

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Fisiologi Lapisan air mata

1) Lapisan air mata terdiri dari 3 lapisan yaitu:

a. Lapisan lipid

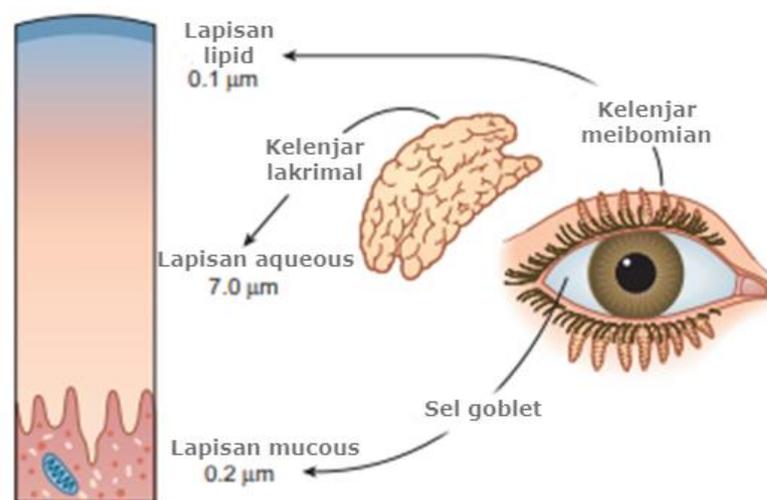
Sekresi kelenjar meibom dan lapisan luarnya mengandung fosfolipid, *waxes*, ester kolesterol dan trigliserida. Lapisan aqueous mengandung lipid polar yang berikatan dengan lipocalin, yang membantu mengatur viskositas air mata. Fungsi lapisan lipid adalah untuk mencegah evaporasi lapisan di bawahnya dan menjaga ketebalan lapisan air mata, serta berfungsi sebagai surfaktan. Mekanisme berkedip diperlukan untuk melepaskan lipid dari kelenjar.²¹

b. Lapisan aqueous

Lapisan ini mengandung air, elektrolit, musin dan protein, komponen ini disekresikan oleh kelenjar lakrimal atau kelenjar aksesori seperti kelenjar Krause dan Wolfring. Sekresi air mata dari kelenjar lakrimal biasanya dipicu oleh rangsangan sensorik pada konjungtiva, peradangan mata, yang dimediasi oleh saraf kranial kelima. Peran lapisan ini adalah menyediakan oksigen atmosferik kepada epitel kornea, kandungan protein seperti IgA, lisozim dan laktoferin, yang dapat bertindak sebagai agen antibakteri, serta menghilangkan kotoran dan zat berbahaya lainnya melalui mekanisme sekresi air mata.²¹

c. Lapisan mucous

Lapisan ini mengandung musin sekretorik yang diproduksi oleh sel goblet konjungtiva dan juga oleh kelenjar lakrimal. Sel epitel permukaan kornea dan konjungtiva menghasilkan musin transmembran yang membentuk glikokaliksnya (lapisan ekstraseluler). Fungsi lapisan ini adalah melumasi dan melembabkan permukaan kornea, dengan mengubah struktur epitel yang semula hidrofobik menjadi hidrofilik.²¹



Gambar 2. 1 tiga lapisan air mata²¹

2) Regulasi lapisan air mata

Unit fungsional lakrimal (UFL) mengatur produksi, pengiriman dan pembersihan air mata untuk menjaga lingkungan homeostasis pada permukaan mata.²² Secara anatomis UFL meliputi kelenjar penghasil air mata (utama dan kelenjar aksesori kelenjar lakrimal, kelenjar meibom, sel goblet konjungtiva), epitel permukaan, kelopak mata, sistem lakrimal, kelenjar, mukosa serta sistem saraf yang saling berhubungan.²² UFL

terdiri dari loop refleksif yang dimulai dari kornea dan disalurkan secara aferen ke sistem saraf pusat, termasuk batang otak dan korteks serebral lalu diproyeksikan ke saraf eferen sekretori dan motorik untuk meningkatkan produksi air mata dan kedipan mata. Jalur eferen ditemukan di kelenjar lakrimal primer dan aksesori terminal, sel goblet konjungtiva, dan kelenjar meibom, yang menunjukkan bahwa sekresi semua komponen utama lapisan air mata dikontrol dengan ketat untuk mempertahankan komposisi homeostasis air mata yang normal. Kedipan bertanggung jawab untuk meningkatkan aliran air mata normal.²²

