

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan endokrin paling umum yang mengenai masyarakat di seluruh dunia, dengan angka prevalensi, komplikasi dan mortalitas yang tinggi. DM disebabkan oleh produksi yang tidak efektif dari insulin oleh pankreas sehingga terjadi peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah. DM berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi oleh karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kriteria diagnosis diabetes melitus adalah gejala klasik diabetes melitus ditambah dengan kadar gula darah sewaktu  $> 200$  mg/dl atau kadar gula darah puasa  $> 126$  mg/dl atau kadar gula darah 2 jam pada tes toleransi glukosa oral (TTGO)  $> 200$  mg/dl dan kadar HbA1c  $> 6,5\%$ .<sup>(1,2)</sup>

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu *insulin dependent diabetes melitus* (IDDM/ tipe I) dan *non-insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM/ tipe II). DM dapat merusak organ tubuh terutama pembuluh darah, mata, ginjal, jantung dan saraf, sehingga menimbulkan berbagai komplikasi seperti penyakit jantung, penyakit pembuluh darah perifer, stroke, neuropati, gagal ginjal, dan retinopati. Komplikasi vaskular dan non-vaskular yang berhubungan dengan penyakit ini merupakan penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Secara umum terdapat keterlambatan diagnosis antara 4

hingga 7 tahun pada DM tipe II, sekitar 20% pasien sudah mengalami beberapa komplikasi mikrovaskular saat terdiagnosis DM tipe II.<sup>(3,4)</sup>

Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2013 melalui Riskesdas 2013 melaporkan penderita DM tipe II di Indonesia sebesar 6,9% dari total populasi penduduk usia 15 tahun ke atas atau sekitar 12,2 juta jiwa. Angka ini meningkat secara persentase dibandingkan hasil Riskesdas 2007 dimana penderita DM tipe II sebesar 5,7% dari total populasi penduduk usia 15 tahun ke atas.<sup>(6)</sup>

Pada tahun 2030 diperkirakan bahwa 552 juta orang atau lebih dari 11 % dari populasi secara global di seluruh dunia akan menderita DM tipe II, dimana negara-negara Asia Tenggara sebagai kawasan dengan prevalensi penyakit tertinggian lebih dari setengahnya tidak terdiagnosis.<sup>(5,6)</sup>

Diabetes melitus tipe II pada mata merupakan respon endogen dari efek sistemik. Morbiditas yang terjadi pada mata berupa abnormalitas mayor dari retina serta perubahan kelopak mata, otot ekstra okuler, lapisan *tear film*, kornea, iris, lensa dan nervus optikus. DM tipe II dapat mempengaruhi setiap lapisan dari kornea.<sup>(7)</sup>

DM tipe II saat ini merupakan penyebab utama kebutaan pada orang dewasa usia produktif di seluruh dunia. Komplikasi DM tipe II pada mata dapat berupa gangguan mikrovaskuler retina umumnya disebut retinopati diabetik. Retinopati diabetik nonproliferatif (NPDR) dikaitkan dengan iskemia retina, kehilangan perisit, oklusi kapiler, perdarahan retina, mikroaneurisma, dan edema makula. Retinopati diabetik proliferasi (PDR) dikaitkan dengan perdarahan intravitreal,

neovaskularisasi pada papil atau perifer, membran fibrovaskular preretinal, dan traksi vitreoretinal dengan ablasio retina.<sup>(7,8)</sup>

Adanya dampak utama pada penglihatan, komplikasi retina akibat DM tipe II tetap menjadi perhatian utama. Pada saat yang sama, bagian mata lainnya juga mengalami komplikasi akibat DM tipe II, namun perubahan ini jarang didiagnosis. Salah satu komplikasinya adalah perubahan kornea pada penderita DM tipe II yang mungkin kurang menjadi perhatian dibandingkan dengan komplikasi DM tipe II pada retina berupa retinopati diabetik.<sup>(9,10)</sup>

Diabetes melitus tipe II memberikan pengaruh signifikan pada aspek morfologis, metabolik, fisiologis, dan klinis kornea. Perubahan morfologis terjadi pada epitel kornea, membran basal epitel dan kompleks membran basal, stroma, dan endotelium. Hemostasis dari struktur ini dapat berubah pada keadaan DM baik dalam kondisi stress maupun non-stress, menyebabkan berbagai manifestasi primer dan manifestasi paska operasi. Perubahan stroma termasuk perubahan struktural yang disebabkan oleh pengikatan *crosslinking* kolagen yang dapat menyebabkan peningkatan kekakuan pada kornea yang dapat mempengaruhi pengukuran tekanan intraokular (TIO), sehingga hasil pengukuran dapat bernilai lebih tinggi dari TIO yang sebenarnya.<sup>(18,19,20)</sup>

