

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. Terdapat berbagai komplikasi dari diabetes melitus, salah satunya yaitu retinopati diabetik (RD). Retinopati diabetik merupakan suatu kelainan mikroangiopati akibat kelainan kronis dari diabetes melitus. Retinopati diabetik merupakan salah satu penyebab terbanyak kasus baru kebutaan pada dewasa di seluruh dunia.¹⁻³

Populasi global yang menderita diabetes melitus menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019 yaitu sebesar 463 juta dan akan meningkat sebesar 700 juta pada tahun 2045. Menurut data yang diperoleh dari Kementerian Kesehatan Indonesia melalui Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, terdapat peningkatan angka penderita DM di Indonesia dari 6,9% menjadi 8,5% dari total populasi penduduk usia 15 tahun ke atas. Peningkatan prevalensi DM ini sejalan dengan peningkatan prevalensi retinopati diabetik di seluruh dunia.⁴⁻⁶

Prevalensi retinopati diabetik diperkirakan terdapat pada sepertiga populasi dunia yang menderita diabetes melitus. Penelitian yang dilakukan Teo *et al* mendapatkan bahwa prevalensi global dari retinopati diabetik sebesar 22.27% dan di Asia Tenggara sebesar 16.9% dari seluruh penderita DM.⁷ Di Indonesia sendiri terdapat beberapa penelitian mengenai prevalensi retinopati diabetik. Sasongko *et al* (2017) mendapatkan prevalensi retinopati diabetik di Jogjakarta sebesar

mendapatkan 43,1%.⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Halim *et al* (2022) mendapatkan bahwa prevalensi retinopati diabetik di kota Bandung sebesar 30.7%.⁹

Retinopati diabetik (RD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi pada mata penderita DM. Retinopati diabetik diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahan dan perluasan lesi yang ditemukan pada intraokular, yaitu *Nonproliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR). Hiperglikemia kronis merupakan faktor utama terjadinya retinopati diabetik, namun patogenesis utama dari retinopati diabetik cukup kompleks dan memiliki berbagai macam teori.^{3,5}

Paparan hiperglikemia kronis akan mengakibatkan perubahan dari struktur anatomi dan biokimia. Perubahan anatomi dapat berupa kehilangan sel perisit, penebalan dari kapiler membran basal, mikroaneurisma, kehilangan komponen seluler serta kerusakan dari *blood-retina barrier* (BRB). Mekanisme biokimia yang terjadi dapat terkait dengan peningkatan sitokin pro inflamasi, stres oksidatif, jalur *advanced glycation product* (AGE), dan jalur protein kinase C (PKC). Pada tahap awal 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) dan jalur inflamasi. Jumlah ROS yang meningkat ini akan merangsang pelepasan mediator-mediator proinflamasi dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^{4,5,10}

Inflamasi mempunyai peran penting dalam patogenesis RD dan inflamasi *chronic low grade* terdapat pada setiap *stages* RD. Diabetes akan meningkatkan

produksi sitokin inflamasi baik secara lokal ataupun sistemik. Sejumlah penelitian mendapatkan bahwa terdapat peningkatan kadar sitokin inflamasi yang signifikan pada pasien penderita retinopati diabetik. Inflamasi diyakini mempunyai peran yang krusial dari patogenesis dari retinopati diabetik baik pada *early stage* dan juga progresifitas dari retinopati diabetik baik berhubungan secara langsung maupun tidak langsung. Peningkatan dari sitokin pro inflamasi diyakini berperan dalam kerusakan sel endotel, oklusi kapiler dan juga keadaan hipoksia yang akan membuat terjadinya kerusakan *blood retinal barrier* (BRB). Proses inflamasi juga akan mengganggu struktur dari sel glial yang berada di retina.¹¹⁻¹³

Berbagai sitokin pro inflamasi berperan dalam retinopati diabetik seperti *Tumor Necrosis Factor- α* , *Interleukin-6*, *Interleukin-1 β* (TNF- α , IL-6, IL-1 β). Ketiga sitokin pro inflamasi ini merupakan *marker* inflamasi yang berperan dalam patogenesis retinopati diabetik. Peningkatan dari sitokin ini dapat ditemukan pada serum dan cairan mata seperti vitreus, air mata dan juga akuos humor. Terdapat banyak penelitian yang telah menilai dari kadar sitokin pro inflamasi seperti TNF α , IL-6, dan IL-1 β serta meneliti sitokin yang berperan utama dalam *biomarker* inflamasi patogenesis RD. Berbagai penelitian yang dilakukan mendapatkan berbagai macam hasil mengenai kadar sitokin pro inflamasi baik pada serum, cairan mata dan juga tingkat derajat keparahan dari retinopati diabetik.^{11,14,15}

