). Seseorang dengan BMI 30 atau lebih umumnya dianggap obesitas. Seseorang dengan BMI yang sama dengan atau lebih dari 25 dianggap kelebihan berat badan (*overweight*) (Organization, 2000). BMI yang lebih tinggi dikaitkan dengan kaliber arteriolar sempit pada orang dewasa dan anak-anak (Sakuragi *et al.*, 2009).

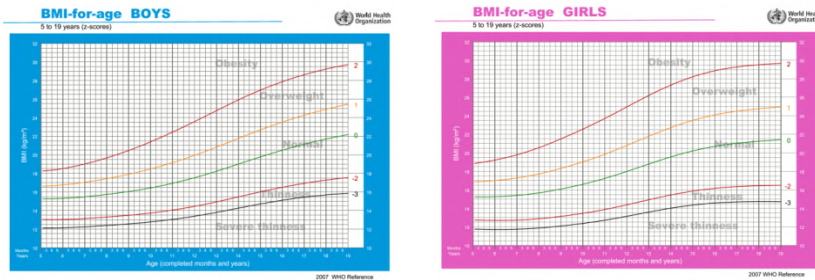
Sejak tahun 1970 di US, prevalensi kelebihan berat badan di antara anak-anak antara usia 2 dan 5 tahun bertambah dua kali lipat, sedangkan pada rentang usia 6 dan 19 tahun telah meningkat tiga kali lipat. Tahun 2003-2004 dan tahun 2009-2010 di US lebih dari 9 juta anak dan remaja (17%) adalah anak dengan kelebihan

berat badan (Gordon *et al.*, 2004). Di Indonesia, prevalensi obesitas telah meningkat selama dua dekade terakhir pada anak-anak Indonesia, remaja dan orang dewasa. Angka prevalensi lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan, tetapi lebih tinggi pada perempuan di kelompok usia remaja dan dewasa. Prevalensi obesitas juga lebih tinggi pada mereka yang tinggal di daerah perkotaan dan dengan pendapatan atau pendidikan yang lebih tinggi (Mithal *et al.*, 2009).

Efek obesitas yang terjadi pada masa remaja dapat menetap sampai dewasa. Efek jangka pendek pada sistem organ meliputi kondisi ortopedi, neurologis, paru, gastroenterologis, dan endokrin. Efek sosial juga terjadi yaitu pada pencitraan diri sendiri terhadap tubuhnya sendiri. Efek jangka panjang berupa faktor risiko kardiovaskular dan obesitas yang terus menetap menjadi dewasa (Must and Strauss, 1999).

Overweight dan obesitas adalah faktor risiko utama untuk sejumlah penyakit kronis, termasuk diabetes, penyakit jantung dan kanker. Dahulu masalah kelebihan berat badan merupakan masalah di negara-negara maju, namun sekarang secara dramatis juga meningkat di negara-negara berkembang, terutama di daerah perkotaan. Anak-anak yang kelebihan berat badan dan obesitas cenderung tetap obesitas sampai dewasa dan lebih mungkin untuk menderita penyakit tidak menular seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular pada usia yang lebih muda. Selain risiko masa depan meningkat, anak-anak obesitas mengalami kesulitan bernapas, peningkatan risiko patah tulang, hipertensi, tanda-

tanda awal penyakit kardiovaskular, resistensi insulin dan efek psikologis (Garrow, 1988).



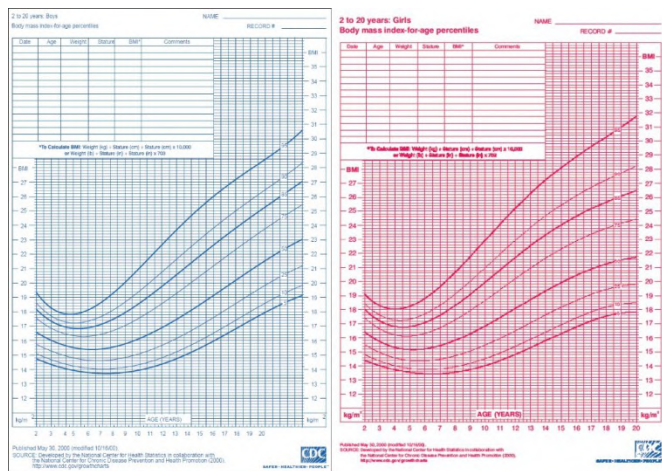
Gambar 3. Chart indeks massa tubuh sesuai usia 5-19 tahun berdasarkan WHO (2007)

Berdasarkan WHO, tahapan perkembangan remaja dibagi 3 yaitu awal 10-15 tahun, tengah 14-17 tahun, dan akhir 16-19 tahun. Pengukuran obesitas pada remaja yang hanya berdasarkan pada indeks massa tubuh dirasakan kurang tepat. Sampai saat ini, belum ada tingkat kesepakatan yang sama atas klasifikasi kelebihan berat badan dan obesitas pada anak-anak dan remaja seperti pada orang dewasa. Terdapat beberapa panduan untuk mengetahui status obesitas pada remaja yaitu berdasarkan WHO (*World Health Organization*), CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), dan IOTF (*International Obesity Task Force*). Kriteria berdasarkan WHO membedakan jenis kelamin untuk anak berusia 5 sampai dengan 19 tahun dinyatakan kelebihan berat badan apabila IMT-untuk-usia lebih besar dari 1 deviasi standar di atas median referensi WHO dan dinyatakan obesitas apabila lebih besar dari 2 standar deviasi di atas median referensi WHO (Organization, 2000). Kurva referensi indeks massa tubuh untuk usia berdasarkan WHO dapat dilihat di Tabel 3.

Tabel 3. Intepretasi Kurva Referensi Indeks Massa Tubuh Terhadap Usia 5-19 tahun berdasarkan WHO

Intepretasi	Nilai
Kurus	<-2 SD
Normal	-2 SD s/d + 1 SD
Kelebihan berat badan	+1 SD s/d + 2 SD
Obese	>+2 SD

Berdasarkan *International Obesity Task Force* (IOTF) obesitas dan kelebihan berat badan pada anak-anak teradapat *cut off point* (titik potong) untuk indeks massa tubuh yang didasarkan pada data internasional dan mirip dengan titik potong dewasa yang diterima secara luas yaitu indeks massa tubuh 25 kg/m^2 untuk kelebihan berat badan dan 30 kg/m^2 (Cole *et al.*, 2000). Berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) obesitas dan kelebihan berat badan pada anak-anak dan remaja usia 2 sampai dengan 20 tahun dihitung dari IMT dan dinyatakan dalam persentil kemudian dicocokkan dengan grafik atau kalkulator persentil (Gambar 4). Persentase ini mengungkapkan BMI anak relatif terhadap anak-anak di AS yang berpartisipasi dalam survei nasional yang dilakukan dari 1963 sampai 1965 hingga 1988 sampai 1944. Karena berat dan tinggi badan berubah selama pertumbuhan dan perkembangan, begitu juga hubungannya dengan kegemukan tubuh, BMI anak harus ditafsirkan relatif terhadap anak-anak lain dengan jenis kelamin dan usia yang sama (Kuczmarski, 2002).



Gambar 4. Kurva Indeks Massa Tubuh untuk Usia sesuai CDC (2000)

C. Obesitas dan pembuluh darah retina

Ada hubungan antara perubahan patologis dalam tubuh manusia (obesitas, hipertensi, dan atherosclerosis) dan vaskularisasi retina (Dumitrescu *et al.*, 2017). Maka dari itu, pembuluh darah retina dapat digunakan sebagai penanda untuk kelainan di dalam pembuluh darah sistemik. Abnormalitas pada pembuluh darah retina seperti penyempitan arteriolar umum, penyempitan arteriolar fokal, arteriovenous nicking, dan retinopathy, mencerminkan kerusakan arteriolar dari hipertensi dan proses lainnya (Ashton, 1972, Garner and Ashton, 1979, Hayreh *et al.*, 1989, Wong *et al.*, 2001b).

Obesitas pada orang dewasa dapat menyebabkan penyempitan arteriolar dan dilatasi venular serta berkurangnya rasio diameter arteriolar-venular (AVR) sedangkan obesitas pada anak kecil dan remaja berhubungan dengan peningkatan ketebalan intima media karotid arteri dan kekakuan arteri (Hanssen *et al.*, 2012).

Perbedaan rata-rata CRAE adalah $-0,62 \mu\text{m}$ pada orang dewasa yang kelebihan berat badan dan $-0,95 \mu\text{m}$ pada orang dewasa obesitas. Hasil serupa

ditemukan pada anak-anak (usia 6 sampai dengan 14 tahun). Perbedaan rata-rata CRVE adalah 0.88 μm pada orang dewasa yang kelebihan berat badan dan 1.71 μm pada orang dewasa obesitas. Pada anak-anak (usia 6 tahun sampai dengan 14 tahun) dengan rata-rata peningkatan CRVE adalah 2,20 μm untuk anak-anak yang kelebihan berat badan dan 6.73 μm untuk anak-anak obesitas (Boillot *et al.*, 2013).

D. Obesitas dan Vitamin D

Obesitas juga dikaitkan dengan rendahnya sirkulasi vitamin D di dalam darah. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan terbalik antara status vitamin D dan obesitas atau ukuran adipositas (Wortsman *et al.*, 2000, Vimalleswaran *et al.*, 2013, Liel *et al.*, 1988, McGill *et al.*, 2008). Teori yang diduga adalah bahwa peningkatan jaringan adiposa akan meningkatkan uptake vitamin D di lemak untuk penyimpanan sehingga sedikit yang bersirkulasi di dalam tubuh dan menjadi kurang tersedia untuk penggunaan di jaringan lain yang membutuhkannya. Defisiensi vitamin D juga dihipotesiskan sebagai salah satu penyebab obesitas (Foss, 2009).

Studi yang lebih baru dengan uji coba pada 33 orang dewasa yang sehat diberi dosis 50.000 IU Calciferol / minggu untuk 12 minggu menunjukkan bahwa 12 minggu suplementasi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan konsentrasinya di jaringan adiposa subkutan (Heaney *et al.*, 2011). Studi lain dengan suplementasi dengan vitamin D dan kalsium selama 16 minggu dikaitkan dengan pengurangan jaringan adiposa visceral (Rosenblum *et al.*, 2011).

E. Retina dan karakteristik mikrovaskular

Retina merupakan lapisan saraf pada mata yang mengisi 1/3 bagian dalam mata. Retina terdiri dari 2 struktur yaitu epitel pigmen retina luar (RPE) dan retina saraf bagian dalam (neurosensori). Lapisan neurosensori retina terdiri dari sel batang fotoreseptor dan 3 jenis sel kerucut, sel bipolar, sel interneuron-horisontal dan sel amakrin, sel ganglion dan aksonnya, membentuk saraf optik, astroglia, oligodendroglia, sel Schwann, mikroglia, dan endotelium vaskular dan perisit (Ophthalmology, 2016).

Retina diperdarahi oleh kapiler koroid dan arteri sentralis retina. Kapiler koroid sangat tipis dan memiliki fenestra multipel, terutama pada bagian yang menghadap ke retina. Kapiler koroid memiliki perisit sepanjang dinding luar dan memperdarahi epitel pigmen retina dan fotoreseptor. Lumen arteri sentralis retina dikelilingi oleh endotel yang nonfenestra. Arteriol retina mengandung lamina elastis internal yang fenestrated dan lapisan luar sel otot polos dikelilingi oleh selaput tipis membran dasar (Ophthalmology, 2016). Diameter arteriol retina kira-kira $50 \pm 200 \mu\text{m}$ (Newsom *et al.*, 1992) dan ukuran ini penting terhadap resistensi vaskular sistemik (Bohlen, 1989). Mikrosirkulasi retina dipengaruhi oleh perubahan yang sangat awal pada proses aterosklerosis (Wang *et al.*, 2003b, Ikram *et al.*, 2006b).

Pembuluh darah retina merupakan pembuluh darah mikro yang dapat diobservasi dengan mudah menggunakan kamera fundus dan pemeriksaannya bersifat non invasif, dan juga dapat menggambarkan pembuluh darah sistemik.

Penurunan fungsi endotel vaskular dan peningkatan ketebalan intima-media (IMT) merupakan awal terjadinya proses atherogenesis. Perkembangan atherosclerosis subklinis selama masa remaja dikaitkan dengan perubahan fungsional dan struktural dari arteri (Pahkala *et al.*, 2011). Abnormalitas pada pembuluh darah retina seperti penyempitan arteriolar umum, penyempitan arteriolar fokal, arteriovenous nicking, dan retinopathy, mencerminkan kerusakan arteriolar dari hipertensi dan proses lainnya (Ashton, 1972, Garner and Ashton, 1979, Hayreh *et al.*, 1989, Wong *et al.*, 2001b).

Arteri retina adalah *end-arterial* yang berjalan ke retina perifer di dalam lapisan serat saraf (RNFL). Arterioles yang lebih kecil memiliki 2 sistem kapiler, yaitu cabang horizontal yang memasok lapisan serat saraf superficial dan cabang vertikal yang memasuki retina untuk membentuk antara satu (perifer dan perifoveal) dan empat (peripapillary) lapisan kapiler horizontal di retina bagian dalam (tergantung pada ketebalan retina). Semua darah kapiler retina dikembalikan melalui venula retina ke vena retina sentral dan setelah keluar dari saraf optik, mengalir baik ke dalam vena oftalmik atau ke sinus kavernosa secara langsung (Funk, 1997).

Regulasi aliran pada kapiler retina dikendalikan oleh regulasi pada tingkat arteriolar pre kapiler, yang dimodifikasi oleh faktor-faktor sentral dan lokal. Mekanisme sentral mengatur distribusi darah secara keseluruhan di seluruh tubuh dan melibatkan persarafan otonom langsung serta efek tidak langsung dari adrenal dan faktor lainnya (misalnya, angiotensin, vasopresin). Autoregulasi lokal terjadi sebagai respon terhadap kondisi di jaringan lokal yaitu perubahan tekanan

hidrostatik (refleks miogenik) dan fluktuasi metabolik pada O₂, CO₂, pH, suhu, dan adenosin. Sirkulasi retina tidak memiliki persarafan simpatis (Hildebrand and Fielder, 2011).

Kaliber arteriolar retina sejak awal sudah ditentukan sejak kandungan (adaptasi sirkulasi fetal terhadap lingkungannya), dan pada arteriolar retina yang lebih sempit berasosiasi dengan peningkatan tekanan darah saat masa anak-anak. Perubahan arteriolar retina pada awal kehidupan merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular di masa mendatang (Sasongko *et al.*, 2010b). Perubahan pembuluh darah retina mencerminkan proses patofisiologis awal pada mikrosirkulasi seluruh tubuh (Li *et al.*, 2011).

Pada orang dewasa, penyempitan arteriolar dan dilatasi venular serta berkurangnya rasio diameter arteriolar-venular (AVR) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko hipertensi (Wang *et al.*, 2003b, Ikram *et al.*, 2006b, Wong *et al.*, 2004b), risiko stroke (Ikram *et al.*, 2006a), dan tingkat mortalitas kardiovaskular yang lebih tinggi (Wang *et al.*, 2007). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa obesitas pada anak kecil dan remaja berhubungan dengan peningkatan ketebalan intima media karotid arteri dan kekakuan arteri (Raitakari *et al.*, 2003, Tounian *et al.*, 2001, Sakuragi *et al.*, 2009).

