

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik kronis berupa hiperglikemia yang terjadi karena gangguan sekresi insulin atau resistensi insulin. Penderita DM memiliki risiko morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan populasi umum.<sup>1</sup> *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan prevalensi DM di seluruh dunia pada usia 20-79 tahun sekitar 151 juta orang pada tahun 2000, meningkat menjadi 285 juta orang pada tahun 2009, dan 463 juta orang pada tahun 2019. Prevalensi DM diperkirakan akan terus meningkat hingga 578 juta orang pada tahun 2030 dan 642 juta orang pada tahun 2040.<sup>2,3</sup>

Prevalensi DM pada usia 20-79 tahun di Indonesia diperkirakan sekitar 10,7 juta orang pada tahun 2019 dan menempatkan Indonesia di peringkat ke tujuh tertinggi dunia. Dari jumlah tersebut, sekitar 7,9 juta (73,7%) diantaranya tidak terdiagnosis. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, penderita DM pada responden yang tinggal di wilayah perkotaan lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang tinggal di wilayah pedesaan, yaitu 1,89% berbanding 1,01%.<sup>4</sup> Berdasarkan data Riskesdas Provinsi Sumatera Barat tahun 2018, prevalensi DM pada usia  $\geq 15$  tahun adalah 1,64% dengan prevalensi tertinggi di Kota Padang.<sup>5</sup> Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang tahun 2019 melaporkan jumlah penderita DM adalah sebanyak 17.017 orang dan yang mendapatkan pelayanan kesehatan sesuai standar sebanyak 15.588 orang (91,6%).<sup>2,6</sup>

*American Diabetes Association* (ADA) sebagai standar penatalaksanaan diabetes membedakan DM menjadi DM tipe 1, *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM) yang terjadi akibat destruksi atau kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan defisiensi insulin secara absolut. Berikutnya DM tipe 2, *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM)

yang terjadi akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas terhadap insulin. Sekitar 87-91% penderita DM merupakan DM tipe 2.<sup>3,7,8</sup>

DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi, selanjutnya dikelompokkan menjadi komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut terdiri dari hiperglikemia, ketoasidosis diabetikum, dan koma diabetikum. Komplikasi kronis dikelompokkan lagi menjadi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular diantaranya berupa kelainan kardiovaskular, serebrovaskular, hipertensi, atau kelainan vaskular perifer. Sedangkan komplikasi mikrovaskular dapat menyebabkan neuropati diabetik, nefropati diabetik, ulkus diabetik, atau retinopati diabetik.<sup>9,10</sup>

Retinopati diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular DM yang mengenai pembuluh darah retina, disebutkan sebagai penyebab utama terjadinya gangguan penglihatan pada usia pertengahan dan usia lanjut di Amerika Serikat. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015 menyatakan bahwa sekitar 1,9% gangguan penglihatan dan 2,6% kebutaan terjadi secara global akibat RD, penyebab terbesarnya merupakan DM tipe 2. Penelitian analisis dari 35 studi yang mengumpulkan data mengenai prevalensi RD di seluruh dunia pada tahun 1980-2008 mendapatkan prevalensi RD pada penderita DM sekitar 93 juta (34,6%) orang, dengan 28 juta (10,2%) diantaranya mengalami *Vision Threatening Diabetic Retinopathy* (VTDR). Secara global, RD merupakan penyebab gangguan penglihatan terbanyak pada usia di atas 50 tahun setelah katarak dan glaukoma. Oleh karena minimalnya gejala awal, tindakan preventif kelainan ini baik dengan diagnosis maupun pemberian terapi lebih awal sebaiknya dilakukan untuk mencegah komplikasi yang dapat ditimbulkan dari perkembangan severitas RD. Studi menyebutkan, pemberian terapi DM lebih awal maupun terapi intensif dengan meningkatkan dosis terapi atau kombinasi obat dapat menghambat progresivitas RD.<sup>1,9,11,12,13</sup>

