

## **BAB II**

### **Tinjauan Pustaka**

#### **2.1 Diabetes melitus**

##### **2.1.1 Definisi**

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik yang bersifat kronik dengan gejala klinik yang paling utama adalah intoleransi glukosa.<sup>7</sup> *World Health Organisation* (WHO) mendefinisikan diabetes melitus (DM) sebagai penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin.<sup>8</sup> Terjadinya hiperglikemia yang berkepanjangan akan disertai dengan kerusakan, gangguan fungsi beberapa organ tubuh khususnya mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Retinopati diabetika berkorelasi kuat dengan kontrol metabolik dari komplikasi penyakit tersebut. Penderita diabetes yang berkepanjangan juga terlibat dalam prevalensi komplikasi mikrovaskuler, menimbulkan kerusakan mikrovaskuler kumulatif dan memperbesar keterlibatan faktor risiko yang lain.<sup>9</sup> Walaupun pada diabetes melitus ditemukan gangguan metabolisme semua sumber makanan tubuh kita, kelainan metabolisme yang paling utama ialah kelainan metabolisme karbohidrat. Oleh karena itu diagnosis diabetes melitus dapat ditentukan dengan tingginya kadar glukosa dalam plasma darah.<sup>10</sup>

### 2.1.2 Klasifikasi DM

Diabetes Melitus merupakan kelainan endokrin yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Secara etiologi DM dapat dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM dalam kehamilan, dan diabetes tipe lain.<sup>10,11</sup>

#### a. DM tipe 1

Diabetes melitus tipe ini dikenal dengan nama Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas (reaksi autoimun). Sel  $\beta$  pankreas menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Gejala DM mulai muncul bila kerusakan sel  $\beta$  pankreas telah mencapai 80-90%. Sebagian besar penderita DM tipe 1 disebabkan karena proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun. DM tipe 1 yang tidak diketahui penyebabnya juga disebut sebagai DM tipe 1 idiopatik, pada pasien DM tipe 1 idiopatik ini ditemukan insulinopenia tanpa adanya petanda imun dan mudah sekali mengalami ketoasidosis. Sebagian besar (75% kasus) DM tipe 1 idiopatik terjadi sebelum usia 30 tahun dan DM Tipe ini diperkirakan terjadi sekitar 5-10 % dari seluruh kasus DM yang ada.<sup>10,11</sup>

#### b. DM tipe 2

Hampir keseluruhan dari kasus DM merupakan DM tipe 2, yang dikenal juga sebagai Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Bentuk DM ini bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin. Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin untuk bekerja di jaringan perifer (insulin resistance) dan disfungsi sel  $\beta$ .

Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi kekebalan terhadap insulin. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini. DM tipe 2 umumnya terjadi pada usia > 40 tahun. Pada DM tipe 2 terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya tetapi produksi insulin masih dalam batas normal sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin. Walaupun demikian pada kelompok diabetes melitus tipe-2 sering ditemukan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.<sup>10,11</sup>

c. DM dalam kehamilan (Gestational Diabetes Mellitus - GDM)

Gestational Diabetes Mellitus merupakan kehamilan yang disertai dengan peningkatan insulin resistance (ibu hamil gagal mempertahankan euglycemia). Pada umumnya mulai ditemukan pada kehamilan trimester kedua atau ketiga. Faktor risiko GDM yakni riwayat keluarga DM, kegemukan dan glikosuria. GDM meningkatkan morbiditas neonatus, misalnya hipoglikemia, ikterus, polisitemia dan makrosomia. Hal ini terjadi karena bayi dari ibu GDM mensekresi insulin lebih besar sehingga merangsang pertumbuhan bayi dan makrosomia. Kasus GDM kira-kira 3-5% dari ibu hamil dan para ibu tersebut meningkat risikonya untuk menjadi DM di kehamilan berikutnya.<sup>11</sup>

d. Subkelas DM lainnya

Individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati (penyakit Cushing's, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat

yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik) dan infeksi atau sindroma genetik (Down's, Klinefelter's).<sup>11</sup>

### 2.1.3 Gejala Diabetes Melitus

Gejala utama diabetes melitus adalah :<sup>12</sup>

- a. Poliuria (banyak berkemih)
- b. Polidipsia (rasa haus sehingga jadi banyak minum)
- c. Polifagia (banyak makan karena perasaan lapar terus-menerus)

Gejala tambahan diabetes melitus adalah :

- a. Penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
- b. Lemas, mudah lelah, kesemutan, gatal
- c. Penglihatan kabur
- d. Penyembuhan luka yang buruk
- e. Disfungsi ereksi pada pasien pria
- f. Gatal pada kelamin pasien wanita
- g. Perlu dilakukan pemeriksaan penunjang untuk memastikan bahwa pasien tersebut menderita diabetes melitus.

### 2.1.4 Pemeriksaan Diabetes Melitus

- a. Glukosa Darah Puasa (GDP)

Pasien dipuasakan 8-12 jam sebelum tes. Semua obat dihentikan, bila ada obat yang harus diberikan ditulis pada formulir tes.

b. Glukosa 2 jam Post Prandial

Dilakukan 2 jam setelah tes glukosa darah puasa (GDP). Pasien 2 jam sebelum tes dianjurkan makan makanan yang mengandung 100gram karbohidrat.

c. Glukosa jam ke-2 pada Tes Toleransi Glukosa Oral

Selama 3 hari sebelum tes, pasien dianjurkan makan makanan yang mengandung karbohidrat, tidak merokok, tidak minum kopi atau alkohol. Puasa 8-12 jam sebelum tes dilakukan. Tidak boleh olah raga dan minum obat sebelum dan selama tes. Selama tes boleh baca buku atau kegiatan yang tidak menimbulkan emosi. Awasi kemungkinan terjadinya hipoglikemi (lemah, gelisah, keringat dingin, haus dan lapar).

d. Interpretasi Pemeriksaan Diabetes Melitus

Berikut adalah interpretasi dari pemeriksaan DM :

- a. Gejala klasik dengan kadar glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol).
- b. Glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L), pada keadaan puasa sedikitnya 8 jam, atau
- c. Dua jam setelah pemberian, glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol) pada saat TTGO.

Pada keadaan tidak adanya hiperglikemia dengan gangguan metabolik akut kriteria ini harus diulang dengan melakukan tes pada hari yang berbeda.

