

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG

Sari Kepustakaan : Manifestasi Okular Pada Diabetes Melitus
Penyaji : Viora Rianda Piscaloka
Pembimbing : Erwin Iskandar

Telah Diperiksa dan Disetujui oleh
Pembimbing

Erwin Iskandar

Selasa, 17 Mei 2016

Pukul 07.00 WIB

I. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang menjadi salah satu penyebab kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Tahun 2014 WHO memperkirakan ada 422 juta orang di seluruh dunia yang menderita diabetes melitus. Hasil Riskesdas tahun 2013 menyatakan bahwa jumlah penduduk Indonesia di atas usia 15 tahun yang memiliki diabetes melitus adalah sekitar 12,1 juta orang. Angka ini diperkirakan akan terus bertambah mencapai 21,3 juta orang pada tahun 2030.^{1,2}

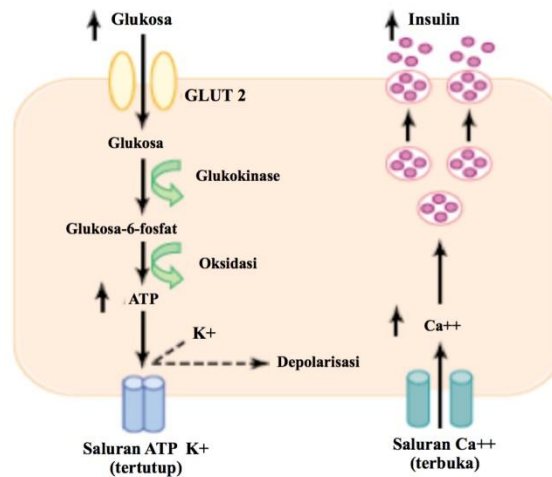
Penyakit diabetes melitus membutuhkan perhatian dan perawatan medis yang komprehensif karena berlangsung dalam kurun waktu yang lama baik dalam perawatan penyakit maupun mencegah terjadinya komplikasi. Manifestasi komplikasi dapat terjadi di seluruh tubuh, termasuk pada sistem okular. Hasil penelitian Riskesdas yang dilakukan di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2011 menunjukkan neuropati merupakan komplikasi yang paling sering terjadi sebanyak 54%, di posisi kedua sebesar 33,4% ditempati retinopati diabetik. Sari kepustakaan ini ditujukan untuk menelaah kembali seputar penyakit diabetes melitus maupun komplikasi-komplikasi yang dapat terjadi berdasarkan pertimbangan oftalmologis beserta patomekanismenya.¹⁻³

II. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Insulin merupakan salah satu hormon yang turut berperan dalam metabolisme glukosa.^{4,5}

2.1 Metabolisme Glukosa

Kadar glukosa darah dipengaruhi oleh banyak hormon, diantaranya hormon glukagon, somatotropin, adrenokortikopin, kortisol, epinefrin, serta tiroksin. Salah satunya hormon yang berperan untuk menurunkan glukosa darah adalah hormon insulin. Hormon-hormon tersebut menjaga kadar glukosa darah tetap stabil walaupun dalam keadaan asupan glukosa yang tinggi. Kadar glukosa dalam darah akan meningkat setelah makan sehingga merangsang pankreas untuk mengeluarkan insulin dan menurunkan sekresi hormon glukagon.^{4,6,7}



Gambar 2.1 Mekanisme dasar stimulasi glukosa terhadap sekresi insulin oleh sel beta pankreas

Sumber : Guyton AC, et al ⁷

Orang dewasa dengan obesitas akan mengalami peningkatan kadar glukosa yang tidak sebanding dengan peningkatan massa sel pankreas. Ketika kadar insulin meningkat, jumlah reseptor insulin akan menurun dan menjadi resisten terhadap insulin endogen maupun eksogen. Keadaan ini dapat berlanjut menjadi hiperglikemia puasa dan juga diabetes melitus tipe 2.^{4,6,7}

2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes tipe lain. Klasifikasi ini dibuat atas dasar pertimbangan patomekanisme yang mendasari etiologi. Diabetes melitus tipe 1 dapat disebut juga diabetes melitus insulin-dependen atau *juvenile-onset diabetes*. Insidensi penyakit ini meningkat pada usia pubertas.^{4,5,7}

