

## BAB II

### Tinjauan Pustaka

#### A. Tinjauan Pustaka

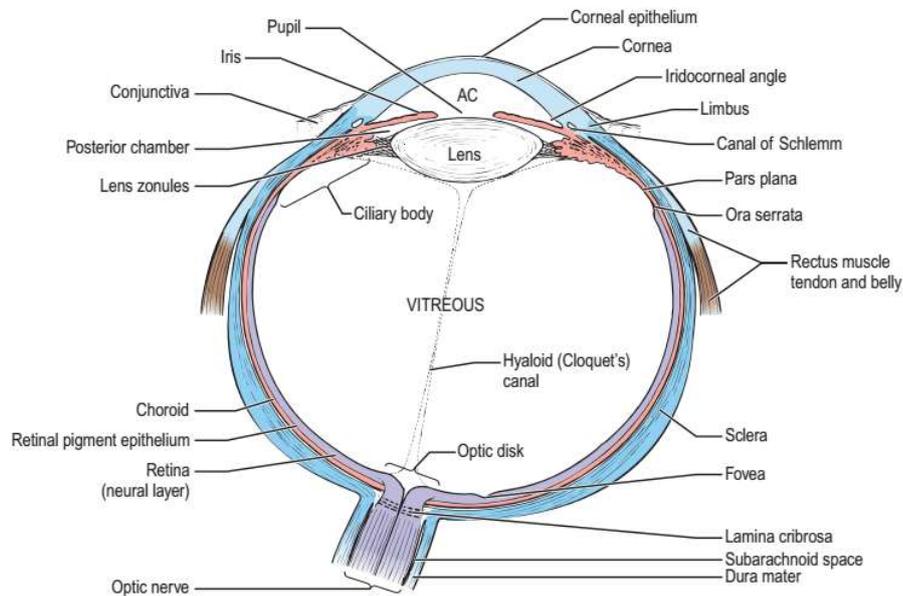
##### 1. Mata

###### a. Pengertian

Mata adalah salah satu indera manusia yang sangat penting. Mata digunakan untuk melihat, sebuah fungsi yang sangat krusial dalam usaha manusia untuk bertahan hidup. Mata adalah struktur kompleks yang tidak hanya sebagai fotoreseptor, tapi juga menciptakan citra visual yang detail.

###### b. Anatomi

Bola mata memiliki bentuk bulat dengan diameter 2,5 cm dan memiliki volume sekitar 6,5 mL (Forrester *et al.*, 2016). Dari total keseluruhan permukaan mata, hanya satu per enam bagian anterior mata saja yang terlihat dari luar, sebagian lainnya terlindungi oleh *cavum orbita*. Secara anatomis, bola mata tersusun dari 3 lapisan, yaitu *tunica fibrosa*, *tunica vaskularis*, dan retina (*tunica interna*).



**Gambar 1 Diagram skematis mata manusia pada potongan horizontal. Warna biru muda menunjukkan tunica fibrosa, warna merah menunjukkan tunica vaskularis, dan warna ungu menunjukkan retina atau tunica interna (Forrester *et al.*, 2016)**

### 1) Tunica Fibrosa

Tunica fibrosa merupakan lapisan bola mata paling luar dan terdiri dari dua bagian, bagian anterior yang disebut kornea dan bagian posterior yang disebut sklera.

Kornea adalah lapisan pembungkus transparan yang membungkus iris dan bentuknya yang melengkung membantu memfokuskan cahaya yang masuk menuju retina. Kornea terdiri dari 3 lapisan, yaitu lapisan luar, tengah dan dalam. Lapisan luar terdiri dari epitel pipih berlapis dan mendapatkan oksigen dari udara langsung. Lapisan tengah kornea terdiri dari serabut kolagen dan fibroblas, dan lapisan dalam kornea terdiri dari epitel pipih selapis.

Sklera merupakan bagian putih dari mata dan merupakan lapisan tebal yang tersusun dari serabut kolagen dan fibroblas.

Sklera melapisi seluruh bagian bola mata, kecuali bagian yang terdapat kornea. Sklera berguna untuk memberikan bentuk pada bola mata, melindungi bagian dalam mata, dan sebagai tempat perlekatan otot-otot mata (Moore *et al.*, 2014).

## 2) Tunica Vaskularis

Tunica vaskularis atau *uvea* adalah lapisan tengah dari bola mata yang tersusun dari 3 bagian, yaitu *choroid*, badan siliaris, dan iris.

*Choroid* adalah bagian dari tunica vaskularis yang kaya akan vaskularisasi. Vaskularisasi ini akan menyediakan nutrisi bagi permukaan posterior retina. Choroid juga mengandung sel melanin yang dapat memproduksi pigmen melanin. Melanin membuat permukaan choroid menjadi terlihat cokelat kehitaman dan berguna untuk menyerap cahaya sehingga tidak terjadi pantulan sinar di dalam mata dan kita dapat melihat dengan tajam dan jelas.

Pada bagian anterior, choroid berubah menjadi *corpus ciliare*. Corpus ciliare memiliki sifat muskular dan vaskular, posisinya menghubungkan choroid dan sirkumferensia iris. Corpus ciliare menjadi tempat perlekatan untuk lensa. Otot-otot corpus ciliare dapat berkontraksi dan berelaksasi untuk mengatur ketebalan lensa, sehingga lensa bisa diatur fokusnya.

Iris, terletak pada anterior lensa, merupakan bagian yang berwarna pada bola mata dan bertugas sebagai diafragma yang bisa

melebarkan dan menyempitkan bagian *apertura* atau lubang di tengahnya yang disebut pupil. Iris berfungsi untuk mengatur jumlah cahaya yang masuk ke bola mata melalui pupil. Ukuran pupil diatur oleh dua otot involunter pada iris, yaitu *sphincter pupillae* yang secara parasimpatis menutup pupil, dan *dilator pupillae* yang secara simpatis membuka pupil (Moore *et al.*, 2014).

