

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Retinopati Diabetik

2.1.1 Definisi Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik (DR), komplikasi mikrovaskular umum dari diabetes melitus, merupakan salah satu penyebab utama kebutaan yang dapat dicegah terutama di kalangan dewasa yang masih aktif bekerja.¹¹ Hampir semua pasien diabetes jangka panjang dapat mengalami RD, gangguan retina.⁵ Hiperglikemia kronis menyebabkan berbagai perubahan mikrovaskuler pada pembuluh darah retina, yang menyebabkan RD.⁵ Salah satu penyebab kebutaan terbanyak di seluruh dunia pada orang berusia 20 hingga 64 tahun adalah retinopati diabetik (RD).⁵

2.1.2 Faktor Risiko Retinopati Diabetik

Usia, jenis kelamin, diabetes jangka panjang, kadar HbA1C yang tinggi, kadar gula darah yang tidak terkontrol atau terus-menerus tinggi, hipertensi, kadar kolesterol yang tinggi, dan merokok adalah faktor risiko yang dapat meningkatkan dari retinopati diabetik.⁷

1. Usia, salah satu faktor risiko yang penting adalah usia. Untuk kelompok usia 33 hingga 45 tahun, prevalensi retinopati diabetik ialah 11,60 persen, untuk kelompok usia 46 hingga 58 tahun, 69,80 persen, dan untuk kelompok usia 59 hingga 71 tahun, 18,60 persen.¹² Ini karena

intoleransi terhadap glukosa meningkat seiring bertambahnya usia, dan diabetes melitus di atas usia 45 tahun lebih sering mengalami retinopati diabetik.¹² Reaksi inflamasi dan peningkatan stres oksidatif dapat mempercepat apoptosis sel di area retina.¹² Akibatnya, orang tua memiliki kemungkinan yang lebih rentan untuk mengalami retinopati diabetik.¹²

2. Jenis Kelamin, juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya RD. Karena gaya hidup yang tidak sehat, seperti pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, merokok, dan konsumsi alkohol dan minuman bersoda, laki-laki lebih rentan terhadap retinopati diabetik.¹² Gaya hidup ini menyebabkan mereka tidak dapat mengontrol gula darah mereka dengan baik.¹² Namun, pernah dikatakan bahwa hormon estrogen berpengaruh pada DM, dengan wanita memiliki kecenderungan retinopati lebih tinggi dari pria.¹³ Ini terkait dengan tingginya angka kegemukan pada wanita, yang terkait dengan genetik dan pola hidup yang merupakan faktor risiko DM.¹³ Hormon estrogen adalah hormon seks dominan pada wanita, dan kadar hormon estrogen yang tinggi dapat menurunkan leptin, yang berfungsi untuk menekan nafsu makan di hipotalamus.¹³ Penurunan leptin ini dapat mengakibatkan pola makan tidak terkendali, yang berujung pada penumpukan jaringan lemak berlebih.¹³ Kondisi ini, ditambah dengan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin yang menurun, berkontribusi pada peningkatan kadar gula darah.¹³

3. Lama Diabetes, prevalensi RD meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia dan durasi diabetes yang lebih lama.¹⁴ Seseorang dengan durasi diabetes >10 tahun, prevalensi RDP lebih tinggi dibandingkan dengan RDNP yang sedang atau berat.¹⁵ Tingkat distress yang ringan cenderung ditemukan pada individu yang telah lama menderita diabetes melitus.¹⁶ Ini karena individu tersebut sudah memiliki mekanisme koping atau adaptasi yang lebih baik untuk keadaan penyakitnya.¹⁶ Pasien diabetes yang hidup lebih lama akan lebih memahami kondisi mereka dari segi fisik, psikologis, hubungan sosial, dan lingkungan.¹⁶ Dapat disimpulkan bahwa semakin lama seseorang menderita diabetes melitus, semakin rendah tingkat distress yang dialaminya.¹⁶ Hal ini disebabkan oleh kemampuan pasien untuk beradaptasi dengan kondisi penyakitnya seiring waktu.¹⁶ Sebaliknya, individu yang baru terdiagnosis diabetes melitus cenderung mengalami distress yang lebih tinggi karena belum terbiasa dengan perubahan yang ditimbulkan oleh penyakit tersebut.¹⁶
4. Hipertensi, atau tekanan darah tinggi ($\geq 140/90$ mmhg) merupakan prediktor yang kuat dari peningkatan *WLR* (*wall-to-lumen-rasio*) pada pembuluh darah, yang menunjukkan adanya penebalan pada dinding pembuluh darah.¹⁷ Hipertensi menyebabkan pembuluh darah di mata pecah dan berdarah, merusak saraf di mata, yang pada akhirnya mengakibatkan penyumbatan arteri dan vena yang membawa darah ke retina dan keluar dari retina.¹⁸ Sehingga tekanan darah yang tidak