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* mendapatkan bahwa terdapat peningkatan TNF α dan IL-1 β pada serum pasien penderita RD.¹⁶ Hasil penelitian *meta-analysis* yang dilakukan oleh Kuo *et al* memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan kadar pro inflamasi yang signifikan pada vitreus dan serum pada penderita retinopati diabetik, dan TNF- α dan IL-6 merupakan *biomarker* yang

paling banyak ditemukan.¹⁷ Dari hasil penelitian Wu *et al* (2017) didapatkan bahwa terdapat peningkatan kadar sitokin pada akuos pada pasien dengan kadar TNF α yang lebih tinggi pada kondisi PDR dibandingkan dengan NPDR.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan Mota *et al* mendapatkan bahwa terdapat peningkatan dari kadar TNF α dan IL-6 pada serum penderita retinopati diabetik yang dibandingkan dengan penderita DM tanpa retinopati diabetik, namun pada penelitian ini hanya peningkatan kadar TNF α yang ditemukan secara bermakna.¹⁹

Berbagai penelitian yang telah didapatkan dapat menggambarkan bahwa TNF α merupakan *biomarker* yang paling konsisten ditemukan pada keadaan RD. Hal ini didukung oleh berbagai penelitian lain yang telah dilakukan. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Gustavsson *et al* dan Zorena *et al* memberikan hasil bahwa TNF α merupakan serum *marker* independen dan persisten pada pasien diabetes melitus tipe 1 dibandingkan dengan IL-6.^{20,21}

Vitreus merupakan area kompleks yang dapat merepresentasikan kadar sitokin pada retinopati diabetik. Pada vitreus dengan retinopati diabetik dapat ditemukan kadar sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-6 serta VEGF.²² Penelitian yang dilakukan oleh Demircan *et al* mendapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar dari TNF- α dan IL-1 β antara serum dan juga vitreus pada pasien dengan PDR. Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar TNF α dan IL-1 β lebih tinggi pada vitreus dibandingkan dengan serum penderita PDR.²³

Yao *et al* (2018) mendapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar TNF- α pada penderita RD dan diyakini dapat menjadi *biomarker* dan target terapi terapeutik.²⁴ Penelitian pada tikus model diabetik yang dilakukan oleh Huang *et al* (2014) mendapatkan bahwa pemberian anti TNF α dapat mencegah terjadinya komplikasi

dari retinopati diabetik seperti apoptosis sel, kehilangan komponen seluler pada kapiler, leukostasis dan kerusakan *blood retinal barrier* (BRB).²⁵

Berbagai penelitian yang telah dilakukan mendukung peran utama dari TNF- α terhadap progresifitas dari retinopati diabetik. TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang berperan kuat terhadap peradangan dan apoptosis sel endotel retina. Selain itu TNF- α pada retinopati diabetik berperan penting dalam progresifitas dari retinopati diabetik.²⁶

Beberapa faktor telah diketahui berhubungan dengan progresifitas retinopati diabetik antara lain seperti lamanya menderita DM, keadaan hiperglikemia yang kronis, dislipidemia, hipertensi sistemik, kehamilan, dan radikal bebas. Berbagai penelitian saat ini telah mendapatkan bahwa defisiensi vitamin D mempunyai korelasi yang kuat dengan retinopati diabetik. Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang mempunyai fungsi antioksidan, anti inflamasi, dan anti angiogenik dalam retinopati diabetik. Vitamin D mempunyai dua bentuk utama yaitu D2 dan D3. Vitamin D3 dikenal dapat meregulasi berbagai aktivitas selular melalui vitamin D *receptor* (VDR) pada target sel sehingga mempunyai berbagai peran dalam keadaan hiperglikemia.²⁷

Secara spesifik terdapat berbagai peran vitamin D dalam retinopati diabetik. Vitamin D3 sebagai bentuk aktif dalam tubuh serta reseptornya vitamin D *receptor* (VDR), merupakan modulator penting dari interaksi antar sel termasuk imunoregulasi dan regulasi aktivitas sel. Secara spesifik vitamin D mempunyai berbagai macam peran dalam patofisiologi retinopati diabetik seperti meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO), sebagai antioksidan yang berperan dalam menurunkan kadar *oxidative stress*, menghambat proses angiogenesis terkait dengan kadar

VEGF, memodulasi sistem inflamasi dengan menghambat aktivasi sistem inflamasi yang menghasilkan sitokin pro inflamasi (TNF- α , IL-6) dan menekan jalur *nuclear factor-kappa β* (NF-k β), menurunkan produksi *transforming growth factor- β* (TGF- β), menurunkan kadar level *advanced glycation end products* (AGEs) serta mencegah terjadinya apoptosis sel.^{27,28}

