

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi hiperglikemia yang terjadi terus menerus pada DM akibat tidak mendapatkan penanganan yang adekuat, dapat menyebabkan komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular. Salah satu komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi adalah retinopati diabetik. Retinopati diabetik merupakan salah satu penyebab tersering kebutaan pada orang dewasa di seluruh dunia.<sup>1,2,3</sup>

Populasi global DM di dunia diperkirakan mencapai 463 juta di tahun 2019 dan 700 juta pada tahun 2045. Pada tahun 2019, *International Diabetes Federation* (IDF) menempatkan Indonesia sebagai negara peringkat ke-6 dalam jumlah penderita DM yang mencapai 10.3 juta. Adanya peningkatan prevalensi DM sejalan dengan peningkatan prevalensi retinopati diabetik di seluruh dunia. Sepertiga dari populasi individu dengan DM diperkirakan memiliki retinopati diabetik, dan dari kelompok retinopati diabetik tersebut sepertiga kemungkinan memiliki gangguan ancaman penglihatan.<sup>1,3,4</sup>

Pada tahun 2021, Teo *et al* melakukan penelitian mengenai prevalensi global retinopati diabetik, dan didapatkan 22.27% dari seluruh penderita DM mengalami retinopati diabetik. Penelitian yang dilakukan oleh Naserrudin *et al* pada tahun 2022 di Malaysia mendapatkan bahwa 13.5% dari seluruh penderita DM menderita retinopati diabetik. Pada tahun 2022, Raja *et al* melakukan

penelitian mengenai prevalensi retinopati diabetik di Brunei Darussalam, dan mendapatkan 22.6% pasien DM mengalami retinopati diabetik.<sup>4,5,6</sup>

Pada tahun 2022, Halim *et al* melakukan penelitian mengenai prevalensi retinopati diabetik di Bandung, Indonesia dan mendapatkan bahwa 30.7% pasien DM mengalami retinopati diabetik, dimana 7.6% mengalami *proliferative diabetic retinopathy* (PDR). Sasongko *et al* juga melakukan penelitian mengenai prevalensi retinopati diabetik di Jogjakarta, Indonesia pada tahun 2017 dan mendapatkan 43.1% pasien DM mengalami retinopati diabetik.<sup>7,8</sup>

Pada stadium awal, retinopati diabetik biasanya bersifat asimtomatik. Namun pada stadium lanjut, retinopati diabetik akan memberikan keluhan berupa floaters, distorsi, dan penurunan tajam penglihatan. Pada pemeriksaan funduskopi retinopati diabetik, dapat ditemukan gambaran mikroaneurisma, perdarahan, eksudat, iskemia, edema, atau neovaskularisasi.<sup>3,9</sup>

Pada retinopati diabetik, adanya paparan terus menerus terhadap kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan jalur biokimia dan molekular. Retina akan mengalami stres oksidatif yang diawali dengan peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) melalui berbagai jalur seperti jalur polyol, jalur *advanced glycation end product* (AGE), jalur *hexosamine*, jalur protein kinase C (PKC). Jumlah ROS yang meningkat akan merangsang pelepasan mediator-mediator proinflamasi dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Konsentrasi VEGF retina akan meningkat dan terjadi bersamaan dengan rusaknya *blood retinal barrier* (BRB).<sup>3,9,10</sup>

Beberapa stimulus yang berbeda dapat menyebabkan peningkatan produksi VEGF pada retinopati diabetik, seperti adanya pra-hipoksia retina, yang

menyebabkan peningkatan *hypoxia inducible factor* (HIF-1) dan terjadi peningkatan VEGF. Hiperglikemia, stres oksidatif, dan inflamasi dapat menginduksi produksi VEGF. Pada retinopati diabetik, VEGF mengubah *tight junction* antara sel-sel endotel, menghasilkan peningkatan permeabilitas vaskular sehingga retina terpapar dengan sumber VEGF sistemik dan juga meningkatkan produksi VEGF dari retina. Kerusakan pembuluh darah terus berlanjut seiring progresifitas retinopati diabetik, hipoksia juga dapat terjadi, berkontribusi pada peningkatan produksi VEGF okular. Efek mitogenik VEGF dapat mengakibatkan neovaskularisasi retina, dan terjadi PDR.<sup>10,11</sup>

