

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Organisasi WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 dari 8.4jt pada tahun 2000 menjadi sekitar 21.3jt pada tahun 2030. Prediksi *International Diabetes Federation* (IDF) juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019-2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10.7 juta menjadi 13.7 juta pada tahun 2030.<sup>1</sup>

Pemeriksaan faal paru merupakan pemeriksaan untuk mengetahui apakah fungsi paru dalam keadaan normal atau tidak normal. Pemeriksaan faal paru dikerjakan berdasarkan indikasi tertentu. Penurunan fungsi paru yang terjadi secara mendadak dapat menimbulkan gagal napas dan dapat menyebabkan kematian pada penderita. Pemeriksaan spirometri tidak hanya digunakan untuk menentukan diagnosis tetapi juga untuk menilai beratnya obstruksi, restriksi, dan efek dari pengobatan. Ada beberapa penderita yang tidak menunjukkan adanya keluhan namun pada pemeriksaan spirometri menunjukkan adanya obstruksi atau restriksi. Hal ini dapat dijadikan sebagai peringatan awal terjadinya gangguan fungsi paru yang mungkin dapat terjadi sehingga kita dapat menentukan tindakan pencegahan secepatnya.<sup>1,2</sup>

Pemeriksaan spirometri adalah pemeriksaan untuk mengukur volume paru statik dan dinamik seseorang dengan alat spirometer. Spirometri sederhana biasanya memberikan informasi yang cukup. Sejumlah spirometer elektronik yang murah dapat mengukur dengan tepat parameter-parameter tertentu seperti kapasitas vital, volume ekspirasi paksa dalam detik pertama (VEP<sub>1</sub>) dan *peak expiratory flow*. Spirometer tidak dapat membuat diagnosis spesifik namun dapat <an adanya gangguan obstruktif dan restriktif serta dapat memberi derajat kelainan.<sup>3,4,5</sup>



Diabetes mellitus (DM) gangguan kronik dengan kadar glukosa darah yang terus meningkat sehingga selama beberapa tahun mengarah ke pengembangan komplikasi mikro-vaskular dan makro-vaskular. Diperkirakan pada tahun 2035, satu dari sepuluh orang dewasa akan terkena sindrom metabolik ini. Komplikasi DM antara lain retinopati, nefropati, neuropati, penyakit arteri koroner, dan komplikasi vaskular perifer. Efek dua arah yang terjadi pada DM dan paru terbukti secara klinis memiliki kelainan fungsi paru yang progresif dengan hasil Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik (VEP<sub>1</sub>) dan Pengurangan Kapasitas Vital Paksa (KVP) pada individu dengan kontrol DM yang buruk dan durasi DM yang lama. Fungsi paru suboptimal telah diamati pada pasien DM yang dimediasi imun dalam hubungannya dengan durasi dan kontrol DM.<sup>6,7,8</sup>

Patogenesis ini diperkirakan melibatkan proses mikroangiopati dan glikosilasi non enzimatis dari protein jaringan. Proses ini menghasilkan gangguan ikatan silang kolagen dan elastin dengan penurunan kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Karena adanya jaringan ikat yang melimpah dan sirkulasi mikrovaskular yang luas sehingga meningkatkan kemungkinan paru menjadi organ target pada pasien diabetes. Telah dibuktikan bahwa komplikasi paru pada diabetes adalah karena penebalan dinding alveoli, kapiler alveolar dan paru arterioler dan perubahan ini menyebabkan disfungsi paru. Disfungsi paru mungkin menjadi salah satu perubahan non metabolik yang dapat terukur paling awal pada diabetes.<sup>9,10</sup>

*Zunairah dkk* (2022) menjelaskan hubungan antara DM dan kelainan paru restriktif. Secara klinis DM dikaitkan dengan penurunan progresif VEP<sub>1</sub> yang akibatnya menyebabkan hiperresponsif bronkus. Perkembangan komplikasi pernapasan pada DM dianggap multifaktorial. Ini bisa disebabkan oleh penurunan recoil elastis, penurunan volume paru, penurunan kinerja otot pernapasan, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO), dan neuropati otonom otot pernapasan. Selain itu, *Weynand dkk* (1999) menunjukkan penebalan lamina basal kapiler paru yang homogen di seluruh parenkim paru. Semua parameter

paru lebih rendah pada penderita diabetes dari kedua jenis kelamin jika dibandingkan dengan kontrol non diabetes dengan penurunan yang lebih besar pada laki-laki dibandingkan pada wanita dan disebabkan berkurangnya recoil elastis paru.<sup>2,3</sup>



Penelitian yang dilakukan *Zunaira dkk* (2022) terhadap 100 pasien dengan diabetes melitus terdapat 57 pasien dengan hasil spirometri yang normal, sedangkan selebihnya diperoleh hasil restriksi. Adapun faktor-faktor yg berpengaruh secara signifikan yaitu nilai HbA<sub>1c</sub> dan durasi diabetes melitus, semakin tinggi kadar HbA<sub>1c</sub> maka fungsi faal paru akan semakin rendah. Penelitian serupa juga dilakukan oleh *Hawra dkk* (2021) pada 101 pasien diabetes melitus yang diperiksa fungsi paru (KVP, KV, dan KVP<sub>1</sub>) dengan hasil bahwa pada pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol memiliki hasil spirometri yang rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>3,4</sup>

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah: Bagaimana nilai spirometri pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang terkontrol dan yang tidak terkontrol dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes melitus.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan fungsi faal paru berdasarkan spirometri pada pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Adapun Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menganalisis karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan umur, jenis kelamin, lama DM, nilai GDP, dan kadar HbA<sub>1c</sub>.
2. Menganalisis perbedaan fungsi faal paru (KVP, VEP<sub>1</sub>, VEP<sub>1</sub>/KVP) pada pasien diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol
3. Menganalisis hubungan kadar HbA<sub>1c</sub> terhadap fungsi faal paru (KVP, VEP<sub>1</sub>, VEP<sub>1</sub>/KVP) pada pasien diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol.



## **1.4. Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat korelasi yang negatif yang signifikan antara nilai KVP dan  $VEP_1$  pada pasien diabetes melitus tidak terkontrol.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil spirometri pada pasien diabetes melitus dan kontrol agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

### **1.5.2. Manfaat Klinis**

Dengan mengetahui profil spirometri maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis pada pasien diabetes melitus.

### **1.5.3. Manfaat Pelayanan / Pengabdian Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat terutama bagi pasien diabetes melitus dalam rangka menurunkan komplikasi dan angka morbiditas diabetes melitus sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan kronik dengan kadar glukosa darah yang terus meningkat sehingga selama beberapa tahun mengarah ke pengembangan komplikasi "mikro-vaskular dan makro-vaskular". Diperkirakan pada tahun 2035, satu dari sepuluh orang dewasa akan terkena sindrom metabolik ini. Komplikasi DM antara lain retinopati, nefropati, neuropati, penyakit arteri koroner, dan komplikasi vaskular perifer. Efek dua arah DM pada paru terbukti secara klinis dan kelainan fungsi paru yang progresif yaitu "Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik ( $VEP_1$ ) dan Pengurangan Kapasitas Vital Paksa (KVP) mungkin secara klinis signifikan pada individu dengan kontrol DM yang buruk dan durasi DM yang lama. Fungsi paru suboptimal telah diamati pada pasien DM yang dimediasi imun dalam hubungannya dengan durasi dan kontrol DM.<sup>2,3,4</sup>

Pemeriksaan faal paru merupakan pemeriksaan untuk mengetahui apakah fungsi paru dalam keadaan normal atau tidak normal. Pemeriksaan faal paru dikerjakan berdasarkan indikasi tertentu. Penurunan fungsi paru yang terjadi secara mendadak dapat menimbulkan gagal napas dan dapat mendatangkan kematian kepada penderita. Pemeriksaan spirometri tidak hanya digunakan untuk menentukan diagnosis tetapi juga untuk menilai beratnya obstruksi, restriksi, dan efek dari pengobatan. Ada beberapa penderita yang tidak menunjukkan adanya keluhan namun pada pemeriksaan spirometri menunjukkan adanya obstruksi atau restriksi. Hal ini dapat dijadikan sebagai peringatan awal terjadinya gangguan fungsi paru yang mungkin dapat terjadi sehingga kita dapat menentukan tindakan pencegahan secepatnya.<sup>5,6</sup>

Pemeriksaan spirometri adalah pemeriksaan untuk mengukur volume paru statik dan dinamik seseorang dengan alat spirometer. Spirometri sederhana biasanya memberikan informasi yang cukup. Sejumlah spirometer elektronik yang murah dapat mengukur dengan tepat parameter-parameter tertentu seperti : vital, volume ekspirasi paksa dalam detik pertama ( $VEP_1$ ) dan peak  $\dot{V}_E$  flow. Spirometer tidak dapat membuat diagnosis spesifik namun dapat  $\dot{V}_E$  dan dapat mendeteksi adanya gangguan obstruktif dan restriktif serta dapat memberi



perkiraan derajat kelainan. Penerapan spirometri harus dimanfaatkan sepenuhnya untuk menyingkirkan masalah paru.<sup>7,8</sup>

