

ARTIKEL PENELITIAN

**GAMBARAN VASKULARISASI MATA TIKUS DIABETIK YANG DIINDUKSI  
ALOKSAN DAN DIBERIKAN NANOGOLD  
(*EYE VASCULARIZATION OF DIABETIC RATS INDUCED BY  
ALLOXAN AND GIVEN WITH NANOGOLD*)**

**Awan Buana<sup>1</sup>, Rianti Puti<sup>2</sup>, Anika Istika<sup>2</sup>, Desy Linasari<sup>3</sup>, Ike Hikmawati<sup>1</sup>, Arini  
Ghaitsa Atsari<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Kota Cimahi,  
Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit TK II Dustira Kota Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

<sup>3</sup>Biostatistik dan Epidemiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Kota  
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: riantiramadhani97@gmail.com

**ABSTRAK**

Diabetes Mellitus (DM) dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskuler berupa retinopati. Prospek nanopartikel emas (*nanogold*) dalam mencegah komplikasi retinopati diabetikum dianggap baik karena mampu melewati penghalang darah-retina dan berasosiasi dengan sel epitel retina. *Nanogold* (AuNP) menekan berbagai ekspresi mediator inflamasi dan mengurangi radikal bebas yang meningkat akibat hiperglikemia. Berbagai studi membuktikan AuNP memiliki daya inhibisi terhadap TGF  $\beta$ , VEGF, antiglikasi, dan antioksidan. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor yang dipisahkan secara acak menjadi lima kelompok, diinduksi oleh aloksan dan diberikan AuNP, inulin, dan keduanya untuk melihat gambaran vaskularisasi mata. Hasil pengukuran menggunakan uji Kruskal Wallis dan Uji ANOVA menunjukkan perbedaan kadar gula darah sewaktu antar kelompok tidak signifikan. Sementara, analisis gambaran vaskularisasi menggunakan uji pearson *chi square* menghasilkan pemberian kombinasi inulin dan nanogold dapat mencegah terjadinya vasodilatasi (Nilai  $p = 0,001$ ) dan edema makula (Nilai  $p = 0,001$ ). Namun tidak terdapat perbedaan proporsi yang signifikan pada kejadian perdarahan retina (Nilai  $p = 0,308$ ). Stres oksidatif mendukung patogenesis komplikasi diabetik. Kombinasi inulin dan nanogold secara bersamaan memberikan efek yang tidak efektif terhadap menurunkan gula darah. Meskipun tidak dapat disimpulkan kemungkinan adanya interaksi antara inulin dan AuNP memberikan efek inhibisi terhadap kadar gula darah, kombinasi nanogold dan inulin memberikan efek protektif yang paling baik terhadap endotel retina mata karena dapat mencegah vasodilatasi, edema makula, dan perdarahan.

**Kata kunci:** aloksan, diabetik, nanogold, vaskularisasi

## **ABSTRACT**

*Diabetes Mellitus (DM) can cause microvascular complications in the form of retinopathy. The prospects of gold nanoparticles (nanogold) in preventing complications of diabetic retinopathy are considered good because they are able to cross the blood-retinal barrier and associate with retinal epithelial cells. Nanogold (AuNP) suppresses the expression of various inflammatory mediators and reducing free radicals which increased due to hyperglycemia. Various studies have proven that AuNPs have inhibitory power against TGF  $\beta$ , VEGF, antiglycation and antioxidants. This research used 25 male white rats (*Rattus norvegicus*) which were randomly separated into five groups, induced by alloxan and given AuNPs, inulin, and both substances to see eye vascularization. The results of measurements using the Kruskal Wallis test and ANOVA test showed that the difference in random blood sugar levels between groups was not significant. Meanwhile, analysis of vascularization images using the Pearson Chi Squared test resulted in the combination of inulin and nanogold being able to prevent vasodilation (*P* value 0.001) and macular edema (*P* value 0.001). However, there was no significant difference in the proportion of retinal hemorrhage events (*P* value 0.308). Oxidative stress supports the pathogenesis of diabetic complications. The combination of inulin and nanogold has an ineffective effect on reducing blood sugar. Although it cannot be concluded that the possibility of an interaction between inulin and AuNP providing an inhibitory effect on blood sugar levels, the combination of nanogold and inulin provides the best protective effect on the retinal endothelium of the eye because it can prevent vasodilation, macular edema and bleeding*