Diabetes melitus tipe 2 biasa dikenal dengan *non-insulin dependent* atau *adult-onset diabetes melitus*. Diabetes tipe ini biasanya muncul pada usia di atas 40 tahun. Umumnya disertai dengan faktor-faktor risiko seperti hipertensi, diabetes gestasional, aktivitas fisik yang kurang aktif, dan status sosioekonomi yang rendah. Sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2 jarang terdiagnosis di awal karena perkembangan hiperglikemia berjalan lambat dan gejala awal sangat minimal.^{4,8}

Diabetes gestasional terjadi akibat intoleransi glukosa yang terjadi pada masa kehamilan. Hal ini berkaitan dengan perubahan metabolik pada kehamilan trimester akhir dan peningkatan kebutuhan insulin. Sebagian besar kasus ini akan kembali ke keadaan glukosa normal pada masa pascakelahiran, namun sekitar 30-60% kasus berisiko untuk berkembang menjadi diabetes melitus di kemudian hari.^{5,7,8}

Klasifikasi terakhir adalah diabetes melitus tipe lain. Diabetes melitus tipe ini dapat disebabkan oleh berbagai sebab, diantaranya defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, infeksi, sebab imunologi yang jarang, rangsangan obat atau zat kimia, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.^{5,7,8}

2.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Kecurigaan adanya diabetes melitus perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik diabetes melitus yakni poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang dapat menyertai diantaranya lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Penegakan diagnosis ditentukan melalui hasil pemeriksaan laboratorium, diantaranya glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO), dan kadar HbA1c. Puasa adalah kondisi dimana tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam. Pemeriksaan TTGO dilakukan dengan memberikan asupan glukosa sebanyak 75 gr.^{5,8}

Tabel 2.1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Glukosa Darah 2 jam setelah TTGO (mg/dl)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7 – 6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Sumber : Perkeni⁵

2.4 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Penatalaksanaan diabetes melitus terdiri dari terapi diet, agen hipoglikemik, dan pengaturan aktivitas fisik. Jenis aktivitas fisik sehari-hari akan menentukan kebutuhan kalori yang diperlukan seseorang dengan diabetes melitus. Penyakit

diabetes melitus tipe 1 atau diabetes melitus tipe 2 yang tidak dapat tertangani dengan kontrol diet membutuhkan pemberian obat antihiperqlikemia. Obat ini dapat diberikan melalui 2 jalur, yaitu oral dan suntik. Obat antihiperqlikemia oral berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 5 golongan, yaitu pemacu sekresi insulin contohnya sulfonilurea, glinid; peningkat sensitivitas terhadap insulin contohnya metformin, tiazolidindion; penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan contohnya acarbose, penghambat *Dipeptidyl Peptidase-IV* contohnya sitagliptin, linagliptin; dan penghambat *Sodium Glucose Cotransporter-2* contohnya canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, dan ipragliflozin.^{4,5,7,8}

Obat yang termasuk antihiperqlikemia suntik yaitu insulin, agonis GLP-1, dan kombinasi keduanya. Insulin terbagi menjadi 5 jenis berdasarkan lama kerjanya, yaitu insulin kerja cepat, insulin kerja pendek, insulin kerja menengah, insulin kerja panjang, insulin kerja ultra panjang, dan insulin campuran. *The Diabetes Control and Complication Trial* menunjukkan bahwa terapi intensif yang bertujuan menjaga kadar glukosa hingga mendekati normal memiliki efek yang besar pada perkembangan progresivitas komplikasi kronis dari diabetes. Terapi intensif dapat menurunkan sekitar 40-76% risiko progresi ke arah retinopati, nefropati, dan neuropati.^{4,5,7,8}

2.5 Komplikasi Akut Diabetes Melitus

Komplikasi yang dapat terjadi pada diabetes melitus terbagi menjadi komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut merupakan akibat dari perubahan yang relatif akut dari kadar glukosa dalam darah. Komplikasi ini dapat berupa ketoasidosis diabetik, koma hiperqlikemik-hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia. Perbedaan ketoasidosis diabetik dan koma hiperqlikemik-hiperosmolar non ketotik hanya terdapat pada akumulasi asam keton.^{4,6,8}

Kadar insulin yang sangat menurun mengakibatkan tubuh mengalami hiperqlikemia, glukosuria berat, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas yang disertai pembentukan badan keton (asetoasetat, hidroksi butirat, dan aseton). Peningkatan keton dalam plasma akan mengakibatkan ketosis, peningkatan ion bebas hidrogen, dan asidosis metabolik.

