

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, A.R., Hajirezaei, M., Hofius, D., Sonnewald, U. and Voll, L.M., 2007. Specific roles of alpha- and gamma-tocopherol in abiotic stress responses of transgenic tobacco. *Plant Physiology*, 143(4), pp. 1720–1738. doi:10.1104/pp.106.094771.
- Agnesa, O.S., Waluyo, J., and Prihatin, J., 2014. Aktivitas Hipoglikemik Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Universitas Jember.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M.R., Jamshidi, S.H, Farhangi, A., Verdi, A.A., et al., 2007. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian journal of clinical biochemistry* : IJCB, 22(2), 60–64. doi:10.1007/BF02913315.
- Anil, Rajendran., 2012. Routine Histotechniques, Staining and Notes on Immunohistochemistry. Elsevier India P Ltd.
- Astuti, Y. and Dewi, L.L.R., 2007. Pengaruh Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah. *Mutiara Medika*, Edisi Khusus Vol. 7 No.1, pp.01-06.
- Balcombe, J.P., Barnard, N.D., and Sandusky, C., 2004. Laboratory routines cause animal stress. *Contemporary topics in laboratory animal science*, 43(6), 42–51.
- Baptista, S., Paniagua, P. and Tavares, A., 2010. Antioxidants in the Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy – A Review, *Journal of Diabetes & Metabolism*, 1(3), pp. 1–10. doi:10.4172/2155-6156.1000111.
- Black, H. S., Boehm, F., Edge, R., and Truscott, T.G., 2020. The Benefits and Risks of Certain Dietary Carotenoids that Exhibit both Anti- and Pro-Oxidative Mechanisms-A Comprehensive Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(3), 264. doi:10.3390/antiox9030264.
- Chiew, Y., Tan, S., Ahmad, B., Khor, S. E., and Abdul Kadir, K., 2021. Tocotrienol-rich vitamin E from palm oil (Tocovid) and its effects in diabetes and diabetic retinopathy: a pilot phase II clinical trial. *Asian Journal of Ophthalmology*, 17(4), 375-399. doi:10.35119/asjoo.v17i4.698
- Chous, A.P., Richer, S.P., Gerson, J.D., and Kowluru, R.A., 2016. The Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS). *The British journal of ophthalmology*, 100(2), 227–234. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306534
- deOliveira, B.F., Costa, D.C., Nogueira-Machado, J.A. and Chaves, M.M., 2013. β -Carotene, α -tocopherol and ascorbic acid: differential profile of antioxidant, inflammatory status and regulation of gene expression in human mononuclear cells of diabetic donors. *Diabetes Metab Res Rev*, 29: 636-645. doi:10.1002/dmrr.2439

- Domènech, E.B. and Marfany, G., 2020. The relevance of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal dystrophies, *Antioxidants*, 9(4), pp. 1–22. doi:10.3390/antiox9040347.
- Galli, F., Vigna, L., Tinelli, C., Caiazza, A., Racca, V. and Passoni, A., 2022. Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease, *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(5). doi: 10.3390/antiox11050989.
- Garcia-Medina, J.J., Rubio-Velazquez, E., Foulquie-Moreno, E., Casaroli-Marano, R.P., Pinazo-Duran, M.D., Zanon-Moreno, V., et al., 2020. Update on the Effects of Antioxidants on Diabetic Retinopathy: In Vitro Experiments, Animal Studies and Clinical Trials. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(6), 561. doi:10.3390/antiox9060561.
- Ho, J.I., Ng, E.Y., Chiew, Y., Koay, Y.Y., Chuar, P.F., Phang, S.C., et al., 2022. The effects of vitamin E on non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: Are they sustainable with 12 months of therapy. *SAGE open medicine*, 10, 20503121221095324. doi:10.1177/20503121221095324.
- Fathalipour, M., Fathalipour, H., Safa, O., Nowrouzi-Sohrabi, P., Mirkhani, H., Hassanipour, S., 2020. The Therapeutic Role of Carotenoids in Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* Jul 3;13:2347-2358. doi: 10.2147/DMSO.S255783.
- Febriyanti, R., 2011. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Merah (Pandanus Conoideus) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Diabetik." *Jurnal Peternakan UIN Sultan Syarif Kasim*, vol. 8, no. 1, 1 Feb. 2011, doi:10.24014/jupet.v8i1.204.
- Feenstra, D.J., Yego, E.C., and Mohr, S., 2013. Modes of Retinal Cell Death in Diabetic Retinopathy. *Journal of clinical & experimental ophthalmology*, 4(5), 298. doi:10.4172/2155-9570.1000298.
- Handayani, M.D.N., Soekarno, P.A., and Wanandi, S.I., 2013. Red fruit oil supplementation fails to prevent oxidative stress in rats. *Universa Medicina*, 32(2), 86–91. doi:10.18051/UnivMed.2013.v32.86-91.
- Ibrahim, B.M.M, Salama, A.A.A, Abdallah, H.M.I and Jaleel, G.A.A., 2018. Comparative study of the effects of diltiazem versus alpha tocopherol on retinal degeneration in rabbits. *Int J Pharmacognosy*; 5(3): 158-66. doi link: doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(3).158-66.
- Ichsan, A.M., Bukhari, A., Lallo, S., Miskad, U.A., Dzuhry, A.A., Islam, I. C., et al., 2022. Effect of retinol and α -tocopherol supplementation on photoreceptor and retinal ganglion cell apoptosis in diabetic rats model. *International journal of retina and vitreous*, 8(1), 40. doi:10.1186/s40942-022-00392-2
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., and Akinloye, O. A., 2017. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental

- studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 53(6), 365–374. doi:10.1016/j.medici.2018.02.001
- Kalariya, N.M., Ramana, K.V., Srivastava, S.K., and van Kuijk, F.J., 2008. Carotenoid derived aldehydes-induced oxidative stress causes apoptotic cell death in human retinal pigment epithelial cells. *Experimental eye research*, 86(1), 70–80. doi:10.1016/j.exer.2007.09.010
- Khairani, A.C., Wijayanti, T., and Widodo, G.P., 2023. Antihyperglycemic Activity of Red Fruit Oil (*Pandanus conoideus* Lam) on Improving Kidney Function in STZ- NA-Induced Nephropathy Rats. *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, 10(2), 173–183. doi:10.20473/jfiki.v10i22023.173-183.
- Kowluru, R.A., and Koppolu, P., 2002. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy. *Free radical research*, 36(9), 993–999. doi:10.1080/1071576021000006572.
- Kowluru, R.A., Koppolu, P., Chakrabarti, S., and Chen, S. 2003. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free radical research*, 37(11), 1169–1180. doi:10.1080/10715760310001604189.
- Latama, F., 2022. *Hubungan antara ekspresi caspase 3 dan VEGF terhadap densitas ganglion dan densitas fotoreseptor pada lapisan retina tikus diabetes*. Makassar: FKUH.
- Lechner, J., O'Leary, O.E. and Stitt, A.W., 2017. The pathology associated with diabetic retinopathy, *Vision Research*, 139, pp. 7–14. doi: 10.1016/j.visres.2017.04.003.
- Lee, C.T., Gayton, E.L., Beulens, J.W., Flanagan, D.W., and Adler, A.I. 2010. Micronutrients and diabetic retinopathy a systematic review. *Ophthalmology*, 117(1), 71–78. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.040.
- Liu, Z., Jiang, H., Townsend, J. H., and Wang, J., 2020. Improved conjunctival microcirculation in diabetic retinopathy patients with MTHFR polymorphisms after Ocufofin™ Administration. *Microvascular research*, 132, 104066. doi:10.1016/j.mvr.2020.104066.
- Mohammad, A., Jafar, N. and Ahmed, R., 2021. Systematic review and meta-analyses of vitamin E (alpha-tocopherol) supplementation and blood lipid parameters in patients with diabetes mellitus, *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(4), p. 102158. doi:10.1016/j.dsx.2021.05.031.
- Milluzzo, A., Barchitta, M., Maugeri, A., Magnano San Lio, R., Favara, G., Mazzone, M. G., Sciacca, L., & Agodi, A. (2022). Do Nutrients and Nutraceuticals Play a Role in Diabetic Retinopathy? A Systematic Review. *Nutrients*, 14(20), 4430. <https://doi.org/10.3390/nu14204430>

- Murtiningrum, M., Sarungallo, Z.L. and Mawikere, N.L. (2011) 'The exploration and diversity of red fruit (*Pandanus conoideus* L.) from Papua based on its physical characteristics and chemical composition', *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 13(3), pp. 124–129. doi: 10.13057/biodiv/d130304.
- Nazarian-Samani, Z., Sewell, R. D. E., Lorigooini, Z., & Rafieian-Kopaei, M. (2018). Medicinal Plants with Multiple Effects on Diabetes Mellitus and Its Complications: a Systematic Review. *Current diabetes reports*, 18(10), 72. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1042-0>
- Ng, S. (2020) 'Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, pp. 9961–9974.
- Oshitari T. (2023). Neurovascular Cell Death and Therapeutic Strategies for Diabetic Retinopathy. *International journal of molecular sciences*, 24(16), 12919. <https://doi.org/10.3390/ijms241612919>
- Pramanik, S., Banerjee, K., & Mondal, L. K. (2022). The Amelioration of Detrimental Biochemical Anomalies by Supplementing B, C, and E Vitamins in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus May Reduce the Rate of Development of Diabetic Retinopathy. *Journal of diabetes research*, 2022, 3886710. <https://doi.org/10.1155/2022/3886710>
- Rasmussen, H. M., & Johnson, E. J. (2013). Nutrients for the aging eye. *Clinical interventions in aging*, 8, 741–748. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45399>
- Rotinsulu, Ingrid & Pangkahila, Wimpie & Budhiarta, A.A.. (2019). Combination treatment of metformin and red fruit (*Pandanus conoideus* L.) extract increased pancreatic β cell density but had no effect toward fasting blood glucose and glycated albumin levels in diabetic male wistar rats (*Rattus norvegicus*). *IJAAM (Indonesian Journal of Anti-Aging Medicine)*. 3. 38. 10.36675/ijaam.v3i2.45.
- Ruamviboonsuk, V., & Grzybowski, A., 2022. The Roles of Vitamins in Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, 11(21), 6490. <https://doi.org/10.3390/jcm11216490>
- Sadikan, M. Z., Nasir, N. A. A., Agarwal, R., & Ismail, N. M., 2020. Protective Effect of Palm Oil-Derived Tocotrienol-Rich Fraction Against Retinal Neurodegenerative Changes in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetic Retinopathy. *Biomolecules*, 10(4), 556. <https://doi.org/10.3390/biom10040556>
- Sadikan, M. Z., Nasir, N. A. A., Iezhitsa, I., & Agarwal, R., 2022. Antioxidant and anti-apoptotic effects of tocotrienol-rich fraction against streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 153, 113533. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113533>

