

Tinjauan Sistematis Hubungan Diabetes Mellitus dengan Keratoconus

Amatul Shafi¹, Tahir Ahmad², Karmelita Satari³

¹Klinik Pratama Itenas, Bandung, Jawa Barat

²Puskesmas Nanga Mau, Kabupaten Sintang, Kalimantan Barat

³Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Mata Cicendo, Bandung, Jawa Barat

*Correspondence: Amatul Shafi, ashafi.alfi17@gmail.com

The work is licensed under a Creative Commons Attribution License (CC BY-SA 4.0)

How to Cite:

Shafi, A., Ahmad, T., & Satari, K. (2024). Tinjauan Sistematis Hubungan Diabetes Mellitus dengan Keratoconus. *Oftalmologi: Jurnal Kesehatan Mata Indonesia*, 6(3), 110-123.

<https://doi.org/10.11594/ojkm.v6i3.76>

ABSTRAK

Pendahuluan: Keratoconus adalah ektasia kornea yang paling umum akibat multifaktorial yang masih banyak dipelajari. Diabetes mellitus menghambat keratoconus karena kondisi hiperglikemia yang menyebabkan glikosilasi dan *cross-linking* kolagen. Ada perbedaan hasil penelitian yang menunjukkan penderita keratoconus berkorelasi positif dengan diabetes mellitus.

Metode: Studi ini berupa tinjauan sistematis yang membahas topik mengikuti tahapan dan protokol yang ditetapkan oleh *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) 2020. Publikasi tahun 2014 hingga 2024 dipertimbangkan dengan memanfaatkan situs referensi online *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SagePub*. Kata kunci yang digunakan "*keratoconus*", "*corneal ectasia*", "*corneal cross-linking*", "*conical cornea*" dan "*diabetes mellitus*" juga dibantu Boolean operator. Jenis desain studi observasional dipilih, kualitas dinilai dengan skala Newcastle-Ottawa dan ditelaah kritis.

Hasil: Identifikasi dilakukan dengan memasukkan kata kunci pada database *PubMed* memunculkan 3.478 artikel, 567 artikel di *ScienceDirect*, dan terdapat 108 artikel di *SagePub*. Kami mengumpulkan total 5 penelitian yang memenuhi kriteria dan melaporkan 6 hasil yang menjelaskan keterkaitan diabetes mellitus dengan kejadian dan keparahan keratoconus.

Kesimpulan: Tidak ditemukan bukti yang cukup untuk menyatakan hubungan antara diabetes mellitus dan keratoconus, di mana masih ada kontroversi hasil dalam tinjauan ini.

Kata kunci: diabetes mellitus, ektasia kornea, *cross-linking* kornea, *cross-linking* kolagen, keratoconus.

ABSTRACT

Introduction: Keratoconus is the most common multifactorial corneal ectasia that is still extensively studied. Diabetes can inhibit the emergence and development of keratoconus due to hyperglycemia conditions associated with diabetes mellitus and can cause glycosylation and collagen cross-linking. There are differences in the results of studies that show that keratoconus patients are positively correlated with diabetes mellitus.

Methods: This study is a systematic literature review that demonstrates the chosen topic complied with the standards by adhering to the *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) 2020. Publications released between 2014 and 2024 were considered by utilizing database websites; *PubMed*, *ScienceDirect*, and *SagePub*. We used English keywords; "*keratoconus*", "*corneal ectasia*", "*corneal cross-linking*", "*conical cornea*", and "*diabetes mellitus*" and Boolean operator formula to structure the search. Observational study designs were eligible and the Newcastle-Ottawa Scale assessed the quality of the selected literature for each design and was critically appraised.

Result: Identification was conducted by engaging the keywords in the *PubMed* database, the results of our search brought up 3.478 articles, whereas the results of our search on *ScienceDirect* brought up 567 articles, and our search on *SagePub* brought up 108 articles. In the end, we compiled a total of 5 suitable papers and reported 6 results that determined the correlation between diabetes mellitus and keratoconus.

Conclusion: There is not enough evidence to state the association between diabetes mellitus and keratoconus in the current review. There are still conflicting results which support and against diabetes mellitus correlation to keratoconus.

Keywords: diabetes mellitus, ectasia cornea, corneal cross-linking, collagen cross-linking, keratoconus.

PENDAHULUAN

Cross-linking alami kolagen (*collagen cross-linking*) memberikan kekuatan mekanik yang diperlukan untuk pemeliharaan fisiologis matriks ekstraseluler pada kornea. Penuaan dan diabetes mellitus (DM) adalah proses yang keduanya terkait dengan peningkatan *cross-linking* kolagen yang mengarah pada peningkatan kekakuan kornea. Sebaliknya, keratoconus (KC) adalah penyakit penipisan kornea yang terkait dengan penurunan kekakuan mekanik yang mengarah ke ektasia kornea sentral. Penelitian menunjukkan bahwa *cross-linking* yang dimediasi oleh *reactive advanced glycation end products* (AGEs) selama DM dapat melindungi kornea dari perkembangan KC. Sementara KC ditandai dengan penipisan progresif dan penurunan kekakuan stroma kornea, DM dikaitkan dengan peningkatan rigiditas kornea.^{1,2}

Umumnya keratoconus dimulai pada dekade kedua dan ketiga kehidupan, lalu berkembang hingga dekade keempat. Baik jenis kelamin maupun semua ras terkena dampak penyakit ini. Insidensi sekitar 1 banding 2.000 pada populasi umum. Angka tertinggi sering terjadi pada mereka yang berusia 20 hingga 30 tahun dan pada orang keturunan Timur Tengah dan Asia lebih besar di Asia selatan dan Timur tengah dengan kejadian perempuan sedikit lebih besar dibandingkan laki-laki.^{3,4} Angka kejadian KC unilateral dilaporkan sekitar 14.3% sampai 41%. Di antara total 46 prosedur *Corneal cross-linking* (CXL) yang dikerjakan sejak bulan Oktober 2019 hingga Agustus 2020 di Rumah Sakit Mata Cicendo, terdapat 13 pasien dengan diagnosis keratoconus.⁵

Keratoconus dipengaruhi multifaktor seperti genetik, metabolisme, hormonal, dan lingkungan, namun etiologic sulit dipahami. Risiko berkembangnya KC telah dikaitkan dengan banyak gangguan sistemik, termasuk pada sindrom Down, penyakit jaringan ikat, penyakit autoimun, dan diabetes mellitus.^{6,7} Meskipun patofisiologi keratoconus masih belum

jelas, beberapa penelitian sebelumnya telah meneliti faktor risiko kondisi KC. Terdapat temuan yang bertentangan mengenai bagaimana DM mempengaruhi perkembangan KC dan apakah hal tersebut menurunkan atau meningkatkan risiko ektasia kornea.⁸⁻¹¹

