

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Retinopati Diabetika (DR)

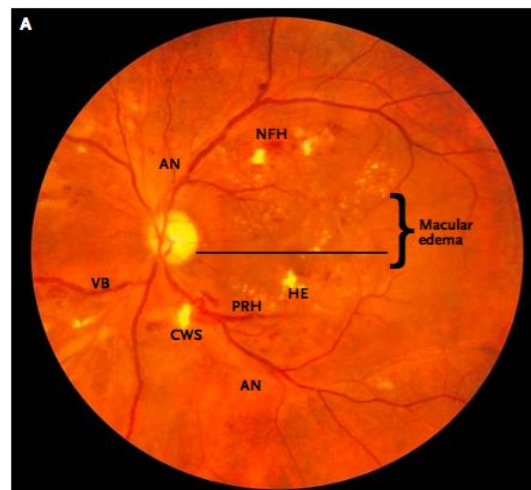
2.1.1 Deskripsi

Retinopati diabetika atau *diabetic retinopathy* (DR) adalah suatu mikroangiopati pada retina akibat Diabetes Melitus (DM) kronis yang merupakan penyebab utama dari gangguan penglihatan pada orang dewasa usia kerja. Retinopati diabetika adalah penyakit progresif multifaktorial dari retina dengan patogenesis yang sangat kompleks yang melibatkan banyak sel, molekul, dan faktor.¹⁸ Manifestasi klinis awal yang terlihat dari DR yang paling umum adalah pembentukan mikroaneurisma dan perdarahan intraretinal.² Dalam waktu 15 tahun, DR dapat terjadi pada hampir semua penderita DM tipe 1 dan 75% penderita DM tipe 2. Pada penderita DM tipe 1, 20-30% diantaranya berkembang lebih lanjut menjadi buta. Retinopati diabetika juga merupakan penyebab gangguan penglihatan berat pada 86% penderita DM tipe 1 dan 33% penderita DM tipe 2.¹⁹

Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) menyebutkan bahwa pemeriksaan baku emas untuk DR berupa fotografi fundus digital tujuh-bidang sudah terbukti menjadi metode skrining yang efektif dan sensitif untuk menurunkan risiko gangguan penglihatan dan biaya kesehatan yang tinggi.^{2,3,20,21}

Tanda yang dapat ditemukan pada retinopati diabetika pada pemeriksaan fundus fotografi berupa mikroaneurisma yang merupakan

penonjolan dinding kapiler, perdarahan dalam bentuk titik, garis, bercak yang diakibatkan oleh gangguan permeabilitas pada mikroaneurisma, dilatasi pembuluh darah vena akibat kelainan sirkulasi dan kelainan endotel, *hard exsudate* yang merupakan infiltrasi lipid ke dalam retina, *soft exsudate* atau *cotton wool patches* yang merupakan iskemia pada retina. Pada perkembangan selanjutnya dapat ditemukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) akibat proliferasi sel endotel pembuluh darah, serta edema retina yang ditandai dengan hilangnya gambaran retina daerah makula.⁷



Gambar 1. Gambaran klinis dari retinopati diabetika pada fundus fotograf berupa: arteriolar yang menyempit (AN), perdarahan serabut saraf (NFH), *hard exsudate* (HE), *cotton-wool spots* (CWS), *venous beading* (VB), dan perdarahan preretinal (PRH).²²