## **2.2 Retinopati diabetika**

### **2.2.1 Definisi**

Retinopati diabetika merupakan kelainan retina yang terjadi pada penderita diabetes melitus karena terjadinya mikroangiopati pada pembuluh-pembuluh darah kecil retina seperti pembuluh darah kapiler arteri dan vena, yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas vaskuler, perdarahan okuler, exudat lipid, terbentuknya pembuluh-pembuluh darah baru di retina dan permukaan posterior vitreous.<sup>13</sup>

### **2.2.2 Epidemiologi:**

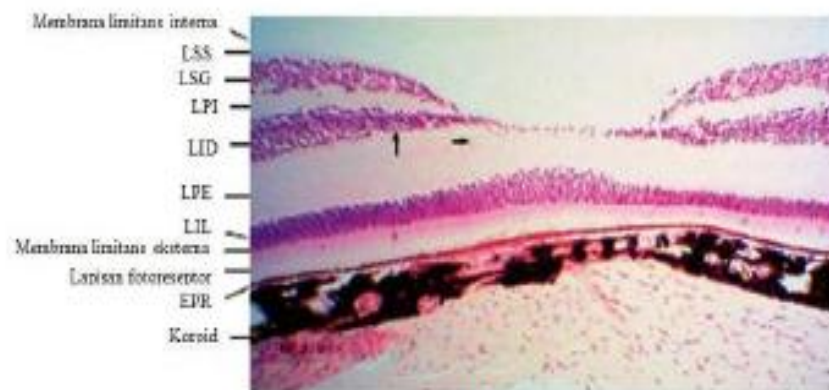
Retinopati diabetika merupakan komplikasi mikrovaskular terbanyak pada penderita diabetes melitus dan penyebab terjadinya kebutaan pada orang dewasa berumur 20-70 tahun di Amerika. Pada penderita diabetes tipe 1 dan tipe 2 dengan durasi lebih dari 20 tahun, prevalensi retinopati diabetika adalah 95% dan 60%.<sup>13</sup> Ada sebuah penelitian epidemiologis yang melaporkan bahwa pada tahun 2010 dari seluruh populasi penderita DM di seluruh dunia terdapat 93 juta orang yang didiagnosis retinopati diabetika dan 28 juta orang terancam mengalami kebutaan. Peningkatan prevalensi yang paling signifikan muncul di negara-negara Asia seperti India dan Cina. Di Amerika Serikat retinopati diabetik merupakan penyebab utama kebutaan, diperkirakan 10.000 orang buta karena edema makula dan atau retinopati diabetik proliferasif setiap tahunnya Retinopati diabetik umumnya dialami oleh pasien DM berusia produktif dengan rentang usia 30-69 tahun.<sup>14</sup>

### 2.2.3 Anatomi retina

#### a. Lapisan retina

Struktur Retina Dewasa memiliki sekitar 65 juta sel fotoreseptor pada setiap mata, yang terdiri dari 3,2 juta sel kerucut dan 60 juta sel batang. Terdapat 5 regio : makula, parafovea, perifovea, fovea, dan foveola. Densitas fotoreseptor semakin berkurang dari fovea menuju perifer. Macula lutea (bintik kuning) merupakan bagian retina posterior yang mengandung pigmen xanthophyll, berada pada bagian temporal dari diskus optikus. Makula memiliki 2 atau lebih dari lapisan sel ganglion. Diameter makula berukuran 5-6 mm, berada di tengah antara arkade vaskular temporalis. Fovea sentralis merupakan bagian tengah dari makula, letaknya sedikit inferior dari diskus optikum di retina, berdiameter 1,5 mm dan berfungsi pada tajam penglihatan dan penglihatan warna. Lapisan fovea lebih cekung dari daerah sekitarnya. Bagian sentral fovea dengan ukuran 500  $\mu\text{m}$  tidak memiliki vaskularisasi sehingga disebut dengan FAZ (Foveal Avascular Zone). Sentral fovea memiliki bagian yang paling cekung (central depression), disebut dengan foveola yang memiliki diameter 0,35 mm dan hanya terdapat sel-sel kerucut. Cekungan yang kecil disebut dengan umbo. Di sekeliling fovea merupakan cincin yang berukuran 0,5 mm, yang disebut daerah parafoveal. Sementara cincin yang memiliki lebar kurang lebih 1.5 mm disebut dengan zona perifoveal. Gambar.1 menunjukkan gambaran lapisan retina dan gambaran skematik fovea. LSS adalah lapisan serat saraf, LSG adalah lapisan sel ganglion, LID merupakan lapisan inti dalam, LPE adalah lapisan pleksiformis eksterna, LIL adalah lapisan inti luar, SL adalah segmen luar, EPR adalah epitel pigmen retina.

Terlihat bahwa terdapat perbedaan lapisan pada bagian retina perifer dan pada daerah fovea. Lapisan yang terdapat pada bagian tengah fovea adalah EPR, lapisan fotoreseptor, membrana limitans eksterna, LIL, beberapa inti sel yang tersebar dari LID, dan membrana limitans interna.<sup>15</sup>



Gambar 1. lapisan retina

#### b. Vaskularisasi retina

Retina mempunyai dua vaskularisasi. Lapisan luar retina, yaitu epitel pigmen retina hingga lapisan pleksiform luar mendapatkan vaskularisasi dari koriokapiler yang terdapat di koroid secara difusi. Sementara itu lapisan bagian dalam retina mulai dari lapisan inti dalam hingga membrana limitans interna mendapat vaskularisasi dari arteri retina sentral yang merupakan percabangan dari arteri oftalmika sebagai cabang pertama dari arteri karotis interna. Pembuluh darah arteri dan vena berjalan menembus membrana limitans interna hingga lapisan serat saraf. Berubah setelah itu menjadi arteriol dan venula hingga



membentuk dua jaringan mikrovaskular, yaitu kapiler superfisial di lapisan sel ganglion dan lapisan serat saraf, dan kapiler yang lebih padat serta lebih dalam di lapisan inti dalam. Arteri terlihat berwarna merah terang, sementara vena berwarna merah gelap. Arteri lebih kecil daripada vena dengan perbandingan kira-kira 3:4.<sup>15</sup>