Kornea secara alami adalah struktur viskoelastik yang harus cukup elastis untuk berkembang menjadi hemisfer asferis, tetapi cukup kaku untuk mempertahankan bentuknya dan menahan tekanan intraokular. Ada interaksi yang kompleks antara struktur viskoelastik dan kornea di mana beberapa lapisan kornea dan komposisi dalam setiap lapisan berkontribusi pada bentuk keseluruhan kornea. Hal ini melibatkan pengelompokan struktur kolagen dalam setiap lapisan, perlekatan proteoglikan dan glikosaminoglikan ke serat kolagen, dan produksi atau degradasi komponen matriks ekstraseluler.^{1,12}

Diabetes mellitus memiliki banyak efek pada kornea, termasuk keratopati, neuropati, inflamasi, perubahan fibril kolagen, dan hilangnya sel endotel. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa DM berbanding terbalik dengan risiko KC, dimana DM menunjukkan peran protektif terhadap perkembangan dan kerusakan kornea atau tingkat keparahan KC. Ini berbeda dari penelitian lain yang melaporkan hubungan positif dalam prevalensi dan keparahan antara KC dan DM atau tidak ada korelasi yang signifikan antara kedua penyakit tersebut.^{13,14}

Keratoconus dikaitkan dengan perubahan biomekanik kornea. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan perubahan ekspresi atau lokalisasi abnormal komponen matriks ekstraseluler pada KC, dengan penurunan kadar protein proteoglikan dan sintesis kolagen abnormal. Selain itu, usia telah terbukti berkorelasi terbalik dengan risiko perkembangan dan kejadian KC, menunjukkan bahwa *cross-linking* terkait usia protektif terhadap KC dan ektasia lainnya.¹⁵

Penderita DM mengalami peningkatan *cross-linking* antara fibril kolagen II-IV, yang menunjukkan adanya penguatan stroma kornea. Namun, proses ini juga terkait dengan penuaan dan keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan.¹⁶ Pasien dengan DM juga menunjukkan insufisiensi sekresi air mata kronis dan kerusakan lapisan air mata akibat penurunan ketebalan lipid air mata, kuantitas air mata, dan stabilitas air mata. Hal ini dapat mempengaruhi kebiasaan *eye rubbing* terkait KC. Studi Kesarwani et al. mengenai kerusakan lapisan air mata pada penderita DM menunjukkan tanda-tanda *keratoepitheliopathy*, kepadatan sel goblet yang rendah, metaplasia skuamosa, temuan tes pewarnaan rose bengal yang menyimpang, dan berkurangnya produksi dan stabilitas air mata.^{17,18}

Dalam tinjauan sistematis ini, kami telah merangkum bukti yang menjelaskan hubungan kondisi sistemik diabetes mellitus ini terhadap angka kejadian keratoconus dan derajat keparahan yang membahas beberapa implikasi bagi pasien keratoconus. Diabetes mellitus sendiri telah menjadi masalah kesehatan global termasuk di Indonesia yang menduduki peringkat kelima negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak. Memahami hubungan antara penyakit sistemik dan keratoconus dapat membantu menjelaskan patofisiologi penyakit KC dan mengidentifikasi faktor risiko dominan yang berkaitan, sehingga dapat menyusun langkah preventif dan target intervensi yang tepat.

METODE

Jenis penelitian ini adalah tinjauan sistematis. *Systematic Review* (SR) yaitu suatu metode tinjauan pustaka yang mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan pada suatu topik penelitian, untuk menjawab pertanyaan penelitian (*research question*) yang telah ditetapkan sebelumnya. Metode SR dilakukan secara sistematis dengan mengikuti tahapan dan protokol yang

memungkinkan proses literature review terhindar dari bias dan pemahaman yang bersifat subyektif dari para peneliti

Protokol

Penulis penelitian ini memastikan bahwa penelitian ini mematuhi standar dengan mematuhi pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) 2020.¹⁹ Hal ini dilakukan untuk menjamin keakuratan hasil penyelidikan. Publikasi tahun 2014-2024 dipertimbangkan untuk strategi pencarian ini. Hal ini dicapai dengan memanfaatkan sejumlah situs referensi online yang berbeda, termasuk *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SagePub*. Ditentukan bahwa tinjauan, tulisan yang diterbitkan sebelumnya, dan tulisan yang telah diselesaikan sebagian tidak akan disertakan.

Kriteria Kelayakan

Untuk melengkapi evaluasi literatur ini, kami melihat penelitian yang diterbitkan yang membahas hubungan diabetes mellitus dan keratoconus. Hal ini dilakukan untuk meningkatkan manajemen terapi pasien dan memberikan penjelasan keterkaitan kedua variabel. Tujuan utama makalah ini adalah untuk menunjukkan penerapan isu yang telah dicatat secara keseluruhan.

Agar memenuhi syarat untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, peneliti harus memenuhi persyaratan berikut: 1) Penelitian primer yang menjelaskan hubungan DM dan KC, karakteristik sistemik penderita KC. Baik DM tipe 1 (DMT1) dan DM Tipe 2 (DMT2) dimasukkan ke dalam pencarian dikarenakan keduanya menimbulkan kondisi hiperglikemia dan diasumsikan berkaitan dengan KC, juga dengan alasan memperluas strategi pencarian, 2) Menggunakan desain studi *Observational Study* (*Case-control*, *Cohort*, dan *Cross sectional*) yang dapat menggambarkan

hasil hubungan antar variabel, 3) Bahasa Inggris harus digunakan untuk menulis makalah. Naskah harus memenuhi kedua syarat ini agar dapat dipertimbangkan untuk diterbitkan, serta 4) Beberapa studi yang diperiksa dan diterbitkan setelah tahun 2014 namun sebelum jangka waktu yang dianggap relevan oleh tinjauan sistematis ini. Editorial, kiriman tanpa DOI, artikel review yang sudah diterbitkan, dan literatur entri yang hampir sama persis dengan makalah jurnal yang sudah dipublikasi merupakan beberapa contoh penelitian yang dieksklusi.