Glukosuria dan ketonuria yang signifikan juga dapat mengakibatkan diuresis osmotik dengan hasil akhir dehidrasi dan kehilangan elektrolit. Keadaan ini dapat menyebabkan timbulnya hipotensi dan syok yang dapat berujung pada keadaan koma hingga kematian. Komplikasi metabolik lain yang dapat terjadi yaitu hipoglikemia. Keadaan ini diakibatkan oleh pemberian insulin yang lebih banyak dari kebutuhan untuk mempertahankan kadar glukosa normal. Gejala-gejalanya antara lain berkeringat, gemetar, sakit kepala, palpitasi, tingkah laku yang aneh, sensorium, dan koma.^{4,6,9}

2.6 Komplikasi Kronis Diabetes Melitus

Komplikasi kronis pada diabetes melitus biasanya melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil (mikroangiopati) maupun pembuluh-pembuluh sedang dan besar (makroangiopati). Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang berbagai target organ diantaranya, kapiler dan arteriol retina menyebabkan diabetik retinopati, glomerulus ginjal menyebabkan diabetik nefropati, saraf-saraf perifer menyebabkan diabetik neuropati, serta otot dan kulit.^{7,9}

Makroangiopati mempunyai gambaran histopatologis berupa aterosklerosis. Gangguan-gangguan ini berupa penimbunan sorbitol dalam tunika intima, hiperlipoproteinemia, dan kelainan pembekuan darah. Gangguan makroangiopati ini pada akhirnya akan mengakibatkan penyumbatan pembuluh darah. Penyumbatan pada arteri perifer dapat mengakibatkan klaudikasio intermiten dan gangren pada ekstremitas. Penyumbatan pada arteri koronaria dan aorta dapat mengakibatkan angina dan infark miokardium.^{4,8,9}

2.7 Patofisiologi Komplikasi Diabetes Melitus Pada Mata

Mekanisme mengenai perkembangan komplikasi diabetes masih belum jelas, namun hiperglikemia kronis dianggap mempunyai peranan penting dengan memicu beberapa mekanisme. Mekanisme tersebut diantaranya peningkatan sorbitol pada jalur poliol, aktivitas enzim protein kinase C (PKC), proses glikosilasi protein non-enzimatik, dan proses stres oksidatif.^{10,11}

Hiperglikemia kronis akan mengaktifasi enzim aldose reduktase pada jalur poliol. Jalur poliol merupakan jalur alternatif pada metabolisme glukosa dimana

enzim aldose reduktase akan mengubah glukosa menjadi sorbitol. Sorbitol kemudian akan dioksidasi menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Enzim sorbitol dehidrogenase ini bekerja sangat lambat, sementara sorbitol tidak dapat menembus dinding sel dengan mudah sehingga terjadi penumpukan sorbitol di dalam sel. Peningkatan sorbitol di dalam sel akan menginisiasi stres osmotik dan stres oksidatif yang berakhir pada kerusakan sel. Akumulasi sorbitol di dalam sel juga mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik, serta penurunan kadar mioinositol dan aktivitas Na/K-ATPase.^{6,9,11}

Mekanisme lainnya adalah meningkatnya pembentukan *Advanced Glycosilation End Product* (AGE) melalui proses glikosilasi protein non-enzimatik. Salah satu contoh produknya adalah HbA1c yang selanjutnya dapat menjadi parameter dalam penilaian kontrol glukosa darah pada diabetes melitus. Akumulasi AGE di jaringan merupakan sumber utama radikal bebas yang berperan dalam peningkatan stres oksidatif. Keseluruhan mekanisme tersebut menstimulus produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang akan menyebabkan kebocoran dan proliferasi pembuluh darah.^{9,11,12}

Peningkatan glukosa darah ini juga akan mengaktifkan enzim protein kinase C melalui jalur glikolisis. Aktivasi enzim ini menyebabkan terjadinya fosforilasi berbagai protein. Ketidakseimbangan aktivitas enzim ini akan menyebabkan kerusakan pembuluh darah akibat peningkatan permeabilitas vaskular, gangguan pada regulasi nitrit oksida, gangguan sintesis protein pada matriks ekstraselular, dan peningkatan regulasi VEGF.⁹⁻¹¹

