

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi Diabetes Melitus

Sebuah kondisi metabolism yang berlangsung lama disebut diabetes melitus (DM). Hiperglikemia, tanda DM, dapat menyebabkan masalah neuropatik dan mikrovaskular dalam jangka panjang. Disebabkan oleh komplikasi ini, DM adalah penyebab utama, kasus kebutaan baru pada orang dewasa, penyakit ginjal stadium akhir, dan amputasi tungkai bawah yang tidak traumatis. Diabetes mellitus juga dikaitkan dengan risiko kardiovaskular, seperti penyakit arteri koroner, penyakit vaskular perifer, dan stroke (Marie, 2019).

Diabetes melitus adalah penyakit metabolism kronis yang semakin umum dan meningkatkan risiko komplikasi jika tidak ditangani dengan benar. Diabetes melitus ini termasuk (PTM) Penyakit Tidak Menular adalah penyakit yang berlangsung lama dan tidak dapat ditularkan (Rif'at et al., 2023). Diabetes melitus (DM) ini salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling berbahaya, yang terus meningkat setiap tahun (Yulianti & Anggraini, 2020).

2.2.2. Klasifikasi

Menurut (Ikrima Rahmasari, 2019) Diabetes dapat diklasifikasikan kedalam kategori umum berikut :

1. Diabetes tipe 1 : karena kerusakan sel autoimun, biasanya mengarah pada defisiensi insulin absolut
2. Diabetes tipe 2 : karena kehilangan progresif sekresi insulin sel b yang memadai sering kali di latar belakang resistensi insulin.

3. Diabetes melitus gestasional : diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang sebelumnya tidak jelas merupakan diabetes yang nyata sebelum kehamilan.
4. Jenis diabetes spesifik akibat penyebab lain, misalnya, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatorum dan diabetes onset dewasa dini), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), serta diabetes yang diinduksi oleh obat atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ).

2.2.3. Etiologi Diabetes Melitus

1. DM tipe 1

Diabetes melitus adalah penyakit autoimun di mana sel β pankreas yang memproduksi insulin dihancurkan, menyebabkan seseorang kekurangan insulin. Orang dengan tipe 1 diabetes melitus (T1DM) dapat mengembangkan antibodi sel, antibodi auto insulin, antibodi dekarboksilasi asam glutamat, antibodi auto *fosfatase protein tyrosine*, atau antibodi protein *autotransporter*, meskipun sebagian besar laboratorium tidak melakukan tes yang dapat diandalkan, sensitif, atau spesifik untuk kelima ukuran antibodi tersebut.

Semakin banyak sel β yang dihancurkan, metabolisme glukosa terganggu karena penurunan pelepasan insulin setelah beban glukosa. Pada saat diagnosis tipe 1 diabetes melitus (T1DM), secara umum diperkirakan sebagian besar pasien mengalami kehilangan 80-95% fungsi sel β . Sisa fungsi sel β pada saat diagnosis menciptakan “fase awal” di mana jumlah insulin yang lebih kecil diperlukan untuk mengatur kadar glukosa. Setelah itu, sisa fungsi sel β hilang dan pasien menjadi sakit dan kekurangan insulin sepenuhnya sehingga membutuhkan lebih banyak insulin eksogen (Marie, 2019).

2. DM tipe 2

Pada diabetes tipe 2, tubuh menjadi 'tumpul' terhadap insulin. Insulin yang seharusnya membantu gula masuk ke sel tidak berfungsi dengan baik, sehingga gula menumpuk di darah. Awalnya, tubuh mencoba mengatasi masalah ini dengan memproduksi lebih banyak insulin, tetapi lama-kelamaan produksi insulin ini berkurang dan menyebabkan diabetes (Marie, 2019).

3. DM Gestasional

Diabetes gestasional terjadi ketika tubuh ibu hamil kesulitan menggunakan insulin secara efektif. Kondisi ini disebabkan oleh penurunan sensitivitas sel terhadap insulin dan gangguan pada sel penghasil insulin. Perubahan pada gen tertentu, seperti GCK dan TCF7L2, juga berperan dalam menyebabkan masalah ini (Marie, 2019).

Selama kehamilan, terjadi beberapa perubahan fisiologi, yang jumlahnya cenderung mengembalikan homeostasis glukosa ke arah diabetes. Sekitar 1–2% dari semua wanita hamil mengalami toleransi glukosa abnormal selama kehamilan, tetapi paling sering toleransi glukosa kembali normal pasca persalinan. Kondisi ini disebut diabetes melitus gestasional (GDM). Kemungkinan bahwa toleransi glukosa memburuk selama kehamilan karena perubahan mirip diabetes dalam fungsi sekresi pankreas endokrin telah diteliti pada kontrol sehat dan pada subjek diabetes gestasional dengan berat badan normal (Marie, 2019).

Respons insulin terhadap glukosa oral dan makanan campuran sama besarnya pada kedua kelompok ini, tetapi respons insulin per unit stimulus glikemik secara signifikan lebih rendah pada subjek diabetes gestasional daripada pada kontrol. Perubahan mirip diabetes dalam sekresi glukagon tidak diamati pada kedua kelompok. Degradasi insulin tidak terpengaruh oleh kehamilan manusia dan bagian proinsulin dari total *imunoreaktivitas* insulin plasma tidak meningkat selama kehamilan. Pengikatan reseptor insulin pada monosit dari wanita hamil normal

meningkat pada pertengahan kehamilan tetapi menurun secara signifikan pada akhir kehamilan. Tidak ditemukan perbedaan dalam pengikatan insulin (pada konsentrasi insulin pelacak) terhadap monosit dari kontrol hamil yang sehat dan subjek diabetes gestasional (Marie, 2019).

4. Sindrom Diabetes Monogenik

Diabetes monogenik bisa disebabkan oleh dua masalah utama pada gen: gangguan dalam produksi insulin atau gangguan dalam cara tubuh menggunakan insulin. Pada anak-anak, kebanyakan kasus diabetes monogenik terjadi karena kerusakan atau hilangnya sel-sel yang memproduksi insulin (sel beta) (Marie, 2019).

2.2.4. Patofisiologi Diabetes melitus dan Proses Terjadinya Hiperglikemia

1. Patofisiologi Diabetes Melitus

Glukosa adalah sumber utama tubuh. Sel memetabolisme glukosa dengan sempurna melalui glikolisis dan siklus Krebs, menghasilkan adenosin trifosfat sebagai energi. Glukosa dapat disimpan dalam hati dan otot sebagai glikogen. *Glikogenolisis* mengubah kembali glikogen yang tersimpan ke glukosa. Glukosa juga dapat disimpan dalam jaringan adiposa, yang kemudian dapat menjadi lipolisis menghasilkan asam, lemak bebas (Marie, 2019).