2.1.2 Patologi Retinopati Diabetika

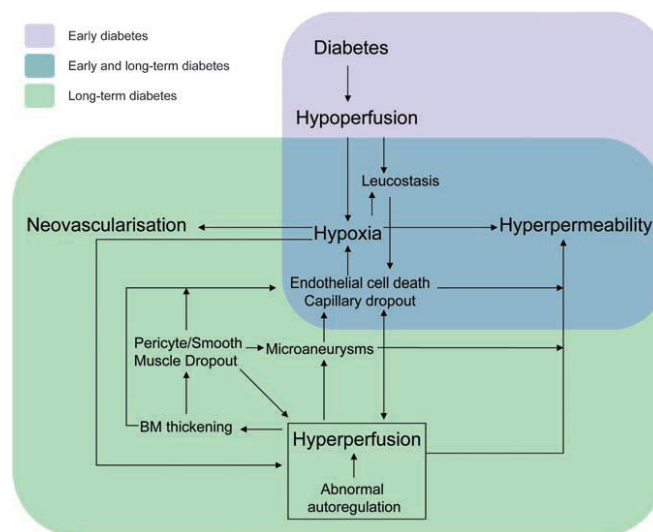
Selama beberapa dekade terakhir, hiperglikemia dianggap memiliki peran besar dalam mempengaruhi progresitas retinopati diabetika.

Hiperglikemia dianggap sebagai inisiator kerusakan retina pada DR melalui aktivasi dan disregulasi dari beberapa *metabolic pathways*. Dalam sel, kadar gula darah tinggi dapat meningkatkan aliran darah melalui *glycolytic pathways*, menstimulasi *protein kinase C* (PKC), aktivasi dari *polyol* (seperti sorbitol), *poly(ADPribose) polymerase* (PARP) dan *hexosamine pathways*, meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), serta meningkatkan *nonenzymatic glycosylation*, yang menyebabkan tingginya *advanced glycation end products* (AGEs).^{10,18}

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan aliran darah melalui *hyperglycemia-induced pathways* dapat mendorong terjadinya kaskade kejadian seperti penambahan oksidatif stres, apoptosis, respon inflamasi, dan peningkatan angiogenesis yang menimbulkan kerusakan pada retina yang menyebabkan terjadinya DR. Sebagai tambahan, AGE meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) pada sel endotel mikrovaskuler akibat peningkatan ROS intraseluler.¹⁸ VEGF mengatur hilangnya ketahanan *tight junction* atau meningkatkan mekanisme transpor sel endotel pada stadium awal dari DR sehingga pada akhirnya merangsang pembentukan pembuluh darah baru dan berkontribusi terhadap edema makula.^{10,18,22,23}

Kerusakan mikrovaskuler akibat hiperglikemia pada penderita DM menyebabkan pembuluh darah kapiler tidak mampu melakukan perfusi dengan baik, terbentuknya *cotton wool spots*, peningkatan luas perdarahan,

abnormalitas vena, serta abnormalitas mikrovaskuler intraretina. Penurunan fungsi aliran pembuluh darah retina pada awal DR sejalan dengan perubahan agen proinflamasi, leukostasis dan vasooklusi yang berhubungan erat dengan hipoksia akibat iskemia progresif yang selanjutnya berhubungan dengan stadium lanjut penyakit. Peningkatan vasopermeabilitas dapat mengakibatkan penebalan (edema) retina atau penumpukan cairan (eksudat) yang mengandung lemak pada retina yang lambat laun dapat menyebabkan kehilangan ketajaman penglihatan sentral, bahkan kebutaan. Tinjauan terbaru menjelaskan bahwa disfungsi arterioler dan perubahan hemodinamik berperan dalam patologi mikrovaskuler stadium lanjut hingga kebutaan.^{2,24,25}



Gambar 2. Model hemodinamik dari patogenesis retinopati diabetika. Bagian ungu menunjukkan bagaimana hipoperfusi stadium awal dapat menyebabkan hipoksia progresif dan meningkatkan pelekatan leukosit pada kapiler retina. Seiring dengan perkembangan diabetes, hiperfusi pada mikrovaskuler retina menyebabkan terjadinya penebalan membrana basalis

(BM), hilangnya pola arterioli, mikroaneurisma, dan kebocoran kapiler yang pada akhirnya akan mempercepat hipoksia pada retina.²⁴

2.1.3 Klasifikasi Retinopati Diabetika

Retinopati diabetika diklasifikasikan menjadi tiga tahap, yaitu:

1) *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR)