Berdasarkan severitasnya, RD diklasifikasikan menjadi *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR). Pada NPDR terjadi perubahan mikrovaskular intraretina tanpa kelainan jaringan fibrovaskular ekstraretina, sedangkan PDR ditandai dengan neovaskularisasi atau perdarahan ekstraretina. Severitas NPDR dibedakan menjadi *mild*, *moderate*, dan *severe* NPDR. Sedangkan PDR secara klinis dibedakan menjadi *early* dan *high risk* PDR. *Mild* NPDR ditandai dengan adanya mikroaneurisma tanpa kelainan lebih lanjut. *Moderate* NPDR ditandai dengan adanya oklusi pembuluh darah, perdarahan *dot* dan *blot*, *hard exudates*, atau *cotton wool spots*. Sedangkan *severe* NPDR bila ditemukan perdarahan intraretina pada 4 kuadran, *venous beading* minimal pada 2 kuadran atau *intraretinal microvascular abnormalities* (IRMA). PDR ditandai dengan neovaskularisasi ekstraretina akibat iskemik retina yang berlangsung lama. Selanjutnya dapat terjadi perdarahan preretina, perdarahan vitreus, atau ablasio retina traksional. Yang dkk (2019) menyebutkan prevalensi NPDR dan PDR masing-masing 83% dan 17% pada penderita DM tipe 2 dengan RD di Asia.<sup>8,14,15,16</sup>

Hiperglikemia kronis merupakan faktor risiko utama berkembangnya severitas RD. Selain itu, beberapa faktor lain yang dapat memperberat progresivitas RD adalah genetik, etnis, hipertensi, dislipidemia, dan kehamilan. Kontrol gula darah, hipertensi, dan dislipidemia penting dalam mencegah perkembangan severitas RD dan terjadinya gangguan penglihatan. Patogenesis RD terjadi akibat kerusakan perisit endotel dan *tight junction* retina, kerusakan *blood retinal barrier* (BRB), oklusi dan kebocoran pembuluh darah akibat peningkatan permeabilitas vaskular.<sup>13,14,17</sup>

*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) menyebutkan adanya hubungan antara peningkatan severitas RD dengan lamanya menderita DM, baik tipe 1 maupun tipe 2. WESDR menyebutkan 99% pasien DM tipe 1 dan 60% pasien DM tipe 2 mengalami RD setelah 20 tahun menderita DM, dengan 50% DM tipe 1 dan 25% DM tipe 2

diantaranya berkembang menjadi PDR.<sup>8</sup> Penelitian Fetriyanita (2018) mengenai hubungan lama menderita DM dengan ketebalan lapisan *retinal ganglion cell* (RGC) dan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) pada pasien DM tipe 2 yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang menyatakan adanya penipisan lapisan RGC dan RNFL yang berbanding lurus dengan lamanya menderita DM.<sup>18</sup>

Selain retinopati diabetik, DM juga menyebabkan komplikasi lain pada mata seperti katarak, glaukoma, koroidopati diabetik, papilopati diabetik, keratopati diabetik, atau kelainan permukaan okular. Selain retina, kelainan mikrovaskular pada DM juga dapat terjadi di pembuluh darah koroid. Koroidopati diabetik pertama kali disebutkan pada penelitian Hidayat dan Fine tahun 1985. Pada penelitiannya dilakukan pemeriksaan histologi jaringan koroid dari mata yang telah dienukleasi akibat komplikasi DM. Dari pemeriksaan tersebut ditemukan atrofi lapisan koriokapilaris, tortuositas vaskular, deposit drusen di membran Bruch, dan neovaskularisasi koroid. Perubahan koroid pada pasien DM dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya hiperglikemia kronis, hipertensi, atau dislipidemia.<sup>9,19,20,21</sup>

Salah satu penyebab gangguan penglihatan pasien DM adalah karena kelainan mikrovaskular retina. Namun, beberapa kasus menunjukkan tajam penglihatan tidak sesuai atau lebih buruk dari severitas RD yang diderita. Koroidopati diabetik diduga berkaitan dengan penurunan tajam penglihatan tersebut karena keadaan iskemik vaskular koroid menyebabkan hipoksia pada jaringan RPE dan fotoreseptor retina. Selain itu, ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berlebihan akibat iskemik juga berperan pada proses terbentuknya *diabetic macular edema* (DME). Penilaian struktur koroid terkait keterlibatan koroidopati diabetik tersebut sebelumnya dilakukan melalui pemeriksaan histologi, *indocyanine green angiography* (ICGA), dan *flowmetry* Doppler. Hanya saja pemeriksaan tersebut masih terbatas dalam menginterpretasikan vaskularisasi koroid.<sup>19,20,21,22</sup>