Mekanisme terakhir yaitu mekanisme stres oksidatif yang muncul pada keadaan hiperglikemia kronis. Peningkatan stres oksidatif akan mengakibatkan produksi radikal bebas (contohnya anion superoksida) yang akan merusak mitokondria sel dan juga protein selular. Stres oksidatif ini juga akan menurunkan kadar nitrit oksida, menyebabkan leukostasis pada endotel, menurunkan fungsi pertahanan endotel, dan turut mengaktifasi protein kinase C dengan meningkatkan pembentukan diasilgliserol (DAG).^{9,10,12}

III. Manifestasi Klinis Pada Mata

Komplikasi kronis dari diabetes melitus dapat menimbulkan manifestasi klinis pada mata. Daerah yang dapat terkena dimulai dari adneksa, segmen anterior hingga segmen posterior mata.^{4,8,9}

3.1 Adneksa Mata

Diabetes melitus dapat menyebabkan neuropati diabetik pada daerah adneksa. Neuropati diabetik disebabkan kerusakan pada saraf perifer dan dapat terjadi di seluruh tubuh. Sekitar 40-90% pasien yang telah memiliki diabetes melitus lebih dari 10 tahun dapat menunjukkan gejala neuropati. Sekitar 5% kasus sudah menunjukkan manifestasi neuropati pada tahun pertama setelah terdiagnosa. Hiperglikemia kronis mengakibatkan adanya resistensi pembuluh darah sehingga terjadi penurunan aliran darah ke endoneurium dan menimbulkan iskemia. Iskemia menyebabkan terganggunya transpor aksonal, aktivitas Na^+/K^+ ATPase dan degenerasi akson. Keadaan iskemia ini diperburuk dengan meningkatnya radikal bebas dan aktivasi protein kinase C akibat penumpukan sorbitol di dalam sel.^{10,13}

Hiperglikemia juga menyebabkan gangguan metabolik lain seperti peningkatan pembentukan AGE yang meningkatkan reaksi stres oksidatif pada sel saraf dan menurunkan mioinositol. Mioinositol berperan sebagai prekursor dalam proses konduksi saraf perifer sehingga penurunan mioinositol akan menyebabkan disfungsi saraf berupa perlambatan konduksi saraf perifer. Kemampuan regenerasi dari sel Schwann juga dapat hilang akibat hiperglikemia, hipoksia dan stres oksidatif. Keadaan multifaktorial ini yang dianggap berperan dalam perkembangan komplikasi neuropati diabetik.^{10,11,14}

Manifestasi neurooftalmologi yang sering terjadi pada diabetes melitus adalah diplopia yang disebabkan oleh iskemik dari saraf kranial III,IV, atau VI. Palsi saraf kranial III ditandai dengan adanya diplopia yang muncul mendadak, ptosis, dan dapat disertai nyeri. Palsi saraf kranial III pada mata diabetes dapat disebabkan oleh keadaan iskemik pada *midbrain* ataupun sepanjang saraf di perifer, namun hal ini tidak berlaku pada anak-anak karena penyebab tersering palsi pada anak-anak yaitu

kongenital, traumatik, atau neoplasia. Palsi saraf kranial IV sebagai komplikasi diabetes jarang terjadi.^{10,11,14}

Palsi pada saraf kranial VI menimbulkan gejala berupa strabismus konvergen dan diplopia horizontal mendadak. Diagnosis banding pada palsi ini diantaranya hipertensi, kompresi (contohnya akustik neuroma, tumor nasofaring), trauma, dan migren oftalmologis. Palsi ini juga dapat menjadi tanda adanya kenaikan tekanan intrakranial berkaitan dengan tumor posterior fossa. Palsi saraf kranial VI terisolasi sering disebabkan karena oklusi pada saraf kranial VI yang disertai iskemia. Pada neuropati autonom dapat juga terjadi keterlibatan pupil.^{10,11,14}

3.2 Permukaan Okular

Seseorang dengan diabetes melitus dapat mengalami beberapa gangguan pada kornea dan permukaan okular. Gangguan-gangguan tersebut yaitu penurunan sensitivitas dan integritas sel kornea, peningkatan osmolaritas air mata, instabilitas lapisan air mata, hilangnya sel goblet di konjungtiva, dan peningkatan reaksi inflamasi pada permukaan okular. Penurunan sensitivitas kornea berakibat pada penurunan stimulasi produksi air mata basal. Akumulasi AGE dan sorbitol dari jalur poliol juga akan mengakibatkan penurunan integritas kornea. Hilangnya sel goblet di konjungtiva akan menurunkan jumlah produksi musin dan mengakibatkan penurunan daya perlindungan permukaan vili dari epitel kornea.^{14,15}

