

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. Patofisiologinya meliputi hiperglikemia, dislipidemia, resistensi insulin, dan disregulasi metabolik yang dapat membahayakan banyak sistem tubuh. Stres oksidatif, autoimun, genetika, dan epigenetika berperan dalam timbulnya DM dan komplikasinya.^{1,2}

International Diabetes Federation (IDF) telah melaporkan kejadian diabetes secara nasional, regional, dan global sejak tahun 2000. Pada tahun 2009, diperkirakan 285 juta orang menderita DM, meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2011, 382 juta pada tahun 2013, 415 juta pada tahun 2015, dan 425 juta pada tahun 2017. Pada tahun 2019, diperkirakan sebanyak 463 juta orang hidup dengan DM, yang mewakili 9,3% dari populasi dewasa global (usia 20–79 tahun). Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 578 juta (10,2%) pada tahun 2030 dan 700 juta (10,9%) 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. Di Sumatera Barat terdapat peningkatan prevalensi DM dari 1,3% di tahun 2013 menjadi 1,6% pada tahun 2018.³⁻⁵

Diabetes melitus menyebabkan disfungsi kelenjar lakrimal dan permukaan okular, serta berhubungan dengan terjadinya *dry eye disease* (DED). DED merupakan kondisi kronis pada permukaan kornea yang ditandai dengan ketidaknyamanan mata dan penglihatan kabur yang disebabkan kerusakan inflamasi pada kornea dan konjungtiva. Kelenjar lakrimal sangat penting untuk mempertahankan homeostasis permukaan okular dengan mensekresikan protein dan aquous pada *tear film*. Abnormalitas kelenjar lakrimal pada kondisi DM

berupa kerusakan mikrovaskular dan denervasi menyebabkan disfungsi sekresi *tear film*.⁶⁻⁸

Prevalensi DED pada DM bervariasi dari 15 hingga 53%. Variabilitas ini dipengaruhi oleh usia pasien, penggunaan obat-obatan tertentu, operasi mata sebelumnya, dan pengendalian DM. Studi yang dilakukan Mansuri dkk di India Barat pada tahun 2023 menunjukkan bahwa prevalensi DED pada DM tipe 2 adalah 43,81%. Prevalensi dan keparahan DED ditemukan lebih tinggi pada pasien yang memiliki tingkat hemoglobin glikosilasi yang lebih tinggi dan tidak menjalani pengobatan apa pun. Studi ini juga menemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara durasi DM dan terjadinya DED.⁹⁻¹⁰

Lacrimal Functional Unit (LFU) terdiri dari permukaan mata (kornea, konjungtiva, dan kelenjar meibom), kelenjar lakrimal, dan jaringan saraf yang menghubungkannya. LFU berperan untuk melindungi lapisan lipid, air, dan mukus film air mata dan menjaga fungsi normal permukaan mata. Jika salah satu komponen LFU rusak, dapat menyebabkan produksi air mata berkurang, kelainan dalam berkedip, dan perubahan dalam komposisi film air mata. Individu dengan hiperglikemia kronis berisiko lebih tinggi mengalami disfungsi LFU. Studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien diabetes lebih rentan terhadap gangguan permukaan mata daripada subjek sehat. Faktor yang berkontribusi terhadap disfungsi LFU, termasuk kondisi umum pasien seperti usia dan jenis kelamin, kontrol metabolisme, durasi diabetes, dan kejadian komplikasi mikrovaskular diabetes.¹¹

Konsekuensi utama hiperglikemia dan stres oksidatif adalah overproduksi *mitochondrial superoxide* di sel endotel pembuluh darah. 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*. AGE berikatan AGER, menyebabkan aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), yang berperan penting dalam menjembatani stres oksidatif dan ekspresi gen. Melalui jalur ini, peningkatan kadar ROS

intraseluler menyebabkan angiogenesis yang abnormal sebagai respons terhadap iskemia, mengaktifkan sejumlah jalur pro-inflamasi.^{8,12}

Reactive oxygen species (ROS) mencakup radikal oksigen dan senyawa non-radikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil, radikal lipid, dan lipid hidroperoksida. Ekses ROS akan menyebabkan pelepasan faktor inflamasi, meningkatkan adhesi faktor inflamasi pada sel endotel, dan mempromosikan apoptosis. Ekses ROS menyebabkan peningkatan ekspresi mediator pro-inflamasi, termasuk sitokin, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase, NF- κ B, mieloperoksidase, dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Di sisi lain, produksi ROS mitokondrial akan merusak DNA dan menginduksi akumulasi protein karbonil di kelenjar lakrimal yang selanjutnya menginduksi inflamasi multifokal dan fibrosis di sekitar sel asinar kelenjar lakrimal. Akumulasi kerusakan oksidatif ini menyebabkan penurunan fungsi kelenjar lakrimal dan memicu DED.^{13,14}