Karakteristik pembuluh darah retina yang dapat diukur menggunakan software komputer adalah diameter pembuluh darah arteriolar, diameter pembuluh darah venular, turtositas pembuluh darah, sudut percabangan, dan rasio panjang diameter (LDR). Terdapat dua rumus penghitungan diameter pembuluh darah yaitu Parr-Hubbard dan Knudtson-Hubbard. Kedua metode tersebut

memperhitungkan adanya interrelasi antara pembuluh darah induk dan pembuluh darah cabang. Pengukuran diameter arteriolar dan diameter venular dinamakan dengan “central retinal arteriolar equivalent” (CRAE) dan “central retinal venular equivalent” (CRVE).

Rumus Parr-Hubbard adalah sebagai berikut :

$$W_{\text{artery}} = \sqrt{0.87 W_1^2 + 1.01 W_2^2 - 0.22 W_1 W_2 - 10.76}$$

$$W_{\text{vein}} = \sqrt{0.72 W_1^2 + 0.91 W_2^2 + 450.05}$$

W_{artery} : perkiraan kaliber pembuluh darah arteri induk

W_{vena} : perkiraan kaliber pembuluh darah vena induk

W_1 : kaliber cabang pembuluh darah yang lebih kecil

W_2 : kaliber cabang pembuluh darah yang lebih besar

Rumus Knudtson-Hubbard adalah sebagai berikut :

$$W_{\text{artery}} = 0.88 \sqrt{W_1^2 + W_2^2}$$

$$W_{\text{vein}} = 0.95 \sqrt{W_1^2 + W_2^2}$$

W_{artery} : perkiraan kaliber pembuluh darah arteri induk

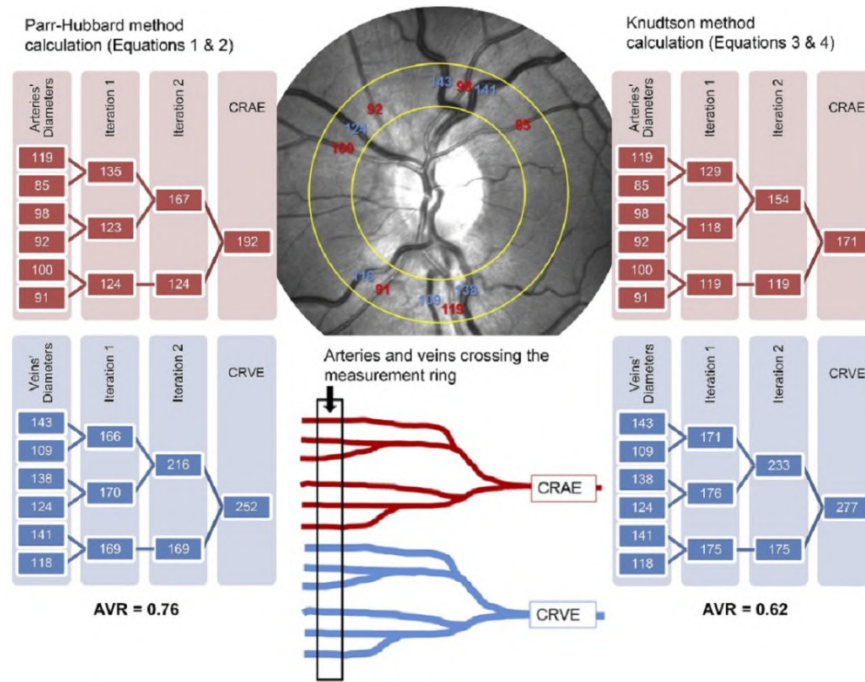
W_{vena} : perkiraan kaliber pembuluh darah vena induk

W_1 : kaliber cabang pembuluh darah yang lebih kecil

W_2 : kaliber cabang pembuluh darah yang lebih besar

Nilai mutlak untuk CRAE dan CRVE secara signifikan berbeda satu sama lain ketika membandingkan kedua metode, dimana CRAE memiliki nilai yang lebih tinggi untuk metode Parr-Hubbard dibandingkan dengan metode Knudtson. Meskipun nilai mutlak untuk CRAE dan CRVE berubah secara signifikan tergantung pada jumlah pembuluh yang disertakan, AVR tetap sama pada kedua

rumus apabila jumlah arteriol dan venula yang sama disertakan (Heitmar *et al.*, 2015).



Gambar 5. Cara menghitung CRAE dan CRVE

Setelah enam pembuluh darah pertama selesai dihitung, akan terdapat 3 nilai diameter pembuluh darah. Pembuluh yang lebih sempit dan lebih luas dari ketiganya dihitung lagi menggunakan rumus menjadi suatu nilai baru (nilai yang kedua). Sedangkan nilai tengah yang tersisa sebelumnya dihitung dengan nilai yang kedua untuk memperoleh CRAE atau CRVE (gambar 5).

Perangkat lunak untuk mengukur dan menghitung kaliber pembuluh darah retina saat ini sudah tersedia secara luas. Beberapa produsen kamera retina menyediakan opsi solusi pengukuran yang terintegrasi sedangkan beberapa perangkat lunak seperti VesselMap (Imedos) dan SIVA (SERI, Singapura) dapat

diperoleh secara independen. Pilihan populer lainnya adalah menggunakan ImageJ yang tersedia secara bebas (Heitmar *et al.*, 2015).

Pembuluh darah retina normal umumnya lurus atau melengkung dengan lembut. Kondisi tekanan darah tinggi, angiogenesis dan kongesti pembuluh darah dapat pembuluh darah retina menjadi turtous (melebar dan berkelok-kelok). Tortuosity mencerminkan bentuk pembuluh darah dan dinyatakan dalam indeks kelengkungan kurvatur yang dapat dihitung dari integral dari total kelengkungan kuadrat sepanjang jalan pembuluh dibagi dengan panjang busur total. Pelebaran disebabkan oleh peregangan radial dari pembuluh darah dan jalur yang berkelok-kelok terjadi karena adanya peregangan longitudinal. Turtousitas dapat terjadi pada sebagian kecil pembuluh darah retina dan dapat pula terjadi pada seluruh pembuluh darah retina (Hart *et al.*, 1999).

Sudut pada percabangan pembuluh darah dihitung dalam derajat dan berkorelasi dengan efisiensi aliran darah. Kesalahan dalam membaca sudut dapat terjadi apabila gambar buram atau apabila pembuluh darah berkelok-kelok dan tidak sama. Peningkatan yang terjadi pada sudut percabangan berhubungan dengan penurunan tekanan darah dan penurunan sudut berhubungan dengan hipertensi dan usia (Stanton *et al.*, 1995).

LDR dihitung sebagai panjang dari titik tengah cabang pertama ke titik tengah cabang kedua dibagi dengan diameter pembuluh darah induk di cabang pertama. LDR merupakan ukuran perubahan diameter yang tidak bergantung pada kekuatan pembesaran mata (Sasongko *et al.*, 2010a).

F. Vitamin D dan pembuluh darah retina

Reseptor vitamin D terdapat pada otot polos vaskular, endotel, dan otot jantung, sehingga status vitamin D berkaitan dengan sistem kardiovaskular dan juga perubahan mikrosirkulasi retina (Dumitrescu *et al.*, 2017). Efek vitamin D pada pembuluh darah secara langsung adalah sebagai anti inflamasi yang dapat menurunkan stress pada pembuluh darah serta protektif pada endotel pembuluh darah (Pilz *et al.*, 2009). Vitamin D memiliki efek tidak langsung ke sistem rennin-angiotensin-aldosteron dan efek langsung terhadap endotel pembuluh darah, terutama dalam mempertahankan kekakuan pembuluh darah dan kalsifikasi (C Brewer *et al.*, 2011, Pilz *et al.*, 2009, Mathew *et al.*, 2008). Pengurangan rata-rata tekanan darah dicapai dengan suplementasi vitamin D 16 minggu adalah 2 ~ 6 mmHg (Green *et al.*, 2008). Efek vitamin D terhadap pembuluh darah terjadi di seluruh pembuluh darah di tubuh manusia, baik makrovaskulatur maupun mikrovaskulatur (Lim *et al.*, 2008, Mutlu *et al.*, 2016, Pilz *et al.*, 2016). Mikrovaskulatur retina yang diukur dapat digunakan sebagai refleksi kondisi sirkulasi perifer dan oleh karena itu, dapat digunakan sebagai prediktor awal untuk kemungkinan disfungsi makrovaskular. Untuk mikrovaskular, dalam sebuah penelitian yang mempelajari hubungan antara tingkat serum vitamin D dan kerusakan mikrovaskular retina (didefinisikan sebagai tanda retinopati, arteriol yang lebih sempit, dan venula yang lebih luas) ditemukan bahwa dengan kadar vitamin D yang lebih rendah lebih mungkin terjadi retinopati (odds rasio = 1,42) (Mutlu *et al.*, 2016).

Vitamin D yang berlebihan dapat menyebabkan kalsifikasi pada pembuluh darah, karena adanya penumpukan deposit kalsium fosfat, sebagian besar dalam bentuk kristal apatit. Mekanisme terjadinya kalsifikasi vaskular pada vitamin D yang berlebihan adalah karena adanya pembentukan kompleks mineral fetuin-A (Price *et al.*, 2004) dan induksi lokal program osteochondrogenic dengan transformasi sel-sel otot polos pembuluh darah (VSMCs) menjadi sel-sel mirip-osteoblas (Zebger-Gong *et al.*, 2011). Dapat disimpulkan bahwa sebenarnya efek vitamin D terhadap pembuluh darah memiliki fase bifasik, dimana pada saat tubuh mengalami defisiensi vitamin D, maka dapat terjadi peningkatan respon inflamasi, menurunkan faktor protektif pada endotel, dan meningkatkan kekakuan dan kalsifikasi pada arteri, sedangkan apabila vitamin D tinggi dalam serum darah menyebabkan hiperfosfatemia, hiperkalsemia, dan dapat meningkatkan kalsifikasi vaskular.

Kaliber vaskular retina pada pasien dengan dan tanpa defisiensi vitamin D pada suatu penelitian menunjukkan perbedaan tidak bermakna pada pasien diabetes type 1 (Poon *et al.*, 2013). Pada penelitian lain menunjukkan adanya asosiasi defisiensi vitamin D dengan kaliber mikrovaskuler retina. Perbedaan rata-rata CRVE pada defisiensi vitamin D adalah 1,37 (0,65 - 2,09), sedangkan perbedaan rata-rata pada CRAE adalah 0,15 (-0,32 - 0,61). (Mutlu *et al.*, 2016). Nilai rata-rata CRVE pada defisiensi vitamin D adalah 239,6 (SD : 22,8) (Mutlu *et al.*, 2016). Nilai rata-rata CRVE pada yang tidak kekurangan vitamin D adalah 219,3 (SD : 22,2) (Sun *et al.*, 2008).

Dalam sebuah penelitian dengan perhitungan regresi logistik, retinopati dikaitkan dengan defisiensi vitamin D pada pasien yang menderita diabetes tipe 1 dengan odds rasio sebesar 2,12 (95% CI). Teori yang diajukan adalah adanya efek inflamasi dan angiogenik dari defisiensi vitamin D yang berkontribusi pada kerusakan pembuluh darah retina dini (Kaur *et al.*, 2011).

G. Anatomi pembuluh darah

Terdapat lima kelas pembuluh darah: arteri dan arteriol (sistem arteri), vena dan venula (sistem vena), dan kapiler (pembuluh darah terkecil, yang menghubungkan arteriol dan venula melalui jaringan di dalam organ dan jaringan). Pembuluh darah, kecuali yang terkecil, terbuat dari tiga lapisan: tunika interna, tunika media dan tunika externa (atau adventitia). Tunika interna (lapisan terdalam) adalah satu lapisan sel epitel skuamosa (datar) yang disebut endotelium; lapisan halus ini yang bersentuhan langsung dengan darah (Marieb and Hoehn, 2007). Fungsi endotelium adalah mengatur aliran darah dengan menghasilkan NO dan endothelin-1 serta mencegah pembekuan darah (Hernández-Perera *et al.*, 1998). Tunika media (lapisan tengah) merupakan lapisan dinding pembuluh arteri yang paling besar dan terdiri dari otot polos, serat, dan elastin. Pada lapisan ini saraf simpatis yang teraktivasi dapat menstimulasi serat otot polos untuk berkontraksi, memicu penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) dan mengurangi aliran darah. Tunika externa (lapisan luar) terutama terdiri dari jaringan ikat yang melindungi pembuluh darah dan menempelkannya ke jaringan di sekitarnya. Pada pembuluh darah yang lebih besar, pembuluh kecil tambahan

(vasa vasorum) memberi darah dan nutrisi ke tunika externa dan tunika media (Marieb and Hoehn, 2007).

1. Sistem arterial

Arteri dapat dibagi menjadi arteri elastis, arteri muskular, dan arteriol. Arteri elastis adalah yang terbesar (diameter 1-2.5 cm) dan terdiri dari sejumlah besar elastin serta otot polos. Arteri mempunyai lumen yang besar dengan resistensi yang rendah terhadap aliran darah, dan dapat mengembang-kempis untuk mengakomodasi perubahan volume darah di dalam lumen. Arteri muskular memiliki ukuran 0.3 mm-1 cm diameter dan memiliki lebih banyak otot halus tetapi lebih sedikit elastin daripada arteri elastis. Arteriol adalah arteri terkecil (diameter 0.01-0.3 mm). Arteriol masih memiliki lapisan tunika intima, media, dan eksternal (Marieb and Hoehn, 2007), namun pada arteriol retina sifatnya adalah *end-arterial* (dekat dengan kapiler) lapisannya berubah menjadi satu lapisan otot polos tunggal di atas sel-sel endotel (Funk, 1997).

2. Sistem vena

Vena lebih tipis dari arteri, memiliki lumen yang besar, serta katup satu arah. Vena merupakan pembuluh darah elastis yang dapat bertindak sebagai reservoir darah. Lapisan elastin dan otot polos pada vena lebih sedikit dan terkait fungsinya dalam mengangkut darah kembali ke jantung, tekanan di vena bersifat tekanan-rendah. Venular adalah vena yang lebih kecil dengan ukuran diameter 8-100 μ m dan venular yang terbesar memiliki tunika externa tipis dan tunika media dengan

dua atau tiga lapisan sel otot polos. Sistem vena merupakan sistem yang tidak teratur yang cenderung mengikuti jalan arteri (Marieb and Hoehn, 2007). Tekanan hidrostatis yang rendah dalam sistem vena retina membuat vena retina sangat rentan terhadap kompresi eksternal yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intraokular, intraorbital, atau intrakranial. Pembuluh darah arteriol dan venular retina saling mempengaruhi karena berdekatan. Misalnya, hipertensi arteri dapat menyebabkan arteri retina menekan vena retina yang berdekatan pada titik persimpangan. Pada retina semua darah dari kapiler retina kembali melalui venula retina ke vena retina sentral lalu keluar dari saraf optik dan mengalir ke vena oftalmikus atau ke sinus kavernosa secara langsung (Hildebrand and Fielder, 2011).

3. Kapiler

Kapiler merupakan penghubung arteriol dan venula. Kapiler berfungsi sebagai membran semipermeabel yang memungkinkan difusi gas dan transfer nutrisi. Terdapat tiga jenis kapiler: kontinu, fenestrasi, dan sinusoidal (Marieb and Hoehn, 2007). Retina memiliki 2 sistem kapiler, yaitu cabang horizontal yang memasok lapisan serat saraf superficial dan cabang vertikal yang memasuki retina untuk membentuk antara satu (perifer dan perifoveal) dan empat (peripapillary) lapisan kapiler horizontal di retina bagian dalam (tergantung pada ketebalan retina). Pada 500 μm dari pusat fovea adalah daerah zona avaskular foveal (tidak mengandung kapiler retina), sehingga fovea bergantung pada suplai darah dari choriocapillaris (Hildebrand and Fielder, 2011).