### 3) Retina (Tunica Interna)

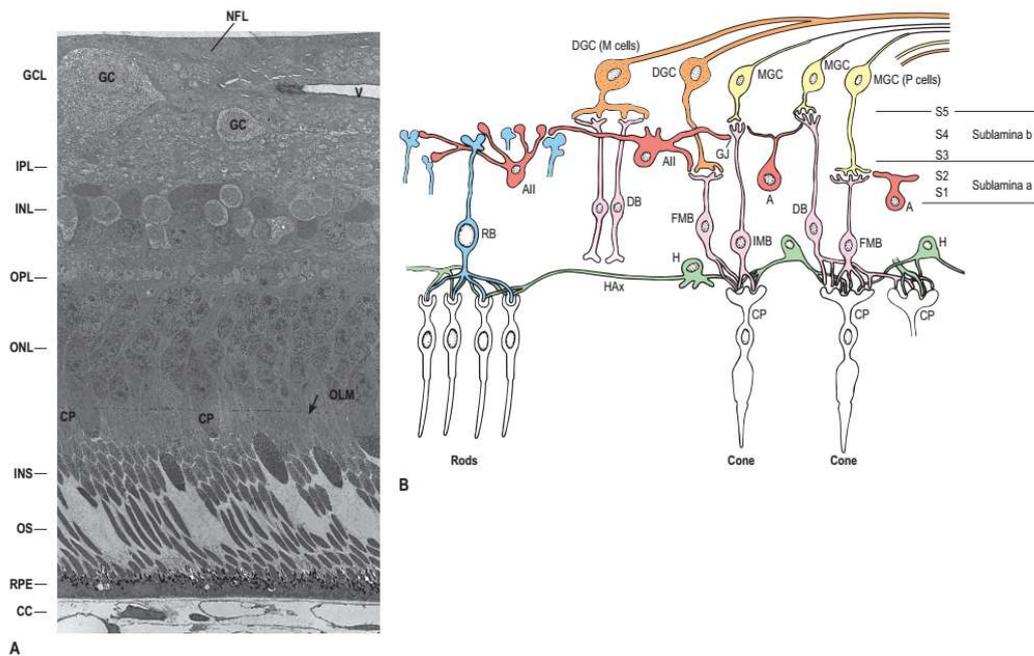
Retina terletak di lapisan paling dalam pada bola mata dan menyusun tiga perempat bagian posterior dari bola mata. Lapisan retina dapat diamati dengan *oftalmoskop* untuk melihat vaskularisasi dan saraf kranial (II) optik, sehingga perubahan-perubahan patologis yang terjadi saat hipertensi atau diabetes melitus dapat diamati.

Retina terdiri dari lapisan berpigmen dan lapisan neural. Lapisan berpigmen adalah lapisan sel epitel yang mengandung melanin. Melanin ini berfungsi untuk memperkuat fungsi choroid dalam menyerap cahaya sehingga persebaran cahaya di dalam bola mata dapat direduksi.

Lapisan neural adalah lapisan yang berguna untuk memproses data visual sebelum dikirimkan ke akson saraf optik. Lapisan neural terdiri dari 3 lapisan utama dan 2 lapisan yang memisahkan 3 lapisan utama. Lapisan utama ini terdiri dari lapisan fotoreseptor, lapisan sel bipolar, dan lapisan sel ganglion, dengan lapisan pemisah sinaptik luar dan sinaptik dalam. Pada lapisan sel

bipolar terdapat sel-sel *amacrine* dan sel-sel horizontal. Sel-sel ini berfungsi untuk memodifikasi sinyal yang dikirimkan dari lapisan fotoreseptor ke lapisan sel ganglion.

Lapisan fotoreseptor adalah lapisan yang terdiri dari sel-sel fotoreseptor yang berfungsi untuk menerima dan memulai proses konversi sinar cahaya menjadi impuls saraf. Pada lapisan fotoreseptor mata manusia terdapat dua jenis sel fotoreseptor, yaitu sel batang dan sel kerucut. Sel batang berfungsi untuk menerima cahaya yang lemah dan tidak membentuk warna. Sel batang ini membuat kita bisa melihat di kondisi minim cahaya dan kita hanya bisa melihat warna hitam, putih, dan abu-abu.



**Gambar 2 (A)** Mikrograf transmisi elektron dengan perbesaran lemah pada mata primata yang menunjukkan susunan lapisan pada retina: CC, choriocapillaris; RPE, epitel pigmen retina; OS, segmen luar; INS, segmen dalam; ONL, lapisan inti luar; OPL, lapisan plexiformis luar; INL, lapisan inti dalam; IPL, lapisan plexiformis dalam; GCL, lapisan sel ganglion; GC, sel ganglion; NFL, lapisan serabut saraf; V, vaskular retina; OLM, membran limitan externa; CP, pedunkulus sel kerucut. **(B)** Diagram skematis yang menunjukkan susunan dan hubungan antara masing-masing sel utama di retina: RB, sel bipolar batang; CP, pedunkulus sel kerucut; H, sel horizontal; HAx, akson sel horizontal; A, sel amakrin kerucut; All, sel amakrin batang; IMB, invaginating midget bipolar cell; FMB, flat midget bipolar cell; DB, diffuse bipolar cell; MGC, midget ganglion cell; DGC, diffuse ganglion cell; GJ, gap junction (Forrester *et al.*, 2016).

Pada kondisi dengan cahaya yang kuat, sel kerucut akan terstimulasi dan dapat mendapat membentuk pencitraan warna. Pada retina manusia terdapat 3 jenis sel kerucut, yaitu sel kerucut biru yang sensitif warna biru, sel kerucut hijau yang sensitif warna hijau, dan sel kerucut merah yang sensitif warna merah. Manusia dapat melihat warna sebagai hasil kombinasi dari tiga jenis sel kerucut ini.

Dari sel-sel fotoreseptor, impuls yang berisi informasi tentang cahaya akan dilanjutkan ke lapisan sel bipolar dan kemudian

dilanjutkan melalui lapisan sinaptik dalam ke sel ganglion. Akson dari sel ganglion ini akan menuju ke *discus opticus* dan keluar dari bola mata sebagai saraf kranial (II) optikus. *Diskus opticus* ini sering disebut juga sebagai bintik buta, karena tidak adanya sel batang dan sel kerucut di daerah ini sehingga bayangan yang jatuh di bintik buta ini tidak dapat terlihat oleh kita.