Tahap awal perkembangan DR adalah NPDR dimana terjadi kehilangan perisit kapiler retina dan sel endotel. Pada NPDR ringan ditandai dengan sedikitnya satu mikroaneurisma. NPDR sedang terdapat mikroaneurisma luas, perdarahan intraretina, gambaran manik-manik pada vena (*venous beading*), dan/atau bercak-bercak *cotton wool*. Pada stadium NPDR yang berat juga ditemukan adanya kelainan mikrovaskular intraretina (IRMA).²⁰ NPDR dapat mempengaruhi fungsi visual dengan mekanisme meningkatnya permeabilitas vaskular intraretina (edema makula) dan derajat variabel penutupan intraretina kapiler (iskemi makula).²⁶

2) *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR)

Komplikasi yang paling parah pada DR adalah retinopati diabetika proliferasif. Stadium PDR melibatkan pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) yang berkembang dari vena akibat iskemia yang progresif. Biasanya pembuluh darah baru ini rentan bocor, sehingga jika tidak diatasi dapat berkembang menjadi jaringan fibrous yang tebal dan rapat. Jaringan fibrous ini dapat melekat pada membran hyaloid posterior dan sewaktu-waktu dapat berkontraksi

menjauhi retina (traksi). Traksi ini dapat menyebabkan perdarahan preretinal atau vitreous, atau *tractional retinal detachment* yang menyebabkan hilangnya penglihatan secara tiba-tiba. PDR berkembang pada 50% pasien DM tipe 1 dan sekitar 15% pasien DM tipe 2 dalam 25 tahun.^{20,24} Menurut *Diabetic Retinopathy Study*, risiko tinggi PDR dapat terjadi pada salah satu tanda berikut²⁶

- Neovaskularisasi diskus (NVD) ringan dengan perdarahan vitreous
- Neovaskularisasi diskus sedang-berat (1/4 sampai 1/3 area diskus) dengan atau tanpa perdarahan vitreous
- Neovaskularisasi dimana saja tahap sedang (1/2 area diskus) dengan perdarahan vitreous.

3) *Maculopathy / Macular Edema*

Makulopati adalah penyebab utama gangguan penglihatan berat pada pasien DR. Makulopati bermanifestasi sebagai penebalan atau edema retina yang disebabkan oleh kerusakan sawar darah retina pada tingkat endotel kapiler retina, yang menyebabkan kebocoran cairan dan konstituen plasma ke retina sekitarnya.²⁰ Terdapat tiga jenis makulopati diabetes yaitu eksudatif (fokal), edema (difus/kistoid), dan iskemik. Fokal eksudatif ditandai *hard exudates* dengan kelainan mikrovaskular (mikroaneurisma, perdarahan) di tengah cincin. Edema ditandai akumulasi cairan daerah perifoveal dan mengakibatkan pembentukan kista, sedangkan iskemik ditandai pembesaran foveal karena penutupan kapiler dan menyebabkan kehilangan penglihatan

dengan mikroaneurisma, perdarahan, edema makula ringan atau tidak ada, dan *hard exudates*.²²

Tabel 2. Sistem Klasifikasi Retinopati DM Berdasarkan ETDRS⁵

Klasifikasi retinopati DM	Tanda pada pemeriksaan mata
Derajat 1	Tidak terdapat retinopati DM
Derajat 2	Hanya terdapat mikroaneurisma
Derajat 3	Retinopati DM non-proliferatif derajat ringan-sedang yang ditandai oleh mikroaneurisma dan satu atau lebih tanda : <i>Venous loops</i> Perdarahan <i>Hard exudates</i> <i>Soft exudates</i> <i>Intraretinal microvascular abnormalities (IRMA)</i> <i>Venous beading</i>
Derajat 4	Retinopati DM non-proliferatif derajat sedang-berat yang ditandai oleh : Perdarahan derajat sedang-berat Mikroaneurisma IRMA
Derajat 5	Retinopati DM proliferasif yang ditandai oleh neovaskularisasi dan perdarahan vitreous

