

Retinopati Diabetes

Ona Rahmawati¹, Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani², Suharmanto²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas dan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Salah satu komplikasi akibat diabetes melitus akibat hiperglikemia kronis adalah retinopati diabetik (RD). Faktor risiko yang menyebabkan retinopati diabetik adalah durasi diabetes, usia, hiperglikemia, hipertensi, pubertas, kehamilan, dan hiperlipidemia. Jenis diabetes mellitus diperkirakan dapat mempengaruhi tingkat keparahan retinopati diabetik, dimana diabetes tipe 1 berisiko lebih tinggi daripada diabetes tipe 2. Indonesia merupakan salah satu dari 10 negara dengan kejadian diabetes tertinggi di dunia, jumlah kejadian 10,7 juta orang dengan diabetes. Selain itu, Indonesia merupakan satu-satunya negara di Asia Tenggara yang memberikan kontribusi terbesar terhadap 11,3% penderita diabetes dari Asia Tenggara. Beberapa perubahan pada biokimia, molekuler, dan fisiologis pada perdarahan retina yang mempengaruhi fungsi sel mikro dan fotoreseptor. Faktor risiko utama Retinopati Diabetes (RD) adalah waktu perjalanan menderita diabetes, dengan prevalensi diabetes tipe 1 yang tinggi sebesar 90% dibandingkan dengan diabetes tipe 2 sebesar 45,8%. Beberapa faktor risiko yang diduga menjadi penyebab retinopati diabetes antara lain durasi penyakit, usia, kontrol glikemik yang buruk atau hiperglikemia dan tekanan darah, masa remaja, kehamilan, kadar lipid darah, hiperviskositas, gagal ginjal, anemia, dan merokok. Untuk mencegah memburuknya RD, dapat dimulai dengan memeriksa gula darah secara berkala, kadar lipid darah, dan tekanan darah. Perawatan utama dalam penanganan retinopati diabetes adalah terapi anti-VEGF dan perawatan laser dengan dukungan medikasi kortikosteroid.

Kata Kunci: Anti-VEGF, diabetes melitus, faktor risiko, kortikosteroid, retinopati diabetes.

Diabetic Retinopathy

Abstract

One of the complications of diabetes mellitus due to chronic hyperglycemia is diabetic retinopathy (RD). The risk factors that cause diabetic retinopathy are the duration of diabetes, age, hyperglycemia, hypertension, puberty, pregnancy, and hyperlipidemia. The type of diabetes mellitus is estimated to affect the severity of diabetic retinopathy, where type 1 diabetes has a higher risk than type 2 diabetes. Indonesia is one of the 10 countries with the highest incidence of diabetes in the world, with an incidence of 10.7 million people with diabetes. In addition, Indonesia is the only country in Southeast Asia that provides the largest contribution to 11.3% of diabetics from Southeast Asia. Several biochemical, molecular, and physiological changes in retinal hemorrhages affect the function of microcells and photoreceptors. The main risk factor for Diabetic Retinopathy (RD) is the time course of diabetes, with a high prevalence of type 1 diabetes of 90% compared to type 2 diabetes of 45.8%. Several risk factors suspected to be the cause of diabetic retinopathy include disease duration, age, poor glycemic control or hyperglycemia and blood pressure, adolescence, pregnancy, blood lipid levels, hyperviscosity, kidney failure, anemia, and smoking. To prevent worsening of RD, can start by checking blood sugar regularly, blood lipid levels, and blood pressure. The main treatments for diabetic retinopathy are anti-VEGF therapy and laser treatment with the support of corticosteroid medications.