H. Faktor-faktor yang mempengaruhi pembuluh darah

1. Pembuluh darah sistemik

Usia

Usia yang tua dikaitkan dengan disfungsi endotel progresif pada manusia normal dan terjadi lebih awal pada pria dibandingkan pada wanita karena adanya efek protektif estrogen pada dinding arteri. Usia yang tua juga dikaitkan dengan sejumlah perubahan anatomi dan hemodinamik pada sistem vaskular yaitu degenerasi kolagen, hilangnya elastin, peningkatan glikosaminoglikan, dan peningkatan ketebalan intima-media arteri (Karavidas *et al.*, 2010, Rosenthal, 1987). Meskipun aterosklerosis bermanifestasi secara klinis pada saat dewasa, telah diketahui bahwa aterosklerosis memiliki fase perkembangan panjang tanpa gejala, yang dimulai sejak awal kehidupan, sering selama masa kanak-kanak (Hong, 2010). Bukti bahwa aterosklerosis yang dimulai pada usia yang lebih muda ditunjukkan oleh akumulasi lipid di arteri intima yang membentuk lapisan lemak (Douglas and Channon, 2014).

Jenis kelamin

Usia harapan hidup pada wanita lebih besar dari pria, oleh karena insiden kematian kardiovaskular pada wanita lebih rendah daripada pria di usia pertengahan. Teori yang diajukan para peneliti adalah bahwa pada wanita muda dan setengah baya masih memiliki kelebihan yang relatif dari hormon estrogen

dibandingkan pria, yang dapat melindungi dari aterosklerosis. Setelah menopause, wanita mengalami penurunan fungsi endotel yang progresif (Celermajer *et al.*, 1994).

Pola perubahan yang berkaitan dengan usia dalam kekakuan arteri berbeda pada pria dan wanita. Pada pria, respons endotel menurun secara bertahap setelah dekade keempat, sedangkan pada wanita, keadaan vaskular tetap sehat selama 10 tahun setelah dekade keempat. Selanjutnya, tingkat penurunan lebih cepat pada wanita, sehingga disfungsi endotel terjadi di hampir semua subyek pada usia 65 tahun (Celermajer *et al.*, 1994).

Hormon tiroid

Hormon tiroid berpengaruh terhadap sistem kardiovaskular. Triiodothyronine (T3) dan thyroxine (T4) berinteraksi langsung dengan reseptor yang berada di otot jantung dan otot polos pembuluh darah. Pada keadaan hormon tiroid yang sangat tinggi (thyrotoxicosis) didapatkan peningkatan output kardiak, kenaikan tekanan darah sistolik, penurunan tekanan darah diastolik, dan kenaikan denyut jantung (Klein and Ojamaa, 2001).

Hipertensi

Walaupun mekanismenya belum jelas, kejadian hipertensi membuat endotel mengeluarkan endotelin-1. Endotelin adalah keluarga peptida asam 21-amino yang merupakan vasokonstriktor kuat dan dapat menyebabkan hipertrofi vaskular (Schiffrin, 2001, Schiffrin, 1995).

Diabetes mellitus

Hiperglikemia menghasilkan peningkatan glukosa intraseluler yang memicu beberapa reaksi pro-inflamasi yang mengarah pada produksi radikal bebas berbahaya (Mccord and Omar, 1993) dan pembentukan produk akhir glikasi lanjut. Hal ini berkaitan dengan perkembangan dislipidemia atherogenik diabetes. Pada pasien diabetes terdapat aktivasi NADPH oksidase, sintase oksida nitrat oksida endotel, dan protein kinase C yang diduga meningkatkan produksi superoksida vaskular yang mengarah ke disfungsi endotel. Adanya superoksida akan mengaktifkan beberapa jalur inflamasi dan jalur oksidatif lainnya, yang mengarah ke pembentukan superoksida lebih lanjut. Superoksida menonaktifkan nitrit oksida (faktor relaksasi endothelial), menghasilkan peroxynitrite yang dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut melalui peroksidasi lipid (Hink *et al.*, 2001).

Gaya hidup

Aktivitas fisik berhubungan erat dengan fungsi endotel dan ketebalan tunika intima media pada remaja. Peningkatan moderat dalam aktivitas fisik terkait dengan penurunan ketebalan tunika intima media. Gaya hidup yang aktif secara fisik dapat mencegah perkembangan perubahan vaskular aterosklerotik subklinis pada remaja yang sehat (Pahkala *et al.*, 2011). Aktivitas fisik juga meningkatkan fungsi endotel pada orang dewasa (Vona *et al.*, 2009, Seals *et al.*, 2008). Merokok memiliki banyak efek yang dapat meningkatkan aterosklerosis melalui peradangan vaskular dan stres oksidatif, tetapi patogenesis penyakit

kardiovaskular terkait merokok masih belum sepenuhnya dipahami (Perlstein and Lee, 2006). Belum jelas, apakah stress psikologis berkontribusi terhadap peradangan vaskular, namun stres psikologis dikaitkan dengan respons inflamasi sistemik. Sebuah penelitian mengenai stress psikologis pada orang dewasa muda menunjukkan adanya respons terhadap tekanan darah dan mungkin berisiko mengalami hipertensi saat mereka mendekati usia paruh baya (Matthews *et al.*, 2004). Diet tinggi garam dan lemak dapat menyebabkan hipertensi. Pada hewan coba, diet tinggi garam memperburuk kualitas pembuluh darah dengan mengganggu sistem relaksasi vaskular (Lombard *et al.*, 2003).

Protein C-reaktif

Peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP), yang merupakan penanda untuk peradangan sistemik, memprediksi risiko infark miokard dan stroke tromboemboli serta penyakit arterial perifer. CRP dapat menginduksi ekspresi matriks metalloproteinase-1 (MMP-1) melalui jalur kinase yang berhubungan dengan sinyal Fc RII dan ekstraseluler pada sel U937. MMPs telah diketahui terlibat dalam proses pembentukan plak aterosklerosis (Venugopal *et al.*, 2005, Ridker *et al.*, 1998, Wang *et al.*, 2003a).

Konsumsi alkohol moderat dikaitkan dengan konsentrasi C-reactive protein yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak meminum alkohol sama sekali. Alkohol dapat menurunkan mortalitas kardiovaskular melalui mekanisme anti-inflamasi (Albert *et al.*, 2003).

2. Pembuluh darah retina

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

Usia

Konsep yang mempelajari vaskularisasi retina untuk menyelidiki faktor risiko kehidupan pada masa awal diusulkan oleh Hellstrom pada tahun 1980an (Hellström *et al.*, 1998, Hellström and Svensson, 1998, Hellström *et al.*, 1997). Saat ini dengan adanya perkembangan teknologi, karakteristik pembuluh darah retina yang terperinci dapat diperiksa secara non-invasif pada orang dewasa dan anak-anak. Usia yang lebih tua dikaitkan dengan parameter pembuluh darah retina yang lebih kecil, yaitu penurunan diameter arteriolar dan venular (Sasongko *et al.*, 2010a).

Pada bayi baru lahir, didapatkan rerata diameter arteriolar retina 85,5 μm tanpa adanya perbedaan rerata untuk jenis kelamin (Kandasamy *et al.*, 2011). Pada usia 6 tahun, ukuran venular dan arteriolar meningkat sebanyak dua kali lipat dan ukuran diameter venular terus bertahan dengan ukuran yang sama hingga usia 45, sedangkan ukuran diameter arteriolar bertambah. Pada usia 45 ke atas, diameter arteriolar dan venular terus berkurang sebesar 1,8-4,8 μm per dekade (Leung *et al.*, 2003).

Jenis kelamin

Terdapat laporan yang tidak konsisten mengenai dampak jenis kelamin pada parameter vaskular retina baik pada anak-anak maupun orang dewasa. Anak perempuan cenderung memiliki diameter arteriolar retina, sudut percabangan arteriolar retina dan diameter venular retina yang lebih besar daripada anak laki-laki

pada pasien diabetes mellitus tipe 1 di Australia (Sasongko *et al.*, 2010a) dan anak-anak sekolah dasar Jerman (Hanssen *et al.*, 2012), namun tidak pada anak-anak sekolah dasar Inggris (Tapp *et al.*, 2007) atau anak-anak sekolah dasar Singapura (Cheung *et al.*, 2007a).

Genetik

Ras berkulit putih dengan pigmentasi lebih terang baik pada kulit maupun pada warna iris memiliki arteriolar retina dan kaliber vena yang lebih sempit (Cheung *et al.*, 2007a).

Berat badan lahir

Terdapat beberapa laporan bahwa ukuran kelahiran yang lebih kecil termasuk berat lahir rendah, panjang lahir lebih pendek dan lingkaran kepala lebih kecil dikaitkan terutama dengan penyempitan arteriolar retina dan pelebaran vena retina pada anak-anak dan remaja (Mitchell *et al.*, 2008, Sun *et al.*, 2009, Gopinath *et al.*, 2010). Penelitian Mitchell *et al.* mengukur 1369 anak-anak dan memperkirakan bahwa rerata diameter arteriolar berkurang 2 μm untuk setiap 1 kilogram yang berkurang pada berat badan lahir (Mitchell *et al.*, 2008).

Berat badan lahir rendah menjadi faktor resiko terhadap hipertensi dan penyakit kardiovaskular di masa mendatang pada subyek. Belum ada mekanisme yang jelas, namun teori yang diajukan adalah karena pertumbuhan suboptimal jantung dan arteri utama selama masa intrauterine (Verburg *et al.*, 2008). Teori lain yang diajukan adalah adanya perubahan ekstrem level oksigen yang tiba-tiba

pada saat bayi premature dilahirkan sehingga menyebabkan hipoksia relative dan memicu VEGF (Kistner *et al.*, 2002).

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

Gaya hidup

Pengaruh gaya hidup (diet tinggi gula dan lemak dan kurangnya aktivitas fisik) berasosiasi dengan penyempitan arteriolar retina, pelebaran venular retina, dan dimensi fraktal arteriolar retina yang lebih besar (Gopinath *et al.*, 2012). Asosiasi ini lebih kuat pada orang dewasa dibandingkan daripada remaja dan anak-anak (Kan *et al.*, 2007). Pada hewan coba, diet yang tidak seimbang, aktivitas fisik dan perilaku malas dapat memicu cedera mikrovaskular yang diinduksi glukosadan spesies oksigen reaktif, yang semuanya mengarah ke vasokonstriksi endogen (Laufs *et al.*, 2005). Penelitian di Singapura menemukan adanya hubungan antara sedikitnya aktivitas fisik dan diameter venular retina yang lebih lebar (Leung *et al.*, 2003, Anuradha *et al.*, 2011).

Studi ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) menemukan adanya asosiasi antara rasio arteri vena yang rendah dan perokok pada usia menengah. Studi ARIC juga menemukan bahwa orang yang mengonsumsi alkohol memiliki avr yang lebih rendah (Klein *et al.*, 2000).

Penyakit sistemik

Faktor sistemik berupa hipertensi, diabetes melitus, dan biomarker (C-reactive protein, HbA1c, dan profil lipid) berasosiasi dengan perubahan parameter pada

pembuluh darah retina. Riwayat keluarga akan adanya hipertensi berasosiasi dengan penyempitan arteriolar retina. (Kaushik *et al.*, 2009, Wong *et al.*, 2006, Sasongko *et al.*, 2010a, Li *et al.*, 2011). Arteriolar retina yang menyempit pada anak-anak juga dikaitkan dengan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih tinggi (Gishti *et al.*, 2015). Penyakit nefropati ginjal karena diabetes sering dihubungkan dengan retinopati karena memiliki pathogenesis yang serupa yaitu inflamasi yang menyebabkan disfungsi endotel (Wong *et al.*, 2004a).

Pada hipertensi proses penyempitan arteriolar awalnya dimulai dari fase vasokonstriksi aktif sekunder akibat dari mekanisme autoregulasi lokal. Tekanan darah yang terus meningkat menyebabkan penebalan intima, hiperplasia dinding media, dan degenerasi hialin di dinding arteriolar. Penyempitan arteriolar retina berhubungan tidak hanya dengan tekanan darah yang diukur pada saat itu, tetapi juga untuk tekanan darah 6 sampai 8 tahun sebelumnya (Wong *et al.*, 2005).

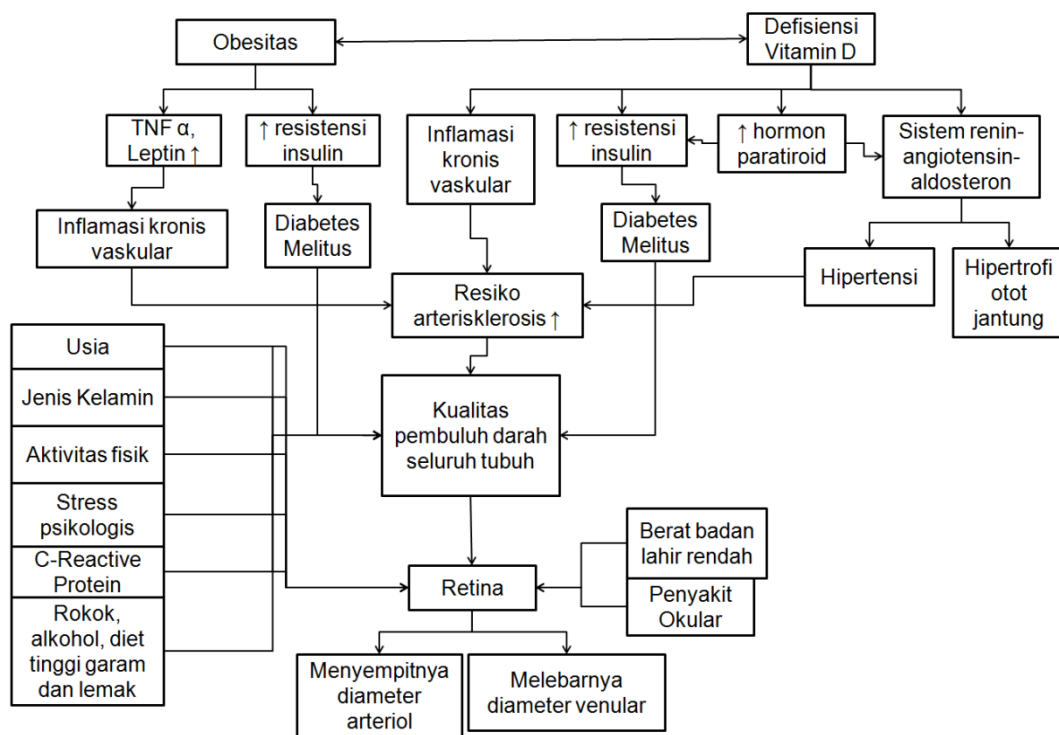
Indeks massa tubuh

Parameter antropometri berasosisasi dengan perubahan mikrovaskular retina pada dewasa, namun tidak pada anak-anak dan remaja (Sasongko *et al.*, 2010a). Dalam suatu studi, ditemukan adanya asosiasi antara peningkatan diameter venular retina dengan peningkatan indeks massa tubuh dan rasio waist-hip (Wong *et al.*, 2006).

c. Penyakit okular

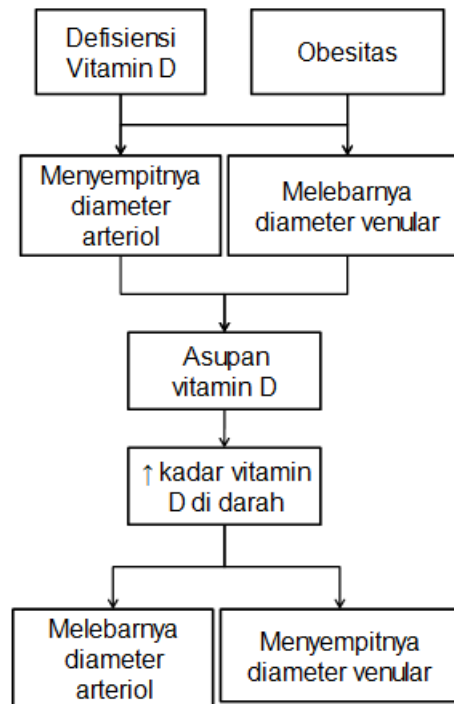
Penyakit-penyakit okular yang dapat mempengaruhi keadaan pembuluh darah retina adalah retinopati diabetik, *age macular degeneration* (AMD), glaukoma sudut terbuka primer, dan oklusi vena retina.

I. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

J. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

K. Hipotesis

Berdasarkan dari tinjauan pustaka di atas, hipotesis yang diajukan pada penelitian ini :

1. Diameter venular pada remaja laki-laki obesitas lebih kecil setelah diberikan vitamin D.
2. Diameter arteriolar pada remaja laki-laki obesitas D lebih lebar setelah diberikan vitamin D.

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah *one group pretest-posttest*.

B. Populasi Dan Sampel Penelitian

1. Populasi penelitian

Populasi penelitian pada penelitian ini adalah remaja usia 15-18 tahun yang obesitas (berdasarkan WHO, IOTF, dan CDC) dari sekolah menengah setempat di Yogyakarta, Indonesia.

2. Sampel penelitian

Sampel penelitian pada penelitian ini adalah subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi lembar persetujuan (informed consent).

C. Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Dropout

1. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah

- Kesiediaan untuk terlibat dalam penelitian dan mengisi persetujuan yang diinformasikan (dari subyek dan orang tua).
- Siswa laki-laki sekolah menengah berusia 15-18 tahun (tahap remaja akhir).

- Harus memenuhi ketiga kriteria obesitas sesuai dengan IOTF, CDC, danWHO
- Tidak memiliki penyakit sistemik seperti diabetes mellitus, hipertensi, penyakit ginjal, atau masalah jantung
- Berat badan lahir lebih besar dari 2500 gram
- Tidak merokok
- Tidak memiliki osteomalacia atau penyakit lain yang berhubungan dengan abnormalitas hormon paratiroid
- Tidak memiliki penyakit mata berikut : retinopati diabetik, glaukoma sudut terbuka primer, dan oklusi vena retina

2. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah

- Alergi terhadap vitamin D per oral yang diberikan
- Tidak datang pada waktu pemeriksaan

3. Kriteria dropout

Kriteria dropout pada penelitian ini adalah pada subyek yang tidak taat dalam mengkonsumsi vitamin D yang diberikan tim peneliti. Untuk mengurangi angka dropout, enumerator setiap pagi memberikan pesan lewat handphone (WA/SMS/Line) kepada tiap subyek.

D. Teknik Pengambilan Sampel

Sampel didapatkan dari data sekunder penelitian sebelumnya.

E. Besar Sampel Penelitian

Penghitungan sampel didasarkan pada hipotesis yang ingin diujikan yaitu perbedaan CRAE dan CRVE sebelum diberikan vitamin D dan setelah diberikan vitamin D.

Besar sampel dalam penelitian ini diperoleh berdasarkan rumus 2 rerata berpasangan untuk CRVE (Dahlan, 2009):

$$n_1 = n_2 = 2 \left\{ \frac{[Z_\alpha + Z_\beta]S}{[\mu_1 - \mu_2]} \right\}^2$$

n = besar sampel penelitian

S = standar deviasi CRVE sebelum dan sesudah diberikan vitamin D berdasarkan expert judgement = 22.8

Z_α = Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%, maka $Z_\alpha = 1.96$

Z_β = Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 20%, maka $Z_\beta = 0.84$

$\mu_1 - \mu_2$ = Selisih rerata minimal CRVE sebelum dan sesudah diberikan vitamin D yang bermakna berdasarkan expert judgement = 20 μm

$$n = 2 \left\{ \frac{[1.96 + 0.84]22.8}{20} \right\}^2$$

$$n = 2 \times 10,188864$$

$$n = 20,377728 \approx 21$$

Berdasarkan rumus di atas maka besar sampel minimal untuk CRVE pada penelitian ini yaitu sebesar 21 sampel. Angka drop out sampel pada penelitian ini diperkirakan sebesar 10%, sehingga jumlah sampel pada penelitian ini 23 sampel.

Besar sampel dalam penelitian ini diperoleh berdasarkan rumus 2 rerata berpasangan untuk CRAE (Dahlan, 2009):

$$n = 2 \left\{ \frac{[Z_{\alpha} + Z_{\beta}]S}{[\mu_1 - \mu_2]} \right\}^2$$

n = besar sampel penelitian

S = standar deviasi CRAE sebelum dan sesudah diberikan vitamin D berdasarkan expert judgement = 15.7

Z_{α} = Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5% hipotesis, maka $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} = Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 20%, maka $Z_{\beta} = 0.84$

$\mu_1 - \mu_2$ = Selisih rerata minimal CRAE sebelum dan sesudah diberikan vitamin D berdasarkan expert judgement = 19 μm

$$n = 2 \left\{ \frac{[1.96 + 0.84]15.7}{19} \right\}^2$$

$$n = 2 \times 5,35313$$

$$n = 10,706 \approx 11$$

Berdasarkan rumus di atas maka besar sampel minimal untuk CRAE pada penelitian ini yaitu sebesar 11 sampel. Angka drop out sampel pada penelitian ini diperkirakan sebesar 10%, sehingga jumlah sampel pada penelitian ini 13 sampel.

Untuk itu diambil angka untuk CRVE, sehingga besar sampel yang dibutuhkan menjadi 23 sample.

F. Variabel Penelitian

1. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah diameter arteriolar, diameter venular, dan rasio arteriolar-venular.

2. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian oral vitamin D.

G. Definisi Operasional

1. Pemberian vitamin D

Vitamin D3 per oral produksi dari PT. Grasindo diberikan dengan dosis 800 IU per hari dibagi dalam 2 dosis selama 6 minggu.

2. Obesitas

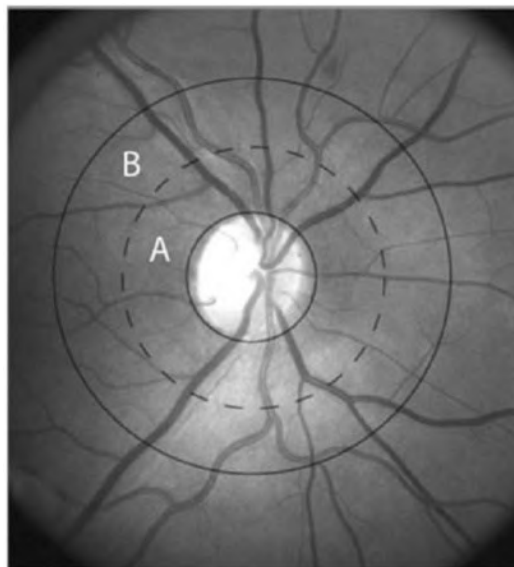
Obesitas didefinisikan apabila memenuhi kriteria obesitas sesuai dengan IOTF, CDC, dan WHO. Apabila salah satu tidak terpenuhi maka tidak memenuhi kriteria obesitas di dalam penelitian ini. Indeks massa tubuh dihitung dengan berat badan (kg) dibagi tinggi badan (m) yang dikuadratkan.

Kriteria obesitas berdasarkan WHO adalah indeks massa tubuh untuk usia lebih besar dari 2 standar deviasi di atas median referensi WHO (Organization, 2000). Berdasarkan *International Obesity Task Force* (IOTF) obesitas adalah indeks massa tubuh melebihi 30 kg/m² (Cole *et al.*, 2000). Berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pengukuran obesitas dihitung dengan

cara menghitung indeks massa tubuh dan dinyatakan dalam persentil, dinyatakan obesitas apabila melebihi 95 persentil dari grafik (Kuczmarski, 2002).

3. Karakteristik Pembuluh Darah

Karakteristik pembuluh darah yang akan dianalisis adalah kaliber pembuluh darah vena dan arteri. Zona A adalah jarak setengah diskus dari papil. Zona B adalah jarak setengah diskus dari zona A dan satu diskus dari papil. Pembuluh darah yang dihitung adalah pembuluh darah yang terdapat pada zona B. Pengukuran kaliber pembuluh darah retina, diwakili oleh arteri retina sentral dan vena retina sentral. Pengukuran vena dan arteri yang lebih kecil didasarkan pada enam arteriolar terbesar dan enam venula terbesar di zona lebih dari 1 diameter disk dari batas diskus optikus. Yang diukur adalah dua di superior, dua di inferior, satu di nasal, dan satu di temporal. Grading dan perhitungan dilakukan dengan software IVAN untuk mendapatkan nilai CRAE dan CRVE.



Gambar 8. Ilustrasi Pengukuran CRAE dan CRVE (Knudtson *et al.*, 2003)

H. Sarana Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah

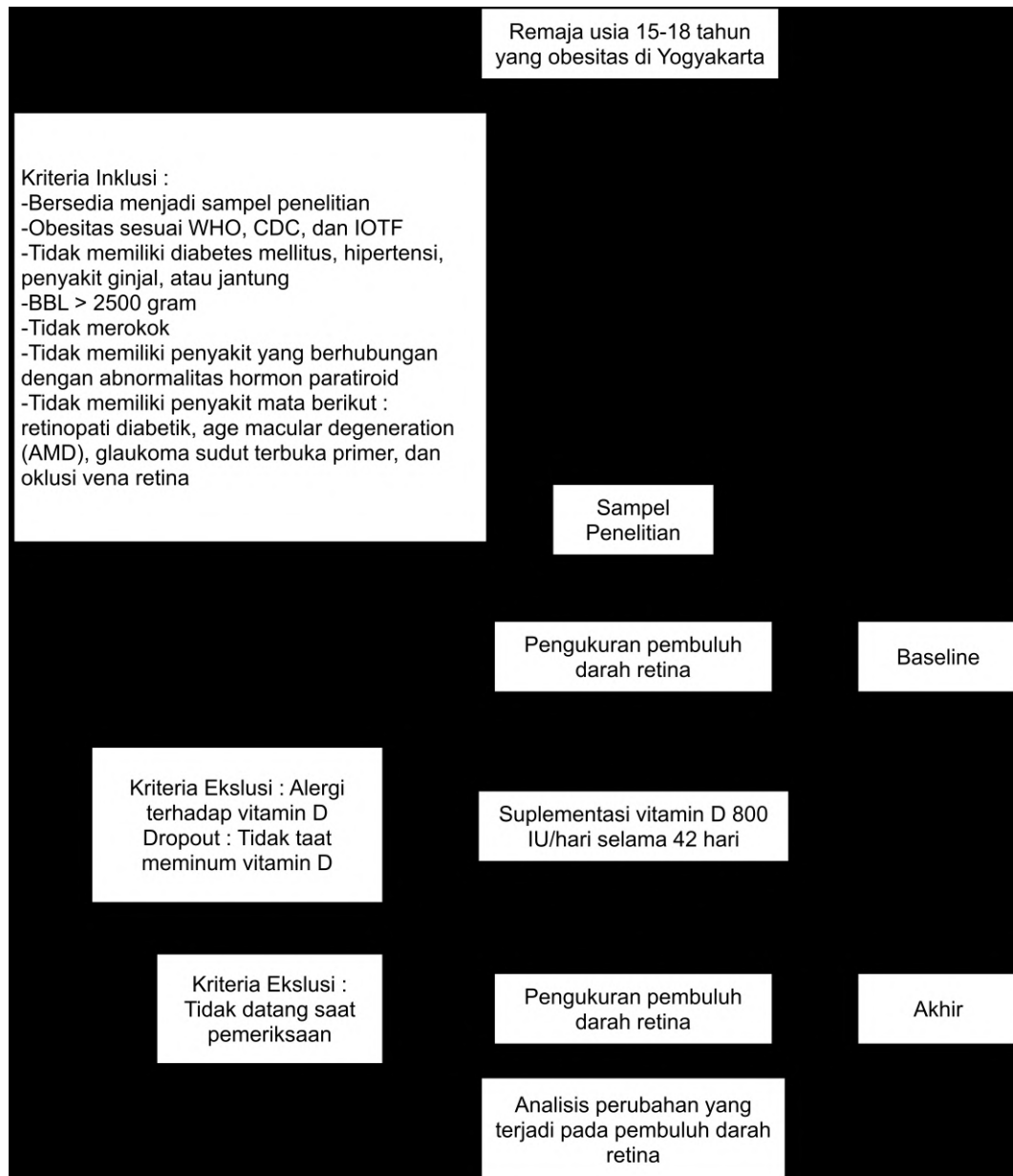
1. Foto fundus TRC-NW 8 (Topcon)
2. Komputer pendukung foto fundus
3. Aplikasi software yang dapat menghitung ukuran pembuluh darah retina

I. Jalannya Penelitian

Penelitian dilakukan dengan prosedur pelaksanaan sebagai berikut :

1. Peneliti mengajukan surat permohonan ijin penelitian dan ethical clearance kepada Komisi Kode Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.
2. Dilakukan pengambilan data sekunder dan hasil foto fundus.
3. Pencocokan antara data foto fundus dan data sekunder yang didapat.
4. Dilakukan kuantifikasi foto fundus mata kanan. Kuantifikasi foto fundus mata kiri dilakukan apabila foto fundus pada mata kanan tidak dapat dilakukan kuantifikasi.
5. Dilakukan pengolahan data.

J. Alur Penelitian



Gambar 9. Alur Penelitian

K. Protokol Penelitian

1. Protokol wawancara

Wawancara dilakukan secara terstruktur berdasarkan kuesioner setelah diberikan *informed consent* oleh enumerator yang terlatih di RS dr Sardjito

Yogyakarta. Segala informasi yang diberikan pasien akan dijaga kerahasiaannya. Pasien berhak menolak, dan mengakhiri wawancara jika pasien keberatan dengan materi wawancara dalam kuesioner. Pewawancara akan menuliskan hasil wawancara sesuai dengan ketentuan pengisian kuesioner.

2. Protokol pengukuran berat badan dan tinggi badan

Berat badan dan tinggi badan diukur dengan posisi tegak oleh enumerator. Berat badan subyek diukur dengan masih menggunakan baju yang dipakai, namun tidak menggunakan sepatu atau sandal. Tinggi badan diukur dengan posisi tegak, punggung, pantat, dan tumit menempel dinding. Masing-masing subyek dilakukan 3 kali pengukuran oleh enumerator, dan yang diambil untuk kalkulasi adalah nilai rata-rata.

3. Protokol pemeriksaan vitamin D

Status vitamin D yang diukur adalah serum 25(OH)D dengan angka satuan ng/mL. Pemeriksaan dilakukan sebelum dan sesudah pemberian vitamin D selama 6 minggu oleh enumerator. Pemeriksaan vitamin D dengan DRG 25-OH-Vitamin D Total ELISA (EIA-5396).

4. Protokol pemeriksaan foto fundus

Dilakukan penetasan obat mata Cendo Mydriatil® (tropicamide 1%) pada kedua mata subyek apabila ada yang mengantarkan, dan pada salah satu mata apabila tidak ada yang mengantarkan. Subyek diminta untuk duduk dan memposisikan kepala (dagu dan dahi berada pada sandaran yang

sudah tersedia) di depan kamera retina dan dilakukan pemeriksaan foto fundus 45 derajat pada bagian makula dan bagian diskus optikus.

