

PERBEDAAN EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* PADA CAIRAN VITREUS PASIEN RETINOPATI DIABETIK DAN PASIEN TANPA RETINOPATI DIABETIK

¹Suryathi NMA

²Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar, Indonesia
ari_suryathi@unud.ac.id

²Andayani A, ³Surasmiati NMA, ⁴Megasafitri PD

²Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar, Indonesia
akoe.arie35@gmail.com

³Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar, Indonesia
ayuzhuras@gmail.com

⁴Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Denpasar, Indonesia
dianmega@yahoo.com

Abstract— Retinopati diabetik (DR) merupakan komplikasi mikrovaskular pada penyakit diabetes melitus (DM) yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan sampai dengan kebutaan. *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF Alpha) adalah suatu protein yang berperan dalam gangguan sawar darah retina (*Blood Retinal Barrier*/BRB) dan berperan penting pada inflamasi dan neovaskularisasi intraokular pada pasien dengan DR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi TNF Alpha pada vitreus pasien dengan DR dan tanpa DR. Penelitian ini adalah penelitian *cross sectional* dengan mengambil sampel vitreus pasien DR dan tanpa DR. Jumlah subyek penelitian ini adalah 40 pasien DM tipe 2 dengan 51,2% pasien DR yang menderita DM tipe 2 lebih dari 10 tahun. Rerata kadar TNF Alpha vitreus didapatkan 5,07 pg/ml (2,07-8,07 pg/ml). Terdapat beda kadar TNF Alpha pada kelompok tanpa DR dan kelompok DR dan dengan uji t didapatkan perbedaan signifikan dengan perbedaan rerata 79,18 (39,8-145,5); TNF Alpha pada kelompok DR adalah 52,65 pg/ml dan tanpa DR adalah 8,16 dengan $p < 0,001$. Kondisi iskemik retina meningkatkan ekspresi TNF Alpha pada pasien DR.

Kata Kunci— retinopati diabetik, TNF Alpha, vitrektomi, diabetes melitus, iskemik retina

I. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan suatu gangguan mikrovaskuler yang disebabkan oleh resistensi insulin sehingga menimbulkan gangguan regulasi glukosa darah. *Diabetic retinopathy* (DR) merupakan salah satu komplikasi DM tipe 2 yang dapat menyebabkan kebutaan terutama pada stadium lanjut (Wong *et al*, 2018). Studi meta analisis global melaporkan bahwa di Amerika Serikat, Australia, Eropa, dan Asia, 1 dari 3 pasien DM memiliki diabetic retinopathy

(DR), dan 1 dari 10 (10,2%) pasien memiliki *diabetic retinopathy* (DR) yang mengancam penglihatan yaitu *proliferatif diabetic retinopathy* (PDR) (Flaxman SR *et al*, 2017).

Data WHO pada tahun 2016 melaporkan Indonesia pada tahun 2000 memiliki 8,4 juta penduduk yang menderita DM tipe 2 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Budijanto D, dkk, 2018). Data *The DiabCare Asia* tahun 2012, menunjukkan prevalensi penduduk Indonesia yang mengalami DM adalah sekitar 6.2% sedangkan yang mengalami Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) adalah sekitar 14%. Studi ini juga melaporkan sekitar 16,1 % penyandang DM di Indonesia mengalami komplikasi *diabetic retinopathy* (DR) (Cholil, 2019).

Tumor Necrosis Alpha (TNF ALPHA) adalah suatu protein yang berperan dalam gangguan sawar darah-retina (*Blood Retinal Barrier*/BRB) sehingga menyebabkan akumulasi cairan subretina dan intraretina pada DME (Gupta dkk, 2013; Park dkk, 2014, Ahuja dkk, 2019). Kebocoran ini dapat berasal dari mikroaneurisma ataupun kerusakan kapiler. TNF ALPHA merupakan suatu protein pro-angiogenik yang memediasi proses angiogenesis sebagai respon terhadap hipoksiadan hiperglikemia (Lang, 2012; Sharma dkk, 2012). Peningkatan kadar TNF ALPHA pada cairan aquos, vitreus, plasma dan serum dipakai sebagai biomarker DR dan DME (Funatsu dkk, 2002; Roh dkk, 2009)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi TNF ALPHA pada cairan vitreus pasien retinopati diabetik dan pasien tanpa retinopati diabetik. Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk melihat bahwa ekspresi TNF ALPHA yang tinggi adalah salah satu faktor yang dapat memperburuk kondisi retinopati diabetik.