2.1.4 Tatalaksana Retinopati Diabetika

Manajemen primer untuk progresitas DR berupa pencegahan terutama dengan melakukan pengendalian ketat terhadap hiperglikemia, tekanan darah dan hiperkolesterolemia. Intervensi sekunder untuk DR dilakukan tergantung dari lokasi dan keparahannya, dapat berupa farmakoterapi, terapi laser fotokoagulasi, maupun operasi vitrektomi.^{20,27}

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah hormon yang diproduksi oleh sel-sel retina sebagai respon dari iskemia. VEGF merupakan promotor yang kuat bagi permeabilitas vaskuler dan neovaskularisasi sehingga menjadikannya target utama untuk manajemen pada DR. Beberapa percobaan klinis telah membuktikan keberhasilan anti-VEGF seperti ranibizumab, bevacizumab, dan aflibercept.²⁸ Injeksi intravitreal anti-VEGF dilakukan sesuai prosedur dengan anastesi topikal, dan diindikasikan untuk edema makula yang tidak dapat dilakukan terapi laser.²⁹ Untuk edema makula yang signifikan secara klinis, terapi laser yang dilakukan berupa fokal laser fotokoagulasi jika lesinya setempat, dan grid laser fotokoagulasi jika lesinya difus.²⁰

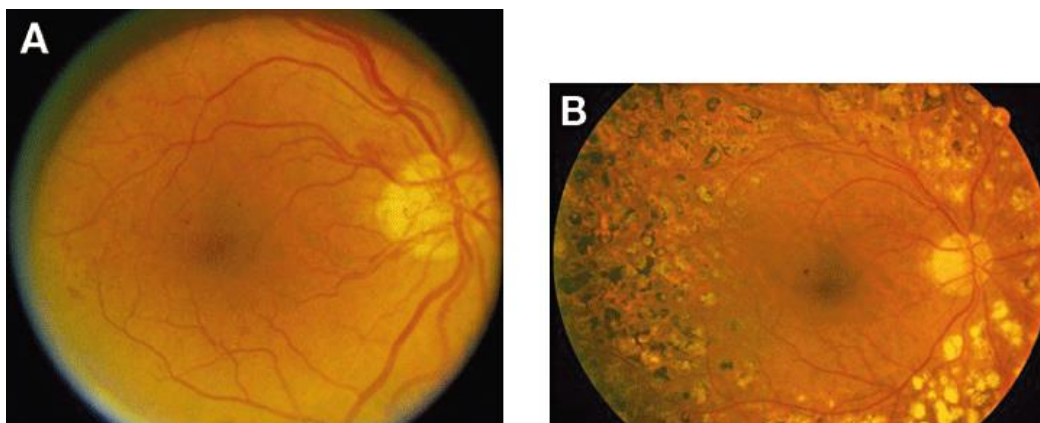
Vitrektomi merupakan operasi pengangkatan vitreous, darah, dan jaringan fibrovaskuler retina. Indikasi pengobatan ini untuk PDR parah yang tidak responsif terhadap PRP, kejadian perdarahan vitreous berat, traksi ablasi retina, proliferasi fibrovaskuler berat, sindrom postvitrektomi fibrinoid, maupun proliferasi fibrovaskuler hialoid anterior.²⁷

2.2 Laser Panretinal Photocoagulation (PRP)

Panretinal photocoagulation (PRP) adalah suatu metode terapi yang bersifat aman dan tidak invasif yang terbukti keberhasilannya pada beberapa percobaan klinis. *Diabetes Retinopathy Study* (DRS) dan ETDRS menyatakan laser PRP sebagai standar perawatan untuk pengobatan PDR. Terapi ini menurunkan risiko kebutaan berat sebanyak 50% pada PDR risiko tinggi dan NPDR derajat berat.⁹

