

# KADAR TNF ALPHA VITREUS YANG TINGGI MENINGKATKAN RISIKO PDR PADA PASIEN DM TIPE 2

<sup>1</sup>Ni Made Ari Suryathi

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Denpasar, Indonesia  
ari\_suryathi@unud.ac.id

<sup>2</sup>Putu Dian Megasafitri

<sup>2</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Denpasar, Indonesia

<sup>3</sup>Anak Agung Mas Putrawati Triningrat

<sup>3</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Denpasar, Indonesia

<sup>4</sup>Ni Made Ayu Surasmiasi

<sup>4</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Denpasar, Indonesia

<sup>5</sup>Ari Andayani

<sup>5</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Denpasar, Indonesia

**Abstract**—DM tipe 2 merupakan penyakit mikrovaskular yang dapat menyebabkan komplikasi pada berbagai organ. Komplikasi DM di mata dapat berupa glaukoma, katarak diabetik, perdarahan vitreus dan retinopati diabetik. *Proliferatif Diabetic Retinopathy* (PDR) merupakan kerusakan mikrovaskular pada pembuluh darah retina tahap lanjut dan dapat menyebabkan gangguan penglihatan dan kebutaan. Prevalensi PDR sebesar 2% pada pasien DM tipe 2. Patogenesis PDR sampai saat ini belum terlalu jelas. Salah satu faktor penyebab PDR adalah faktor inflamasi, selain angiogenesis dan apoptosis. Salah satu penanda inflamasi pada PDR adalah Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha. TNF Alpha dapat menyebabkan kerusakan endotel, merusak *blood retina barrier* sehingga menyebabkan perdarahan retina dan vitreus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa kadar TNF Alpha yang tinggi sebagai faktor risiko PDR pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini adalah penelitian *case control*. Total 38 subyek pada penelitian ini, dimana kelompok kasus adalah pasien DM tipe 2 dengan PDR yang menjalani vitrektomi, dan kontrol adalah pasien tanpa DM tipe 2 yang menjalani vitrektomi sesuai indikasi medis. Bahan penelitian ini adalah vitreus dengan pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dengan menggunakan teknik *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). *Cut off point* untuk TNF- $\alpha$  adalah 15,795 pg/ml. OR TNF- $\alpha$  adalah 5,13; IK 95%: 2,88-6,95;  $p= 0,001 (<0,05)$ . Penelitian ini membuktikan bahwa kadar TNF- $\alpha$  tinggi sebagai faktor risiko PDR pada DM tipe-2. Temuan ini memperkuat teori patogenesis terjadinya PDR yaitu melalui jalur inflamasi TNF- $\alpha$  pada DM tipe 2.

Kata kunci: *TNF-Alpha, Vitrektomi, Proliferative Diabetic Retinopathy, Vitreus, ELISA*

## I. PENDAHULUAN

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).

*Diabetic retinopathy* (DR) adalah penyebab gangguan penglihatan sedang atau berat peringkat ke-6 pada populasi global tahun 2015. 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).

Patogenesis PDR pada retinopati diabetik sampai saat ini belum terlalu jelas (AAO Retina, 2021). Dua jalur utama dikenal pada patogenesis ini, yaitu jalur inflamasi dan jalur angiogenesis. TNF Alpha (TNF- $\alpha$ ) berperan dalam jalur inflamasi dan menyebabkan kerusakan kapiler pembuluh darah retina, *perisit loss*, kebocoran pembuluh darah, mikroaneurisma, dan kemudian menyebabkan iskemik retina. Teori inflamasi ini merupakan teori yang banyak dikemukakan oleh peneliti, namun peranan marker TNF- $\alpha$  pada vitreus masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