*Macula lutea* atau bintik kuning adalah titik paling tengah dan paling posterior dari bola mata, sehingga titik fokus penglihatan akan jatuh di titik ini. Bagian paling tengah dari bintik kuning disebut *fovea centralis*. Bintik kuning terdiri hanya oleh sel-sel kerucut. Selain itu, tidak adanya sel batang, lapisan sel bipolar dan sel ganglion yang bertugas untuk mereduksi cahaya tidak ada di sini untuk mengganggu penerimaan cahaya oleh sel kerucut dan hanya berada di perifer *fovea centralis*. Hal ini menyebabkan bayangan yang jatuh di *fovea centralis* memiliki ketajaman paling tinggi dibanding daerah retina lainnya. Meski sel batang tidak ada di daerah *fovea centralis*, sel batang lebih banyak tersebar di daerah perifer dari retina, sehingga penglihatan pada cahaya yang minim akan lebih baik jika tidak langsung menatapnya atau hanya menggunakan ekor mata (Moore *et al.*, 2014).

#### 4) Lensa

Lensa adalah komponen dari bola mata yang bertugas untuk mengubah indeks refraksi dari cahaya yang masuk ke dalam bola

mata agar bayangan dapat fokus di retina. Lensa terletak di posterior iris dan pupil. Di dalam lensa terdapat protein yang disebut sebagai kristalin dan tersusun seperti lapisan bawang. Lensa diselubungi oleh kapsul dan diikat oleh badan siliaris. Lensa dapat menebal maupun menipis dengan bantuan dari otot-otot badan siliaris agar bayangan dapat fokus di retina (Moore *et al.*, 2014).

#### 5) Bagian Dalam Bola Mata

Lensa membagi ruangan di dalam bola mata menjadi 2 bagian, bagian anterior dan bagian posterior. Bagian anterior terdiri dari bilik mata depan dan bilik mata belakang, yang keduanya dipisahkan oleh iris. Bagian anterior yang terletak di depan lensa ini berisi cairan bernama *aqueous humour* yang transparan. Aqueous humour ini secara terus menerus terfiltrasi dari kapiler darah lewat processus ciliaris pada badan ciliaris dan masuk ke dalam bilik mata belakang. Aqueous humour kemudian akan mengalir menuju bilik mata depan melewati pupil dan akan diserap kembali melalui kanal Schlemm yang kemudian masuk kembali ke darah.

Bagian posterior dari bola mata berisi cairan yang disebut sebagai *vitreous humour*, yang terletak di antara lensa dan retina. *Vitreous humour* adalah cairan seperti jeli yang tidak berwarna dan transparan, dan mengandung terutama air dengan serabut kolagen dan asam hyaluronat tercampur di dalamnya. Selain mengandung air, serabut kolagen, dan asam hyaluronat, *vitreous humour* juga

mengandung sel fagosit yang berguna untuk memakan kotoran-kotoran yang mungkin ada di dalam *vitreous humour*, sehingga cairan ini bisa tetap jernih. *Vitreous humour* mengisi empat perlima bagian dari bola mata dan berguna untuk menjaga bentuk bola mata dan mempertahankan posisi retina agar tidak lepas dari perlekatannya dengan choroid (Moore *et al.*, 2014).

## 2. Diabetes Melitus

### a. Pengertian

Diabetes melitus adalah kumpulan gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia. Hiperglikemia adalah kondisi kadar gula yang berlebihan dalam darah. Kondisi ini diakibatkan karena adanya gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya. Insulin berguna untuk mengatur keseimbangan gula darah dalam tubuh dengan cara membantu memasukkan gula di darah ke dalam sel (World Health Organization, 2016). Bila gula tidak dapat masuk dalam sel, sel-sel akan mati karena kelaparan. Hal ini yang dapat mengakibatkan komplikasi kronis, berupa gangguan makro vaskular, gangguan mikro vaskular, maupun gangguan neuropati (DiPiro *et al.*, 2014).

### b. Diagnosis

Pada kondisi normal, kadar gula darah dipertahankan oleh tubuh dalam rentang 70 sampai 120 mg/dL. Bila lebih dari 120 mg/dL maka disebut hiperglikemia dan bila kurang dari 70 mg/dL disebut

hipoglikemia. Untuk mendiagnosis diabetes melitus, American Diabetes Melitus dan World Health Organization telah menetapkan kriteria-kriteria berikut:

- 1) Kadar gula darah puasa lebih dari atau sama dengan 126 mg/dL.
- 2) Kadar gula darah sewaktu lebih dari atau sama dengan 200 mg/dL pada pasien dengan gejala hiperglikemia klasik.
- 3) Kadar gula darah 2 jam *post-prandial* setelah tes toleransi glukosa oral dengan dosis 75 gram lebih dari atau sama dengan 200 mg/dL.
- 4) Kadar HbA1c lebih dari atau sama dengan 6,5%.

Semua kriteria di atas, kecuali kriteria gula darah sewaktu pada pasien dengan gejala hiperglikemia klasik, perlu dilakukan pemeriksaan berulang dan dikonfirmasi di hari yang terpisah sebelum ditetapkan diagnosis diabetes melitus. Hal ini disebabkan karena diperlukan hiperglikemia yang persisten untuk diagnosis diabetes melitus, artinya kriteria-kriteria di atas selain yang kedua harus ada di setiap hasil pemeriksaan di hari yang berbeda (Kumar *et al.*, 2009).

#### c. Klasifikasi dan Patogenesis

Menurut International Diabetes Federation, diabetes melitus dibedakan menjadi tiga tipe utama, yaitu:

##### 1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 adalah kelainan akibat penyakit autoimun kronis yang menghancurkan sel beta-pankreas yang berfungsi untuk menghasilkan insulin (Melmed *et al.*, 2016). Kelainan ini

ditandai dengan produksi insulin yang sangat sedikit atau tidak ada produksi sama sekali. Penderita diabetes melitus tipe 1 ini membutuhkan pemberian insulin setiap hari secara rutin untuk mengatur kadar glukosa di dalam darah, karena apabila tidak diberikan insulin, mereka tidak dapat bertahan hidup (International Diabetes Federation, 2015; World Health Organization, 2016), oleh karena itu diabetes melitus tipe 1 juga dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*.