2.1.2 Sindrom Mata Kering

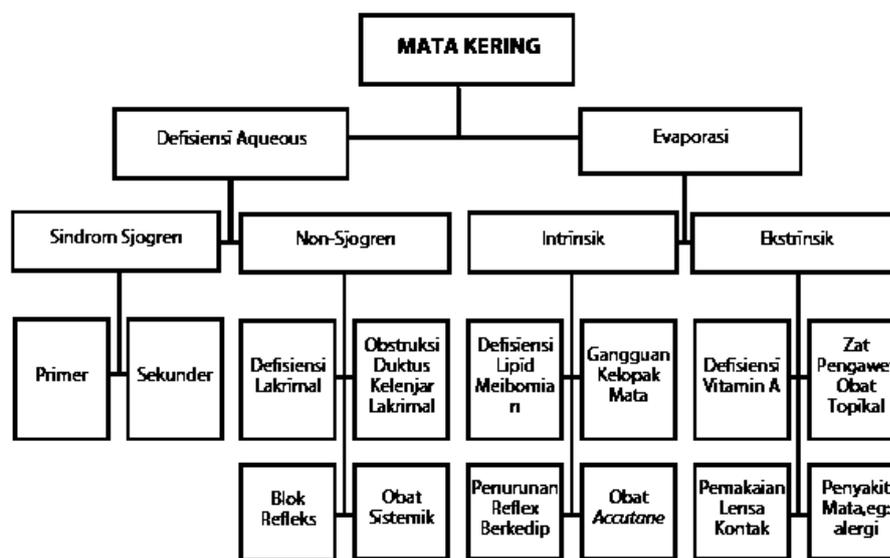
Merupakan penyakit multifaktorial yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata yang diiringi dengan gejala ocular seperti ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, peradangan kronis pada permukaan ocular dan kelainan neurosensori.²³ Klasifikasi untuk mata kering dibagi menjadi dua, yaitu Mata Kering Defisiensi Aqueous (MKDA) dan Mata Kering Evaporasi (MKE):

- 1) Mata Kering Defisiensi Aqueous (MKDA): keadaan hiperosmolaritas karena evaporasi akibat disfungsi kelenjar lakrimal asinar atau penurunan volume sekresi air mata.²⁴ MKDA dikelompokkan menjadi 2 kelas yaitu:
 - a. Mata Kering Sindrom *Sjogren* (MKSS): kematian sel asinar serta hiposekresi air mata karena ekspresi autoantigen akibat aktivasi mediator inflamasi.

b. Mata Kering Bukan Sindrom Sjogren (MKBSS): disfungsi kelenjar lakrimal yang tidak disebabkan oleh autoimun sistemik.

2) Mata Kering Evaporasi (MKE)

Mata kering yang dipengaruhi oleh struktur kelopak mata (intrinsik) dan penyakit permukaan mata (ekstrinsik).



Gambar 2. 2 Klasifikasi penyakit mata kering berdasarkan etiopatogenesis²⁴

2.1.3 Faktor Risiko Mata Kering

1) Usia (*Aging*)

Defisiensi produksi air mata dan kerusakan kelenjar lakrimal lebih rentan dialami oleh lansia dikarenakan kondisi seperti perubahan refleks sekresi, sensitivitas kornea yang berkurang dan berkurangnya refleks kedipan atau kondisi inflamasi. Hal tersebut akan menyebabkan *breakup tear film* yang cepat dan laju evaporasi pada lapisan air mata yang memicu perkembangan mata kering pada lansia. Pria dan wanita yang lebih tua memiliki sekitar dua kali lipat kemungkinan mengalami

mata kering dibandingkan dengan orang yang lebih muda. Studi epidemiologi besar menunjukkan bahwa baik pria maupun wanita akan menderita penyakit mata kering sekitar usia 50 tahun.²⁵

2) Jenis kelamin

Proses sekresi kelenjar meibom dipengaruhi oleh hormon seks. Defisiensi androgen dapat meningkatkan *MGD* dan mata kering tipe evaporasi, hal ini berkorelasi dengan jenis kelamin perempuan yang memiliki kadar androgen yang lebih rendah dibandingkan pria sehingga secara signifikan akan berkurang kualitas meibom sehingga menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata.²⁶

3) Dislipidemia dan statin

Keadaan dislipidemia akan menyebabkan banyaknya sekresi meibom dengan kadar ester kolesterol yang tinggi oleh kelenjar meibom ke dalam lapisan air mata sehingga terjadi peningkatan viskositas dan rentan akan terjadinya penyumbatan pada kelenjar meibom. Mekanisme lain seperti peradangan akibat peningkatan kadar LDL juga sering berkontribusi terhadap patogenesis mata kering.²⁷

4) Hipertensi dan obat antihipertensi

Paparan faktor risiko yang terus-menerus akan memperburuk penyakit mata kering dan dapat merusak permukaan mata. Kerusakan ini ditunjukkan dengan penurunan sensitivitas dan kepadatan serabut saraf kornea yang diamati pada pasien dengan mata kering. Penyakit mata kering akibat penggunaan amlodipine disebabkan oleh tidak

terpenuhinya kebutuhan kalsium, karena mekanisme aksinya menghambat saluran kalsium sehingga kalsium intraseluler berkurang dan jalur sinyal intrinsik untuk sekresi air mata di kelenjar lakrimal akan terganggu juga.²⁸