TNF- $\alpha$  berperan dalam proses inflamasi pada retinopati diabetik. Inflamasi yang terjadi pada PDR dapat menyebabkan *blood retina barrier breakdown* (BRB *breakdown*) yang akan mengakibatkan perdarahan retina dan mengakibatkan tarikan pada saraf mata (*tractional retinal detachment* / TRD), turunnya tajam penglihatan dan tanpa manajemen yang tepat dapat berakhir dengan kebutaan (AAO Fundamental, 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pada cairan vitreus pasien retinopati diabetik dan pasien tanpa retinopati diabetik. Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk melihat bahwa kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya PDR. Penelitian ini sejalan dengan Rencana Induk Penelitian (RIP) penelitian Udayana dan Fakultas Kedokteran yakni memperkuat patogenesis sebagai dasar penelitian selanjutnya. Penelitian ini nantinya dapat menjadi penelitian awal untuk pengembangan obat baru di Tingkat TNF- $\alpha$ . Penelitian ini sejalan dengan RIP Udayana yakni pada pengembangan model obat-obatan baru terkait kalur metabolisme dan penyakit penuaan. Penelitian ini penting dikerjakan dikarenakan terapi anti VEGF yang sudah banyak dikerjakan saat ini masih

menemukan tantangan perbaikan tajam penglihatan yang tidak signifikan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar TNF- $\alpha$  pada cairan vitreus pasien dengan dan tanpa retinopati diabetik dan untuk mengetahui kadar TNF- $\alpha$  vitreus tinggi merupakan faktor risiko PDR pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar TNF- $\alpha$  vitreus pada pasien dengan dan tanpa retinopati diabetik dan untuk mengetahui faktor risiko PDR terkait kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi. Penelitian ini penting dikerjakan dikarenakan terapi anti VEGF yang sudah banyak dikerjakan saat ini masih menemukan tantangan perbaikan tajam penglihatan yang tidak signifikan.

Retinopati Diabetik / *Diabetic retinopathy* (DR) adalah salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes melitus (DM) pada mata. Hal ini berkaitan dengan hiperglikemia kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar hemoglobin terglikasi/HbA1c sebagai kontrol glikemik DM (AAO, 2022). Hiperglikemia kronis menyebabkan kerusakan mikrovaskular melalui empat jalur perubahan biokimia yaitu jalur protein kinase C, jalur peningkatan produk glikasi (*Advanced Glycation End Products/AGEs*), jalur hexosamine, dan jalur polyol (Stewart, 2017). Hiperglikemia juga menyebabkan stres oksidatif yang berkontribusi pada patogenesis DR. Stres oksidatif ditunjukkan dengan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) intraselular (Kowluru dan Chan, 2017).

Gangguan penglihatan pada DR dikaitkan dengan kebocoran kapiler pada DME, oklusi kapiler pada iskemia makula dan sequele iskemia retina. Mikroaneurisma merupakan tanda awal DR yang dapat dilihat pada funduskopi berupa pelebaran sakular kapiler retina dengan penampakan bintik-bintik merah. Perdarahan retina dalam bentuk *flamed-shaped* dan *dot-blot* merupakan tanda lebih lanjut dari mikroaneurisma. Alat-alat yang dipakai untuk mendiagnosis NPDR, PDR antara lain funduskopi direk maupun indirek, slit lamp biomikroskopi, foto fundus, OCT (*Optical Coherence Tomography*) dan FFA (*Fundus Fluorescein Angiography*). (AAO staf, 2019).

TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin yang pertama kali diidentifikasi dan terlibat dalam respon inflamasi sistemik, selain itu juga telah dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin, obesitas, dan diabetes (Chen, 2017). TNF- $\alpha$  diproduksi oleh neutrofil, limfosit yang diaktifkan, makrofag sel NK, dan beberapa sel non limfoid seperti astrosit, sel endotel dan sel otot polos, sementara TNF- $\beta$  hanya diproduksi oleh sel T (Chandra, 2018). Ada 2 mekanisme yang menerangkan efek metabolik TNF- $\alpha$  (H. Chen, 2017). Mekanisme pertama adalah TNF- $\alpha$  mempengaruhi kadar gen di jaringan lemak dan liver. Pada jaringan lemak, TNF- $\alpha$  menekan kadar

gen yang mengatur uptake dan penyimpanan glukosa, menekan gen untuk transkripsi pada adipogenesis dan lipogenesis, merubah kadar dari beberapa adipokines antara lain adiponektin dan IL-6. Pada liver, TNF- $\alpha$  menekan kadar gen yang mengatur uptake dan metabolisme glukosa dan oksidasi asam lemak, meningkatkan kadar gen yang terlibat dalam sintesis kolesterol dan asam lemak. Mekanisme kedua adalah TNF- $\alpha$  merusak sinyalisasi insulin. Efek ini merupakan akibat dari aktivasi serine kinase yang meningkatkan fosforilasi serine dari insulin reseptor substrate-1 dan -2 (IRS-1 dan IRS-2). TNF- $\alpha$  juga merusak sinyalisasi insulin secara tidak langsung yang menyebabkan resistensi insulin di beberapa jaringan (Chen, 2017).