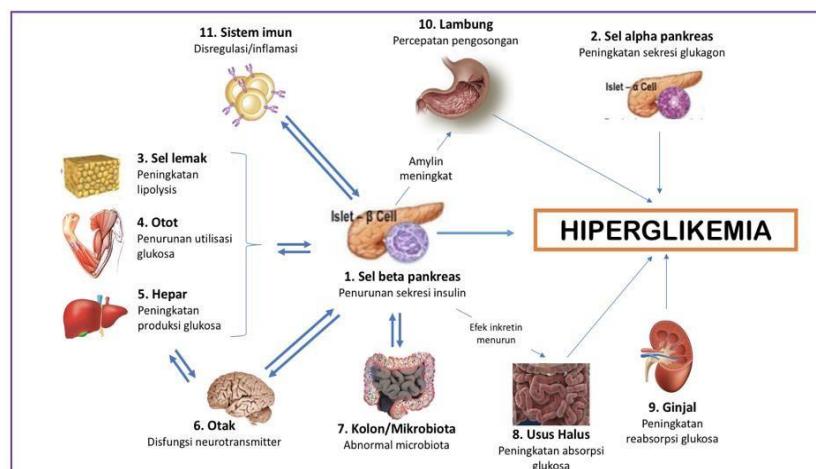
Dalam kondisi puasa, asam lemak bebas memberikan sebagian besar kebutuhan energi tubuh kecuali untuk Sistem saraf pusat, yang membutuhkan glukosa agar fungsi dapat berlangsung dengan benar. Protein juga dapat diubah menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis. Keseimbangan metabolisme glukosa, asam lemak bebas, dan asam amino mempertahankan levels glukosa darah yang cukup untuk memastikan pasokan glukosa ke otak tidak terhenti (Marie, 2019).

2. Proses Terjadinya Hiperglikemia

Dalam gangguan toleransi glukosa, organ lain yang terlibat dalam DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (*hyperglucagonemia*), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin). Tiga jalur patogenesis baru telah ditemukan untuk ominous octet, yang menyebabkan hiperglikemia pada DM tipe 2. Sembilan belas organ yang penting dalam gangguan toleransi glukosa ini, juga dikenal sebagai egregious eleven, memerlukan pemahaman tentang patofisiologinya. Konsep-konsep berikut harus dipahami tentang gangguan ini:

1. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis daripada hanya menurunkan HbA1c.
2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.
3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mence

Pada tahun 2016, Schwartz menemukan bahwa sebelas organ lain dikenal sebagai sebelas yang mengerikan, yang bertanggung jawab atas penyebab DM tipe 2, bukan hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas.



Gambar 2. 1 Proses Terjadinya Hiperglikemia (Nasution et al., 2021).

Secara umum, patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal, yang dikenal sebagai sebelas hal yang mengerikan, yaitu:

1. Kegagalan sel beta pankreas Ketika diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta pankreas secara signifikan menurun.
2. Disfungsi sel alfa pankreas: Sel alfa pankreas adalah organ ke-6 yang bertanggung jawab atas hiperglikemia. Sulfonylurea, meglitinide, *agonis glucagon-like peptide* (GLP-1), dan penghambat *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) adalah beberapa obat antidiabetes yang bekerja melalui jalur ini. Dalam keadaan puasa, kadar glukagon di dalam plasma meningkat sebagai hasil dari kerja sel alfa. Dalam keadaan basal, produksi glukosa hati (hepatik glukosa produksi) meningkat secara signifikan karena peningkatan ini dibandingkan dengan orang normal. Agonis GLP-1 dan penghambat DPP adalah beberapa obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon.
3. Sel lemak kita biasanya merespons insulin untuk mengurangi pemecahan lemak. Namun, pada beberapa kondisi, sel lemak menjadi 'bandel' dan terus memecah lemak meski ada insulin. Proses pemecahan lemak ini disebut lipolisis. Ketika lemak dipecah, ia menghasilkan asam lemak bebas yang jumlahnya meningkat di dalam darah. Asam lemak bebas yang berlebih ini bisa mengganggu kerja insulin di otot dan hati, sehingga gula darah sulit dikontrol. Kondisi ini disebut lipotoksisitas, di mana sel-sel tubuh 'keracunan' oleh lemak.
4. Otot: Penyandang DM tipe 2 mengalami gangguan kinerja insulin yang banyak di intraseluler karena gangguan fosforilasi tirosin, yang mengakibatkan penurunan transportasi glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Metformin dan tiazolidindion adalah obat yang bekerja di jalur ini.
5. Hepar: Pada penyandang DM tipe 2, resistensi insulin yang signifikan terjadi dan menyebabkan *glukoneogenesis*, yang menyebabkan produksi glukosa.

6. Insulin itu tidak hanya mengatur gula darah, tapi juga berperan dalam mengendalikan nafsu makan kita. Insulin diproduksi oleh tubuh, termasuk oleh otak. Pada orang dengan diabetes atau bahkan orang sehat yang resisten insulin, tubuh memproduksi insulin secara berlebihan (hiperinsulinemia) sebagai upaya untuk mengatasi kondisi ini. Sayangnya, kelebihan insulin justru bisa memicu nafsu makan yang berlebihan, terutama jika otak juga resisten terhadap insulin. Obat obatan seperti agonis GLP-1, amilin, dan bromokriptin bekerja dengan cara mempengaruhi mekanisme ini untuk mengontrol nafsu makan.
7. Jumlah bakteri baik di usus kita sangat berpengaruh pada kadar gula darah. Jika bakteri baik ini kurang, gula darah bisa jadi tinggi (hiperglikemia). Makanan seperti probiotik dan prebiotik bisa membantu meningkatkan jumlah bakteri baik ini dan sering dikaitkan dengan perbaikan kondisi pada penderita diabetes tipe 1, tipe 2, dan obesitas. Ini menunjukkan bahwa menjaga kesehatan usus kita bisa jadi cara untuk mencegah dan mengatasi diabetes.
8. Ketika kita makan makanan yang mengandung gula (glukosa), usus kita akan mengirimkan sinyal yang lebih kuat untuk memproduksi insulin dibandingkan jika gula tersebut langsung disuntikkan ke dalam darah. Sinyal ini disebut efek inkretin, dan dua hormon utama yang berperan adalah GLP-1 dan GIP. Hormon-hormon ini membantu mengatur kadar gula darah setelah kita makan.
9. Ginjal kita bekerja sangat keras untuk menyaring darah, termasuk menyaring glukosa. Setiap harinya, ginjal kita menyaring jumlah glukosa yang sangat banyak. Sebagian besar glukosa yang tersaring ini kemudian diserap kembali oleh tubuh melalui protein khusus yang disebut SGLT2 dan SGLT1. Proses penyerapan ini sangat efisien sehingga biasanya tidak ada glukosa yang terbuang bersama urin.
10. Pada penderita diabetes, produksi hormon amilin yang dihasilkan oleh pankreas biasanya berkurang. Hormon amilin ini berperan penting dalam mengontrol pengosongan lambung dan penyerapan gula di usus. Jika kadar amilin rendah,

makanan akan lebih cepat keluar dari lambung dan gula akan lebih cepat diserap, sehingga kadar gula darah setelah makan akan naik lebih tinggi

11. Peradangan tingkat rendah yang terjadi dalam jangka waktu lama dapat merusak sel-sel tubuh dan meningkatkan risiko penyakit seperti diabetes tipe 2. Peradangan ini juga dikaitkan dengan masalah lain seperti kadar lemak darah yang tinggi dan pengerasan pembuluh darah. (Nasution et al., 2021).