Kerusakan sel beta pankreas pada diabetes melitus tipe 1 diakibatkan oleh sel imun efektor bereaksi terhadap antigen sel beta endogen. Hal ini diakibatkan oleh kegagalan sel T spesifik dalam mengenali dan toleransi terhadap antigen sel-sel pulau *langerhans*. Kegagalan pengenalan dan toleransi ini bisa terjadi akibat kombinasi antara delesi atau penghapusan kromosom yang tidak benar saat pengkloning-an sel T reaktif di timus serta kelainan fungsi sel T regulator atau resistensi sel T efektor terhadap tekanan dari sel regulator. Kombinasi ini tidak hanya menyebabkan sel T autoreaktif bertahan tapi juga menjadi responsif terhadap antigen tubuh (Kumar *et al.*, 2009).

## 2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan problem kesehatan terbesar yang sedang dihadapi manusia, mendominasi dengan estimasi 90% dari seluruh penderita diabetes melitus di dunia.

Rentang onset usia diabetes melitus tipe 2 sangat lebar, semua kelompok usia dapat menderita diabetes melitus tipe 2.

Penyebab dari diabetes melitus tipe 2 ini lebih kompleks daripada diabetes melitus tipe 1 dan melibatkan faktor genetik dan lingkungan. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 dari tahun ke tahun semakin meningkat, hal ini disebabkan karena kurangnya kontrol terhadap masukan kalori yang berlebihan dan gaya hidup sedenter. Gejala klinis yang muncul pada pasien diabetes melitus tipe 2 sangat beragam, dengan rentang onset usia yang sangat lebar, keparahan hiperglikemia, dan derajat obesitas (Melmed *et al.*, 2016).

Diabetes melitus tipe 2 bisa terjadi akibat banyak faktor, seperti faktor genetik, faktor lingkungan, kelainan metabolik, resistensi insulin, dan disfungsi sel beta pankreas. Faktor genetik dibuktikan dengan angka kejadian diabetes melitus tipe 2 sebesar 90% pada kembar monozigot, dan pada keluarga dengan riwayat diabetes, angka kejadiannya 10 kali lebih besar daripada keluarga yang tidak ada riwayat diabetes melitus.

Faktor lingkungan yang sangat berpengaruh terhadap terjadinya diabetes melitus tipe 2 adalah obesitas. Lebih dari 80% penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami obesitas, dan angka insidensi diabetes proporsional dengan angka obesitas. Obesitas berpengaruh terhadap kelainan metabolik dan resistensi insulin,

karena dengan mengurangi berat badan, bisa mengurangi tingkat resistensi insulin dan meningkatkan toleransi glukosa.

Kelainan metabolik pada diabetes melitus tipe 2 memiliki karakter sebagai berikut:

- a) Turunnya respon insulin pada jaringan tepi, terutama di otot skeletal, jaringan lemak, dan hepar.
- b) Sekresi insulin yang tidak adekuat pada saat terjadi resistensi insulin dan hiperglikemia (disfungsi sel beta pankreas).

Resistensi insulin terjadi saat jaringan tidak mampu memberikan respon pada insulin secara normal, hal ini berakibat pada:

- a) Kegagalan inhibisi pembentukan glukosa (glukoneogenesis) di hepar yang berakibat tingginya gula darah puasa.
- b) Kegagalan penyerapan glukosa dan sintesis glikogen di otot skeletal yang berakibat pada tingginya gula darah *post-prandial*.
- c) Kegagalan inhibisi lipoprotein protease yang memecah lemak menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid*). Hal ini meningkatkan resistensi insulin.

Pada awal diabetes melitus tipe 2, sel beta pankreas meningkatkan kapasitas produksinya untuk melawan resistensi insulin dan mempertahankan kondisi normal gula darah. Akan tetapi pada fase selanjutnya, lambat laun kapasitas produksi insulin akan

menurun karena tidak mampu lagi untuk beradaptasi terhadap peningkatan kebutuhan insulin (Kumar *et al.*, 2009).

### 3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah kondisi intoleransi glukosa yang terjadi pada masa kehamilan. Diabetes melitus gestasional terjadi pada lebih kurang 7% kehamilan. Diabetes melitus gestasional sering terjadi pada (Grossman and Mattson Porth, 2014):

- a) Wanita dengan riwayat keluarga diabetes melitus.
- b) Wanita dengan riwayat kelahiran mati atau aborsi spontan.
- c) Wanita yang melahirkan dengan anomali fetus saat kehamilan.
- d) Wanita dengan bayi besar atau berat badan lahir tinggi.
- e) Wanita dengan obesitas.
- f) Wanita dengan umur kehamilan tua.
- g) Wanita dengan kehamilan sebanyak 5 atau lebih.

Diabetes melitus gestasional ini perlu dibedakan dengan diabetes melitus pada kehamilan. Pada diabetes melitus gestasional, kadar gula darah hanya naik sedikit saja, sedangkan pada diabetes melitus pada kehamilan, kenaikan kadar gula darah cukup signifikan, dengan perbandingan sebagai berikut:

**Tabel 1 Perbandingan kriteria kadar gula darah pada diabetes melitus gestasional dan diabetes melitus pada kehamilan (International Diabetes Federation, 2015)**

<b>Kriteria</b>	<b>Diabetes Melitus Gestasional</b>	<b>Diabetes Melitus pada Kehamilan</b>
Kadar gula darah puasa	92 – 125 mg/dL	126 mg/dL
Kadar gula darah 1 jam setelah glukosa oral 75 gram	180 mg/dL	-
Kadar gula darah 2 jam setelah glukosa oral 75 gram	153 – 199 mg/dL	200 mg/dL
Kadar gula darah sewaktu dengan gejala hiperglikemia	-	200 mg/dL

Gejala hiperglikemia pada diabetes melitus gestasional biasanya sulit dibedakan dengan gejala kehamilan normal, tapi bisa dilihat dari peningkatan rasa haus dan frekuensi berkemih. Skrining dapat dilakukan pada wanita dengan faktor risiko diabetes melitus gestasional pada awal kehamilan dan dilakukan pada usia kehamilan 24 sampai 28 minggu pada semua wanita hamil.