#### 2.2.4 Faktor risiko retinopati diabetika

Faktor risiko penderita retinopati diabetika diantaranya adalah:<sup>16</sup>

- a. Durasi diabetes adalah hal yang paling penting. Pada pasien yang didiagnosa dengan diabetes melitus sebelum umur 30 tahun, insiden retinopati diabetika setelah 50 tahun sekitar 50% dan setelah 30 tahun mencapai 90%
- b. Kontrol glukosa darah yang buruk, berhubungan dengan perkembangan dan perburukan retinopati diabetika
- c. Tipe diabetes, dimana retinopati diabetika mengenai diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2 dengan kejadian hampir seluruh tipe 1 dan 75% tipe 2 setelah 15 tahun
- d. Kehamilan, biasanya dihubungkan dengan bertambah progresifnya retinopati diabetika, meliputi kontrol diabetes prekehamilan yang buruk, kontrol ketat yang terlalu cepat pada masa awal kehamilan, dan perkembangan dari preeklampsia serta ketidakseimbangan cairan

- e. Hipertensi yang tidak terkontrol, biasanya dikaitkan dengan bertambah beratnya retinopati diabetika dan perkembangan retinopati diabetika proliferasif pada diabetes melitus tipe 1 dan 2
- f. Nefropati, jika berat dapat mempengaruhi retinopati diabetika. Sebaliknya terapi penyakit ginjal (transplantasi ginjal) dapat dihubungkan dengan perbaikan retinopati dan respon terhadap fotokoagulasi yang lebih baik
- g. Faktor risiko yang lain meliputi merokok, obesitas, anemia dan hiperlipidemia

#### 2.2.5 Patogenesis

Retina merupakan salah satu organ pada tubuh manusia yang proses metabolismenya paling aktif sehingga memerlukan oksigen dalam konsentrasi tinggi. Hal ini menyebabkan retina sangat sensitif terhadap hipoksia dan merespon stimulus berbahaya ini dengan memproduksi sitokin dan faktor pertumbuhan. Kesehatan dan aktivitas metabolisme retina sangat tergantung pada jaringan kapiler retina. Dinding kapiler retina terdiri dari tiga lapisan dari luar ke dalam yaitu sel perisit, membran basalis dan sel endotel. Kelainan dasar dari berbagai bentuk retinopati diabetik terletak pada kapiler retina tersebut.<sup>14</sup>

Meskipun mekanisme pasti DM dapat menyebabkan retinopati diabetik masih belum jelas, peran hiperglikemi tampaknya menjadi faktor yang paling berpengaruh. Pada dasarnya, DM menyebabkan kelainan metabolisme glukosa akibat penurunan jumlah dan atau aktivitas insulin. Peningkatan kadar glukosa darah diperkirakan memiliki efek struktural dan fisiologis terhadap kapiler retina yang pada akhirnya menyebabkan kelainan anatomis dan fungsional.<sup>14</sup>

Ada empat proses biokimiawi yang terjadi pada hiperglikemi yang diduga berkaitan dengan timbulnya retinopati diabetik, yakni:<sup>14,17</sup>

1. Pembentukan *Advanced Glycation End product* (AGE)

Glukosa secara kimia berikatan dengan gugus amino protein yang dicerminkan lewat kadar hemoglobin terglykasi (HbA<sub>1c</sub>) dalam darah. Peristiwa ini dinamakan glikosilasi nonenzimatik. Kadar gula darah yang tinggi memudahkan ikatan glukosa pada berbagai protein, yang dapat ireversibel. Protein yang terglykosilasi ini akan membentuk radikal bebas yang disebut *advanced glycation end product* (AGE). AGE akan memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) serta menyebabkan kebocoran vaskular.

2. Pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS)

ROS juga berhubungan dengan terjadinya abnormalitas mikrovaskular retina pada retinopati diabetik. Dalam keadaan normal proses fosforilasi glukosa oleh mitokondria akan menghasilkan ROS. Seiring dengan meningkatnya glukosa darah maka ROS yang dibentuk melalui proses ini juga meningkat. Selain melalui proses fosforilasi, peningkatan produksi ROS juga terjadi akibat pembentukan AGE, autooksidasi glukosa pada jalur poliol dan pembentukan protein kinase C (PKC). Peningkatan stress oksidatif ini mengurangi pelepasan nitrit oksida, memicu leukostasis, mengganggu sawar darah retina dan merangsang produksi VEGF.

### 3. Akumulasi sorbitol

Hiperglikemi kronik mengaktivasi jalur poliol yang meningkatkan ekspresi aldose reduktase. Aldose reduktase adalah enzim yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol dalam keadaan hiperglikemi. Sorbitol ini selanjutnya akan dioksidasi oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Namun, karena reaksinya lambat maka terjadi penumpukan sorbitol dalam sel. Akumulasi produk jalur poliol ini mengakibatkan edema osmotik dan gangguan morfologi maupun fungsional sel berupa kematian perisit dan penebalan membran basalis.

### 4. Pembentukan Protein Kinase C (PKC)

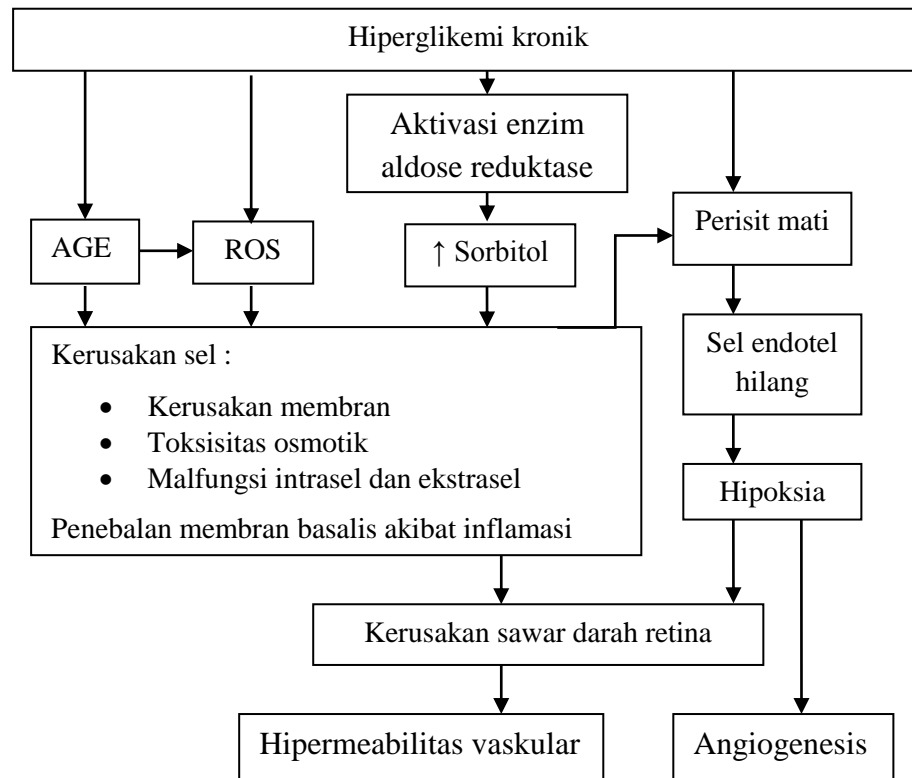
Dalam kondisi hiperglikemi, aktivasi protein kinase C (PKC) di retina dan sel endotel meningkat akibat peningkatan sintesis *de novo* diasilgliserol (DAG), yaitu suatu regulator PKC, dari glukosa. VEGF dan faktor pertumbuhan lain diaktivasi oleh PKC. VEGF menstimulasi ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) yang memicu terbentuknya ikatan antara leukosit dan endotel pembuluh darah. Ikatan tersebut menyebabkan kerusakan sawar darah retina serta trombosis dan oklusi kapiler retina.