5) Kadar HbA1c

Kadar HbA1c yang tinggi berkaitan erat dengan osmolaritas lapisan air mata. Jalur inflamasi yang disebabkan oleh hiperosmolaritas air mata dapat menyebabkan kerusakan epitel, ketidakstabilan air mata, dan ketidaknyamanan pada mata kering.²⁹

6) Lama penggunaan *visual display unit (VDU)*

Penggunaan VDU seperti ponsel pintar dan komputer biasanya dikaitkan dengan gejala mata lelah. Mekanisme yang mendasari dikarenakan penglihatan konstan dari penggunaan VDU mengakibatkan berkurangnya jumlah kedipan, kedipan yang tidak sempurna, penurunan volume air mata dan penurunan *tear break-up time*.³⁰

7) Penyakit sistemik

Penyakit rematik inflamasi merupakan penyakit sistemik dengan banyak manifestasi klinis dan patologis di luar sendi. Barrier darah-retina dan struktur limfatik mata mendukung sistem imun *innate* dan *adaptive*. Penyakit rematik inflamasi merusak pembuluh darah, mengubah molekul yang mengatur sistem kekebalan dalam cairan mata dan lingkungan mata.³¹ Rheumatoid arthritis menyebabkan sitokin inflamasi pada cairan mata dan epitel konjungtiva. Hal tersebut menyebabkan infiltrasi

inflamasi yang mengontrol sel Th1 dan Th17, yang menyebabkan *autophagy* dan apoptosis sel asinar, duktus, dan mioepitel dan juga menyebabkan kerusakan struktural pada kelenjar lakrimal, disfungsi dan kerusakan jaringan di kelenjar meibom, membran konjungtiva, dan kornea. Pada akhirnya, menyebabkan manifestasi mata kering.³¹

Ciri khas lupus eritematosus sistemik (SLE) adalah peradangan autoimun sistemik. Jika peradangan menyebar ke permukaan mata, lapisan air mata dan bagian fungsionalnya dapat rusak. Ketika sistem kekebalan tubuh mengalami disregulasi pada SLE, autoantibodi seperti antibodi anti-SSA/Ro dan anti-SSB/La muncul. Antibodi ini dapat menyebabkan mata kering dengan menyerang permukaan mata dan kelenjar mata.³¹

2.1.4 Gejala dan Tanda Mata Kering

Gejala utama yang ditimbulkan adalah mata terasa berpasir, panas atau gatal, air mata berlebih, nyeri, mata merah, dan fotofobia. Hiperalgnesia (peningkatan sensitivitas nyeri) atau *foto allodynia* (sensitivitas nyeri terhadap cahaya) juga dapat terjadi. Nyeri mata pada penyakit mata kering terbagi dalam dua kategori, yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif adalah nyeri akibat aktivasi sekunder nosiseptor oleh rangsangan berbahaya di jaringan non-saraf, biasanya dipicu oleh angin atau cahaya, sedangkan nyeri neuropatik diakibatkan oleh kerusakan atau perubahan fungsional suplai somatosensori dari saraf trigeminal ke kornea dan sering dikaitkan dengan penyakit penyerta.²³

Tanda mata kering diantaranya adalah *posterior (seborrheic) blepharitis* disertai disfungsi kelenjar meibomian, pada konjungtiva bisa terjadi kemerahan keratinisasi dan *conjunctivochalasis*. Pada lapisan air mata terdapat akumulasi dari *lipid-contaminated mucin* dan pada pengukuran volume aqueous dengan *marginal tear meniscus* (strip) didapatkan meniscus yang menipis ($<0,25\text{mm}$) atau tidak ada. Pada kornea akan didapatkan erosi epitel yang terlihat jelas di pewarnaan fluorescein, perlekatan filamen yang terdiri dari lendir dan debris pada permukaan kornea dan akan terlihat dengan pewarnaan *rose bengal*, dan pada mata kering yang parah akan dijumpai plak mukosa dengan lesi semi transparan berwarna putih keabuan dan sedikit meninggi.²¹

Berdasarkan *korean guideline* untuk diagnosis dan penanganan mata kering tahun 2014, tanda objektif dari mata kering didapatkan dari hasil *ocular surface staining score* oleh *oxford system* atau TBUT maupun skor tes *schirmer-I*.²³