Komplikasi yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Gangguan ini dapat terjadi pada pasien DM tipe 2 yang sudah lama menderita penyakit atau DM tipe 2 yang baru terdiagnosis. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak, pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal. Keluhan neuropati juga umum dialami oleh pasien DM, baik neuropati motorik, sensorik, ataupun neuropati otonom.<sup>1</sup>

Patogenesis ini diperkirakan melibatkan proses mikroangiopati dan glikosilasi non enzimatis dari protein jaringan. Proses ini menghasilkan gangguan ikatan silang kolagen dan elastin dengan penurunan kekuatan dan elastisitas jaringan ikat. Karena adanya jaringan ikat yang melimpah dan sirkulasi mikrovaskular yang luas sehingga meningkatkan kemungkinan paru menjadi organ target pada pasien diabetes. Telah dibuktikan bahwa komplikasi paru pada diabetes adalah karena penebalan dinding alveoli, kapiler alveolar dan paru arteriol dan perubahan ini menyebabkan disfungsi paru. Disfungsi paru mungkin menjadi salah satu perubahan non metabolik yang dapat terukur paling awal pada diabetes.<sup>9,10</sup>

## 2.1. Spirometri

Pemeriksaan spirometri adalah pemeriksaan untuk mengukur volume paru statik dan dinamik seseorang dengan alat spirometer. Spirometri sederhana biasanya memberikan informasi yang cukup. Sejumlah spirometer elektronik yang murah dan kadang-kadang spirometer komputer mampu mengukur dengan tepat parameter-parameter tertentu seperti kapasitas vital, volume ekspirasi paksa dalam detik pertama (VEP<sub>1</sub>) dan puncak *expiratory flow*.

Meskipun spirometer sendiri tidak mungkin membuat diagnosis spesifik namun enentuan adanya gangguan obstruktif dan restriktif serta dapat perkiraan derajat kelainan.<sup>11,12</sup>



Spirometri adalah metode pengukuran volume udara paru yang keluar dan masuk saat inspirasi dan ekspirasi. Alat pengukurnya disebut spirometer atau respirometer sedangkan hasil pengukurannya disebut spirogram. Aspek terpenting dari spirometri adalah KVP (*force vital capacity*) yang merupakan volume yang dikeluarkan selama ekspirasi yang dihembuskan secara kuat dan menyeluruh secepatnya setelah inspirasi maksimal dan VEP1 (*forces expiratory volume in one second*) yang merupakan volume yang dikeluarkan dalam 1 detik dari pengambilan KVP.<sup>11,13</sup>

Pemeriksaan spirometri tidak hanya digunakan untuk menentukan diagnosis tetapi juga untuk menilai beratnya obstruksi, restriksi, dan efek dari pengobatan. Ada beberapa penderita yang tidak menunjukkan adanya keluhan namun pada pemeriksaan spirometri menunjukkan adanya obstruksi atau restriksi. Hal ini dapat dijadikan sebagai peringatan awal terjadinya gangguan fungsi paru yang mungkin dapat terjadi sehingga kita dapat menentukan tindakan pencegahan secepatnya.<sup>12,13</sup>

Ada beberapa indikasi dilakukan spirometri, antara lain:<sup>13,14</sup>

1. Menilai status faal paru yaitu menentukan apakah seseorang mempunyai faal paru normal, hiperinflasi, obstruksi, restriksi atau bentuk campuran.
2. Menilai manfaat pengobatan yaitu menentukan apakah suatu pengobatan memberikan perubahan terhadap nilai faal paru
3. Evaluasi penyakit yaitu menilai laju perkembangan penyakit terdapat perbaikan atau perubahan nilai faal paru.
4. Menentukan prognosis yaitu meramalkan kondisi penderita selanjutnya dengan melihat nilai faal paru yang ada.
5. Menentukan toleransi tindakan bedah

Adapun kontraindikasi dari pemeriksaan spirometri terbagi atas kontraindikasi absolut (ablasio retina, peningkatan tekanan intrakranial (TIK), dan *space occupying lesion* (SOL) pada otak) dan kontraindikasi relatif (hemoptisis, etiologi idiopatik, angina pektoris tidak stabil, hernia, pneumotoraks, dan *pleural effusion* (HNP)).<sup>15</sup>



### 2.1.1. Volume dan Kapasitas Paru

Volume paru manusia rata-rata adalah 6 liter udara dan hanya sedikit saja yang digunakan dalam pernapasan biasa. Volume paru menunjukkan adanya perbedaan fisik dan kapasitas paru menunjukkan beberapa kombinasi volume paru yang berbeda. Volume paru terdiri dari volume statik dan dinamik. Pemeriksaan spirometri mengukur perubahan volume paru pada saat bernapas. Volume statik adalah volume yang diukur tanpa dipengaruhi oleh variabel waktu (tabel 1) sedangkan volume dinamik adalah volume yang dipengaruhi oleh waktu (tabel 2).<sup>15,16</sup>

**Tabel 1. Volume Statis paru**

| Volume statis             | Singkatan | Definisi                                                                                         |
|---------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Volume Cadangan Inspirasi | VCI       | Jumlah udara yang dapat dihirup maksimal setelah inspirasi biasa                                 |
| Volume Tidal              | Vt        | Jumlah udara yang dapat dihirup pada inspirasi biasa                                             |
| Volume Cadangan Ekspirasi | VCE       | Jumlah udara yang dapat dikeluarkan maksimal setelah ekspirasi biasa                             |
| Volume Residu             | VR        | Jumlah udara yang tertinggal di dalam paru setelah ekspirasi maksimal                            |
| Kapasitas Inspirasi       | KI        | Jumlah udara yang dapat dihirup maksimal setelah ekspirasi biasa (Penjumlahan VCI+VT)            |
| Kapasitas Vital           | KV        | Jumlah udara yang dapat dikeluarkan maksimal setelah inspirasi maksimal (Penjumlahan VCI+VT+VCE) |
| Kapasitas Residu          | KRF       | Jumlah udara yang ada di dalam paru pada akhir ekspirasi biasa                                   |





|                        |             |            |                                                                                   |
|------------------------|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                        |             |            | (Penjumlahan VCE+VR)                                                              |
| <b>Kapasitas Total</b> | <b>Paru</b> | <b>KPT</b> | Jumlah udara dalam paru pada akhir inspirasi maksimal (Penjumlahan VCI+VT+VCE+VR) |

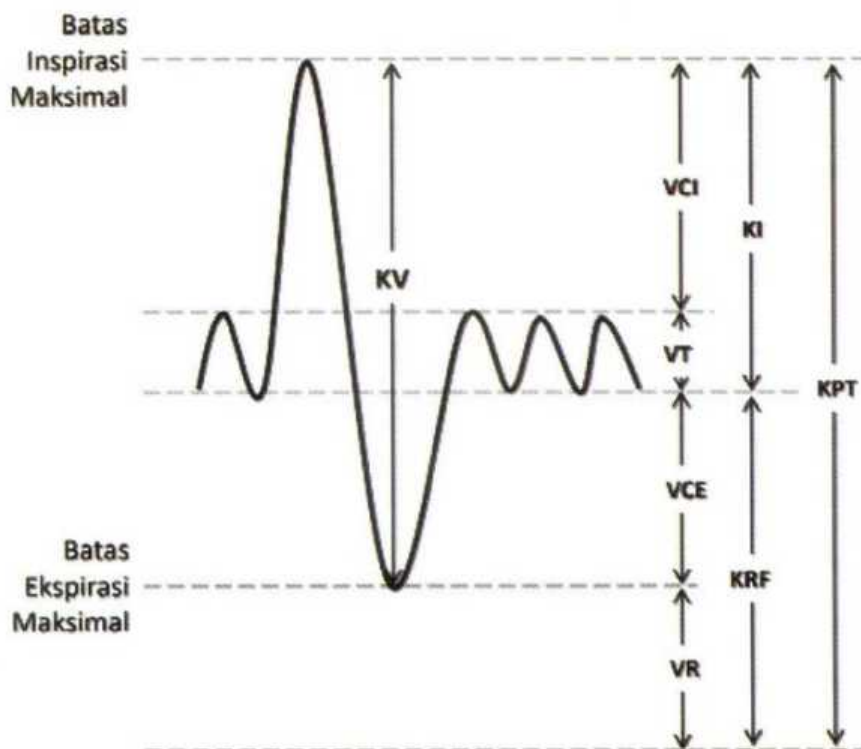
Dikutip dari (15)