II. Metode

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan ekspresi TNF ALPHA di vitreus pasien retinopati diabetik dan pasien non retinopati diabetik. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan pemilihan *consecutive sampel*. Penelitian dilakukan di RSUP Sanglah pada bulan April 2022- September 2022. Penelitian dilakukan dalam waktu 6 bulan. Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien DM tipe 2 dengan retinopati diabetik dan non retinopati diabetik yang menjalani operasi vitrektomi di RSUP Sanglah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien retinopati diabetik dan non retinopati diabetik yang menjalani operasi vitrektomi pertama kali.

Pasien dengan infeksi mata merah, trauma okuli dan tidak melengkapi informed consent dieksklusi. Sampel penelitian ini adalah 36 sampel untuk 2 kelompok dan dibulatkan menjadi 40 sampel.

III. Hasil Penelitian

Jumlah subyek penelitian ini adalah 40 pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penelitian ini didapatkan jumlah yang berimbang antara laki-laki dan perempuan yaitu sebanyak 20 orang. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada Tabel.

Karakteristik Subyek Penelitian	
Karakteristik	Jumlah (%) n= 40 (100)
Jenis Kelamin n (%)	
Laki-laki	20 (50)
Perempuan	20 (50)
Umur (median (rentang))	56 th (43-76)
Lama diagnosis DM (n(%))	
< 10 th	22 (48,8)
≥ 10 th	18 (51,2)
Kelompok DR	
Tanpa DR	20 (50)
PDR	20 (50)

Rentang umur pada penelitian ini adalah 43-76 tahun dengan median 56 tahun. Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pasien DR yang menderita DM tipe 2 lebih dari sama dengan 10 tahun yaitu sebanyak 51,2%. Pasien DR pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 yaitu kelompok tanpa DR dan kelompok PDR berdasarkan ada tidaknya neovaskularisasi retina setelah dilakukan evaluasi retina dalam pupil dilatasi. Kelompok tanpa DR dan PDR didapatkan dalam jumlah yang sama yaitu 20 orang (50%). Median kadar TNF ALPHA vitreus didapatkan 5,07 pg/ml dengan rentang 2,07-8,07 pg/ml.

Sebanyak 20 pasien adalah kelompok Tanpa DR dengan distribusi laki-laki sebesar 8 orang (40%) dan perempuan sebesar 12 orang (60%). Pada kelompok PDR didapatkan sebanyak 20 pasien adalah kelompok PDR dengan distribusi laki-laki sebesar 10 orang (50%) dan perempuan 10 (50%). Terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan $p = 0,014$.

Rentang umur pada kelompok Tanpa DR antara 45-75 tahun dengan median 60 tahun sedangkan pada kelompok PDR antara 43-72 tahun dengan median 55 tahun. Didapatkan umur

pasien PDR lebih muda daripada kelompok Tanpa DR dengan perbedaan bermakna secara statistik ($p = 0,013$).

Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pasien DR yang menderita DM tipe 2 kurang dari 10 tahun yaitu sebanyak 18 orang (62,9%) dimasukkan ke kelompok Tanpa DR. Hal ini berbeda dengan kelompok PDR dimana didapatkan lebih banyak yang menderita DM tipe 2 lebih dari sama dengan 10 tahun yaitu sebanyak 20 orang (50%). Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dengan $p = 0,028$

Kadar TNF ALPHA vitreus kelompok Tanpa DR didapatkan rerata 8,16 pg/mL dengan rentang antara 3,117-17,883 ng/L sedangkan kadar TNF ALPHA vitreus kelompok DR didapatkan nilai rerata 52,65 pg/ml dengan rentang antara 32,86-89,76 pg/ml. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok. Karakteristik kelompok DR dan tanpa DR ditampilkan dalam tabel 3.2.