5. Protokol data karakteristik pembuluh darah

Semua foto fundus pasien diperiksa kualitas fotonya. Gambar dikatakan berkualitas buruk dan tidak dapat diperiksa jika gambarnya kabur, atau jika kurang dari empat arteriol besar atau venula yang dapat diukur dalam satu gambar. Mata kanan diperiksa terlebih dahulu, apabila tidak memadai, maka diperiksa mata kiri.

Geometri vaskular retina dianalisis. Setelah diskus optik diidentifikasi, pembuluh darah dilacak. Pengukuran kaliber pembuluh retina, diwakili oleh arteri retina sentral dan vena retina sentral. Pengukuran vena dan arteri yang lebih kecil didasarkan pada enam arteriol terbesar dan enam venula terbesar di zona satu diameter disk dari diskus optikus.

Pengukuran diameter arteriolar dan diameter venular menggunakan program pada komputer yang didasarkan pada rumus Knudtson-Hubbard dan dinamakan dengan "central retinal arteriolar equivalent" (CRAE) dan "central retinal venular equivalent" (CRVE). Setiap foto ditaruh di dalam program komputer untuk mengukur parameter geometrik mikrovaskuler retina dalam zona konsentris antara margin disk optik dan sejauh dua diameter diskus optikus dari margin diskus optikus.

Diameter pembuluh darah retina diukur dengan program yang dibantu komputer (IVAN, University of Wisconsin, Madison, USA), mengikuti protokol terperinci. Peneliti dilatih menjadi grader dan tiap foto fundus

dilakukan grading secara *blind* (peneliti tidak mengetahui foto fundus pre atau post).

L. ANALISIS HASIL PENELITIAN

Analisis analitik perbedaan rerata dilakukan dengan uji T berpasangan apabila distribusi data normal. Apabila distribusi data tidak normal, maka dilakukan uji non parametrik (Wilcoxon). Analisis komparatif McNemar digunakan untuk membandingkan 2 variabel kategorik berpasangan. Uji korelasi Pearson dilakukan apabila distribusi data normal, dan uji korelasi Spearman dilakukan apabila distribusi data tidak normal. Analisis regresi linear dan logistik dilakukan untuk melihat hubungan antar variabel. Hasil statistik dapat disebut bermakna apabila didapatkan hasil $p < 0.05$.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian dan pengambilan data dilakukan oleh enumerator di RSUP Dr. Sardjito, sedangkan pengambilan foto fundus dilakukan di Poli Mata RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Dari 28 data yang didapatkan, diambil 27 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta memiliki data yang lengkap.

Tabel 4. Karakteristik Data Subyek Penelitian

No	Karakteristik	Mean \pm SD n=27
1	Usia (tahun)	16.32 \pm 0.70
2	Sistol (mmHg)	119.03 \pm 13.51
3	Diastol (mmHg)	75.51 \pm 8.50
4	Berat Badan (CDC/ <i>percentile</i>)	98.5 \pm 0.83
5	hsCRP	0.07 \pm 0.10

Ket: CDC = Centers for Disease Control and Prevention; hsCRP = high sensitivity C-Reactive Protein

Tabel 5. Karakteristik Data Subyek Penelitian

No	Karakteristik	Pre	Post	Nilai <i>p</i>
		Mean \pm SD n=27	Mean \pm SD n=27	
1	Berat badan (kg)	96.07 \pm 12.92	95.46 \pm 13.51	0.55
2	Tinggi badan (cm)	169.53 \pm 6.77	169.59 \pm 6.72	0.32
3	IMT (kg/cm ²)	33.32 \pm 3.05	33.00 \pm 3.25	0.39
4	Kadar vitamin D	23.21 \pm 1.95	25.09 \pm 1.85	0.63

Ket : IMT = Indeks Massa Tubuh

Tabel 6. Distribusi Status Vitamin D

Status vitamin D	n,%
Defisiensi berat dan sedang (<20 ng/mL)	16 (59.3)
Defisiensi ringan dan cukup (21-150ng/mL)	11 (40.7)

Karakteristik dasar sebelum dan sesudah diberikan vitamin D dari seluruh subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4, Tabel 5, dan Tabel 6. Rerata usia 16.32 ± 0.7 menunjukkan retina yang diperiksa pada penelitian ini berada pada keadaan yang paling optimal. Seiring dengan bertambahnya usia, retina manusia mengalami berbagai perubahan fisiologis struktural (Gao and Hollyfield, 1992). Secara teori, diameter pembuluh darah retina akan mengalami penyempitan seiring dengan meningkatnya usia (Leung *et al.*, 2003).

Berdasarkan tabel, data demografi menunjukkan seluruh subyek masuk dalam kriteria inklusi obesitas sesuai dengan kriteria WHO dan CDC. Berdasarkan kriteria IOTF seluruh subyek berada pada grade 2 obesitas. Tidak didapatkan perbedaan pre dan post pada IMT, berat badan, dan tinggi badan seluruh subyek.

Subyek pada penelitian tidak menunjukkan adanya hipertensi sistemik pada rerata (berdasarkan persentil) yang dapat terlihat dari rerata sistol dan diastol, artinya apabila terdapat kelainan kaliber pembuluh darah retina yang terjadi pada subyek penelitian kecil kemungkinannya berasal dari patologis tekanan darah sistemik. Secara teori, tekanan darah yang meningkat memicu vasospasme dan peningkatan tonus vasomotor akibat autoregulasi lokal (Bohlen, 1989).

Pada subyek penelitian ditemukan 92.6% mengalami obesitas sentral. Indikator obesitas sentral pada laki-laki adalah lingkaran perut yang melebihi 90 cm. Proporsi obesitas sentral pada usia ≥ 15 tahun berdasarkan Riskesdas Litbang Indonesia meningkat dari 18.8% (2007) menjadi 31% (2018) pada seluruh populasi, namun pada subyek penelitian ditemukan 92.6% mengalami obesitas sentral pada populasi yang obesitas. Secara teori obesitas sentral berkorelasi kuat

dengan penyakit jantung koroner (Donahue *et al.*, 1987), diabetes mellitus, resistensi insulin (Kahn and Flier, 2000), dan hipertensi dan aterosklerosis (McGill Jr *et al.*, 2002). Angka obesitas sentral pada penelitian ini cukup tinggi sehingga obesitas memiliki peranan besar terhadap kadar vitamin D di darah dan keadaan pembuluh darah di seluruh tubuh termasuk retina. Walaupun mekanisme masih belum pasti, teori utama yang diajukan mengenai obesitas sentral yaitu bahwa adiposit intra-abdominal lebih aktif secara lipolitik, karena banyak mengandung reseptor adrenergik. Hal ini akan meningkatkan kadar dan fluks asam lemak bebas pada intraportal, yang dapat menghambat pembersihan insulin dan meningkatkan resistensi insulin (Kahn and Flier, 2000). Teori lain yang diajukan karena meningkatnya sekresi adipokin dan resistin yang berlebihan (Redinger, 2007).

Diameter venular retina yang lebih lebar dikaitkan dengan tingginya serum high sensitivity C-reactive protein, interleukin 6, dan kadar amiloid A (Klein *et al.*, 2006). Rerata kadar hsCRP pada subyek penelitian ini kurang dari 1 mg/L dan termasuk dalam kategori rendah untuk prediksi penyakit kardiovaskular.

B. Perbedaan Kadar Vitamin D Dalam Darah Sebelum Dan Sesudah Pemberian Vitamin D Per Oral

Tiap subyek penelitian diperiksa kadar vitamin D selama 2 kali dalam kurun waktu yang berbeda (pre dan post) dalam rentang waktu 6 minggu setelah pemberian vitamin D per oral. Uji normalitas dengan Saphiro-Wilk pada kedua kelompok menunjukkan bahwa data terdistribusi tidak normal, sehingga analisis

perbedaan kadar vitamin D di darah sebelum dan sesudah pemberian suplemen menggunakan uji non parametrik (Wilcoxon). Hasil perbedaan kadar vitamin D sebelum dan sesudah pemberian vitamin D per oral dapat dilihat pada Tabel 7. Distribusi vitamin D pre dan post dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 7. Perbedaan kadar vitamin D sebelum dan sesudah pemberian vitamin D per oral

	Pre (mean±SD) n = 27	Post (mean±SD) n = 27	Nilai <i>p</i>
Kadar vitamin D (ng/mL)	23.21±1.95 (4.76 - 85.49)	25.09±1.85 (4.24 - 76.64)	0.63

Tabel 8. Distribusi Vitamin D Pre dan Post

		Post- (n,%)		Nilai <i>p</i>
		Defisiensi berat dan sedang	Defisiensi ringan dan cukup	
Pre- (n,%)	Defisiensi berat dan sedang	7(25.9)	9(33.3)	0.26
	Defisiensi ringan dan cukup	4(14.8)	7(25.9)	

Kadar rerata vitamin D pre dan post pemberian suplementasi vitamin D per oral pada penelitian ini tetap berada pada angka insufisiensi (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006). Perubahan rerata dan status vitamin D pada penelitian kami tidak bermakna secara statistik. Hal ini karena subyek penelitian 92.6% memiliki obesitas sentral. Dosis vitamin D yang lebih tinggi diperlukan untuk mengatasi defisiensi vitamin D pada remaja obesitas dibandingkan dengan remaja yang tidak obesitas (Castaneda *et al.*, 2012). Adanya penumpukan lemak visceral menyebabkan rendahnya sirkulasi vitamin D di dalam darah karena adanya uptake vitamin D di lemak untuk penyimpanan sehingga sedikit yang bersirkulasi di

dalam darah (Foss, 2009, Wortsman *et al.*, 2000). Suatu studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D (dosis 50.000 IU Calciferol/minggu untuk 12 minggu) dikaitkan dengan peningkatan konsentrasinya di jaringan adiposa subkutan (Heaney *et al.*, 2011).

Terjadi peningkatan rerata kadar vitamin D sebesar 1.87 ± 19.32 ng/mL setelah pemberian suplementasi vitamin D per oral (800 IU/hari). Bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, suplementasi vitamin D3 peroral (4000IU per hari) selama 2 minggu pada 55 subyek (rerata usia 38 ± 9 tahun) terdapat peningkatan 25(OH)D dengan vitamin D3 adalah 23.3 ± 15.7 nmol / L atau setara 9.32 ± 6.28 ng/mL, namun tidak disebutkan dalam penelitian mengenai status obesitas tiap-tiap subyek penelitian (Trang *et al.*, 1998).

C. Perbedaan Diameter Pembuluh Darah Retina

Pada penelitian ini, pembuluh darah retina yang dilakukan grading menggunakan IVAN software adalah pada mata kanan. Grading dengan mata kiri dilakukan apabila kualitas foto fundus pada mata kanan tidak cukup baik untuk dilakukan grading. Pengukuran kaliber vaskular retina antara mata kanan dan kiri telah terbukti sangat berkorelasi. Walaupun kaliber pembuluh darah retina dapat terpengaruh oleh status refraksi mata (miop) namun pengaruhnya sangat minimal dalam pengukuran (Wong *et al.*, 2004c).

Uji normalitas dengan Saphiro Wilk pada kedua kelompok menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal, sehingga analisis perbedaan diameter pembuluh darah retina menggunakan uji T berpasangan.

Tabel 9. Perbedaan CRAE, CRVE, dan AVR sebelum dan sesudah pemberian vitamin D

Variabel	Pre (μm) n = 27	Post (μm) n = 27	Nilai <i>p</i>
CRAE (mean \pm SD)	142.19 \pm 10.75 (115.67 - 161.51)	144.72 \pm 12.15 (122.59 - 167.57)	0.17
CRVE (mean \pm SD)	246.74 \pm 19.73 (211.90 - 294.14)	244.32 \pm 21.35 (212.40 - 289.78)	0.11
AVR (mean \pm SD)	0.57 \pm 0.04 (0.47 - 0.65)	0.59 \pm 0.05 (0.47-0.67)	0.02*

Ket : CRAE = Central Retinal Arteriolar Equivalent ; CRVE = Central Retinal Venular Equivalent ; AVR = Rasio Arteri Vena; *signifikan secara statistik

Perbedaan antara rerata diameter pembuluh darah arteriola dan venula retina pada subyek kelompok sebelum diberikan vitamin D dan sesudah diberikan vitamin D ditunjukkan pada Tabel 9. Kelompok pre mempunyai diameter pembuluh darah arteriola retina yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok post, yaitu masing-masing 142.19 \pm 10.75 μm dan 144.72 \pm 12.15 μm . Analisis menggunakan uji T berpasangan didapatkan perbedaan yang tidak signifikan diantara kedua kelompok ($p>0,05$). Subyek kelompok post juga mempunyai diameter pembuluh darah venula retina yang lebih kecil yaitu sebesar 244.32 \pm 21.35 μm dibandingkan kelompok pre yang mempunyai diameter pembuluh darah venula retina sebesar 246.74 \pm 19.73 μm , dan perbedaan pada kedua kelompok ini secara statistik tidak berbeda secara bermakna ($p<0,05$). Arteriolar yang melebar dan venular yang mengecil merupakan pertanda baik karena menandakan adanya perbaikan mikrosirkulasi (Li *et al.*, 2011) dan dapat mengurangi kejadian kardiovaskular (Sasongko *et al.*, 2010b). Pada penelitian ini didapatkan AVR antara kelompok pre dan post berbeda bermakna secara statistik,

namun sangat sulit untuk dipraktekkan secara klinis karena perbedaan AVR sebesar 0.02 secara kualitatif tidak dapat dilihat langsung menggunakan oftalmoskop ataupun foto fundus.

Walaupun secara statistik perubahan rerata pada pembuluh darah retina tidak bermakna secara statistik namun perubahan ini diikuti dengan perubahan rasio arteriolar-venular yang bermakna secara statistik. AVR yang meningkat merupakan indikator yang baik (Ikram *et al.*, 2006b, Wang *et al.*, 2006, Wong *et al.*, 2004b), artinya ada kecenderungan suplementasi vitamin D selama 6 minggu dapat memperbaiki kualitas pembuluh darah. Sehingga dapat dipikirkan kemungkinan apabila penelitian dengan suplementasi vitamin D ini diteruskan dengan waktu yang lebih lama bisa didapatkan hasil yang lebih signifikan.

Dalam suatu studi kohort yang mempelajari insiden terjadinya hipertensi berdasarkan perhitungan CRAE dan CRVE, didapatkan CRAE pada kuartil terendah ($\leq 135.1 \mu\text{m}$) bila dibandingkan dengan kuartil tertinggi ($\geq 153.4 \mu\text{m}$) didapatkan OR 1.92 (95% CI : 1.41-2.62) untuk terjadinya hipertensi dan pada CRVE yang lebih lebar lebih berisiko terjadi hipertensi dengan OR 1.18 (95% CI : 1.02-1.37) pada kuartil tertinggi ($\geq 228.2 \mu\text{m}$) bila dibandingkan dengan kuartil terendah ($\leq 199.4 \mu\text{m}$) (Kawasaki *et al.*, 2009).

Rerata CRAE pada kelompok pre adalah 142.19 ± 10.75 , sedangkan pada penelitian lain nilai rata-rata CRAE pada defisiensi vitamin D adalah 158.4 ± 15.5 (Mutlu *et al.*, 2016). Rerata CRAE pada kelompok post adalah 144.72 ± 12.15 , sedangkan pada penelitian lain nilai rata-rata CRAE pada yang tidak kekurangan vitamin D adalah 139.5 ± 15.7 (Sun *et al.*, 2008). Hasil dari penelitian ini

bertentangan dengan jurnal yang telah ada, namun sesuai dengan teori dan hipotesis yang diajukan di awal pembahasan yaitu terdapat pelebaran pembuluh darah retina arteriole setelah diberikan vitamin D per oral.