- Sasongko, M.B., Widyaputri, F., Agni, A.N., Wardhana, F.S., Hikmah, I., Adisasmita, A., Soeatmadji, D.W. and Lestari, Y.D. (2017) 'Prevalence of Diabetic Retinopathy and Blindness in Indonesian Adults With Type 2 Diabetes', *American Journal of Ophthalmology*, 181, pp. 79–87. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.019.
- Satriyanto, B., Widjanarko, S.B. and Yunianta., 2012. 'Heat Stability of Red Fruit Extract Color as Potential Source of Natural Pigments', *Jurnal Teknologi Pertanian*, 13(3), pp. 157–168.
- Shukla UV, Tripathy K., 2024. Diabetic Retinopathy. [Updated 2023 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
- Sirait, M.S., Warsiki, E. and Setyaningsih, D., 2021. 'Potential of red fruit oil (Pandanus conoideus Lam.) as an antioxidant active packaging: A review', *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 749(1). doi: 10.1088/1755-1315/749/1/012008.
- Slaoui, M., and Fiette, L., 2011. Histopathology procedures: from tissue sampling to histopathological evaluation. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 691, 69–82. doi:10.1007/978-1-60761-849-2_4.
- Soewondo, P., Ferrario, A. and Tahapary, D.L., 2013. 'Challenges in diabetes management in Indonesia: a literature review', *Global Health Action*, 6(1), pp. 1–17.
- Tabatabaei-Malazy, O., Ardeshirlarijani, E., Namazi, N., Nikfar, S., Jalili, R. B., and Larijani, B., 2019. Dietary antioxidative supplements and diabetic retinopathy; a systematic review. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 18(2), 705–716. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00434-x>
- Vashist, P., Singh, S., Gupta, N. and Saxena, R., 2011. 'Role of early screening for diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus: An overview', *Indian Journal of Community Medicine*, 36(4), pp. 247–252. doi: 10.4103/0970-0218.91324.
- Wuryastuty, Hastari, and R. Wasito. 2007. "Cytotoxicity Study of Red Fruit Extract (Pandanus Conoideus Lam) as Anti-Goitrogenic Herbal Medicine in Sprague Dawley Rats." *Indonesian Journal of Veterinary Science*, vol. 32, no. 1, 2014. Astuti, Y. and Dewi, L.L.R., 2007. Pengaruh Ekstrak Buah Merah (Pandanus conoideus L.) terhadap Kadar Glukosa Darah. *Mutiara Medika*, Edisi Khusus Vol. 7 No.1, pp. 01-06.
- Xiong, R., Yuan, Y., Zhu, Z., Wu, Y., Ha, J., Han, X., et al., 2022. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, 238, 141–156. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.005>.
- Yeh PT, Huang HW, Yang CM, Yang WS, Yang CH. 2016. Astaxanthin Inhibits Expression of Retinal Oxidative Stress and Inflammatory

Mediators in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. PLoS One. 2016 Jan 14;11(1):e0146438. doi: 10.1371/journal.pone.0146438. PMID: 26765843; PMCID: PMC4713224.

Yülek, F., Or, M., Ozoğul, C., Isik, A.F., Arı, N., Štefek, M., Bauer, V., et al, 2007. Effects of stobadine and vitamin E in diabetes-induced retinal abnormalities: involvement of oxidative stress. *Archives of medical research*, 38 5, 503-11 .

Zhao, Y., Chen, Y., and Yan, N., 2024. The role of natural products in diabetic retinopathy. *Biomedicines*, 12(6), 1138. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061138>

LAMPIRAN 1. Rangkuman hasil studi mengenai peran antioksidan terhadap retinopati diabetik

No	Penulis	Subyek Penelitian	Bentuk dan Pemberian	Durasi pemberian	Hasil Studi	Dugaan Mekanisme
1	Xiong <i>et al.</i>	1056 partisipan RD dibandingkan 920 kontrol pada 34 studi	Pengukuran kadar serum vitamin A,C,D, dan E	-	Defisiensi Vitamin E memiliki hubungan dengan risiko RD dengan nilai <i>pooled WMD</i> sebesar -3,03 (95% CI: -4,24 ke -1,82). Defisiensi Vitamin C dan D juga berhubungan dengan risiko RD dengan nilai <i>pooled WMD</i> masing-masing sebesar -11,01 (95% CI: -19,35 ke -2,67) dan -3,06 (95% CI: -5,15 ke -0,96).	Selain melalui efek antioksidan, juga melalui penghambatan aktivasi jalur PKC yang diinduksi oleh hiperglikemia. Selain itu juga menurunkan produksi VEGF dan molekul ICAM-1.
2	Ruamviboonsuk & Grzybowski.	4 studi asosiasi antara serum vitamin E dan RD 3 studi asosiasi antara asupan vitamin E dan RD	-	-	3 studi menunjukkan bahwa serum vitamin E signifikan lebih rendah pada pasien dengan RD dibanding pasien tanpa RD. Namun, 1 studi menunjukkan tidak ada perbedaan kadar serum vitamin E yang signifikan pada pasien	Melalui efek antioksidannya dapat menekan angiogenesis dan menurunkan stress oksidatif.

