

Diabetik Retinopati dan Penurunan Fungsi Kognitif pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Nadya Meisya Putri*, Ieva B. Akbar, Yanuar Zulkifli Harun

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*nadya.meisyaa@gmail.com, ieva.b.akbar@gmail.com, yzh.spm@gmail.com

Abstract. According to International Diabetes Federation, 9.3% population aged 20-79 years suffer from diabetes. In the eyes causing diabetic retinopathy which occurs in 35% of diabetic patients, and in the brain which causes an increase in cognitive impairment. Both of them are characterized by some mechanisms related to chronic hyperglycemia and insulin resistance such as neuroinflammation, vascular degeneration, glial activation, and other pathological mechanisms such as activation of reactive oxidative stress (ROS) and accumulation of advanced glycation end products (AGEs).). The purpose of this study was to analyze the relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment at Soreang Hospital Outpatient Eye Clinic. The number of samples using total sampling with 74 research subjects. This study used an observational analytic method with a cross-sectional approach. Data collection was obtained from medical records and interviews using Mini-Mental State Examination (MMSE). The statistical test used the chi-square test. The results of the univariate test showed that the majority of diabetic retinopathy patients had nonproliferative diabetic retinopathy (NDPR) stages, while the majority of cognitive impairment in diabetic retinopathy patients had definitive cognitive impairment. The results of the analysis relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment obtained a value of $p=0.001$ ($p<0.05$) with a correlation coefficient test of $r=0.418$ which shows moderate relationship. In conclusion, There is a relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment at Soreang Hospital Outpatient Eye Clinic.

Keywords: *Cognitive Impairment, Diabetic Retinopathy, Mini-Mental State Examination.*

Abstrak. Menurut International Diabetes Federation terdapat 9,3% penduduk usia 20-79 tahun menderita diabetes. Peningkatan durasi dari diabetes dan kontrol gula darah yang buruk akan mengakibatkan terjadinya komplikasi salah satunya pada mata menyebabkan diabetik retinopati yang terjadi pada 35% pasien diabetes dan pada otak yang menyebabkan peningkatan penurunan fungsi kognitif. Baik diabetik retinopati dan penurunan fungsi kognitif dikarakteristikan oleh sejumlah mekanisme yang berhubungan akibat hiperglikemia kronik dan resistensi insulin seperti adanya neuroinflamasi, degenerasi vaskular, aktivasi glial, dan mekanisme patologis lainnya seperti aktivasi reactive oxidative stress (ROS) dan akumulasi advanced glycation end-products (AGEs). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif di Klinik Mata Poli Rawat Jalan RSUD Soreang. Teknik pemilihan sampel menggunakan total sampling, dengan subjek penelitian sebanyak 74 pasien. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Pengambilan data diperoleh dari medical record dan wawancara menggunakan Mini-Mental State Examination (MMSE). Uji statistik menggunakan uji chi square. Hasil uji univariat didapatkan karakteristik pasien diabetik retinopati mayoritas memiliki stadium nonproliferative diabetic retinopathy (NDPR), sedangkan stadium penurunan fungsi kognitif pada pasien diabetik retinopati mayoritas memiliki stadium definitive gangguan kognitif. Hasil analisis hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif didapatkan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$) dengan uji koefisien korelasi $r=0,418$ yang menunjukkan terdapat hubungan sedang. Terdapat hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif di Klinik Mata Poli Rawat Jalan RSUD Soreang.

Kata Kunci: *Diabetik Retinopati, Fungsi Kognitif, Mini-Mental State Examination.*

A. Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu PTM yang menyebabkan dini di dunia. Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan 9,3% penduduk di usia 20-79 tahun merupakan seorang penderita DM. Indonesia berada di urutan ke-7 di dunia berdasarkan prevalensi jumlah penderita DM terbanyak dengan jumlah penderita mencapai 10,7 juta orang.

¹ Kabupaten Bandung menempati urutan ke-8 di Jawa Barat dengan jumlah penderita DM sebanyak 45.412 orang. Hiperglikemia yang terjadi dalam jangka waktu lama pada pasien DM dapat mengakibatkan komplikasi makrovaskular dan komplikasi mikrovaskulatur (*diabetic nephropathy, neuropathy, dan retinopathy*).²