Rerata CRVE pada kelompok pre adalah 246.74 ± 19.73 , sedangkan pada penelitian lain nilai rata-rata CRVE pada defisiensi vitamin D adalah 239.6 ± 22.8 (Mutlu *et al.*, 2016). Rerata CRVE pada kelompok post adalah 244.32 ± 21.35 , sedangkan pada penelitian lain nilai rata-rata CRVE pada yang tidak kekurangan vitamin D adalah 219.3 ± 22.2 (Sun *et al.*, 2008). Hasil dari penelitian ini sesuai dengan jurnal yang telah ada bahwa CRVE dapat meningkat apabila kadar vitamin D di darah cukup.

Perbedaan rata-rata CRAE pre dan post adalah 2.52 ± 9.43 (-16.05-24.82) μm dan perbedaan CRVE adalah -2.42 ± 7.75 (-19.08-12.74) μm . Pada studi sebelumnya perbedaan rata-rata CRVE pada defisiensi vitamin D adalah 1.37 (0.65 – 2.09) μm , sedangkan perbedaan rata-rata pada CRAE adalah 0.15 (-0.32 – 0.61) μm (Mutlu *et al.*, 2016).

Analisis perubahan pada CRAE, CRVE, dan AVR berdasarkan stratifikasi distribusi vitamin D dapat dilihat pada Tabel 10. Peningkatan CRAE dan AVR bermakna secara statistik pada subyek dengan defisiensi berat dan sedang setelah suplementasi vitamin D 800 IU/hari selama 6 minggu. Peningkatan ini tidak bermakna pada subyek dengan defisiensi ringan dan cukup. Tidak didapatkan perubahan pada CRVE baik pada defisiensi berat-sedang maupun pada defisiensi ringan-cukup.

Tabel 10. Perbedaan Rerata CRAE, CRVE, dan AVR berdasarkan Stratifikasi Defisiensi Vitamin D

	CRAE pre	CRAE post	Nilai <i>p</i>	CRVE pre	CRVE post	Nilai <i>p</i>	AVR pre	AVR post	Nilai <i>p</i>
Ringan dan cukup (n=11)	143.95 ±13.02	144.90 ±13.43	0.80	247.03 ±17.61	245.59 ±20.81	0.48	0.58±0.05	0.59±0.06	0.53
Berat dan sedang (n=16)	140.99 ±9.14	144.60 ±11.64	0.04*	246.54 ±21.63	243.45 ±22.35	0.17	0.57±0.04	0.59±0.04	0.01*

*Signifikan secara statistik; Semua variabel dalam mean±SD

Regulasi arteriol retina dipengaruhi oleh faktor sentral dan lokal. Kondisi sistemik yang dapat mempengaruhi perubahan pembuluh darah retina yaitu tekanan darah (Wong *et al.*, 2006), hsCRP (Klein *et al.*, 2006), dan diabetes mellitus (Kaushik *et al.*, 2009). Autoregulasi lokal pada arteriol retina yaitu perubahan tekanan hidrostatik (refleks miogenik) dan fluktuasi metabolik pada

O₂, CO₂, pH, suhu, dan adenosin. Sirkulasi retina tidak memiliki persarafan simpatis. (Hildebrand and Fielder, 2011). Lebih sedikit yang diketahui mengenai regulasi venular retina. Durasi diabetes dan kadar HbA1c yang tinggi dapat berpotensi memicu proses inflamasi yang dikaitkan dengan diameter venular yang lebih lebar (Black, 2006). Diameter venular retina yang lebih lebar juga dikaitkan dengan tingginya serum high sensitivity C-reactive protein, interleukin 6, dan kadar amiloid A (Klein *et al.*, 2006). Pada penelitian ini tidak ditemukan riwayat diabetes mellitus serta tekanan darah dan hsCRP berada dalam batas normal.

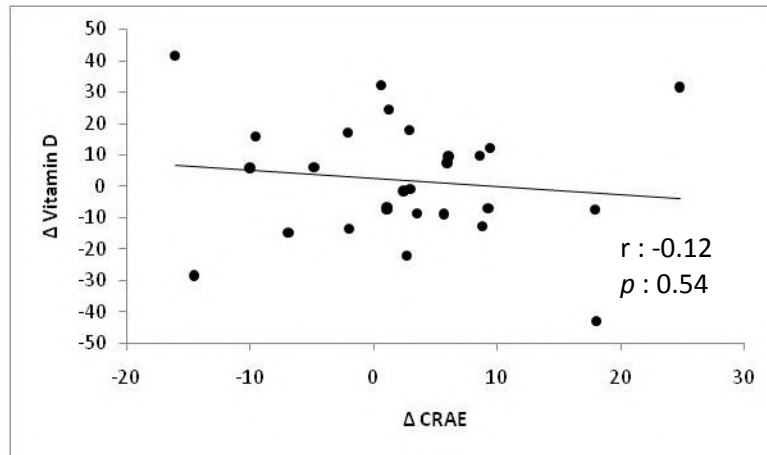
Pada penelitian ini didapatkan efek positif dari suplementasi vitamin D terutama pada subyek dengan defisiensi sedang-berat. Hal ini sesuai dengan studi sebelumnya bahwa vitamin D dapat mempertahankan kekakuan pembuluh darah dan mengurangi kalsifikasi (C Brewer *et al.*, 2011, Pilz *et al.*, 2009, Mathew *et al.*, 2008). Pada defisiensi sedang-berat terjadi perubahan arteriol dan rasio arteriol-venular dimana arteriole retina merupakan *end-arterial* yang memiliki ketebalan lapisan yang berbeda namun memiliki tunika yang sama dengan pembuluh darah arteri yang lebih besar (Marieb and Hoehn, 2007), sehingga perubahan pada arteriole retina dapat mencerminkan perubahan pada pembuluh darah seluruh tubuh. Perubahan pembuluh darah retina dapat merupakan akibat dari kerusakan arteriolar dari hipertensi dan proses lainnya (Ashton, 1972, Garner and Ashton, 1979, Hayreh *et al.*, 1989, Wong *et al.*, 2001b) dan juga terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa perubahan pembuluh darah retina mencerminkan proses patofisiologis dalam perkembangan diabetes (Tooke, 1995)

dan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular di masa mendatang (Li *et al.*, 2011, Sasongko *et al.*, 2010b).

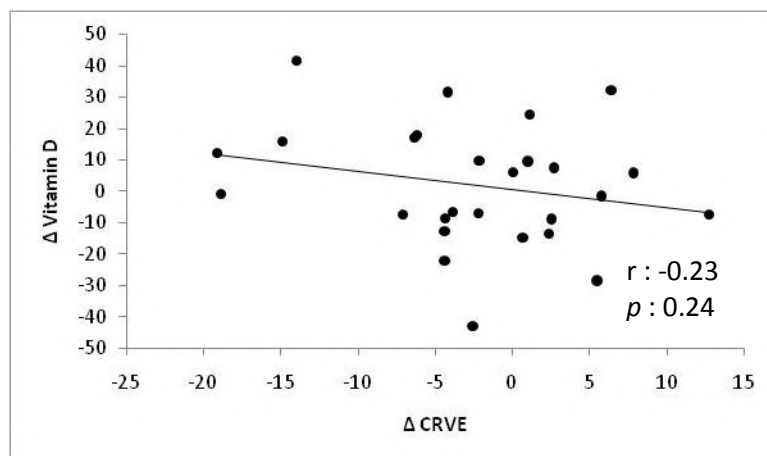
Penelitian sebelumnya yang mempelajari hubungan antara tingkat serum vitamin D dan kerusakan mikrovaskular retina (didefinisikan sebagai tanda retinopati, arteriol yang lebih sempit, dan venula yang lebih luas) ditemukan bahwa dengan kadar vitamin D yang lebih rendah per penurunan SD sebesar 1.30 untuk CRAE dan 1.35 untuk CRVE lebih memungkinkan terjadinya retinopati (odds rasio = 1.42, 95% CI : 1.21–1.66). Pada penelitian terdahulu ini, subyek yang memiliki tingkat vitamin D rata-rata 52.3 nmol/L (SD = 27.7) atau setara 20.92 ng/mL memiliki retinopati, dan subyek yang memiliki tingkat vitamin D rata-rata 61.2 nmol/L (SD = 28.1) atau setara 24.48 ng/mL tidak memiliki retinopati (Mutlu *et al.*, 2016).

D. Korelasi Dan Analisis Regresi Antara Vitamin D Dan Pembuluh Darah Retina

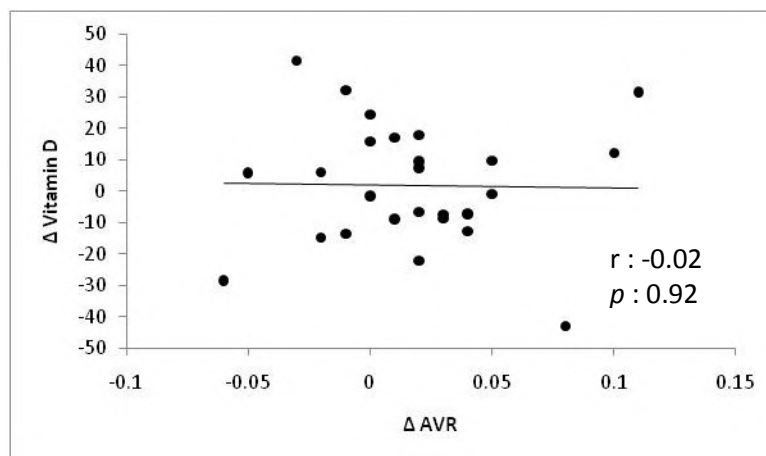
Uji normalitas dengan Saphiro Wilk pada perubahan CRAE, perubahan CRVE, perubahan AVR, dan perubahan vitamin D menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal, sehingga analisis korelasi menggunakan uji korelasi Pearson. Diagram tebar dan korelasi antara perubahan kadar vitamin D serum dan perubahan CRAE, perubahan CRVE, dan perubahan AVR dapat dilihat pada Gambar 10, Gambar 11, dan Gambar 12.



Gambar 10. Diagram Tebar dan Korelasi Antara Perbedaan CRAE dan Perbedaan Kadar Vitamin D Serum



Gambar 11. Diagram Tebar dan Korelasi Antara Perbedaan CRVE dan Perbedaan Kadar Vitamin D Serum



Gambar 12. Diagram Tebar dan Korelasi Antara Perbedaan AVR dan Perbedaan Kadar Vitamin D Serum

Pada penelitian ini setelah dilakukan uji korelasi, korelasi antara perubahan CRAE, perubahan CRVE, dan perubahan AVR terhadap perubahan kadar vitamin D di darah menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang lemah. Secara statistik, keseluruhan uji korelasi ini tidak bermakna karena nilai p yang tidak signifikan ($p > 0.05$).

Analisis regresi linear sederhana dilakukan untuk memprediksi nilai CRAE dan CRVE dengan menggunakan variabel vitamin D. Analisis regresi linear untuk CRAE dan CRVE sebelum diberikan suplementasi vitamin D dapat dilihat pada Tabel 11. Analisis regresi linear untuk CRAE dan CRVE setelah diberikan suplementasi vitamin D dapat dilihat pada Tabel 12. Analisis regresi linear untuk perubahan CRAE dan perubahan CRVE dibandingkan dengan perubahan vitamin D di dalam serum dapat dilihat pada Tabel 13. Berdasarkan Tabel 11 terdapat hubungan yang signifikan secara statistik ($p < 0.05$) antara kadar vitamin D dan CRAE sebelum suplementasi vitamin D.

Tabel 11. Hubungan antara Vitamin D dan Kaliber Pembuluh Darah Retina Sebelum Suplementasi Vitamin D

	Nilai B	CI 95%	Nilai <i>p</i>
Pre CRAE	0.22	0.02-0.43	0.03*
Pre CRVE	0.25	-0.14-0.65	0.20
Pre AVR	0.00	0.00-0.00	0.55

*Signifikan secara statistik

Tabel 12. Hubungan antara Vitamin D dan Kaliber Pembuluh Darah Retina Setelah Suplementasi Vitamin D

	Nilai B	CI 95%	Nilai <i>p</i>
Post CRAE	-0.01	-0.28-0.26	0.94
Post CRVE	-0.06	-0.53-0.41	0.80
Post AVR	0.00	0.00-0.00	0.90

Tabel 13. Hubungan antara Perubahan Vitamin D dan Perubahan Kaliber Pembuluh Darah Retina Setelah Suplementasi Vitamin D

	Nilai B	CI 95%	Nilai <i>p</i>
Perubahan CRAE	-0.06	-0.26-0.14	0.54
Perubahan CRVE	-0.09	-0.25-0.06	0.24
Perubahan AVR	0.00	0.00-0.00	0.93

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara perubahan diameter pembuluh darah berdasarkan perubahan kadar vitamin D serum (Tabel 13). Pembuluh darah arteriol retina tidak memiliki suplai saraf adrenergik (Laties, 1967) untuk perubahan tonus pembuluh darah, melainkan bergantung pada perubahan miogenik dalam tonus arteriolar sendiri dan mungkin juga sebagian melibatkan mekanisme lain seperti fungsi endotel dan regulasi metabolik seperti endothelin dan NO (Dumskyj *et al.*, 1996). Vitamin D dapat

mengubah struktur mikrovaskular dengan aktivasi endothelium, karena di endotel terdapat reseptor vitamin D. Sifat vitamin D pada endotel adalah meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel dengan merangsang produksi oksida nitrat (NO) dan mengurangi produksi spesies oksigen reaktif (Molinari *et al.*, 2013). Vitamin D juga menghambat proses inflamasi dan memproduksi suatu faktor yang dapat mengurangi tonus pembuluh darah (Wong *et al.*, 2010). Untuk venular retina yang lebih lebar, keseluruhan patofisiologi yang mendasari kurang diketahui. Hipotesis utama yang diajukan adalah peradangan dan disfungsi endotel. Hubungan antara obesitas dan venular retina yang lebih besar dikaitkan dengan peningkatan kadar leptin, TNF α , dan IL-6 sebagai agen inflamasi (Maachi *et al.*, 2004).

E. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa faktor-faktor kuat yang mempengaruhi vitamin D serum yang belum dikendalikan. Faktor yang dimaksud adalah aktivitas fisik di luar ruangan, lamanya terkena matahari, dan diet.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pada penelitian ini tidak berhasil membuktikan adanya perubahan pada kaliber arteriolar dan venular retina pada remaja laki-laki obesitas pasca pemberian vitamin D per oral dengan dosis 2x800IU per hari selama 42 hari, namun terdapat perubahan yang pada rasio arteriolar-venular. Pada subyek dengan defisiensi vitamin D berat dan sedang (0-20 ng/mL) didapatkan perubahan pada diameter arteriolar dan rasio arteriolar-venular.