Keywords: anti-VEGF, diabetes mellitus, risk factor, corticosteroids, diabetic retinopathy

Korespondensi: Ona Rahmawati, alamat Jl. Vanili Blok V no.18, Beringin Raya, Bandar Lampung, HP 082181027411, e-mail onarahmawati7@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes merupakan sekelompok kelainan autoimun, metabolik, dan genetik yang memiliki satu ciri khas utama, yaitu hiperglikemia atau kadar gula darah yang meningkat di atas ambang normal.¹ International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2019 memperkirakan terdapat sebanyak 463 juta jiwa yang terdiagnosis menderita diabetes atau ekuivalen terhadap 9,3% dari keseluruhan jumlah penduduk pada usia 20-79 tahun. Angka tersebut mencapai prevalensi tertinggi seiring pertambahan usia pada rentang 65-79 tahun hingga 19,9% atau setara dengan sejumlah 111,2 juta jiwa. Jumlah penderita diabetes diprediksi akan terus meningkat mencapai angka 578 juta jiwa pada tahun 2035 dan 800 juta jiwa pada tahun 2045.²

Indonesia berada di peringkat ke-7 teratas dengan jumlah kasus diabetes sebanyak 10,7 juta diantara 10 negara teratas kejadian diabetes terbanyak di dunia dan merupakan satu-satunya negara yang berada di Asia Tenggara yang membuat Indonesia menjadi penyumbang terbesar dari 11,3% kejadian diabetes di Asia Tenggara. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) pada tahun 2018 yang dilakukan dengan cara mengumpulkan data pemeriksaan gula darah terjadi peningkatan prevalensi sebanyak 1,6% dari tahun 2013, yaitu sebesar 8,5%.² Komplikasi yang dapat terjadi pada diabetes melitus adalah komplikasi mikrovaskular yang berpengaruh terhadap pembuluh darah sehingga menyebabkan terjadinya retinopati diabetes, nefropati diabetes, dan neuropati diabetes.³

Retinopati Diabetes (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular serius pada retina yang disebabkan oleh hiperglikemia kronik pada penderita diabetes melitus serta menjadi penyebab utama kebutaan pada orang dewasa produktif.^{4,5} Prevalensi keseluruhan retinopati

diabetes adalah sebesar 35% dari seluruh kejadian diabetes melitus di dunia. Retinopati Diabetes menempati peringkat ke-5 di antara penyebab kebutaan atau gangguan penglihatan yang parah.⁶ Faktor risiko utama terjadinya RD adalah waktu tempuh dari menderitanya diabetes yang membuat diabetes melitus tipe 1 memiliki prevalensi lebih besar, yaitu 90% dibandingkan diabetes melitus tipe 2 yang memiliki prevalensi sebagai faktor risiko sebesar 45,8%.^{4,5}

Isi

Retinopati Diabetes (RD) mengacu kepada keadaan patologis pada kapiler, arteriol, serta venula di retina yang dapat berujung kepada kebocoran atau oklusi pembuluh darah kecil.⁷ Retina sangat rentan terhadap kerusakan mikrovaskular pada diabetes, kerusakan pada retina dapat disebabkan oleh kerusakan sawar darah-retina bagian dalam dan oklusi mikrovaskular.⁸

Retina merupakan struktur transparan yang terdiri atas beberapa lapisan. Dinding kapiler retina dibentuk oleh sel endotel, perisit (dengan karakteristik kontraktil) yang tertanam di dalam basis membran endotelial.⁸ Mikroaneurisma adalah salah satu karakteristik khusus dari penyakit mikrovaskular retina pada pasien diabetes melitus dimana mikroaneurisma dapat ditandai oleh dilatasi asimetris dari dinding kapiler yang melemah atau rusak. Peristiwa ini dapat diakibatkan oleh kehilangan perisit pendukung dan kenaikan tekanan hidrostatik lokal.⁷

