

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu *insulin dependent diabetes melitus* (IDDM/ tipe I) dan *non-insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM/ tipe II). Kondisi hiperglikemia pada DM dapat menyebabkan komplikasi berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal.¹⁻³

Prevalensi Global DM pada usia 20-79 tahun mencapai 10,5% (536,6 juta jiwa) pada tahun 2021 dan diperkirakan mengalami peningkatan hingga 12,2% (783,2 juta jiwa) pada tahun 2045. Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2013 melalui Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 melaporkan penderita DM di Indonesia sebesar 6,9% dari total populasi penduduk usia 15 tahun ke atas. Jumlah ini mengalami peningkatan berdasarkan Laporan hasil Riskesdas tahun 2018 menjadi 8,5% atau sekitar 20,4 juta orang. Pada Sumatera Barat, juga terdapat peningkatan prevalensi DM dari 1,3% di tahun 2013 menjadi 1,6% pada tahun 2018.^{1,2}

Diabetes melitus merupakan faktor resiko sistemik utama pada *Dry eye*. *Dry eye* merupakan penyakit multifaktorial air mata dan permukaan okular yang

menyebabkan keluhan tidak nyaman pada mata, gangguan penglihatan, dan instabilitas air mata yang berpotensi menyebabkan kerusakan permukaan okular. Penelitian *Beaver Dam Study* melaporkan bahwa 20% dari kasus *dry eye* terjadi pada penderita DM tipe 2 yang berusia antara 43 dan 86 tahun. Penelitian oleh Hom dan De Lan melaporkan bahwa 53% pasien baik dengan diabetes atau diabetes *borderline* melaporkan gejala klinis *dry eye*. Pada suatu penelitian berbasis rumah sakit oleh Manaviat dkk, 54% pasien penderita diabetes melitus mengalami *dry eye* dan terdapat hubungan yang bermakna antara *dry eye* dan lama menderita diabetes.⁴⁻⁶

Dry eye muncul akibat gangguan pada *Lacrimal Function Unit* (LFU) yang merupakan suatu aparatus yang sangat kompleks yang terdiri dari glandula lakrimal, permukaan okular, kelopak mata dan jaringan saraf yang menghubungkannya. LFU bertanggung jawab terhadap regulasi, produksi dan kesehatan *tear film*. *Tear film* pada manusia terdiri atas 3 lapisan: lipid, aqueous dan musin. Ketiga lapisan ini mengandung enzim, *signaling molecules* dan metabolit yang penting dalam menjaga fungsi fisiologis permukaan okular. Gejala *dry eye* dapat muncul akibat evaporasi yang terlalu cepat (karena kurangnya lapisan lipid) atau produksi *aquos* yang berkurang (karena gangguan produksi di glandula lakrimal).^{7,8}

Hiperglikemia kronis, stres oksidatif, perubahan saraf permukaan okular dan gangguan kerja insulin merupakan hal-hal yang berperan dalam terjadinya kelainan permukaan okular dan kelainan glandula lakrimal akibat diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan faktor resiko terjadinya abnormalitas epitel

kornea. DM menyebabkan gangguan *epithelial barrier* yang selanjutnya menyebabkan komplikasi pada kornea dan kemudian gangguan LFU.⁸⁻¹⁰

Kondisi hiperglikemia dan stres oksidatif pada diabetes juga dapat menyebabkan gangguan pada glandula lakrimal. Stres oksidatif memiliki peranan penting dalam terjadinya komplikasi diabetes, baik mikrovaskular maupun makrovaskular. Stres oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan. Radikal bebas adalah senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Adanya elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa menjadi sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul di sekitarnya.¹¹⁻¹³

Radikal bebas terbentuk sebagai hasil sampingan proses seluler yang melibatkan oksigen. Contoh radikal bebas yang sudah banyak dikenal yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan nitrogen seperti *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Radikal bebas memainkan peran ganda dalam kehidupan. Pada tingkat rendah atau sedang, senyawa ini memberikan efek menguntungkan pada respons seluler untuk fungsi kekebalan tubuh. Ketika kadarnya berlebihan maka radikal bebas tidak dapat dihancurkan, dan secara bertahap akan terbentuk akumulasi zat ini dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan.^{12,14}