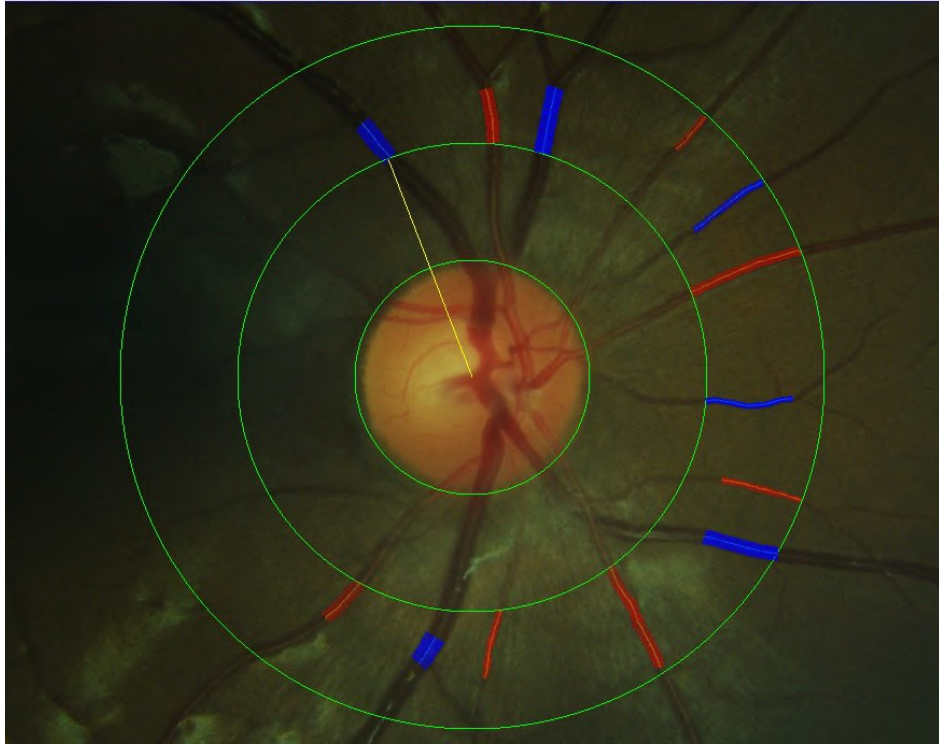
B. Saran

Penelitian selanjutnya dapat diarahkan dengan waktu pemberian suplementasi vitamin D lebih lama disertai adanya kontrol pada faktor-faktor perancu. Hal ini penting untuk menjawab apakah dengan pemberian suplementasi vitamin D yang lebih lama akan mendapatkan hasil yang lebih signifikan untuk perubahan diameter arteriolar dan venular retina. Selain itu, dapat diperhitungkan untuk menambah jumlah sampel penelitian supaya dapat dilakukan analisis berjenjang menurut tingkat keparahan defisiensi vitamin D.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Grading Pembuluh Darah Retina

Retinal Vessel Analysis Image Display



Retinal Vessel Analysis Control

	Arterioles	Venules	Unknown	
1	004	100.87	004.00	Change
2	042	060.62	006.34	Change
3	068	073.46	005.04	Change
4	112	049.72	006.20	Change
5	144	089.61	007.38	Change
6	173	053.03	007.03	Change
7	208	103.63	006.35	Change
8				Change
9				Change
10				Change
11				Change
12				Change
13				Change
14				Change
15				Change
16				Change

IMAGE: APPROVE - NEXT
 APPROVE W/COMMENT - NEXT
 SKIP - NEXT
 REJECT - NEXT
 CHANGE PARAMS



ADJUST IMAGE
ZOOM: reset
Gray Color
 Contrast
 Splats Fine
 Full Image

Adjust Overlay
 Vessel Trace
 Show Zones

MANUAL OPERATIONS

 Add Vein Seed Width
 Add Artery Seed Width
 Draw Vein
 Draw Artery

Lampiran 2. Ethical Clearance Amandemen Supplementation

 **MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)**
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
- DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL 

AMENDMENT APPROVAL

The Ethical Committee of Research in Medical Health, Faculty of Medicine University of Gadjah Mada, with regards of the protection of human rights and welfare in medical research and operates according to ICH-GCP guideline and the applicable laws and regulations has carefully reviewed the proposal entitled:

Pengaruh Intervensi Vitamin D Terhadap Sindroma Metabolik dan Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler pada Remaja Dengan Obesitas

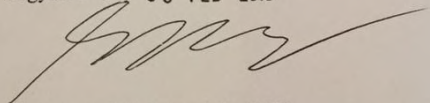
Ethical Approval : KE/FK/1348/EC 16 November 2015
Name of Principal Investigator : Dian Caturini Sulistyoningrum, B.Sc., M.Sc
Name of Institution : Faculty of Medicine
Gadjah Mada University

And approved the submitted amendment of document :



Documents Approved : 1. Study Protocol versi Amandment 2016
2. Information for Subjects versi Amandment 2016
3. Informed consent form versi Amandment 2016

Participating Investigator : 1. dr. Indah Kartika Murni, M.Kes., Ph.D., Sp.A(K)
2. Utsamani Cintyamena, S.Gz
3. Rasita Amelia Hasnawati, S.Gz

Yogyakarta, **03 FEB 2016**


Prof. Dr. dr. Sri Sutarni, Sp.S(K)
Chairman

Lampiran 3. Ethical Clearance Supplementation

 **MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)**
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
- DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL 

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref : KE/FK/1348 /EC/2015

Title of the Research Protocol : Pengaruh Intervensi Vitamin D Terhadap Sindroma Metabolik dan Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler pada Remaja Dengan Obesitas

Documents Approved : 1. Study Protocol versi 01 2015
2. Information for Subjects versi 02 2015
3. Informed consent form versi 02 2015

Principle Investigator : Dian Caturini Sulistyoningrum, B.Sc., M.Sc

Participating investigators : 1. Prof. dr. Madarina Julia, Sp.A(K), MPH., Ph.D
2. dr. Emy Huriyati, M.Kes
3. dr. Rina Susilowati, Ph.D
4. dr. Bayu Sasongko, Ph.D

Date of Approval : **16 NOV 2015**
(Valid for one year beginning from the date of approval)

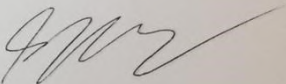
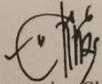
Institution(s)/place(s) of research : Fakultas Kedokteran UGM

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 2008 and therefore can be carried out.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:

- Progress report as a continuing review : Annually
- Report of any serious adverse events (SAE)
- Final report upon the completion of the study

Prof. Dr. dr. Sri Sutarni, Sp.S (K) Dr. dr. Eti Nurwening Sholikhah, M.Kes. M.Med.Ed
Chairperson Secretary

Attachments:

- Continuing review submission form (AF 4.3.01-014.2013-03)
- Serious adverse events (SAE) report form (AF 6.1.01- 019.2013-03)

DAFTAR PUSTAKA

- Albert, M. A., Glynn, R. J. & Ridker, P. M. 2003. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, 107, 443-447.
- Anuradha, S., Healy, G. N., Dunstan, D. W., Tai, E. S., Van Dam, R. M., Lee, J., Nang, E. E. K., Owen, N. & Wong, T.-Y. 2011. Associations of physical activity and television viewing time with retinal vascular caliber in a multiethnic Asian population. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52, 6522-6528.
- Ashton, N. 1972. The eye in malignant hypertension. *Transactions--American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 76, 17-40.
- Baker, J. L., Olsen, L. W. & Sørensen, T. I. 2007. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *New England journal of medicine*, 357, 2329-2337.
- Barger-Lux, M. J. & Heaney, R. P. 2002. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 4952-4956.
- Bibbins-Domingo, K., Coxson, P., Pletcher, M. J., Lightwood, J. & Goldman, L. 2007. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 357, 2371-2379.
- Binkley, N., Novotny, R., Krueger, D., Kawahara, T., Daida, Y. G., Lensmeyer, G., Hollis, B. W. & Drezner, M. K. 2007. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 2130-2135.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T. & Dawson-Hughes, B. 2006. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes-. *The American journal of clinical nutrition*, 84, 18-28.
- Black, P. H. 2006. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Medical hypotheses*, 67, 879-891.
- Bohlen, H. 1989. The microcirculation in hypertension. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*, 7, S117-24.
- Boillot, A., Zoungas, S., Mitchell, P., Klein, R., Klein, B., Ikram, M. K., Klaver, C., Wang, J. J., Gopinath, B. & Tai, E. S. 2013. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8, e52708.
- C Brewer, L., D Michos, E. & P Reis, J. 2011. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Current drug targets*, 12, 54-60.
- Carrelli, A. L., Walker, M. D., Lowe, H., McMahon, D. J., Rundek, T., Sacco, R. L. & Silverberg, S. J. 2011. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke*, 42, 2240-2245.

- Castaneda, R. A., Nader, N., Weaver, A., Singh, R. & Kumar, S. 2012. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Hormone research in paediatrics*, 78, 226-231.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J., Georgakopoulos, D., Robinson, J. & Deanfield, J. E. 1994. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *Journal of the American College of Cardiology*, 24, 471-476.
- Cheung, N., Islam, F. A., Saw, S. M., Shankar, A., De Haseth, K., Mitchell, P. & Wong, T. Y. 2007a. Distribution and associations of retinal vascular caliber with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48, 1018-1024.
- Cheung, N., Saw, S. M., Islam, F. A., Rogers, S. L., Shankar, A., De Haseth, K., Mitchell, P. & Wong, T. Y. 2007b. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity*, 15, 209-209.
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. & Dietz, W. H. 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*, 320, 1240.
- Dahlan, M. S. 2009. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. *Jakarta: Salemba Medika*, 34.
- Donahue, R., Bloom, E., Abbott, R., Reed, D. & Yano, K. 1987. Central obesity and coronary heart disease in men. *The Lancet*, 329, 821-824.
- Douglas, G. & Channon, K. M. 2014. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*, 42, 480-484.
- Dumitrescu, A. G., Voinea, L., Badarau, I. A., Paun, V. A., Schowe, M. & Ciuluvica, R. 2017. Update on retinal vascular caliber. *Romanian journal of ophthalmology*, 61, 171.
- Dumskyj, M. J., Eriksen, J. E., Doré, C. J. & Kohner, E. M. 1996. Autoregulation in the human retinal circulation: assessment using isometric exercise, laser Doppler velocimetry, and computer-assisted image analysis. *Microvascular research*, 51, 378-392.
- Foss, Y. 2009. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical hypotheses*, 72, 314-321.
- Franks, P. W., Hanson, R. L., Knowler, W. C., Sievers, M. L., Bennett, P. H. & Looker, H. C. 2010. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *New England Journal of Medicine*, 362, 485-493.
- Funk, R. 1997. Blood supply of the retina. *Ophthalmic research*, 29, 320-325.
- Gao, H. & Hollyfield, J. 1992. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 33, 1-17.
- Garner, A. & Ashton, N. 1979. Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72, 362.
- Garrow, J. S. 1988. *Obesity and related diseases*, Churchill Livingstone.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W. & Rimm, E. B. 2008. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of internal medicine*, 168, 1174-1180.

- Gishti, O., Jaddoe, V. W., Felix, J. F., Klaver, C. C., Hofman, A., Wong, T. Y., Ikram, M. K. & Gaillard, R. 2015. Retinal microvasculature and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, peds. 2014-3341.
- Gopinath, B., Baur, L. A., Teber, R., Liew, G., Wong, T. Y. & Mitchell, P. 2011a. Effect of obesity on retinal vascular structure in pre-adolescent children. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6, e353-359.
- Gopinath, B., Baur, L. A., Wang, J. J., Hardy, L. L., Teber, E., Kifley, A., Wong, T. Y. & Mitchell, P. 2011b. Influence of physical activity and screen time on the retinal microvasculature in young children. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31, 1233-1239.
- Gopinath, B., Baur, L. A., Wang, J. J., Teber, E., Liew, G., Cheung, N., Wong, T. Y. & Mitchell, P. 2010. Smaller birth size is associated with narrower retinal arterioles in early adolescence. *Microcirculation*, 17, 660-668.
- Gopinath, B., Flood, V. M., Wang, J. J., Smith, W., Rochtchina, E., Louie, J. C., Wong, T. Y., Brand-Miller, J. & Mitchell, P. 2012. Carbohydrate nutrition is associated with changes in the retinal vascular structure and branching pattern in children-. *The American journal of clinical nutrition*, 95, 1215-1222.
- Gordon, C. M., Depeter, K. C., Feldman, H. A., Grace, E. & Emans, S. J. 2004. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 158, 531-537.
- Green, T., Skeaff, C., Rockell, J., Venn, B., Lambert, A., Todd, J., Khor, G., Loh, S., Muslimatun, S. & Agustina, R. 2008. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *European journal of clinical nutrition*, 62, 373.
- Hanssen, H., Siegrist, M., Neidig, M., Renner, A., Birzele, P., Siclovan, A., Blume, K., Lammel, C., Haller, B. & Schmidt-Trucksäss, A. 2012. Retinal vessel diameter, obesity and metabolic risk factors in school children (JuvenTUM 3). *Atherosclerosis*, 221, 242-248.
- Hart, W. E., Goldbaum, M., Côté, B., Kube, P. & Nelson, M. R. 1999. Measurement and classification of retinal vascular tortuosity. *International journal of medical informatics*, 53, 239-252.
- Hayreh, S. S., Servais, G. E. & Viridi, P. S. 1989. Retinal arteriolar changes in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica*, 198, 178-196.
- Heaney, R. P., Recker, R. R., Grote, J., Horst, R. L. & Armas, L. A. 2011. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, E447-E452.
- Heitmar, R., Kalitzeos, A. A. & Panesar, V. 2015. Comparison of Two Formulas Used to Calculate Summarized Retinal Vessel Calibers. *Optometry and Vision Science*, 92, 1085-1091.
- Hellström, A., Hård, A.-L., Niklasson, A., Svensson, E. & Jacobsson, B. 1998. Abnormal retinal vascularisation in preterm children as a general vascular phenomenon. *The Lancet*, 352, 1827.
- Hellström, A., Hård, A., Chen, Y., Niklasson, A. & Albertsson-Wikland, K. 1997. Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational

- age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. *Investigative ophthalmology & visual science*, 38, 1184-1192.
- Hellström, A. & Svensson, E. 1998. Optic disc size and retinal vessel characteristics in healthy children. *Acta Ophthalmologica*, 76, 260-267.
- Hernández-Perera, O., Pérez-Sala, D., Navarro-Antolín, J., Sánchez-Pascuala, R., Hernández, G., Díaz, C. & Lamas, S. 1998. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *The Journal of clinical investigation*, 101, 2711-2719.
- Hildebrand, G. D. & Fielder, A. R. 2011. Anatomy and physiology of the retina. *Pediatric retina*. Springer.
- Hink, U., Li, H., Mollnau, H., Oelze, M., Matheis, E., Hartmann, M., Skatchkov, M., Thaiss, F., Stahl, R. A. & Warnholtz, A. 2001. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation research*, 88, e14-e22.
- Holick, M. F. 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 80, 1678S-1688S.
- Holick, M. F. 2007. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357, 266-281.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H. & Weaver, C. M. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 1911-1930.
- Hong, Y. M. 2010. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circulation Journal*, 40, 1-9.
- Hovsepian, S., Amini, M., Aminorroaya, A., Amini, P. & Iraj, B. 2011. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *Journal of health, population, and nutrition*, 29, 149.
- Ikram, M., De Jong, F., Bos, M., Vingerling, J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., De Jong, P. & Breteler, M. 2006a. Retinal vessel diameters and risk of stroke The Rotterdam Study. *Neurology*, 66, 1339-1343.
- Ikram, M. K., Witteman, J. C., Vingerling, J. R., Breteler, M. M., Hofman, A. & De Jong, P. T. 2006b. Retinal vessel diameters and risk of hypertension. *hypertension*, 47, 189-194.
- Islam, M. Z., Akhtaruzzaman, M. & Lamberg-Allardt, C. 2006. Hypovitaminosis D is common in both veiled and nonveiled Bangladeshi women. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 15, 81.
- Kahn, B. B. & Flier, J. S. 2000. Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 106, 473-481.
- Kan, H., Stevens, J., Heiss, G., Klein, R., Rose, K. M. & London, S. J. 2007. Dietary fiber intake and retinal vascular caliber in the Atherosclerosis Risk in Communities Study-. *The American journal of clinical nutrition*, 86, 1626-1632.