2.3. Golongan Obat Farmakologi Diabetes Melitus

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Golongan obat yang merangsang sekresi insulin melalui pengikatan dengan reseptor sulfonilurea (tolbutamid, glibenklamid, glipizid, gliklazid, dll.) Sulfonilurea dimetabolisme di hepar, kecuali aseton eksmud. Metabolit umumnya inaktif atau kurang aktif. Metabolit diekskresi lewat ginjal, kecuali beberapa sulfonilurea generasi kedua sebagian diekskresi lewat empedu. Generasi kedua memiliki afinitas lebih besar terhadap reseptor dibandingkan generasi pertama, sehingga.

1. Generasi pertama. Klorpropamid, tolazamide, asetoheksamid dan tolbutamid termasuk dalam generasi pertama.
2. Generasi kedua. Glyburide, gliklazid, glimepiride dan glipizide termasuk dalam generasi kedua yang umumnya 100-200 kali lebih poten dibandingkan tolbutamid. Pemberian obat-obat ini pada pasien lanjut usia dan dengan PJK harus hati-hati karena insidens hipoglikemia.

2.3.1. Obat Anti Hiperglikemia Oral

Ada enam jenis obat antihiperglikemik oral berdasarkan cara kerjanya:

1. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)
 - a. Sulfonilurea

Obat sulfonilurea itu kayak pemicu untuk pankreas agar menghasilkan insulin lebih banyak. Insulin ini penting untuk mengatur gula darah. Ada dua jenis sulfonilurea, yang baru lebih kuat dari yang lama. Obat ini bisa bikin gula darah terlalu rendah, harus hati-hati dalam pemakaian, terutama untuk orang tua atau orang dengan gangguan ginjal atau hati (Perkeni, 2019).

b. Glinid

Cara kerja Glinid mirip dengan sulfonilurea, akan tetapi lokasi reseptornya berbeda. Obat ini menghasilkan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Termasuk dalam kategori ini adalah dua jenis obat: Repaglinide, yang merupakan derivat asam benzoat, dan Nateglinide, yang merupakan derivat fenilalanin. Setelah ditelan secara oral, obat ini diabsorpsi dengan cepat dan diekskresi melalui hati dengan cepat (Perkeni, 2019).

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

a. Metformin (biguanid)

Efek utama metformin adalah menurunkan glukoneogenesis (produksi glukosa hati) dan meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Pada sebagian besar kasus DM tipe 2, obat pertama yang diberikan adalah metformin. Metformin tidak boleh diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG antara 30 dan 60 ml/menit/1,73m²), gangguan hati berat, atau kecenderungan hipoksemia (seperti penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, dan gagal jantung). Salah satu efek samping yang mungkin terjadi adalah masalah saluran pencernaan seperti dispepsia dan diare (Perkeni, 2019). Dan metformin merupakan obat pilihan pertama pasien dengan berat badan berlebih dimana diet ketat gagal untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa juga digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal. Juga digunakan untuk diabetes yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi sulfonilurea (Simatupang, 2019).

b. Thiazolidinedione (TZD)

Tiazolidinedion (TZD) adalah agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang ditemukan di banyak sel, termasuk lemak, otot, dan hati. *Thiazolidinedione* meningkatkan retensi cairan tubuh, sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA functional class III-IV) karena dapat memperburuk edema dan retensi cairan. Efek dari kelompok ini menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Anda harus waspada terhadap gangguan faal hati dan harus dipantau secara teratur jika diberikan. *Pioglitazone* adalah salah satu obat yang termasuk dalam kategori ini (Perkeni, 2019).

c. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghentikan aktivitas enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan, yang menghentikan absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada kondisi dengan LFG kurang dari 30 ml/min/1,73 m² dan sindrom usus halus yang tidak nyaman. Bloating (penumpukan gas dalam usus) yang sering menyebabkan flatus adalah efek samping yang mungkin terjadi. Pada awalnya, digunakan dosis kecil untuk mengurangi efek samping. Acarbose dan miglitol adalah contoh obat dari kategori ini. Yang dimana digunakan untuk mengelola diabetes melitus tipe 2. Kedua obat ini bekerja dengan cara yang sangat mirip, yaitu dengan menghambat enzim alfa-glukosidase di usus, mencegah pembentukan glukosa dan menyerap glukosa lebih lambat (Simatupang, 2019).

d. Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)

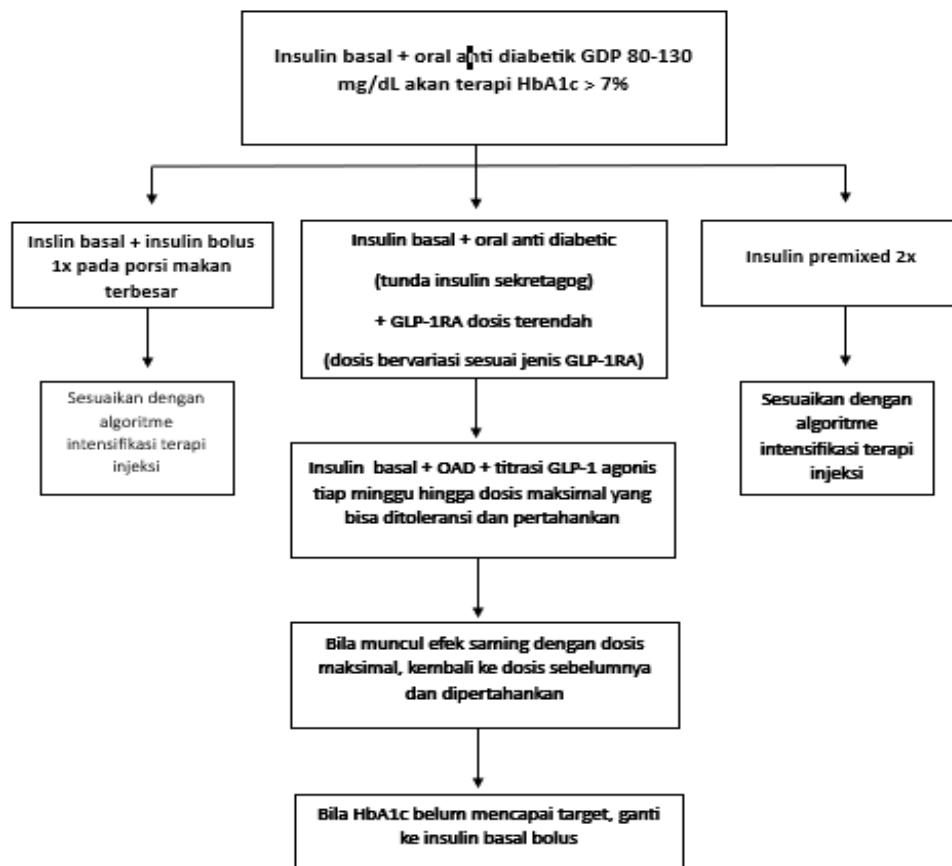
Suatu serine protease, *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), tersebar luas di tubuh. Enzim ini memotong dua asam amino dari peptida yang memiliki alanin dan prolin di posisi N-terminalnya. Enzim DPP-4 terekspresi dalam bentuk larut dalam plasma,