Selain kerusakan akibat keempat proses biokimiawi tersebut, terdapat pula kerusakan patologis lain yang dipicu oleh hiperglikemi. Salah satu kerusakan paling awal dan spesifik adalah kematian sel kontraktil mikrovaskular (perisit). Kematian perisit terjadi karena hiperglikemi memicu apoptosis. Perisit normal mengandung sejumlah besar aktin yang mengelilingi sel endotel kapiler. Sel-sel ini mempunyai fungsi kontraktil untuk mengatur aliran darah kapiler. Fungsi lainnya adalah untuk mempertahankan struktur kapiler dan menghambat

proliferasi sel endotel. Kematian perisit dan hilangnya kontak antarsel memungkinkan proliferasi sel endotel, yang kemudian menimbulkan mikroaneurisma, suatu bentuk dilatasi kecil kapiler yang dapat dilihat dengan oftalmoskop. Kematian perisit ini pada akhirnya juga akan memicu apoptosis sel endotel dan kerusakan seluruh sel pembuluh kapiler retina. Hal ini akan membuat timbunan sisa-sisa kapiler retina yang akan menjadi sumbatan sehingga retina tidak lagi dialiri darah. Peristiwa ini disebut penutupan kapiler retina.

Perubahan lainnya yang tampak pada retina adalah menebalnya membran basalis. Penebalan membran basalis kemungkinan berhubungan dengan pembentukan AGE. Sama seperti kematian perisit, penebalan membran basalis ini juga turut berperan dalam penutupan kapiler retina.

Keseluruhan proses tersebut menimbulkan gangguan sirkulasi, hipoksia dan inflamasi pada retina. Hipoksia menyebabkan ekspresi faktor angiogenik yang berlebihan sehingga merangsang pembentukan pembuluh darah baru yang memiliki kelemahan pada membran basalisnya, defisiensi taut kedap antarsel endotelnya, dan kekurangan jumlah perisit. Akibatnya, terjadi kebocoran protein plasma dan perdarahan di dalam retina dan vitreous. Patogenesis retinopati diabetik lebih jelas dapat dilihat pada gambar 2.<sup>14</sup>



Gambar 2. Patogenesis retinopati diabetika.<sup>18</sup>

### 2.2.6 Derajat retinopati diabetika

Diagnosis retinopati diabetika didasarkan atas hasil pemeriksaan funduskopi. Pemeriksaan dengan *Fundal Fluorescein Angiography* (FFA) merupakan metode diagnosis yang paling dipercaya. Namun dalam klinik, pemeriksaan dengan oftalmoskopi masih dapat digunakan untuk skrining. Pada umumnya derajat beratnya retinopati diabetika didasarkan atas beratnya perubahan mikrovaskular retina dan atau tidak adanya pembentukan pembuluh darah baru di retina.<sup>14</sup>

Derajat retinopati diabetika berdasarkan derajat beratnya komplikasi, diklasifikasikan menjadi retinopati diabetika nonproliferatif dan retinopati diabetika proliferasi.

#### 1. Retinopati diabetika nonproliferatif

Retinopati diabetika nonproliferatif merupakan retinopati diabetika dengan suatu mikroangiopati progresif yang ditandai dengan kerusakan dan sumbatan pembuluh-pembuluh kecil, serta adanya kelainan patologik berupa penebalan membran basal endotel kapiler dan berkurangnya jumlah perisit. Terdapat mikroaneurisme yaitu berupa kapiler yang membentuk kantung-kantung kecil menonjol yang terlihat seperti titik-titik. Karena lokasi perdarahan berada di dalam lapisan serat saraf yang berorientasi horizontal, perdarahan terlihat berbentuk seperti nyala api.<sup>19</sup>

#### 2. Retinopati diabetika proliferasi

Retinopati diabetika proliferasi merupakan komplikasi mata yang paling parah pada penderita diabetes melitus. Terjadinya iskemia retina yang progresif akan merangsang pembentukan pembuluh-pembuluh halus baru yang dapat menyebabkan terjadinya kebocoran protein-protein serum dalam jumlah besar. Tanda awal retinopati diabetika proliferasi berupa munculnya pembuluh-pembuluh baru pada diskus optikus (NVD) atau di bagian retina manapun (NVE). Ciri yang berisiko tinggi ditandai oleh pembuluh darah baru pada diskus optikus yang meluas lebih dari sepertiga diameter diskus, sebaran pembuluh darah baru pada diskus optikus yang disertai perdarahan vitreus, atau pembuluh darah baru di bagian retina

manapun yang besarnya lebih dari setengah diameter diskus dan disertai perdarahan vitreus.<sup>20</sup>

Pembuluh-pembuluh baru yang rapuh berproliferasi ke permukaan posterior vitreus dan akan menimbulkan saat vitreus mulai berkontraksi menjauhi retina. Apabila pembuluh tersebut berdarah, perdarahan vitreus yang masif dapat menyebabkan penurunan penglihatan mendadak. Sekali terjadi pelepasan total vitreus posterior, mata berisiko mengalami neovaskularisasi dan perdarahan vitreus. Pada mata retinopati diabetika proliferasi dan adhesi vitreoretinal persisten, jaringan neovaskular yang timbul dapat mengalami perubahan fibrosa dan membentuk pita-pita fibrovaskular rapat, yang menyebabkan traksi vitreoretina. Hal ini dapat menyebabkan ablatio retina akibat traksi progresif atau, apabila terjadi robekan retina, *ablatio retinae regmatogenosa*. Ablatio retina dapat ditandai atau ditutupi oleh perdarahan vitreus. Apabila kontraksi vitreus di mata tersebut telah sempurna, retinopati proliferasi cenderung masuk ke dalam stadium "*involusional*" atau *burned-out*.<sup>20</sup>