Diabetik retinopati memiliki prevalensi sebagai penyebab utama gangguan penglihatan dan kebutaan di dunia. Pada tahun 2015, diabetik retinopati menyebabkan 1,16% gangguan penglihatan dan 1,07% kebutaan di dunia. Prevalensi penderita diabetik retinopati diperkirakan 35% pada seluruh penderita DM di seluruh dunia. Prevalensi Indonesia berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *The DiabCare Asia 2012* menyebutkan bahwa 16,7% pasien DM mengalami komplikasi diabetik retinopati.³ Selain mata, salah satu target organ akhir dari DM adalah otak. Baik DM tipe I atau tipe II sering dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif. Kognisi adalah kemampuan untuk belajar, mengingat dan membuat penilaian.⁴ Ketika kognisi terganggu akan mengakibatkan penurunan fungsi yang berhubungan dengan atensi, konsentrasi, kalkulasi, *reasoning*, mengambil keputusan, dan berpikir abstrak. Oleh karena itu, selain berdampak pada kesehatan, kesejahteraan individu pun terganggu.⁵

Hubungan antara *diabetic microvascular disease* (retinopati dan nefropati) dengan penurunan fungsi kognitif telah dikaitkan. Hubungan tersebut didasarkan pada kesamaan proses metabolisme, karena ketiga organ tersebut (retina, ginjal, dan otak) memiliki asal embriologi, struktur, dan karakteristik fisiologis yang hampir sama.⁶ Sebagai *ontogenically linked organs* otak dan retina sering menunjukkan kondisi patologis yang sama, hal tersebut didasarkan pada temuan *molecular mediator* dan jalur yang terkait neurodegeneratif otak ditemukan juga pada pasien dengan neurodegenerasi retina yang disebabkan DM. Oleh karena itu patologi neurovaskular retina pada pasien diabetik retinopati diperkirakan dapat memprediksi perkembangan penurunan fungsi kognitif.⁷

Penelitian sebelumnya dengan metode *systematic review* dan *meta-analysis* dilakukan oleh Yin-He Chai, Yong-Peng Zhang, Yu-Shun Qiao, dkk. Penelitian ini dilakukan pada tahun 2022 dan bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif. Rasio gabungan dari empat studi kohort yang meneliti hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif adalah 1,47. Kesimpulan dari *meta-analysis* ini menunjukkan bahwa DR dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif.⁸

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analisis dengan pendekatan *cross-sectional*. Subjek penelitian ini adalah pasien diabetik retinopati di Klinik Mata Poli Rawat Jalan RSUD Soreang pada bulan Juni-September 2022. Kriteria inklusi meliputi pasien diabetik retinopati laki-laki maupun perempuan yang berusia >45 tahun, pasien memiliki riwayat DM tipe 2, pasien bersedia diwawancarai menggunakan MMSE, dan pasien dapat membaca dan melihat. Kriteria eksklusi meliputi pasien penderita penyakit sekunder atau kelainan vaskular lainnya, penderita stroke atau tumor otak. Jumlah minimal sampel ditentukan berdasarkan rumus perhitungan kategorik dua kelompok berjumlah 74 orang.

Pada penelitian ini, stadium diabetik retinopati dikategorikan menjadi *nonproliferative diabetic retinopathy* dan *proliferative diabetic retinopathy*. Penurunan fungsi kognitif dikategorikan menjadi normal, *probable* gangguan kognitif, dan *definitive* gangguan kognitif. Karakteristik pasien yang dikaji meliputi usia dan jenis kelamin.

Analisis data menggunakan analisis univariat dan bivariat. Kedua variabel dianggap berhubungan jika *p value* <0.05 yang telah diolah menggunakan uji statistik *Chi-Square*. Penelitian telah mendapatkan persetujuan (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Universitas Islam Bandung, Indonesia No 091/KEPK-Unisba/IV/2022 dan mendapat izin dari Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kabupaten

Bandung dengan No 070/476/ Bid. Wasbang.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Total subjek penelitian berjumlah 74 orang, terdapat 45 orang (60,8%) dengan stadium *nonproliferatif diabetic retinopathy* (NPDR) dan 46 orang (62,2%) dengan stadium *definitive* gangguan kognitif. Karakteristik seluruh pasien dapat dilihat pada **Tabel 1**. Sebagian besar pasien penelitian ini adalah perempuan sebanyak 48 orang (64,9%) dan berusia 60 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah Variabel (n)	Persen (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	26	35.1
Perempuan	48	64.9
Usia	Tahun	
Rerata	59.95	
Standar Deviasi	7,511	
Stadium Diabetik Retinopati		
<i>Nonproliferative diabetic retinopathy</i>	45	60.8
<i>Proliferative diabetic retinopathy</i>	29	39.2
Stadium Penurunan Fungsi Kognitif		
Normal	15	20.3
<i>Probable</i> gangguan kognitif	13	17.6
<i>Definitive</i> gangguan kognitif	46	62.2

Karakteristik pasien yang dikelompokkan berdasarkan stadium diabetik retinopati dapat dilihat pada **Tabel 2**. Berdasarkan jenis kelamin, pasien yang menderita stadium *nonproliferative diabetic retinopathy* (NDPR) sebagian besar adalah perempuan berjumlah 28 orang (37,83%), sedangkan pasien yang menderita stadium *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) sebagian besar perempuan berjumlah 20 orang (27,02%). Sebagian besar pasien yang menderita stadium *nonproliferative diabetic retinopathy* (NDPR) berusia 60 tahun, sedangkan yang menderita stadium *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) berusia 59 tahun.