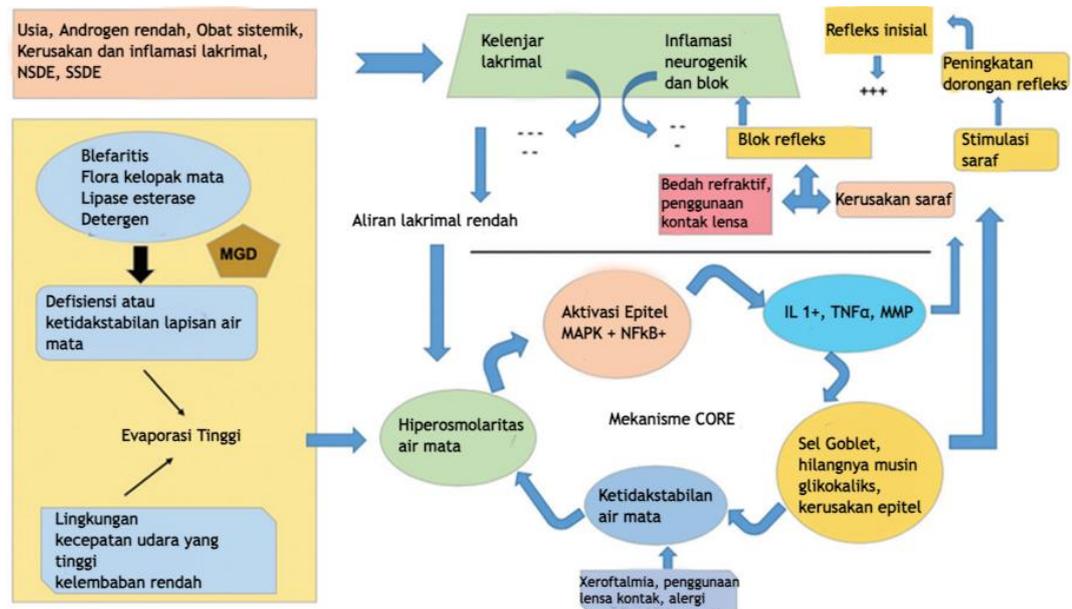
Tabel 2. 1 Tanda Pada Mata Kering²³

<i>Staining score</i>	Grade I B	Grade II C	Grade III D	>Grade IV E
<i>Tear film break-up time</i>	Variable	6-10 detik	1-5 detik	Immediate
<i>Schirmer -I</i>	Variable	$5 < \sim \leq 10$ mm	$2 < \sim \leq 5$ mm	< 2 mm

2.1.5 Patofisiologi

Mekanisme yang mengatur hubungan antara peradangan mengurangi produksi air mata dan menyebabkan trauma pada permukaan mata mengarah pada beberapa faktor diantaranya usia yang lebih tua dan jenis kelamin perempuan (terutama usia perimenopause dan pasca menopause) lebih rentan terhadap mata kering. Faktor lainnya termasuk merokok, stres visual yang berkepanjangan akibat penggunaan komputer, menonton televisi, membaca dalam waktu lama, memakai lensa kontak dalam waktu lama, dan operasi refraktif seperti *Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis (LASIK)* atau *photorefractive keratectomy*. Mata kering juga dapat diperburuk oleh suhu rendah, kelembaban relatif rendah, seperti ruangan ber AC, dan cuaca yang sangat panas atau dingin dapat meningkatkan mata kering.³²

Aquaporin P-5, dalam sel asinar kelenjar lakrimal ditemukan meningkat pada mata kering tipe *Sjogren*, menunjukkan kemungkinan kebocoran protein ke dalam lapisan air mata karena infiltrasi limfositik pada kelenjar lakrimal. Peningkatan kadar sitokin inflamasi yaitu interleukin (IL)-1 alfa dan beta baik pada disfungsi kelenjar meibom maupun sindrom *Sjogren (SS)* menunjukkan tingginya aktivitas protease pada permukaan mata, khususnya pada permukaan epitel konjungtiva. IL-6 juga meningkat pada SS, menunjukkan patologi inflamasi pada keadaan mata kering. Penurunan laktoferin, *growth factor* serta kualitas glikoprotein juga terjadi pada pasien mata kering (gambar 2.3).³²



Gambar 2. 3 mekanisme penyakit mata kering³²

2.1.6 Derajat keparahan Mata Kering

Derajat keparahan mata kering dapat dinilai dengan *dry eye severity level* menurut *Indonesian Ocular Infection & Immunology Society (INOIIS)*. Derajat keparahan dinilai berdasarkan gejala, tanda dan hasil pemeriksaan mata kering.³³

Tabel 2. 2 Tingkat Derajat Keparahan *Dry Eye* menurut INOIS³³

	Ringan	Sedang	Berat
Ketidaknyamanan, Keparahan dan Frekuensi	Kadang-kadang terutama pada kondisi yang pengaruh lingkungan	Sering muncul dengan/atau tanpa pengaruh lingkungan	Sering, berat atau terus menerus tanpa pengaruh lingkungan
Gangguan penglihatan	Tidak ada gangguan	Gangguan ringan namun tidak mengganggu kegiatan sehari - hari	Gangguan penglihatan berat yang mempengaruhi kegiatan sehari-hari secara terus menerus
Injeksi Konjungtiva	Tidak ada	Ada sampai ringan	Sedang sampai berat
Pewarnaan			
Kelopak mata	Tidak terwarnai	<i>lid margin staining</i> dengan panjang < 2 mm dan lebar < 25%	<i>lid margin staining</i> dengan panjang ≥ 2 mm dan lebar $\geq 25\%$
Konjungtiva	Tidak ada	Terwarnai < 9 spot	Terwarnai > 9 spot
Kornea (keparahan/lokasi)	Tidak ada	Terwarnai < 5 spot	Terwarnai > 5 spot
Kelainan lapisan air mata dan kornea	Tidak ada	Debris ringan, Penurunan meniskus	Penggumpalan mucous, debris meningkat, epitelopati, keratitis filamentosa, ulserasi kornea
Kelopak mata dan kelenjar meibom	<i>MGD</i> ringan	<i>MGD</i> sedang	<i>MGD</i> berat, trikiasis, keratinisasi, simblefaron
TFBUT (detik)	>10 detik	6-10 detik	≤ 5 detik
Schirmer score (mm/5 menit)	Tidak perlu dilakukan	Tidak perlu dilakukan	≤ 5 mm