					<p>RD dibanding tanpa RD.</p> <p>Tidak ditemukan asosiasi antara asupan vitamin E dan RD pada 2 studi kohort. Selain itu, tidak ada pengaruh asupan vitamin E terhadap perubahan lesi pendarahan retina maupun DME selama 12 bulan terapi pada studi RCT.</p>	
3	Milluzzo <i>et al.</i>	41 studi (27 observasional dan 14 studi intervensi) nutrasetikal yang pada umumnya melibatkan pasien DM tipe 2	<p>Pada studi observasional dilakukan pemeriksaan kadar serum vitamin</p> <p>Pada studi intervensi, diberikan secara oral</p>	Pada studi intervensi, berada pada rentang 3 bulan-3 tahun	<p>Studi observasi yang melibatkan vitamin E pada umumnya tidak menemukan hubungan yang signifikan antara kadar serum vitamin E dengan RD. Kecuali satu studi yang menemukan asupan vitamin E sedikit menurunkan risiko RD (OR 0,97, p=0,036).</p> <p>Pada studi intervensi,</p>	<p>Melalui efek antioksidannya dapat menurunkan kadar <i>malondialdehyde</i> (MDA) serum, zat radikal bebas, penebalan macula sentral.</p> <p>Selain itu dapat meningkatkan aliran darah retina melalui sifat dari vitamin E yang disimpan di kompartemen retina</p>

					4 RCT menunjukkan manfaat dari suplementasi vitamin E dosis tinggi dalam meningkatkan aliran darah retina, menurunkan zat radikal bebas, dan mengurangi ketebalan macula sentral yang dapat menghambat progresi NPDR	yang kaya akan lemak sehingga menormalisasi pensinyalan diasilgliserol/protein kinase.
4	Tabatabaei-Malazy <i>et al.</i>	14 studi observasional dan 7 RCT yang melibatkan 256.259 partisipan yang mayoritas DMT2 berusia 20-80 tahun	Pada studi observasional dilakukan pemeriksaan kadar serum vitamin Pada studi intervensi, diberikan secara oral dengan kombinasi vitamin C dan E	Pada studi RCT, berada pada rentang 3 bulan-18 bulan	6 Studi observasi yang melibatkan vitamin E pada umumnya menunjukkan kadar serum vitamin E signifikan lebih rendah pada pasien RD. Vitamin E berkorelasi positif dengan biomarker progresivitas RD, seperti MDA ($r=0,77$), allantoin ($r=0,33$), SOD ($r=0,44$), dan GPx ($r=0,34$). Pada studi intervensi, 3 RCT menunjukkan	Bersama kombinasi vitamin C, efek protektif vitamin E melalui mekanisme berikut: <ul style="list-style-type: none"> - Menjadi <i>scavenger</i> zat radikal bebas - Menurunkan produksi ROS - Supresi peroksidasi lipid (atau pembentukan MDA) - Mengurangi adesi leukosit pada pembuluh darah retina

					<p>suplementasi vitamin E kombinasi dengan vitamin C bermanfaat bagi RD. 1 studi RCT menunjukkan vitamin C kombinasi vitamin E tidak memberikan efek pada BCVA, TIO, dan ketebalan RNFL. Adapun pada 1 studi penggunaan vitamin E tunggal (300 mg untuk 3 bulan) terbukti menurunkan kadar serum MDA secara signifikan sehingga memperbaiki kondisi PDR yang dialami.</p>	
5	Lee <i>et al.</i>	15 studi observasional yang melibatkan total 4.094 pasien yang terdiagnosis RD	Pengukuran kadar serum vitamin E	-	<p>Tidak ada hubungan antara vitamin E dan retinopati diabetik pada studi berbasis populasi (OR, 1.3; 95% CI, 0.8 –2.2). Namun studi berbasis rumah sakit, dan studi cross-sectional menunjukkan hasil yang</p>	Tidak dijelaskan

					bertentangan. Satu studi menunjukkan kadar vitamin E yang lebih tinggi pada pasien dengan RD dibandingkan mereka yang tidak memiliki retinopati, sedangkan 2 studi menunjukkan tidak ada perbedaan kadar vitamin E antara pasien diabetes dengan atau tanpa retinopati.	
6	Chiew <i>et al.</i>	43 Pasien terdiagnosis RD yang dibagi menjadi 21 di kelompok intervensi dan 22 di kelompok plasebo	Kelompok intervensi mendapatkan Tocovid (Tocotrienol-rich vitamin E) 200 mg 2x sehari peroral	8 minggu	Terdapat penurunan yang signifikan dalam perdarahan retina di mata kanan, AST, dan ALT pada kelompok intervensi (semua nilai $p < 0,05$). Tidak ada perubahan signifikan pada tingkat DR, biomarker serum, HbA1c, tekanan darah, profil ginjal, dan profil lipid yang diamati (semua nilai $p > 0,05$). Kedua kelompok tidak	Sebagai antioksidan, meningkatkan efek retinoprotektif, serta menghambat angiogenesis

					memiliki perbedaan bermakna dalam tingkat perbaikan maupun perburukan progresivitas RD (Semua nilai $p > 0,05$).	
7	Ng <i>et al.</i>	40 pasien terdiagnosis NPDR yang dibagi menjadi 19 di kelompok intervensi dan 21 di kelompok plasebo	Kelompok intervensi mendapatkan Tocovid Suprabio TM (mixed Tocotrienol-alfa tokoferol) 200 mg 2x sehari peroral	12 minggu	Pada awal studi didapatkan korelasi negatif yang signifikan antara kadar vitamin E serum dan ukuran perdarahan mikro retina ($p < 0,001$) dan DME ($p < 0,05$). Perubahan lesi retina kurang teramati pada minggu 12. Namun, penilaian ulang pada minggu 36 teramati penurunan yang signifikan sebesar 31,2% pada ukuran microhaemorrhages retina dan DME pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p < 0,05$).	<ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan aliran darah retina. - Efek antioksidan dan antitrombosisnya menghambat terbentuknya mikrotrombus pada pembuluh darah retina sehingga mencegah mikrohemoragik retina dan DME.
8	Pramanik <i>et</i>	360 pasien DMT2	Multivitamin	5 tahun	Pada kelompok yang	Eliminasi inhibisi