Beberapa faktor risiko yang dicurigai sebagai pemicu RD, yaitu durasi penyakit, usia, kontrol gula darah buruk atau hiperglikemia dan tekanan darah, pubertas, kehamilan, kadar lipid dalam darah, hiperviskositas, gagal ginjal, anemia, serta rokok.^{7,8} Faktor yang paling penting adalah perubahan biokimiawi

yang memiliki kaitan dengan hiperglikemia.⁸ Hiperglikemia dan predisposisi genetik merupakan hal yang dikaitkan dengan patofisiologi dan perkembangan dari RD yang dapat menyebabkan stres retina,⁴ seperti gangguan pada jalur poliol, aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan terutama pada pertumbuhan endotel vaskular atau *vascular endothelial growth factor* (VEGF), peningkatan dari produksi AGEs, dan stress oksidatif.⁵

Meski mekanisme bagaimana pengaruh hiperglikemia terhadap pembuluh darah pada RD belum jelas diketahui.⁸ Namun, aktivitas proinflamasi tingkat rendah dapat meningkatkan toksisitas hiperglikemia kronis dengan merusak perisit yang berada di sekitar sel endotel serta melemahkan fungsi pertahanan jaringan endotel dengan kebocoran pada serum intra-retina.⁹

Peningkatan tekanan hidrostatis memfasilitasi terjadinya keruntuhan dan oklusi dari jaringan kapiler, sehingga mengakibatkan meningkatnya iskemia retina. Kematian perisit, gangguan pada *junctions*, dan glikosilasi, serta penebalan pada membrane basal endotel memicu terjadinya perkembangan kelainan vascular, seperti mikroaneurisma, *loop* vascular, manik-manik vena, dan erosi serta pemberseraan zona avskular foveal yang membentuk *basis* dari RD.⁹ Pada RD, hilangnya kapiler secara progresif dapat mengakibatkan hipoksia, hal ini dibuktikan pada penelitian oleh Linsenmeier terhadap kucing yang telah terdiagnosis diabetes selama enam tahun.¹⁰ Konsekuensi dari hipoksia pada retina adalah ekspresi hipoksia sitokin dan faktor pertumbuhan yang banyak diimplikasikan pada DME dan PDR.¹⁰ (gambar 1)

Dengan durasi penyakit yang lebih lama, hiperglikemia kronis merusak pembuluh darah retina dan menyebabkan hilangnya perisit dan akan menuju kepada involusi perubahan

vaskular pada mikrosirkulasi dan hilangnya pertukaran kapiler secara normal dan berakhir kepada kebocoran endovaskular.¹¹ Secara luas, Retinopati Diabetes (RD) dapat diklasifikasikan secara luas berdasarkan tingkat degenerasi mikrovaskular dan kerusakan iskemis menjadi dua tahap, yaitu *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR).¹⁰ Kemudian NDPR sendiri dapat dibagi kembali menjadi (i) NDPR ringan; (ii) NDPR sedang; (iii) NDPR berat, (tabel 1).⁸

Suatu kondisi di mana makula dipengaruhi oleh RD adalah Makulopati Diabetik. Makula merupakan vaskularisasi tinggi yang memiliki keterlibatan terhadap fungsi visual. Sementara *Diabetic Macula Edema* (DME) merupakan suatu kumpulan dari kebocoran pembuluh darah serta pembengkakan makula, hal tersebut merupakan penyebab paling sering terhadap kejadian kebutaan pada pasien diabetes melitus.¹⁰ DME terjadi beberapa tahun setelah onset RD dan merupakan salah satu komplikasi utama dari RD.⁹ Pencegahan perburukan RD adalah kontrol yang baik dari hiperglikemia, hipertensi sistemik, dan hiperkolesterolemia.¹² Dalam kontrol tekanan gula darah yang berhubungan dengan kadar HbA1C akan mengurangi risiko hingga 35% terhadap komplikasi mikrovaskular.^{8,11} Angka yang diharapkan pada manajemen kadar gula darah adalah 6%.⁸ Optimalisasi pada manajemen tekanan darah pada pasien hipertensi adalah faktor yang penting dalam perkembangan dan/atau perburukan dari RD. Tekanan darah tinggi memicu stress endotel yang menyebabkan pelepasan VEGF, berakibat kepada perubahan autoregulasi retina yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan perfusi dan cedera. Kontrol tekanan darah yang diharapkan adalah tidak lebih dari 130/80mmHg.⁸ Terdapat korelasi positif antara dislipidemia dan RD terutama pada DME, studi oleh Chew pada tahun 1996