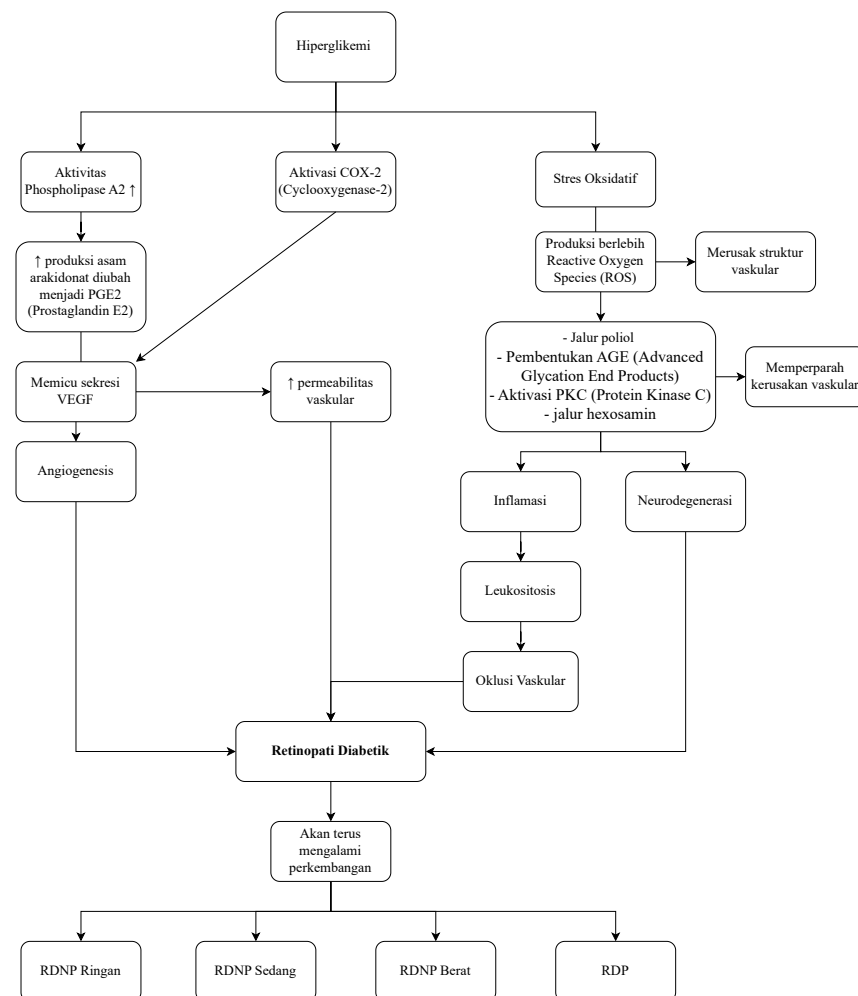
terkontrol secara signifikan dengan peningkatan resiko berkembangnya RD (RDNP & RDP).¹⁸

5. HbA1c, peningkatan 1% pada kadar HbA1c (misalnya dari 7% menjadi 8%) dapat meningkatkan risiko perkembangan retinopati diabetik hingga 2,3 kali lipat.¹⁹ HbA1c berfungsi sebagai prediktor untuk retinopati diabetik.²⁰ Semakin tinggi kadar HbA1c (normalnya <5,7), maka akan semakin cepat perkembangan RD dari bentuk ringan ke bentuk yang lebih parah (RDNP ke RDP).^{19,20}
6. Kadar Kolesterol, yang meningkat dapat menyebabkan komplikasi pada pembuluh darah besar (makrovaskuler), seperti penyakit jantung, dan pembuluh darah kecil (mikrovaskuler), seperti retinopati diabetik.¹⁰ Metabolisme lipid dalam darah terganggu dalam kondisi yang disebut dislipidemia.¹⁰ Gangguan lipid utama meliputi peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, serta penurunan kolesterol HDL.¹⁰ Pada pasien diabetes melitus, profil lipid yang sering ditemukan adalah tingginya kadar trigliserida disertai penurunan kolesterol HDL.¹⁰ Meskipun kadar kolesterol LDL tidak selalu tinggi, partikel LDL sering berubah menjadi lebih kecil dan padat, menunjukkan sifat aterogenik.¹⁰
7. Merokok, meningkatkan risiko komplikasi pada pasien DM.²¹ Risiko resistensi insulin meningkat karena merokok.²¹ Selain itu, kontrol glikemik yang tidak teratur menyebabkan kerusakan mikrovaskular yang berkelanjutan.²¹ Sebaliknya, zat-zat yang terdapat dalam rokok dapat merangsang sel-sel inflamasi untuk memproduksi radikal bebas