Laser PRP mengaplikasikan 1000-2000 sinar laser (masing-masing sekitar 500 μm) pada retina perifer yang jauh dari makula. Penipisan retina akibat laser dapat meningkatkan kemampuan retina untuk mendapatkan oksigen dari koroid, serta mengurangi pelepasan faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF. Dengan demikian, neovaskularisasi retina menjadi berkurang atau menghilang.³⁰ Laser PRP memerlukan beberapa bulan hingga mencapai efek maksimal, walaupun beberapa respon tampak lebih cepat.²⁷

Teknik pelaksanaan yaitu pasien duduk di *slitlamp* yang dimodifikasi dengan tambahan kabel laser fibreoptik. *Proxymetacaine* atau *benoxinate* tetes digunakan untuk membius kornea dan digunakan lensa kontak sudut lebar. Umumnya sesaat setelah terapi pasien tidak dapat melihat pada mata yang dilaser, namun hal ini dapat kembali normal selama beberapa hari atau minggu.^{8,30} Efek samping laser PRP dapat memperparah edema makula, efek lapangan pandang perifer, penurunan penglihatan malam hari, efusi koroid yang menyebabkan myopia sementara dan peningkatan tekanan intraokular.^{8,31,32}



Gambar 3. Neovaskularisasi di nervus optikus pada penderita PDR (A) menurun setelah mendapat terapi laser *panretinal photocoagulation* (B).⁹

2.3 Tajam Penglihatan

Tajam penglihatan didefinisikan sebagai kemampuan seseorang untuk membaca tes pola standar pada jarak tertentu. Pada umumnya hasil pengukuran dibandingkan dengan penglihatan orang normal.³³ Beberapa faktor seperti penerangan umum, kontras, berbagai uji warna, waktu paparan, dan kelainan refraksi mata dapat mengubah tajam penglihatan. Tajam penglihatan normal rata-rata bervariasi antara 6/4 hingga 6/6 (20/15 atau 20/20 kaki). Apabila penglihatan kurang maka diukur dengan menentukan kemampuan melihat jumlah jari (hitung jari) ataupun proyeksi sinar.⁷ Besar tajam penglihatan dapat diukur dengan menggunakan satuan meter (Snellen) maupun satuan LogMAR. Satuan LogMAR memiliki bentuk desimal, semakin kecil angka berarti tajam penglihatan semakin baik.

Tabel 3. Tabel Konversi Satuan Snellen dan LogMAR³⁴

Snellen	LogMAR
1/60	1.78
2/60	1.48
3/60	1.30
4/60	1.18
5/60	1.08
6/60	1.0
6/48	0.9
6/38	0.8
6/30	0.7
6/24	0.6
6/19	0.5
6/15	0.4
6/12	0.3
6/9.5	0.2
6/7.5	0.1
6/6	0.0

Pemeriksaan tajam penglihatan adalah hal yang perlu dilakukan karena tajam penglihatan dapat berubah-ubah sesuai dengan proses penyakit yang sedang berjalan. Secara garis besar, terdapat tiga penyebab utama berkurangnya tajam penglihatan, yaitu kelainan refraksi (misal miopia, hipermetropia), kelainan media refrakta (misal katarak), dan kelainan syaraf (misal glaukoma, neuritis).^{7,20}

2.4 Pengaruh Retinopati Diabetika terhadap Tajam Penglihatan

Kebanyakan pasien dengan retinopati diabetika tidak mengalami gejala sampai stadium paling parah dari penyakit. Gejala yang dirasakan dapat berupa penurunan ketajaman penglihatan dan sensitivitas kontras, tampak *floaters*, atau bayangan hitam.²⁷ Gangguan penglihatan berat pada pasien DR (tajam penglihatan $\leq 20/200$) paling sering berhubungan dengan edema makula, iskemi makula, membran epiretinal yang memutar atau mengangkat makula, atau perdarahan vitreous yang menghalangi media okuler.^{27,35}