Pada pasien dengan hiperglikemia, kadar vitamin D yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi sistemik dan stres oksidatif. Produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 akan meningkat akibat dari terjadinya stres oksidatif serta aktivasi dari jalur NF-k β . Sitokin inflamasi juga akan meningkatkan kerusakan tingkat vaskular serta apoptosis sel. Peran vitamin D disini yaitu dapat menghambat aktivasi jalur inflamasi pada sel retina sehingga mencegah kerusakan di tingkat seluler dan juga vaskular. Vitamin D dalam bentuk aktifnya berupa vitamin D3 mencegah ekspresi *Toll-like receptors* (TLRs) dan regulasi gen yang mengkode sitokin anti inflamasi, sehingga menghindari proses inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Robredo *et al* mendapatkan bahwa pemberian vitamin D dapat melindungi sel retina dari efek inflamasi dan *oxidative stress*.²⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Putri *et al* pada tahun 2022 mendapatkan bahwa terdapat kadar serum vitamin D yang rendah pada pasien dengan retinopati diabetik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada penelitian ini juga mendapatkan bahwa kadar serum vitamin D pasien dengan PDR lebih rendah dibandingkan dengan NPDR.²⁸⁻³⁰

Vitamin D mempunyai reseptor yang dapat ditemukan pada mata manusia. Pada retina, VDR dapat ditemukan diberbagai macam lapisan retina seperti *retinal ganglion cell layer*, *inner plexiform layer*, *inner nuclear layer*, *outer plexiform*

layer, outer nuclear layer, photo receptor layer dan juga *Retinal Pigmentary Epithelium (RPE)*. Vitamin D mempunyai peran dalam menurunkan kadar sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan sitokin inflamasi lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Omidian *et al* mendapatkan bahwa terdapat penurunan kadar TNF α pada serum pasien diabetes melitus yang diberi vitamin D.³¹⁻³³

Lu *et al* pada tahun 2018 melakukan sebuah penelitian mengenai efek perlindungan vitamin D3 terhadap tikus yang diinduksi diabetes melitus dengan pemberian vitamin D3 dosis minimum 233.3 IU/kgbb/minggu. Penelitian ini menyatakan bahwa vitamin D3 secara signifikan menurunkan regulasi ROS intraseluler serta menginhibisi aktivasi jalur inflamasi yang menghasilkan siton inflamasi seperti TNF- α , IL-6 serta IL-1 β . Selain itu, pada penelitian ini juga mendapatkan bahwa vitamin D3 dapat menurunkan ekspresi dari VEGF sehingga dikaitkan dengan penghambatan progresivitas retinopati diabetik.³⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Syafutri *et al* pada tahun 2023 dimana dengan dosis vitamin D3 500 IU/kgbb/hari dan 1000 IU/kgbb/hari dapat menurunkan kadar VEGF secara signifikan pada tikus model DM dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua dosis tersebut dalam menurunkan kadar VEGF.³⁵

1.2 Rumusan Masalah

Retinopati diabetik merupakan salah satu komplikasi utama pada pasien DM dan juga merupakan salah satu penyebab kebutaan utama di dunia. Hiperglikemia kronis merupakan faktor utama terjadinya retinopati diabetik. Peranan TNF α sebagai salah satu *biomarker* utama diyakini mempunyai kadar yang meningkat baik pada *early stage* retinopati diabetik dan juga pada kondisi retinopati

diabetik yang berat. Beberapa studi terbaru menunjukkan salah satu faktor yang dapat memperberat terjadinya retinopati diabetik adalah kurangnya vitamin D dalam tubuh. Peranan pemberian vitamin D pada retinopati diabetik mempunyai peran sebagai immunomodulator, antiinflamasi dan antiangiogenesis sehingga dengan kadar vitamin D yang cukup dapat memperlambat terjadinya keparahan retinopati diabetik.

Berdasarkan penjabaran latar belakang penelitian, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kadar TNF- α pada vitreus pasien DM.
2. Bagaimana perbandingan kadar TNF- α pada vitreus DM yang diberikan vitamin D3 dan tanpa pemberian vitamin D3.
3. Bagaimana efek pemberian vitamin D3 terhadap kadar TNF- α pada vitreus DM.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar TNF- α vitreus tikus model DM.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar TNF- α pada vitreus tikus model DM
2. Mengetahui perbedaan rerata kadar TNF- α vitreus tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 500 IU/kgBB/hari dan tanpa pemberian vitamin D3
3. Mengetahui efek pemberian vitamin D3 terhadap rerata kadar ekspresi TNF- α pada vitreus tikus model DM.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademis

Memberikan referensi ilmiah mengenai etiopatogenesis proses inflamasi di vitreus dalam hubungannya dengan mekanisme hiperglikemia serta pengaruh pemberian vitamin D3 dalam menurunkan kadar TNF- α di vitreus pada kondisi DM.

1.4.2 Bidang Klinik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan vitamin D3 terhadap kadar TNF- α vitreus pasien DM sehingga dapat mencegah progresifitas dan severitas pasien dengan retinopati diabetik.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Sebagai bahan edukasi kepada masyarakat mengenai penggunaan dan manfaat vitamin D3 dalam pencegahan progresifitas dari retinopati diabetik