Nuclear factor kappa B (NF- κ B) merupakan heterodimer yang terdiri dari subunit p50 dan p65 yang terkompleks dengan subunit inhibitor I κ B. Mekanisme stimulasinya melibatkan degradasi subunit inhibitor, I κ B, yang membebaskan NF- κ B untuk bertranslokasi ke nukleus sel, di mana NF- κ B mengatur ekspresi sejumlah besar gen yang terkait dengan respons seluler terhadap stres, seperti *tumour necrosis factor* (TNF- α), interleukin-1 beta (IL1 β), dan AGER. Oleh karena itu, pada akumulasi AGE yang cepat, peningkatan dan aktivasi AGER memperbesar gangguan seluler, menyebabkan komplikasi kronis pada kelenjar lakrimal, dan terkait dengan proses terjadinya DED.⁸

Vitamin D adalah nutrisi penting untuk kesehatan tulang manusia. Paparan sinar ultraviolet pada kulit mengubah 7-dehidrokolesterol menjadi vitamin D3, yang kemudian dimetabolisme di hati dan ginjal menjadi bentuk aktifnya, 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH) $_2$ D3). Selain peran klasiknya dalam regulasi kalsium dan fosfat, vitamin D memainkan peran sebagai imunomodulator imunitas bawaan dan adaptif. Vitamin D dan *vitamin D receptor* (VDR) mengatur beberapa gen yang terlibat dalam inflamasi, imunitas, proliferasi seluler, diferensiasi, dan apoptosis. VDR ditemukan di *ocular barrier cells*, berfungsi untuk meningkatkan fungsi *barrier* epitel kornea melalui *gap*

junction dan *tight junction*. Vitamin D menekan aktivitas NF- κ B melalui interaksi VDR dengan kinase I κ B (IKK β) dan interaksi VDR-p65, yang selanjutnya akan mencegah aktivasi NF- κ B. Selain itu, vitamin D mensupresi inflamasi permukaan okular dengan menginhibisi maturasi sel dendritik dan migrasi sel Langerhans ke kornea.¹⁵⁻¹⁹

Studi oleh Lu dkk (2015) menunjukkan bahwa sejumlah besar vitamin D ditemukan pada air mata yang diambil langsung dari kelenjar lakrimal dan kelenjar aksesoris, dibandingkan dengan konsentrasi vitamin D di plasma. Megalin dan cubilin, transporter vitamin D, juga diekspresikan di kelenjar lakrimal dan kelenjar aksesoris. Vitamin D diduga meregulasi sekresi *tear film* di kelenjar lakrimal.^{20,21}

Diabetes mellitus menyebabkan penurunan kadar serum vitamin D yang disertai dengan *down*-regulasi ekspresi VDR dan *up*-regulasi sintesis enzim hidroksilase CYP24A1 dan CYP27B1 di ginjal. DM mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B. Suplementasi vitamin D akan menurunkan aktivasi NF- κ B melalui inhibisi VDR-mediated.²²

1.2. Rumusan Masalah

Diabetes melitus adalah penyakit sistemik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis yang dapat menyebabkan disfungsi LPU. Pasien dengan DM menunjukkan kelainan struktural, metabolik, dan fungsional pada kornea, konjungtiva, dan kelenjar lakrimal yang selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya komplikasi diabetes pada permukaan mata.

Peranan NF- κ B, salah satu *biomarker* inflamasi, diyakini mempunyai kadar yang meningkat pada kondisi DM. Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa kadar vitamin D berkaitan dengan DM. Vitamin D berperan sebagai immunomodulator, antiinflamasi dan antiangiogenesis sehingga dengan kadar vitamin D yang cukup dapat memperlambat progresifitas komplikasi DM.

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

1. Bagaimana kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal pasien DM.
2. Bagaimana perbandingan kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal pasien DM yang diberikan vitamin D3 dan tanpa pemberian vitamin D3.

3. Bagaimana efek pemberian vitamin D3 terhadap kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal pasien DM.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal tikus model DM.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal tikus model DM.
2. Mengetahui rerata kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal tikus model DM dengan pemberian vitamin D3 dosis 500IU/kgBB/hari dan tanpa pemberian vitamin D3
3. Mengetahui efek pemberian vitamin D3 terhadap rerata kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal tikus model DM

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi ilmiah mengenai etiopatogenesis proses inflamasi di kelenjar lakrimal dalam hubungannya dengan mekanisme hiperglikemia, serta pengaruh pemberian vitamin D3 dalam menurunkan kadar NF- κ B untuk mencegah kerusakan kelenjar lakrimal pada kondisi DM.

1.4.2. Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan vitamin D3 terhadap kadar NF- κ B pada kelenjar lakrimal pasien DM.

1.4.3. Masyarakat

Sebagai bahan edukasi kepada masyarakat mengenai manfaat vitamin D3 dalam menjaga fungsi kelenjar air mata pasien DM.