VEGF dapat diproduksi di okular maupun ekstraokular. Kondisi hiperglikemia jangka panjang dapat meningkatkan pelepasan VEGF di jaringan ekstraokular, VEGF dapat sampai ke mata melalui perfusi vaskular. Wang *et al* mendapatkan hasil kadar VEGF plasma pasien PDR menjadi 3,6x lebih tinggi dari pasien non-DM dan kadar VEGF vitreus menjadi 4,7x lebih tinggi pada pasien PDR. Dalam perkembangan PDR, VEGF terbukti menjadi faktor penting yang berkontribusi terhadap angiogenesis patologis di retina dan timbulnya jaringan proliferaif di retina. Peningkatan ekspresi VEGF dapat memicu transformasi patologis dari pembuluh darah retina. Saat ini pada kasus PDR, pemberian anti-VEGF intravitreal merupakan salah satu terapi yang terbukti efektif untuk penghambatan neovaskularisasi intraokular dan dapat meningkatkan fungsi visual. Namun, terapi anti-VEGF termasuk tindakan invasif dan hanya dapat menurunkan kadar VEGF yang sudah terbentuk dan tidak berperan dalam pencegahan pembentukan VEGF, sehingga saat ini para peneliti mulai fokus mencari terapi yang dapat berperan pada patogenesis retinopati diabetik yang dapat mencegah

peningkatan VEGF.<sup>11,12</sup>

Vitamin D3 diduga merupakan salah satu pilihan yang baik untuk terapi adjuvan maupun preventif terhadap retinopati diabetik. Vitamin D3 dan reseptornya yaitu *vitamin D receptor* (VDR), adalah modulator penting dari interaksi antar sel termasuk imunoregulasi, regulasi aktivitas sel seperti autophagi, apoptosis, angiogenesis, dan transisi epitel-mesenkim. Pada pasien dengan hiperglikemia, kadar vitamin D yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan insiden inflamasi sistemik dan stres oksidatif. Vitamin D3 mencegah ekspresi *Toll-like receptors* (TLRs) dan regulasi gen yang mengkode sitokin anti-inflamasi, sehingga menghindari proses inflamasi. Peranan vitamin D3 yang baru-baru ini diketahui yaitu vitamin D3 dapat berfungsi sebagai antioksidan. VDR juga telah ditemukan diekspresikan di retina. Selain itu, Albert *et al* melakukan penelitian pada tikus model retinopati iskemik, didapatkan bahwa calcitriol (versi sintetis vitamin D3) terbukti dapat menjadi inhibitor yang kuat pada neovaskularisasi retina.<sup>13,14,15</sup>

Lu *et al* melakukan penelitian mengenai efek perlindungan vitamin D3 terhadap retinopati diabetik dengan rentang dosis vitamin D3 100-500 IU/kgBB/hari. Studi yang dilakukan oleh Lu *et al* ini mendapatkan bahwa vitamin D3 secara signifikan menurunkan regulasi ROS intraseluler dan menghambat *TRX-interacting protein (TXNIP)/NOD-like receptor family*, serta menghambat aktivasi jalur inflamasi *pyrin domain-containing 3 (NLRP3)*. Selain itu, vitamin D3 dapat menurunkan ekspresi VEGF dan rasio Bax/Bcl-2, sehingga dikaitkan dengan penghambatan progresivitas retinopati diabetik. Ren *et al* juga melakukan penelitian mengenai efek vitamin D3 pada VEGF retina tikus DM. Berbeda

dengan Lu *et al*, pada penelitian Ren *et al* menggunakan dosis vitamin D3 1200 IU/KgBB/hari. Hasil studi yang dilakukan oleh Ren *et al* mendapatkan bahwa vitamin D3 memiliki efek protektif pada retinopati diabetik pada tikus model DM, hal ini diduga karena vitamin D3 dapat menghambat ekspresi VEGF dan *transforming growth factor-β<sub>1</sub>* (TGF-β<sub>1</sub>) pada retina.<sup>16,17</sup>