Tabel 3.2
Karakteristik Kelompok Tanpa DR dan DR

Karakteristik	Kelompok Tanpa DR N= 20 (100%)	Kelompok DR N = 20 (100%)	Nilai p
Jenis Kelamin (n (%))			0,014
Laki-laki	8 (34,3)	14 (61,7)	
Perempuan	12 (65,7)	7 (36,3)	
Umur median (rentang))	60 (45-75)	55 (43-72)	0,014
Lama diagnosis DM (n(%))			0,028
< 10 th	12 (62,9)	7 (38,3)	
≥ 10 th	8 (37,1)	14 (61,7)	
Kadar TNF ALPHA (pg/ml)	8,16	52,65	0,092
Median (min-max)	(3,117-17,883)	(32,86-89,76)	0,017

Kadar TNF ALPHA pada kelompok tanpa DR dan kelompok PDR berbeda secara signifikan. Beda kadar TNF ALPHA pada Kelompok Tanpa DR dan kelompok PDR ditampilkan pada Tabel. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kadar TNF ALPHA pada kelompok tanpa DR dan kelompok PDR.

Tabel 3.3
Beda Kadar TNF ALPHA pada Kelompok Tanpa DR dan Kelompok DR

Retinopati Diabetik	Rerata (s.b)	Nilai p	Perbedaan Rerata (IK 95 %)
TNF ALPHA pada kelompok DR (n=20)	5,07 (27,3)	< 0,001	79,18 (39,8-145,5)
TNF ALPHA pada kelompok tanpa DR (n=20)	70,5 (32,8)		

uji t tidak berpasangan

IV. Diskusi

Hasil analisa univariat dilakukan pada karakteristik subjek dalam penelitian ini. Total subjek yaitu 40 subjek DM. Rentang umur pada penelitian ini adalah 43-76 tahun dengan median 56 tahun. Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pasien DR yang menderita DM tipe 2 lebih dari sama dengan 10 tahun yaitu sebanyak 51,2%. Pasien DR pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 yaitu kelompok tanpa DR dan kelompok PDR berdasarkan ada tidaknya neovaskularisasi retina setelah dilakukan evaluasi retina dalam pupil dilatasi. Kelompok tanpa DR dan PDR didapatkan dalam jumlah yang sama yaitu 20 orang (50%). Median kadar TNF ALPHA vitreus didapatkan 124,646 ng/L dengan rentang 33,286-206,357 ng/L.

Pada kelompok PDR didapatkan lebih banyak pasien DM tipe 2 dengan lama diagnosis lebih dari 10 tahun. Durasi DM dikaitkan dengan onset komplikasi mikrovaskular (Zoungas dkk, 2014). Durasi DM kurang dari 10 tahun umumnya prevalensi retinopati rendah dan lebih banyak *non-proliferative* (Voigt dkk, 2018). TNF ALPHA merupakan suatu glikoprotein proangiogenic yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pada DR. TNF ALPHA merupakan mitogenik pada sel endotel dan terekspresi secara *in vivo* dan *in vitro* dan terinduksi oleh keadaan hipoksia. Kadar TNF ALPHA secara umum dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor seperti hipoksia jaringan, hiperglikemia, stress oksidatif, dan lingkungan. Hasil kadar TNF ALPHA serum akan berbeda dengan kadar TNF ALPHA di jaringan mata seperti aquos humor dan vitreus. Peningkatan produksi TNF ALPHA pada hiperglikemia terjadi bahkan sebelum adanya gambaran klinis yang tampak secara funduskopi (Gardner dkk, 2002). Peran penting TNF ALPHA sebagai patogenesis

diabetic macular edema menjadikan terapi anti-TNF ALPHA intravitreal sebagai pilihan utama. Pemberian terapi injeksi anti- TNF ALPHA intravitreal juga menunjukkan penurunan kadar TNF ALPHA (Davidovic dkk, 2012).

Penelitian ini sama dengan penelitian dari Meleth dkk, 2005, Ozturk dkk, 2009, bahwa kadar TNF ALPHA ditemukan tidak berbeda bermakna pada kelompok NPDR dan PDR. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Cavusoglu dkk, dimana didapatkan kadar TNF ALPHA serum terkait dengan progresifitas DR (Cavusoglu dkk, 2007). Penelitian sebelumnya sudah ada yang meneliti perbedaan antara kadar TNF ALPHA vitreus dengan serum dan menemukan bahwa terjadi peningkatan kadar TNF ALPHA pada grup diabetes dibandingkan normal baik pada vitreus dan serum (Meleth dkk, 2005; Petrovic dkk, 2008). Penelitian Murugeswari dkk, kadar TNF ALPHA vitreus secara signifikan lebih tinggi daripada kadar di serum sehingga menunjukkan terjadinya proses inflamasi lokal pada DR.