dalam jumlah yang lebih besar.²¹ Ini dapat menyebabkan stres oksidatif, faktor inflamasi, dan ketidakseimbangan antara faktor pertumbuhan dan penghambatan vaskular, yang pada akhirnya menyebabkan sel endotel vaskular tidak berfungsi dengan baik.²¹ Seseorang dengan perokok dapat meningkatkan terjadinya RDNP/RDP berat.²²

2.1.3 Patofisiologi Retinopati Diabetik

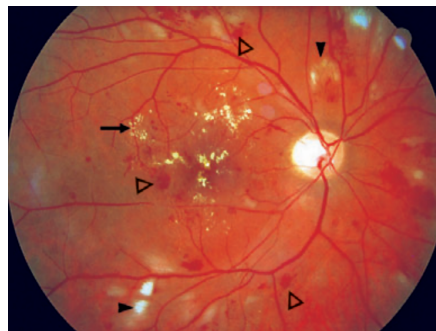
Hiperglikemia kronis, yaitu kondisi di mana kadar glukosa dalam darah tetap tinggi untuk waktu yang lama, dapat merusak pembuluh darah pada retina.²³



Gambar 2.1 Patofisiologi RD ^{23,24}

2.1.4 Retinopati Diabetik Non Proliferatif

Retinopati diabetik non proliferasif (RDNP) didefinisikan sebagai perubahan pada pembuluh darah retina tanpa penyakit neovaskular pra-retina.²⁵ Retinopati diabetik non proliferasif (RDNP) berkembang secara diam-diam dari tahap ringan hingga sedang.²⁶ Retinopati diabetik non proliferasif (RDNP) sering diabaikan sebagai tahap awal DR karena kurangnya gejala yang signifikan.²⁷ Diferensiasi terhadap temuan ini dimungkinkan karena pada Stadium RDNP, biasanya tidak ada dampak besar pada penurunan atau perubahan fungsi penglihatan pasien.²⁸ Hal ini menyebabkan pasien tidak segera melakukan pemeriksaan ke fasilitas kesehatan, sehingga kondisi tersebut dapat berkembang ke tingkat yang lebih parah.²⁸

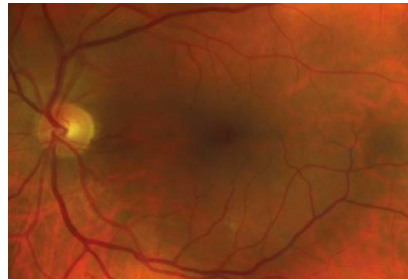


Gambar 2.2 RNDP.²⁹

Tahapan RDNP memiliki derajat yang berbeda-beda terkait permeabilitas vaskular, oklusi kapiler, dan kelainan pembuluh darah retina.³⁰ Bentuk bentuk kerusakan tersebut dapat dilihat dalam bentuk mikroaneurisma, perdarahan, eksudat keras, *cotton wool spots*, dan *venous bleeding*.³⁰

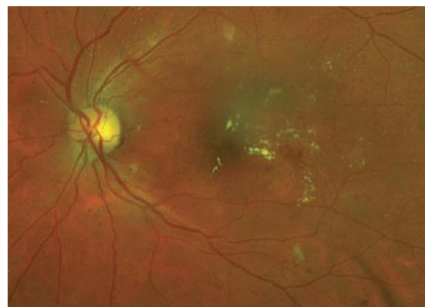
Berdasarkan klasifikasi internasional (AAO), RDNP terbagi menjadi 3, yaitu:

1. Ringan, pasien RDNP hanya memiliki mikroaneurisma.^{4,31}



Gambar 2.3 RDNP Ringan.³¹

2. Sedang, setidaknya ada satu pendarahan atau mikroaneurisma atau diikuti dari salah satu yaitu pendarahan retina, eksudat keras, *cotton wool spots*, dan *venous bleeding*.^{4,31}