*Keywords: alloxan, diabetic, nanogold, vascularization*

## **PENDAHULUAN**

Diabetes Melitus (DM) dapat menyebabkan gangguan mikrovaskuler berupa retinopati.<sup>1</sup> Penyebab utama terjadinya kerusakan sel pada diabetes melitus adalah karena peningkatan terbentuknya radikal bebas disertai dengan mekanisme inflamasi.<sup>2,3</sup> Perkembangan komplikasi retinopati diabetik ditentukan oleh derajat kerusakan vaskuler.

Pencegahan komplikasi dilakukan dengan menjaga kestabilan gula darah dengan pengobatan secara rutin.<sup>4</sup> Namun, setiap obat-obatan memiliki efek samping baik jangka pendek maupun jangka panjang pada penggunaannya. Beberapa tahun terakhir ini industri farmakologi dengan

*Food and Drug Administration (FDA)* mulai mengembangkan obat berbasis nanoteknologi.<sup>5</sup> Di antara nanopartikel lainnya, nanopartikel emas (AuNPs) mendapat perhatian besar karena menunjukkan prospek yang baik karena non-sitotoksitas, nonimunogenisitas, dan biokompatibilitas dari banyak nanopartikel lainnya dan mampu untuk melewati penghalang darah-retina dan berasosiasi dengan sel epitel retina, sel retinoblastoma, dan astrosit tanpa toksisitas.<sup>6</sup> Mekanisme nanogold pada organ mata pada penyakit diabetes melitus yaitu menghambat inflamasi yang terjadi pada jaringan sekaligus mengurangi pembentukan radikal bebas yang meningkat akibat kondisi hiperglikemia.<sup>2,7</sup>

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian nanogold (AuNP) terbukti menghambat kerusakan vaskular yang berlanjut kepada terjadinya angiogenesis patologis (neovaskularisasi) pada retina, yang merupakan penyebab utama kebutaan pada pasien dengan penyakit retinopati diabetes melitus.<sup>8,9</sup>

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebanyak 25 ekor yang sudah diadaptasikan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani dan dipisahkan secara acak menjadi lima kelompok. Hewan uji diinduksi oleh aloksan dengan dosis 200 mg/kgBB selama 6 hari (setara dengan hampir 6 bulan). Setelah itu, tikus yang diberikan terapi adalah yang terdiagnosis diabetes melitus (Glukosa Darah Sewaktu (GDS) > 250 mg/dL) atau >200 mg/dL (prediabetes) yang kemudian diberikan nanogold dengan konsentrasi 20 ppm (20 µ/ml) emas murni (Au) dan inulin 5% 12 kali selama 12 hari (setara dengan hampir satu tahun).<sup>10,11</sup>

Pengambilan organ dilakukan pada hari ke 13 setelah pemberian nanogold dan inulin. Obat bius yang digunakan adalah

ketamin dengan dosis 50-75 mg/KgBB dan xylazine 10 mg/kgbb yang diberikan secara intraperitoneal. Organ mata yang diambil dicuci dengan NaCl 0,9% dan Neutral Buffer Formalin 10% untuk menghilangkan darah yang tersisa. Pembuluh darah retina diambil di bawah mikroskop lalu pembuluh darah akan dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan hematoxylin-eosin yang akan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Jenderal Achmad Yani.<sup>12,13</sup> Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah gambaran vaskularisasi mata yang dapat dinilai berdasarkan pembentukan mikroaneurisma, vasodilatasi, *cotton wool spot*, perdarahan (*dot blot*, *flame hemorrhages*), neovaskularisasi, dan edema makula (makulopati).

Analisis data dilakukan menggunakan uji Kruskal Wallis dan Uji ANOVA terhadap kadar gula darah. Gambaran histopatologi dianalisis secara statistik menggunakan uji *Pearson Chi Square*.