Wanita dengan diabetes melitus gestasional dapat mengontrol kadar gula darah mereka selama kehamilan dengan cara diet yang sehat, olahraga ringan, dan pemantauan gula darah. Diabetes melitus gestasional sembuh secara normal setelah kelahiran, akan tetapi pada wanita yang pernah menderita diabetes melitus gestasional dapat menderita penyakit yang sama pada kehamilan berikutnya dan menjadi diabetes melitus tipe 2 pada sisa hidupnya (International Diabetes Federation, 2015).

#### d. Komplikasi

##### 1) Komplikasi akut

Terdapat 3 macam komplikasi akut utama akibat dari diabetes melitus, yaitu:

##### a) Ketoasidosis Diabetika

Ketoasidosis diabetika sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1, karena minim atau tidak adanya insulin menyebabkan perpindahan asam lemak dari jaringan lemak akibat dari aktivitas sel lipase lemak yang membongkar trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol.

Naiknya kadar asam lemak dalam sirkulasi darah menyebabkan hepar memproduksi badan keton (Grossman & Mattson Porth, 2014). Badan keton merupakan salah satu sumber energi tubuh yang digunakan di jaringan otot dan ginjal, serta otak akan mengoksidasi badan keton dalam kondisi kelaparan (puasa selama 3 – 5 hari). Meski badan keton berguna dalam tubuh, terlalu banyak badan keton akan menyebabkan asidosis metabolik yang bila tidak dirawat segera dan efektif, dapat menyebabkan koma dan kematian (Lieberman & Swanson, 2014).

##### b) Sindrom Hiperosmolar Hiperglikemik

*Hyperosmolar Hyperglycemic State* atau Sindrom Hiperosmolar Hiperglikemik adalah suatu status yang terjadi

pada pasien diabetes melitus dengan ciri hiperglikemia dengan gula darah lebih dari 600 mg/dL, hiperosmolar plasma dengan osmolaritas plasma lebih dari 320 mOsm/L dengan dehidrasi, tidak adanya ketoasidosis, serta fungsi sensoris mulai terganggu atau berkurang. Status hiperosmolar hiperglikemik sering terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Status hiperosmolar hiperglikemik ini terjadi akibat dari defisiensi insulin parsial atau relatif yang menurunkan penggunaan glukosa, yang pada saat bersamaan menginduksi hiperglukagonemia dan meningkatkan sekresi glukosa pada hepar. Naiknya kadar glukosa dalam darah menyebabkan osmolaritas darah naik juga, sehingga vaskular akan menarik air dari jaringan sekitarnya sehingga menyebabkan dehidrasi (Grossman & Mattson Porth, 2014).

c) Hipoglikemia

Hipoglikemia secara umum didefinisikan sebagai gangguan kognitif dengan konsentrasi glukosa darah kurang dari 60 mg/dL (Grossman & Mattson Porth, 2014). Hipoglikemia terjadi saat glukosa yang keluar dari sirkulasi darah melebihi glukosa yang masuk ke dalam sirkulasi darah. Hipoglikemia pada penderita diabetes melitus bukanlah efek langsung dari diabetes melitus, melainkan akibat dari pengobatan diabetes melitus.

Pengobatan diabetes melitus menggunakan insulin membuat kadar glukosa dalam darah turun. Akan tetapi bila berlebihan, insulin dapat menyebabkan kadar gula darah turun hingga kondisi hipoglikemia. Hipoglikemia pada diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan fisik dan psikososial serta menyebabkan gangguan pertahanan gula darah terhadap kondisi hipoglikemia berikutnya.

Hipoglikemia sering menyebabkan kegagalan fungsi otak yang bisa dengan cepat dipulihkan dengan menaikkan kadar glukosa plasma. Hipoglikemia juga dapat menyebabkan kematian mendadak yang diakibatkan oleh aritmia jantung, atau bila hipoglikemianya berkepanjangan akibat dari disfungsi otak permanen atau kematian otak (Melmed *et al.*, 2016).

## 2) Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis diabetes melitus terdiri dari komplikasi makro vaskular dan mikro vaskular.

### a) Makro Vaskular

Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi makrovaskular seperti infark miokard, insufisiensi vaskular renal, dan gangguan-gangguan vaskular otak. Penderita diabetes melitus memiliki risiko terkena penyakit jantung koroner 2 – 4 kali lebih besar daripada orang sehat. Selain itu, penderita diabetes melitus memiliki risiko meninggal akibat komplikasi

jantung empat kali lebih besar daripada orang tanpa diabetes melitus (Kumar *et al.*, 2009).

b) Mikro Vaskular

Komplikasi mikro vaskular dari diabetes melitus terdiri dari nefropati diabetika, retinopati diabetika, dan neuropati diabetika. Nefropati diabetika merupakan faktor terbesar penyebab morbiditas dan mortalitas pada penderita diabetes melitus. Penyakit ini menyebabkan fungsi ginjal menurun sehingga kontrol terhadap hipertensi menjadi buruk dan risiko komplikasi pada jantung ikut meningkat. Nefropati diabetika juga dapat menyebabkan turunnya eritropoietin, hormon yang digunakan untuk proses pendewasaan sel darah merah. Hal ini akan dibahas lebih lanjut pada bagian lain di bab ini.

Retinopati diabetika merupakan faktor penyebab kehilangan penglihatan terbesar pada penderita diabetes melitus. Retinopati diabetika memiliki ciri kelainan permeabilitas vaskular retina, pembentukan mikro aneurisma, pembentukan vaskularisasi baru dan jaringan parut, dan lepasnya retina dari perlekatannya di choroid. Pembahasan lebih lanjut mengenai retinopati diabetika akan diberikan pada bagian lain di bab ini.