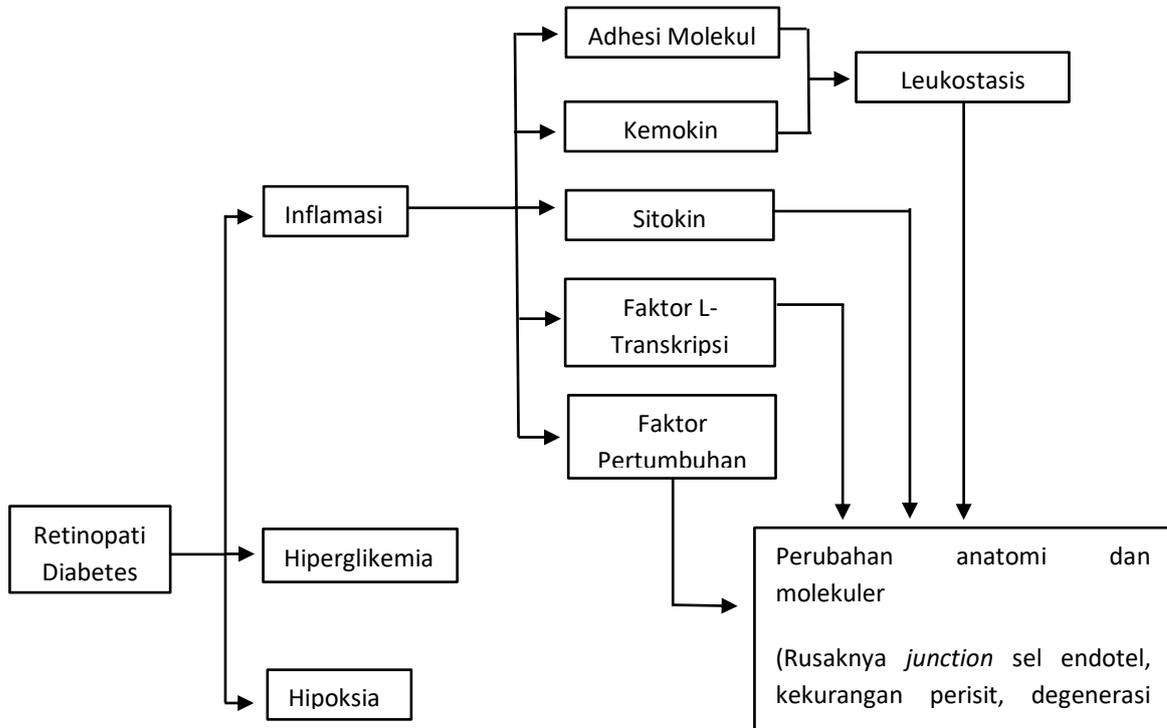
menyebutkan bahwa dislipidemia berhubungan dengan perkembangan eksudat yang keras, sehingga penurunan kadar lipid menurunkan risiko pembentukan eksudat serta masalah pengelihan pada pasien dengan RD.^{8,11}

pasien. Empat agen ahli yang telah dipelajari dengan efek pengobatan terhadap RD, yaitu bevacizumab (avastin), ranibizumab (Lucentis), aflibercept (eylea), dan pegaptanib (macugen).¹³