Penelitian ini sudah memiliki persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani dengan nomor 030/UH2.11/2023.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Nanogold dan Inulin terhadap Kadar Gula Darah**

Hasil uji statistik untuk melihat adanya perbedaan kadar GDS antar kelompok setelah pemberian nanogold dan inulin selama 12 hari, yaitu total 5 kali pengukuran pada hari-hari tertentu menunjukkan perbedaan kadar GDS antar kelompok tidak signifikan (Tabel 1). Nanogold terbukti merupakan nanopartikel yang memiliki berbagai keuntungan seperti stabilitas yang cukup tinggi, mudah disintesis, harga yang murah, biokompatibilitas, dapat dimodifikasi dan sifat toksisitas yang rendah. Dalam studi literatur terhadap potensi nanogold (AuNP) terhadap tatalaksana diabetes menyebutkan bahwa AuNP memiliki efek inhibisi dalam transformasi *growth factor*  $\beta$ , antiglikasi, antiangiogenik, anti hiperglikemik, anti inflamasi dan antioksidan.<sup>14</sup> Penelitian lain yang dilakukan terhadap hewan uji tikus galur wistar yang diberikan nanogold secara peroral membuktikan kemampuan AuNP dalam menunjukkan efek konsisten terhadap menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki sel  $\beta$  pankreas, hepar, dan ginjal.<sup>15</sup> Pada penelitian ini, mempertimbangkan mekanisme nanogold dalam memperbaiki sel  $\beta$  pankreas yang berakibat perbaikan sel dalam memproduksi insulin, mungkin tidak menghasilkan efek secara langsung terhadap kadar gula darah.

Berbeda dengan nanogold, pada kelompok uji inulin median kadar gula

darah pada hari ke-3 pasca pemberian merupakan puncak tertinggi (559 mg/dL). Meskipun mekanisme inulin dalam memengaruhi homeostasis gula darah masih tidak dapat dipastikan, inulin terbukti dapat menurunkan kadar gula darah dan HbA1c dengan cara meningkatkan fungsi insulin.<sup>16,17</sup> Pada penelitian ini, inulin memberikan efek lebih instan terhadap penurunan kadar gula darah dibandingkan dengan kelompok nanogold.

Hal lain yang dapat memengaruhi efektivitas AuNP adalah properti fisikokimia seperti ukuran, perubahan, dan permukaan kimiawi. Pada penelitian ini, nanogold yang digunakan memiliki ukuran dengan rentang yang cukup besar, yaitu antara 4-20 nm. Daya terendah pada AuNP ada ketika partikel berukuran lebih besar dari 4-5 nm. Sementara, nanopartikel emas yang berukuran lebih kecil dari 4 nm memiliki fungsi paling efektif.<sup>18,19</sup> Teori serupa dikemukakan oleh *Nanomedicine* tahun 2019 yang mengatakan AuNP lebih stabil dalam ukuran kecil. Metode ini melibatkan transfer ion emas dari larutan garam emas dengan pelarut organik. Meskipun sintesis efisien AuNP menggunakan metode kimiawi, material toksik dari pelarut dapat memengaruhi pengaplikasian biologis.<sup>20</sup>

#### **Nanogold dan Inulin Terhadap Retinopati Diabetikum**

Gambaran histopatologis tidak didapatkan mikroaneurisma, *cotton wool spot*, dan neovaskularisasi. Hasil analisis statistik terhadap variabel vasodilatasi didapatkan terdapat perbedaan proporsi yang signifikan diantara semua kelompok tikus diabetik dengan nilai  $P = 0,001$ . Indikator makulopati dilihat berdasarkan adanya gambaran edema makula pada lapisan *inner plexiform* dan lapisan fotoreseptor, menghasilkan adanya perbedaan proporsi yang signifikan (Nilai  $p = 0,001$ ). Dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi inulin dan nanogold dapat mencegah terjadinya vasodilatasi dan edema makula pada tikus diabetik. Gambaran perdarahan mata hanya terjadi pada kelompok kontrol positif yaitu sebanyak 100 sedangkan pada kelompok yang diberikan inulin, nanogold dan kombinasi inulin + nanogold tidak ditemukan perdarahan. Hasil analisis tidak terdapat perbedaan proporsi yang signifikan perdarahan vaskularisasi diantara semua kelompok tikus diabetik (Nilai  $p = 0,308$ ). Dapat disimpulkan bahwa pemberian inulin, nanogold dan kombinasi inulin nanogold sama-sama dapat mencegah terjadinya edema pada vaskularisasi tikus diabetik.

