

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan timbulnya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin atau peningkatan resistensi insulin seluler terhadap insulin. Hiperglikemia kronik dan gangguan metabolik DM lainnya akan menyebabkan kerusakan jaringan dan organ, seperti mata, ginjal, saraf, dan sistem vaskular.<sup>1,2</sup>

Berbagai penelitian prevalensi DM di seluruh dunia menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan prevalensi DM yang dihubungkan dengan pertambahan populasi, peningkatan usia harapan hidup, urbanisasi, dan peningkatan prevalensi obesitas. Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF), didapatkan bahwa pada tahun 2015 terdapat 415 juta penderita DM berusia 20-79 tahun di seluruh dunia, dan diprediksi akan meningkat menjadi 642 juta pada tahun 2040. Menurut hasil survey IDF diperkirakan jumlah penderita DM di Indonesia sekitar 9,1 juta orang dan Indonesia merupakan negara menempati urutan ke 7 dengan penderita DM terbanyak setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Mexico.<sup>3,4</sup>

Retinopati diabetika (RD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi pada mata penderita DM. *The Royal College of Ophthalmologists* mendefinisikan retinopati diabetika sebagai suatu penyakit pada pembuluh darah mikro retina yang bersifat kronik progresif yang dapat mengancam penglihatan, dan dikaitkan dengan hiperglikemi kronis serta kondisi-kondisi lain yang berhubungan dengan diabetes melitus seperti hipertensi. Berdasarkan ada atau tidaknya neovaskularisasi retina, retinopati diabetika dapat diklasifikasikan secara klinis menjadi *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR). *Non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) atau juga dikenal sebagai *background retinopathy* terjadi akibat perubahan mikrovaskular intra-retinal seperti perubahan permeabilitas pembuluh darah retina dan sumbatan pada kapiler dan pembuluh darah yang lebih besar. *Proliferative diabetic retinopathy* (PDR) ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru

yang abnormal. Pembuluh darah baru tersebut bersifat rapuh yang nantinya akan mudah ruptur sehingga akan mengancam fungsi penglihatan.<sup>5-7</sup>

Retinopati diabetika merupakan penyebab kebutaan nomor satu di negara maju. Prevalensi retinopati diabetika tidak sama pada tiap negara. Di Amerika, angka kebutaan akibat DM mencapai 12 %. *The DiabCare Asia* mengemukakan dari 1785 pasien di Indonesia yang menderita DM, terdapat 42 % pasien yang menderita RD.<sup>4,8</sup>

Berdasarkan penelitian Yang *et al* (2015) didapatkan prevalensi DM tipe 2 dengan RD di Asia yaitu PDR sebesar 6% dan NPDR sebesar 27%. Nowak dan Grzybowski (2018) mendapatkan prevalensi *mild* NPDR sebesar 10,4%, *moderate* NPDR sebesar 9,09%, *severe* NPDR sebesar 1,3%, dan PDR sebesar 1,8%.<sup>9,10</sup>

Beberapa faktor yang diketahui berhubungan dengan perkembangan derajat berat retinopati diabetika, antara lain lamanya menderita DM, keadaan hiperglikemia yang kronis, dislipidemia, hipertensi sistemik, kehamilan, dan radikal bebas. Penelitian terbaru ditemukan salah satu faktor resiko yang memperberat dari RD adalah rendahnya kadar serum *25-hydroxyvitamin D* (25(OH)D). Serum 25(OH)D merupakan vitamin D pro-hormon yang diukur untuk menilai status vitamin D. Beberapa studi melaporkan terdapat hubungan terbalik antara kadar vitamin D dan tingkat keparahan RD. Hubungan dari polimorfisme gen reseptor vitamin D (VDR) dengan RD juga telah diteliti pada DM tipe 2. Studi populasi Cina memperlihatkan hubungan antara VDR gen polimorfisme dan onset dari DM.<sup>11,12</sup>

Hiperinsulinemia dan hiperglikemia dapat menambah produksi dari radikal bebas dan menginduksi stress oksidatif. Terdapat bukti bahwa stress oksidatif berperan penting dalam resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, dan banyak komplikasi diabetes seperti, kerusakan makro dan mikrovaskular. Beberapa penelitian eksperimental memperlihatkan bahwa vitamin D mungkin memiliki sifat antioksidan dengan cara memodifikasi beberapa enzim antioksidan.<sup>13,14</sup>

Vitamin D merupakan salah satu pengontrol inflamasi sistemik, stress oksidatif dan fungsi respirasi mitokondria, dan proses penuaan pada manusia. Vitamin D juga merupakan antioksidan yang poten memfasilitasi keseimbangan

mitokondria, menghindari stress oksidatif yang terkait oksidasi protein, peroksidasi lipid, dan kerusakan DNA.<sup>13, 15</sup>