Tabel 4. Kemungkinan mekanisme gangguan tajam penglihatan pada diabetes³⁵

Defek seluler	Gambaran klinis	Efek pada fungsi visual
Peningkatan permeabilitas vaskuler, nonperfusi kapiler	Gejala: penurunan ketajaman sentral; tanda: penebalan retina, edema makula kistoid, eksudat lipid	Penyebaran cahaya pada retina mengaburkan gambar; kista menekan saraf; kemungkinan iskemia saraf
Kerusakan saraf primer	Gejala: penurunan penglihatan malam hari dan warna; tanda: kerusakan lapisan serabut saraf, tanda penekanan retina	Penurunan sensitivitas kontras, adaptasi gelap, penglihatan warna, respon elektroretinogram (ERG)

2.5 *Quality of Life (QOL)*

2.5.1 Definisi

Menurut *World Health Organization (WHO)*, *Quality of Life (QOL)* atau kualitas hidup adalah suatu persepsi individu terhadap posisi mereka dalam kehidupan dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana mereka tinggal dan dalam hubungannya dengan tujuan, ekspektasi, standar dan kekhawatiran individu tersebut.³⁶ QOL merupakan instrumen berkonsep multidimensional yang biasanya mencakup evaluasi subjektif pada aspek positif dan negatif dalam kehidupan. Sejalan dengan perkembangan medis menuju pengobatan dan terapi yang lebih baik dalam mengatasi penyakit dan menunda kematian, maka peningkatan kesehatan tidak hanya bertujuan untuk menyelamatkan kehidupan, namun juga meningkatkan kualitas kehidupan.³⁷ Penilaian kualitas hidup dapat memberikan informasi pada klinisi dimana keluhan terbanyak adalah terbatasnya aktivitas sehari-hari setelah didiagnosis menderita penyakit tertentu.

Istilah *Health Related Quality of Life (HRQOL)* lebih sering digunakan karena melingkupi aspek yang lebih luas untuk menilai pasien dalam memahami dampak dari penyakit yang ditimbulkan. Banyak faktor yang mempengaruhi penurunan kualitas hidup seseorang antara lain harapan terhadap kehidupan, biaya terapi, ketakutan akan menjadi cacat, tidak bisa beraktivitas secara normal, ketidakpercayaan diri penderita atau efek dari terapi.³⁸ HRQOL mencakup kondisi fisik, fungsional, sosial dan emosional

dari seorang individu yang biasanya diukur menggunakan instrumen yang valid seperti kuesioner atau wawancara semi-terstruktur.³⁹

2.5.2 Penilaian *Quality of Life*

Kualitas hidup dapat dinilai menggunakan instrumen kuesioner baik secara umum (*generic instrument*) maupun spesifik. Kuesioner secara umum menilai semua aspek yang mempengaruhi kualitas hidup dan dapat digunakan dalam berbagai penyakit, sedangkan kuesioner khusus (*specific instrument*) hanya dapat menilai aspek penting yang berhubungan dengan penyakit tersebut.⁴⁰ Pemilihan instrumen sangat bergantung pada alasan pengukuran dan konsep utama dari kepentingan penelitian.³⁹ Instrumen QOL harus reliabel, valid, sensitif, dan responsif agar dapat digunakan secara klinis.⁴¹

2.5.3 *Visual Functional Questionnaire (VFQ)-25*

National Eye Institute (NEI) Amerika mengembangkan *Visual Functioning Questionnaire (VFQ)-25* dalam merespon kebutuhan terhadap instrumen yang ditargetkan untuk mengukur kualitas hidup terkait dengan fungsi penglihatan. Oleh karena VFQ-25 didesain untuk diaplikasikan pada kondisi kesehatan yang berhubungan dengan mata, kuesioner ini tidak dapat digunakan untuk kondisi kesehatan yang tidak berhubungan dengan mata.⁴²

Penelitian mengungkapkan bahwa kebanyakan subskala dari NEI VFQ responsif terhadap perubahan ketajaman penglihatan pada mata selama interval 12 bulan, dengan demikian kuesioner ini dapat digunakan untuk

mengukur perubahan pada QOL yang berhubungan dengan penglihatan dari waktu ke waktu untuk meningkatkan pemeriksaan klinis dari tajam penglihatan.¹³ Penelitian lain memberikan bukti empiris bahwa isi NEI VFQ adalah valid dan dapat digunakan dalam mengukur QOL yang berhubungan dengan penglihatan pada kondisi mata yang berbeda-beda.⁴²