Retinopati diabetikum adalah kerusakan mikrovaskular progresif yang ditandai dengan adanya sumbatan arteri maupun kapiler retina yang disebabkan oleh

kondisi diabetes melitus. Berdasarkan derajat kerusakannya diklasifikasikan menjadi diabetik retinopati non-proliferatif ringan (*mild NPDR*), sedang (*moderate NPDR*), dan berat (*severe NPDR*), retinopati diabetikum proliferasif (*PDR*), dan makulopati. *NPDR* ringan ditandai dengan adanya kerusakan mikrovaskular berupa mikroaneurisma. *NPDR* sedang ditandai dengan adanya mikroaneurisma dan perdarahan intraretina, dan kolaps vena. *NPDR* berat ditandai dengan adanya perdarahan pada 4 kuadran, atau adanya kerusakan mikrovaskular apapun pada lebih dari 1 kuadran retina. *PDR* adalah klasifikasi terberat dari retinopati diabetikum yang ditandai dengan adanya neovaskularisasi.<sup>21</sup>

Induksi radikal bebas oleh hiperglikemia menyebabkan stres oksidatif pada tingkat seluler. Peran hiperglikemia dalam kerusakan sel dapat melalui 10 kemungkinan mekanisme patologi, diantaranya peningkatan NADH dan FADH<sub>2</sub> dalam glikolisis dan siklus sitrat pada mitokondria, disfungsi *antioxidative defense system (ADS)* selular, auto-oksidasi glukosa, alur proses glikasi protein, lipid, dan asam nukleat, aktivasi enzim radikal bebas (NADPH oksidase, *xantine oksidase*, lipooksigenase, sitokrom P<sub>450</sub>, myeloperoksidase, *endothelial nitric oxide synthase (eNOS)*, dan siklooksigenase), alur polyol, aktivasi PKC isoformis, alur

hexosamine, dan perubahan status redoks atau keseimbangan antara agen oksidan dan antioksidan.<sup>3</sup>

Stres oksidatif menjadi proses yang umum dalam mendukung patogenesis komplikasi diabetik. Peningkatan produksi ROS sebagai alasan utama stres oksidatif pada sel dapat meningkatkan regulasi molekul profibrotik seperti transformasi TGF  $\beta$  yang berakibat pada neovaskularisasi. Faktor angiogenik meliputi *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *fibroblast growth factor (FGF)*, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *transforming factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ )*, sitokin, dan angiogenin. Dari faktor pro-angiogenik tersebut, VEGF- $\alpha$  adalah regulator utama dari pertumbuhan vaskular.<sup>20,22</sup> Sintesisnya yang meningkat pada kondisi hiperglikemia diiringi dengan peningkatan migrasi sel endotel, proliferasi, dan pembentukan kapiler imatur ditandai dengan kebocoran mikrovaskular dan penurunan resistensi vaskular.<sup>14</sup> Keadaan hiperglikemia pada

akhirnya akan menginduksi penebalan membran basement, hilangnya *pericyte* dan kerusakan kapiler retina, mikroaneurisma, dan neovaskularisasi.

Berbagai studi membuktikan AuNP memiliki daya inhibisi terhadap TGF  $\beta$ , VEGF, antiglikasi, dan antioksidan.<sup>14</sup> Didukung oleh suatu studi terhadap fungsi nanopartikel (AuNP) terhadap aktivitas anti-oksidan dengan dosis radikal DPPH 1000-15.62 mic/ml menunjukkan adanya nilai hambat AuNP terhadap radikal bebas DPPH.<sup>23</sup> Meskipun dalam penelitian ini kelompok uji nanogold memiliki efek anti hiperglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok inulin, pada gambaran histopatologis kelompok ini memiliki hasil serupa dengan kelompok inulin. Hal ini mungkin disebabkan adanya efek protektif dan antioksidan terhadap sel endotel dan lapisan retina, terlepas dari kemampuannya mengontrol kadar gula darah.

**Tabel 1** Hasil analisis statistik GDS selama 12 hari uji nanogold/inulin

| No | Keterangan               | Kontrol            | Nanogold           | Inulin             | Inulin + Nanogold | Nilai p |
|----|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------|
| 1  | <b>Hari ke-7/1 uji</b>   |                    |                    |                    |                   |         |
|    | Mean $\pm$ SD            | 360,8 $\pm$ 176,28 | 371,8 $\pm$ 234,96 | 414,2 $\pm$ 200,87 | 566,4 $\pm$ 81,76 | 0,442   |
|    | Median (Min-Maks)        | 369 (130-600)      | 397 (125-600)      | 413 (120-600)      | 600 (412-600)     |         |
|    | Uji Normalitas           | 0,200              | 0,200              | 0,200              | 0,027             |         |
| 2  | <b>Hari ke-9/3 uji</b>   |                    |                    |                    |                   |         |
|    | Mean $\pm$ SD            | 357 $\pm$ 188,26   | 357,8 $\pm$ 228,05 | 455,2 $\pm$ 202,9  | 562,2 $\pm$ 74,35 | 0,186   |
|    | Median (Min-Maks)        | 370 (85-600)       | 380 (124-600)      | 559 (127-600)      | 600 (430-600)     |         |
|    | Uji Normalitas           | 0,200              | 0,200              | 0,177              | 0,009             |         |
| 3  | <b>Hari ke-11/5 uji</b>  |                    |                    |                    |                   |         |
|    | Mean $\pm$ SD            | 371,2 $\pm$ 229,15 | 342,2 $\pm$ 232,99 | 355,8 $\pm$ 232,46 | 158,6 $\pm$ 39,06 | 0,235   |
|    | Median (Min-Maks)        | 364 (102-600)      | 409 (90-600)       | 318 (76-600)       | 600 (511-600)     |         |
|    | Uji Normalitas           | 0,200              | 0,200              | 0,200              | 0,005             |         |
| 4  | <b>Hari ke-14/8 uji</b>  |                    |                    |                    |                   |         |
|    | Mean $\pm$ SD            | 402 $\pm$ 223,18   | 308,4 $\pm$ 222,74 | 275,2 $\pm$ 210,50 | 541 $\pm$ 83,43   | 0,170   |
|    | Median (Min-Maks)        | 482 (140-600)      | 329 (87-600)       | 161 (103-600)      | 600 (423-600)     |         |
|    | Uji Normalitas           | 0,200              | 0,200              | 0,141              | 0,033             |         |
| 5  | <b>Hari ke-18/12 uji</b> |                    |                    |                    |                   |         |
|    | Mean $\pm$ SD            | 337,2 $\pm$ 243,51 | 268,2 $\pm$ 199,14 | 319,4 $\pm$ 228,12 | 600 $\pm$ 0       | 0,085   |
|    | Median (Min-Maks)        | 230 (123-600)      | 230 (103-600)      | 201 (105-600)      | 600 (0)           |         |
|    | Uji Normalitas           | 0.200              | 0.200              | 0.167              | 0                 |         |

**Tabel 2** Hasil analisis gambaran histopatologi retina

| No | Variabel                | Kontrol Negatif | Kontrol Positif | Nanogold | Inulin  | Nanogold+ Inulin | Nilai P |
|----|-------------------------|-----------------|-----------------|----------|---------|------------------|---------|
| 1  | <b>Mikroanuerisma</b>   |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 0(0,0)          | 0(0,0)   | 0(0,0)  | 0(0,0)           |         |
|    | Tidak                   | 10(29,4)        | 6(17,6)         | 8(23,5)  | 6(17,6) | 4(11,8)          | NA      |
| 2  | <b>Neovaskularisasi</b> |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 0(0,0)          | 0(0,0)   | 0(0,0)  | 0(0,0)           |         |
|    | Tidak                   | 10(29,4)        | 6(17,6)         | 8(23,5)  | 6(17,6) | 4(11,8)          | NA      |
| 3  | <b>Vasodilatasi</b>     |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 6(42,9)         | 4(28,6)  | 4(28,6) | 0(0,0)           | 0,001   |
|    | Tidak                   | 10(45,5)        | 0(0,0)          | 4(18,2)  | 4(18,2) | 4(18,2)          |         |
| 4  | <b>Edema</b>            |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 6(42,9)         | 4(28,6)  | 4(28,6) | 0(0,0)           | 0,001   |
|    | Tidak                   | 10(45,5)        | 0(0,0)          | 4(18,2)  | 4(18,2) | 4(18,2)          |         |
| 5  | <b>Hard Exudate</b>     |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 0(0,0)          | 0(0,0)   | 0(0,0)  | 0(0,0)           |         |
|    | Tidak                   | 10(29,4)        | 6(17,6)         | 8(23,5)  | 6(17,6) | 4(11,8)          | NA      |
| 6  | <b>Cotton Wool</b>      |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 0(0,0)          | 0(0,0)   | 0(0,0)  | 0(0,0)           |         |
|    | Tidak                   | 10(29,4)        | 6(17,6)         | 8(23,5)  | 6(17,6) | 4(11,8)          | NA      |
| 7  | <b>Perdarahan</b>       |                 |                 |          |         |                  |         |
|    | Ya                      | 0(0,0)          | 1(100,0)        | 0(0,0)   | 0(0,0)  | 0(0,0)           | 0,308   |
|    | Tidak                   | 10(30,3)        | 5(15,2)         | 8(24,2)  | 8(24,2) | 4(12,1)          |         |

NA: Not Applicable

Pada penelitian ini, kombinasi inulin dan nanogold secara bersamaan memberikan efek yang tidak efektif terhadap menurunkan kadar gula darah. Namun, pada hasil gambaran histopatologi terhadap endotel dan jaringan retina, kelompok ini memberikan efek protektif yang sangat baik dibandingkan dengan kelompok inulin dan kelompok nanogold saja (Nilai  $p = 0,001$ ). Dalam sudut pandang terhadap kadar gula darah, hal ini menjadi kontradiktif. Nanogold dapat berkonjugasi dengan material lain, salah satunya adalah inulin.<sup>24,25</sup> Inulin dapat berkonjugasi dengan baik dengan nanopartikel emas pada ukuran 40 nm.<sup>24,26</sup> Namun studi lain menyebutkan nanogold yang tidak berkonjugasi memiliki kapasitas penyerapan selular yang lebih tinggi dibandingkan dengan AuNP yang berkonjugasi dengan material lain. Hal ini disebabkan oleh absorpsi protein serum pada permukaan nanopartikel emas akan terhambat oleh material yang mengikatnya.<sup>27</sup> Meskipun tidak dapat disimpulkan kemungkinan adanya interaksi antara inulin dan AuNP memberikan efek inhibisi terhadap kadar gula darah, kombinasi nanogold dan inulin dapat memberikan efek protektif terhadap endotel retina mata.

Perubahan struktur dan fungsi pada makula yang dapat terjadi sebagai komplikasi dari kerusakan vaskular retina

pada diabetes melitus diantara lain edema makular, non-perfusi pada kapiler perifovea, traksi dari makula yang menyebabkan ablasio, perdarahan preretinal pada makula, serta formasi lamellar atau penebalan retina. Edema makular adalah kerusakan pada jaringan retina akibat akumulasi cairan ekstraselular yang meningkat di dalam retina sebagai komplikasi dari retinopati diabetikum. Defek pada endotel kapiler retina merusak sawar darah-retina, sehingga makromolekul dan ion yang melalui ruang ekstraselular menyebabkan influks cairan kedalam ruang ekstraselular, berujung pada edema makula.<sup>28</sup> Pada kelompok kontrol positif di penelitian ini ditemukan kerusakan pada jaringan retina, yaitu adanya penebalan atau edema makular sebesar 42,9% dari seluruh sampel. Menurut literatur dan beberapa studi yang telah dilakukan, makular edema tidak mungkin terjadi tanpa adanya retinopati diabetikum. Hasil histopatologi pada semua kelompok perlakuan tidak didapatkan gambaran mikroaneurisma tidak berarti belum terjadi retinopati diabetikum.

Faktor lain yang dapat memengaruhi hasil gambaran histopatologi adalah onset paparan hiperglikemia. Suatu uji terhadap tikus yang diinduksi streptozotosin, hiperglikemia tidak menyebabkan perubahan patologis pada vaskularisasi retina dalam 6 minggu pertama. Diatas waktu tersebut, perubahan

vaskular retina terjadi menetap meskipun kadar gula darah terkontrol. Didukung oleh studi analitik di Kota Batam, Indonesia, menghasilkan adanya hubungan signifikan antara durasi menderita diabetes melitus dengan derajat diabetes retinopati (Nilai  $p = 0,014$ ).<sup>29</sup> Pada penelitian ini, dilakukan induksi aloksan selama 6 hari dan kemudian diberikan nanogold dan inulin. Kurang lamanya onset paparan hiperglikemia ini mungkin menjadi alasan gambaran histopatologi pada penelitian ini tidak ditemukan adanya mikroaneurisma, neovaskularisasi, maupun *cotton wool spot*. Kemungkinan lain dalam suatu studi berbeda yaitu induksi oleh aloksan memberikan efek kurang efektif dalam meningkatkan kadar gula darah terkait dengan rendahnya stabilitas aloksan di dalam sirkulasi, menghasilkan efek toksisitas terhadap kerusakan sel kurang maksimal.<sup>14</sup>

## KESIMPULAN

Mekanisme nanogold dalam mengontrol kadar gula darah adalah melalui perbaikan fungsi sel beta pankreas sehingga efeknya mengontrol kadar gula darah membutuhkan jangka waktu tertentu. Uji penggunaan kombinasi nanogold dan inulin memberikan efek kurang efisien dalam menurunkan kadar gula darah, namun memberikan proteksi yang paling baik terhadap vaskularisasi (sel endotel dan

jaringan retina) mata pada tikus diabetik. Meski begitu, hal tersebut mungkin dipengaruhi multifaktorial seperti respon setiap hewan uji terhadap nanogold, kurangnya waktu paparan hiperglikemia, adanya pengaruh nanogold terhadap proses metabolik tertentu, teknik pengambilan organ yang mungkin memengaruhi hasil gambaran histopatologi dan lain-lain, yang menyebabkan dibutuhkannya penelitian lebih lanjut.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penelitian ini merupakan penelitian yang dibuat oleh sendiri oleh peneliti, bukan merupakan suatu karya ilmiah plagiat, maupun terdapat maksud dan tujuan lain yang bersifat menguntungkan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada para profesional yang telah membantu penelitian dan penyusunan makalah, LPPM Universitas Jenderal Achmad Yani sebagai pemberi dana, Laboratorium Hewan dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. Vol.

- 2016, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2016.
2. Elbehiry A, Edrees HM, Elmosaad YM. Hypoglycemic and Anti-Inflammatory Effect of Gold Nanoparticles in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes in Experimental Rats. *Int J Diabetes Res* [Internet]. 2017;2017(1):16–23. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/317175618>
  3. Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 26;234(2):1300–12.
  4. Fandinata SS, Darmawan R, Surabaya AF. Pengaruh Kepatuhan Minum Obat Oral Anti Diabetik Terhadap Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II [Internet]. Vol. 10, *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*. 2020. Available from: <http://ejournal.urindo.ac.id/index.php/kesehatan>
  5. BarathManiKanth S, Kalishwaralal K, Sriram M, Pandian SBRK, Youn H seop, Eom SH, et al. Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. *J Nanobiotechnology*. 2010 Jul 14;8.
  6. Alomari G, Hamdan S, Al-Trad B. Gold nanoparticles as a promising treatment for diabetes and its complications: Current and future potentials. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;57.
  7. Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 26;234(2):1300–12.
  8. Jo DH, Hong JW, Kim JH, Han SW, Kim JH. Gold Nanocrystals with Well-Defined Crystallographic {111} Facets Suppress Pathological Neovascularization. *J Biomed Nanotechnol*. 2016 Jul 1;12(7):1520–6.
  9. Darweesh RS, Ayoub NM, Nazzal S. Gold nanoparticles and angiogenesis: Molecular mechanisms and biomedical applications. Vol. 14, *International Journal of Nanomedicine*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 7643–63.
  10. Yanti EF, Taufikurohmah DT. Synthesis and Characterization of Nanogold Using Matrix Cetostearyl Alcohol as Free Radicals Scavenging in Cosmetic. Vol. 2, *UNESA Journal of Chemistry*. 2013.
  11. Ayu Ningtias S, Taufikurohmah T, Studi Kimia P, Matematika dan Ilmu