Neuropati diabetika adalah komplikasi diabetes melitus yang membuat saraf penderitanya tidak dapat menghantarkan impuls dengan baik. Penyakit ini dapat menyerang saraf somatik

maupun otonom. Bila neuropati diabetika menyerang saraf somatik, dapat terjadi kelainan fungsi sensoris dan motoris, terutama pada saraf perifer di kaki. Pada kaki penderita diabetes melitus dengan komplikasi neuropati diabetika, bila mendapat luka akan lama sekali penyembuhannya dan penderita tidak menyadari adanya luka di kakinya, sehingga terkadang telah muncul ulserasi dan gangrene. Pada neuropati diabetika otonom, dapat menyerang saraf simpatis dan parasimpatis, menyebabkan gangguan fungsi vasomotoris, turunya respon jantung, tidak mampu berkemih, dan disfungsi seksual (Grossman and Mattson Porth, 2014; Kumar *et al.*, 2009).

### 3. Retinopati Diabetika

#### a. Pengertian

Retinopati diabetika adalah penyakit mikro vaskular pada retina yang berkaitan dengan diabetes melitus, dan merupakan faktor utama kebutaan pada penderita diabetes melitus (Ghanchi *et al.*, 2013; National Eye Institute, 2015). Retinopati diabetika ditandai dengan kelainan permeabilitas vaskular retina, pembentukan mikro aneurisma, pembentukan pembuluh darah baru dan jaringan parut, dan lepasnya retina dari perlekatannya di choroid (Grossman and Mattson Porth, 2014).

## b. Patogenesis

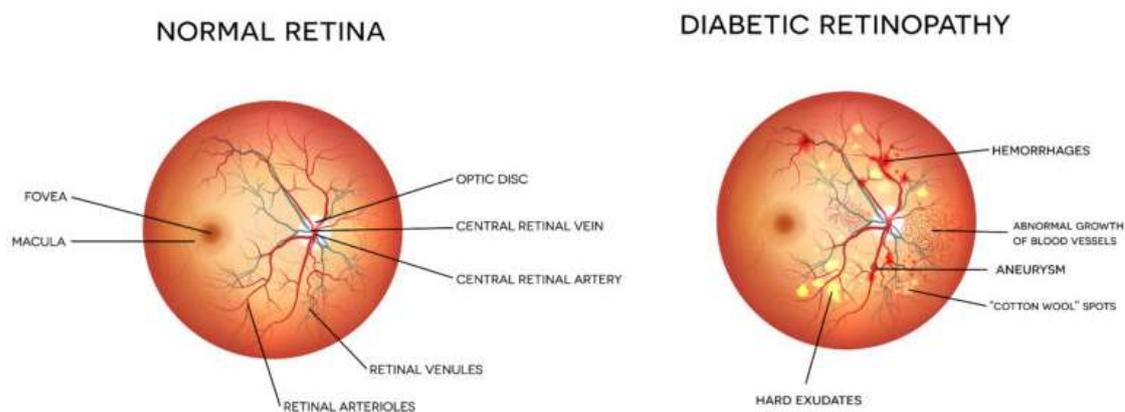
Proses terjadinya retinopati diabetika selalu diawali oleh terjadinya hiperglikemia. Hiperglikemia yang kronis dapat memicu proses patologis berkembangnya retinopati diabetika melewati tiga macam jalur. Pada jalur pertama, hiperglikemia memicu pembentukan zat-zat yang dapat merusak perisit dan endotel pembuluh darah yang dinamakan *reactive oxygen intermediates* (ROIs) dan *advanced glycation endproducts* (AGEs). ROIs dan AGEs juga dapat merangsang pelepasan faktor yang dapat membuat vaskular menjadi aktif dan memperparah kerusakan yang telah terjadi di vaskular seperti *nitric oxide* (NO), prostasiklin, *insulin-like growth factor* (IGF-1), dan endotelin.

Pada jalur kedua, hiperglikemia kronik melibatkan aktivasi jalur poliol. Jalur poliol ini akan menyebabkan peningkatan glikosilasi dan ekspresi aldose reduktase yang akan mengakibatkan terjadinya akumulasi sorbitol. Glikosilasi dan akumulasi sorbitol menyebabkan kerusakan sel endotel pada pembuluh kapiler retina karena sorbitol kurang permeabel terhadap membran sel sehingga meningkatkan osmolaritas sel endotel, membuat volume sel meningkat dan menurunkan serapan oksigen (Mathebula, 2015).

Pada jalur ketiga, hiperglikemia membuat transduksi sinyal intrasel protein kinase C (PKC) menjadi aktif pada jalur ketiga. Setelah PKC menjadi aktif, PKC mengaktifkan beberapa faktor pertumbuhan,

termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang nantinya akan menstimulasi ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). ICAM-1 memicu terjadinya ikatan antara leukosit dan endotel pembuluh darah, yang menyebabkan kerusakan sawar darah retina, trombosis, dan oklusi pembuluh kapiler retina, sehingga terjadi kebocoran plasma serum dan macular edema.

Ketiga jalur di atas dapat menyebabkan gangguan sirkulasi, hipoksia, dan inflamasi pada retina. Hipoksia menyebabkan faktor angiogenik terstimulasi berlebihan sehingga terjadi pembentukan pembuluh darah baru dengan membran basalis yang lebih lemah, gap junction antarsel endotel yang buruk, dan jumlah perisit yang rendah. (Hendrick *et al.*, 2015; Sitompul, 2011).



**Gambar 3 Mata normal dan mata penderita retinopati diabetika**

### c. Klasifikasi

Retinopati diabetika secara garis besar diklasifikasikan menjadi 2 kelompok, *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR).