hepatosit, endotelium vaskuler kapiler vili, dan membran brush border ginjal. Untuk mencegah inaktivasi *glucagon-like peptide* (GLP)-1, penghambat DPP-4 menghentikan lokasi pengikatan pada DPP-4. Akibatnya, kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) tetap ada di sirkulasi darah dalam bentuk aktif. Ini dapat meningkatkan toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Salah satu agen oral adalah penghambat DPP-4. Sitagliptin (Januvia), saxagliptin (onglyza), vildagliptin (galvus), Linagliptin (Trajenta), Alogliptin (Nesina). DPP-4 bekerja dengan cara yang sangat spesifik dalam tubuh, yaitu dengan menargetkan sebuah enzim yang disebut *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4). Enzim ini memiliki peran penting dalam mengatur kadar gula darah dengan cara memecah hormon-hormon tertentu yang disebut incretin. Seperti peningkatan produksi insulin, penurunan produksi glukosa, peningkatan sensitivitas insulin

e. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT-2 inhibitor)

Obat ini bekerja dengan menghentikan reabsorpsi glukosa oleh tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa dari tubuh melalui urin. Menurunkan tekanan darah dan berat badan adalah efek positif dari obat-obatan jenis ini. Infeksi saluran kencing dan genital adalah efek samping yang dapat terjadi karena penggunaan obat ini. Dosis harus disesuaikan pada DM yang memiliki gangguan fungsi ginjal. LFG kurang dari 45 ml/menit tidak diizinkan. Pastikan Anda tetap waspada karena dapat menyebabkan ketoasidosis (Perkeni, 2019).

Algoritma intensifikasi terapi injeksi pada DM tipe



Gambar 2. 2 Algoritma intensifikasi terapi injeksi GLP-1RA pada DM tipe 2 (Perkeni, 2019).

Insulin diberikan secara subkutan dengan tujuan meniru sekresi insulin secara fisiologis dan menggantikan keadaan basal (saat malam, puasa, dan di antara periode makan) juga bolus saat atau saat makan (prandial). Reproduksi secara akurat profil kadar euglikemik secara teknis sulit didapatkan sebab keterbatasan dalam pemberian secara subkutan. Saat ini kebanyakan preparat terbuat dari analog karena kerjanya lebih mudah diprediksi. Terapi intensif (kontrol yang ketat) berusaha untuk menjaga agar kadar glukosa darah senormal mungkin, tanpa terjadi hipoglikemia. Regimen intensif terdiri dari injeksi multipel (*Multiple Daily Injections/MDI*) menggunakan

analog long-acting insulin agar tercapai kadar basal atau background dan menggunakan analog rapid acting insulin untuk memenuhi kadar insulin saat makan. Cara pemberian insulin yang lebih akurat dengan memberikan analog insulin secara kontinyu secara subkutan dengan menggunakan alat infus. Pemberian secara konvensional yaitu dosis dipisah (*split-dose injections*) campuran insulin rapid atau *short acting* dan *intermediate acting* (Simatupang, 2019).

2.4. Komplikasi Diabetes Melitus (mikrovaskular & makrovaskular)

2.4.1. Retinopati Diabetik

Di seluruh dunia, penyebab utama kebutaan pada usia produktif adalah retinopati diabetik (RD). Faktor risiko utama untuk RD adalah kontrol hiperglikemi dan tekanan darah yang buruk. Kedua kondisi ini memicu mekanisme biomolekuler yang merusak pembuluh darah dan sel retina.

2.4.2. Patofisiologi Retinopati

1. Hiperglikemia dan Mikrovaskulopati Retina (DR)

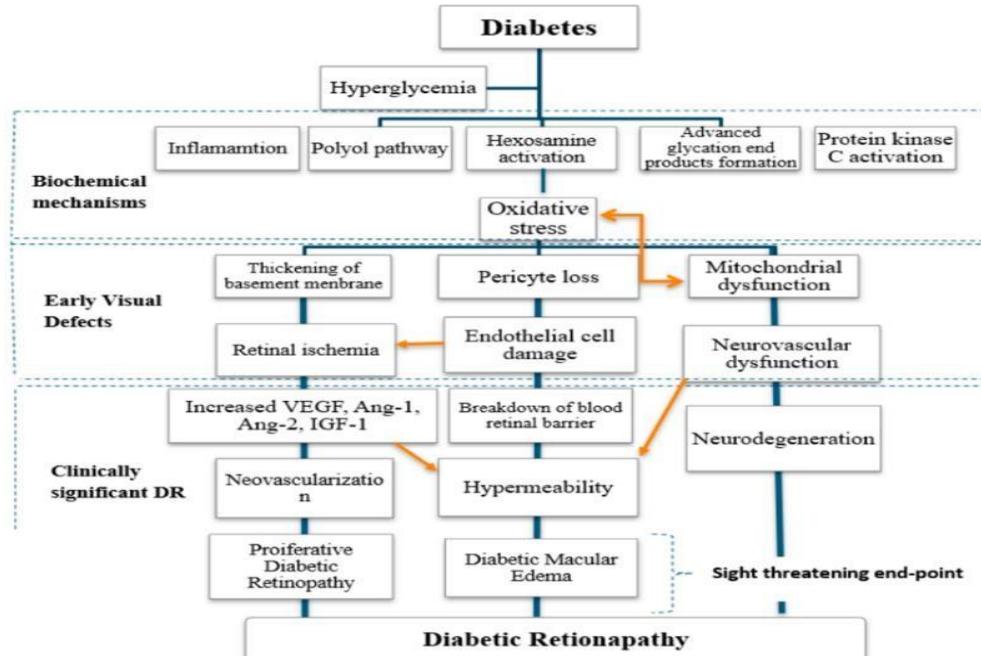
Telah lama dikenal sebagai penyakit mikrovaskular. Hiperglikemia dianggap berperan penting dalam patogenesis kerusakan mikrovaskular retina. Beberapa jalur metabolisme telah terlibat dalam kerusakan vaskular yang diinduksi oleh hiperglikemia, termasuk jalur poliol, akumulasi produk akhir glikasi lanjut (AGEs), jalur protein kinase C (PKC), dan jalur heksosamin (Wang & Lo, 2018).