Kortikosteroid juga digunakan karena memiliki

Gambar 1. Patogenesis Retinopati Diabetik⁹

2



Sementara terapi farmakologis untuk RD dalam beberapa tahun terakhir menggunakan injeksi intravitreal dengan anti-VEGF sebagai lini pertama. Menurut uji klinis terkontrol yang dikutip dari Semeraro, dkk⁹ menunjukkan bahwa terapi ini lebih efektif dalam meningkatkan ketajaman lapang pandang daripada perawatan laser. Namun, obat ini tidak memberikan pengaruh secara efektif kepada patogenesis RD serta pemberian yang harus dilakukan setiap bulannya hingga minimal satu tahun sebelum dilakukan penurunan frekuensi injeksi dikurangi. Selain itu, anti-VEGF memiliki harga yang mahal sehingga dibutuhkan komitmen keuangan oleh

efek utama seperti pembentukan kembali sawar darah-retina yang terganggu serta menurunkan regulasi penanda proinflamasi. Kortikosteroid bekerja dengan dua mekanisme yaitu jalur intraselular (genomik) yang bekerja melalui jalur interaksi langsung dengan aktivitas DNA dan jalur ekstraselular (non-genomik) yang bekerja dengan cara mempengaruhi aktivitas pembuluh darah dan sel muller. Efek anti-inflamasi pada

Tabel 1. Sistem Penilaian Tingkatan RD oleh ETDRS ⁸

Stadium	Tingkat	Temuan
Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)	NDPR ringan – sedang	Mikroaneurisma, perdarahan intra-retina, eksudat keras ± edema makula
	NDPR sedang – berat	Intra-retina perdarahan yang luas dan/atau mikroaneurisma dan/atau <i>cotton wool spot</i> , manik-manik vena atau kelainan mikrovaskular intra-retina
	NDPR berat – sangat berat	Semua di atas ditambah dengan; bitnik-bintik kapas, vena manik-manik, dan kelainan mikrovaskular intra-retina (IRMA). Semua terjadi paling tidak pada dua kuadran atau dapat disederhanakan menurut aturan 4:2:1, yaitu perdarahan intra-retina di empat kuadran, manik-manik vena di dua kuadran, serta IRMA parah di satu kuadran
Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)	Neovaskularisasi pada diskus optik dan/atau pada tempat lain di retina	
	PDR awal	Pra-perdarahan retina
	PDR dengan kriteria risiko tinggi	Terdapat salah satu dari : a. Perdarahan retina b. Neovaskularisasi di diska optic (NVD) >1/3 Diameter diska optic c. Neovaskularisasi di tempat lain pada retina >1/2 Diameter diska optic
	PDR dengan penyakit mata lanjut	Traksi ablasio retina Neovaskularisasi pada iris

kortikosteroid menekan ekspresi VEGF yang diinduksi oleh hipoksia sel epitel pigmen retina. Pada penderita DME, penggunaan kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan karena memiliki efek samping perburukan pada diabetes, sehingga

pemberian dilakukan secara intravitreal. Injeksi kortikosteroid dapat menggunakan tiga kortikosteroid sintetik seperti *triamcinolone ace tonide*, *dexamethasone*, dan *fluocinolone*.
^{9,13}

Panretinal Photocoagulation (PRP) merupakan prosedur yang melibatkan penerapan luka bakar laser pada seluruh retina untuk menginduksi regresi jaringan. Laser fokal melibatkan penghantaran dari luka bakar laser pada makula dari DME. Tindakan ini memiliki implikasi risiko tinggi PDR, penurunan lapang pandang, dan edema makula.^{11,13}

Virektomi pars plana dilakukan pada pengobatan pasien dengan manifestasi klinis PDR, termasuk diantaranya adalah perdarahan *vitreous non-clearing* dan ablasio retina. Ablasio retina traksi akibat PDR merupakan indikasi umum lain untuk dilaksanakannya prosedur ini.^{11,13}