**Tabel 2. Volume Dinamis Paru**

| Volume Dinamis                                              | Singkatan        | Definisi                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kapasitas Vital Paksa</b>                                | KVP              | Jumlah udara yang dapat dihembuskan selama periode ekspirasi paksa                                                                                                |
| <b>Volume Ekspirasi Paksa detik 1</b>                       | VEP <sub>1</sub> | Jumlah udara yang dapat dikeluarkan maksimal dalam 1 detik pertama pada periode ekspirasi paksa                                                                   |
| <b>Volume Ekspirasi Paksa detik 6</b>                       | VEP <sub>6</sub> | Jumlah udara yang dapat dihembuskan selama 6 detik pada periode ekspirasi paksa                                                                                   |
| <b>Forced Expiratory Flow 25-75%</b>                        | FEF25-75%        | Aliran ekspirasi paksa melewati setengah bagian tengah KVP; aliran rata-rata dari titik dimana 25%KVP telah dihembuskan ke titik dimana 75% KVP telah dihembuskan |
| <b>Kapasitas Napas Maksimal (Maksimal Voluntary Volume)</b> | KNM (MVV)        | Jumlah udara yang dapat dikeluarkan maksimal dalam 1 menit dengan melakukan manuver hiperventilasi (bernapas dengan cepat dan dalam)                              |
| <b>Rasio VEP1/KVP</b>                                       |                  | Persentase KVP yang dihembuskan dalam 1 detik                                                                                                                     |

Dikutip dari (15)





Gambar 1. Volume dan kapasitas standar paru dari spirometri

Dikutip dari (15)

### 2.1.2. Uji fungsi Paru

Uji fungsi paru adalah alat untuk mengevaluasi sistem pernapasan, kelainan yang terkait riwayat penyakit pasien, penelitian berbagai pencitraan paru dan uji invasif seperti bronkoskopi dan biopsi paru. Perbandingan antara nilai yang diukur pada pasien dengan nilai normal yang berasal dari penelitian populasi dapat digunakan untuk mengetahui patofisiologi penyakit yang mendasari. Persentase nilai prediksi normal dapat digunakan untuk menilai keparahan penyakit. Dengan pemeriksaan spirometri dapat diketahui semua



paru kecuali volume residu, semua kapasitas paru kecuali kapasitas yang mengandung komponen volume residu. Dengan demikian dapat gangguan fungsional ventilasi paru dibagi menjadi 3 bagian, yaitu Obstruksi, gangguan Retriksi, dan campuran.<sup>14</sup>

Kelainan paru obstruksi ditandai dengan peningkatan resistensi aliran udara akibat obstruksi parsial atau total pada titik manapun, mulai dari trakea hingga bronkiolus terminal. Penyakit yang dapat menyebabkan kelainan paru obstruksi adalah asma, PPOK yang meliputi emfisema dan bronkitis kronik, fibrosis kistik, bronkiektasis, dan bronkiolitis. Gejala yang timbul berupa mengi, batuk yang disertai dahak, sesak napas terutama saat beraktivitas, dan suara seperti melengking/bersiul saat bernapas. Selain itu pada pemeriksaan fisi dapat ditemukan *wheezing*, *barrel chest*, waktu ekspirasi yang lama, dan penurunan suara napas. Kelainan obstruksi dapat diketahui dengan rasio  $VEP_1/KVP < 75\%$  pada orang dewasa dan  $< 85\%$  pada pasien berusia 5-18 tahun. Selanjutnya ditentukan apakah kelainan bersifat reversibel atau irreversibel berdasarkan peningkatan  $VEP_1$  atau KVP setelah pemberian bronkodilator.<sup>15</sup>

Kelainan restriksi merupakan kelompok paru heterogen yang ditandai dengan penurunan kemampuan paru untuk meregang akibat penurunan elastisitas paru atau disebabkan oleh masalah atau disebabkan oleh masalah yang berhubungan dengan ekspansi dinding dada saat proses inspirasi yang mengakibatkan penurunan KPT. Kelainan paru restriksi ini dapat disebabkan oleh kelainan parenkim paru (penyebab intrinsik) dan kelainan ekstra paru (penyebab ekstrinsik). Penyebab intrinsik disebabkan oleh kelainan pada jaringan paru seperti fibrosis sedangkan penyebab ekstrinsik berasal dari gangguan diluar paru seperti gangguan neuromuskular, obesitas, dan penyakit ekstra paru lainnya.<sup>15</sup>

Hasil awal yang menandakan restriksi yaitu penurunan dari kapasitas paru total (KPT) dengan rasio  $VEP_1/KVP$  yang dipertahankan normal (lebih besar dari 70%). Berdasarkan *American Thoracic Society* (ATS), nilai KVP prediksi (d disesuaikan dengan jenis kelamin, umur, dan tinggi) dapat digunakan dalam menentukan derajat keparahan kondisi restriksi.  $KVP < 80\%$  merupakan kelainan restriksi. Apabila nilai KVP 70-80% prediksi menandakan derajat kelainan restriksi ringan, 60-70% prediksi menandakan kelainan restriksi 50-60% prediksi menandakan restriksi berat, dan  $< 50\%$  menandakan restriksi berat. Gangguan Faal paru kombinasi terjadi dan restriksi jalan napas disaat yang bersamaan sehingga didapatkan



hambatan aliran udara dan kesulitan paru untuk berkembang di saat yang bersamaan. Ditandai dengan nilai KVP <80% dan VEP<sub>1</sub> <70%.<sup>14,15</sup>

**Tabel 3. Interpretasi Hasil Pemeriksaan Uji Faal Paru**

| <b>Derajat gangguan</b> | <b>Restriktif<br/>(dikatakan restriktif apabila K<sub>V</sub>/K<sub>V</sub> prediksi &lt;80%)</b> | <b>Obstruktif<br/>(dikatakan obstruktif apabila VEP<sub>1</sub>/KVP &lt;75%)</b> |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                         | KV/KV Prediksi(%)                                                                                 | VEP <sub>1</sub> /VEP <sub>1</sub> Prediksi(%)                                   |
| <b>Ringan</b>           | >70                                                                                               | >70                                                                              |
| <b>Sedang</b>           | 69-90                                                                                             | 69-90                                                                            |
| <b>Sedang-berat</b>     | 59-50                                                                                             | 59-50                                                                            |
| <b>Berat</b>            | 49-35                                                                                             | 49-35                                                                            |
| <b>Sangat berat</b>     | <35                                                                                               | <35                                                                              |

Dikutip dari (15)

## 2.2. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronik yang kompleks dan membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi multifaktorial pengurangan risiko di luar kontrol glikemik. Edukasi dan terapi suportif ke pasien penting untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang. Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Tidak seperti Diabetes Tipe 1 yang ditandai dengan defisiensi insulin, kebanyakan individu yang terkena DM tipe 2 mengalami peningkatan kadar insulin (puasa dan/atau pasca konsumsi glukosa), kecuali telah terjadi kegagalan sel beta.<sup>17,18</sup>

### 2.2.1. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2



Diabetes melitus yang merupakan penyakit dengan gangguan pada pemrosesan karbohidrat, protein dan lemak karena insulin tidak dapat bekerja optimal, jumlah insulin yang tidak memenuhi kebutuhan atau keduanya.

Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena 3 hal yaitu pertama karena kerusakan pada sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti zat kimia, virus dan bakteri. Penyebab yang kedua adalah penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan yang ketiga karena kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.<sup>18</sup>

Insulin yang disekresi oleh sel beta pankreas berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menstimulasi sel beta pankreas untuk mengsekresi insulin. Sel beta pankreas yang tidak berfungsi secara optimal berakibat pada kurangnya sekresi insulin menjadi penyebab kadar glukosa darah tinggi. Penyebab dari kerusakan sel beta Ppankreas sangat banyak seperti penyakit autoimun dan idiopatik. Gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin disebut dengan resistensi insulin. Keadaan ini dapat disebabkan oleh gangguan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta menekan produksi glukosa oleh hati.<sup>18,19</sup>

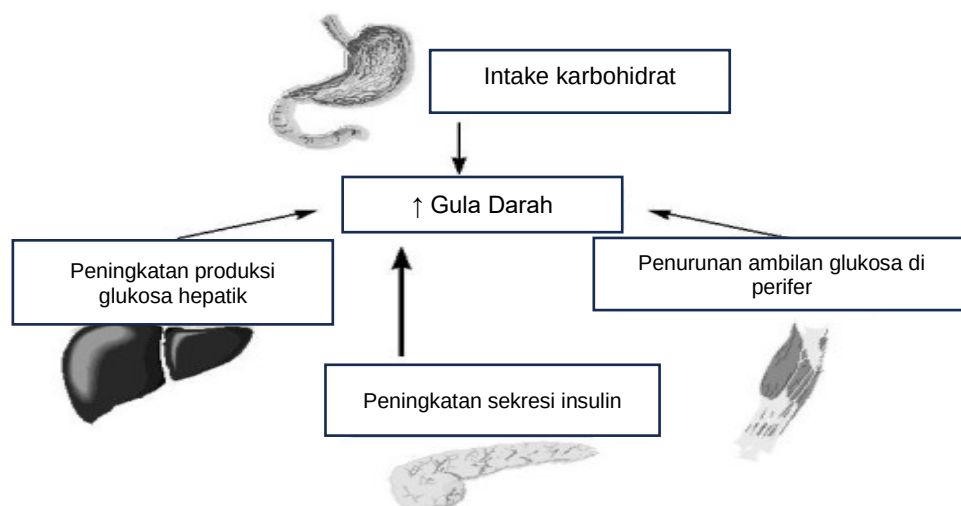
Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut.<sup>18,19</sup>