Penelitian ini mendapatkan adanya beda signifikan kadar TNF ALPHA pada kelompok tanpa PDS dan kelompok PDR. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Cavusoglu dkk, 2007 yang mendapatkan korelasi signifikan antara kadar TNF ALPHA dengan kelompok PDR terkait jumlah TNF ALPHA yang lebih tinggi pada kelompok PDR. (Cavusoglu dkk, 2007).

V. Simpulan

Penelitian ini mendapatkan adanya beda signifikan kadar TNF ALPHA pada kelompok tanpa PDR dan kelompok PDR. Penelitian ini tidak mengambil data kadar HbA1c . Penelitian selanjutnya dapat mengambil kadar HbA1c dan dilihat keterlibatannya dengan jumlah TNF ALPHA vitreus antar dua kelompok, yaitu kelompok tanpa PDR dan kelompok dengan PDR.

DAFTAR PUSTAKA

- AAO staff. 2019. Retina and Vitreous: In :Basic and Clinical Science Course 2019-2020. *American Academy of Ophthalmology*; page 28-80.
- American Diabetes Association. 2020. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*, S14-S31.
- Budijanto, D., Kurniawan R., Kurniasih, N. 2018. InfoDatin : Hari Diabetes Sedunia tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi*, 1-8.
- Van Dijk, H. W., Verbraak, F. D., Kok, P. H., Stehouwer, M., Garvin, M. K., Sonka, M., Abramoff, M. D. 2012. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(6), 2715-2719.
- Li, D., and Wang, Q. 2020. Correlation Analysis between Nerve Fiber Layer Thickness and Peripapillary Vessel Density and Influencing Factors of Peripapillary Vessel Density in Preclinical Diabetic Retinopathy. *Journal of Ophthalmology*. Vol.2020: p 1-8
- Lim, H. B., Shin, Y. I., Lee, M. W., Lee, J. U., Lee, W. H., Kim, J. Y. 2020. Association of Myopia with Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61(10), 30-30.
- Lechner, J., O'Leary, O. E., & Stitt, A. W. 2017. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision research*, 139, 7-14.
- Nadri, G., Saxena, S., Stefanickova, J., Ziak, P., Benacka, J., Gilhotra, J. S., Kruzliak, P. 2019. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(8), 550-553.
- Peng, P. H., Lin, H. S., Lin, S. 2009. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 44(4), 417-422.
- Sun JK., Silva PS., Cavallerano JD., Blodi BA., Davis MD., Aiello LM., Aiello LP. 2018. Proliferative Diabetic Retinopathy. In: Schachat AP., editors. *Ryan's Retina*. 6th.Ed. Philadelphia: Elsevier. p.1091-121
- Talavéra, S., Felgines, C., Texier, O., Besson, C., Gil-Izquierdo, A., Lamaison, J.-L., & Rémésy, C. (2005). Antosianin Metabolism in Tikus and Their Distribution to Digestive Area, Kidney, and Brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 3902–3908. doi:10.1021/jf050145v
- Tamura, K, Sakurai, T, and Kogo, H. (2006). Relationship Between Prostaglandin E2 and Tumor Necrosis Alpha (TNF ALPHA) in Angiogenesis in Human Vascular Endothelial Cells. *Vascul Pharmacol*. Jun;44(6):411-6
- Tanaka J., Nakamura S., Tsuruma K., Shimazawa M., Shimoda H., Hara H. 2011. Purple Rice (*Oryza sativa* L.) Extract and its Constituents Inhibit TNF ALPHA-induced Angiogenesis
- Tang, L. H. C., Wong, I. Y. H., & Lo, A. C. Y. (2018). Animal Models of Diabetic Retinopathy (Part 2). *Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy*. doi:10.5772/intechopen.70589
- Tang, J. and Kern, TS. 2011. Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, Vol.30(5), p.343-58
- Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. 2012. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmology*. Vol 2013; pp1-13.