Strategi Pencarian

Kami menggunakan kata kunci "keratoconus", "corneal ectasia", "corneal", "crosslinking", "conical cornea" dan "diabetes mellitus" dengan mesin pencari manual pada database SagePub dan ScienceDirect, memasukkan kata-kata *MeSH term* dan *Boolean operator* di PubMed: (((("diabet"[All Fields] OR "mellitus"[All Fields] OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields])) OR "diabetes mellitus"[All Fields])) NOT "insipidus"[All Fields]) AND ("keratoconus"[MeSH Terms] OR "keratoconus"[All Fields])) OR "corne"[All Fields] OR ("dilatation, pathologic"[MeSH Terms] OR ("dilatation"[All Fields] AND "pathologic"[All Fields]) OR "pathologic dilatation"[All Fields] OR "ectasia"[All Fields] OR "ectasias"[All Fields]) OR ("conic"[All Fields] OR "conical"[All Fields] OR "conically"[All Fields] OR "conics"[All Fields]) OR ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields] OR "collagens"[All Fields] OR "collagenation"[All Fields] OR "collagene"[All Fields] OR "collageneous"[All Fields] OR "collagenic"[All Fields] OR "collagenization"[All Fields] OR "collagenized"[All Fields] OR "collagenous"[All Fields]) OR

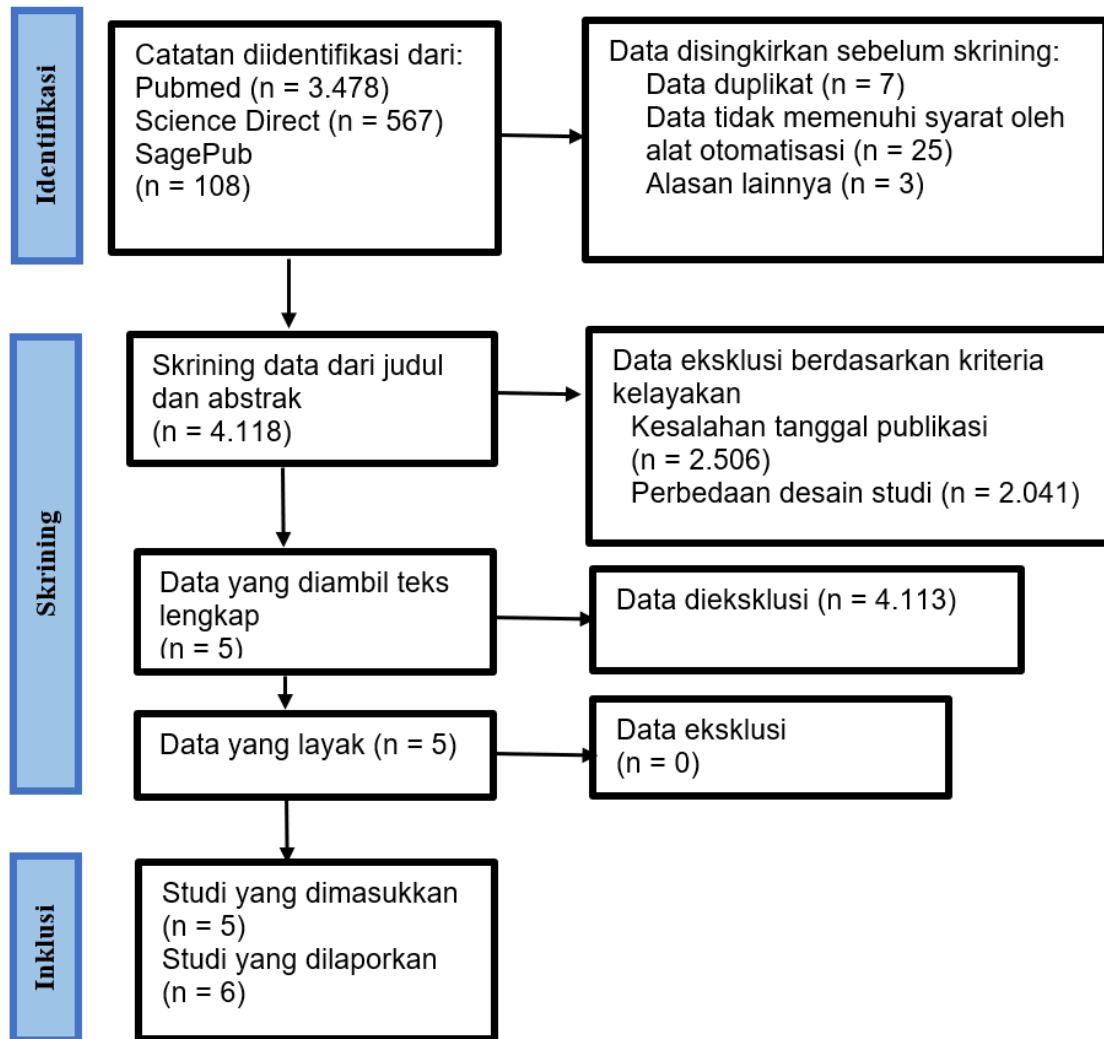
("crosslink"[All Fields] OR "crosslinkable"[All Fields] OR "crosslinked"[All Fields] OR "crosslinker"[All Fields] OR "crosslinkers"[All Fields] OR "crosslinking"[All Fields] OR "crosslinkings"[All Fields] OR "crosslinks"[All Fields])). Proses pencarian literatur dilakukan secara masif oleh satu orang penulis secara individu. Identifikasi awal menetapkan penyaring waktu dan hanya bahasa Inggris yang digunakan.

Pengambilan Data

Setelah membaca abstrak dan judul masing-masing penelitian, penulis melakukan pemeriksaan untuk menentukan apakah penelitian tersebut memenuhi kriteria inklusi atau tidak. Para penulis kemudian memutuskan penelitian mana yang ingin mereka gunakan sebagai sumber artikel mereka. Semua kiriman harus ditulis dalam bahasa Inggris dan tidak boleh ditemukan di tempat lain. Hal ini mengurangi jumlah hasil menjadi hanya hasil yang relevan dengan pencarian. Hanya makalah yang mampu memenuhi seluruh kriteria inklusi yang dipertimbangkan untuk tinjauan sistematis.

Peninjauan setiap studi yang telah layak dan telah melalui seleksi, dilakukan oleh dua orang secara independen. Setiap peninjau mengevaluasi semua artikel yang sama untuk menjawab pertanyaan penelitian dengan berpedoman pada kriteria kelayakan.

Informasi studi yang diekstraksi sesuai dengan tujuan penelitian mencakup: nama penulis, desain studi, waktu publikasi, tahun dan lokasi penelitian, tujuan penelitian, kegiatan penelitian, parameter, dan temuan yang relevan untuk tinjauan sistematis ini. Dilakukan pencatatan secara sistematis sebagaimana tertera dalam Tabel 1. Setelah ini, temuan penelitian akan dianalisis secara detail.