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari Diabetes tipe 2. Organ lain yang juga terlibat adalah jaringan lemak (meningkatnya gastrointestinal (defisiensi inkreatin), sel alfa pankreas <agonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi Diabetes tipe 2 ditandai dengan kombinasi resistensi insulin perifer dan



sekresi insulin yang tidak adekuat oleh sel beta pankreas. Resistensi insulin, yang dikaitkan dengan peningkatan kadar lemak bebas menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel otot, asam dalam plasma, peningkatan produksi glukosa hepatis, dan peningkatan pemecahan lemak.<sup>18,19</sup>

Sel B menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pankreas. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin.<sup>19</sup>



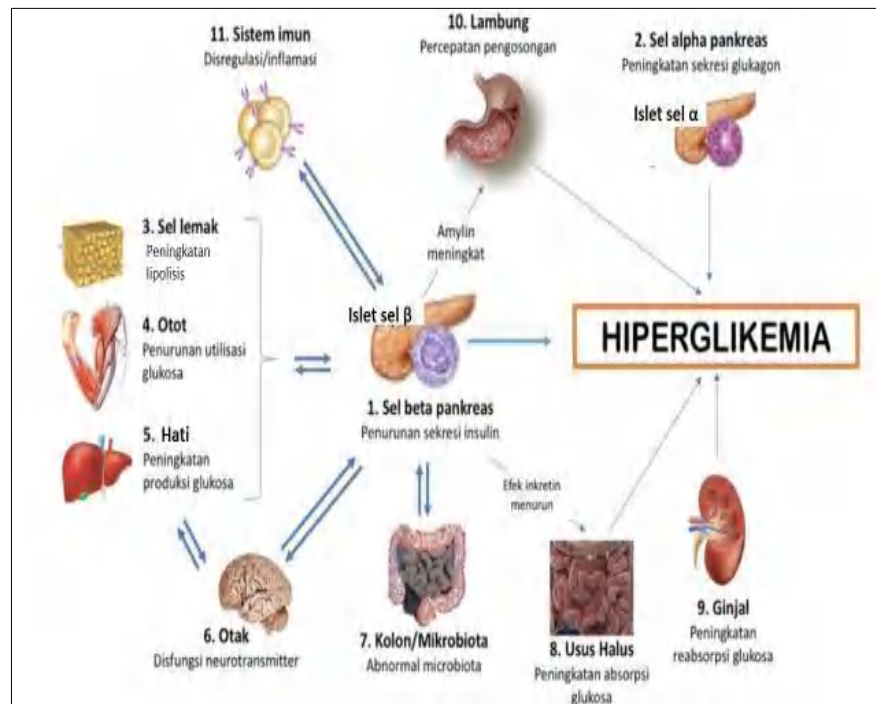
Gambar 2. Patogenesis diabetes mellitus

Dikutip dari (19)

Patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2 disebabkan resistensi insulin pada otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas yang kemudian diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang akan sebelumnya. Sebelas organ penting (*The Egregious Eleven*) yang ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi pada DM tipe 2 dengan mekanisme sebagai berikut (Gambar.4). Insulin paru pada stadium awal pada sebagian besar pasien DM 2 bersifat



subklinis, dan jarang muncul dengan keluhan. Spirometri secara non-invasif menghitung cadangan fisiologis mikro-vaskular yang tidak terpengaruh secara klinis oleh diabetes.<sup>20,21</sup>



Gambar 3. Sebelas organ penting (The Egregious Eleven) yang berperan dalam gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2

Dikutip dari (21)

Penderita DM tipe 2 juga mengalami produksi glukosa hepatic secara berlebihan tetapi tidak terjadi kerusakan pada sel-sel beta langerhans seperti pada DM tipe 1. Keadaan defisiensi insulin pada penderita DM tipe 2 umumnya hanya bersifat relatif. Defisiensi insulin akan terjadi seiring dengan perkembangan DM tipe 2. Sel-sel beta langerhans akan menunjukkan gangguan sekresi insulin fase pertama yang berarti sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Perkembangan DM tipe 2 yang tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan kerusakan sel-sel beta langerhans pada tahap selanjutnya. Kerusakan sel-sel beta langerhans secara progresif dapat menyebabkan keadaan defisiensi insulin endogen. Resistensi insulin dan





defisiensi insulin adalah 2 penyebab yang sering ditemukan pada penderita DM tipe 2.<sup>18</sup>

Telah ditemukan pada pasien DM Tipe 2 terjadi kenaikan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ ). Hal ini terjadi terutama pada sel adiposit, sel otot, dan sel beta pankreas. Pada sel adiposit dan sel otot, inflamasi terjadi dengan polarisasi makrofag tipe M1 yang merupakan agen pro-inflamasi. Sedangkan pada pankreas, inflamasi terjadi di pulau Langerhans yang selanjutnya akan mengurangi kemampuan regenerasi sel beta pankreas sehingga jumlah sel beta pankreas berkurang dan menyebabkan produksi insulin yang tidak adekuat. Inflamasi menyebabkan kurangnya autofosforilasi pada reseptor insulin. Reseptor insulin berperan penting dalam kelangsungan hidup sel beta pankreas. Pada sel adiposit dan sel otot, reseptor insulin berperan dalam intake glukosa pada sel. Dengan terjadinya inflamasi secara kronik di tempat tersebut, maka terjadilah DM Tipe 2.<sup>22</sup>

### 2.2.2. Pemeriksaan Penyaring Diabetes Melitus.

Pemeriksaan penyaring ditujukan pada pasien yang mempunyai risiko DM namun tidak menunjukkan adanya gejala DM. Pemeriksaan penyaring bertujuan untuk menemukan pasien dengan DM, prediabetes, Tes toleransi glukosa (TGT) maupun GDPT yang tidak menunjukkan gejala klasik DM yaitu :

1. Kelompok pasien ini disebut juga pasien resiko tinggi yaitu kelompok dengan berat badan lebih (indeks massa tubuh  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ ) yang disertai dengan salah satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut:<sup>20,21,23</sup>

- a. Aktivitas fisik yang kurang
- b. *First-degree relative* DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga)
- c. Kelompok ras/etnis tertentu (penduduk asli Amerika, Afrika-Amerika, Latin, Asia-Amerika, penduduk kepulauan pasifik).
- d. Perempuan dengan riwayat melahirkan bayi berat lahir  $> 4 \text{ kg}$  atau mempunyai riwayat DM gestasional.
- e. Hipertensi ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi).





- f. HDL < 35 mg/dL atau trigliserida > 250 mg/dL.
- g. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
- h. Riwayat prediabetes.
- i. Obesitas berat, akantosis nigricans
- j. Riwayat penyakit kardiovaskular.

2. Usia > 45 tahun tanpa faktor risiko di atas.

Kelompok risiko tinggi dengan hasil pemeriksaan glukosa plasma normal sebaiknya diulang setiap 3 tahun, kecuali kelompok prediabetes pemeriksaan diulang tiap 1 tahun. Jika keadaan tidak memungkinkan dan tidak tersedia fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan glukosa darah kapiler diperbolehkan untuk diagnosis DM dengan kriteria diagnosis DM. HbA<sub>1c</sub> tidak bisa dipakai sebagai panduan diagnosis pada anemia, riwayat transfusi 2-3 bulan terakhir, gangguan ginjal kronik, gangguan hati kronik dan ibu hamil. Penelitian di Korea yang dilakukan Bae dkk memperlihatkan pengaruh kadar hemoglobin (Hb) terhadap hasil pemeriksaan HbA<sub>1c</sub>. Individu dengan kadar Hb rendah memiliki hasil HbA<sub>1c</sub> lebih tinggi dibandingkan individu normal.<sup>20,21,22</sup>

**Tabel 4. Kriteria Diagnosis Diabetes**

---

Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L). Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.\* Atau

Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam air.\*

Atau

HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol). Pemeriksaan harus dilakukan pada laboratorium yang menggunakan metode yang sudah disertifikasi *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan terstandar *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).\*

Atau

saan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) pada pasien gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia

---

Dikutip dari (20)



Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) :<sup>1</sup>

- Glukosa darah puasa terganggu (GDPT) : hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam <140 mg/dl
- Toleransi glukosa terganggu (TGT) : hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa <100mg/dl
- Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA<sub>1c</sub> yang menunjukkan angka 5.7-6.4%

**Tabel 5. Kadar Laboratorium untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes**

|                     | HbA <sub>1c</sub> (%) | Glukosa darah puasa (mg/dl) | TTGO (mg/dl) |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>Diabetes</b>     | >6.5                  | ≥ 126                       | ≥ 200        |
| <b>Pre diabetes</b> | 5,7-6.4               | 100 – 125                   | 140-199      |
| <b>Normal</b>       | <5.7                  | 70 - 99                     | 70-139       |

Dikutip dari (1)

### 2.3. Pengaruh Diabetes Dan Paru

Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi klinis yang ditandai dengan hipersekresi kompensasi yang tidak memadai pada pasien yang resisten insulin. Efek akhir dari defisiensi insulin absolut atau relatif ini adalah peningkatan konsentrasi glukosa darah. Hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil yang disebut mikroangiopati diabetik yang ditandai dengan perubahan morfologi lamina basal kapiler yang dapat memberikan dampak berupa mikroangiopati diabetik dan gangguan kekebalan yang diinduksi hiperglikemia terhadap fungsi ventilasi.<sup>22</sup>



Mekanisme kerusakan paru dan disfungsi pada hiperglikemia kronik masih belum jelas, meskipun telah disebutkan bahwa hiperglikemia kronik memegang peranan penting pada kondisi peradangan paru yang bersifat kronik dan mengakibatkan kerusakan jalan napas. Hiperglikemia kronik merusak elemen jaringan ikat seperti kolagen dan elastin yang berkaitan dengan kerusakan dan disfungsi paru. Penurunan tingkat antioksidan dan peningkatan kerentanan paru terhadap stres oksidatif dapat menyebabkan berkurang atau hilangnya fungsi paru. Studi telah menunjukkan bahwa penebalan dinding alveoli, kapiler alveolar dan arteriol paru berkontribusi untuk disfungsi paru dan komplikasinya pada diabetes melitus.<sup>24,25</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa DM tipe 2 dikaitkan dengan gangguan fungsi paru. Diabetes Melitus mempengaruhi hampir semua sistem organ dalam tubuh, morfologi dan kelainan fungsional terutama kolagen dan elastin. Mekanisme yang mendasari yaitu mikroangiopati yang disebabkan oleh glikosilasi non enzimatis dari berbagai skleroprotein di paru dan beberapa organ lain. Karena kolagen adalah protein jaringan yang paling melimpah di bronkus utama, pembuluh darah dan interstitium, perubahan fungsi paru biasanya terjadi.<sup>26,27</sup>

Banyak studi *cross-sectional* menunjukkan penurunan yang signifikan dalam beberapa parameter spirometri, seperti kapasitas paru total (KPT), kapasitas vital (KV) dan volume ekspirasi paksa dalam 1 detik ( $VEP_1$ ) menjadi rasio kapasitas vital paksa ( $VEP_1/KVP$ ) pada DM tipe 2. Penurunan kapasitas difusi paru ini, lebih dari perbedaan volume statis, menunjukkan keterlibatan paru langsung dalam komplikasi vaskular terkait diabetes karena dapat dianggap sebagai manifestasi selektif mikroangiopati untuk paru.<sup>22</sup>

Meskipun disfungsi pernapasan pada sebagian besar pasien dengan diabetes bersifat subklinis dan jarang menimbulkan keluhan, ada beberapa alasan untuk dilakukan penilaian fungsi paru, antara lain:<sup>27</sup>

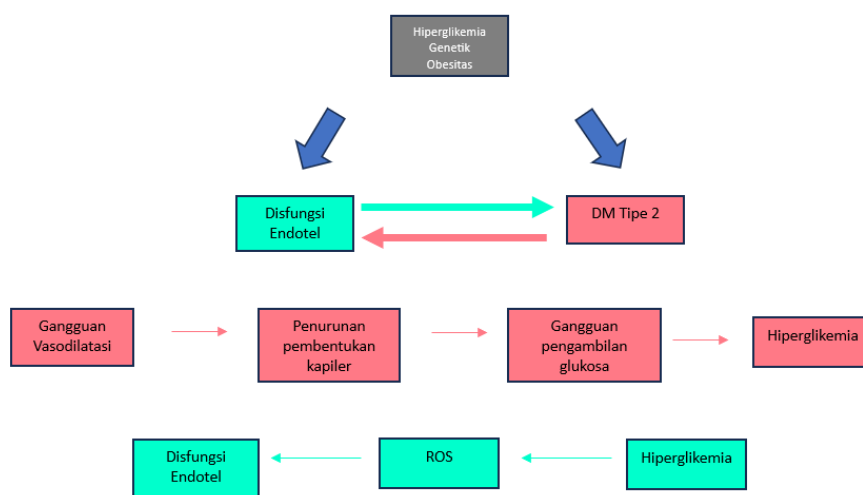
- Pengujian fungsi paru secara non invasif menghitung cadangan fisiologis mikrovaskular yang secara klinis tidak rusak akibat diabetes.



- Kehilangan cadangan paru subklinis menjadi sangat lemah dalam kondisi stres, seperti penuaan, hipoksia kronik akibat penyakit parenkim paru atau kelebihan beban volume akibat gagal jantung dan ginjal.
- Tidak seperti fungsi otot miokard atau rangka, indeks paru sebagian besar tidak bergantung pada kebugaran fisik.
- Interpretasi indeks fungsi paru tidak diperumit oleh gejala sisa sekunder dari kegagalan *endorgan* diabetes atau terapi sebelumnya.

Sebuah meta-analisis baru-baru ini meninjau terkait gangguan fungsi paru dengan resistensi insulin tetapi menyimpulkan bahwa mekanisme patofisiologi yang tepat mendasari masih harus diidentifikasi. Studi epidemiologi telah menemukan penurunan fungsi paru pada pasien dengan DM. Beberapa mekanisme telah disebutkan, antara lain: <sup>28</sup>

1. Mikroangiopati alveolar kapiler dan arteriol pulmonal.
2. Peradangan kronik.
3. Neuropati otonom yang melibatkan otot pernapasan.
4. Hilangnya rekoil elastis akibat glikosilasi kolagen parenkim paru.
5. Resistensi insulin akibat hipoksia.



n 1 . Hubungan dua arah antara hiiperglikemia dan disfungsi endotel



Seperti pada komplikasi lainnya, hiperglikemia jangka panjang menjadi faktor utama yang menyebabkan cedera di paru. Berbagai jalur termasuk stres oksidatif, glikasi protein non-enzimatis, jalur NF- $\kappa$ B, dan aktivasi protein kinase C, jalur poliol, dan produksi sorbitol, diregulasi sebagai konsekuensi dari paparan kronik terhadap hiperglikemia. Oleh karena itu kerusakan yang terjadi di paru merupakan akibat dari banyak hal yang kompleks dan saling terkait jalur. Mekanisme kerusakan endotel pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan faktor utama sehingga menimbulkan komplikasi diabetes melalui 4 jalur yaitu :

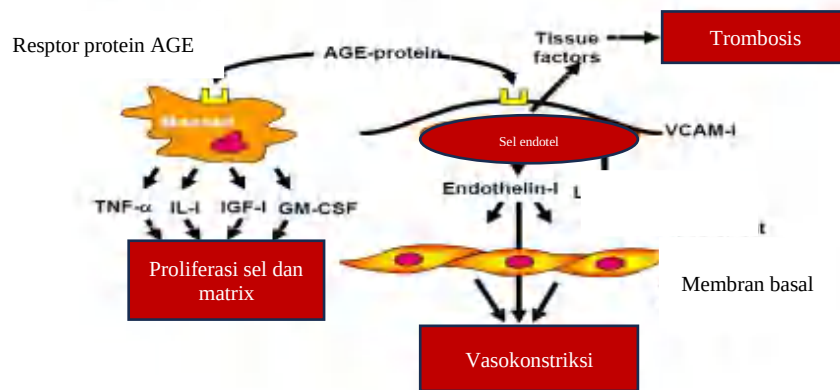
- **Jalur Pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs )**

Jalur pembentukan AGEs merupakan proses perlekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim. Derajat glikosilasi non enzimatis tersebut berkaitan dengan kadar gula darah, karena dalam pemeriksaan ini menghasilkan indeks rerata kadar gula darah selama usia eritrosit 120 hari. Pembentukan AGEs pada protein seperti kolagen, membentuk ikatan silang di antara berbagai polipeptida yang dapat menyebabkan terperangkapnya protein interstitium dan plasma yang tidak terglykosilasi dan dapat mempengaruhi struktur dan fungsi kapiler. Perubahan fungsi sel melalui perubahan pengenalan oleh reseptornya atau perubahan pada tempat pengenalannya sendiri. Setelah pengikatan *receptor advanced glycation end products* (RAGE) berkaitan dengan ligan-nya akan terjadi *mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan transformasi inti dari faktor transkripsi *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) pada berbagai tipe sel seperti sel endotel, monosit, limfosit, makrofag dan sel mesangial. Pengikatan tersebut menyebabkan berbagai aktivitas biologi termasuk migrasi sel neutrofil, pengeluaran sitokin, peningkatan permeabilitas endotel, peningkatan proliferasi fibroblas serta sintesis matriks ekstraseluler.<sup>29</sup>