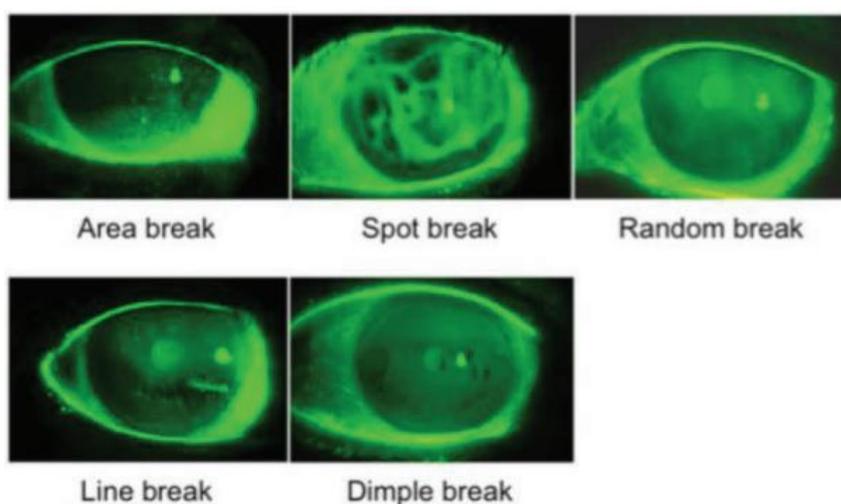
2.1.7 Pemeriksaan Mata Kering

Pemeriksaan mata kering dapat dilakukan secara subjektif maupun objektif. Keduanya biasa dilakukan bersamaan agar diperoleh data yang saling

mendukung mengenai derajat mata kering pada individu tertentu. Berikut pemeriksaan yang dapat dilakukan:

- 1) Penilaian status mata kering dilakukan dengan cara *screening* menggunakan kuesioner yang tersedia seperti *5-item dry eye questionnaire (DEQ-5)*, *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*, *McMonnies Dry Eye Questionnaire (MQ)* dan *Ocular Comfort Index questionnaires (OCI)*.³⁴ Berdasarkan *Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II)*, untuk mendiagnosis mata kering dapat menggunakan *Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5)* score berdasarkan riwayat pasien, dinyatakan positif mata kering jika didapatkan skor $DEQ-5 \geq 6$.³⁵ Kuesioner DEQ-5 memiliki instrument dengan 5 item yang secara berurutan menanyakan tentang frekuensi mata berair, rasa tidak nyaman (frekuensi dan intensitas malam hari) dan rasa kering (frekuensi dan intensitas malam hari).³⁴ DEQ-5 telah terbukti memiliki validitas diskriminan yang baik, secara efektif membedakan antara tingkat keparahan mata kering dan diagnosis penyakit mata kering yang berbeda.³⁴
- 2) Menilai stabilitas lapisan air mata menggunakan *tear break-up time (TBUT)* merupakan metode paling umum digunakan. TBUT adalah waktu yang dibutuhkan lapisan air mata agar dapat keluar saat pasien berkedip. waktu normal *tear break-up time* 15-20 detik dan dikatakan abnormal jika <10 detik menggunakan teknik invasif (menggunakan fluorescein) maupun non-invasif.²³ Berdasarkan penelitian Yokoi, dkk

fluorescein breakup pattern (FBUP) menunjukkan detail gambaran hasil FBUP yang dapat menentukan klasifikasi penyakit mata kering. Gambaran *line* atau *area break* muncul pada keadaan defisiensi aqueous. Gambaran *random break* biasanya disebabkan oleh peningkatan evaporasi dan gambaran *dimple break* didapatkan karena penurunan kelembaban.³⁶