Gambar 1. Diagram Alur Skrining Studi PRISMA

Penilaian Kualitas dan Sintesis Data

Setiap penulis melakukan kajiannya sendiri terhadap penelitian yang dicantumkan dalam judul dan abstrak publikasi sebelum mengambil keputusan tentang publikasi mana yang akan ditelaah lebih lanjut. Langkah selanjutnya adalah mengevaluasi semua artikel yang layak untuk dimasukkan dalam tinjauan karena sesuai dengan kriteria yang ditetapkan untuk memenuhi tujuan penelitian ini. Setelah itu, kami menentukan artikel mana yang akan dimasukkan dalam tinjauan dan telah didapatkan teks lengkap.

Kemudian dilakukan telaah kritis terhadap kualitas kelima penelitian yang telah melewati proses penyaringan. Kedua penilai secara independen menelaah dan

mengisi *checklist* untuk masing-masing desain studi penelitian yang melibatkan menggunakan *Newcastle-Ottawa scales* yang terdiri dari 3 domain, *selection*, *comparability*, penetapan *outcome*. Tiap penelitian dapat diberi nilai maksimal satu bintang untuk setiap item bernomor dalam kategori *selection* dan *outcome*. Nilai maksimal dua bintang dapat diberikan untuk item *comparability*. Dengan menjawab masing-masing pertanyaan dari tiap domain, hanya penelitian yang memiliki kualitas cukup dan baik dengan skor >5 yang dilaporkan.

Sintesis data menggunakan *vote counting of direction effect*, dirangkum dalam tabel yang memuat seluruh data ekstraksi dari lima penelitian. Kesimpulan

ditarik dengan menggabungkan arah efek dan penjelasan hasil hubungan DM dan KC tiap penelitian dengan berusaha memenuhi pedoman *Synthesis without Meta-Analysis* (SWiM).²⁰ Tidak semua studi memiliki *effect estimation* (OR, RR MD) dan beberapa memiliki data *p-value*. Studi yang diinklusi juga berjumlah sedikit dengan heterogenitas dan bias yang tinggi (perbedaan populasi target tiap studi, faktor perancu), sehingga akhirnya tinjauan sistematis ini tidak dapat dilanjutkan dengan Meta-Analisis. Selain itu ditemukan studi Meta-Analisis lain yang hasilnya sesuai dengan tinjauan sistematis ini yang diterbitkan pada tahun 2021, akan tetapi dengan strategi pencarian dan parameter yang berbeda.

HASIL

Hasil pencarian yang dilakukan dari tahun 2014 dengan memasukkan kata kunci yang telah ditetapkan pada database PubMed teridentifikasi 3.478 artikel, di ScienceDirect memunculkan 567 artikel dan terdapat 108 artikel di SagePub. Data yang telah diunduh dilakukan pemilihan sebelum proses skrining. Sejumlah 7 artikel duplikat dihapus dengan *reference manager*, eksklusi 28 artikel dengan alat otomatisasi dan alasan lainnya, sehingga tersisa 4.118 artikel.

Pada tahap skrining menggunakan judul dan abstrak, mayoritas studi dieksklusi karena kesalahan tanggal publikasi atau karena perbedaan desain studi, ataupun keduanya karena hanya desain studi observasional yang diharapkan. Dengan meninjau berdasarkan kriteria kelayakan, disingkirkan artikel dengan berbagai alasan (tujuan penelitian, jenis studi, perbedaan hasil, subjek populasi tidak sesuai). Tersisa 5 studi yang diambil dan dilakukan peninjauan berdasarkan teks lengkap. Kelima studi dilakukan telaah kritis agar memenuhi kriteria kelayakan dan mampu menjawab pertanyaan penelitian. Tidak ada eksklusi data pada

tahap ini, sehingga dimasukkan 5 studi ke dalam laporan penelitian. Pada akhirnya, kami mengumpulkan total 5 makalah yang memenuhi kriteria, 3 diantaranya berasal dari PubMed, 1 diantaranya berasal dari ScienceDirect dan 1 diantaranya berasal dari SagePub.

Setelah diputuskan lima studi untuk dimasukkan, penelitian oleh Kosker et al (2014) memiliki 2 hasil sehingga terdapat total enam studi yang dilaporkan. Dari enam laporan studi yang dilaporkan, 2 studi menilai derajat keparahan KC yaitu Naderan et al (2015) dan Kosker et al (2014). Naderan, et al²³ (2015) mengelompokkan derajat KC yang berdasarkan pengukuran rata-rata keratometri (*mean K*) dan ketebalan kornea sentral (CCT). Kosker, et al⁶ (2014) hanya mengukur nilai topografis rata-rata keratometri.

Naderan, et al⁷ (2014) menunjukkan bahwa efek protektif DM yang bermakna secara statistik ditunjukkan terhadap perkembangan KC. Akan tetapi efek ini hanya terlihat pada pasien DMT2, tidak pada pasien dengan DMT 1. Studi ini menunjukkan bahwa dampak biomekanik dari *crosslinking* tercermin dalam hasil studi epidemiologi.

Woodward, et al²² (2016) menunjukkan bahwa ketika memberikan perawatan bagi individu dengan KC, dokter harus bertanya tentang pola pernapasan dan tidur dan, jika perlu, merujuk pasien untuk pemeriksaan asma atau *sleep apnea*. KC lebih jarang terjadi pada pasien DM, kemungkinan disebabkan oleh glikosilasi kornea.

Naderan, et al²³ (2015) menunjukkan pasien dengan DM memiliki derajat KC yang lebih ringan, namun pasien dengan frekuensi menggosok mata (*eye rubbing*) yang lebih tinggi, riwayat KC dalam keluarga, dan individu dengan KC yang lebih banyak dalam keluarganya, memiliki derajat KC yang lebih parah.