Peranan vitamin D dalam patogenesis dari retinopati diabetika diduga melalui efeknya pada sistem imun dan angiogenesis. Vitamin D memberikan efek antiinflamasi dengan mengurangi proliferasi dari limfosit, *natural killer cells*, dan beberapa sitokin proinflamasi. Telah diteliti bahwa metabolik aktivasi dari vitamin D, kalsitriol merupakan inhibitor yang poten untuk neovaskularisasi pada tikus percobaan retinopati iskemik yang diinduksi-oksigen. Pada percobaan ini dijelaskan hubungan antara insufisiensi vitamin D dan RD.<sup>16</sup>

Vitamin D adalah vitamin yang larut lemak dan berfungsi selain untuk pertahanan homeostasis normal dari kalsium dan posfor juga sebagai anti-proliferatif, anti-angiogenik, antioksidan dan proses apoptosis pada seluruh tubuh manusia termasuk mata. Vitamin D dapat disintesis secara endogen di dalam tubuh di bawah pengaruh ultraviolet dari sinar matahari. Namun, banyak orang tidak cukup terkena sinar matahari karena lingkungan, budaya, dan faktor geografis, atau ketakutan akan terkena kanker kulit.<sup>14, 17</sup>

Bentuk aktif dari vitamin D melalui VDR spesifik, VDR diekspresikan secara luas pada jaringan dan organ tubuh manusia, termasuk retina. Vitamin D sebagai anti-proliferatif in vivo berperan pada fisiologi endotel dalam menginhibisi pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah.<sup>17</sup>

Kekurangan vitamin D terbaru ini diduga sebagai kontributor dalam terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada DM berdasarkan studi primer pada kultur sel dan binatang percobaan maupun studi in vivo pada manusia. Mekanisme potensialnya adalah inflamasi kronik, disfungsi endotel, disfungsi sel  $\beta$  pankreas, dan resistensi insulin perifer.<sup>18</sup>

Kekurangan vitamin D dan diabetes melitus merupakan dua kondisi yang sering terjadi dan lazim terjadi pada semua usia, ras, letak geografis, dan kondisi sosioekonomi. Peranan dan mekanisme vitamin D mempengaruhi kadar gula darah masih belum jelas. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah vitamin D mengatur sintesis insulin dan sekresi sel  $\beta$  pankreas, meningkatkan ambilan dari perifer dan glukosa hepar dan menghambat inflamasi. Peran vitamin D dalam metabolisme glukosa diketahui karena adanya VDR spesifik dan ekspresi dari enzim  $1-\alpha$ -

hydroxylase dalam sel  $\beta$  pankreas. Salah satu reseptor vitamin D terdapat pada mata. Vitamin D *receptor-related genotype* dihubungkan dengan retinopati diabetika pada subjek penderita DM tipe 1 dan tipe 2. Peranannya pada mata mirip dengan peranan vitamin D yang diketahui dalam metabolisme tulang dan kalsium, dan juga memiliki peran dalam resistensi insulin dan fungsi kekebalan tubuh, dan memiliki efek antiinflamasi, anti-angiogenik, dan anti-fibrotik. Pada studi preklinik, vitamin D topikal menghambat angiogenesis retina dan kornea serta tekanan intraokular.<sup>19, 20</sup>

Menurut penelitian Aksoy *et al* (2000) mengenai hubungan kadar serum 1,25 *Dihydroxy* vitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), 25 *Hydroxy* vitamin D (25(OH)D) dan Parahormon pada retinopati diabetika, didapatkan konsentrasi rata – rata 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pada pasien DM lebih tinggi dibandingkan non DM (57,3±21,44 vs 89,4±18,01 pmol/L, p<0,001), konsentrasi rata-rata 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> berkurang seiring dengan keparahan RD (NPDR 63,4 ± 17,26 pmol/L, PDR 43,1± 19,45 pmol/L). Mereka menemukan bahwa terdapat hubungan terbalik antara keparahan retinopati diabetika dengan konsentrasi serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> merupakan bentuk aktif dari vitamin D yang dikonversi di ginjal dan dibutuhkan untuk melepaskan insulin normal, tetapi mekanismenya belum jelas. Didapatkan bahwa konsentrasi serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ditemukan rendah pada *proliferatif diabetic retinopathy* (PDR) dan paling tinggi pada pasien diabetes tanpa retinopati diabetika. Konsentrasi serum 25(OH)D juga didapatkan tinggi pada subjek tanpa diabetes melitus dibandingkan subjek dengan diabetes melitus. Tidak terdapat perbedaan signifikan konsentrasi 25(OH)D diantara kelompok retinopati diabetika.<sup>21</sup>