#### 2.2.7 Diagnosis retinopati diabetika

Deteksi dan terapi retinopati diabetika penting dilakukan sejak dini, karena kelainan-kelainan yang mudah terdeteksi timbul sebelum penglihatan terganggu.<sup>19</sup> Pada tahun 2010, The American Diabetes Association menetapkan beberapa rekomendasi pemeriksaan untuk deteksi dini retinopati DM. Pertama, orang dewasa dan anak berusia lebih dari 10 tahun yang menderita DM tipe I harus menjalani pemeriksaan mata lengkap oleh dokter spesialis mata dalam waktu lima



tahun setelah diagnosis DM ditegakkan. Kedua, penderita DM tipe II harus menjalani pemeriksaan mata lengkap oleh dokter spesialis mata segera setelah didiagnosis DM. Ketiga, pemeriksaan mata penderita DM tipe I dan II harus dilakukan secara rutin setiap tahun oleh dokter spesialis mata. Keempat, frekuensi pemeriksaan mata dapat dikurangi apabila satu atau lebih hasil pemeriksaan menunjukkan hasil normal dan dapat ditingkatkan apabila ditemukan tanda retinopati progresif. Kelima, perempuan hamil dengan DM harus menjalani pemeriksaan mata rutin sejak trimester pertama sampai dengan satu tahun setelah persalinan karena risiko terjadinya dan atau perburukan retinopati DM meningkat, dan pasien harus menerima penjelasan menyeluruh tentang risiko tersebut.<sup>21</sup>

Retinopati diabetika dan berbagai stadiumnya didiagnosis berdasarkan pemeriksaan stereoskopik fundus dengan dilatasi pupil. Oftalmoskopi dan foto funduskopi merupakan gold standart bagi penyakit ini. Angiografi fluoresens (FA) digunakan untuk menentukan jika pengobatan laser diindikasikan. FA diberikan dengan cara menyuntikkan zat fluoresens secara intravena dan kemudian zat tersebut melalui pembuluh darah akan sampai fundus.<sup>14</sup>

#### 2.2.8 Penatalaksanaan retinopati diabetika

Tindakan untuk pasien retinopati diabetik tergantung dari tipenya sebagaimana disebutkan dibawah ini:<sup>22</sup>

- a. Retinopati DM nonproliferatif derajat ringan hanya perlu dievaluasi setahun sekali

- b. Penderita retinopati DM nonproliferatif derajat ringan-sedang tanpa edema makula yang nyata harus menjalani pemeriksaan rutin setiap 6-12 bulan
- c. Retinopati DM nonproliferatif derajat ringan-sedang dengan edemamakula signifikan merupakan indikasi laser photocoagulation untuk mencegah perburukan. Setelah dilakukan laser photocoagulation, penderita perlu dievaluasi setiap 2-4 bulan
- d. Penderita retinopati DM nonproliferatif derajat berat dianjurkan untuk menjalani panretinal laser photocoagulation, terutama apabila kelainan berisiko tinggi untuk berkembang menjadi retinopati diabetika proliferaatif. Penderita harus dievaluasi setiap 3-4 bulan pasca tindakan.
- e. Untuk tipe proliferaatif, neovaskularisasi dapat dicegah dengan injeksi triamsinolon atau anti-VEGF (penghambat pembentukan pembuluh darah baru) secara intravitreal (khususnya yang sudah perdarahan intravitreal). Apabila terjadi retinopati DM proliferaatif disertai edema makula signifikan, maka kombinasi focal dan panretinal laser photocoagulation menjadi terapi pilihan. Tindakan ini masih merupakan pilihan utama karena dapat menurunkan angka kebutaan akibat retinopati diabetik sampai dengan 50%. Tindakan lanjutan vitrektomi dapat dilakukan kemudian.

## 2.3 Sensibilitas kornea

### 2.3.1 Fisiologi kornea

Kornea memiliki fungsi sebagai membran pelindung dan jalur yang dilalui oleh berkas cahaya saat menuju retina. Sifat tembus cahaya kornea dikarenakan oleh strukturnya yang uniform, avaskular, dan deturgesens. Deturgesens atau keadaan dehidrasi relatif jaringan kornea, dipertahankan oleh pompa bikarbonat aktif pada endotel dan oleh fungsi sawar epitel dalam mekanisme dehidrasi, dan kerusakan pada endotel jauh lebih serius dibandingkan kerusakan epitel. Kerusakan sel-sel endotel menyebabkan edema koena dan hilangnya sifat transparan, yang cenderung bertahan lama karena terbatasnya potensi perbaikan fungsi endotel. Penguapan air dari film air mata prakornea menyebabkan film air mata menjadi hipertonik, proses tersebut dan penguapan langsung adalah faktor-faktor yang menarik air dari stroma kornea superfisial untuk mempertahankan keadaan dehidrasi.<sup>23</sup>

Kornea memiliki banyak serat nyeri, sehingga kebanyakan lesi kornea baik superfisial maupun dalam (benda asing kornea, abrasi kornea, fliktenula, keratitis interstitial) menimbulkan rasa nyeri dan fotofobia. Rasa nyeri ini diperberat oleh gerak palpebra (terutama palpebra superior) di atas kornea dan biasanya menetap sampai sembuh. Karena kornea berfungsi sebagai membran pelindung dan jendela yang dilalui oleh berkas cahaya saat menuju retina, lesi kornea umumnya mengaburkan penglihatan, terutama bila letaknya di pusat.<sup>23</sup>

### 2.3.2 Patogenesis penurunan sensibilitas kornea pada penderita DM

Kornea memiliki fungsi sebagai proteksi, saraf kornea mengatur integritas epitel kornea, proliferasi dan penyembuhan luka. Pada pasien diabetes melitus (DM), sensitivitas kornea menurun dikarenakan hilangnya atau berkurangnya serat saraf kornea. Berdasarkan pemeriksaan dengan mikroskop konfokal pada pasien DM ditemukan kerusakan pleksus saraf subbasal kornea berupa berkurangnya jumlah serat saraf, percabangan dan pola percabangan saraf, serta bertambahnya tortuositas saraf. Hal inilah yang berhubungan dengan kejadian neuropati perifer.<sup>24</sup>

Neuropati diabetika dapat disebabkan karena kelainan vaskuler berupa mikroangiopati, dan kelainan metabolik berupa abnormalitas lipid, timbunan sorbitol, defisiensi mioinositol dan terganggunya metabolisme protein. Kelainan vaskuler sebagai penyebab neuropati ini umumnya pada kelainan yang bersifat fokal misalnya pada saraf kranial III. Saraf perifer terdiri atas akson, sel schwan, mielin dan jaringan ikat. Mielin ini terdiri atas trigliserid, kolesterol, serebrosid dan sphingomielin. Pada diabetes melitus kadar kolesterol fosfolipid dan serebrosid menurun sebanding dengan lama dan beratnya diabetes melitus.<sup>7</sup>

Seperti telah dikemukakan diatas bahwa pada jalur aldose reduktase dihasilkan sorbitol. Jalur aldose reduktase juga terjadi pada sel saraf, sehingga terjadi akumulasi sorbitol pada sel saraf dalam 24-48 jam setelah terjadi hiperglikemia. Sorbitol yang bersifat osmotik tinggi dan tidak dapat menembus membran sel akan meningkatkan osmosis hingga terjadi pembengkakan sel dan

penurunan mioinositol yang merupakan bagian dari plasma membran sel. Rendahnya kadar mioinositol menyebabkan gangguan daya hantar saraf. Terjadinya perubahan pada saraf-saraf yang mensarafi kornea yaitu berupa penebalan lamina basalis sel schwan dan degenerasi akson. Adanya perubahan-perubahan tersebut diduga dapat mengakibatkan penurunan sensibilitas kornea.<sup>7</sup>

## **2.4 Sekresi air mata**

### **2.4.1 Anatomi dan fisiologi sekresi air mata**

Volume terbesar air mata dihasilkan oleh kelenjar lakrimalis yang terletak di fossa glandulae lakrimalis di kuadran temporal atas orbita. Kelenjar ini dibagi oleh kornu lateral aponeurosis levator menjadi lobus orbita yang lebih besar dan lobus palpebra yang lebih kecil, masing-masing dengan sistem duktulusnya yang bermuara ke forniks temporal superior. Persarafan kelenjar utama datang dari nucleus lacrimalis di pons melalui nervus intermedius dan menempuh suatu jaras rumit cabang maxillaris nervus trigeminus.<sup>25</sup>

Kelenjar lakrimalis aksesorius berukuran hanya sepersepuluh dari masa kelenjar utama, namun kelenjar ini memiliki peranan penting. Struktur kelenjar krause dan wolfring identik dengan kelenjar utama, tetapi tidak memiliki ductulus. Kelenjar ini terletak di dalam konjungtiva terutama di forniks superior. Sel-sel goblet uniseluler yang juga tersebar di konjungtiva, mensekresi glikoprotein dalam bentuk musin. Modifikasi kelenjar sebacea Meibom dan Zeis di depan palpebra memberi lipid pada air mata. Kelenjar Moll adalah modifikasi kelenjar keringat yang juga membentuk film air mata.

Kelenjar lakrimal aksesorius dikenal sebagai pensekresi dasar. Hilangnya sel goblet berakibat mengeringnya kornea meskipun banyak air mata dari kelenjar lakrimal.<sup>25</sup>

#### 2.4.2 Fungsi air mata

Air mata memiliki fungsi sebagai sebagai berikut:<sup>5</sup>

- a. Sebagai optik yang mempertahankan permukaan kornea
- b. Menghapus benda asing dari permukaan kornea
- c. Sumber oksigen terhadap epitel kornea dan konjungtiva
- d. Pelicin antara kelopak mata dan permukaan mata
- e. Jalur untuk sel-sel leukosit menuju ke bagian sentral kornea avaskuler bila terjadi trauma kornea
- f. Sebagai anti bakterial
- g. Media untuk membuang debris dan sel yang mengalami diskomfort

#### 2.4.3 Refleks lakrimalis

Sekresi kelenjar lakrimal dipengaruhi oleh reflek lakrimasi yang dipicu oleh suatu iritasi pada permukaan bola mata. Reseptor sensori merespon kondisi permukaan bola mata yaitu pada kornea dan konjungtiva. Reseptor ini selanjutnya akan mengirimkan sinyal aferen ke sistem saraf pusat yang kemudian akan memberikan impuls eferen berupa parasimpatis dan simpatis pada kelenjar lakrimal. Kondisi emosi seseorang juga dapat memicu reflek lakrimasi dan menghasilkan sekresi air mata dalam jumlah yang banyak, dimana penting untuk

melarutkan material asing seperti debu, alergen dan toksin pada permukaan bola mata.<sup>24</sup>

#### 2.4.4 *Dry eye*

##### a. Definisi

*Dry eye* merupakan gangguan komponen lapisan air mata yang disebabkan karena penurunan produksi komponen akuos atau terjadi penguapan air mata secara berlebihan. Hal ini akan mengakibatkan kondisi air mata menjadi tidak stabil yang disertai dengan hilangnya komponen akuos pada lapisan air mata dan kerusakan permukaan mata yang progresif.<sup>26</sup> Sehingga seseorang yang mengalami *dry eye* akan merasakan beberapa keluhan seperti adanya sensasi benda asing pada mata, mata merasa terbakar, kering, silau dan kabur, atau dapat berupa mata lelah, sering berkedip, mata berair, dan tidak tahan berada di lingkungan yang kering.<sup>26</sup>

*Dry eye* dapat terjadi pada beberapa kondisi antara lain seperti:

- 1) Adanya problem mengedip yang dihubungkan dengan suatu aktifitas misal ketika menggunakan komputer
- 2) Pemakaian obat-obatan anti histamin, hormonal dan anti depresan
- 3) Faktor lingkungan seperti cuaca yang panas
- 4) Kehamilan dan merokok
- 5) Kondisi kesehatan seperti diabetes, akne rosacea, arthritis, sindrom syogren, defisiensi vit A dan lain-lain
- 6) Pemakaian lensa kontak

## 7) Keratorefraktif prosedur (LASEK, LASIK, PRK)

Ketidakstabilan dari tear film merupakan hasil dari: defisiensi air mata pada sindroma Sjogren, defisiensi mukus, perubahan permukaan kornea dan ketidakmampuan menutupi kelopak mata akibat berkurangnya kedipan dan paralise kelopak mata.<sup>5</sup>

### b. Patogenesis *dry eye*

Keratokonjunktivitis (KCS) pada sindroma Sjogren (SS) dipredisposisi oleh kelainan genetik yang terlihat adanya prevalensi dari HLA-B8 yang meningkat. Kondisi tersebut dapat memicu terjadinya proses inflamasi kronis dengan akibatnya terjadi produksi autoantibodi yang meliputi produksi antibodi antinuklear, faktor reumatoid, fodrin (protein sitoskeletal), reseptor muskarinik M3, antibodi spesifik SS ( seperti anti-RO, anti-LA, pelepasan sitokin peradangan dan infiltrasi limfositik fokal terutama sel limfosit T CD4+ namun terkadang juga sel B) dari kelenjar lakrimalis dan salivatorius dengan degenerasi glandular dan induksi apoptosis pada kelenjar lakrimalis dan konjunctiva. Keadaan ini dapat menimbulkan disfungsi kelenjar lakrimalis, penurunan produksi air mata, penurunan respon terhadap stimulasi saraf dan berkurangnya refleks menangis. Infiltrasi sel limfosit T aktif pada konjunctiva juga sering dilaporkan pada KCS non SS.<sup>27</sup>

Di dalam kelenjar lakrimalis dan meibomian terdapat reseptor androgen dan estrogen. Inilah mengapa SS sering ditemukan pada wanita post menopause, karena pada wanita menopause, terjadi penurunan hormon seks



(seperti estrogen, androgen) sehingga mempengaruhi fungsi dari sekresi kelenjar lakrimalis.<sup>28</sup>

Sitokin proinflamasi juga dapat menimbulkan destruksi seluler, meliputi interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), TGF beta, TNF alpha. IL-1 beta dan TNF-alfa juga ditemukan pada air mata dari KCS dimana dapat menimbulkan pelepasan opioid yang akan mengikat reseptor opioid pada membran neural dan menghambat pelepasan neurotransmitter melalui NF-K beta. IL-2 juga dapat mengikat reseptor opioid delta dan menghambat produksi cAMP dan fungsi neuronal. Kehilangan fungsi neuronal akan menurunkan tegangan neuronal normal, yang dapat memicu isolasi sensoris dari kelenjar lakrimalis dan atrofi kelenjar lakrimalis secara bertahap.<sup>28</sup>

Neurotransmitter proinflamasi seperti substansi P dan kalsitonin gen related peptide (CGRP) dilepaskan dan dapat mengaktivasi sel limfosit lokal. Substansi P juga berperan melalui pelepasan sinyal lewat jalur NF-AT dan NFkB yang memicu ekspresi ICAM-1 dan VCAM-1, adesi molekul yang mempromosi munculnya limfosit dan kemotaksis limfosit ke daerah inflamasi. Siklosporin A merupakan reseptor sel natural killer (NK)-1 dan NK-2 yang dapat menurunkan regulasi molekul sinyal yang dapat digunakan untuk mengatasi defisiensi lapisan aqueous air mata dan disfungsi kelenjar meibomian. Proses tersebut juga dapat meningkatkan jumlah sel goblet dan menurunkan jumlah sel inflamasi dan sitokin di dalam konjunktiva. Sitokin-sitokin tersebut dapat menghambat fungsi neural yang dapat mengkonversi

hormon androgen menjadi estrogen yang merupakan hasil dari disfungsi kelenjar meibomian. Peningkatan rata-rata apoptosis juga terlihat pada sel konjungtiva dan sel lakrimalis asiner yang mungkin disebabkan karena kaskade sitokin. Elevasi enzim pemecah jaringan yaitu matriks metalloproteinase (MMPs) juga ditemukan pada sel epitel.<sup>28</sup>

Gen yang berperan dalam produksi musin yaitu MUC1-MUC 17 akan memperlihatkan fungsi sekresi dari sel goblet, musin yang soluble dan tampak adanya hidrasi dan stabilitas dari lapisan air mata yang terganggu pada penderita sindroma *dry eye*. Kebanyakan MUC 5AC berperan dominan dalam lapisan mukus air mata. Adanya defek gen musin makan akan memicu perkembangan sindroma *dry eye*. Sindroma Steven-Johnson, defisiensi vitamin A akan memicu kekeringan pada mata atau keratinisasi dari epitel okuler dan bahkan dapat menimbulkan kehilangan sel goblet. Musin juga menurun pada penyakit tersebut dan terjadi penurunan ekspresi gen musin, translasi dan terjadi perubahan proses post-translasi. Produksi protein air mata normal seperti lisosim, laktoferin, lipocalin, fosfolipase A2 juga menurun pada KCS.<sup>28</sup>

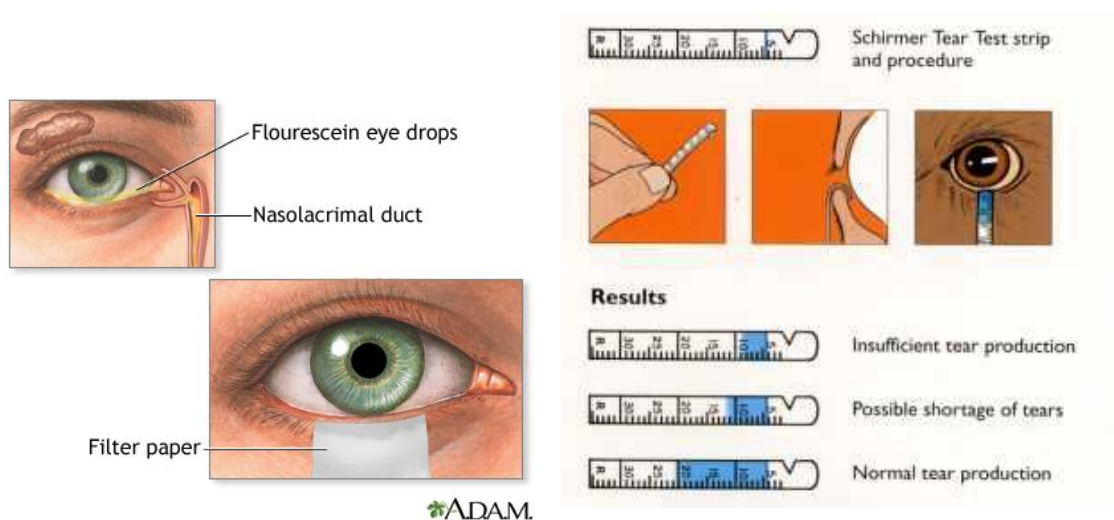
#### 2.4.5 *Schirmer test*

*Schirmer test* merupakan uji kuantitatif produksi air mata yang dilakukan dengan mengeringkan lapisan air mata dan memasukkan strip Schirmer (kertas saring *Whartman* No.41) ke dalam *cul de sac* konjungtiva inferior pada batas sepertiga tangan dan temporal dari palpebra inferior.