*Optical coherence tomography* (OCT) sebagai salah satu alat pemeriksaan dengan

teknik pencitraan non-invasif mampu memberikan gambaran *cross-sectional* jaringan intraokular secara kuantitatif dengan resolusi tinggi. Aplikasi *enhanced depth imaging* (EDI) pada *spectral domain-optical coherence tomography* (SD-OCT) dapat memperlihatkan tampilan struktur lapisan koroid dengan detail. Aplikasi EDI-OCT juga menyediakan kaliper untuk mengukur ketebalan koroid dan mampu memperlihatkan batas sklera-koroid lebih jelas dengan meningkatkan pengaturan sensitivitas pemeriksaan pada sklera. Margolis dan Spaide (2009) mengukur ketebalan koroid pada subjek sehat menggunakan EDI-OCT dan mendapatkan ketebalan koroid yang semakin berkurang dengan pertambahan usia. Selain itu, ketebalan koroid didapatkan paling tebal di subfovea, semakin tipis ke bagian temporal dan paling tipis di bagian nasal. Seiring meningkatnya penggunaan OCT, berbagai penelitian pengukuran ketebalan koroid dilakukan untuk mengetahui kaitannya dengan kelainan okular lainnya.<sup>20,23,24</sup>

Jenis OCT lainnya adalah *swept source* (SS-OCT), memiliki kecepatan dan akurasi pencitraan yang lebih baik, serta panjang gelombang lebih jauh, dapat memperlihatkan gambaran batas sklera-koroid dengan lebih jelas dibandingkan EDI-OCT pada SD-OCT. Pemeriksaan OCT memperlihatkan perubahan ketebalan koroid pada pasien DM, hal ini sesuai dengan gambaran histologi dari penelitian-penelitian terdahulu yang memperlihatkan gambaran tortuositas dan atrofi pada pembuluh darah koroid pasien DM. Oleh karena itu, pengukuran ketebalan koroid dengan OCT saat ini digunakan sebagai metode terbaru dalam mempelajari topografi koroid pasien DM.<sup>22,25</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya yang melakukan pengukuran ketebalan koroid pada pasien DM mendapatkan hasil yang bervariasi. Beberapa penelitian sebelumnya mendapatkan ketebalan koroid pasien DM lebih tipis dibandingkan kelompok kontrol tanpa DM dan semakin berkurang sebanding dengan beratnya severitas RD. Penelitian Ghonemy dkk (2018) mendapatkan penipisan koroid sebanding dengan beratnya severitas RD yang signifikan

secara statistik pada setiap kelompoknya, yaitu *mild* NPDR ( $269,42 \pm 64,34 \mu\text{m}$ ), *moderate* NPDR ( $240,69 \pm 67,01 \mu\text{m}$ ), *severe* NPDR ( $227,73 \pm 47,86 \mu\text{m}$ ), dan PDR ( $220,33 \pm 58,07 \mu\text{m}$ ) dibandingkan kelompok kontrol tanpa DM ( $354,52 \pm 96,51 \mu\text{m}$ ).<sup>26</sup> Ambiya dkk (2018) mendapatkan penipisan koroid pasien DM tipe 2 yang sebanding dengan beratnya severitas RD bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $310,65 \pm 37,34 \mu\text{m}$ ), namun penipisan signifikan baru terlihat pada kelompok *severe* NPDR ( $294,47 \pm 15,65 \mu\text{m}$ ) dan PDR ( $284,56 \pm 21,09 \mu\text{m}$ ). Hiperglikemia kronis menjadi penyebab menurunnya aliran darah, meningkatnya resistensi vaskular, dan atrofi pembuluh darah koroid. Hipoksia jaringan menyebabkan kerusakan perisit dan sel endotel pembuluh darah, disfungsi BRB, meningkatkan VEGF, dan mendasari progresivitas RD pasien DM.<sup>27</sup>

Berbeda dengan penelitian yang disebutkan sebelumnya, Kim dkk (2013) mendapatkan ketebalan koroid kelompok *mild-moderate* NPDR lebih tipis daripada pasien tanpa RD, namun lebih tebal pada kelompok *severe* NPDR dan PDR.<sup>28</sup> Endo dkk (2018) yang melakukan penelitian ketebalan koroid dengan membandingkan pasien DM dengan dan tanpa pemberian terapi juga mendapatkan penipisan koroid pada kelompok *mild-moderate* NPDR tanpa terapi, sedangkan kelompok *severe* NPDR dan PDR didapatkan peningkatan ketebalan koroid dibandingkan kelompok kontrol tanpa DM. Penebalan koroid kelompok *severe* NPDR dan PDR pada penelitian ini diduga oleh karena iskemik jaringan menghasilkan sitokin diantaranya VEGF dalam jumlah besar, menyebabkan dilatasi pembuluh darah dan meningkatnya aliran darah koroid.<sup>29</sup>