Tabel 1. Literatur yang dilibatkan dalam penelitian

Penulis, Tahun	Asal	Tujuan	Desain Studi	Sampel	Hasil
Moon et al, 2020²¹	Korea Selatan	Untuk menentukan kejadian keratoconus dan untuk menentukan kemungkinan hubungannya dengan penyakit sistemik umum.	Cohort study	9.312 pasien	Insiden adalah 15,1 kasus per 100.000 orang-tahun pada periode waktu yang sama. Setelah pencocokan skor kecenderungan, analisis regresi logistik yang disesuaikan menunjukkan korelasi yang signifikan antara keratoconus dan asma (OR: 1.20; 95% CI: 1.06–1.36), dermatitis atopik (OR: 1.33; 95% CI: 1.13–1.56), rinitis alergi (OR: 1,86; interval kepercayaan (CI) 95%: 1,63–2,13), dan diabetes melitus (DM) (OR: 1,35; CI 95%: 1,15–1,58).
Woodward et al, 2016²²	Amerika Serikat	Menentukan apakah ada hubungan antara penyakit sistemik umum, faktor sosiodemografi, dan KC di antara kelompok besar individu.	Cohort study	32.106 pasien	Ketika perancu diperhitungkan, kemungkinan diagnosis KC adalah 57% lebih tinggi pada orang kulit hitam dan 43% lebih tinggi pada orang Latin dibandingkan orang kulit putih. Orang Asia 39% lebih kecil kemungkinannya dibandingkan orang kulit putih untuk menerima diagnosis KC. Dibandingkan dengan individu tanpa diabetes melitus (DM), penderita DM sederhana memiliki peluang 20% lebih rendah terkena KC, sedangkan penderita DM dengan komplikasi kerusakan organ memiliki peluang 52% lebih rendah. Individu dengan penyakit pembuluh darah kolagen memiliki kemungkinan 35% lebih kecil untuk berkembangnya KC. Asma, sindrom Down, dan <i>sleep apnea</i> adalah beberapa gangguan lain yang diketahui memiliki kemungkinan lebih besar terkena KC. KC tidak berkorelasi dengan depresi, aneurisma aorta, disfungsi katup mitral, atau rinitis alergi.
Naderan et al, 2015²³	Iran	Untuk menentukan karakteristik dan faktor risiko pasien keratoconus (KC) dan kemungkinan hubungan antara karakteristik ini dan tingkat keparahan KC.	Prospective Case control	922 pasien	Penelitian ini melibatkan total 922 pasien KC dan kontrol. Ketika pasien KC pertama kali datang, usia rata-rata mereka adalah $21,03 \pm 6,17$ tahun. Gejala yang paling umum muncul adalah penglihatan kabur. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa tingkat pendidikan yang buruk, menggosok mata, mata gatal, dan KC pada kerabot merupakan prediktor independen terhadap KC. Pada 43,8% pasien, tingkat keparahan KC adalah sedang, dan pada 41%, tingkat keparahannya <i>severe</i> . Pasien KC dengan frekuensi menggosok mata lebih tinggi, riwayat keluarga KC dan memiliki anggota keluarga KC lebih banyak mengalami KC

SYSTEMATIC REVIEW

					yang lebih parah, sedangkan pasien diabetes memiliki KC yang lebih ringan.
Kosker et al, 2014⁶	Amerika Serikat	Untuk mengevaluasi hubungan antara diabetes mellitus (DM) dan keratoconus.	Retrospective randomized controlled study (Case control)	1.377 pasien	Diabetes tipe 1 terjadi pada 2 dari 1.377 (0,15%) pasien keratoconus; ini sebanding dengan 20 dari 4131 (0,49%) kontrol yang cocok ($P = 0,139$). Dibandingkan dengan kontrol yang cocok (200/4131, 4,84%), pasien dengan keratoconus memiliki frekuensi diabetes tipe 2 yang lebih besar (93/1377, 6,75%) ($P = 0,005$). Berdasarkan kelompok umur, pasien dengan keratoconus memiliki frekuensi diabetes tipe 2 yang lebih besar dibandingkan pasien tanpa keratoconus pada pasien antara 25 dan 44 tahun ($P = 0,036$) dan 45 dan 64 tahun ($P = 0,047$).
Kosker et al, 2014⁶	Amerika Serikat	Untuk mengevaluasi derajat keparahan KC pada pasien DM dan Non-DM	Cross-sectional study	300 pasien	Analisis regresi logistik multinomial, probabilitas/risiko berada dalam kelompok yang terkena keratoconus parah dibandingkan dengan kelompok yang terkena keratoconus ringan lebih tinggi pada pasien dengan DM dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita DM ($P = 0,006$; rasio peluang = 2,691; interval kepercayaan 95%, 1,330–5,445). Pada pasien dengan riwayat transplantasi kornea pada 1 mata, mata lainnya disertakan.
Naderan et al, 2014⁷	Iran	Untuk membandingkan prevalensi dan hubungan diabetes mellitus (DM) antara keratoconus (KC) dan populasi non-KC dan mengevaluasi apakah DM memiliki potensi untuk melindungi kornea terhadap pengembangan keratektasia.	Case control study	1.766 pasien	DM terdapat pada 2,2% kelompok kontrol dan 0,8% pasien KC. Efek perlindungan yang kuat dari DM terhadap KC ditunjukkan oleh analisis statistik (rasio odds = 0,350, $P = 0,001$). Pasien dengan diabetes tipe 2 (rasio odds = 0,079, $P < 0,001$) adalah satu-satunya yang mengalami dampak ini; mereka yang menderita diabetes tipe 1 (rasio odds = 3,013, $P = 0,073$) tidak.

DISKUSI

Dalam tinjauan literatur ini dilaporkan sejumlah enam studi yang menunjukkan hubungan antara diabetes dan KC yang tidak konsisten; tiga penelitian melaporkan kemungkinan risiko KC yang lebih rendah pada individu dengan DM mendukung efek protektif DM terhadap KC. Sementara laporan lainnya menunjukkan peningkatan kejadian dan derajat keparahan KC pada penderita DM.

Penyakit sistemik yang umum, sosiodemografi dan keratoconus pada pasien diabetes juga dipelajari oleh Woodward, et al²² dengan hasil bahwa pasien DM mengalami penurunan risiko keratoconus yang mungkin disebabkan oleh glikosilasi kornea.¹⁴ Naderan, et al⁷ (2014) menyimpulkan bahwa efek protektif DM yang bermakna secara statistik ditunjukkan terhadap progresivitas KC. Dan di tahun 2015, Naderan menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes memiliki derajat keratoconus (KC) yang lebih ringan, namun pasien dengan frekuensi menggosok mata (*eye rubbing*) yang lebih tinggi, riwayat KC dalam keluarga, dan individu dengan KC yang lebih banyak dalam keluarganya memiliki KC yang lebih parah.²³

Mekanisme yang mendasari perkembangan keratoconus sebagian besar masih belum diketahui. Genetik, lingkungan, hormonal, dan faktor metabolik berkontribusi pada patogenesis KC. Pasien dengan diabetes mellitus (DM) telah dilaporkan memiliki risiko lebih rendah terkena KC dengan cara *collagen crosslinking* endogen sebagai respons terhadap hiperglikemia kronis. Namun, ini tetap menjadi topik yang diperdebatkan karena penelitian lain menunjukkan adanya asosiasi positif atau tidak ada hubungan antara DM dan KC.^{5,15}