*Advanced glycation end products* (AGEs) dapat memulai reaksi imun adaptif dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan kerusakan kular dan perubahan struktural seperti penebalan lamina basal epitel. Perubahan dan kerusakan ini merusak fungsi paru. Reseptor AGE ditemukan di membran dan sitoplasma pneumosit dan makrofag di paru. Reseptor AGE distimulasi respon inflamasi, produksi sitokin dan



permeabilitas pembuluh darah endotel meningkat dan jaringan pembuluh darah pariparut rusak.<sup>30</sup>



Gambar 4. Mekanisme kerusakan sel endotel

Dikutip dari (29)

- **Jalur Poliol**

Jalur Poliol merupakan hiperglikemi intrasel, glukosa akan diubah menjadi sorbitol oleh enzim aldose reduktase dengan dibantu koenzim *nicotinamide adenin dinucleotida phosphate* (NADPH). Sorbitol akan dioksidasi menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase dan *nicotinamide adenin dinucleotida* (NAD) sebagai kofaktor. Sorbitol dan fruktosa bersifat sangat hidrofilik sehingga terjadi akumulasi poliol intraseluler dan sel akan mengembang, cairan akan masuk ke intraseluler karena proses osmotik. Sehingga terjadi ketidakseimbangan ionik dan metabolik mengakibatkan kerusakan sel.<sup>29</sup>

- **Jalur Aktivasi Protein Kinase C (PKC)**

Hiperglikemi dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul diasilgliserol (DAG) yang merupakan kofaktor penting pada aktivasi PKC, yang akan menimbulkan berbagai efek ekspresi gen. Aktivasi Protein Kinase C (PKC) yang erhadap:

- Produksi molekul proangiogenik vascular endothelial growth faktor (VEGF) yang berimplikasi terhadap neovaskularisasi.



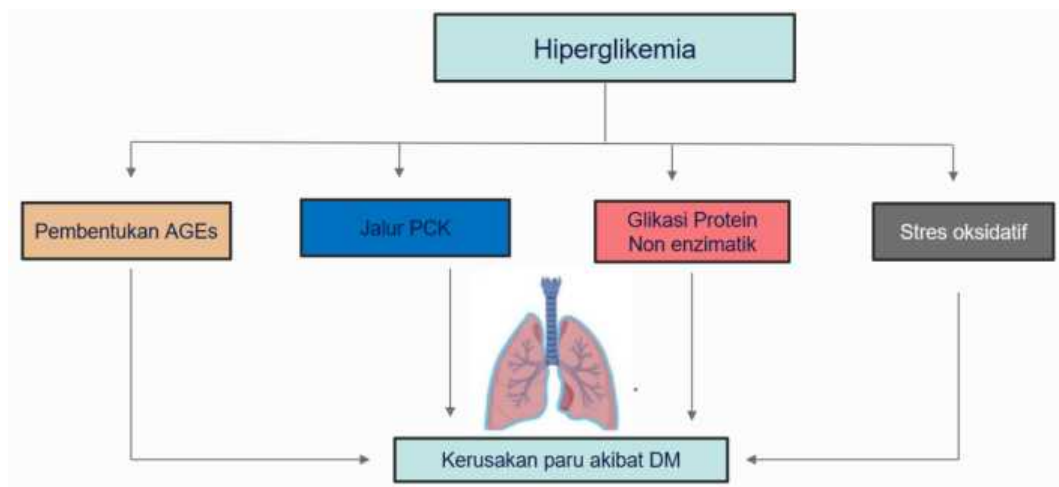
- b. Peningkatan aktivitas vasokonstriktor endotelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator endothelial nitric oxide synthase (eNOS).
- c. Produksi molekul profibrinogenik serupa TGF- $\beta$  yang akan memicu deposisi matriks ekstraseluler dan material membran basal.
- d. Produksi molekul prokoagulan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1), memicu penurunan fibrinolisis dan kemungkinan terjadinya oklusi vaskuler.
- e. Produksi sitokin proinflamasi oleh sel endotel vaskuler.<sup>29</sup>

- **Jalur Pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS)**

Stres oksidatif timbul bila pembentukan ROS melebihi kemampuan sel dalam mengatasi radikal bebas, yang melibatkan sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan. Stres oksidatif pada DM disebabkan karena ketidakseimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid, sehingga terjadi penurunan kapasitas antioksidan.<sup>29</sup>

Stres oksidatif dapat meningkat jika terjadi glikasi yang labil, autooksidasi glukosa, aktivitas intrasel jalur poliol. Metabolisme karbohidrat pada hiperglikemi akan menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesa ATP di mitokondria yang akan menghasilkan radikal bebas dan superoksida karena pengaruh kadar glukosa yang tinggi. Autooksidasi glukosa juga akan menaikkan radikal bebas menjadi stres oksidatif yang akan menurunkan kadar *nitric oxide* (NO), merusak protein sel, meningkatkan adhesi sel leukosit pada endotel sedang fungsinya sebagai pertahanan terhambat. Keterkaitan antara hiperglikemi, dengan pembentukan ROS, aktivasi NF- $\kappa$ B terhadap sel target (endotel, mesangial dan makrofag) dan pembentukan *tumor growth factor* (TGF- $\beta$ ) yang akan memicu deposisi matrik ekstraseluler dan membran basal.<sup>29</sup>





Bagan 2. Mekanisme hiperglikemia pada kerusakan paru

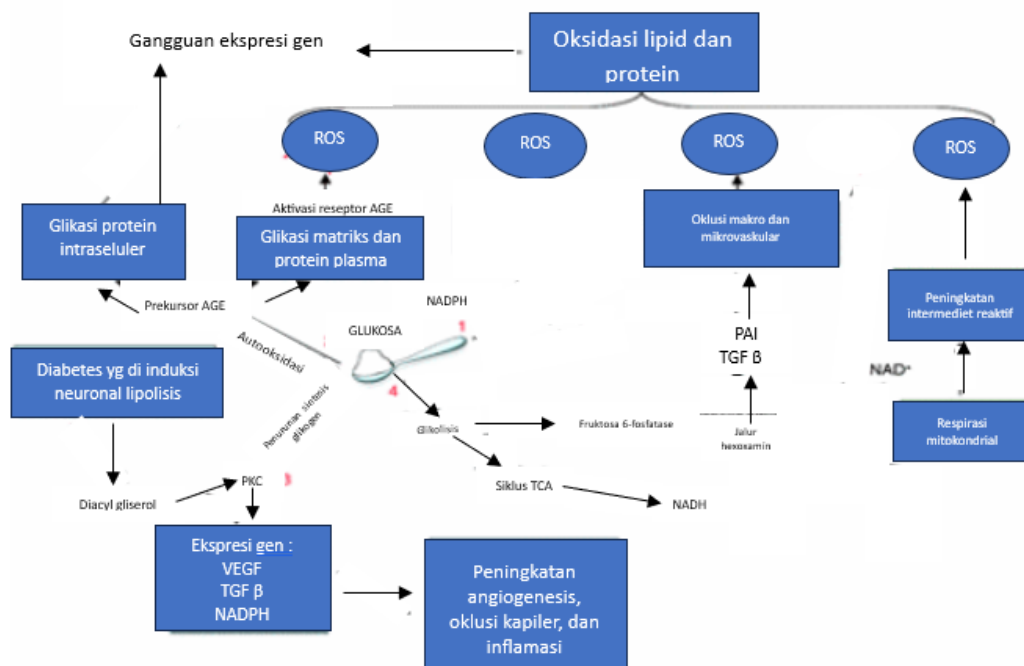
Hiperglikemia kronik juga mendorong peningkatan sintesis spesies oksigen reaktif (ROS) yang memicu timbulnya mikroangiopati diabetik, baik di paru maupun di jaringan lain. Hiperglikemia yang berkelanjutan menginduksi perubahan biokimia dan metabolisme yang tidak menguntungkan di semua jaringan tubuh. Dalam endotelium vaskular, glikasi protein non-enzimatik dan autoksidasi glukosa menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif, anion superoksida, dan stres oksidatif. Hal ini menyebabkan perubahan molekuler dalam sel, termasuk aktivasi sitokin proinflamasi: IL-1B (*interleukin*), IL-6, IL-8, TNF-A (faktor nekrosis tumorA), serta PKC (protein kinase C). Stres oksidatif menginduksi perubahan fungsional pada epitel sehingga epitel terstimulasi mengeluarkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Stres oksidatif diinduksi oleh produksi ROS yang kemudian mengaktifkan NFkB. Kunci produksi ROS adalah AGE dan TNF $\alpha$ . AGE pada permukaan sel endotel dapat menyebabkan kaskade pensinyalan, merangsang NAD(P)H oksidase dan meningkatkan produksi ROS sehingga menginduksi disfungsi endotel pada sindrom metabolik pradiabetes.<sup>30,31,32</sup>