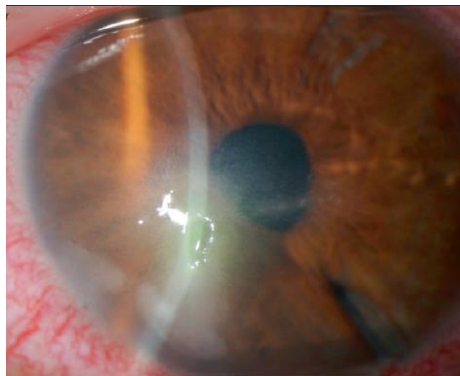
Manifestasi yang muncul pada hampir 50% kasus diabetes melitus adalah mata kering. Sindrom mata kering didefinisikan sebagai kondisi abnormal pada lapisan air mata dan perubahan permukaan anterior dari kornea. Sindrom mata kering memiliki gejala-gejala berupa gangguan penglihatan, rasa tidak nyaman, sensasi benda asing pada mata, fotofobia, dan mata buram. Evaluasi klinis yang dapat dilakukan dengan menggunakan *Ocular Surface Disease Index* (OSDI).¹⁴⁻¹⁶

Manifestasi lain yang dapat muncul yaitu keratopati diabetik, dimana terjadi penebalan dan diskontinuitas membran basalis, adhesi abnormal antara stroma dengan membran basalis, penurunan kecepatan pemulihan epitel, perubahan struktur hemidesmosom epitel, dan penurunan konsumsi oksigen di dalam sel. Mekanisme disregulasi enzim pada jalur poliol, peningkatan glikosilasi protein

non-enzimatik, dan peningkatan AGE diyakini menjadi dasar patomekanisme munculnya sindrom mata kering dan keratopati diabetik.¹⁴⁻¹⁶

Hiperglikemia kronis juga mengakibatkan disregulasi saraf diantaranya penurunan sensitivitas kornea, degenerasi akson pada serabut saraf kornea, dan hilangnya *nerve-derived growth factors* (IGF-1, substansi P). Pemeriksaan mikroskopik konfokal menunjukkan penurunan jumlah serabut saraf sebagai tanda awal dari neuropati okular. Disregulasi saraf ini juga dapat berujung pada keratopati diabetik.¹⁴⁻¹⁶

Penurunan sensitivitas kornea dan regulasi saraf yang tidak normal pada diabetes melitus mengarah kepada keterlambatan penyembuhan luka epitel dan munculnya erosi berulang dan defek epitel yang menetap. Gangguan respon imun pada penyakit diabetes melitus menjadikan mata diabetik lebih rentan terhadap infeksi sehingga akan meningkatkan insidensi keratitis atau ulkus kornea.¹⁴⁻¹⁶



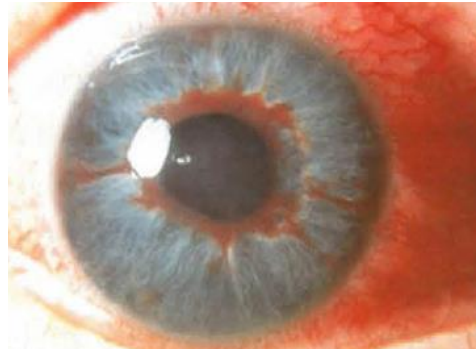
Gambar 3.1 Diabetik keratopati

Sumber: Srinivasan S, et al¹⁷

3.3 Bilik Mata Depan

Peningkatan ketebalan kornea bagian sentral pada mata diabetik diperkirakan akan berpengaruh terhadap peningkatan tekanan intraokular dan pendangkalan bilik mata depan. Proses glikosilasi dari glikoprotein jala trabekular juga akan menyebabkan resistensi aliran cairan akuos sehingga dapat meningkatkan tekanan intraokular. Proses lain yang dapat terjadi pada diabetes melitus yaitu munculnya membran fibrovaskular di permukaan anterior iris dan sudut iridokorneal akibat

adanya neovaskularisasi pada daerah tersebut. Hipoksia pada jaringan akan meningkatkan pengeluaran VEGF serta menstimulus neovaskularisasi pada iris ataupun sudut iridokorneal. Diabetes melitus dianggap sebagai salah satu penyebab utama terjadinya glaukoma neovaskular.^{11,17}