Diabetes mellitus dan keratoconus memiliki etiologi penyakit yang kompleks namun kontras. DM dan KC keduanya menimbulkan defek pada kornea,

meskipun dengan efek berlawanan pada struktur kolagen, pula karakteristik sistemik yang mendasarinya sangat berbeda. Populasi pasien DM sangat heterogen tergantung pada diagnosis (DMT1), (DMT2), atau diabetes gestasional, dengan variabilitas luas yang serupa pada populasi KC sehingga sulit untuk memastikan komponen genetik spesifik yang mana mendasarinya. DM mempengaruhi orang-orang dari segala usia, tergantung pada apakah DMT1 atau DMT2. Sebaliknya, KC umumnya didiagnosis selama masa pubertas dan sering stabil pada dekade ketiga hingga keempat kehidupan. Tingkat perkembangan KC sangat bervariasi antar individu, namun kejadiannya biasanya lebih tinggi pada pasien yang lebih muda.¹

Cross-linking alami kolagen dianggap menjadi alasan keratektasia sering berkembang paling cepat pada masa remaja atau dewasa awal tetapi cenderung stabil pada pasien setelah usia paruh baya. Sementara *cross-linking* kolagen cenderung terjadi secara alami, ada jalur lain yang berarti menyebabkan *cross-linking* kolagen prematur. Protein ekstraseluler yang terikat silang (*cross-linked*) dan terglikasi yaitu kolagen, berkontribusi terhadap penuaan dan diabetes. Kolagen tipe I, komponen organik utama stroma kornea, mengalami serangkaian modifikasi pasca translasi yang terjadi seiring bertambahnya usia seperti glikasi non-enzimatik.^{1,24}

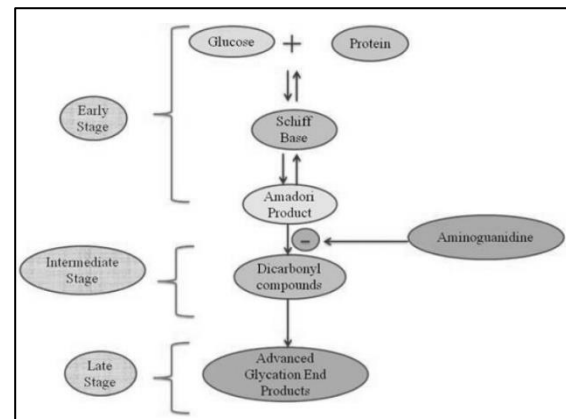
Glikasi mengacu pada reaksi yang terlihat terutama pada penderita DM yang dapat menyebabkan pembentukan ikatan tambahan antara kolagen. Subyek diabetes dengan peningkatan kadar glukosa plasma memiliki lebih banyak glikasi yang terjadi. Kondisi hiperglikemik berkepanjangan pada DM menyebabkan inisiasi dan perkembangan reaksi glikasi dengan protein dan lipid serta asam nukleat. Reaksi glikasi mengarah pada pembentukan kelompok kimia heterogen

yang dikenal sebagai *advanced glycation end products* (AGEs).^{2,25}

Glikosilasi non-enzimatik (glikasi) dikenal juga dengan reaksi Maillard, berperan penting dalam perkembangan proses fisiologi dan patofisiologi. AGEs dihasilkan ketika gugus karbonil dari gula pereduksi (glukosa, galaktosa, fruktosa, mannanosa atau ribosa yang merupakan bentuk monosakarida) bereaksi dengan gugus amino bebas, melalui serangkaian reaksi yang membentuk suatu basa Schiff, diikuti oleh penataan ulang Amadori dan modifikasi oksidatif berikutnya (glikoksidasi). Glikasi adalah salah satu mekanisme penuaan endogen yang terjadi sendirinya seiring waktu, tetapi juga secara patologis pada diabetes. Akumulasi AGEs pada ECM (kolagen dan jaringan elastik) menimbulkan *cross-linking*.²⁶⁻²⁸

Glikosilasi merupakan bentuk utama modifikasi enzimatik molekul organik pada beberapa proses biologis suatu organisme. Biosintesis *glycans* dikendalikan oleh *glycosyltransferases*, *glycosidases*, dan enzim *glycan-modifying* yang secara kolektif merakit bagian monosakarida menjadi beragam struktur. Monosakarida adalah unit struktural dasar *glycans* dan unik karena mereka dapat melekat satu sama lain, menghasilkan senyawa dengan tingkat kompleksitas struktural yang tinggi. Berbagai jalur glikosilasi pada permukaan mata, seperti yang terkait dengan biosintesis *O-glycans* tipe musin dan *N-glycans* pada protein. Kelas utama *glycans* yang ditemukan pada manusia termasuk *O-glycans*, *N-glycans*, *glycosaminoglycans*, *glycosphingolipids*, dan rantai *glycosylphosphatidylinositol* (GPI). *N-glycosylation* sangat penting untuk banyak fungsi kornea. Ekspresi gen *N-glycosylation* dan struktur *N-glycan* dapat berubah pada penyakit permukaan mata, misalnya dalam cairan air mata pasien rosacea, dan penyakit kornea degeneratif. Akhirnya, perubahan pada profil terkait-N

telah diamati pada air mata pasien diabetes mellitus.²⁸



Gambar 2. Proses Glikasi menghasilkan Advanced Glycation End-Products ²⁴

Glikosilasi merupakan bentuk utama modifikasi enzimatik molekul organik yang bertanggung jawab pada beberapa proses biologis suatu organisme. Biosintesis *glycans* dikendalikan oleh *glycosyltransferases*, *glycosidases*, dan enzim *glycan-modifying* yang secara kolektif merakit bagian monosakarida menjadi beragam struktur. Monosakarida adalah unit struktural dasar *glycans* dan unik karena mereka dapat melekat satu sama lain, menghasilkan senyawa dengan tingkat kompleksitas struktural yang tinggi. Berbagai jalur glikosilasi pada permukaan mata, seperti yang terkait dengan biosintesis *O-glycans* tipe musin dan *N-glycans* pada protein. Kelas utama *glycans* yang ditemukan pada manusia termasuk *O-glycans*, *N-glycans*, *glycosaminoglycans*, *glycosphingolipids*, dan rantai *glycosylphosphatidylinositol* (GPI). *N-glycosylation* sangat penting untuk banyak fungsi kornea. Ekspresi gen *N-glycosylation* dan struktur *N-glycan* dapat berubah pada penyakit permukaan mata, misalnya dalam cairan air mata pasien rosacea, dan penyakit kornea degeneratif. Akhirnya, perubahan pada profil terkait-N