2. Peradangan

Peradangan memainkan peran penting dalam patogenesis DR. Inflamasi tingkat rendah kronis telah terdeteksi secara luas pada berbagai tahap DR. Leukostasis telah diakui sebagai proses kunci pada tahap awal DR (Wang & Lo, 2018).

3. Neurodegenerasi Retina

Neurodegenerasi retina merupakan peristiwa awal selama perkembangan DR



Gambar 2. 3 Bagan Patogenesis Retinopati Diabetik (Ulfayani & Haitsam, 2023)

Makulopati diabetik merupakan stadium akhir dari retinopati tipe non-proliferatif yang ditandai dengan adanya dilatasi kapiler, destruksi dari dinding kapiler, penyumbatan dan infark mikrovaskular. Penyumbatan mikrovaskular tersebut menyebabkan keadaan hipoksia di tingkat jaringan sehingga berkembangnya pembuluh darah baru (*neovaskularisasi*) yang merupakan ciri stadium lanjut dari retinopati yang dikenal dengan retinopati diabetik proliferatif. Temuan lesi retina, seperti mikroaneurisma, perdarahan, dilatasi vena fokal, abnormalitas mikrovaskular intraretinal, *spot cotton wool*, dan neovaskularisasi retina, adalah dasar klasifikasi RD. Dalam studi *Early Treatment Diabetic Retinopathy* (ETDRS), klasifikasi modifikasi *Airlie House* digunakan untuk memberikan penjelasan lebih lanjut tentang klasifikasi RD. Klasifikasi ini didasarkan pada penilaian stereo fotograf dari 7 bidang dan membagi RD menjadi 13 level yang kompleks, dengan level 10 menunjukkan tidak ada

retinopati dan level 85 menunjukkan perdarahan vitreous berat atau ablasi retina yang mencakup makula. Klinik paling sering menggunakan klasifikasi International Classification of Diabetic Retinopathy (ICDR). Menurut klasifikasi ini, RD dibagi menjadi tiga jenis: NPDR, PDR, dan *Diabetic Macular Edema* (DME), dan membagi NPDR dan DME ke dalam tiga level yaitu ringan, moderat, dan berat (Ulfayani & Haitsam, 2023).

1. Edema Makula Diabetik (DME)

Diabetes tipe 2 biasanya menyebabkan pembengkakan makula. Edema makula dapat menyebabkan penurunan atau distorsi penglihatan. Ada dua jenis *edema makula diabetik* (DME).

- a. *fokal*, yang disebabkan oleh mikroaneurisma atau kelainan vaskular lainnya yang kadang-kadang disertai dengan kebocoran pembuluh darah.
- b. *Difusi*, yang merujuk pada pembengkakan atau dilatasi pembuluh darah kecil (kapiler) di dalam retina.

2. Retinopati Diabetik Non proliferatif (NPDR)

Pembentukan endapan di dalam retina adalah tahap awal retina diabetik, yang dapat terjadi kapan saja setelah diabetes muncul. Kadang-kadang tidak ada gejala visual sama sekali, tetapi pemeriksaan retina dapat menunjukkan adanya titik dan noda perdarahan kecil yang disebut mikroaneurisma. Mikroaneurisma adalah sejenis pergantungan keluar (*outpouching*) pembuluh darah kecil.

Gejala awal diabetes tipe 1 jarang muncul kurang dari tiga hingga empat tahun setelah diagnosis, sedangkan pada penderita diabetes tipe 2 NPDR dapat ditemukan bahkan sebelum diagnosis.

3. Retinopati Diabetik Proliferatif (PDR)

Retinopati diabetik proliferatif adalah yang paling berisiko menyebabkan kehilangan penglihatan di antara berbagai penyakit mata yang disebabkan oleh diabetes. Tanda-tanda PDR adalah sebagai berikut: Pembuluh darah abnormal (*neovaskularisasi*) muncul di dekat saraf optik dan vitreous. Perdarahan pre retina, yang terjadi di rongga vitreous atau di bagian depan retina. Iskemia terjadi karena aliran darah menjadi kurang lancar atau tersumbat, serta kurangnya oksigen yang diperlukan untuk retina tetap sehat.

Pembuluh darah abnormal yang dihasilkan oleh neovaskularisasi ini cenderung pecah dan merembes ke dalam humor vitreous mata. Selain kehilangan penglihatan secara tiba-tiba, komplikasi yang lebih permanen dapat mencakup ablas retina akibat *glaukoma neovaskular* dan traksi. *Edema makula* dapat terjadi secara terpisah dari atau beriringan dengan NPDR dan PDR (Haddrill, 2021).

2.4.3. Pengobatan retinopati diabetik

1. Injeksi Intravitreal

Suntikan mata merupakan salah satu perawatan yang paling efektif untuk berbagai masalah mata. Spesialis retina yang memiliki peringkat teratas akan memilih kuadran terbaik mata Anda untuk memudahkan akses selama penyuntikan. Anestesi lokal digunakan untuk meredakan ketidaknyamanan selama prosedur. Suntikan intravitreal adalah prosedur yang digunakan untuk memasukkan obat ke dalam rongga vitreous mata, yang berisi zat seperti gel. Obat yang diberikan melalui prosedur ini mengobati kondisi mata tertentu untuk memperbaiki penglihatan.