Komplikasi kornea yang paling dikenal pada diabetes tipe I (IDDM) dan tipe II (NIDM) adalah keratopati diabetik. Pasien dengan keratopati diabetik terjadi akibat kerusakan membran basal epitel (BM), sehingga membuat penyembuhan luka epitel terganggu. Keratopati diabetik juga mengganggu interaksi epitel-stromal, fungsi endotel, dan fungsi saraf kornea. Gangguan kornea yang

berhubungan dengan keratopati diabetik ditandai secara histologis oleh endapan subepitel, dan perubahan penampilan morfologis epitel kornea dan endotelium.<sup>(12)</sup>

Komplikasi diabetes kornea lainnya termasuk *dry eye*, keratopati punctata superfisial, erosi kornea berulang, defek epitel yang persisten, edema kornea yang persisten dan peningkatan permeabilitas endotel setelah operasi intra okuler serta ulserasi kornea neutrofilik.<sup>(11,12)</sup>

Kornea adalah komponen refraksi utama mata, terhitung sekitar 70% (43 dari 60 D) dari total refraksi. Tebal kornea sekitar 535  $\mu\text{m}$  (0,535 mm), dan terdiri dari lima lapisan berbeda. Lapisan terluar adalah epitel kornea, yang bertanggung jawab untuk melindungi mata dari benda asing dan menyerap oksigen dan nutrisi lainnya. Membran Bowman menjaga integritas struktur kornea dan bertindak sebagai penghalang terhadap infeksi. Stroma mempertahankan kornea transparan dan terdiri dari keratosit yang terletak di antara fibril kolagen di dalam stroma. Lapisan berikutnya adalah membran descemet yang melekat pada stroma. Peran utama endotelium adalah mengendalikan edema dan hidrasi stroma untuk menjaga transparansi kornea. Disfungsi pada salah satu komponen ini dapat menyebabkan hilangnya transparansi dan atau fungsi kornea.<sup>(14,15)</sup>

Stroma kornea memiliki pengaturan fibril kolagen yang sangat terorganisir yang diperkuat oleh matriks proteoglikan yang menjaga jarak seragam. Matriks ekstraseluler proteoglikan bersifat hidrofilik dan menarik air dari ruang anterior melalui endotelium kornea. Hidrasi kornea dipertahankan pada tingkat yang konstan oleh mekanisme pompa cairan ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ ) yang terletak terutama pada endotel kornea tetapi juga terdapat pada epitel kornea.<sup>(16,17)</sup>

Ketebalan kornea sentral atau *central corneal thickness* (CCT) merupakan salah satu parameter penting untuk evaluasi pasien operasi refraktif, menilai risiko glaukoma dan mengevaluasi variasi fisiologis dan patologis dari struktur kornea. Pemeriksaan CCT pada pasien DM tipe II sangat berperan dalam diagnosis dan pilihan terapi. Perubahan CCT sebagaimana perubahan pada retina pasien DM tipe II merupakan proses kronis yang berujung pada perubahan struktur dan biomekanik dari kornea dan retina. Berbagai kelainan struktural dan fungsional kornea pada pasien diabetes, terutama di epitel, stroma, dan endotelium, berujung pada kondisi yang dikenal dengan keratopati diabetik.<sup>(18,19)</sup>

Pemeriksaan CCT pada pasien DM tipe II saat ini berhubungan erat dengan proses diagnostik untuk kelainan permukaan okular dan juga manajemen serta prognosis permukaan okular terhadap pilihan terapi yang akan dilakukan. Perubahan CCT terjadi tidak hanya pada satu lapisan kornea saja, namun semua lapisan kornea mulai dari epitel hingga endotel akan mengalami perubahan baik secara anatomi maupun fisiologi biomekanik.<sup>(11,18,19)</sup>

Goldich *et al* (2008) melakukan penelitian efek DM tipe II terhadap parameter biomekanikal kornea. Pada penelitian tersebut ditemukan nilai CCT yang sedikit lebih tinggi pada pasien DM tipe II, rentang  $548,7 \pm 33,0\mu\text{m}$ , sedangkan pada individu normal nilai CCT pada rentang  $530,3 \pm 35,9\mu\text{m}$ .<sup>(19)</sup>

Choo *et al* (2010) pada penelitiannya pada populasi DM tipe II di Malaysia menemukan nilai CCT pada pasien DM tipe II sebesar  $517,3 \pm 53,4\mu\text{m}$ , sedangkan nilai CCT individu normal  $510,8 \pm 71,9\mu\text{m}$ . Pada penelitian tersebut

Choo *et al* menyimpulkan bahwa peningkatan nilai CCT yang terjadi pada penderita DM tipe II tidak bermakna signifikan.<sup>(20)</sup>