Penelitian telah menunjukkan bahwa *cross-linking* kolagen yang dimediasi oleh AGEs selama DM dapat melindungi kornea dari perkembangan KC. DM dikaitkan dengan peningkatan AGEs yang mengarah pada *cross-linking* antar dan intramolekul dan pembentukan AGEs pada protein dengan kekuatan rentang waktu panjang, seperti kolagen, elastin dan proteoglikan heparan sulfat. Pembentukan AGEs sangat meningkat pada pasien DMT2 dibandingkan dengan pasien DMT1. Spesies AGEs diperkirakan juga terbentuk sebagai akibat dari proses penuaan. Proses ini menyebabkan matriks ekstraselular kornea kaku mengarah ke stabilisasi penyakit.^{1,4}

Karena kornea merupakan jaringan avaskular bagian luar, maka kornea sangat rentan terhadap berbagai tekanan lingkungan. Peningkatan stres oksidatif atau kerentanan kornea terhadap oksidasi telah dikaitkan dengan KC dan DM.¹⁵ Studi epidemiologis menunjukkan bahwa pasien DM memiliki peluang 20–52% lebih rendah terkena KC tergantung pada tingkat keparahan DM dibandingkan dengan pasien kontrol yang sehat.^{6,13}

Pada literatur lain, kondisi penderita diabetes secara negatif mempengaruhi terjadinya perubahan morfologi kornea. Kerapuhan epitel dan penyembuhan luka yang buruk akibat dari berkurangnya adhesi epitel ke membran basal yang mendasarinya pada diabetes, bersama dengan neuropati kornea, diperkirakan meningkatkan kerentanan terhadap erosi dan infeksi kornea persisten, serta meningkatkan risiko komplikasi pasca bedah. Karena kornea merupakan jaringan avaskular bagian luar, maka sangat rentan terhadap berbagai stres dari lingkungan. Peningkatan stres oksidatif atau kerentanan kornea terhadap oksidasi telah dikaitkan dengan KC dan DM.²⁹

Namun berkebalikan dengan ketiga literatur yang mendukung teori efek proteksi DM terhadap KC, Moon et al.²⁰

menggunakan studi kohort dengan data nasional untuk menentukan insidensi keratoconus dan untuk menentukan potensi hubungannya dengan penyakit sistemik umum diantaranya DM dan hasil penelitian ini menemukan signifikansi positif. Hasil ini sejalan dengan Kosker, et al.⁶ yang melakukan perbandingan dua sub kelompok retrospektif dan studi *cross-sectional*. Penelitian terhadap 1.377 dan 300 pasien ini menunjukkan hubungan antara DMT2 dengan KC serta kemungkinan kemunculan keratoconus. Dalam studi *case control* mereka, menunjukkan bahwa pasien KC cenderung lebih banyak menderita DMT2 dibandingkan dengan kontrol yang normal, lalu didukung dengan studi *cross-sectional* yang mengungkapkan bahwa pasien DM berisiko memiliki derajat KC yang lebih berat.

Naderan, et al (2015) menjelaskan pengelompokan derajat KC yang dikatakan sebagai sedang dan berat berdasarkan pengukuran rata-rata keratometri (*mean K*) dan ketebalan kornea sentral (CCT). Kosker, et al⁶ (2014) juga mengukur nilai topografis rata-rata keratometri untuk menentukan derajat keparahan KC. Bila dipadankan dengan kriteria umum yang ada, penilaian derajat KC pada penelitian tersebut belum memadai. Derajat keparahan KC dapat diklasifikasi dengan beberapa cara yang tersistem, yang telah lama dan paling umum digunakan dikenal skala Amsler-Krumeich, membagi derajat KC menjadi empat tingkatan didasarkan pada ketebalan kornea, pengukuran keratometrik anterior, gangguan refaksi, dan tanda klinis.³⁰ Menurut *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases* (2015), tidak ada definisi yang konsisten atau jelas tentang progresi ektasia. Sementara, klasifikasi Amsler-Krumeich tidak mampu mengatasi informasi terkini dan kemajuan teknologi. Sistem ini terbatas dalam fungsi klinisnya terhadap pencitraan modern yang

memungkinkan kita untuk mendiagnosis KC pada tahap dini daripada yang dapat dikenali dengan sistem klasifikasi ini.^{31,32}

Beberapa keterbatasan harus diperhatikan. Studi yang disertakan menunjukkan heterogenitas dalam desain penelitian, ukuran sampel, yang dapat memunculkan variabilitas dalam temuan. Selain itu, sebagian besar penelitian bersifat observasional dan dua penelitian menyajikan hasil secara naratif, sehingga membatasi kesimpulan kausal. Dominasi studi yang melaporkan hubungan positif antara DM dan KC juga dapat membiaskan kesimpulan keseluruhan.

Penelitian primer di masa depan harus memprioritaskan studi kohort prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dan kontrol definitif terhadap variabel perancu untuk menjelaskan hubungan kausal antara DM dan KC. Faktor usia onset kedua penyakit dimana usia sebagai salah satu faktor risiko KC menjadi faktor perancu. Studi primer longitudinal harus mempertimbangkan penilaian komprehensif derajat keparahan DM, kontrol glikemik, dan durasi menderita DM. Kriteria diagnostik dan penilaian progresivitas derajat keparahan KC pula harus mengikuti keseragaman standar, meskipun hal ini sulit dilaksanakan mengingat belum adanya konsensus terbaru yang aplikatif. Diperlukan observasi dalam jangka waktu setidaknya enam bulan untuk menilai perkembangan derajat KC.

Studi mekanistik yang mengeksplorasi jalur biokimia yang menghubungkan perubahan kolagen terkait DM dengan perubahan biomekanik kornea pada KC akan semakin meningkatkan pemahaman kita. Selain itu, pengambilan data untuk tinjauan sistematik yang akan datang perlu mempertimbangkan kriteria inklusi terhadap studi yang menampilkan estimasi efek agar dapat dikuantifikasi secara Meta-Analisis. Meta-Analisis yang menggabungkan penilaian kualitas yang

kuat dari studi yang disertakan dapat memberikan wawasan yang lebih jelas tentang kekuatan dan konsistensi asosiasi DM dan KC di berbagai populasi dan studi.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, tidak ditemukan bukti yang cukup untuk menyatakan hubungan antara diabetes mellitus dan keratoconus dimana terdapat kontroversi dalam tinjauan kali ini. Namun, penelitian prospektif jangka panjang dengan kriteria inklusi yang tajam dan parameter standar diperlukan untuk melihat potensi pengaruh antara diabetes mellitus terhadap keratoconus. Tinjauan sistematik ini tidak dapat dilanjutkan menjadi Meta-Analisis karena perbedaan hasil penelitian yang menunjukkan hubungan antara diabetes mellitus dan keratoconus, jumlah dan data penelitian yang diinklusi kurang memadai untuk perhitungan statistik Meta-Analisis.