Disfungsi endotel ditandai dengan hilangnya fungsi molekuler pada sel endotel. Disfungsi endotel berhubungan dengan berbagai aspek patologis, seperti inflamasi lokal dan stres oksidatif. Mekanisme utamanya adalah penurunan produksi *nitric oxide* (NO) dan inaktivasi NO. Inaktivasi NO dihasilkan dari stres oksidatif yang disebabkan oleh pelepasan eNOS dan peningkatan enzim





penghasil ROS. Disfungsi endotel yang dipicu oleh diabetes melitus adalah tahap awal kritis yang tidak dapat diabaikan dalam perkembangan masalah vaskular. Pengurangan pelepasan NO, peningkatan stres oksidatif, peningkatan produksi agen inflamasi, angiogenesis yang menyimpang, dan gangguan perbaikan endotelium adalah gejala khas disfungsi endotel pada masalah mikrovaskular. Obesitas dan diabetes tipe 2 berhubungan dengan peningkatan kadar leptin dan resistin yang menginduksi peningkatan TNF- $\alpha$  dan IL-6.<sup>33</sup>



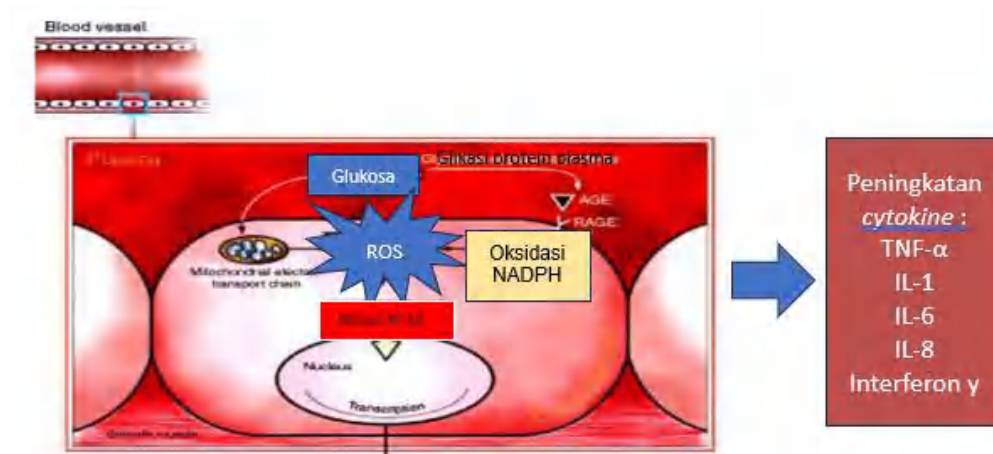
Gambar 5. Mekanisme ROS pada diabetes

Dikutip dari (34)

Mekanisme kerusakan paru dianggap termasuk peradangan kronik, mikroangiopati pembuluh darah paru, dan neuropati otonom. Semua faktor ini berkontribusi terhadap kelainan struktur pada sel endotel dan epitel, interstitium paru, dan juga menyebabkan disfungsi otot pernapasan. Pada penderita diabetes ditemukan terdiri oleh sel-sel inflamasi seperti makrofag, dan limfosit. Infiltrasi ini, dikombinasikan dengan akumulasi kolagen, jaringan fibrotik, dan hiperplasia interstitial yang menyebabkan



kompresi alveolar dan pengurangan ruang alveolar. Studi autoptik juga menunjukkan peningkatan lebar dinding alveolar pada pasien diabetes (versus kontrol) karena penebalan kedua epitel alveolar dan lamina basal kapiler alveolar.<sup>30</sup>



Gambar 6. Mekanisme reaksi Non enzimatis melalui jalur AGE pada hiperglikemia

Dikutip dari (31)

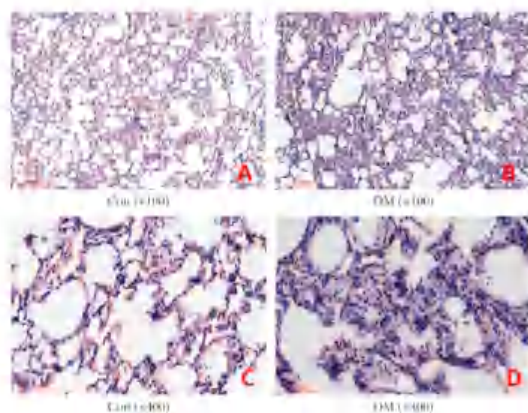
Jaringan paru juga memiliki peran yang sangat penting dalam elastisitas paru sehingga setiap perubahan pada jaringan ini, seperti yang sering terjadi pada DM, akan berimplikasi pada perubahan fungsi paru. Kekuatan dan stabilitas jaringan paru didukung oleh serat kolagen dan elastin yang diikat bersama melalui ikatan silang. Dua jenis perubahan histologis telah dijelaskan di paru yaitu Penebalan dinding alveoli paru yang disebabkan oleh peningkatan jumlah kolagen dan elastin serta penebalan membran basal alveoli, yang menyebabkan penurunan elastisitas parenkim paru serta penebalan membran basal kapiler (proliferasi fibroblas) dan endotelium dan peningkatan densitas pembuluh mikro paru.<sup>31,34</sup>



Penjelasan patogenetik yang paling sering untuk disfungsi paru pada diabetes adalah perubahan jaringan ikat paru yang diinduksi glikosilasi non-enzimatis. Glikosilasi kolagen nonenzimatis di paru membuatnya kurang rentan terhadap proteolisis. Akumulasi kolagen menyebabkan peningkatan kekakuan

parenkim paru dan dinding dada dan terjadi defek fungsional restriktif. Ketika kapasitas rekoil elastis paru hilang, situasi ini menyebabkan kolaps dinamis saluran udara kecil selama ekshalasi. Diabetes menyebabkan kerusakan membran alveolar-kapiler. Konsekuensinya meliputi pemanjangan jarak dan waktu pertukaran gas antara bagian dalam alveoli dan eritrosit di kapiler paru. Penebalan sawar tersebut mengakibatkan penurunan saturasi oksigen pada eritrosit.<sup>31,35</sup>

Elastisitas dan fungsi paru membutuhkan semua elemen jaringan yang bekerja secara harmonis. Dengan demikian, perubahan kolagen dan elastin dapat mengubah fungsinya secara signifikan. Oleh karena itu, perubahan membran basal epitel alveolar dan kapiler alveolar, perubahan tingkat biokimia jaringan ikat, dan perubahan sistem saraf otonom dada mengakibatkan perubahan mekanika paru. Diabetes mempengaruhi kekuatan dan daya tahan otot pernapasan, khususnya diafragma. Ini juga memiliki efek buruk pada struktur kolagen pada parenkim paru dan kartilago dinding dada. Semua perubahan ini membatasi mobilitas dada.<sup>31,34</sup>



Gambar 7. Perubahan histopatologi jaringan paru

Dikutip dari (36)

Hubungan antara penurunan fungsi paru dan diabetes telah banyak selama bertahun-tahun. Metode non-invasif untuk mendiagnosis iopati paru meliputi spirometri dan pengukuran kapasitas difusi paru rbon monoksida (DLCO). Namun, tampaknya spirometri tunggal tidak nsitif untuk membuat diagnosis yang tepat. Hasil yang lebih baik dapat



dicapai dengan pengukuran parameter ventilasi yang berurutan dalam periode waktu yang lebih lama. Pada beberapa penelitian, pada pengamatan jangka panjang ditemukan penurunan nilai VEP<sub>1</sub> (volume ekspirasi paksa dalam satu detik) dan KVP (kapasitas vital paksa) pada penderita diabetes. Pada beberapa penelitian, pada pengamatan jangka panjang ditemukan penurunan nilai VEP<sub>1</sub> (volume ekspirasi paksa dalam satu detik) dan KVP (kapasitas vital paksa) pada penderita diabetes.<sup>31</sup>