Kauret *al* (2016) pada penelitiannya mengenai nilai CCT pada pasien DM tipe II di India menemukan peningkatan nilai CCT yang bermakna signifikan pada pasien DM tipe II dengan retinopati diabetik, nilai rerata CCT  $565,32 \pm 34,3\mu\text{m}$ , dibandingkan dengan individu normal, nilai rerata CCT  $532,6 \pm 30,7\mu\text{m}$ . Pada penelitian tersebut nilai CCT kelompok PDR lebih tebal ( $575,1 \pm 12,54\mu\text{m}$ ) dibandingkan dengan kelompok NPDR ( $569,4 \pm 15,04\mu\text{m}$ ).<sup>(21)</sup>

Secara diagnostik, perubahan CCT menjadi lebih tebal pada pasien DM dapat menjadi penanda diagnostik tidak terkontrolnya gula darah pasien DM tipe II. Altay *et al* (2014) meneliti nilai CCT pada pasien DM tipe II pada saat kondisi hiperglikemia dan sesudah kondisi hiperglikemia terkontrol. Pada penelitian tersebut nilai CCT sebelum terapi hiperglikemia  $552,300 \pm 26,29\mu\text{m}$  dan setelah kondisi hiperglikemia terkontrol obat nilai CCT adalah  $542,360 \pm 27,20\mu\text{m}$ . Penebalan CCT menurut penelitian tersebut bersifat *reversible* jika kondisi hiperglikemik teratasi, sehingga pemeriksaan CCT berkala dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk menilai kondisi hiperglikemia yang berdampak terhadap progresifitas kerusakan retina terutama jika segmen posterior tersebut tidak dapat diperiksa karena kekeruhan media.<sup>(22)</sup>

Temuan segmen anterior pada mata dengan keratopati diabetik lebih sulit untuk dideteksi dibandingkan dengan segmen posterior. Meskipun kornea mungkin tampak bebas penyakit pada pasien diabetes, kelainan biokimia dan ultrastruktural yang mengubah fungsi kornea dapat terjadi. Operasi katarak dan

vitrektomi pada pasien retinopati diabetik dalam beberapa penelitian menemukan bahwa pasien diabetik memiliki resiko besar dalam penyembuhan sel epitel dan edema stroma.<sup>(7)</sup>

Evaluasi morfologis kornea selalu sangat penting dalam praktik klinis. Faktanya, dokter mata mengandalkan parameter kornea berupa ketebalan kornea sentral, kelengkungan kornea anterior dan posterior, atau jumlah sel endotel untuk membuat diagnosis, untuk merencanakan manajemen pada kelainan refraktif atau penyakit seperti glaukoma, keratokonus, kornea ektasia atau katarak. Kondisi ini akan menjadi pertimbangan penting pada pasien dengan DM tipe II dimana sudah terjadi kelainan morfologis, metabolik, fisiologis, dan klinis dalam menentukan resiko manajemen operatif dan prognosisnya.<sup>(11,21,22)</sup>

Pengukuran ketebalan kornea sentral (CCT) dilakukan untuk tujuan diagnostik dan terapeutik. Ada berbagai cara untuk mengukur ketebalan kornea. Metode klinis yang paling umum digunakan adalah *anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT)* dan *ultrasound pachimetry*.<sup>(10)</sup>

Secara teori, gangguan metabolisme hiperglikemia jangka panjang memiliki dampak terhadap semua struktur organ pada manusia. Kondisi hiperglikemia kronis akan mengaktivasi berbagai substansial yang akan merusak organ target. Kerusakan yang terjadi pada kornea dan pembuluh darah retina sama-sama diakibatkan oleh efek kondisi hiperglikemia kronis. Proses gangguan pada kornea dan pembuluh darah retina ini berjalan beriringan namun sampai saat ini belum ada literatur maupun penelitian yang menghubungkan pengaruh diabetes mellitus tipe II terhadap severitas kerusakan pembuluh darah retina yang menyebabkan

retinopati diabetik dengan terjadinya gangguan pada kornea berupa penebalan CCT. <sup>(11,21,22)</sup>

Berdasarkan teori dan penelitian yang telah ada, menjadi alasan untuk meneliti nilai CCT pada penderita DM tipe II dan dibandingkan antara severitas retinopati diabetik dari mild NPDR hingga PDR pada kelompok usia beresiko 40-60 tahun dengan kondisi hiperglikemia.

## 1.2. Rumusan Masalah

Hiperglikemia memiliki efek toksik pada hampir semua sel dalam tubuh. Komplikasi okular akibat hiperglikemia dapat terjadi pada kornea dan retina. Gangguan retina menyumbang sebagian besar hilangnya penglihatan pasien diabetes mellitus tipe II. Retinopati diabetes adalah penyebab paling umum kebutaan bagi orang di atas usia 50 tahun. <sup>(22)</sup>

Kondisi hiperglikemia kronis pada sirkulasi akan merusak retina melalui jalur, mengakibatkan kerusakan pada *tight junction* dan menyebabkan kebocoran pembuluh darah sehingga terjadi edema pada retina. Disfungsi progresif menyebabkan kapiler mengalami kematian yang prematur dan terjadi iskemik retina. Pada retinopati diabetik, akan terjadi penebalan membran basal, gangguan aliran darah, berkurangnya apoptosis sel *pericytes* dan endotel. Gangguan leukosit menyebabkan terjadi leukostasis retina sehingga mempengaruhi fungsi endotel. Sejumlah jalur biokimia yang saling berhubungan diduga berperan dalam proses terjadinya retinopati diabetik, antara lain; peningkatan *polyol pathway flux*, akselerasi pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi dari



*diacylglycerol-(DAG-)PKC pathway*, stres oksidatif, dan aktivasi dari *renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)*.<sup>(21,26)</sup>

*Advances glycation end-products (AGEs)* yang dihasilkan melalui jalur peningkatan *polyol pathway flux*, akselerasi pembentukan *advanced glycation end products (AGEs)*, aktivasi dari *diacylglycerol-(DAG-)PKC pathway*, dan stres oksidatif juga dianggap bertanggung jawab terhadap perubahan struktur kornea pada pasien DM tipe II. AGEs merupakan kelompok produk yang dihasilkan dari glikasi non enzimatis dan oksidasi protein dan lipid. Akumulasi AGEs dalam jaringan menyebabkan perubahan fungsi jaringan. AGEs meningkatkan apoptosis perisit retina, sel-sel di lapisan kornea, sel neuron, dan sel mesangial ginjal.<sup>(21,26)</sup>

Pada pasien dengan DM tipe II, tingkat AGEs bisa meningkat secara tidak normal dan menumpuk di jaringan dan organ yang menyebabkan komplikasi kronis diabetes. Pada mata manusia, AGEs telah terdeteksi di epitel, stroma dan endotel kornea, lensa, lamina kribrosa, stromairis korpis siliaris dan juga di khoriokapillaris, vaskular sentralis retina, dan papil nervus optikus.<sup>(21,26)</sup>

Perubahan struktur setiap lapisan kornea pada intinya akan membuat penambahan ketebalan kornea akibat akumulasi AGEs. Ketebalan kornea pada pasien DM dapat dideteksi dengan menggunakan AS-OCT. Berdasarkan latar belakang ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut pengaruh DM tipe 2 terhadap kornea secara komparatif mengevaluasi ketebalan kornea sentral (CCT) terhadap severitas retinopati diabetik dengan menggunakan *Optical Coherence Tomography Anterior (OCT Anterior)*.<sup>(21,26)</sup>

Berdasarkan teori tersebut didapatkan rumusan masalah :

1. Bagaimana perbandingan gambaran nilai CCT antara penderita DM tipe II yang menderita NPDR dengan PDR.
2. Apakah terdapat hubungan antara perubahan nilai CCT terhadap severitas retinopati diabetik pada penderita DM tipe II

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh DM tipe II terhadap nilai CCT yang dibandingkan antara penderita NPDR dengan PDR menggunakan *Anterior Segmen OCT*.

#### 1.3.2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui gambaran nilai CCT penderita DM tipe II NPDR dengan PDR menggunakan *Anterior Segmen OCT*.
- b. Mengetahui hubungan perubahan nilai CCT terhadap severitas retinopati diabetik pada penderita DM tipe II.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1. Bidang Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan sebagai pemeriksaan rutin ataupun *screening* dan pemeriksaan berkala dalam mendeteksi adanya kerusakan okular khususnya kornea dan retina serta progresifitas komplikasi hiperglikemia terhadap kesehatan okular pada penderita DM tipe II.

### 1.4.2. Bidang Klinik

1. Meningkatkan ketajaman *clinical judgement* dalam diagnosis dan menilai kualitas fungsi kornea pada penderita DM tipe II, serta diharapkan dapat dijadikan bahan pertimbangan dibagian ilmu kesehatan sebagai skrining awal komplikasi non-vaskular pasien DM tipe II.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk menilai progresifitas dan severitas DM tipe II pada mata jika segmen posterior tidak dapat dinilai.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penilaian keberhasilan dalam kontrol gula darah pada pasien DM tipe II.

### 1.4.3. Bidang Masyarakat

Memberi edukasi kepada masyarakat pada umumnya dan khususnya penderita DM mengenai komplikasi dan progresifitas penyakit DM tipe II terhadap kesehatan mata berupa deteksi dengan pemeriksaan nilai ketebalan sentral kornea (CCT) secara berkala yang mungkin berhubungan dengan progresifitas kerusakan okular terutama resiko *dry eyes*, *recurrent corneal erosion*, *persistent epithelial defect* dan *keratopati diabetik*, sehingga masyarakat dapat memeriksakan matanya secara berkala dan teratur.