INTRAVITREAL INJECTION



Gambar 2. 4 Intravitreal injection (VRMNY, 2024).

a. Obat anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)

Obat anti-VEGF adalah jenis obat yang paling umum digunakan dalam perawatan intravitreal. Obat ini mengobati berbagai penyakit retina dan telah mempopulerkan prosedur perawatan canggih.

b. Steroid intravitreal

Steroid ini digunakan untuk mengurangi peradangan pada retina. Beberapa kondisi mata menyebabkan peradangan yang menyebabkan ketidaknyamanan.

c. Obat antibiotik, antijamur dan antivirus

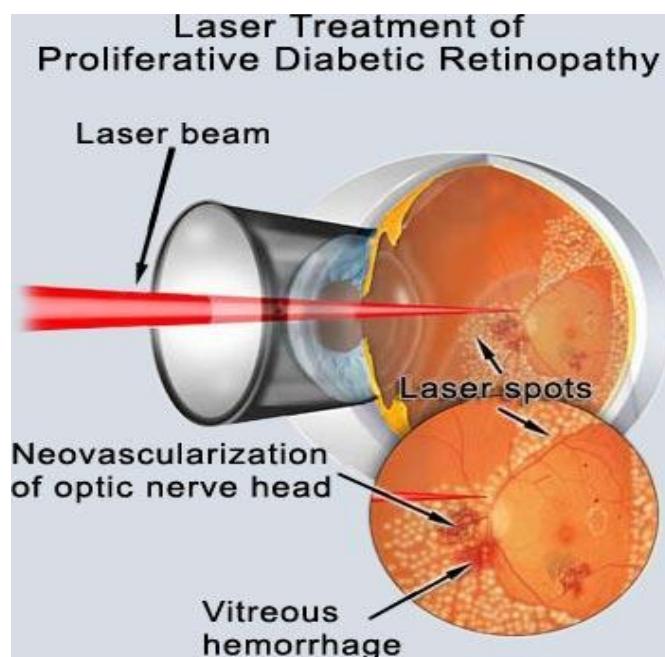
Mata merupakan masalah yang memerlukan penanganan segera. Dokter akan memberikan suntikan antibiotik, obat antijamur, dan antivirus untuk mengobati infeksi seperti endoftalmitis dan retinitis.

d. Obat perbaikan mata

Suntikan mata ini digunakan untuk memperbaiki ablasi retina. Selama penyuntikan, dokter memasukkan gelembung gas kecil yang membantu penyembuhan.

Suntikan intravitreal telah muncul sebagai cara paling efektif untuk memberikan obat ke komponen internal mata yang kompleks. Kondisi mata yang dapat diobati dengan suntikan intravitreal salah satunya ialah *retinopati diabetic non-proliferatif* (NPDR), dan *retinopati diabetic proliferative* (PDR). Adapun obat umum dan perawatan injeksi intravitreal yang umum salah satunya suntikan mata untuk diabetes. Yaitu Ranibizumab dan afibercept digunakan untuk mengobati makulopati diabetic. Suntikan ke mata mencegah terbentuknya pembuluh darah baru di bagian belakang mata. Suntikan ini juga merupakan suntikan mata yang efektif untuk retinopati diabetic (VRMNY, 2024).

- e. Laser Terapi
- f. Fotokoagulasi: Sinar laser digunakan untuk menutup pembuluh darah yang bocor dan mencegah pertumbuhan pembuluh darah baru.
- g. Panretinal fotokoagulasi: Laser digunakan untuk menutup seluruh permukaan retina untuk mencegah pertumbuhan pembuluh darah baru yang luas.



Gambar 2. 5 Terapi Laser (*proliferative diabetic retinopathy*) (NHEA, 2024).

2.4.4. Nefropati diabet

Retinopati dan nefropati diabetik adalah komplikasi mikrovaskular yang dapat terjadi pada pasien diabetes. Komplikasi diabetes melitus yang dapat menyebabkan gagal ginjal adalah nefropati diabetik. Salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian pasien diabetes melitus adalah penyakit ginjal, juga dikenal sebagai nefropati. Penyakit ginjal, juga dikenal sebagai nefropati, yang penyebab utama kematian dan kecacatan pada penderita diabetes melitus, dan komplikasi diabetes melitus ini dapat menyebabkan gagal ginjal (ES *et al.*, 2018).

Berbagai faktor, seperti faktor genetik, diet, dan kondisi medis lain seperti hipertensi dan kadar gula darah yang tinggi dan tidak terkontrol, diduga mempengaruhi perkembangan DM menjadi penyakit ginjal stadium akhir. Peningkatan tekanan darah, kontrol gula darah yang buruk, dislipidemia, usia tua, resistensi insulin, merokok, jenis kelamin, ras, dan asupan protein yang tinggi adalah faktor risiko yang terkait dengan gagal ginjal tahap akhir nefropati diabetik (ES *et al.*, 2018).

Nefropati diabetik, salah satu komplikasi diabetes mellitus yang berlangsung lama, dikaitkan dengan berbagai faktor risiko. Pengendalian konsentrasi glukosa, tekanan darah, dan lemak adalah tiga pendekatan umum untuk mengelola komplikasi DM. Nefropati yang ditandai dengan proteinuria yang akhirnya menyebabkan penyakit ginjal stadium akhir. Ini merupakan beban kerja utama pusat dialysis (ES *et al.*, 2018).

2.4.5. Patofisiologi Nefropati

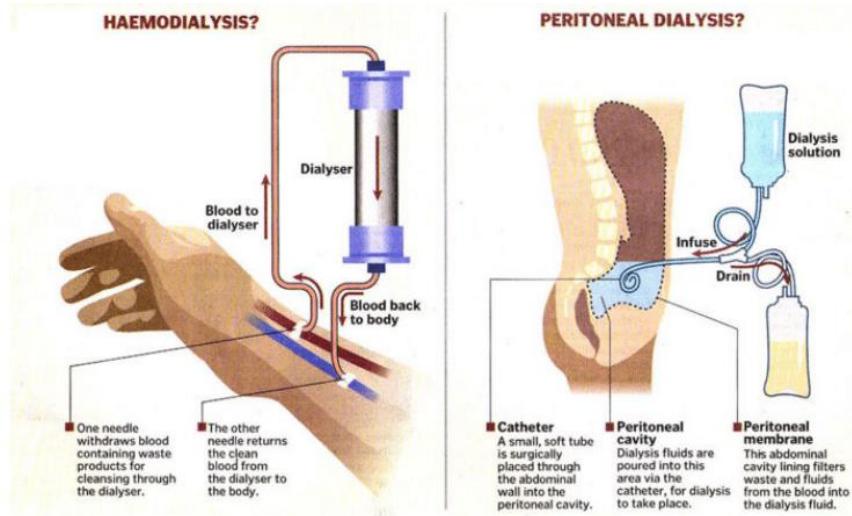
Nefropati Diabetes dikaitkan dengan serangkaian perubahan histopatologis yang melibatkan semua kompartemen ginjal, dan mencerminkan fungsi organ dan manifestasi klinis pada penyakit. Penebalan membran basal glomerulus (GBM) adalah salah satu perubahan yang dapat diukur paling awal pada nefropati diabetes. Hal ini diakibatkan oleh penumpukan komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe IV, laminin dll. Penumpukan lebih lanjut di lapisan lain dari membran basal glomerulus

(GBM) terjadi dengan perkembangan penyakit, menghasilkan hampir dua kali lipat dari ukuran normalnya (Khoury et al., 2015).

2.4.6. Pengobatan nefropati

Langkah pertama untuk mengobati nefropati diabetik melibatkan pengelolaan hipertensi dan diabetes mellitus. Itu bisa dicapai dengan menjaga berat badan yang seragam, makan makanan sehat, dan olahraga teratur.