- Kandasamy, Y., Smith, R. & Wright, I. M. 2011. Retinal microvasculature measurements in full-term newborn infants. *Microvascular research*, 82, 381-384.
- Karavidas, A., Lazaros, G., Tsiachris, D. & Pyrgakis, V. 2010. Aging and the cardiovascular system. *Hellenic J Cardiol*, 51, 421-427.
- Kaur, H., Donaghue, K. C., Chan, A. K., Benitez-Aguirre, P., Hing, S., Lloyd, M., Cusumano, J., Pryke, A. & Craig, M. E. 2011. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 34, 1400-1402.
- Kaushik, S., Wang, J. J., Wong, T. Y., Flood, V., Barclay, A., Brand-Miller, J. & Mitchell, P. 2009. Glycemic index, retinal vascular caliber, and stroke mortality. *Stroke*, 40, 206-212.
- Kawasaki, R., Cheung, N., Wang, J. J., Klein, R., Klein, B. E., Cotch, M. F., Sharrett, A. R., Shea, S., Islam, F. A. & Wong, T. Y. 2009. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of hypertension*, 27, 2386.
- Kistner, A., Jacobson, L., Jacobson, S. H., Svensson, E. & Hellström, A. 2002. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatric Research*, 51, 675.
- Klein, I. & Ojamaa, K. 2001. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*, 344, 501-509.
- Klein, R., Klein, B. E., Knudtson, M. D., Wong, T. Y. & Tsai, M. Y. 2006. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber?: The Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology*, 124, 87-94.
- Klein, R., Sharrett, A. R., Klein, B. E., Chambless, L. E., Cooper, L. S., Hubbard, L. D. & Evans, G. 2000. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20, 1644-1650.
- Knudtson, M. D., Lee, K. E., Hubbard, L. D., Wong, T. Y., Klein, R. & Klein, B. E. 2003. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current eye research*, 27, 143-149.
- Kuczmariski, R. J. 2002. 2000 CDC growth charts for the United States; methods and development.
- Laties, A. M. 1967. Central retinal artery innervation: absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Archives of Ophthalmology*, 77, 405-409.
- Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M. & Nickenig, G. 2005. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25, 809-814.
- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Tan, A. G., Wong, T. Y., Klein, R., Hubbard, L. D. & Mitchell, P. 2003. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44, 2900-2904.
- Li, L.-J., Cheung, C. Y.-L., Liu, Y., Chia, A., Selvaraj, P., Lin, X.-Y., Chan, Y.-M., Varma, R., Mitchell, P. & Wong, T.-Y. 2011. Influence of blood

- pressure on retinal vascular caliber in young children. *Ophthalmology*, 118, 1459-1465.
- Liel, Y., Ulmer, E., Shary, J., Hollis, B. W. & Bell, N. H. 1988. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcified tissue international*, 43, 199-201.
- Lim, S., Kung, A., Sompongse, S., Soontrapa, S. & Tsai, K. 2008. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Current medical research and opinion*, 24, 99-106.
- Lips, P. 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*, 22, 477-501.
- Lombard, J. H., Sylvester, F. A., Phillips, S. A. & Frisbee, J. C. 2003. High-salt diet impairs vascular relaxation mechanisms in rat middle cerebral arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 284, H1124-H1133.
- Looker, A. C., Dawson-Hughes, B., Calvo, M., Gunter, E. & Sahyoun, N. 2002. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*, 30, 771-777.
- Maachi, M., Pieroni, L., Bruckert, E., Jardel, C., Fellahi, S., Hainque, B., Capeau, J. & Bastard, J. 2004. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *International journal of obesity*, 28, 993.
- Marieb, E. N. & Hoehn, K. 2007. *Human anatomy & physiology*, Pearson Education.
- Mathew, S., Lund, R. J., Chaudhary, L. R., Geurs, T. & Hruska, K. A. 2008. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19, 1509-1519.
- Matthews, K. A., Katholi, C. R., McCreath, H., Whooley, M. A., Williams, D. R., Zhu, S. & Markovitz, J. H. 2004. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*, 110, 74-78.
- Mccord, J. M. & Omar, B. A. 1993. Sources of free radicals. *Toxicology and industrial health*, 9, 23-37.
- Mcgill, A.-T., Stewart, J. M., Lithander, F. E., Strik, C. M. & Poppitt, S. D. 2008. Relationships of low serum vitamin D 3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition journal*, 7, 4.
- Mcgill Jr, H. C., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Zieske, A. W., Malcom, G. T., Tracy, R. E. & Strong, J. P. 2002. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*, 105, 2712-2718.
- Melamed, M. L., Muntner, P., Michos, E. D., Uribarri, J., Weber, C., Sharma, J. & Raggi, P. 2008. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28, 1179-1185.
- Mitchell, P., Liew, G., Rochtchina, E., Wang, J. J., Robaei, D., Cheung, N. & Wong, T. Y. 2008. Evidence of arteriolar narrowing in low-birth-weight children. *Circulation*, 118, 518-524.

- Mithal, A., Wahl, D. A., Bonjour, J.-P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J. A., Fuleihan, G. E.-H., Josse, R. G., Lips, P. & Morales-Torres, J. 2009. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international*, 20, 1807-1820.
- Molinari, C., Rizzi, M., Squarzanti, D. F., Pittarella, P., Vacca, G. & Renò, F. 2013. 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) induces NO-dependent endothelial cell proliferation and migration in a three-dimensional matrix. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 31, 815-822.
- Must, A. & Strauss, R. S. 1999. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *International journal of obesity*, 23, S2.
- Mutlu, U., Ikram, M. A., Hofman, A., De Jong, P. T., Uitterlinden, A. G., Klaver, C. C. & Ikram, M. K. 2016. Vitamin D and retinal microvascular damage: the Rotterdam Study. *Medicine*, 95.
- Newsom, R. S., Sullivan, P. M., Rassam, S. M., Jagoe, R. & Kohner, E. M. 1992. Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 230, 221-225.
- Ophthalmology, A. a. O. 2016. *Retina and vitreous*, American Academy of Ophthalmology.
- Organization, W. H. 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, World Health Organization.
- Pahkala, K., Heinonen, O. J., Simell, O., Viikari, J. S., Rönnemaa, T., Niinikoski, H. & Raitakari, O. T. 2011. Association of Physical Activity With Vascular Endothelial Function and Intima-Media Thickness Clinical Perspective. *Circulation*, 124, 1956-1963.
- Perlstein, T. S. & Lee, R. T. 2006. Smoking, metalloproteinases, and vascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26, 250-256.
- Pilz, S., Tomaschitz, A., Ritz, E. & Pieber, T. R. 2009. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nature Reviews Cardiology*, 6, 621.
- Pilz, S., Verheyen, N., Gröbler, M. R., Tomaschitz, A. & März, W. 2016. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nature Reviews Cardiology*, 13, 404.
- Poole, K. E., Loveridge, N., Barker, P. J., Halsall, D. J., Rose, C., Reeve, J. & Warburton, E. A. 2006. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*, 37, 243-245.
- Poon, M., Craig, M. E., Kaur, H., Cusumano, J., Sasongko, M. B., Wong, T. Y. & Donaghue, K. C. 2013. Vitamin D deficiency is not associated with changes in retinal geometric parameters in young people with type 1 diabetes. *Journal of diabetes research*, 2013.
- Price, P. A., Williamson, M. K., Nguyen, T. M. T. & Than, T. N. 2004. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 1594-1600.
- Raitakari, O. T., Juonala, M., Kähönen, M., Taittonen, L., Laitinen, T., Mäkitorkko, N., Jarvisalo, M. J., Uhari, M., Jokinen, E. & Rönnemaa, T. 2003. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media

- thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Jama*, 290, 2277-2283.
- Redinger, R. N. 2007. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterology & hepatology*, 3, 856.
- Reis, J. P., Von Mühlen, D., Miller, E. R., Michos, E. D. & Appel, L. J. 2009. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, 124, e371-e379.
- Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P. & Hennekens, C. H. 1998. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, 97, 425-428.
- Rosenblum, J. L., Castro, V. M., Moore, C. E. & Kaplan, L. M. 2011. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults-. *The American journal of clinical nutrition*, 95, 101-108.
- Rosenthal, J. 1987. Aging and the cardiovascular system. *Gerontology*, 33, 3-8.
- Sakuragi, S., Abhayaratna, K., Gravenmaker, K. J., O'reilly, C., Srikusalanukul, W., Budge, M. M., Telford, R. D. & Abhayaratna, W. P. 2009. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children. *Hypertension*, 53, 611-616.
- Sasongko, M. B., Wang, J. J., Donaghue, K. C., Cheung, N., Benitez-Aguirre, P., Jenkins, A., Hsu, W., Lee, M.-L. & Wong, T. Y. 2010a. Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes care*, 33, 1331-1336.
- Sasongko, M. B., Wong, T. Y. & Wang, J. J. 2010b. Retinal arteriolar changes: intermediate pathways linking early life exposures to cardiovascular disease? *Microcirculation*, 17, 21-31.
- Schiffrin, E. 1995. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension*, 25, 1135-1143.
- Schiffrin, E. L. 2001. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *American journal of hypertension*, 14, 83S-89S.
- Schuh, D. S., Piccoli, Â. B., Paiani, R. L., Maciel, C. R., Pellanda, L. C. & Vilela, M. A. 2017. Ocular Signs Related to Overweight and Arterial Hypertension in Children: A Systematic Review. *The open ophthalmology journal*, 11, 273.
- Scragg, R., Jackson, R., Holdaway, I. M., Lim, T. & Beaglehole, R. 1990. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *International journal of epidemiology*, 19, 559-563.
- Seals, D. R., Desouza, C. A., Donato, A. J. & Tanaka, H. 2008. Habitual exercise and arterial aging. *Journal of applied physiology*, 105, 1323-1332.
- Shankar, A., Sabanayagam, C., Klein, B. E. & Klein, R. 2011. Retinal microvascular changes and the risk of developing obesity: population-based cohort study. *Microcirculation*, 18, 655-662.
- Stanton, A. V., Wasan, B., Cerutti, A., Ford, S., Marsh, R., Sever, P. P., Thom, S. A. & Hughes, A. D. 1995. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *Journal of hypertension*, 13, 1724-1728.

- Sugden, J., Davies, J., Witham, M., Morris, A. & Struthers, A. 2008. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic medicine*, 25, 320-325.
- Sullivan, W. F., Heng, J., Cameron, D., Lunskey, Y., Cheetham, T., Hennen, B., Bradley, E. A., Berg, J. M., Korossy, M. & Forster-Gibson, C. 2006. Consensus guidelines for primary health care of adults with developmental disabilities. *Canadian Family Physician*, 52, 1410-1418.
- Sun, C., Liew, G., Wang, J. J., Mitchell, P., Saw, S. M., Aung, T., Tai, E. S. & Wong, T. Y. 2008. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49, 1784-1790.
- Sun, C., Ponsonby, A.-L., Wong, T. Y., Brown, S. A., Kearns, L. S., Cochrane, J., Mackinnon, J. R., Ruddle, J. B., Hewitt, A. W. & Liew, G. 2009. Effect of birth parameters on retinal vascular caliber: the Twins Eye Study in Tasmania. *Hypertension*, 53, 487-493.
- Tapp, R. J., Williams, C., Witt, N., Chaturvedi, N., Evans, R., Thom, S. a. M., Hughes, A. D. & Ness, A. 2007. Impact of size at birth on the microvasculature: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics*, 120, e1225-e1228.
- Ting, W., Huan, L., Ruifeng, W., Leyuan, J., Pengcheng, L. & Peng, Z. 2017. Effect of vitamin D supplementation and outdoor time on the 25 (OH) D level in adolescents. *Journal of Hygiene Research*, 7.
- Tooke, J. E. 1995. Microvascular function in human diabetes: a physiological perspective. *Diabetes*, 44, 721-726.
- Tounian, P., Aggoun, Y., Dubern, B., Varille, V., Guy-Grand, B., Sidi, D., Girardet, J.-P. & Bonnet, D. 2001. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *The Lancet*, 358, 1400-1404.
- Trang, H. M., Cole, D., Rubin, L. A., Pierratos, A., Siu, S. & Vieth, R. 1998. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American journal of clinical nutrition*, 68, 854-858.
- Tsiaras, W. G. & Weinstock, M. A. 2011. Factors influencing vitamin D status. *Acta dermato-venereologica*, 91, 115-124.
- Venugopal, S. K., Devaraj, S. & Jialal, I. 2005. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 14, 33-37.
- Verburg, B. O., Jaddoe, V. W., Wladimiroff, J. W., Hofman, A., Witteman, J. C. & Steegers, E. A. 2008. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study. *Circulation*, 117, 649-659.
- Vimaleswaran, K. S., Berry, D. J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S., Hiraki, L. T., Cooper, J. D., Dastani, Z., Li, R. & Houston, D. K. 2013. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS medicine*, 10, e1001383.

- Vona, M., Codeluppi, G., Iannino, T., Ferrari, E., Bogousslavsky, J. & Von Segesser, L. 2009. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*, 119, 1601-1608.
- Wang, C.-H., Li, S.-H., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Dumont, A. S., Szmitko, P., Li, R.-K., Mickle, D. A. & Verma, S. 2003a. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 107, 1783-1790.
- Wang, J. J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M. D., Klein, B. E., Wong, T. Y., Burlutsky, G. & Mitchell, P. 2007. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European heart journal*, 28, 1984-1992.
- Wang, J. J., Liew, G., Wong, T. Y., Smith, W., Klein, R., Leeder, S. & Mitchell, P. 2006. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart*, 92, 1583-1587.
- Wang, J. J., Mitchell, P., Leung, H., Rochtchina, E., Wong, T. Y. & Klein, R. 2003b. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population. *Hypertension*, 42, 534-541.
- Wang, L., Manson, J. E., Song, Y. & Sesso, H. D. 2010. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Annals of internal medicine*, 152, 315-323.
- Wong, M. S., Man, R. Y. & Vanhoutte, P. M. 2010. Calcium-independent phospholipase A2 plays a key role in the endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 298, H1260-H1266.
- Wong, T. Y., Coresh, J., Klein, R., Muntner, P., Couper, D. J., Sharrett, A. R., Klein, B. E., Heiss, G., Hubbard, L. D. & Duncan, B. B. 2004a. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15, 2469-2476.
- Wong, T. Y., Islam, F. A., Klein, R., Klein, B. E., Cotch, M. F., Castro, C., Sharrett, A. R. & Shahar, E. 2006. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Investigative ophthalmology & visual science*, 47, 2341-2350.
- Wong, T. Y., Klein, R., Couper, D. J., Cooper, L. S., Shahar, E., Hubbard, L. D., Wofford, M. R. & Sharrett, A. R. 2001a. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The Lancet*, 358, 1134-1140.
- Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E., Tielsch, J. M., Hubbard, L. & Nieto, F. J. 2001b. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Survey of ophthalmology*, 46, 59-80.
- Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Duncan, B. B., Couper, D. J., Klein, B. E., Hubbard, L. D. & Nieto, F. J. 2004b. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Annals of internal medicine*, 140, 248-255.

- Wong, T. Y., Knudtson, M. D., Klein, R., Klein, B. E., Meuer, S. M. & Hubbard, L. D. 2004c. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 111, 1183-1190.
- Wong, T. Y., Shankar, A., Klein, R., Klein, B. E. & Hubbard, L. D. 2005. Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 165, 1060-1065.
- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z. & Holick, M. F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72, 690-693.
- Zebger-Gong, H., Müller, D., Diercke, M., Haffner, D., Hoher, B., Verberckmoes, S., Schmidt, S., D'haese, P. C. & Querfeld, U. 2011. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3-induced aortic calcifications in experimental uremia: up-regulation of osteoblast markers, calcium-transporting proteins and osterix. *Journal of hypertension*, 29, 339-348.