Bagian yang terpapar diukur lima menit setelah dimasukkan. Jika panjang bagian basah kurang dari 10 mm tanpa anestesi dianggap abnormal, namun apabila pengukuran dilakukan dengan anestesi panjang bagian basah kurang dari 5 mm baru dianggap abnormal.<sup>28</sup>

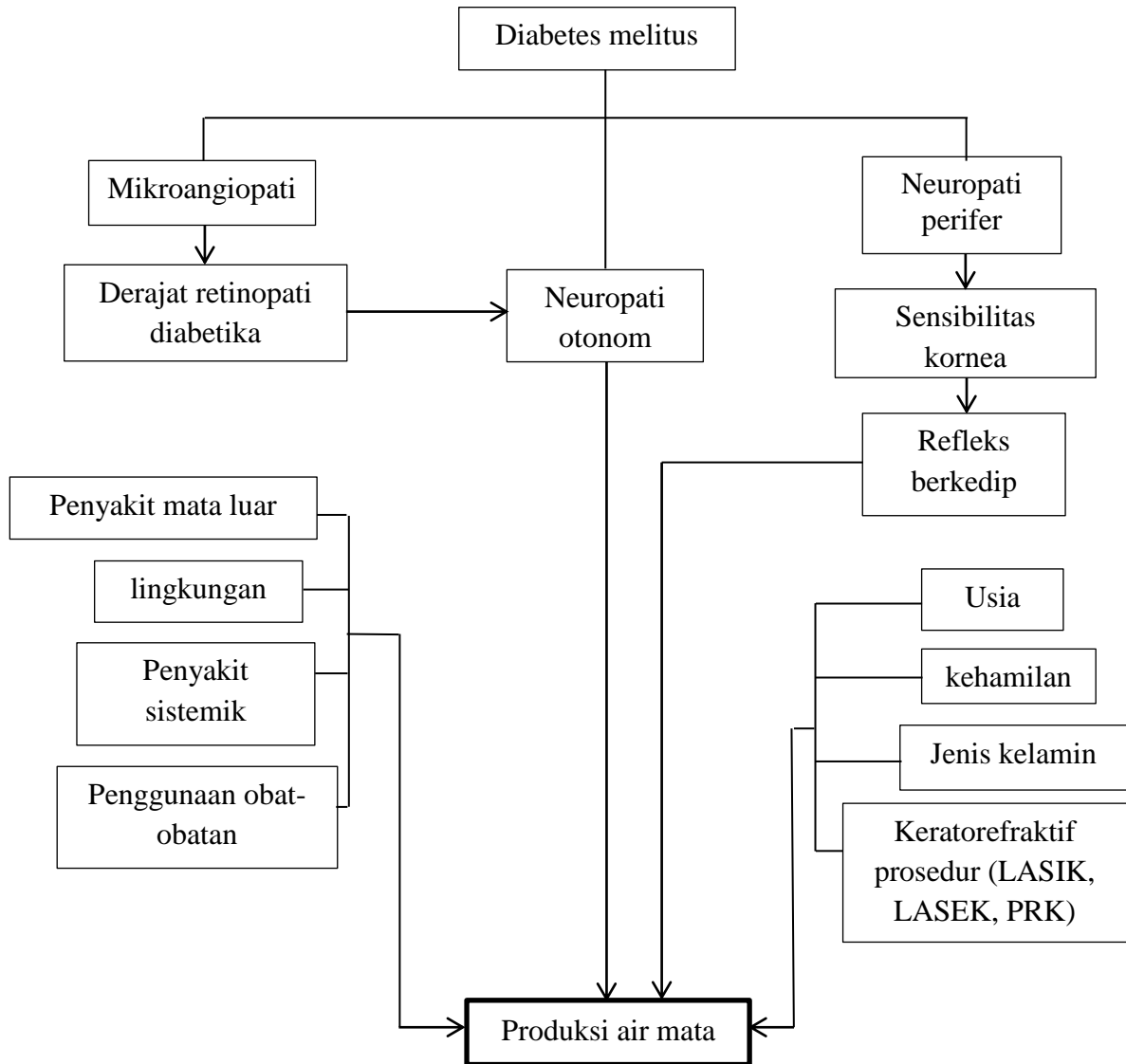
Pengukuran uji *Schirmer* yang dikerjakan tanpa menggunakan anestesi, uji ini mengukur fungsi kelenjar lakrimal utama, yang aktivitas sekresinya dirangsang oleh iritasi kertas saring itu. Sedangkan uji *Schirmer* yang dilakukan setelah anestesi topikal (*tetracain* 0,5%), uji ini digunakan untuk mengukur fungsi kelenjar lakrimal aksesorius (pensekresi dasar).<sup>29</sup>

*Schirmer test* adalah uji penyaring untuk menilai produksi air mata. Dijumpai hasil “false positif” dan “false negatif”. Karena hasil rendah kadang-kadang ditemukan pada mata normal secara sporadis dan uji normal dapat dijumpai pada mata kering terutama yang sekunder terhadap defisiensi musin.<sup>29</sup>



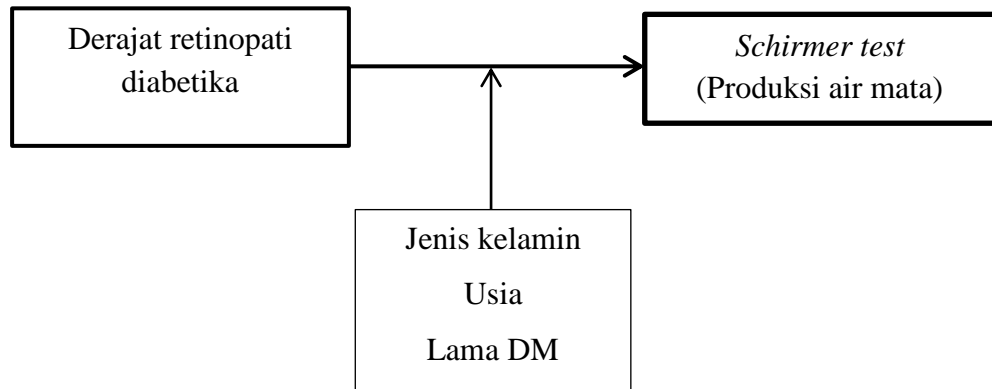
Gambar 3. *Schirmer test*

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

## 2.6 Kerangka konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

## 2.7 Hipotesis

Terdapat perbedaan hasil pengukuran *Schirmer test* pada pasien retinopati diabetika nonproliferatif dan proliferatif