	<i>al.</i>	yang dibagi menjadi 185 di kelompok yang mendapatkan suplemen vitamin dan 175 di kelompok yang hanya mendapat obat antihiperlipidemia oral	yang mengandung vitamin B thiamine mononitrat 10 mg, riboflavin 10 ng, nikotinamida 45 mg, piridoksamin HCl 3 mg, kalsium pantotenat 50 mg, sianokobalamin 15 mcg, asam askorbat 500 mg, dan α -tokoferol 400 mg. Obat diberikan secara oral		mendapatkan suplementasi multivitamin, laju perkembangan RD lebih lambat dibandingkan kelompok yang hanya mendapatkan obat antihiperlipidemia yang ditandai dengan berkurangnya mediator biokimia abnormal seperti spesies oksigen reaktif (ROS), malondialdehid (MDA), AGE, dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF).	glikolisis dan siklus TCA sehingga menurunkan tingkat peroksidasi lipid dan akumulasi radikal bebas. Selain itu, vitamin B,C, dan E dapat mengurangi terbentuknya sel darah merah abnormal yang diinduksi oleh stress oksidatif.
9	Ho <i>et al.</i>	55 partisipan yang dibagi menjadi 22 pada kelompok intervensi dan 23 pada kelompok plasebo	Kelompok intervensi mendapatkan Tocovid (Tocotrienol-rich vitamin	12 bulan	Kelompok plasebo mengalami peningkatan yang signifikan sebesar 23,42% pada perdarahan mikro	Menurunkan kadar VEGF sehingga mengurangi proses angiogenesis di retina

			E) 200 mg 2x sehari peroral		retina ($p < 0,05$), tetapi kelompok Tocovid tidak mengalami perubahan yang signifikan. Selain itu, kelompok Tocovid menunjukkan penurunan yang signifikan 48,38% di area edema makula diabetik selama periode 12 bulan ($p < 0,05$), tetapi kelompok plasebo tidak memiliki perubahan hasil yang signifikan. Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar VEGF serum saat membandingkan antara kedua kelompok.	
10	Liu <i>et al.</i>	8 pasien RD ringan dan polimorfisme metilene tetrahydro folat reduktase (MTHFR)	Ocufolin™ 1 kapsul/hari/s arapan di minggu ke 1; 2 kapsul/hari/s	6 bulan	Mikrosirkulasi konjungtiva diukur sebagai velositas dan densitas pembuluh darah meningkat secara signifikan pada	Sifat antioksidan dari vitamin E disamping manfaat lainnya dari kandungan Ocufolin™

			<p>arapan di minggu ke 2; 3 kapsul/hari/s arapan di minggu ke 3-18. Ocufofin merupakan suplemen makanan yang mengandung L-methylfolate 900 µg, vitamin C, 33.3 mg, cholecalciferol 1500 IU, vitamin E (tocopherols) 7.5 IU, vitamin B1 (thiamine HCl) 1.5 mg, vitamin B2 (riboflavin) 10 mg, vitamin B6 (pyridoxal 5'-</p>		<p>4 bulan dan 6 bulan, dibandingkan dengan baseline. Perubahan diameter pembuluh darah berkorelasi positif dengan perubahan Va, Q, dan VD.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

			phosphate) 3 mg, vitamin B12 (methylcobalamin) 500 µg, pantothenic acid (calcium-D-pantothenate) 5 mg, zinc (zinc oxide) 26.6 mg, selenium 20 µg, copper 0.667 µg, n-acetyl cysteine 180 mg, lutein 3.35 mg, and zeaxanthin 700 µg.			
11	Sadikan <i>et al.</i>	88 tikus <i>Sprague-Dawley</i> yang dibagi menjadi 3 kelompok: kelompok N non-diabetes, kelompok DV	Kelompok DT diberikan TRF per oral gavage dengan dosis 100 g/kgBB sekali sehari	12 minggu	Ketebalan retina dan jumlah sel lebih rendah pada DV dan DT dibandingkan dengan N. Jumlah sel TUNEL-positif yang lebih rendah diamati	Menurunkan tingkat stress oksidatif retina sehingga berdampak pada berkurangnya sel retina yang mengalami apoptosis dan morfologi retina yang tetap

		diabetes diterapi vehikulum, dan kelompok DT diabetes diterapi <i>tochotrienol-rich factor</i> (TRF)	Kelompok N dan DV diberikan minyak zaitun sekali sehari		pada DT dibandingkan dengan DV (1,48 kali lipat, $p < 0,001$) yang berkorelasi dengan ekspresi caspase-3 retina (2,31 kali lipat, $p < 0,001$). Stres oksidatif retina pada DT lebih rendah daripada DV seperti yang ditunjukkan oleh glutathione tereduksi yang lebih tinggi (2,10 kali lipat, $p < 0,05$), superoksida dismutase (1,12 kali lipat, $p < 0,05$) dan katalase (1,40 kali lipat, $p < 0,001$), dan malondialdehida lebih rendah (2,54 kali lipat, $p < 0,001$).	terjaga.
12	Sadikan <i>et al.</i>	122 tikus <i>Sprague-Dawley</i> yang dibagi merata menjadi 6 kelompok: nondiabetes vehikulum oral (NO), nondiabetes	Kelompok DTO diberikan TRF per oral gavage dengan dosis 100 g/kgBB sekali sehari.	12 minggu	RLT dan RCC pada lapisan sel ganglion berkurang pada semua kelompok diabetes dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,01$). Namun, pada akhir	Efek retinoprotektif melalui peningkatan RLT dan RCC mungkin didapatkan akibat kemampuan TRF untuk menurunkan kadar gula darah serta sifat antioksidannya. Selain