- Pengetahuan Alam F, Negeri Surabaya U, Ketintang J. Pengaruh Pemberian Nanogold-Nanosilver untuk Peningkatan Imun Masyarakat Terdampak Covid-19 Kluster Sidoarjo. *Care:Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*. 2021;9(3):390.
12. Leary SL, American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals : 2013 edition. 102 p.
13. Hawk CTerrance, Leary SL, Morris TH, American College of Laboratory Animal Medicine., European College of Laboratory Animal Medicine. Formulary for laboratory animals. Blackwell Pub; 2005. 203 p.
14. Alomari G, Hamdan S, Al-Trad B. Gold nanoparticles as a promising treatment for diabetes and its complications: Current and future potentials. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;57.
15. Sengani M, V DR. Identification of potential antioxidant indices by biogenic gold nanoparticles in hyperglycemic Wistar rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017 Mar;50:11–9.
16. Rao M, Gao C, Xu L, Jiang L, Zhu J, Chen G, et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019 Aug 27;2019:1–13.
17. Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou HW. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Jan 14;71(1):9–20.
18. Falagan-Lotsch P, Grzincic EM, Murphy CJ. One low-dose exposure of gold nanoparticles induces long-term changes in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016 Nov 22;113(47):13318–23.
19. Fratoddi I, Venditti I, Cametti C, Russo MV. How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art. *Nano Res*. 2015 Jun 9;8(6):1771–99.
20. Darweesh RS, Ayoub NM, Nazzal S. Gold nanoparticles and angiogenesis: Molecular mechanisms and biomedical applications. Vol. 14, *International Journal of Nanomedicine*. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 7643–63.
21. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Mar;51:156–86.
22. Wang W, Lo A. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816.

23. Soliman MKY, Abu-Elghait M, Salem SS, Azab MS. Multifunctional properties of silver and gold nanoparticles synthesis by *Fusarium pseudonygamai*. *Biomass Convers Biorefin.* 2022;
24. Licciardi M, Li Volsi A, Mauro N, Scialabba C, Cavallaro G, Giammona G. Preparation and Characterization of Inulin Coated Gold Nanoparticles for Selective Delivery of Doxorubicin to Breast Cancer Cells. *J Nanomater.* 2016;2016:1–12.
25. Li Volsi A, Jimenez de Aberasturi D, Henriksen-Lacey M, Giammona G, Licciardi M, Liz-Marzán LM. Inulin coated plasmonic gold nanoparticles as a tumor-selective tool for cancer therapy. *J Mater Chem B.* 2016;4(6):1150–5.
26. Zhao S, Wang D, Zhou Q, Wang B, Tong Z, Tian H, et al. Nanozyme-based inulin@nanogold for adhesive and antibacterial agent with enhanced biosafety. *Int J Biol Macromol.* 2024 Mar;262:129207.
27. Chen H, Dorrigan A, Saad S, Hare DJ, Cortie MB, Valenzuela SM. In Vivo Study of Spherical Gold Nanoparticles: Inflammatory Effects and Distribution in Mice. *PLoS One.* 2013 Feb 28;8(2):e58208.
28. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013;4(6):290.
29. Esmiralda N, Edward Z, Luckianto Chayadi M. Hubungan Lamanya Menderita Diabetes Melitus dengan Derajar Retinopati Diabetik di Poli Mata RS Budi Kemuliaan Kota Batam Tahun 2020-2022. 2023 Jan;