Gambar 2. 4 Fluorescein breakup pattern ³⁷

- 3) Pengukuran volume air mata atau *homeostasis markers* umumnya menggunakan pemeriksaan diantaranya osmolaritas merupakan pemeriksaan yang memberikan hasil secara kualitatif mengenai keadaan lapisan air mata. Osmolaritas dengan hasil ≥ 308 mOsm/L pada salah satu mata atau perbedaan kedua mata >8 mOsm/L dapat dinyatakan positif mata kering.³³ Penyakit mata kering yang diklasifikasikan sebagai tipe defisiensi aqueous dapat didiagnosis dengan pemeriksaan schirmer I. Pengukuran schirmer mengukur refleksi dan produksi air mata dari kelenjar lakrimal tanpa anestesi,

bersifat kuantitatif, dan diukur dalam periode waktu tertentu. Tes dilakukan dengan cara meletakkan filter paper strip tipis pada *cul de-sac inferior* di atas margin atau sepertiga bagian lateral kelopak mata selama kurang lebih 5 menit. Jumlah air mata yang terserap di kertas akan diukur panjangnya dan dinilai. Dapat didiagnosis adanya defisiensi air mata dan *sjogren syndrome* jika area air mata yang terserap $< 5\text{mm}$.^{2,23}



Gambar 2. 5 *Schirmer test*²¹

2.1.8 Diabetes Melitus

Istilah diabetes dideskripsikan sebagai kumpulan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Secara umum penyebab terjadinya keadaan DM adalah sel β pankreas yang mengalami kerusakan atau disfungsi, keterlibatan faktor lain juga memicu terjadinya diabetes seperti kelainan genetik, proses epigenetik, resistensi insulin, autoimun, inflamasi dan faktor lingkungan.³⁸ Gejala yang dapat terjadi pada pasien DM yang paling umum adalah *poliuri*, *polifagi*, *polidipsi* dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya dan biasanya dialami oleh

pasien DM kronis. Keluhan lainnya bisa ditemukan lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria ataupun *pruritus* vulva pada wanita.³⁹

2.1.9 Klasifikasi Diabetes

Berdasarkan PERKENI 2021, klasifikasi diabetes dapat dilihat di tabel 3 berikut:³⁹

Tabel 2. 3 Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus ³⁹

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	Sindroma diabetes monogenik (diabetik neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODY]) Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

2.1.10 Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria glukosa plasma, diantaranya dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa atau 2 jam tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan bebas glukosa 75gram ataupun kriteria HbA1c yang ditampilkan dalam tabel dibawah ini.⁴⁰

Tabel 2. 4 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus⁴⁰

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa minimal 8 jam
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral dengan beban glukosa 75 gram
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complication Trial assay</i> (DCCT)

2.1.11 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 memiliki patogenesis disebut dengan *the ominous octet* karena melibatkan 8 organ diantaranya:⁴¹

1) Kegagalan Sel Beta Pankreas

Berkurangnya fungsi sel beta pankreas pada awal diagnosis diabetes melitus tipe 2 dapat mengakibatkan kerusakan sentral dari diabetes melitus tipe 2.

2) Liver

Peningkatan Hepatic Glucose Production (HPG) akibat reaksi gluconeogenesis yang dipicu adanya resistensi insulin.

3) Otot

Penderita diabetes melitus tipe 2 terdapat gangguan fosforilasi tirosin sehingga kerja insulin yang multiple di intramioselular terganggu sehingga mengakibatkan gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan defisiensi oksidasi glukosa.

4) Sel Lemak

Hilangnya peran insulin dalam mengatur proses lipolisis menyebabkan peningkatan aktivitas lipolisis sehingga didapatkan peningkatan kadar asam amino dalam plasma.

5) Usus

Diabetes melitus tipe 2 didapatkan defisiensi hormon GLP-1 (*Glucagon-Like Polypeptide-1*) dan resistensi terhadap GIP (*Glucose-*

Dependent Insulinotropic Polypeptide atau *Gastric Inhibitory Polypeptide*) karena penurunan insulin.

6) Sel Alfa Pankreas

Terjadi disfungsi sel alfa pankreas pada penderita DM mengakibatkan proses pembentukan glukagon meningkat yang menyebabkan peningkatan produksi glukosa di hepar secara bermakna.

7) Ginjal

Pada pasien DM akan terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa ke kapiler dari tubulus di ginjal sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula dalam darah, hal ini diakibatkan karena adanya peningkatan ekspresi gen SGLT-2 pada penderita DM.

8) Otak

Kompensasi hiperinsulinemia pada individu yang obese baik yang diabetes melitus atau non diabetes melitus menyebabkan asupan makan meningkat karena adanya resistensi insulin yang terjadi di otak.

2.1.12 Komplikasi Diabetes Melitus

DM, dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang dapat diklasifikasikan sebagai mikrovaskular dan makrovaskular.