Berdasarkan penelitian Ren Zhigang *et al* (2012) menemukan bahwa 1,25-*dihydroxy* vitamin D<sub>3</sub> dapat memberikan efek penghambatan pada retinopati diabetika dengan menghambat ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) pada jaringan retina tikus percobaan retinopati diabetika. Didapatkan ekspresi VEGF pada kelompok kontrol (21,87 ± 6,84 x10<sup>3</sup>/mm<sup>2</sup>) dibandingkan dengan kelompok DM (54,88± 17,08 x10<sup>3</sup>/mm<sup>2</sup>) dan kelompok 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (41,39±13,28 x10<sup>3</sup>/mm<sup>2</sup>) signifikan meningkat (p<0,005), namun ekspresi VEGF dari kelompok 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> signifikan menurun dibandingkan dengan kelompok diabetes. Ekspresi TGF-β1

pada kelompok kontrol ( $2,92 \pm 0,94 \times 10^3/\text{mm}^2$ ) dibandingkan dengan kelompok diabetes ( $40,88 \pm 9,53 \times 10^3/\text{mm}^2$ ) dan kelompok  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ( $22,59 \pm 4,179,53 \times 10^3/\text{mm}^2$ ) signifikan meningkat ( $P < 0,005$ ), namun ekspresi TGF- $\beta$ 1 dari kelompok  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok DM ( $P < 0,005$ ). Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  mempunyai efek protektif terhadap retinopati diabetika tikus percobaan diabetes, mekanisme yang mungkin terjadi adalah penghambatan terhadap ekspresi VEGF dan TGF- $\beta$ 1 pada jaringan retina.<sup>22</sup>

Menurut WageaAllaBalla *et al* (2019) yang meneliti tentang defisiensi vitamin D pada pasien DM tipe 2 dengan dan tanpa RD, menemukan bahwa defisiensi vitamin D mempercepat faktor untuk perkembangan RD pada pasien DM tipe 2. Didapatkan kadar plasma vitamin D signifikan lebih rendah pada tanpa RD ( $20,40 \pm 11,12 \text{ ng/ml}$ ) dan RD ( $11,12 \pm 6,45 \text{ ng/ml}$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol (kelompok normal) ( $33,10 \pm 4,428 \text{ ng/ml}$ ).<sup>23</sup>

Penelitian mengenai pengaruh penurunan kadar serum vitamin D terhadap derajat retinopati diabetika belum banyak yang meneliti, oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana perbandingan kadar serum vitamin D pada pasien *Nonproliferative Diabetic Retinopathy* dengan *Proliferative Diabetic Retinopathy*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Retinopati Diabetika merupakan salah satu komplikasi utama pada pasien DM yang juga merupakan salah satu penyebab kebutaan utama pada usia produktif di negara – negara berkembang. Studi terbaru menunjukkan salah satu faktor yang dapat memperberat terjadinya retinopati diabetika adalah kurangnya vitamin D dalam tubuh. Dalam beberapa studi menyatakan bahwa terdapat hubungan terbalik antara kadar serum vitamin D dengan derajat keparahan retinopati diabetika. Peranan vitamin D dalam retinopati diabetika berkaitan sebagai immunomodulator, antiinflamasi dan antiangiogenesis sehingga dengan kadar vitamin D yang cukup dapat memperlambat terjadinya keparahan retinopati diabetika.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana kadar serum vitamin D pada pasien NPDR?
2. Bagaimana kadar serum vitamin D pada pasien PDR?

3. Bagaimana perbedaan kadar serum vitamin D pada pasien tanpa retinopati diabetika, NPDR dan, PDR?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbandingan kadar serum vitamin D pada pasien NPDR dan PDR.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar serum vitamin D pada pasien NPDR.
2. Mengetahui kadar serum vitamin D pada pasien PDR.
3. Mengetahui perbandingan kadar serum vitamin D pada NPDR, PDR, dan tanpa RD.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bidang Pendidikan**

Penelitian ini berguna untuk menambah pemahaman lebih lanjut mengenai peranan penurunan kadar serum vitamin D sebagai salah satu faktor resiko terjadinya RD.

#### **1.4.2 Bidang Klinik**

Dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian vitamin D pada pasien DM untuk mencegah keparahan retinopati diabetika.

#### **1.4.3 Bidang Masyarakat**

Edukasi bagi masyarakat mengenai faktor – faktor yang dapat memperberat terjadinya retinopati diabetika, salah satu nya kadar serum vitamin D yang rendah.