Gambar 2.4 RDNP Sedang³¹

3. Berat, menunjukan 4 kuadran pendarahan di intear retina, *venous bleeding* di 2 atau lebih kuadran retina, IRMA di 1 atau lebih kuadran.^{4,31} Aturan ini biasanya disebut aturan 4-2-1.^{4,31}



Gambar 2.5 RDNP Berat³¹

RDNP yang parah selanjutnya dapat menyumbat pembuluh darah, sehingga membatasi suplai darah ke retina.²³ Area ini kemudian melepaskan faktor pertumbuhan yang memberi sinyal pada retina untuk membentuk pembuluh darah baru.²³

Hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada kapiler retina melalui pembentukan dari *advanced glycation endproducts* (AGEs). Kerusakan endotel yang dihasilkan membahayakan dinding kapiler dan mengakibatkan mikroaneurisma. Akibatnya, mikroaneurisma pecah dan membentuk perdarahan jauh di dalam retina, yang tampak sebagai "*dots*" pada pemeriksaan retina, yang lebih dikenal sebagai perdarahan dot and blot. Proses patologis mendasar yang terlibat dalam oklusi kapiler diyakini sebagai hasil dari leukosit aktif yang menempel dan merusak dinding kapiler retina, yang akhirnya mengakibatkan oklusi kapiler. Obstruksi ini dapat menyebabkan infark lapisan serabut saraf, yang mengakibatkan *catton wool spots* (AAO,2024).

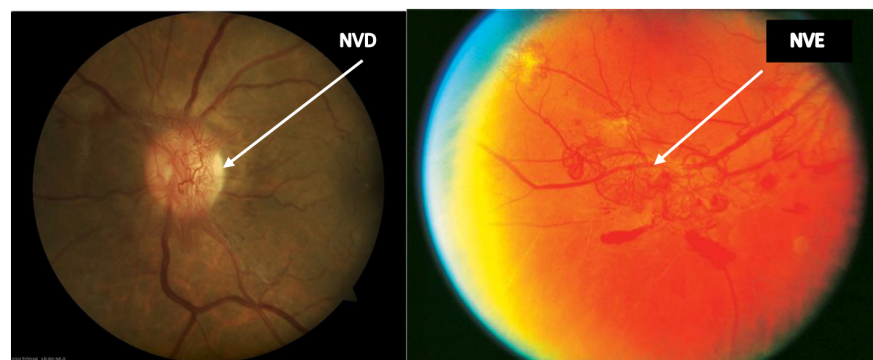
2.1.5 Retinopati Diabetik Proliferasif

RDP adalah RD stadium lanjut dan merupakan respon neovaskular retina terhadap iskemia yang meluas akibat oklusi kapiler.²³ Dinding pembuluh darah yang baru tumbuh menjadi rapuh dan bocor sehingga dapat menyebabkan pendarahan.⁵ Perdarahan vitreous terjadi ketika perdarahan menyebar ke orbit tengah.⁵ Selain itu, neovaskularisasi retina ini menyebabkan pembentukan jaringan fibrotik, yang dapat menyebabkan traksi retina, yang dapat menyebabkan ablasi retina akibat traksi.⁵ RDP sangat

serius, dan dapat menyebabkan hilangnya penglihatan sentral dan perifer pada pasien.³²

Ada dua jenis neovaskularisasi pada retinopati proliferatif diabetes, yaitu:

1. NVD, yaitu pembentukan pembuluh darah baru di diskus optikus.³²
2. NVE, yaitu pembentukan pembuluh darah baru di lokasi lain di retina selain diskus optikus.³²



Gambar 2.6 RDP with NVD (A), and NVE (B)³²

Perdarahan adalah indikator utama RDP. Pembentukan jaringan fibrovaskular yang berkembang ini terjadi melalui tiga tahapan:

1. Pembuluh darah baru yang tipis dengan sedikit jaringan fibrosa menyilang dan meluas melampaui membran pembatas internal (ILM).³²
2. Pembuluh darah baru tumbuh lebih besar dan lebih luas, dengan peningkatan komponen fibrosa.³²
3. Pembuluh darah baru mengalami regresi, meninggalkan sisa jaringan fibrovaskular yang menggunakan membran hyaloid posterior (membran yang memisahkan vitreus posterior dari retina) sebagai penopang.³²

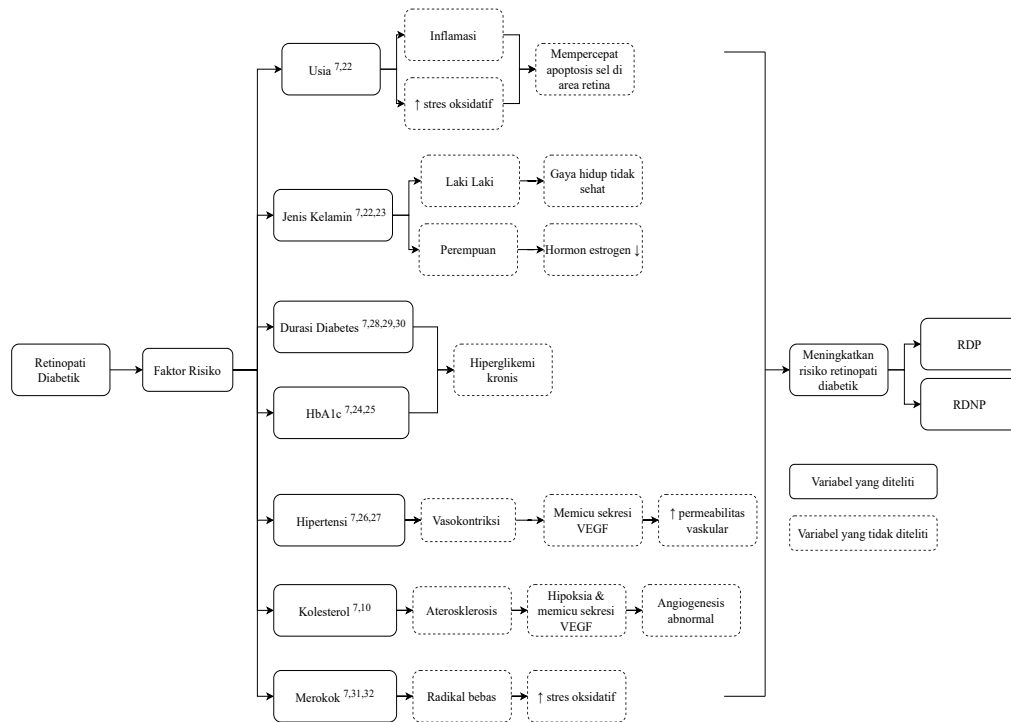
Seperti yang disebutkan, RDP diklasifikasikan sebagai dini, berisiko tinggi, atau lanjut berdasarkan tingkat proliferasinya.³² Proliferasi neovaskular

dibedakan menurut lokasinya, yaitu pada diskus (NVD) atau di bagian lain retina (NVE)³²

- a. RDP Awal: Pembuluh darah baru ditemukan di dalam atau dekat diskus atau dalam jarak 1DD (diameter diskus) atau NVE.⁵
- b. RDP Risiko Tinggi: Pembuluh darah baru di NVD $> 1/4$ DD, NVD $< 1/4$ DD dengan perdarahan vitreous, atau NVE $> 1/2$ DD dengan perdarahan vitreous.⁵
- c. RDP Lanjutan: Memenuhi kriteria RDP Risiko Tinggi disertai adanya Ablasio Retina Traksional yang mengenai makula, baik dengan maupun tanpa pendarahan vitreous.⁵

Iskemia yang berkelanjutan merangsang sel retina untuk melepaskan faktor proangiogenik seperti VEGF. Faktor-faktor tersebut merangsang neovaskularisasi untuk melewati pembuluh darah retina yang rusak. Pembentukan pembuluh darah baru terjadi dari kapiler yang ada sebagai akibat dari angiogenesis. Pembuluh darah ini biasanya muncul di antara area retina yang ter perfusi dan tidak ter perfusi dalam neovaskularisasi retina. Pembuluh darah ini juga dapat berasal dari diskus optikus atau iris (neovaskularisasi diskus/iris). Pembuluh darah baru ini sangat tidak matang, rapuh, permeabel, dan sangat mudah berdarah, yang menyebabkan komplikasi parah seperti perdarahan vitreus atau ablasi retina traksional (AAO 2024)

1.2 Kerangka Pemikiran



Gambar 2.8 Alur Kerangka Berpikir 7,9,12–14,16,18–24,33

1.3 Hipotesis

Hipotesis Nol (H_0) = Tidak terdapat perbedaan tingkat keparahan antara faktor risiko RD pada pasien non proliferaatif dengan proliferaatif di Rumah Sakit Santosa Central Kota Bandung.

Hipotesis Alternatif (H_1) = Terdapat perbedaan tingkat keparahan antara faktor risiko RD pada pasien non proliferaatif dengan proliferaatif di Rumah Sakit Santosa Central Kota Bandung.