Retinopati diabetik (DR), komplikasi umum dari diabetes mellitus (DM), telah menjadi penyebab utama kasus baru kebutaan di antara orang-orang usia kerja di negara maju (Abdulsalam, 2018). DR adalah salah satu penyebab utama kebutaan di seluruh dunia (AAO, 2021). Dengan meningkatnya angka obesitas, jumlah penderita diabetes dan komplikasinya termasuk DR diperkirakan akan meningkat dalam beberapa dekade mendatang. Sementara patogenesis perubahan tersebut masih belum jelas, ada akumulasi bukti eksperimental dan klinis yang menunjukkan bahwa DR dikaitkan dengan penyakit inflamasi subklinis tingkat rendah (Li, 2018). Studi telah menemukan bahwa sejumlah besar sitokin inflamasi terlibat dalam tahap awal DR, dan bahwa kadar sitokin inflamasi di retina pasien DM meningkat secara signifikan (Huang Y, 2018). TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel raksasa multinuklear, dengan berbagai aktivitas biologis, yang tidak hanya memiliki fungsi mengatur fungsi kekebalan tubuh, tetapi juga memediasi proses reaksi inflamasi (Hang, 2016).

Retinopati diabetik dapat diklasifikasikan menjadi NPDR dan PDR. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  sangat berkorelasi dengan tingkat keparahan DR pada pasien. Kadar TNF- $\alpha$  kelompok PDR lebih tinggi dibandingkan kelompok NPDR (Hang, 2016). Kadar TNF- $\alpha$  berbeda secara signifikan antara kelompok DR dan kelompok normal, menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$  dapat digunakan sebagai biomarker untuk DR dan sebagai target terapi potensial DR (Hang, 2016).

## II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan kadar 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 Prof Dr I.G.N.G Ngoerah pada

bulan April - September 2024. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien retinopati diabetik dan pasien non retinopati diabetik yang menjalani operasi vitrektomi di RSUP Prof Dr I.G.N.G Ngoerah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu pasien Retinopati diabetik yang menjalani operasi vitrektomi pertama kali dan pasien non retinopati diabetik yang menjalani operasi vitrektomi pertama kali. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan infeksi mata merah, pasien dengan riwayat trauma okuli, dan pasien yang tidak melengkapi *informed consent*. Besar Sampel pada penelitian adalah 18 sampel untuk satu kelompok independent dan diperoleh besar sampel penelitian adalah 36 sampel dan dibulatkan menjadi 38 sampel.

Tahapan yang akan dilakukan pada manajemen data adalah *editing, coding, entrydata* dan *cleaning*. Proses ini akan dilakukan pada *file navigator* (SPSS) 26. Data yang didapat akan dimasukkan ke dalam formulir penelitian kemudian direkam di tabel induk dan akan dianalisis dengan analisis bivariat yang dihitung adalah analisis perbedaan data antar kelompok lalu mencari odd ratio dan faktor risiko.

### III. HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI

#### A. Hasil Penelitian

Pada penelitian ini diteliti 38 orang subyek yang dibagi dalam dua kelompok, yakni sebanyak 18 orang merupakan kelompok kasus dan 20 orang merupakan kelompok kontrol. Secara menyeluruh karakteristik subyek penelitian disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Parameter	Kelompok n (%)	
	Kasus	Kontrol
Umur:		
≥ 50th	14 (77,80)	15 (75)
<50th	4 (22,20)	5 (25)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	7 (39,90)	11 (55)
Perempuan	11 (61,10)	9 (45)
Lama DM		
≥ 10 tahun	16 (88,90)	-

< 10 tahun	2 (11,11)	-
Tidak DM	-	20 (100)
Obat DM		
Oral	7 (38,90)	-
Insulin	9 (50)	-
Oral+Insulin	2 (11,10)	-
Tidak	-	20 (100)
Hipertensi		
Ya	14 (77,80)	10 (50)
Tidak	4 (22,20)	10 (50)
Dislipidemia		
Ya	15 (83,3)	16 (80,0)
Tidak	3 (16,70)	4 (20,00)
Kadar HbA1c		
Tinggi $\geq 7\%$	16 (88,8)	-
Rendah $< 7\%$	2 (11,11)	20 (100)

Keterangan: \*signifikan  $p < 0,05$ ; DM: diabetes melitus; Kontrol adalah pasien non DM

Kelompok kasus pada penelitian ini, 77,8% berumur  $\geq 50$  tahun, demikian juga pada kelompok kontrol, 75% berumur  $\geq 50$  tahun. Jenis kelamin perempuan ditemukan pada sebagian besar pada kelompok kasus dan jenis kelamin laki-laki ditemukan pada sebagian besar kelompok kontrol yaitu sebesar 61% dan 55%. Lama DM pada kelompok kasus 88% mengalami DM  $\geq 10$  tahun, sementara pada kelompok kontrol dimana sampel tidak memiliki riwayat DM tipe 2. Sebagian besar kelompok kasus (50%) menggunakan insulin sebagai terapi DM tipe 2. Hipertensi, dislipidemia dan kadar HbA1c  $\geq 7\%$  ditemukan pada sebagian besar kelompok kasus yaitu berturut-turut 77,8%, 83,3% dan 88,8%.

Nilai  $p > 0,05$  memiliki arti bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kontrol baik pada data umur, jenis kelamin, hipertensi dan dislipidemia. Pada penelitian ini dilakukan *matching* pada variabel umur dan jenis kelamin, sehingga dengan melihat nilai  $p$  dapat diketahui bahwa tidak ada perbedaan bermakna data pada kelompok kasus dan

kelompok kontrol pada variabel umur dan jenis kelamin, dan demikian juga pada variabel hipertensi dan dislipidemia.

**B. Kadar TNF- $\alpha$  Vitreus Tinggi sebagai Faktor Risiko PDR pada Pasien DM Tipe-2**

TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin dalam respon inflamasi sistemik yang juga dikaitkan dengan resistensi insulin dan diabetes. Pada penelitian ini kadar TNF- $\alpha$  vitreus diukur menggunakan teknik *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil kadar TNF- $\alpha$  yang didapat dicantumkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Analisis Kadar TNF-  $\alpha$

Observed	PDR n (%)		OR	95% Confidence		p*
	No PDR	PDR		Interval for Exp (B)		
				Bawah	Atas	
TNF- $\alpha$ tinggi	1 (5,00%)	16 (88,88%)	5,13	2,88	6,95	0,001
rendah	19 (95,00%)	2 (11,11%)				

Keterangan: \*signifikan pada  $p < 0,05$

Penentuan nilai *cut off point* kadar TNF- $\alpha$  vitreus pada kurva ROC didapatkan koordinat terjauh dari garis diagonal adalah 15,795 pg/ml dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 95%. Hasil ini sebagai cara untuk menentukan bahwa kadar TNF- $\alpha$  lebih dari sama dengan 15,795 pg/ml dikategorikan kadar TNF- $\alpha$  vitreus yang tinggi, sementara kadar TNF- $\alpha$  kurang dari 15,795 pg/ml dikategorikan sebagai kadar TNF- $\alpha$  yang rendah. *Odd Ratio* didapatkan sebesar 5,13 dengan IK 95%: 2,88-6,95 dengan  $p= 0,001 (<0,05)$ . Pada uji ini memperlihatkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  vitreus tinggi (lebih dari 15,795 pg/ml) menyebabkan risiko sebesar 5,13 kali lebih tinggi untuk menjadi PDR dibandingkan dengan kadar TNF- $\alpha$  vitreus rendah (kurang dari 15,795 pg/ml). Pada uji ini, dapat ditarik kesimpulan bahwa kadar TNF- $\alpha$  vitreus tinggi sebagai faktor risiko terjadinya PDR.

Penelitian ini melibatkan 38 sampel dengan 18 sampel kelompok kasus dan 20 sampel kelompok kontrol. Pada kelompok kasus ditemukan lebih banyak perempuan dan pada kelompok kontrol lebih banyak ditemukan jenis kelamin laki-laki. Kelompok kasus adalah kelompok DM tipe 2 dengan komplikasi PDR yang dilakukan vitrektomi sesuai indikasi, sementara kelompok

kontrol adalah pasien tanpa DM tipe 2 yang dilakukan operasi vitrektomi sesuai indikasi medis. Berdasarkan laporan Riskesdas 2013, prevalensi DM di provinsi Bali sebesar 1,7% dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak. Sejalan dengan ini, penelitian Suastika mendapatkan prevalensi DM sebesar 5,9% dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak yakni sebesar 6,1 % (Suastika, 2011). Prevalensi DM dipengaruhi oleh jenis kelamin, dimana laki-laki yang sering beraktifitas di luar rumah, mendapatkan lebih banyak akses untuk melakukan pemeriksaan kesehatan (Riskesdas, 2013). Isu gender diangkat juga pada beberapa penelitian terkait jenis kelamin pada retinopati diabetik, dimana perempuan dianggap memiliki keterbatasan untuk mendapatkan pengobatan, sehingga ketika keluhan kesehatan sudah memberat, barulah dibawa ke pusat layanan kesehatan (Gilbert, 2018).

Kelompok kasus pada penelitian ini sebagian besar berumur lebih dari atau sama dengan 50 tahun (77,8%). Penelitian Sasongko (2017) menemukan bahwa 70% kasus PDR ditemukan pada usia diatas 55 tahun. Penelitian Semeraro (2019) menunjukkan sebagian besar PDR terjadi pada usia diatas 53 tahun. Penelitian Surasmiati (2021) menunjukkan bahwa usia PDR lebih banyak dialami oleh pasien diatas usia 50 tahun. Pertambahan umur pada kontrol gula darah yang buruk meningkatkan risiko terjadinya inflamasi kronis, stress oksidatif dan perubahan mikrovaskuler yang dapat berujung pada komplikasi diabetes pada berbagai organ penting termasuk di mata (Gupta, 2018; Schachat, 2022).

Pada penelitian ini didapatkan 88% kelompok kasus mengalami DM  $\geq$  10 tahun, sementara pada kelompok kontrol, sampel tidak memiliki riwayat DM tipe 2. Prevalensi PDR rendah pada kelompok DM kurang dari 10 tahun dan umumnya fase *Non-Proliferative* DR yang tidak memerlukan terapi invasif seperti laser, injeksi intravitreal ataupun operasi vitrektomi (Gupta, 2018).

Durasi DM yang lama dikaitkan dengan derajat keparahan DR yang berhubungan dengan perubahan struktur dan vaskularisasi retina (Sasongko, 2017). Paparan hiperglikemia kronis menyebabkan perubahan biokimia dan vaskular retina berupa perubahan seluler pada membran basalis sel retina, hilangnya sel perisit pada kapiler retina, penebalan membran basemen retina, dan kapiler aselular (AAO Retina, 2021 ). Prevalensi PDR adalah 0% pada 3 tahun DM.

Penelitian ini meneliti peran TNF- $\alpha$  vitreus sebagai faktor risiko PDR pada pasien DM tipe 2. Pada penelitian ini menemukan bahwa pada kelompok kasus terdapat 16 (88,88%) dengan kadar TNF- $\alpha$  vitreus yang tinggi. Kadar TNF- $\alpha$  pada penelitian ini dikatakan tinggi jika lebih dari atau

sama dengan 15,795 pg/ml. Kadar TNF- $\alpha$  vitreus pada kelompok kasus berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol sehingga dapat disimpulkan kadar TNF- $\alpha$  vitreus yang tinggi merupakan faktor risiko PDR pada DM tipe 2 dengan *Odd Ratio* didapatkan sebesar 5,13 dengan IK 95%: 2,88-6,95 dengan  $p= 0,001 (<0,05)$ .

Penelitian lain yang pernah dilakukan adalah membandingkan kadar TNF- $\alpha$  serum pasien DM dengan PDR dan pasien tanpa DM tipe 2. Hasil yang didapatkan adalah kadar TNF- $\alpha$  pasien DM tipe 2 lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DM tipe 2 (Martinez, 2019) . Kadar normal TNF- $\alpha$  pada plasma darah adalah 0-8,1 pg/ml dan pada vitreus adalah 0,1-5,17 pg/ml dengan mean 1,7 pg/ml (Rasier, 2018). Penelitian Hirota menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  vitreus adalah  $56,7 \pm 4,9$  pg/ml (Hirota, 2016).

Penelitian Monjezi (2021) membandingkan TNF- $\alpha$  pada darah pasien dengan nefropati diabetik dan tanpa nefropati diabetik. Penelitian tersebut mendapatkan nilai normal TNF- $\alpha$  adalah 0,705 pg/ml (nilai ini didapatkan dari kurva ROC) (Monjezi, 2021). Komplikasi nefropati diabetik dan retinopati diabetik adalah komplikasi tahap lanjut dari DM tipe-2 yang seringkali ditemukan bersamaan (Gupta, 2018; Monjezi, 2021).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Kowluru (2011) yaitu marker inflamasi TNF- $\alpha$  diidentifikasi di vitreus dan retina tikus diabetes dengan kadar yang meningkat pada vitreus tikus dengan PDR (Kowluru, 2011). Kadar TNF- $\alpha$  meningkat juga di cairan akuos dan serum pada kondisi hiperglikemia (Koleva dkk., 2020). Kemungkinan terjadinya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  di vitreus karena rusaknya BRB. Penelitian lain membandingkan kadar TNF- $\alpha$  pada vitreus dan serum pasien PDR dan mendapatkan terjadinya peningkatan dibandingkan kontrol, demikian juga di akuos dan serum (Kowluru, 2011). Hal ini menunjukkan sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$  berperan dalam regulasi dan progresifitas DR. Penelitian Martinez memperlihatkan kadar TNF- $\alpha$  meningkat pada vitreus pasien PDR (Martinez, 2019). Sejalan juga dengan penelitian Chen (2023) yang memperlihatkan hasil bahwa TNF- $\alpha$  meningkat kadarnya pada vitreus tikus yang diinduksi PDR (Chen, 2023).

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  vitreus yang tinggi sebagai faktor risiko PDR pada pasien DM tipe 2. TNF- $\alpha$  sebagai faktor inflamasi mencerminkan kondisi di retina, dimana pada penelitian ini mengambil sampel di vitreus, jaringan yang berposisi erat dengan retina. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang meningkatkan adhesi leukosit ke endotel retina dan memicu leukostasis, serta meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS)

sehingga terjadi peningkatan permeabilitas sel endotel retina dan kebocoran *Blood Retinal Barrier* / BRB (Qing, 2016).

Penelitian Semeraro (2019) menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi TNF- $\alpha$  terlihat pada serum, air mata dan vitreus pasien PDR. Pasien dengan PDR memiliki konsentrasi TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan kontrol yang sehat pada sampel serum, air mata dan vitreus (Semeraro, 2019). TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel raksasa multinuklear, dengan berbagai aktivitas biologis, yang tidak hanya memiliki fungsi mengatur fungsi kekebalan tubuh, tetapi juga memediasi proses reaksi inflamasi (Hang, 2016).

Pada diabetes, mikroglia retina yang terdapat di jaringan menjadi reaktif dan menyebabkan pelepasan sitotoksin terlarut yang berkontribusi pada kematian sel saraf dan pembuluh darah. Hal ini yang mendorong perkembangan PDR (Krick, 2018). Namun, mekanisme yang mendasari aktivasi mikroglial selama diabetes masih belum sepenuhnya dipahami. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian pada manusia dan hewan telah menjelaskan bahwa banyak efek hiperglikemia dimediasi oleh protein terglikasi (Chandra, 2018). Protein terglikasi ini konsentrasinya meningkat secara signifikan setelah diabetes dan pada PDR dimana peningkatan protein terglikasi ini menyebabkan pembentukan ROS, aktivasi ERK/P38, dan pelepasan TNF- $\alpha$  (Xie, 2018).

#### **IV. KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  vitreus yang tinggi ditemukan pada kelompok PDR. Temuan ini memperkuat teori patogenesis terjadinya PDR melalui marker TNF- $\alpha$ . Hal ini dibuktikan dengan: Kadar TNF- $\alpha$  vitreus tinggi sebagai faktor risiko terjadinya PDR pada pasien DM tipe-2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai perbedaan TNF- $\alpha$  pada vitreus pasien PDR serta perbandingan kadarnya pada serum darah serta akueus sehingga dapat dibandingkan kadar marker di sirkulasi dan di target organ yaitu mata dengan mempertimbangkan komplikasi mikrovaskular DM lainnya untuk melihat peran ketiga marker terhadap PDR. Perlu dilakukan penelitian kohort untuk mengetahui peran *miRNA-124 vitreus*, serum dan akueus pada progresifitas dan respon terapi 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.
- Sasongko, M. B., Widyaputri, F., Agni, A. N., Wardhana, F. S., Kotha, S., Gupta, P., Wang, J. J. 2017. Prevalence of diabetic retinopathy and blindness in Indonesian adults with type 2 diabetes. *American journal of ophthalmology*, 181, 79-87.
- Sohn, E. H., van Dijk, H. W., Jiao, C., Kok, P. H., Jeong, W., Demirkaya, N., Abramoff, M. D. 2016. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of

- diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(19), p2655-2664.
- Waheed NK, Kashani, AH. Garciafilho CAA, Duker JS, Rosenhold PJ. 2018. Retinal Imaging and Diagnostics :Optical Coherence Tomography. In K. A. Waheed NK, *Ryan's Retina* ;p 77–9, 102–6.
- Wong, T. Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., Gupta, N., Lansingh, V. C., Taylor, H. R. 2018. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*, 125(10), 1608-1622.
- World Health Organization. 2018. Guidelines on Second and Third Line Medicines and Type of Insulin for the Control of Blood Glucose Levels in nonpregnant Adult with Diabetes Mellitus.
- Xie, Y., Chu, A., Feng, Y., Chen, L., Shao, Y., Luo, Q., Deng, X., Wu, M., Shi, X., Chen, Y. 2018. MicroRNA-146a: A comprehensive indicator of inflammation and Oxidative Stress Status Induced in the Brain of Chronic T2DM Rats. *Frontiers in Pharmacology*, 9(478).
- Xiong, F., Du, X., Hu, J., Li, T., Du, S., Wu, Q. 2014. Altered retinal microRNA expression profiles in early diabetic retinopathy: an in-silico analysis. *Current Eye Research*, 39(7):720-729.
- Yan, H., dan Mao, C. 2014. Roles of elevated intravitreal IL-6 and IL-10 levels in proliferative diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*, 62(6): 699
- Yang, W., Yu, X., Zhang, Q., Lu, Q., Wang, J., Cui, W., Zheng, Y., Wang, X., dan Luo, D. 2013. Attenuation of streptozotocin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res*, 115:96-105.
- Yang Yao a,b , Rong Lic , Junhui Dud . Tumor necrosis factor- $\alpha$  and diabetic retinopathy: Review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 485 (2018) 210–217.
- Ye, P., Liu, J., He, F., Xu, W., dan Yao, K. 2014. Hypoxia-induced Deregulation of miR- 124-3p and its Regulative Effect on VEGF and MMP-9 Expression. *International Journal of Medical Sciences*, 11(1): 17-23.
- Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Kim JJ, Kim SW, Jin HS, et al. The orphan nuclear receptor SHP acts as a negative regulator in inflammatory signaling triggered by Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2011; 12: 742–51

- Yao, S.A., Bae, D.G., Ryoo, J.W. 2015. Arginine-rich anti vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF- stimulated productions of TNF-a and IL-6 by human monocytes. *The Journal of Immunology*, 174 (9): 5846-5855.
- Zampetaki, A., Willeit, P., Burr, S., Yin, X., Langley, S.R., Kiechl, S., dan Mayr, M. 2016. Angiogenic microRNAs Linked to Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy in type-1 Diabetes. *Diabetes*, 65(1): 216-227.
- Zhang, J., Du, Y.Y., Lin, Y.F., Chen, Y.T., Yang, L., Wang, H.J. dan Ma, D. 2018. The cell growth suppressor, mir-124, targets IRS-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 377: 136-140.
- Zhang, W., Chen, S., dan Liu, M.L. 2018b. Pathogenic Roles of Microvesicles in Diabetic Retinopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(1): 1-11.
- Zhu Z, Yin J, Li DC, Mao ZQ. Role of microRNAs in the treatment of type 2 diabetes mellitus with Roux-en-Y gastric bypass. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2017) : 50(3):e5817.
- Zou, H.L., Wang, Y., Gang, Q., Zhang, Y. dan Sun, Y. 2017. Plasma level of miR-93 is associated with higher risk to develop type 2 diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255 (6): 1159-1166.