1. Obat-obatan: Obat yang diresepkan digunakan untuk mengobati nefropati diabetik tahap awal.
2. ACE *inhibitor agiotensin converting enzyme* seperti benazepil, captropil, dan enalapril terkadang digunakan untuk mengontrol tekanan darah namun, ini memiliki beberapa efek samping, misalnya, mereka mengurangi GFR dan menyebabkan kerusakan ginjal
3. Obat untuk menurunkan kadar gula darah. Menurunkan kadar gula darah yang meningkat adalah langkah utama untuk mengobati nefropati diabetik. Upaya yang dilakukan untuk mencapai kadar HbA1c rata-rata di bawah 7.
4. Statin - Obat penurun kolesterol yang disebut statin juga digunakan pada orang yang memiliki kadar kolesterol tinggi dan juga mengurangi protein dalam urin.
5. Tingkatkan kesehatan tulang - Tulang yang memburuk adalah komplikasi yang terkait dengan nefropati diabetik. Kalsium dan Vit. Obat K biasanya diresepkan untuk menjaga kesehatan tulang.



Gambar 2. 6 Proses hemodialisis dan peritoneal dialysis (NABH, 2022).

Transplantasi ginjal: Dalam kasus ekstrim, transplantasi ginjal adalah satu-satunya pilihan yang tersisa. Operasi melibatkan penggantian ginjal yang sakit dengan yang sehat. Terkadang bisa dikombinasikan dengan transplantasi pankreas. *Imunosupresan* diresepkan untuk mengurangi tingkat penolakan yang terkait dengan operasi transplantasi (NABH, 2022).

Dialisis: Ini adalah pengobatan yang dilakukan untuk menghilangkan kotoran dan cairan limbah dari darah. Dialisis terdiri dari dua jenis utama hemodialisis dan dialisis peritoneal. Hemodialisis lebih umum dan membutuhkan pasien untuk mengunjungi pusat dialisis. Ini melibatkan melewati darah melalui mesin yang melakukan fungsi menyaring limbah. Dialisis peritoneal menggunakan peritoneum (lapisan dalam lambung) sebagai filter, bukan mesin. Itu bisa dilakukan di rumah (NABH, 2022).

2.5. Komplikasi makrovaskular

Proses *aterosklerosis*, yang menyebabkan penyempitan dinding arteri di seluruh tubuh, merupakan mekanisme patologis utama penyakit kardiovaskular. Peradangan dan cedera jangka panjang pada dinding arteri di sistem pembuluh darah perifer atau koroner dianggap sebagai penyebab *aterosklerosis*. Lipid teroksidasi dari partikel

LDL terakumulasi di dinding endotel arteri sebagai reaksi terhadap cedera dan peradangan endotel. Partikel tersebut mungkin lebih mudah dioksidasi oleh *angiotensin II*. Monosit kemudian menyusup ke dinding arteri dan berdiferensiasi menjadi makrofag, yang mengakumulasi lipid teroksidasi untuk membentuk sel busa. Setelah terbentuk, sel busa merangsang proliferasi makrofag dan daya tarik limfosit T, yang menghasilkan akumulasi kolagen. Proses ini menyebabkan lesi aterosklerotik kaya lipid dengan lapisan fibrosa. Infark vaskuler akut terjadi ketika lesi ini pecah.

Penyakit jantung koroner, salah satu komplikasi diabetes makrovaskular, telah dikaitkan dengan diabetes dalam sejumlah studi yang dimulai dengan penelitian Framingham. Studi baru menunjukkan bahwa penderita diabetes memiliki risiko infark miokard (MI) yang sama dengan pasien non diabetes dengan riwayat MI sebelumnya. Penemuan ini mendorong rekomendasi baru dari ADA dan *American Heart Association* bahwa diabetes tidak boleh dianggap sebagai faktor risiko yang berbeda untuk penyakit arteri koroner (J.Flower, 2018).

2.6. Faktor Resiko Komplikasi DM

Diabetes melitus adalah kondisi kronis di mana tubuh tidak dapat memproduksi insulin dengan cukup atau menggunakan insulin secara efektif (kemenkes , 2024). Kondisi ini menyebabkan kadar gula darah tinggi dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius jika tidak dikelola dengan baik (rsud.tulungagung, 2020).

Faktor risiko DM (Diabetes Melitus) dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Umur, jenis kelamin, dan keturunan adalah faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko DM sering muncul setelah usia 45 tahun atau lebih. Sampai saat ini, belum ada mekanisme yang jelas tentang hubungan antara DM dan jenis kelamin, tetapi banyak penderita DM di Amerika Serikat berjenis kelamin perempuan. DM bukan penyakit yang dapat ditularkan. Namun, ada kemungkinan penyakit ini akan diturunkan pada generasi berikutnya.

Adapun faktor lainnya ialah Pola makan, kebiasaan merokok, obesitas, hipertensi, stres, aktivitas fisik, dan konsumsi alkohol adalah faktor risiko lain yang dapat diubah. Jika IMT lebih dari 23 dapat menyebabkan glukosa darah lebih tinggi, obesitas berhubungan dengan kadar glukosa darah.

Kurang aktivitas fisik juga merupakan faktor risiko diabetes mellitus. Gibney menyatakan bahwa kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan peningkatan berat badan lebih dari 5 kilogram risiko diabetes mellitus tinggi (Nasution *et al.*, 2021).

Dua kategori utama faktor risiko komplikasi diabetes adalah sebagai berikut:

Faktor Risiko yang Dapat Ditangani:

1. Gaya hidup: Pola makan, Konsumsi makanan tinggi gula, lemak jenuh, dan rendah serat dapat memperburuk kondisi diabetes. Kurang aktivitas fisik: Kurangnya olahraga dapat meningkatkan resistensi insulin dan memperparah kondisi diabetes. Merokok: Merokok dapat merusak pembuluh darah dan mempercepat terjadinya komplikasi.
2. Kondisi medis: Hipertensi, Tekanan darah tinggi dapat merusak pembuluh darah, terutama pada mata, ginjal, dan jantung. Dislipidemia: Kadar kolesterol tinggi dapat menyebabkan penumpukan plak pada pembuluh darah (Nasution *et al.*, 2021).

Faktor Risiko yang Tidak Dapat Ditangani:

1. Usia : Risiko mengalami komplikasi meningkat dengan usia
2. Riwayat keluarga : Risiko terkena diabetes meningkat jika ada anggota keluarga yang menderita diabetes.
3. Etnis: Orang Afrika-Amerika, Hispanik, dan Asia Selatan adalah kelompok yang lebih rentan.