DAFTAR PUSTAKA

1. McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Mechanisms of collagen crosslinking in diabetes and keratoconus. *Cells* [Internet]. 2019; 8(10):1239. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells8101239>
2. Unni P, Lee HJ. Systemic Associations with Keratoconus. *Life* (Basel) [Internet]. 2023 Jun;13(6):1363. Available from: <https://doi.org/10.3390/life13061363>
3. Santodomingo Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye* [Internet]. 2022 Jun;45(3):101559. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101559>
4. Haryono AA, Satari K, Sirait SN, Musa IR. Progresivitas Dan Tatalaksana Keratokonus Setelah Satu Tahun Tindakan Corneal Cross-Linking. 2021. Available from: *Jurnal Oftalmologi*, Vol. 3, No. 1 DOI:10.11594/ojkmi.v3i1.11
5. Ramdhani FR, Satari K. Karakteristik Pasien Corneal Cross-Linking di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo. 2021. *Jurnal Oftalmologi*, Vol. 3, No. 3 DOI 10.11594/ojkmi.v3i3.23
6. Ates KM, Estes AJ, Liu Y. Potential underlying genetic associations between keratoconus and diabetes mellitus. *Adv Ophthalmol Pract Res* [Internet]. 2021 Nov; 1(1):100005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570550>

7. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci* [Internet]. 2020 Sep 15, [cited 2024 May 1];15(6):25–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320633/>
8. Kosker M, Suri K, Hammersmith KM, Nassef AH, Nagra PK, Rapuano CJ. Another look at the association between diabetes and keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2014 Aug, [cited 2024 Apr 21];33(8):774–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915014/>
9. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, ahlevani R, Rajabi MT. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea* [Internet]. 2014 Dec, [cited 2024 Apr 21];33(12):1271–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343697/>
10. Tur VM, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2017 Nov-Dec, cited 2024 Jun 3];62(6):770–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688894/>
11. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond)* [Internet]. 2014 Feb, [cited 2024 May 28];28(2):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357835/>
12. Claessens LJ, Godefröoij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br Journal Ophthalmol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 May 1];106(10):1350–1354. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9510397/>
13. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. A nationwide population-based study of social demographic factors, associated diseases and mortality of keratoconus patients in Denmark from 1977 to 2015. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2019 Aug [cited 2024 May 1];97(5):497–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426693/>
14. Whelchel AE, McKay TB, Priyadarsini S, Rowsey T, Karamichos D. Association between Diabetes and Keratoconus: A Retrospective Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1, [cited 2024 Apr 21];9(1):13808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551458/>
15. Kling S & Hafezi F. Corneal biomechanics – a review. *Ophthalmic Physiol Opt* [Internet]. 2017 Jan, [cited 2024 May 3];27(3):240–252. Available from: <https://doi.org/10.1111/opo.12345>
16. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. A review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking. *Front Bioeng Biotech* [Internet]. 2019 Mar, [cited 2024 May 4];7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00066>
17. Zhang X, Zhao L, Deng S, Sun X, Wang N. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics. *J Ophthalmol* [Internet]. 2016 Apr, [cited 2024 May 22];1. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/8201053>
18. Kesarwani D, Rizvi SWA, Khan AA, Khan AA, Vasenwala SM, Siddiqui Z. Tear film and ocular surface dysfunction in diabetes mellitus in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Apr 1, [cited 2024 May 25];65(4):301–304. Available from: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_939_15
19. Matthew J Page, Joanne E McKenzie, Patrick M Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C Hoffmann, Cynthia D Mulrow, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar, [cited 2024 May 22];372:n71. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
20. Mhairi Campbell, Joanne E McKenzie, Amanda Sowden, Srinivasa Vittal Katikireddi, Sue E Brennan, Simon Ellis, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ* [Internet]. 2020 Jan, [cited 2024 May 23];368:l6890. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>
21. Moon JY, Lee J, Park YH, Park EC, Lee SH. Incidence of Keratoconus and Its Association with Systemic Comorbid Conditions: A Nationwide Cohort Study from South Korea. *J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Apr 21];1. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/3493614>
22. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus. *Ophthalmol* [Internet]. 2016 Mar, [cited 2024 Apr 21];123(3):457–465.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.035>
23. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye* [Internet]. 2015 Jun, [cited 2024 Apr 21];38(3):199–205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.01.008>
24. Singh Varun Parkash, Bali Anjana, Singh Nirmal, Jaggi Amteshwar Singh. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014 Feb, [cited 2024 May 5];18(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
25. Khalid Mariyam, Petroianu Georg, Adem Abdu. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules* [Internet]. 2022 Apr, [cited 2024 May 22];12(4):542. Available from: <https://doi.org/10.3390/biom12040542>
26. H Younus, S Anwar. Prevention of non-enzymatic glycosylation (glycation): Implication in the treatment of diabetic complication. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. 2016 Apr, [cited 2024 May 24];10(2):261–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103908/>
27. Chan Sik Kim, Sok Park, Junghyun Kim. The Role Of Glycation In The Pathogenesis Of Aging And Its Prevention Through Herbal Products And Physical Exercise. *J Exerc Nutr Biochem* [Internet]. 2017 Sep 30, [cited 2024 May 23];21(3):55–61. Available from: <https://doi.org/10.20463/jenb.2017.0027>
28. Rodriguez Benavente MC, Argüeso P. Glycosylation pathways at the ocular

- surface. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2018 Apr 17, [cited 2024 Jun1];46(2):343-350. Available from: <https://doi.org/10.1042/BST20170408>
29. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2016 Jan 12, [cited 2024 Apr 21];23(1):27-47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>
 30. Estrada AV, Díez PS, and Alió JL. Keratoconus grading and its therapeutic implications. In: Alió, J. (eds) *Keratoconus. Essentials in Ophthalmology*. Springer, Cham. In: *Keratoconus recent advances in diagnosis and treatment*. 2016 Dec 29. P. 177-184.
 31. Gomes José A P, Tan Donald, Rapuano Christopher J, Belin Michael W, Ambrósio Renato Jr, Guell José L, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea* [Internet]. 2015 Apr, [cited 2024 May 22];34(4):359-369. Available from: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000408>
 32. Belin Michael W, Kundu Gairik, Shetty Naren, Gupta Krati, Mullick Ritika, Thakur Prashansa. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*[Internet]. 2020 Dec, [cited 2024 May 22];68(12):2831-2834. Available from: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2078_20