		vehikulum topikal (NE), diabetes vehikulum oral (DVO), diabetes vehikulum topikal (DVE), diabetes TRF oral (DTO), dan diabetes TRF topikal (DTE).	Kelompok DTE diberikan TRF mikroemulsi sekali sehari. Kelompok lainnya diberikan hanya vehikulum minyak zaitun, baik oral atau topikal		periode percobaan, tikus yang diobati dengan TRF oral menunjukkan RLT yang jauh lebih besar dibandingkan dengan tikus yang diobati dengan TRF topikal. Pengamatan serupa juga diamati pada tingkat apoptosis sel retina dan ekspresi VEGF.	itu, TRF memiliki efek anti-apoptosis sehingga daapt menangkal apoptosis sel neuronal akibat eksitoksisitas glutamate.
13	Ibrahim <i>et al.</i>	30 kelinci <i>Giza putih</i> yang dibagi menjadi 5 kelompok: normal, control positif, kelompok diltiazem, kelompok vitamin E, dan kelompok kombinasi diltiazem-vitamin E	Kelompok diltiazem mendapatkan diltiazem suspensi oral 15 mg/kgBB sekali sehari Kelompok vitamin E mendapatkan alpha-tokoferol	3 minggu	Kelompok vitamin E α tokoferol dan kelompok kombinasi menunjukkan peningkatan % perubahan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal dan kelompok diltiazem (36,06% vs 2,62% dan 0,67%).	Mencegah iskemia retina dengan melancanrkan aliran darah retina, serta sifat antioksidannya sehingga memberikan efek retinoprotektif melalui menghambat terbentuknya oksidasi radikal bebas yang diakibatkan <i>polyunsaturated fatty acids</i> PUFA) dan LDL

			<p>dosis 2-mg/kgBB/hari per oral</p> <p>Kelompok kombinasi mendapatkan gabungan kedua perlakuan di atas</p>		<p>Kadar R-GSH lebih tinggi secara bermakna pada kelompok yang diberi perlakuan Diltiazem dibandingkan kelompok yang diberi vitamin E α tokoferol dan kombinasi Diltiazem + vitamin E α tokoferol, sedangkan kadar MDA lebih sedikit dan kadar NO lebih tinggi dibandingkan kelompok yang diberi perlakuan kombinasi dari Diltiazem + vitamin E α tokoferol.</p>	<p>pada membrane sel.</p>
15	<i>Ichsan et al.</i>	<p>40 tikus jantan <i>Wistar</i> yang diinduksi menjadi diabetes dengan injeksi aloksan monohidrat. Kemudian dibagi menjadi 8 kelompok, masing-masing berisi 5 tikus</p>	<p>Retinol 900 mcg/hari untuk kelompok 3 dan 6 A-tocopherol 15 mg/hari diberikan kepada kelompok 4 dan 7.</p>	<p>1 minggu sebelum induksi diabetes dan 1 minggu setelah induksi diabetes</p>	<p>Pada kelompok perlakuan, kepadatan sel fotoreseptor dan RGC tertinggi dan terendah diidentifikasi pada tikus diabetes yang diberi α-tokoferol (kelompok 7) dan retinol (kelompok 3). Ekspresi caspase-3 dan -7 menunjukkan</p>	<p>Mencegah apoptosis dari sel fotoreseptor dan RGC (retinoprotektif).</p>

			Kombinasi keduanya diberikan pada kelompok 5 dan 8.		bahwa kelompok yang diberi α -tokoferol (kelompok 7) memiliki nilai terendah.	
16	Yülek <i>et al.</i>	60 tikus jantan galur <i>Wistar-Albino</i> yang diinduksi menjadi diabetes dengan injeksi STZ atau tetap dibiarkan normal dibagi menjadi 6 kelompok secara merata	Vitamin E (α -dl-tocopherol acetate) 400-500 IU/kg/hari yang dijadikan suspense serta diberikan introoral gavage sebanyak 24,7 mg/kgBB/hari Kelompok placebo mendapatkan oral gavage ST-dipalmitate (ST)	8 bulan, dimulai 10 hari setelah induksi diabetes/ve hikulum	Peningkatan <i>retinal capillary basement membrane thickness</i> (RCBMT) sebesar 37,99% diamati pada tikus setelah durasi diabetes 8 bulan. Peningkatan RCBMT sebesar 12,34% pada tikus diabetes yang diberi ST dan 23,07% pada tikus diabetes yang diobati dengan vitE. Pada tikus diabetes diobati dengan kombinasi antioksidan, hanya peningkatan 4,38% yang diamati di RCBMT. Kelebihan imunoreaktivitas VEGF dan peningkatan aktivitas MDA dan AR	Sifat retinoprotektif serta antioksidan dengan melawan aktivitas lipid peroksidase

					yang ditentukan pada retina diabetik secara signifikan dilemahkan oleh terapi antioksidan tunggal. Meskipun dengan pemberian antioksidan terjadi penurunan kadar glukosa darah, HbA1c, fruktosamin dan trigliserida pada tikus diabetes, kontrol glisemik yang buruk dipertahankan pada semua kelompok eksperimen selama masa pengobatan. Kombinasi antioksidan menyebabkan perbaikan yang hampir sempurna pada MDA retina dan RCBMT pada tikus diabetes	
16	Kowluru <i>et al.</i>	Tikus <i>Sprague Dawley</i> jantan yang diacak untuk masuk ke kelompok normal atau diabetes.	Multipel antioksidan per oral dengan kandungan ascorbic	2 bulan, 8 bulan, atau 14 bulan	Pemberian antioksidan untuk tikus untuk selama durasi diabetes menghambat aktivasi NF-kB dan peningkatan stres	Menghambat jalur pensinyalan NF-kB dan peningkatan stres oksidatif, NO, dan pembentukan nitrotirosin. Efek ini