Gambar 3.2 Neovaskularisasi Iris

Sumber : American Academy of Ophthalmology¹⁷

3.4 Lensa

Hiperglikemia kronis dapat menimbulkan disfungsi mitokondria sel epitel lensa. Disfungsi tersebut akan menghasilkan stres oksidatif, glikosilasi protein dan pembentukan AGE yang berujung pada kolapsnya serabut lensa, dan inisiasi proses apoptosis sel epitel lensa akibat peningkatan radikal bebas. Peranan dari sorbitol dan enzim aldose reduktase ditemukan pada epitel dan serabut korteks superfisial. Sorbitol berperan sebagai osmolit dalam melindungi epitel lensa akibat efek dehidrasi yang ditimbulkan oleh meningkatnya osmolaritas cairan akuos pada keadaan hiperglikemia. Manifestasi yang muncul akibat penumpukan sorbitol ini berupa edema pada lensa, peningkatan permeabilitas membran, modifikasi protein, dan perubahan biokimia intraselular. Mekanisme pasti mengenai bagaimana hiperglikemia menginisiasi terjadinya katarak masih belum ditegakkan, namun diduga mekanisme-mekanisme di atas mempercepat terbentuknya katarak diabetikum. Jenis katarak yang paling umum muncul sebagai komplikasi diabetes melitus adalah jenis *mixed cataract* (42%). Gambaran khas katarak pada penderita diabetes melitus membentuk pola salju pada kekeruhan di kortikal (*snowflake cataract*).^{10,18,19}

3.5 Retina

Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi pada diabetes melitus dan menjadi penyebab utama kebutaan pada usia produktif. Mikroangiopati yang dipicu hiperglikemia kronis akan menyebabkan kebocoran dan oklusi kapiler. Kebocoran kapiler dapat menimbulkan manifestasi perdarahan pada retina. Oklusi kapiler kemudian akan mengakibatkan iskemik dari retina serta peningkatan VEGF yang bertanggung jawab terhadap perkembangan neovaskularisasi pada retinopati diabetik proliferasif.^{20,21}

Reaksi biokimia yang dianggap berperan dalam perkembangan retinopati diabetik adalah enzim aldose reduktase dan nikotinamid adenosin dinukleotid fosfat (DNP). Peningkatan sorbitol pada keadaan hiperglikemia berpotensi menimbulkan gangguan osmotik pada sel retina.^{21,23}

Retinopati diabetik dapat diklasifikasikan menjadi nonproliferasif dan proliferasif. Diabetik retinopati nonproliferasif melibatkan perubahan mikrovaskular intraretina yang progresif, kemudian dapat berkembang menjadi derajat proliferasif sebagai tahap lanjut dimana sudah terdapat neovaskularisasi retina.^{20,21,23}

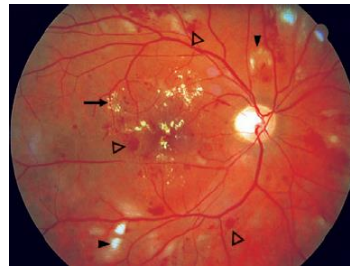
Tabel 3.1 Gambaran Oftalmologis Diabetik Retinopati

Diagnosis	Gambaran
Diabetik retinopati nonproliferasif	
Ringan	Mikroaneurisma, perdarahan mikro, perdarahan intraretina, abnormalitas vena
Sedang	Perubahan pembuluh darah pada makula, eksudat padat, <i>cotton exudate</i>
Berat	<i>Intraretinal microvascular abnormalities</i> (IRMA), iskemik retina
Diabetik retinopati proliferasif	
Awal	Neovaskularisasi papil atau retina
Risiko tinggi	Traksi retina, perdarahan intravitreal
Diabetik makulopati	Edema makula

Sumber: Vojtkova J, et al¹²

Klasifikasi pertama yaitu retinopati diabetik nonproliferasif. Perubahan awal pada retina diantaranya terletak pada jalur poliol, aktivasi enzim PKC, perubahan aliran darah retina, dan penurunan jumlah sel terutama perisit. Tanda klinis pertama retinopati diabetik derajat ringan adalah mikroaneurisma pada kapiler retina.