**Tabel 2 Klasifikasi retinopati diabetika menurut Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)**

<b>Klasifikasi Retinopati Diabetes Melitus</b>	<b>Tanda pada Pemeriksaan Mata</b>
Derajat 1 – Tidak ada tanda retinopati diabetika	Tidak terdapat retinopati diabetika
Derajat 2 – Retinopati diabetika dengan gejala minimal	Hanya terdapat mikroaneurisma
Derajat 3 – Retinopati diabetika non proliferaatif ringan hingga sedang	Ditandai oleh mikroaneurisma dan satu atau lebih tanda: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Venous loops</i></li> <li>- Perdarahan</li> <li>- <i>Hard exudates</i></li> <li>- <i>Soft exudates</i></li> <li>- <i>Intraretinal microvascular abnormalities</i></li> <li>- <i>Venous beading</i></li> </ul>
Derajat 4 – Retinopati diabetika non proliferaatif berat	Ditandai oleh: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdarahan derajat sedang – berat</li> <li>- Mikroaneurisma</li> <li>- IRMA</li> </ul>
Derajat 5 – Retinopati diabetika proliferaatif	Neovaskularisasi dan perdarahan vitreous

1) *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR)

NPDR merupakan fase awal dari retinopati diabetika. NPDR ditandai dengan adanya mikroaneurisma, eksudasi, dan kelainan-kelainan vaskular lainnya pada retina (Hendrick *et al.*, 2015). Bila gula darah tidak dikontrol, NPDR dapat berlanjut menjadi PDR. Penurunan fungsi penglihatan dapat dipengaruhi oleh kenaikan permeabilitas sel endotel vaskular retina dan oklusi kapiler retina, yang menyebabkan terjadinya edema macula.

Macula lutea terletak di titik pusat anatomis mata manusia dan merupakan titik paling sensitif dalam penglihatan manusia. Bila pada daerah ini terjadi penebalan, dinamakan edema macula. Edema macula

dapat membahayakan kemampuan penglihatan manusia karena seperti yang telah dijelaskan pada bab ini mengenai retina, macula lutea, terutama pada fovea, menjadi titik paling sensitif untuk melihat karena minimnya lapisan-lapisan retina di sana, dan edema macula menyebabkan penebalan daerah ini (Ghanchi *et al.*, 2013; Schubert *et al.*, 2014)

## 2) *Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)*

PDR merupakan fase lanjut dari NPDR dan merupakan tingkat paling parah dari retinopati diabetika. PDR terjadi karena gula darah kurang terkontrol sehingga proliferasi retinopati diabetika tidak dapat dihambat. PDR ditandai dengan adanya neovaskularisasi atau pembentukan vaskularisasi baru. Vaskularisasi baru ini berkembang melalui tiga tahap:

1. Vasa baru yang halus dengan jaringan ikat menembus membran limitan interna.
2. Vasa baru kemudian bertambah ukurannya dengan bertambahnya pula jaringan ikat.
3. Vasa baru akan mengalami perkembangan yang mundur dan meninggalkan sisa-sisa jaringan fibrovaskular.

Kehilangan penglihatan berkaitan dengan perdarahan di vitreous dan lepasnya retina dari lapisan choroid. Retinopati diabetika yang berlanjut berkaitan dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Pasien diabetes melitus dengan PDR memiliki risiko yang tinggi untuk

terjadinya infark miokard, kerusakan cerebrovaskular, nefropati diabetika, amputasi akibat neuropati diabetika, dan kematian (Hendrick *et al.*, 2015; Schubert *et al.*, 2014).

#### 4. Hemoglobin

##### a) Hemoglobin Normal

Hemoglobin merupakan bagian dari sel darah merah dan bertugas untuk mengikat oksigen untuk bisa diedarkan ke seluruh bagian tubuh. Jika jumlah sel darah merah manusia turun, dengan sendirinya jumlah hemoglobin juga ikut turun, keadaan ini disebut dengan anemia. Nilai referensi hemoglobin untuk terjadinya anemia adalah sebagai berikut (McPherson and Pincus, 2016):

**Tabel 3** Tabel referensi hemoglobin untuk terjadinya anemia

Usia (tahun)	Kadar Hemoglobin (g/dL)
<b>Laki-laki dan Perempuan</b>	
1 – 2	11
3 – 5	11,2
6 – 11	11,8
<b>Perempuan</b>	
12 – 15	11,9
16 – 69	12
≥ 70	11,8
<b>Laki-laki</b>	
12 – 15	12,6
16 – 19	13,6
20 – 49	13,7
50 – 69	13,3
≥ 70	12,4

Pembentukan hemoglobin tidak lepas dari proses pembentukan sel darah merah. Sel darah merah dibentuk dari sel punca (*stem cell*) di

sumsum tulang. Sel punca ini kemudian akan berubah menjadi *progenitor cell* yang berturut-turut dari BFU-E menjadi CFU-E.

Perkembangan dari BFU-E menjadi CFU-E ini tidak lepas dari peranan eritropoietin. Eritropoietin merupakan hormon regulasi pembentukan sel darah merah atau eritrosit yang diproduksi di ginjal. Eritropoietin tidak disimpan didalam tubuh, diproduksi hanya saat digunakan, produksinya naik saat tubuh kekurangan oksigen sehingga pembentukan eritrosit meningkat. Perkembangan berikutnya menjadi eritroblas juga tidak lepas dari peranan eritropoietin. Sampai saat menjadi eritroblas, sel darah ini masih memiliki inti sel dan setelah menjadi eritroblas, inti sel darah mulai hilang. Pada saat ini juga, hemoglobin mulai terbentuk (Kaushansky *et al.*, 2016).

Hemoglobin terdiri dari dua komponen, yaitu heme dan globin. Heme dibentuk pada hampir seluruh sel di dalam tubuh, kecuali eritrosit dewasa, tapi utamanya dibentuk di prekursor eritroid. Suksinil-koA akan dikondensasi oleh glisin menjadi  $\alpha$ -amino  $\beta$  keto adipate. Proses kondensasi ini memerlukan piridoksal fosfat atau vitamin B6 dan berlangsung di mitokondria. Selanjutnya  $\alpha$ -amino  $\beta$  keto adipate akan didekarboksilasi menjadi asam  $\delta$ -aminolevulinic (ALA). Dua molekul asam  $\delta$ -aminolevulinic (ALA) akan berkondensasi menjadi monopyrrole porphobilinogen. Empat molekul porphobilinogen akan bereaksi menjadi uroporphyrinogen III dan I. Isomer tipe III akan diubah menjadi coproporphyrinogen III selanjutnya menjadi

protoporphyrinogen IX dan akhirnya menjadi protoporphyrin IX. Protoporphyrin IX akan dimasuki besi ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dengan bantuan enzim ferrochelatase, dan terbentuklah molekul heme.

Sintesis globin terjadi di sitoplasma normoblas dan retikulosit. Sintesis dimulai dengan pembentukan rantai polipeptida di ribosom. Penempatan asam amino akan diatur oleh sRNA dengan instruksi dari mRNA. Rantai polipeptida ini akan dilepas dari ribosom dan akan menekuk-nekuk secara tiga dimensi. Rantai polipeptida yang menekuk inilah yang dinamakan globin.

Pembentukan hemoglobin diregulasi oleh heme. Naiknya jumlah heme akan menghambat produksi heme dengan menghambat sintesis dan aktivitas ALA-sintase. Heme juga akan menginisiasi produksi globin pada titik awal rantai polipeptida dan mengatur interaksi ribosom dengan mRNA yang menginstruksi sRNA untuk menempatkan asam amino ke rantai polipeptida (McPherson and Pincus, 2016).

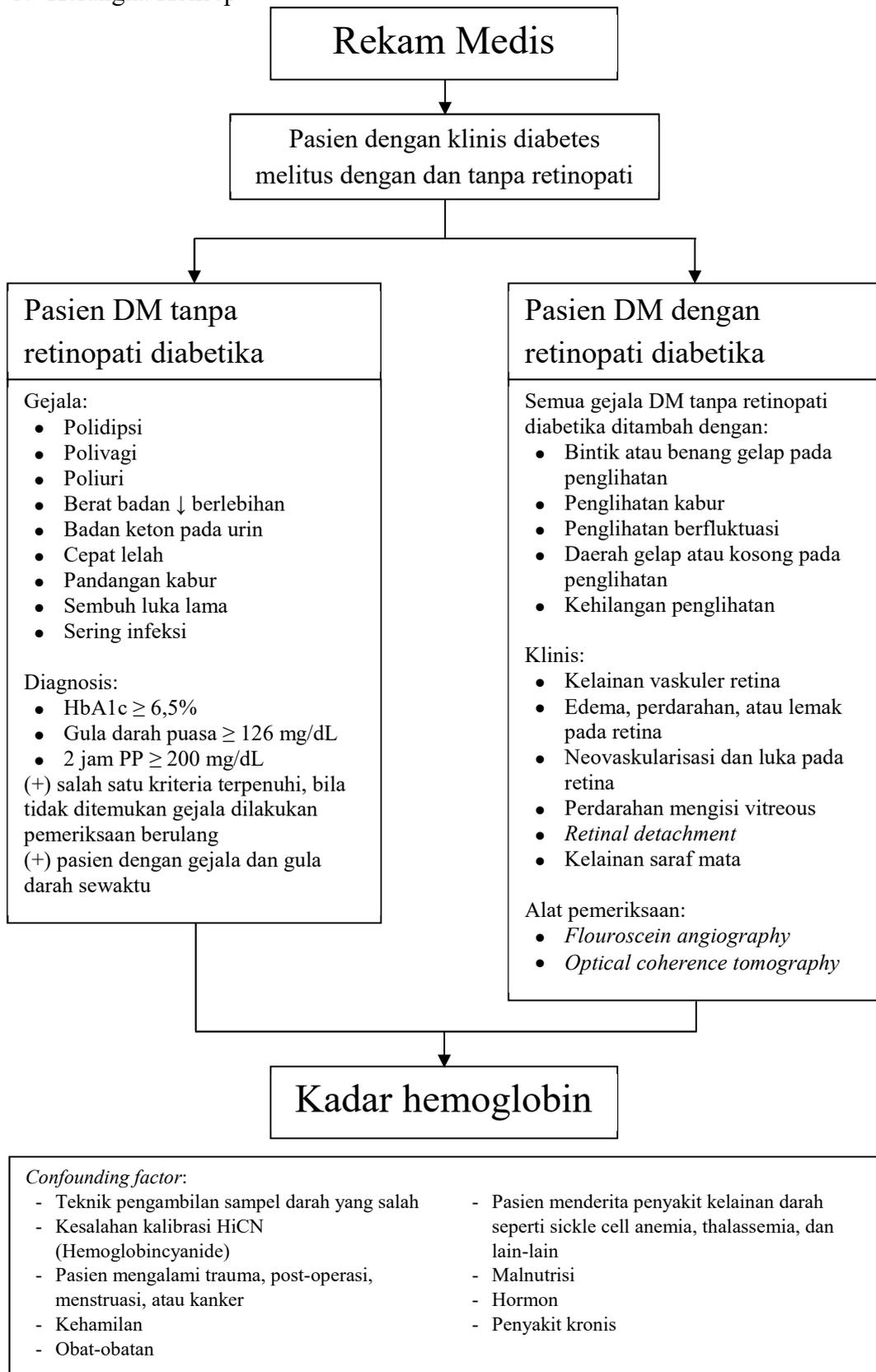
#### b) Hemoglobin pada Penderita Diabetes Melitus

Anemia pada penderita diabetes melitus dapat terjadi karena berbagai sebab. Kondisi hiperglikemia yang kronis pada penderita diabetes melitus dapat menyebabkan kelainan pada eritrosit, tekanan oksidatif, dan denervasi saraf simpatis pada ginjal akibat neuropati otonom. Faktor ini menyebabkan interstisial ginjal kekurangan suplai oksigen yang membuat produksi eritropoietin pada fibroblas peritubular tidak berjalan dengan baik. Gangguan pada produksi eritropoietin

menyebabkan proses pematangan eritrosit terganggu, sehingga eritrosit yang diproduksi menjadi menurun jumlahnya (Lan *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2009).



## C. Kerangka Konsep



#### D. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada pasien diabetes melitus dengan retinopati diabetika dan pasien diabetes melitus tanpa retinopati diabetika.