		Induksi diabetes dilakukan dengan injeksi aloksan monohidrat	acid, 1 g/kg; Trolox 500 mg/kg; dl a-tocopherol acetate, 250 mg/kg; N-acetyl cysteine, 200 mg/kg; b-carotene, 45 mg/kg; dan selenium, 0.1 mg/kg of diet		oksidatif, NO, dan pembentukan nitrotirosin tanpa perbaikan keparahan hiperglikemia. Pada studi <i>in vitro</i> juga ditunjukkan bahwa hiperglikemia mengaktifkan NF-kB dan meningkatkan NO dan peroksida lipid baik sel endotel retina dan perisits yang bisa dihambat oleh antioksidan.	tidak memberikan dampak terhadap kadar gula darah.
17	Kowluru <i>et al.</i>	Tikus <i>Sprague Dawley</i> jantan yang diacak untuk masuk ke kelompok normal atau diabetes. Induksi diabetes dilakukan dengan injeksi aloksan monohidrat	Multipel antioksidan per oral dengan kandungan ascorbic acid, 1 g/kg; Trolox 500 mg/kg; dl a-tocopherol acetate, 250 mg/kg; N-acetyl cysteine, 200 mg/kg; b-	2 bulan atau 14 bulan	Caspase-3 diaktifkan di retina tikus pada usia 14 bulan diabetes (P < 0,05 vs normal), tetapi tidak pada 2 bulan diabetes, dan administrasi antioksidan untuk seluruh durasi menghambat aktivasi ini. Studi <i>in vitro</i> menggunakan isolat sel kapiler retina diinkubasi dalam	Antioksidan dengan cara menghambat Caspase-3

			carotene, 45 mg/kg; dan selenium, 0.1 mg/kg of diet		medium glukosa 25 mM, aktivitas caspase-3 meningkat sebesar 50% dibandingkan dengan sel diinkubasi dalam 5 mM glukosa dan antioksidan atau inhibitor caspase-3 menghambat peningkatan ini.	
--	--	--	---	--	--	--

Lampiran 2. Penelitian terkait peran ekstrak buah merah pada tikus model diabetik

No	Penulis	Subyek Penelitian	Bentuk dan Pemberian	Durasi pemberian	Hasil Studi	Dugaan Mekanisme
1	Febriyanti R.	20 tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi aloksan 140 mg/kgbb/i.p, diberi minyak buah merah	Minyak buah merah diberi secara Oral dengan dosis 4 g/kgbb/ekor/hari dan 17 g/ kgbb/ekor/hari	21 hari	Ekstrak buah merah dapat menurunkan kadar GDS tikus pada dosis 4 g/kgbb/ekor/hari dan 17 g/ kgbb/ekor/hari	Zat aktif tokoferol, karoten, betakaroten serta askorbat menghambat kerja enzim alfa-glukosidase dalam menurunkan kadar glukosa darah.
2	Khairani AC.	30 tikus Wistar jantan, usia 8 minggu, BB 150-200 g, diinduksi STZ 45 mg/kgBB/i.p diberi minyak buah merah	Minyak buah merah diberi secara Oral dengan dosis 1.35 mg/ kgbb/ekor/hari, 2.7 mg/kgbb/ekor/hari, 5.4 mg/ kgbb/ekor/hari	45 hari	Ekstrak buah merah dapat menurunkan kadar gula darah, level kreatin, microalbumin dan memperbaiki kerusakan ginjal tikus pada dosis 5.4 mg/ kgbb/ekor/hari	Melalui efek antioksidan yakni flavonoid dan karotenoid
3	Astuti Y. et al	11 tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>), usia 4 bulan, BB 310-370 g, diinduksi alloxan 120 mg/kgBB diberi minyak buah merah	Minyak buah merah diberi secara Oral dengan dosis 30mL/ekor/hari, 45mL/ekor/hari	24 hari	Ekstrak buah merah dapat menurunkan kadar gula darah tikus diabetik pada dosis 45mL	Efek tokoferol, vitamin C, kalsium, inhibitor alfa-glukosidase yang terkandung pada ekstrak buah merah menurunkan kadar glukosa darah
4	Rotinsulu I. et al	36 tikus Wistar jantan, usia 2-3 bulan, BB 180-200 g, diinduksi STZ	Minyak buah merah diberi secara oral dan dikombinasikan dengan metformin, masing-masing 0.87 mL/200g tikus/hari	21 hari	Ekstrak buah merah secara signifikan menurunkan densitas sel beta pancreas namun gagal menurunkan gula darah puasa tikus	Efek beta karoten melindungi organ pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas

Lampiran 3. Hasil uji *post hoc* LSD

Dependent Variable	LSD	(I) Grup Perlakuan	(J) Grup Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Densitas Fotoreseptor		A	B	215,0333 [*]	49,09951	,000	113,6969	316,3697
			C	65,45000	49,09951	,195	-35,8864	166,7864
			D	182,9333 [*]	49,09951	,001	81,5969	284,2697
			E	183,6866 [*]	51,49600	,002	77,4041	289,9692
		B	A	-215,0333 [*]	49,09951	,000	-316,3697	113,6969
			C	-149,5833 [*]	49,09951	,006	-250,9197	48,2469
			D	-32,10000	49,09951	,519	-133,4364	69,2364
			E	-31,34667	51,49600	,548	-137,6292	74,9359
		C	A	-65,45000	49,09951	,195	-166,7864	35,8864
			B	149,5833 [*]	49,09951	,006	48,2469	250,9197
			D	117,4833 [*]	49,09951	,025	16,1469	218,8197
			E	118,2366 [*]	51,49600	,031	11,9541	224,5192
		D	A	-182,9333 [*]	49,09951	,001	-284,2697	81,5969
			B	32,10000	49,09951	,519	-69,2364	133,4364
			C	-117,4833 [*]	49,09951	,025	-218,8197	16,1469
			E	,75333	51,49600	,988	-105,5292	107,0359
		E	A	-183,6866 [*]	51,49600	,002	-289,9692	77,4041
			B	31,34667	51,49600	,548	-74,9359	137,6292