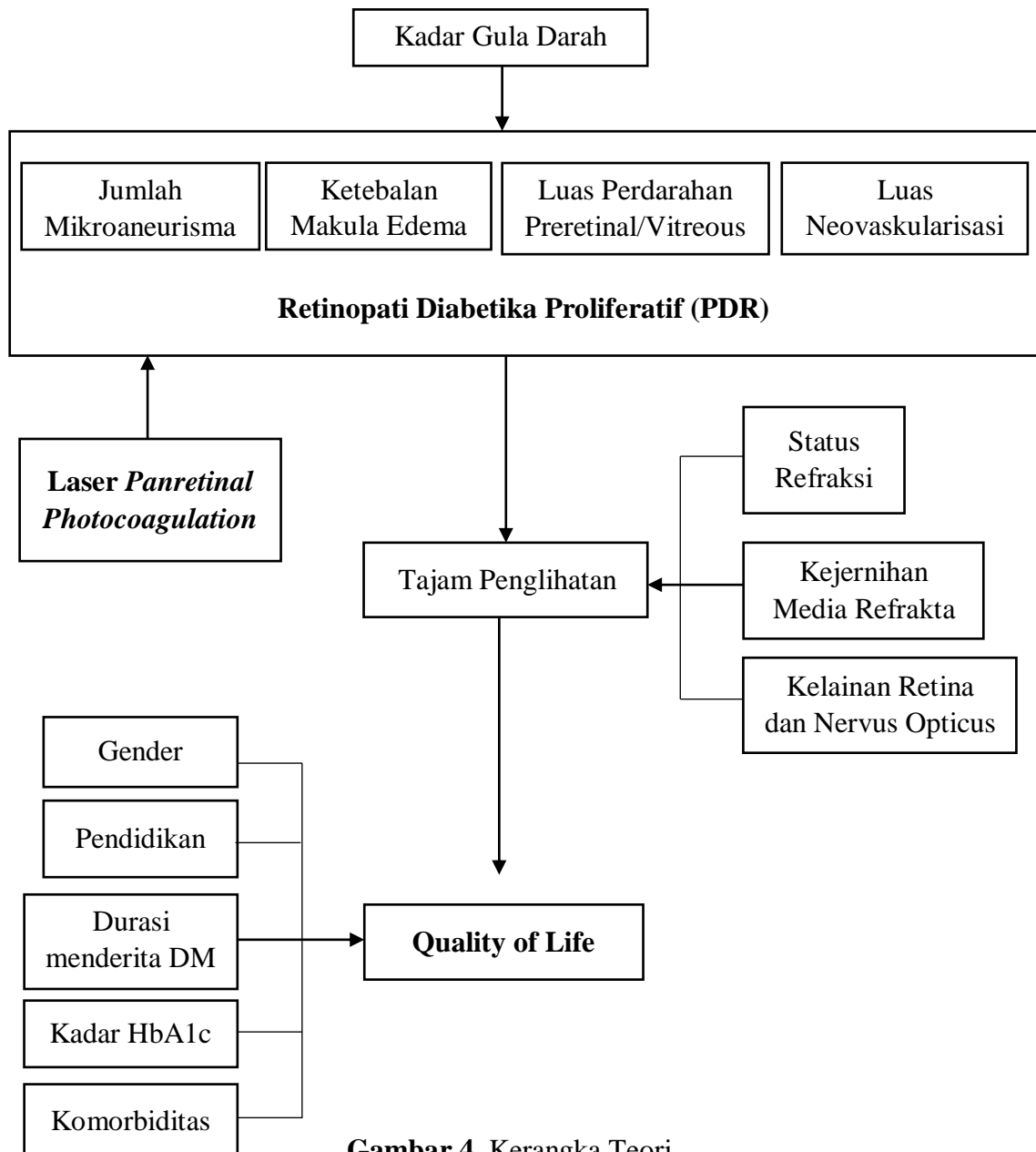
Kuesioner VFQ-25 berisi 25 pertanyaan yang mewakili 11 komponen yang berhubungan dengan penglihatan, ditambah satu komponen tentang kesehatan secara umum. Tiap subskala dikonversi ke skor antara 0 dan 100, dan nilai yang lebih tinggi menunjukkan subskala QOL yang lebih baik. Subskala yang dinilai dalam VFQ-25 meliputi kesehatan umum (*general health*), fungsi penglihatan (*general vision*), nyeri okuler (*ocular pain*), kesulitan fungsi penglihatan dekat (*near-vision activities*), kesulitan dengan penglihatan jauh (*distance-vision activities*), keterbatasan fungsi sosial (*social functioning*), kesehatan mental terkait dengan penglihatan (*mental health problems*), keterbatasan peran terkait dengan fungsi penglihatan (*role limitation*), ketergantungan pada orang lain karena fungsi penglihatan (*dependency*), kesulitan dalam mengemudi (*driving difficulties*), penglihatan warna (*color vision*), dan penglihatan tepi (*peripheral vision*). Dalam penilaian VFQ-25, nilai VFQ-25 komposit adalah skor rata-rata semua *item* kecuali *item* kesehatan umum.⁴³