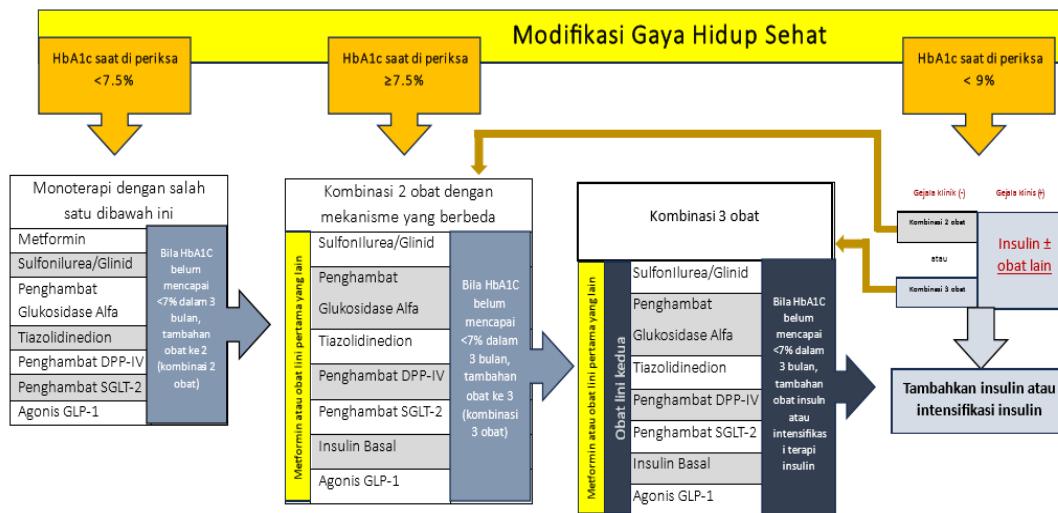
Ada beberapa faktor risiko yang dapat diubah, seperti: Kontrol gula darah yang buruk, Perubahan gula darah yang sering dan kadar gula darah tinggi yang bertahan lama dapat merusak pembuluh darah dan saraf.

2.7. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Penatalaksanaan diabetes melitus tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes.

Tujuan penatalaksanaan meliputi. Tujuan jangka pendek : menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, mengurangi resiko komplikasi akut. Tujuan jangka Panjang mencegah dan menghambat progresivitas penyakit mikroangiopati dan makroangiopati Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.



Gambar 2. 7 Algoritma Tatalaksana DM tipe 2 (Perkeni, 2019).

2.7.1 Penatalaksanaan secara umum

Evaluasi medis pada pasien diabetes bertujuan untuk mendapatkan gambaran lengkap mengenai kondisi kesehatan pasien. Dokter akan melakukan wawancara mendalam yaitu mengenai:

1. Riwayat penyakit: Mulai dari riwayat diabetes, penyakit lain yang pernah diderita, hingga pengobatan yang pernah dilakukan.
2. Gaya hidup: Pola makan, aktivitas fisik, dan kebiasaan merokok.
3. Komplikasi: Riwayat komplikasi akut dan kronis akibat diabetes, seperti kerusakan ginjal, mata, atau saraf.
4. Faktor risiko: Riwayat keluarga dengan diabetes, hipertensi, atau penyakit jantung.
5. Faktor sosial: Pendidikan, pekerjaan, dan dukungan sosial.
6. Informasi ini akan digunakan untuk menyusun rencana pengobatan yang individual dan sesuai dengan kondisi masing-masing pasien (Perkeni, 2019).

2.7.2 Penatalaksanaan secara khusus

Pengelolaan diabetes melibatkan kombinasi antara gaya hidup sehat dan pengobatan dengan obat-obatan. Obat-obatan yang digunakan bisa berupa obat minum atau suntikan. Jika kondisi diabetes tidak terkontrol dengan baik, misalnya terjadi ketoasidosis, pasien perlu segera mendapatkan perawatan medis yang lebih intensif. Pendidikan kesehatan sangat penting bagi pasien diabetes, terutama mengenai cara memantau gula darah sendiri, mengenali tanda-tanda gula darah rendah, dan cara mengatasinya.

Efek samping serius diabetes mellitus yang dapat menyebabkan kebutaan dan gagal ginjal, antara lain retinopati diabetes dan nefropati. Untuk menghentikan bahaya tambahan dan mempertahankan kualitas hidup pasien, kedua gangguan ini harus ditangani (Perkeni, 2019).

1. Penatalaksanaan Retinopati Diabetik

Mempertahankan fungsi visual yang optimal dan mencegah kehilangan penglihatan adalah tujuan utama pengobatan retinopati diabetik. Terapi akan disesuaikan dengan stadium dan jenis retinopati.

- a. Kontrol Gula Darah: Langkah yang paling penting adalah menjaga kadar gula darah stabil sehingga perkembangan retinopati dapat diperlambat.
- b. Kontrol Tekanan Darah: Menjaga tekanan darah tetap stabil karena tekanan darah tinggi dapat memperburuk retinopati.
- c. Terapi Laser: Ini mengobati retinopati proliferatif dengan menghancurkan pembuluh darah yang tidak normal.
- d. Vitrektomi adalah prosedur bedah yang dilakukan untuk mengeluarkan jaringan parut atau darah dari dalam mata yang mengganggu penglihatan.
- e. Injeksi Anti-VEGF: Obat-obatan ini disuntikkan ke dalam mata untuk menghentikan pertumbuhan pembuluh darah baru yang tidak biasa (Perkeni, 2019).

2. Penatalaksanaan Nefropati Diabetik

Tujuan utama pengobatan nefropati diabetik adalah untuk mencegah gagal ginjal dan memperlambat laju kerusakan ginjal.

- a. Meningkatkan kontrol glukosa untuk mengurangi risiko atau menurunkan progresi nefropati.
- b. Meningkatkan kontrol hipertensi untuk mengurangi risiko atau menurunkan progresi nefropati.

- c. Tidak disarankan untuk mengurangi diet protein pada pasien diabetes melitus dengan penyakit ginjal kronik karena diet ini tidak mengubah kadar glikemik, risiko kejadian kardiovaskular, atau penurunan GFR.
- d. Terapi dengan penghambat ACE atau obat penyekat reseptor angiotensin I dapat memperlambat perkembangan nefropati.

Dialisis atau Transplantasi: Mungkin diperlukan dialisis atau transplantasi ginjal jika fungsi ginjal sudah sangat menurun (Perkeni, 2019).

2.8.Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam penatalaksanaan

Dalam penatalaksanaan, hal-hal berikut harus dipertimbangkan:

- 1. Stadium penyakit: tingkat keparahan penyakit akan menentukan jenis dan intensitas pengobatan;
- 2. Usia dan kondisi kesehatan umum pasien: Pasien yang lebih tua atau memiliki kondisi kesehatan lain mungkin memerlukan penyesuaian dosis obat atau prosedur (Perkeni, 2019).