Radikal bebas secara mikromolekul dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel, oksidasi struktur protein, dan oksidasi DNA. Peroksidasi lipid dapat merusak senyawa lemak yang ada pada membran sel. Hal ini karena membran sel kaya akan sumber *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi. PUFA memiliki atom

hidrogen reaktif yang sangat rentan terhadap serangan ROS sehingga dapat menimbulkan reaksi peroksidasi lipid berantai. Hasil akhir dari reaksi tersebut adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel seperti *Malondialdehyde* (MDA). MDA merupakan salah satu marker yang banyak digunakan untuk meneliti terjadinya stres oksidatif.¹²

Abnormalitas metabolik pada diabetes menyebabkan overproduksi *mitochondrial superoxide* di sel endotel pembuluh darah besar dan kecil, dan juga di miokardium. Peningkatan produksi *superoxide* ini menyebabkan aktivasi lima jalur utama yang terlibat dalam patogenesis komplikasi organ pada diabetes: *polyol pathway flux*, peningkatan pembentukan *Advanced Glycation End-Product* (AGEs), peningkatan ekspresi *AGE-specific receptor* (AGER), aktivasi isoform protein kinase C (PKC), dan overaktivitas *hexosamine pathway*. Melalui jalur ini, peningkatan kadar ROS intraseluler menyebabkan angiogenesis yang abnormal sebagai respons terhadap iskemia, mengaktifkan sejumlah jalur pro-inflamasi.^{11,15}

1.2. Rumusan Masalah

Dry eye secara substansial dapat mempengaruhi penglihatan dan kualitas hidup, karena gejala sering mengganggu aktivitas sehari-hari, seperti membaca, menulis, atau bekerja pada layar monitor. *Dry eye* merupakan salah satu keluhan yang paling sering ditemui pada pasien yang datang berobat ke dokter mata. Banyak faktor yang bisa memicu terjadinya *dry eye*, salah satunya adalah akibat diabetes melitus. Diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan mikrovaskular, dimana salah satu organ target nya yaitu pada mata. Hiperglikemia kronis, stres

oksidatif, perubahan saraf permukaan okular dan gangguan kerja insulin berperan dalam terjadinya kelainan permukaan okular dan kelainan glandula lakrimal.¹⁶⁻¹⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek dari diabetes terhadap glandula lakrimal akibat efek hiperglikemia kronis dan stres oksidatif. Salah satu tanda terjadinya stres oksidatif adalah rusaknya senyawa lemak yang ada pada membran sel akibat peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid akan memutus rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel seperti MDA. Stres oksidatif tingkat seluler akan memicu terjadinya inflamasi jaringan. Inflamasi yang berkelanjutan di glandula lakrimal akan menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel asinar maupun jaringan disekitar sel asinar sehingga dapat semakin menurunkan produksi dan ekskresi *aquos*.^{19,20}

Berdasarkan pada latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh diabetes melitus terhadap kadar MDA dan gambaran histopatologi glandula lakrimal tikus percobaan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh diabetes melitus terhadap kadar MDA dan gambaran histopatologi glandula lakrimal tikus percobaan

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar MDA glandula lakrimal tikus yang diinduksi diabetes dan tanpa diabetes
2. Mengetahui gambaran histopatologi glandula lakrimal tikus yang diinduksi diabetes dan tanpa diabetes.

3. Menilai hubungan kadar MDA glandula lakrimal dengan gambaran histopatologi glandula lakrimal tikus percobaan dengan dan tanpa induksi diabetes.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Memberi kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai etiopatogenesis *dry eye* dalam hubungannya dengan hiperglikemia dan stres oksidatif akibat diabetes melitus dengan parameter kadar MDA dan gambaran histopatologi glandula lakrimal melalui hewan coba (tikus putih).

1.4.2. Bidang Klinik

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai faktor risiko dan manajemen penyakit degeneratif yang dipicu stres oksidatif, khususnya pada kasus *dry eye*, sehingga dapat dipertimbangkan pemberian terapi yang tepat, efektif dan rasional.

1.4.3. Bidang Masyarakat

Memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai salah satu komplikasi diabetes melitus yaitu *dry eye*, dan pentingnya kontrol gula darah dalam pencegahan komplikasi yang ditimbulkan akibat diabetes melitus.