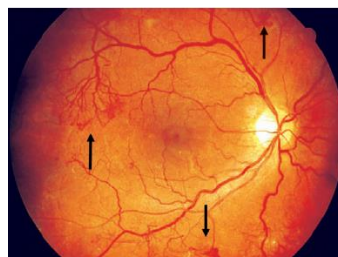
Derajat sedang ditandai dengan adanya kurang dari 20 mikroaneurisma, eksudat padat berwarna kuning, dan *cotton wool spot* di satu kuadran. Derajat berat ditandai dengan ditemukannya aneurisma pada keempat kuadran, *venous beading* minimal di 2 kuadran, IRMA (*Intraretinal microvascular abnormalities*) minimal di satu kuadran. Derajat terakhir yaitu derajat sangat berat apabila ditemukan dua atau lebih kriteria di atas.^{9,20,23}



Gambar 3.3 Retinopati diabetik nonproliferatif

Sumber : Lang GE, et al²³

Klasifikasi kedua yaitu retinopati diabetik proliferasi yang dikarakteristikan dengan proliferasi pembuluh darah retina. Umumnya proliferasi ini diidentifikasi berdasarkan lokasinya menjadi *neovascularization of the disc* (NVD) dan *neovascularization elsewhere* (NVE). Mekanisme yang mendasarinya diawali oleh pelepasan faktor-faktor yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan mitosis sel endotel, contohnya VEGF akibat hipoksia neuron retina dan sel glia.^{20,21}



Gambar 3.4 Retinopati diabetik proliferasi

Sumber : Lang GE, et al²³

Kerusakan sawar darah-retina akibat hiperglikemia kronis akan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler retina dan mikroaneurisma sehingga terjadi

akumulasi cairan ekstraselular dan penebalan jaringan makular. Edema makular diabetik didefinisikan sebagai penebalan retina hingga mencapai dua diskus dari diameter makula. Edema makular yang melibatkan pusat makula disebut *Clinically Significant Macular Edema* (CSME) dan dapat muncul pada setiap derajat retinopati diabetik nonproliferatif dan proliferasif, namun lebih sering pada retinopati diabetik yang lebih berat. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) menyebutkan gambaran klinis edema makular diabetik berupa penebalan retina sekitar 500 mikro dari sentral fovea, eksudat keras berwarna kuning sekitar 500 mikro dari sentral fovea dengan penebalan di sekitar retina, dan penebalan retina seluas 1 area diskus atau lebih, dimanapun selama berada dalam area dengan diameter 1 diskus dari sentra fovea.^{20,21}

Papilopati diabetik adalah keadaan dimana terdapat pembengkakan sementara dari diskus optikus unilateral atau bilateral pada pasien diabetes melitus lama, namun tajam penglihatan masih relatif baik. Papilopati diabetik harus dapat dibedakan dengan gangguan diskus optikus lain yang lebih serius. Kondisi ini biasanya akan menghilang spontan selama periode beberapa bulan.^{20,21}

Oklusi vena retina sentral merupakan kondisi dimana pembuluh darah retina dikarakteristikan oleh vena retina yang berdilatasi dan berliku disertai perdarahan retina, *cotton wool spot* dan edema makular. Oklusi vena retina sentral perlu dipertimbangkan pada pasien diabetes dengan penurunan penglihatan mendadak yang terdapat tanda diabetik retinopati asimetris. Komplikasi yang dapat muncul pada kondisi ini yaitu glaukoma neovaskular sekunder dan edema makular.^{20,21}

Oklusi arteri retina sentral memiliki tanda khas yaitu adanya penurunan penglihatan yang mendadak, unilateral, tidak disertai nyeri, dan disertai gangguan lapang pandang. Tanda klinis yang dapat terlihat adalah *diffuse retinal whitening*, *foveal cherry red spot*, *segmental blood flow*.^{20,21}