2.6 Pengaruh Tajam Penglihatan pada DR terhadap *Quality of Life*

Penelitian yang dilakukan di Turki oleh Çetin Ebru Nevin et al. membuktikan bahwa *composite score* dari VFQ-25 lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan pendidikan yang lebih tinggi, mengalami DM dengan durasi lebih pendek, serta memiliki ketajaman penglihatan yang lebih baik. Gender, pendidikan dan komorbiditas berhubungan secara signifikan dengan beberapa subskala, sedangkan ketajaman penglihatan dan kadar HbA1c secara signifikan berhubungan dengan *composite score*.¹⁴ Penelitian oleh Melissa M. Brown et al. menunjukkan bahwa dengan tingkat kehilangan tajam penglihatan yang sama, penyakit DR dan *Age-Related Macular Degeneration* (ARMD) menyebabkan penurunan nilai QOL yang sama.¹⁶

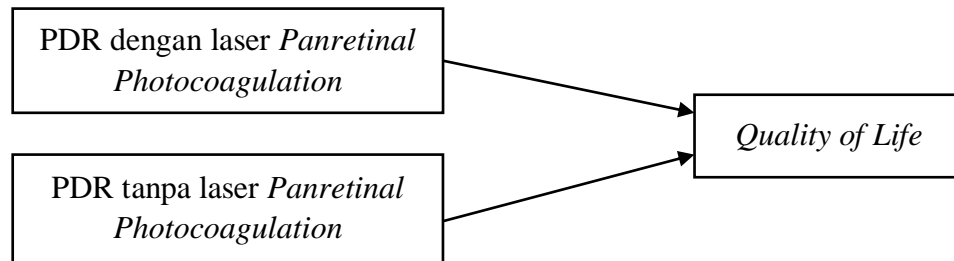
Guntur Susetyo dalam penelitiannya menyebutkan bahwa pada kelompok penderita NPDR menunjukkan kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok penderita PDR dalam aspek skala aktifitas penglihatan dekat dan jauh, fungsi sosial, kesulitan peran, ketergantungan, mengemudi, penglihatan warna serta penglihatan perifer. Dari analisa data secara terpisah berdasarkan tingkat penglihatan binokuler, didapatkan bahwa pada tingkat penglihatan binokuler 6/6 - 6/18 dan < 6/18 kelompok NPDR memiliki nilai median yang lebih baik.¹⁵

2.7 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Terdapat perbedaan nilai *Quality of Life* pada penderita Retinopati Diabetika Proliferasif yang mendapat terapi Laser PRP dengan yang tidak mendapat terapi Laser PRP.