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Stadium Diabetik Retinopati

Karakteristik	Stadium Diabetik Retinopati			
	NPDR		PDR	
	f(x)	%	f(x)	%
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	17	22.97%	9	12.16%
Perempuan	28	37.83%	20	27.02%
Usia	Tahun		Tahun	
Rerata	60.35		59.11	
Standar Deviasi	7,282		7,861	

Karakteristik pasien yang dikelompokkan berdasarkan stadium penurunan fungsi kognitif dapat dilihat pada **Tabel 3**. Berdasarkan jenis kelamin, pasien yang normal sebagian besar perempuan dengan jumlah 11 orang (14,86%), pada stadium *probable* gangguan kognitif sebagian besar perempuan dengan jumlah 10 orang (13,51%), sedangkan pada stadium *definitive* gangguan kognitif sebagian besar juga perempuan dengan jumlah 27 orang (36,48%). Sebagian besar pasien yang normal berusia 51 tahun, pada stadium *probable* gangguan kognitif sebagian besar berusia 57 tahun, sedangkan pada stadium *definitive* gangguan kognitif sebagian besar berusia 66 tahun.

Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Stadium Penurunan Fungsi Kognitif

Karakteristik	Stadium Penurunan Fungsi Kognitif					
	Normal		Probable Gangguan Kognitif		Definitive Gangguan Kognitif	
	f(x)	%	f(x)	%	f	%
Jenis Kelamin						
Laki-Laki	4	5.40%	3	4.05%	19	25.67%
Perempuan	11	14.86%	10	13.51%	27	36.48%
Usia	Tahun		Tahun		Tahun	
Rerata	51.56		56.92		66.66	
Standar Deviasi	4,676		5,137		3,117	

Hubungan diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif dapat dilihat pada **Tabel 4**. Pada stadium *nonproliferative diabetic retinopathy* (NPDR) sebagian besar menderita *definitive* gangguan kognitif dengan jumlah 35 orang (77,8%). Pada stadium *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) sebagian besar pasien normal dan menderita *definitive* gangguan kognitif dengan jumlah 11 orang (37,9%). Hasil analisis uji *Chi-Square* menunjukkan terdapat

hubungan yang signifikan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2 di Klinik Mata Poli Rawat Jalan RSUD Soreang dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$). Uji koefisien korelasi dilakukan didapatkan nilai $r=0,418$ yang menunjukkan hubungan sedang diantara keduanya.

Tabel 4. Hubungan Diabetik Retinopati dengan Penurunan Fungsi Kognitif pada Pasien diabetes melitus Tipe 2

Tingkat Penurunan Fungsi Kognitif	Stadium Diabetik Retinopati				Total	Nilai p	Nilai r
	NPDR		PDR				
	f(x)	%	f(x)	%			
Normal	4	8.9%	11	37.9%	15		
Probable gangguan kognitif	6	13.3%	7	24.1%	13	0.001	0,418
Definitive gangguan kognitif	35	77.8%	11	37.9%	46		

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki stadium *nonproliferative diabetic retinopathy* (NPDR). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yang Qian Hui, Zhang Yan, Zhang Xiao Min, dkk. dengan metode *meta-analysis* pada 41 referensi dan 48.995 pasien DM tipe 2 menunjukkan hasil pasien diabetik retinopati yang memiliki stadium NPDR (83%) lebih umum dibandingkan PDR (17%).⁹

Hubungan diabetik retinopati dan gangguan kognitif pada pasien DM Tipe 2 didasarkan pada neural apoptosis yang cenderung terjadi secara bersamaan, bahkan neural apoptosis retina sering terjadi lebih awal dibandingkan di otak. Namun, terdapat beberapa mekanisme patologi lain yang terjadi secara bersamaan pada otak dan retina seperti adanya neurovaskular, inflamasi, degenerasi saraf, degenerasi vaskular, dan aktivasi glial. Hal tersebut diakibatkan karena otak dan mata merupakan organ yang terkait secara ontogenik sehingga mediator molekuler dan jalur neurodegeneratif retina terlihat menunjukkan proses patologi yang sama pada otak. Oleh karena itu, pada pasien diabetik retinopati identifikasi penurunan fungsi kognitif dapat dilakukan dengan melihat tanda-tanda vaskular anatomi yang spesifik pada retina seperti adanya plak amiloid, hilangnya neuron (terutama ganglion retina), dan neuropati otak.⁷