1) Komplikasi Mikrovaskular

a. Nefropati Diabetik

Ditandai dengan berkurangnya fungsi ginjal akibat hiperglikemia dan disertai dengan adanya albuminuria. Merupakan penyebab tersering dari *end stage renal disease*. Dalam keadaan nefropati diabetik, dalam sel ginjal (termasuk podosit, sel mesangial, sel endotel, dan sel epitel), aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), *Advanced glycation-end products* (AGE), dan *Epithelial to mesenchymal transitions* (EMT) terlibat

dalam peradangan, stres seluler, apoptosis, piroptosis, dan autophagy.⁴²

b. Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik yang sering terjadi pada pasien DM mempunyai potensi mengancam penglihatan dan merupakan penyakit kronis progresif pada pembuluh darah di retina. Ditandai dengan abnormalitas pada intraretinal mikrovaskular, *cotton wool spots*, eksudat dan dilatasi venular.⁴³ Retinopati biasanya dikaitkan dengan durasi diabetes, usia, HbA1c dan hipertensi.

c. Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik dapat melibatkan saraf somatik dan sistem saraf otonom. Tipe paling umum adalah tipe *diabetic sensorimotor polyneuropathy (peripheral neuropathy)* yang ditandai dengan hilangnya fungsi sensorik lalu diikuti dengan hilangnya fungsi motorik. Neuropati otonom biasanya melibatkan sistem lain seperti sistem kardiovaskular, urogenital dan gastrointestinal. Neuropati otonom mungkin melibatkan sistem kardiovaskular, urogenital, atau gastrointestinal. Neuropati otonom kardiovaskular dapat muncul sebagai hipotensi postural, *resting tachycardia* dan bradikardi. Neuropati otonom gastrointestinal dapat menyebabkan gastroparesis, diare, dan inkontinensia fekal. Urogenital neuropati otonom bermanifestasi sebagai paresis kandung kemih dan disfungsi ereksi.⁴³

2) Komplikasi Makrovaskular

a. Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Pada penderita diabetes, PJK sering terdeteksi pada stadium penyakit yang lebih lanjut dibandingkan dengan populasi secara keseluruhan karena penderita biasanya mengalami iskemia '*silent*'. Proses yang menyebabkan terjadinya iskemia diantaranya pembentukan aterosklerotik pada sel endotel aorta, termasuk penurunan mural neo-angiogenesis, pembentukan trombus intraluminal, inflamasi, remodeling matriks ekstraseluler, dan perubahan sel otot polos pembuluh darah dan semua proses tersebut biasanya bermanifestasi sebagai angina.⁴⁴ Pada penderita diabetes yang disertai peningkatan kadar lipid serta hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya PJK.⁴⁵

b. Penyakit Arteri Perifer (PAP)

Merupakan penyakit oklusif aterosklerotik pada arteri ekstremitas bawah. Pada penderita diabetes PAP biasanya melibatkan segmen pembuluh darah yang paling distal pada regio cruro-pedal dan paling sering bermanifestasi sebagai klaudikasi karena keadaan iskemia pada tungkai.⁴⁵

c. Stroke

Penderita diabetes yang mengalami stroke biasanya merupakan konsekuensi dari penyakit karotis ekstrakranial dan penyakit pembuluh darah intrakranial besar dan kecil. Manifestasi

klinis adanya oklusi di arteri karotis biasanya asimtomatis jika oklusi di pembuluh darah serebral akan menjadi stroke iskemik ataupun stroke hemoragik yang akan menimbulkan beberapa gejala neurologis seperti nyeri kepala sampai penurunan kesadaran.⁴⁵