Simpulan

Retinopati Diabetes (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular serius pada retina yang disebabkan oleh hiperglikemia kronik pada penderita diabetes melitus serta menjadi penyebab utama kebutaan pada orang dewasa produktif yang mengacu kepada keadaan patologis pada kapiler, arteriol, serta venula di retina yang dapat berujung kepada kebocoran atau oklusi pembuluh darah kecil. Terdapat beberapa faktor risiko yang dicurigai sebagai pemicu RD, yaitu durasi penyakit, usia, kontrol gula darah buruk atau hiperglikemia dan tekanan darah, pubertas, kehamilan, kadar lipid dalam darah, hiperviskositas, gagal ginjal, anemia, serta rokok. Terapi farmakologis yang menjadi lini utama adalah anti-VEGF yang telah terbukti efektif dalam meningkatkan ketajaman lapang pandang dibandingkan dengan perawatan laser. Selain itu, kortikosteroid juga digunakan sebagai terapi farmakologis dari RD, hal tersebut karena kortikosteroid berfungsi sebagai agen pembentuk sawar darah-retina yang terganggu dan anti-inflamasi. Namun, penggunaan kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan kepada pasien DME, maka

dari itu lebih disukai untuk menggunakan kortikosteroid intra-vitreai. Penatalaksanaan lain yaitu Panretinal Photocoagulation (PRP) dan Virektomi Pars Plana.

Daftar Pustaka

- 1 Egan, Aoife M. dan Dinneen, Seán F. (2019) "What is diabetes?" *Medicine (United Kingdom)*, 47(1), hal. 1–4.
- 2 Kementrian kesehatan republik indonesia (2020) "Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus." *pusat data dan informasi kementrian kesehatan RI*.
- 3 Radha T, Prathibha Divya, P.S, Arthi dan Annamalai, Sukumaran (2020) "Diabetes Mellitus and Peripheral Vascular Disease." *International Journal of Contemporary Medical Research [IJCMR]*, 7(7), hal. 10–13.
- 4 Eshaq, Randa S., Aldalati, Alaa M.Z., Alexander, J. Steven dan Harris, Norman R. (2017) "Diabetic retinopathy: Breaking the barrier." *Pathophysiology*, 24(4), hal. 229–241. [daring] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.07.001>
- 5 Sitorus, Rita, Sitompul, Ratna, Widyawati, Syska dan Bani, Anna P (2020) *Buku Ajar Oftalmologi*, Universitas Indonesia Publishing.
- 6 Hammes, Hans Peter (2018) "Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative

- stress and beyond." *Diabetologia*, 61(1), hal. 29–38.
- 7 Scanlon, Peter H. (2019) "Diabetic retinopathy." *Medicine (United Kingdom)*, 47(2), hal. 77–85. [daring] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.11.013>
- 8 Alghadyan, Abdulrahman A. (2011) "Diabetic retinopathy - An update." *Saudi Journal of Ophthalmology*, 25(2), hal. 99–111. [daring] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2011.01.009>
- 9 Semeraro, F., Morescalchi, F., Cancarini, A., Russo, A., et al. (2019) "Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: Therapeutic implications." *Diabetes and Metabolism*, 45(6), hal. 517–527. [daring] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.04.002>
- 10 Stitt, Alan W., Curtis, Timothy M., Chen, Mei, Medina, Reinhold J., et al. (2016) "The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy." *Progress in Retinal and Eye Research*, 51, hal. 156–186. [daring] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>
- 11 Hendrick, Andrew M., Gibson, Maria V. dan Kulshreshtha, Ambar (2015) "Diabetic Retinopathy." *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 42(3), hal. 451–464.
- 12 Riordan-Eva, Paul dan Cunningham Jr, Emmett (2018) *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology* 18 ed., United States, Lange.
- 13 Vaziri, Kamyar, Schwartz, Stephen G., Relhan, Nidhi, Kishor, Krishna dan Flynn, Harry W. (2015) "New therapeutic approaches in diabetic retinopathy." *Review of Diabetic Studies*, 12(1), hal. 196–210.