Hasil penelitian ini menunjukan bahwa terdapat hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2 di Klinik Mata Poli Rawat Jalan RSUD Soreang. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh SG Mathupriya, V Panimalar, A Veeramani, Divya N, dkk. Pada tahun 2019, kepada 100 pasien DM tipe 2 dengan usia 35-75 tahun. Hasil yang didapatkan menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif pada 75% pasien diabetik retinopati.¹⁰

Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Preeti Gupta, Alfred Tau Liang Gan, Ryan Eyn Kidd Man, dkk. Penelitian ini dilakukan pada 682 penderita DM. Hasil yang didapatkan dari analisis multivariat yang membandingkan pasien diabetik retinopati dengan pasien tanpa diabetik retinopati. Pasien yang memiliki diabetik retinopati ringan memiliki kemungkinan penurunan kognitif dua kali lipat, sedangkan pasien dengan diabetik retinopati sedang atau yang lebih buruk memiliki kemungkinan tiga kali lipat mengalami penurunan fungsi kognitif dibandingkan yang tidak.¹¹

Penurunan fungsi kognitif tidak selalu berbanding lurus dengan stadium diabetik

retinopati. Pada penelitian ini terdapat pasien NDPR yang memiliki definitive gangguan cognitive (77,8%) dan pasien PDR yang normal (37,9%) hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat faktor lain yang mempengaruhi penurunan fungsi kognitif pada pasien diabetik retinopati. Selain keparahan dari stadium diabetik retinopati, faktor yang mempengaruhi penurunan fungsi kognitif adalah usia, umur, lingkaran pinggang dan tingkat pendidikan.¹²

D. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan antara diabetik retinopati dengan penurunan fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2 di Klinik Mata Poli Rawat Jalan RSUD Soreang.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur dan staf RSUD Soreang yang bersedia membantu dan berpartisipasi sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Daftar Pustaka

- [1] Dirjen P2P Kemkes RI. Rencana Aksi Program 2020-2024. J Ilm Teknosains. 2020;6–8.
- [2] Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2011;29(3):116–22.
- [3] Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji DW, Tjokroprawiro A. Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. Med J Indones. 2010;19(4):235–44.
- [4] Alzheimer's Association, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy Brain Initiative, state and local public health partnerships to dementia: The 2018-2023 road map. 2018;1–11.
- [5] Wu MS, Lan TH, Chen CM, Chiu HC, Lan TY. Socio-demographic and health-related factors associated with cognitive impairment in the elderly in Taiwan. BMC Public Health. 2011;11.
- [6] Akram T K, Hisham M D. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabetes. 2015;6(6):850–8.
- [7] Little K, Llorián-Salvador M, Scullion S, Hernández C, Simó-Servat O, del Marco A, et al. Common pathways in dementia and diabetic retinopathy: understanding the mechanisms of diabetes-related cognitive decline. Trends Endocrinol Metab. 2022;33(1):50–71.
- [8] Chai Y-H, Zhang Y-P, Qiao Y-S, Gong H-J, Xu H, She H-C, et al. Association between diabetic retinopathy, brain structural abnormalities and cognitive impairment for accumulated evidence in observational studies. Am J Ophthalmol. 2022;239:37–53.
- [9] Yang QH, Zhang Y, Zhang XM, Li XR. Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian type 2 diabetes patients: A systematic review and metaanalysis. Int J Ophthalmol. 2019;12(2):302–11.
- [10] Mathupriya SG, Veeramani VPA, Divya N, Bhaskaran B. Correlation between diabetic retinopathy and cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. Int J Curr Res Rev. 2021;13(6):138–42.
- [11] Gupta P, Gan ATL, Man REK, Fenwick EK, Sabanayagam C, Mitchell P, et al. Association between diabetic retinopathy and incident cognitive impairment. Br J Ophthalmol. 2019;103(11):1605–9.
- [12] Xia S-S, Xia W-L, Huang J-J, Zou H-J, Tao J, Yang Y. The factors contributing to cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients. Ann Transl Med. 2020;8(4):104.
- [13] Fiqi Nyayu Mevia, Zulmansyah. (2021). *Gambaran Tingkat Pengetahuan Siswa SMA Negeri Kelas XII di Kota Bandung tentang Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2*. Jurnal Riset Kedokteran, 1(2), 66-70.