Studi yang sudah dilakukan oleh para ahli menunjukkan bahwa vitamin D3 memiliki pengaruh terhadap pengendalian proses inflamasi maupun kerusakan jaringan dan sel yang terjadi pada retinopati diabetik. Hal ini lah yang membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh vitamin D3 terhadap kadar VEGF vitreus tikus model DM. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pemilihan terapi adjuvan maupun preventif bagi penderita DM.

## 1.2 Rumusan Masalah

Retinopati diabetik adalah salah satu penyakit mata terbanyak di dunia sebagaimana tercermin dalam VISION 2020. Terapi injeksi intravitreal menggunakan obat anti-VEGF telah menjadi pengobatan standar untuk retinopati diabetik. Namun, obat ini tidak berpengaruh pada patogenesis retinopati diabetik dan harus sering diberikan secara invasif melalui injeksi intravitreal. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan strategi terapi baru untuk mencegah kondisi yang mengancam penglihatan ini. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa vitamin D3 mengurangi resistensi insulin dan konsentrasi sitokin inflamasi dengan bertindak pada stres oksidatif. Vitamin D3 memainkan peran penting dalam melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Selain itu, vitamin D3

juga dapat menurunkan ekspresi VEGF dan rasio Bax/Bcl-2, sehingga dikaitkan dengan penghambatan progresivitas retinopati diabetik.<sup>13,16</sup>

Berdasarkan latar belakang masalah yang sudah dipaparkan di atas, peneliti tertarik untuk menganalisa pengaruh vitamin D3 terhadap kadar VEGF vitreus tikus model DM. Peneliti ingin mengetahui apakah terdapat perbedaan antara kadar VEGF vitreus tikus model DM yang diberikan vitamin D3 dibandingkan dengan kadar VEGF vitreus tikus model DM tanpa pemberian vitamin D3? Selain itu, adanya perbedaan dosis vitamin D3 yang digunakan pada penelitian sebelumnya oleh Lu *et al* dan Ren *et al*, maka pada penelitian ini peneliti juga ingin mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar VEGF vitreus tikus model DM yang diberikan vitamin D3 dosis 500 IU/KgBB/hari dengan yang diberikan dosis 1200 IU/KgBB/hari?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar VEGF vitreus tikus model DM.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar VEGF vitreus tikus normal, tikus model DM, tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 500 IU/KgBB/hari, dan tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 1200 IU/KgBB/hari.

2. Mengetahui perbedaan rerata kadar VEGF vitreus tikus normal, tikus model DM, tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 500 IU/KgBB/hari, dan tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 1200 IU/KgBB/hari.
3. Mengetahui perbedaan rerata kadar VEGF vitreus antar kelompok tikus normal, tikus model DM, tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 500 IU/KgBB/hari, dan tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 1200 IU/KgBB/hari.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bidang Akademis**

Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh vitamin D3 dalam menurunkan kadar VEGF vitreus tikus model DM.

##### **1.4.2 Bidang Klinik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan vitamin D3 dalam menurunkan kadar VEGF vitreus pasien DM sehingga dapat memperlambat progresifitas retinopati diabetik.

##### **1.4.3 Bidang Masyarakat**

Sebagai bahan edukasi kepada masyarakat mengenai adanya komplikasi retinopati diabetik akibat kondisi hiperglikemia kronis pada pasien DM. Selain itu untuk alternatif penggunaan vitamin D3 sebagai terapi adjuvan pada pasien retinopati diabetik.