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, muncul dugaan bahwa perubahan ketebalan koroid dapat berkaitan dengan peningkatan severitas RD dan bisa saja terjadi bersamaan atau bahkan lebih awal daripada RD. Oleh karena itu, penulis ingin meneliti lebih lanjut mengenai perbandingan nilai *subfoveal choroidal thickness* (SCT) dengan severitas RD pada penderita DM tipe 2 tanpa RD dengan NPDR di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Retinopati diabetik merupakan komplikasi kronis mikrovaskular DM pada mata yang prevalensinya terus meningkat dan menjadi salah satu penyebab gangguan penglihatan terbanyak pada usia di atas 50 tahun. Studi menyebutkan adanya hubungan antara peningkatan prevalensi RD dengan lamanya menderita DM sehingga deteksi RD lebih awal merupakan salah satu hal penting dalam mencegah perkembangan severitas RD. Namun, pada beberapa pasien ditemukan tajam penglihatan yang tidak sesuai dan lebih buruk daripada severitas RD. Hal ini memunculkan dugaan kelainan mikrovaskular di koroid yang juga mempengaruhi tajam penglihatan pasien DM. Beberapa teknik pemeriksaan telah dilakukan dengan tujuan mengetahui perubahan struktur koroid dan kaitannya dengan severitas RD. Penggunaan OCT sebagai alat pemeriksaan non-invasif intraokular juga dapat memperlihatkan perubahan ketebalan koroid pasien DM. Aplikasi EDI-OCT pada SD-OCT mampu memberikan detail gambaran batas sklera dan koroid dengan lebih jelas. Beberapa penelitian sebelumnya yang mengukur ketebalan koroid menggunakan OCT didapatkan penipisan koroid pasien DM yang sebanding dengan beratnya severitas RD dibandingkan kelompok kontrol tanpa DM. Beberapa penelitian lainnya didapatkan peningkatan ketebalan koroid pasien RD dengan severitas lanjut. Hanya saja, beberapa penelitian tidak membatasi usia sampel, padahal variasi usia yang besar termasuk salah satu faktor yang mempengaruhi perbedaan ketebalan koroid. Selain itu, beberapa penelitian sebelumnya juga tidak menyebutkan batasan *signal strength* minimal pada aplikasi EDI-OCT, padahal *signal strength* juga mempengaruhi kualitas gambar yang dihasilkan. Berdasarkan hal tersebut, evaluasi ketebalan koroid menggunakan OCT pada penelitian ini diharapkan dapat lebih optimal dalam menentukan perubahan mikrovaskular pada koroid. Selanjutnya, dapat dijadikan

pertimbangan dalam efektivitas pemberian terapi pada pasien RD dengan severitas awal untuk mencegah progresivitas RD lebih lanjut.

Berdasarkan uraian di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 tanpa RD?
2. Bagaimana rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 dengan *mild* NPDR?
3. Bagaimana rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 dengan *moderate* NPDR?
4. Bagaimana rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 dengan *severe* NPDR?
5. Bagaimana perbandingan nilai SCT antara pasien DM tipe 2 tanpa RD dengan NPDR?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh DM tipe 2 terhadap nilai SCT yang dibandingkan antara pasien tanpa RD dengan *mild*, *moderate*, dan *severe* NPDR.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 tanpa RD.
2. Mengetahui rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 dengan *mild* NPDR.
3. Mengetahui rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 dengan *moderate* NPDR.
4. Mengetahui rerata nilai SCT pada pasien DM tipe 2 dengan *severe* NPDR.
5. Mengetahui perbandingan nilai SCT antara pasien DM tipe 2 tanpa RD dengan *mild*, *moderate*, dan *severe* NPDR.





## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan sebagai pemeriksaan rutin dan berkala terutama pada pasien DM tipe 2 yang berindikasi dilakukannya pemeriksaan untuk mengetahui adanya kaitan antara tajam penglihatan dengan perubahan ketebalan koroid sebagai salah satu kelainan mikrovaskular pada mata.

### **1.4.2 Klinisi**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan ketajaman dalam mendiagnosis kelainan mikrovaskular DM tipe 2, mendeteksi perubahan ketebalan koroid, maupun sebagai pertimbangan pemberian terapi untuk mencegah peningkatan severitas RD.

### **1.4.3 Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat terutama penderita DM tipe 2 untuk melakukan pemeriksaan mata secara rutin dan berkala untuk mencegah peningkatan severitas dan gangguan penglihatan akibat RD.