			C	- 118,236 67*	51,49 600	,031	- 224,51 92	- 11,9541		
			D	-,75333	51,49 600	,988	- 107,03 59	105,529 2		
Densitas Sel Ganglion	LSD	A	B	9,56667 *	2,081 17	,000	5,2713	13,8620		
			C	4,03333	2,081 17	,064	-,2620	8,3287		
			D	7,90000 *	2,081 17	,001	3,6047	12,1953		
			E	8,92667 *	2,182 75	,000	4,4217	13,4316		
			B	A	- 9,56667 *	2,081 17	,000	- 13,862 0	-5,2713	
				C	- 5,53333 *	2,081 17	,014	-9,8287	-1,2380	
				D	- 1,66667	2,081 17	,431	-5,9620	2,6287	
				E	-,64000	2,182 75	,772	-5,1450	3,8650	
				C	A	- 4,03333	2,081 17	,064	-8,3287	,2620
				B	5,53333 *	2,081 17	,014	1,2380	9,8287	
				D	3,86667	2,081 17	,075	-,4287	8,1620	
				E	4,89333 *	2,182 75	,034	,3884	9,3983	
				D	A	- 7,90000 *	2,081 17	,001	- 12,195 3	-3,6047
				B	1,66667	2,081 17	,431	-2,6287	5,9620	
				C	- 3,86667	2,081 17	,075	-8,1620	,4287	
				E	1,02667	2,182 75	,642	-3,4783	5,5316	
				E	A	- 8,92667 *	2,182 75	,000	- 13,431 6	-4,4217
				B	,64000	2,182 75	,772	-3,8650	5,1450	
				C	- 4,89333 *	2,182 75	,034	-9,3983	-,3884	
				D	- 1,02667	2,182 75	,642	-5,5316	3,4783	
Ekspresi Cas3 Ganglion	LSD	A	B	- 22,8333 3*	3,584 04	,000	- 30,230 4	- 15,4362		

	C	- 14,0000 0*	3,584 04	,001	- 21,397 1	-6,6029
	D	- 14,8333 3*	3,584 04	,000	- 22,230 4	-7,4362
	E	- 18,1000 0*	3,758 98	,000	- 25,858 1	- 10,3419
B	A	22,8333 3*	3,584 04	,000	15,436 2	30,2304
	C	8,83333 *	3,584 04	,021	1,4362	16,2304
	D	8,00000 *	3,584 04	,035	,6029	15,3971
	E	4,73333	3,758 98	,220	-3,0248	12,4915
C	A	14,0000 0*	3,584 04	,001	6,6029	21,3971
	B	- 8,83333 *	3,584 04	,021	- 16,230 4	-1,4362
	D	-,83333	3,584 04	,818	-8,2304	6,5638
	E	- 4,10000	3,758 98	,286	- 11,858 1	3,6581
D	A	14,8333 3*	3,584 04	,000	7,4362	22,2304
	B	- 8,00000 *	3,584 04	,035	- 15,397 1	-,6029
	C	,83333	3,584 04	,818	-6,5638	8,2304
	E	- 3,26667	3,758 98	,393	- 11,024 8	4,4915
E	A	18,1000 0*	3,758 98	,000	10,341 9	25,8581
	B	- 4,73333	3,758 98	,220	- 12,491 5	3,0248
	C	4,10000	3,758 98	,286	-3,6581	11,8581
	D	3,26667	3,758 98	,393	-4,4915	11,0248

Lampiran 4. Hasil uji *post hoc* Mann Whitney

Caspase 3 Fotoreseptor across Grup Perlakuan

Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj. Sig. ^a
A-C	-4.500	4.336	-1.038	.299	1.000
A-D	-6.750	4.336	-1.557	.120	1.000
A-E	-8.550	4.548	-1.880	.060	.601
A-B	-14.250	4.336	-3.286	.001	.010
C-D	-2.250	4.336	-.519	.604	1.000
C-E	-4.050	4.548	-.891	.373	1.000
C-B	9.750	4.336	2.248	.025	.245
D-E	-1.800	4.548	-.396	.692	1.000
D-B	7.500	4.336	1.730	.084	.837
E-B	5.700	4.548	1.253	.210	1.000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same.

Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .05.

a. Significance values have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests.

Lampiran 5. Izin etik penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.





Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 92/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2024

Tanggal: 20 Februari 2024

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH24010068	No Sponsor	
Peneliti Utama	dr. Susan Waterina Salle	Sponsor	
Judul Peneliti	Efek Ekstrak Buah Merah (Pandan conoideus Lamk.) Terhadap Densitas dan Apoptosis Sel Fotoreseptor dan Sel Ganglion Retina pada Tikus Model Diabetik		
No Versi Protokol	1	Tanggal Versi	1 Februari 2024
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	Laboratorium Hewan dan Lab PA Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 20 Februari 2024 sampai 20 Februari 2025	Frekuensi review lanjutan
Ketua KEP Universitas Hasanuddin	Nama Prof. dr. Muh Nasrum Massi, PhD, SpMK, Subsp. Bakt(K)	Tanda tangan 	
Sekretaris KEP Universitas Hasanuddin	Nama dr. Firdaus Hamid, PhD, SpMK(K)	Tanda tangan 	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan