

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) karena sekresi insulin yang buruk, kerja insulin yang buruk, atau keduanya (*International Diabetes Federation*, 2013). Sejak tahun 1980, prevalensi global DM naik hampir empat kali lipat pada tahun 2014, mencapai sekitar 422 juta orang (Zhou *et al.*, 2016). Diabetes Mellitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi di seluruh tubuh, baik secara mikroangiopati dan makroangiopati. Di mata, DM dapat menyebabkan kerusakan pada saraf optik dan dapat menjadi salah satu faktor risiko glaukoma (Zhou *et al.*, 2014; Zhao and Chen, 2017).

Prevalensi global glaukoma diperkirakan akan mengalami peningkatan yang pada awalnya sebesar 18,3% (76 juta orang) pada tahun 2020 menjadi sebesar 74% menjadi (111,8 juta orang) pada tahun 2040 (Tham *et al.*, 2014). Prevalensi global glaukoma diantara semua orang, termasuk orang diabetes dan non-diabetes, diperkirakan sekitar 3%. Namun, angka ini dapat bervariasi secara signifikan berdasarkan usia dan ras (Varma *et al.*, 2011; Tham *et al.*, 2014). Prevalensi glaukoma yang telah dilaporkan khususnya pada populasi DM berkisar dari 2,5% hingga 15,6 % (Lin *et al.*, 2015; Ko *et al.*, 2016).

Glaukoma adalah penyakit neuropati optik progresif yang secara umum ditandai dengan degenerasi sel ganglion retina. Neurodegenerasi ini dapat menyebabkan kerusakan pada saraf optik dan hilangnya bidang visual. Kenaikan tekanan intraokuler (secara relatif) dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya glaukoma (Khouri and Fechtner, 2015). Glaukoma sudut terbuka primer (POAG) adalah tipe glaukoma yang paling umum pada individu DM. Prevalensi global glaukoma sudut terbuka primer diperkirakan 57,5 juta orang (2,2%) di seluruh dunia (Wiggs and Pasquale, 2017).

Hiperglikemia pada penyakit DM dapat menyebabkan pembentukan dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan meningkatkan stress oksidatif dan kejadian komplikasi pada pasien DM (Lee *et al.*, 2014). Stress oksidatif mempunyai peran kunci dalam patogenesis glaukoma (Pinazo-Duran *et al.*, 2018; Tang *et al.*, 2019). Peran dari stress oksidatif adalah meningkatkan ekspresi *Transforming Growth Factor – B* (TGF- β) dan akan merangsang pelepasan TGF- β yang disekresikan melalui kompleks laten yang disertai bantuan aktivasi dari Trombospondin-1 hingga akhirnya membuat faktor pertumbuhan ini tersedia secara hayati dan aktif (Liu and Gaston Pravia, 2010; Murphy-Ullrich and Downs, 2015).

Beberapa peneliti menemukan bahwa pada pasien dengan POAG, terdapat peningkatan jumlah TGF- β secara signifikan (Kuchtey *et al.*, 2014; Agarwal, Daher and Agarwal, 2015). Kadar TGF- β yang abnormal dapat menurunkan selularitas jalinan trabekular, meningkatkan pembentukan

material matriks ekstraselular, dan menurunkan diameter *Canalis Schlemm* (CS) hingga akhirnya dapat menyebabkan peningkatan resistensi aliran humor akuos, peningkatan tekanan intraokuler dan dapat menyebabkan glaukoma (Doucette *et al.*, 2015; Khouri and Fechtner, 2015; Kida *et al.*, 2015; Volpe *et al.*, 2018). Pada glaukoma tahap akhir, akan timbul kerusakan saraf optik berupa nekrosis yang bersifat irreversibel (Robertson, Siwakoti and West-Mays, 2013).

Tatalaksana glaukoma yang paling direkomendasikan adalah dengan cara menurunkan tekanan intraokuler (Weinreb, Aung and Medeiros, 2014). Selain itu, suplemen terapi yang bersifat neuroprotektor dan menurunkan stress oksidatif seperti ginkgo biloba dan sitikolin dapat digunakan sebagai pilihan terapi tambahan (Cvenkel and Kolko, 2020). Beberapa laporan penelitian tentang tambahan suplemen terapi antioksidan dan anti-inflamasi dalam membantu mengoptimalkan pengobatan glaukoma sudah pernah dilakukan di beberapa negara, tetapi hasilnya belum signifikan (Yu, Weise and Welge-Lussen, 2014; Garcia-Medina *et al.*, 2015).

Propolis merupakan akumulasi zat resin yang dikumpulkan oleh lebah dari berbagai jenis tanaman. Beberapa hasil penelitian mengungkapkan bahwa setidaknya lebih dari 300 komponen yang dapat diidentifikasi pada propolis (Chan, Cheung and Sze, 2013; Kuropatnicki, Szliszka and Krol, 2013; Anjum *et al.*, 2019). Senyawa fenolik, ester, flavonoid, terpen, beta-steroid, dan aldehida aromatik adalah senyawa organik penting yang ada dalam propolis (Huang *et al.*, 2014). Komposisi

propolis cukup bervariasi dan tergantung dari kondisi geografis seperti tipe iklim, lingkungan, dan kondisi tanaman (Sahin *et al.*, 2011). Kandungan *Caffeic Acid Phenetil Ester* (CAPE) di dalam ekstrak propolis Gunung Lawu sebesar $30,24 \pm 3,53 \times 10^{-6}$ gram dan Kuersetin $4,42 \pm 0,50 \times 10^{-6}$ gram (Sarsono *et al.*, 2012).

Penelitian mengenai pengaruh propolis terhadap TGF- β dan nekrosis saraf optik pada tikus model diabetik belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, peneliti bertujuan melakukan penelitian untuk mengetahui apakah ada pengaruh propolis terhadap TGF- β dan Nekrosis Saraf Optik pada tikus model diabetik (Kajian Diabetes Mellitus sebagai Faktor Risiko Glaukoma).

Mata merupakan salah satu nikmat luar biasa berupa indera penglihatan yang telah diciptakan oleh Allah SWT. Oleh karena itu, kita wajib selalu bersyukur dan memanfaatkan segala karunia yang diberikan oleh Allah SWT kepada kita semua. Hal tersebut tercantum dalam surah Al'Araaf ayat 179 yang berbunyi :

وَلَقَدْ ذَرَأْنَا لِجَهَنَّمَ كَثِيرًا مِّنَ الْجِنِّ وَالإِنسِ لَهُمْ قُلُوبٌ لَا يَفْقَهُونَ بِهَا وَلَهُمْ أَعْيُنٌ لَا يُبْصِرُونَ بِهَا
وَلَهُمْ آذَانٌ لَا يَسْمَعُونَ بِهَا ؕ أُولَئِكَ كَالْأَنْعَامِ بَلْ هُمْ أَضَلُّ ؕ أُولَئِكَ هُمُ الْعَاقِلُونَ

Dan sesungguhnya Kami jadikan untuk (isi neraka Jahannam) kebanyakan dari jin dan manusia, mereka mempunyai hati, tetapi tidak dipergunakannya untuk memahami (ayat-ayat Allah) dan mereka mempunyai mata (tetapi) tidak dipergunakannya untuk melihat (tanda-tanda

kekuasaan Allah), dan mereka mempunyai telinga (tetapi) tidak dipergunakannya untuk mendengar (ayat-ayat Allah). Mereka itu sebagai binatang ternak, bahkan mereka lebih sesat lagi. Mereka itulah orang-orang yang lalai.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh propolis terhadap TGF- β dan nekrosis saraf optik pada tikus model diabetik?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh propolis terhadap TGF- β dan nekrosis saraf optik pada tikus model diabetik.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui pengaruh propolis terhadap kadar serum TGF- β pada tikus model diabetik.
- b. Mengetahui pengaruh propolis terhadap ekspresi TGF- β saraf optik pada tikus model diabetik.
- c. Mengetahui gambaran histopatologi nekrosis saraf optik pada tikus model diabetik.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi masyarakat

Dapat membantu masyarakat dalam memahami dan meningkatkan kesadaran terhadap penyakit glaukoma akibat DM untuk mencegah kebutaan.

2. Bagi profesi dokter

Dapat membantu dokter untuk meningkatkan pengetahuan dan kualitas pelayanan serta memberi referensi alternatif terapi tambahan pada pasien khususnya pada pasien penyakit glaukoma akibat DM untuk mencegah kebutaan.

3. Bagi mahasiswa kedokteran

Dapat membantu mahasiswa kedokteran dalam meningkatkan pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh propolis terhadap TGF- β dan nekrosis saraf optik pada tikus model diabetik.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Nama	Jurnal, Tahun	Judul	Hasil	Penelitian terdahulu	Penelitian ini
1	Zauhani Khusnul <i>et al.</i>	Turkish Journal of Immunology 2017	Immunomodulatory Effect of Propolis Extract on Population of IL-10 and TGF- β Expression in CD4+CD25+ + Regulatory T Cells in DMBA-induced Breast Cancer in Female Sprague-Dawley Rats	Penurunan yang signifikan dalam jumlah relatif sel T regulator CD4+CD25+ FoxP3+ yang mengekspresikan IL-10 atau TGF- β setelah perawatan dengan ekstrak propolis, propolis dapat bertindak sebagai agen imunomodulator yang dapat berguna untuk menyembuhkan pasien kanker	PERBEDAAN: Sampel berupa tikus betina Sprague-Dawley. Induksi DMBA (Kanker Payudara) Dosis Propolis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB Lama pemberian propolis 4 minggu Metode 5 grup Organ yang diambil payudara Parameter yang dinilai IL-10, TGF- β , CD4+CD25+FoxP3+	Sampel berupa tikus jantan Wistar. Induksi STZ (Diabetes Mellitus) Dosis Propolis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB Lama pemberian propolis 2 minggu Metode 4 grup Organ yang diambil saraf optik Parameter yang dinilai kadar serum TGF- β , gambaran histopatolog

i ekspresi TGF- β saraf optik, gambaran histopatologi nekrosis saraf optik

PERSAMAAN:

Hewan coba menggunakan tikus.	Hewan coba menggunakan tikus.
Menggunakan propolis.	Menggunakan propolis.
Salah satu parameter yang dinilai adalah TGF- β .	Salah satu parameter yang dinilai adalah TGF- β .

2	Said MM <i>et al.</i>	Annals of Hepatology 2018	Antifibrotic Mechanism of Pinocembrin: Impact on Oxidative Stress, Inflammation and TGF- β /Smad Inhibition in Rats	PIN memiliki efek antifibrotik kuat yang dapat dijelaskan pada sifat antioksidannya, hal ini dapat memperbaiki stres oksidatif dan peradangan selama induksi fibrogenesis melalui kemampuannya	PERBEDAAN:	Asal propolis dari China	Asal propolis dari Indonesia
						Kandungan propolis PIN (Pinocembrin)	Kandungan propolis CAPE (<i>Caffeic acid phenetil ester</i>)
						Dosis PIN 20 mg/kgBB, diberikan 2 kali / minggu selama 6 minggu	Dosis CAPE 100mg/kgBB dan 200 mg/kgBB diberikan 1 kali / hari

untuk meningkatkan pertahanan antioksidan seluler, mengaktifkan ekspresi HO-1 yang dimediasi Nrf2 dan memodulasi jalur pensinyalan NF- κ B dan TGF- β 1/Smad	Induksi CCl ₄ (Kerusakan Hepar) Organ sampel berupa hepar Parameter yang dinilai adalah GOT, GPT, Kolesterol, Glutathion peroksidase, SOD, Nrf2, TNF- α	selama 2 minggu Induksi STZ (Diabetes Mellitus) Organ sampel berupa saraf optik Parameter yang dinilai adalah kadar serum TGF- β , gambaran histopatologi ekspresi TGF- β saraf optik, gambaran histopatologi nekrosis saraf optik
---	---	---

PERSAMAAN:

Hewan coba menggunakan tikus.	Hewan coba menggunakan tikus.
Menggunakan propolis.	Menggunakan propolis.
Membahas tentang pengaruh ROS	Membahas tentang pengaruh ROS.

3	Izzularab <i>et al.</i>	Enviromental Toxicology 2020	Propolis nanoparticle s modulate the inflammator y and apoptotic pathways in carbon tetrachlorid e-induced liver fibrosis and nephropathy in rats	Nanoparti kel propolis memiliki efek antiinflam asi yang dibuktikan dengan penurunan ekspresi TGF- β pada jaringan hati dan nephrin pada jaringan ginjal, nanoparti kel propolis menunjuk kan efek anti- apoptosis pada jaringan hati dan ginjal meningkat kan ekspresi Bcl-2 dan menurunk an ekspresi Caspase-9	PERBEDAAN:	Asal propolis dari Mesir	Asal propolis dari Indonesia
						Bentuk propolis nanopartikel	Bentuk propolis ekstrak etanol
						Induksi CCl ₄ (kerusakan hepar dan ginjal)	Induksi STZ (Diabetes Mellitus)
						Parameter yang dinilai adalah Bcl-2 dan Caspase-9	Parameter yang dinilai adalah Kadar TGF- beta serum, gambaran histopatolog i ekspresi TGF-beta saraf optik, gambaran histopatolog i nekrosis saraf optik
						PERSAMAAN:	
						Hewan coba menggunakan tikus.	Hewan coba menggunak an tikus.
						Menggunakan propolis.	Menggunak an propolis.