2.2 Kerangka Pemikiran

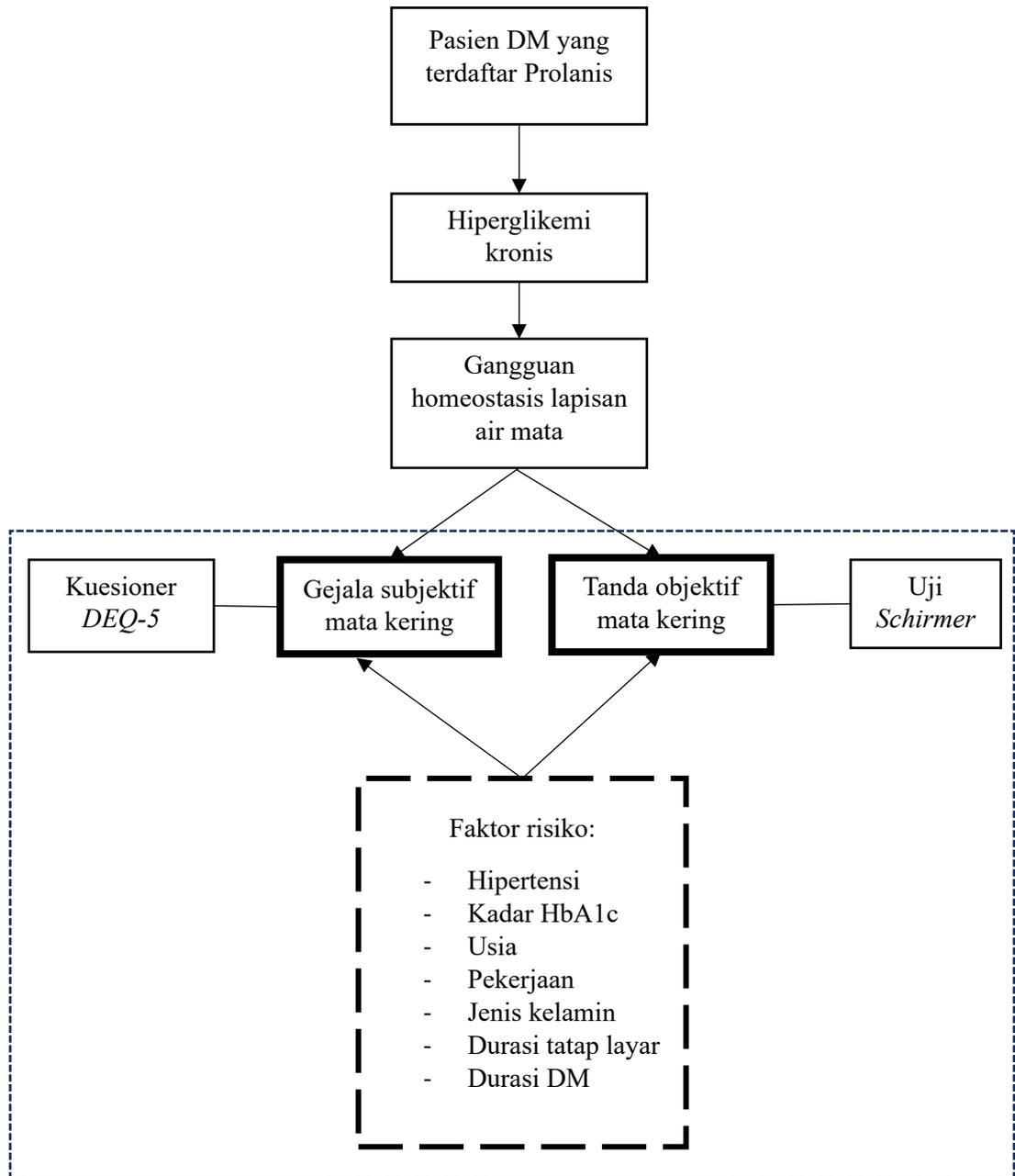
Sebagaimana didefinisikan oleh *Tear Film & Ocular Surface Society*, mata kering adalah penyakit yang disebabkan oleh banyak faktor, termasuk peradangan dan hilangnya homeostasis lapisan air mata dan kelainan neurosensori dapat berkontribusi sebagai penyebab utama penyakit.⁴⁶ Penelitian tahun 2020 oleh Lukandy, A, dkk menyimpulkan dari penelitiannya bahwa terdapat hubungan antara kadar hemoglobin terglikasi dengan prevalensi mata kering, dimana semakin tinggi kadar hemoglobin terglikasi maka semakin banyak pula terjadinya sindrom mata kering.²⁰

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa faktor risiko dapat mempengaruhi penilaian status mata kering pada pasien DM. Penelitian tahun 2022 oleh Nurhayati menunjukkan terdapat hubungan antara umur, kadar HbA1c dan lama menderita DM dengan sindrom mata kering.⁴⁷ Penelitian dilakukan pada 124 pasien diabetes melitus di Rumah Sakit Mata Mencirim 77 Kota Medan tahun 2020 didapatkan bahwa jenis kelamin berpengaruh terhadap prevalensi mata kering yang mana didapatkan hasil persentase terbanyak pada pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 51.6% dibandingkan laki-laki.²⁰ Faktor risiko lainnya seperti lama penggunaan media visual elektronik lebih dari 3,71 jam, pengguna media visual elektronik di tempat kerja, ibu rumah tangga,

riwayat operasi mata, DM, hipertensi, Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), asupan alkohol dan penggunaan masker berpengaruh secara signifikan dengan kejadian mata kering.⁴⁸

Penegakan diagnosis mata kering di Indonesia dilakukan dengan pemeriksaan standar yang mana dinilai secara subjektif untuk mengetahui gejalanya menggunakan kuesioner DEQ-5 dan juga dilakukan pemeriksaan secara objektif untuk menilai defisiensi lapisan aqueous dengan *schirmer test*.³³

Menurut WHO istilah DM mengacu pada sekelompok kelainan metabolisme kronis yang ditandai dan diidentifikasi dengan keadaan hiperglikemia yang tidak diobati.³⁸ Penyakit ini tidak dapat disembuhkan sepenuhnya, namun dapat ditangani dengan menyesuaikan gula darah ke keadaan euglikemik.⁴⁹ Jika kadar gula darah tinggi pada penderita DM tidak ditangani segera, hal ini dapat merusak lebih banyak sel dalam tubuh, menyebabkan kerusakan jangka panjang dan mengganggu fungsi pembuluh darah, saraf, mata dan ginjal.⁵⁰



Gambar 2. 6 Kerangka pemikiran^{20,33,38,46-50}

Keterangan:

-  : Variabel dependen
 : Variabel independen
 : Diteliti