IV. Simpulan

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Komplikasi penyakit ini dapat berupa komplikasi akut seperti

ketoasidosis diabetikum, koma hiperglikemik-hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia; serta komplikasi kronis yang berupa makroangiopati contohnya penyakit kardiovaskular dan mikroangiopati seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Komplikasi mikroangiopati yang dapat terjadi pada mata diantaranya keratopati diabetik, mata kering, katarak diabetikum, glaukoma sekunder, dan retinopati diabetik. Komplikasi-komplikasi tersebut dapat dicegah dengan melakukan pengelolaan yang tepat, pengawasan kadar glukosa darah yang ketat, serta pemeriksaan masing-masing organ target secara rutin.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland; 2014. Diambil dari: <http://www.who.int/diabetes/global-report>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2009. Diambil dari: www.depkes.go.id
3. Global prevalence of diabetes. Am Diabetes Assoc. 24 Januari 2004;hal 1047–53.
4. American Academy of Ophthalmology, editor. Basic Clinical Science Course : Update on General Medicine. American Academy of Ophthalmology; 2014. hal 189-194. (Section 1; Chapter 9 Endocrine Disorders).
5. Perkeni. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Perkeni; 2015. hal 4-28.
6. Forrester JV. The Eye : Basic Science in Practice. Edisi ke-4. Elsevier; 2016. hal 189-94.
7. Guyton AC, Hall JE. Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus dalam: Textbook of Medical Physiology. Edisi ke-11. Pennsylvania: Elsevier; 2011. hal. 963–75.
8. Powers AC. Jameson L, editor Diabetes Mellitus dalam : Harrison's Endocrinology. Edisi ke-2. McGraw-Hill; 2010. hal. 271–7, 283–5
9. Steele C, Steele D, Waine C. Diabetes and The Eye. Edisi ke-1. Elsevier; 2008. hal 19-49, 60-70, 73-92, 170-9
10. Levin LA, Albert DM. Ocular Disease : Mechanisms and Management. Saunders/Elsevier; 2010. hal 243-9, 505-26
11. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular Complications of Diabetes Melitus. World J Diabetes. 15 Februari 2015;1(1):hal 92–101
12. Vojtkova J, Ciljakova M, Banovcin P. Diabetic Microangiopathy – Etiopathogenesis, New Possibilities in Diagnostics and Management. Dalam: Cristofaro RD, editor. Microangiopathy. Intech; 2012. hal. 37–43. Diambil dari : <http://www.intechopen.com/books/microangiopathy/diabeticmicroangiopathy-etio-pathogenesis-new-possibilities-in-diagnostics-and-management>

13. Jeganathan VS, Wang JJ, Wong TY. Ocular Associations of Diabetes Other Than Diabetic Retinopathy. *Am Diabetes Assoc.* 2008; hal 1905–9.
14. Bartow RM. Endocrine Disease and the Cornea. Dalam: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editor. *Cornea : Fundamentals, Diagnosis and Management.* edisi ke-2. Philadelphia: Elsevier; 2005. hal. 741–2.
15. Srinivasan S, Shehadeh-Mashor R, Slomovic AR. Corneal Manifestations of Metabolic Diseases. Dalam: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editor. *Cornea : Fundamentals, Diagnosis and Management.* edisi ke-2. Philadelphia: Elsevier; 2005. hal. 666–7.
16. Nassiri N, Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry Eye. Dalam: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editor. *Cornea : Fundamentals, Diagnosis and Management.* ke-2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. hal. 429–33.
17. American Academy of Ophthalmology. Angle-closure Glaucoma. In: *Basic Clinical Science Course : Glaucoma.* San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. hal. 124–7.
18. American Academy of Ophthalmology, editor. Biochemistry and Physiology. Dalam: *Basic Clinical Science Course : Lens and Cataract.* San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. hal. 13–8.
19. Schell J, Boulton ME. Basic Science of The Lens. Dalam: Yanoff M, Duker JS, editor. *Ophthalmology.* Edisi ke-4. Elsevier; 2013. hal. e1–9.
20. American Academy of Ophthalmology, editor. Retinal Vascular Disease : Diabetic Retinopathy. Dalam: *Basic Clinical Science and Course : Retina and Vitreous.* San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. hal. 89–105.
21. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic Retinopathy : Genetics and Etiologic Mechanisms. Dalam : Ryan SJ, Editor. *Retina.* Edisi ke-5. Elsevier;
22. Preferred Practice Pattern Gidelines Diabetic Retinopathy. Edisi ke-2. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2008. hal. 3-9. Diambil dari: www.aao.org/ppp
23. Lang GE, Lang GK. Retina. In: *Ophthalmology A Pocket Textbook Atlas.* Edisi ke-2. Germany: Thieme; 2007. hal. 323–7.