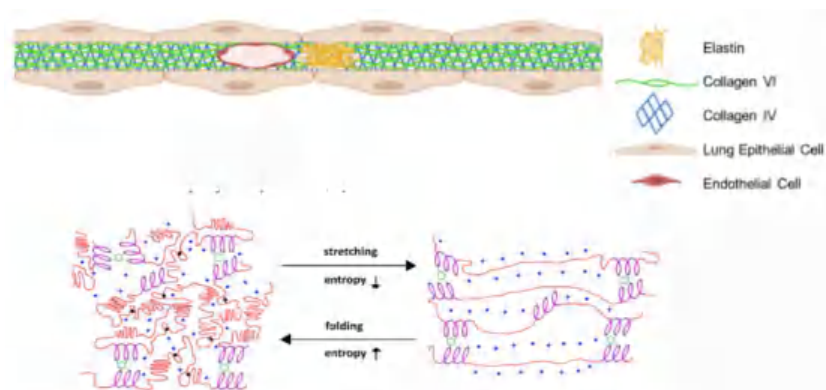
Jaringan alveolar kapiler di paru besar unit mikrovaskular dan dapat dipengaruhi oleh mikroangiopati. Beberapa studi epidemiologi dan klinis telah menemukan orang dewasa dengan diabetes mengalami penurunan fungsi paru dibandingkan dengan orang dewasa tanpa diabetes. Berkurangnya fungsi paru pada pasien dengan diabetes tampaknya berbanding terbalik dengan tingkat glukosa darah, durasi diabetes dan tingkat keparahannya, dan tidak tergantung pada status merokok atau obesitas. Studi mengevaluasi patofisiologi kerusakan paru pada diabetes diidentifikasi beberapa mekanisme potensial: mikroangiopati dari kapiler alveolar dan arteriol paru, adanya peradangan kronik, neuropati otonom yang melibatkan otot pernapasan, hilangnya rekoil elastis sekunder akibat glikosilasi kolagen parenkim paru, hipoksia yang menginduksi resistensi insulin dan berat badan lahir rendah terkait dengan resistensi insulin dan gangguan fungsi paru.<sup>37,38</sup>

Perubahan histopatologis yang terlihat pada paru pasien dengan diabetes melitus seperti penebalan epitel alveolar dan lamina basal kapiler paru yang menyebabkan berkurangnya rekoil elastis paru dan volume paru. Ada gangguan difusi karena berkurangnya volume darah kapiler paru dan penebalan membran basal. Mekanisme yang mendasarinya adalah mikroangiopati yang dibawa oleh glikosilasi nonenzimatik dari berbagai skleroprotein di paru dan di tempat lain yang menginduksi perubahan jaringan ikat paru. Karena kolagen adalah protein jaringan yang paling melimpah di bronkus utama, pembuluh darah dan interstitium, maka dapat menyebabkan perubahan fungsi paru.<sup>39,40,41</sup>



kolagen adalah jaringan ikat utama parenkim paru. Kelainan kualitatif dan kuantitatif pada kolagen dapat menyebabkan penyakit paru restriktif. Peningkatan sintesis nonenzimatik dari berbagai protein, termasuk kolagen, diketahui terjadi

pada diabetes melitus. Produk glikosilasi tingkat lanjut terbentuk pada molekul yang memiliki tingkat pergantian fisiologis yang rendah. Kolagen diabetes yang terglykosilasi secara nonenzimatis jauh lebih tahan terhadap pencernaan oleh pepsin dan kolagenase daripada kolagen nondiabetes. Dengan demikian, penjelasan yang mungkin untuk disfungsi paru pada diabetes melitus adalah bahwa hiperglikemia kronik menyebabkan peningkatan glikosilasi kolagen di paru dan penurunan kadar glikosilasi kolagen yang normal, yang mengakibatkan parenkim paru yang kurang sesuai dan perubahan restriktif yang diamati pada fungsi paru.<sup>42</sup>



Gambar 8. Model sederhana dari elastin dan daya rekoil elastis dari molekul elastin yang diregangkan.

Dikutip dari (42)

Diabetes melitus jangka panjang ditandai dengan perubahan luas lamina basal. Temuan morfologis klasik pada mikroangiopati diabetik adalah penebalan membran basal pada kapiler. Ini adalah fenomena umum yang mempengaruhi jaringan vaskular dan nonvaskular. *Weynand et al* menunjukkan penebalan lamina basal kapiler paru yang homogen di seluruh parenkim paru. Semua parameter fungsi paru lebih rendah pada penderita diabetes dari kedua jenis kelamin dibandingkan kontrol non diabetes dengan penurunan yang lebih besar pada laki-laki dibandingkan pada wanita dan disebabkan berkurangnya rekoil elastis paru.

Ada beberapa faktor genetik yang terlibat untuk struktur kolagen I terkait dengan predisposisi genetik diabetes melitus atau perubahan usia pada fungsi paru yang mungkin muncul lebih awal pada laki-laki daripada perempuan.<sup>43,44</sup>

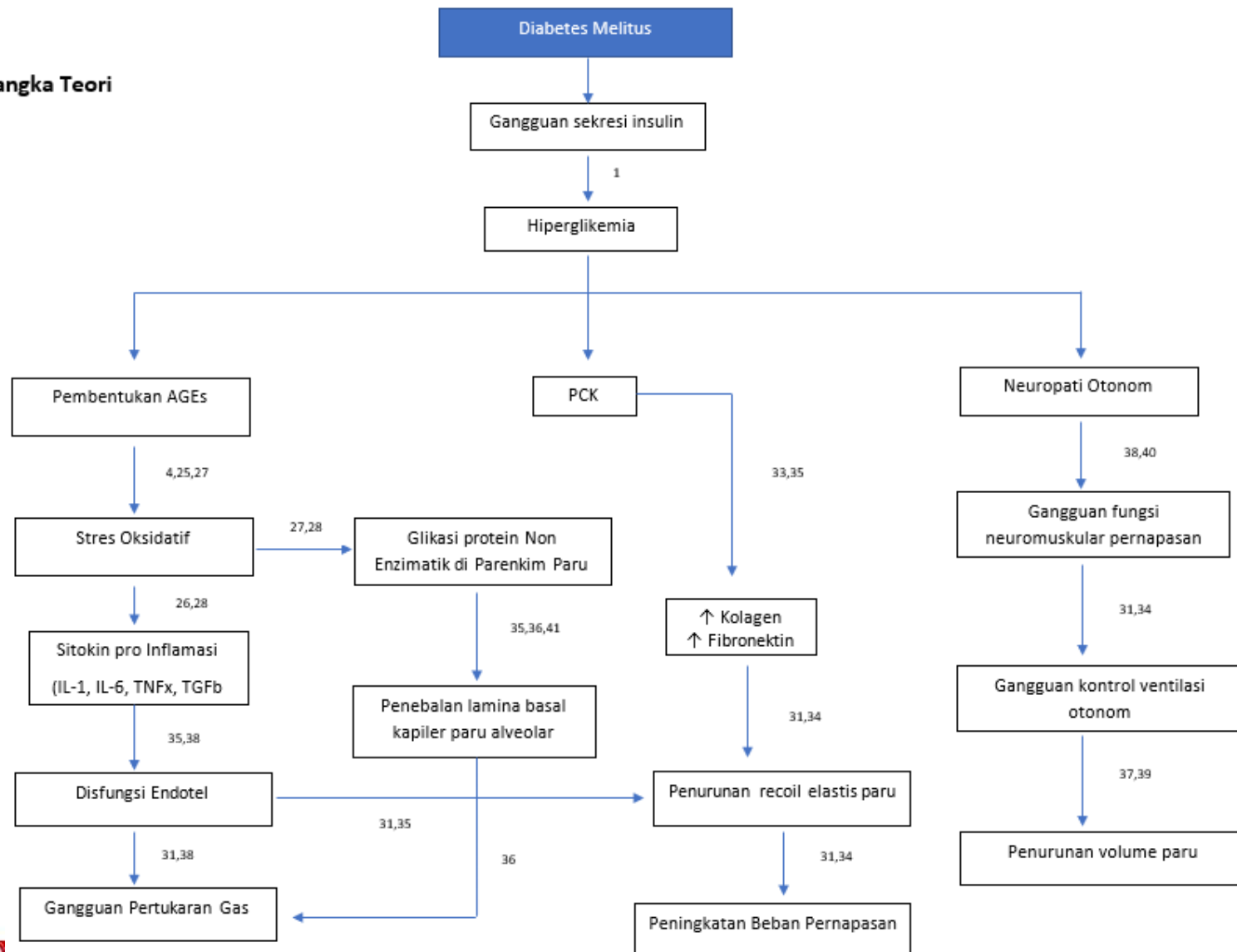


Efek dua arah DM pada paru terbukti secara klinis dan kelainan fungsi paru progresif seperti pengurangan "Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik (VEP<sub>1</sub>) dan Kapasitas Vital Paksa (KVP)" mungkin haura secara klinis pada individu dengan kontrol yang buruk dan telah diamati. Pada pasien DM yang dimediasi imun dalam kaitannya dengan durasi dan kontrol DM. Selain itu, Yang Peng et al. menjelaskan hubungan antara DM dan kelainan paru restriktif. Secara klinis DM dikaitkan dengan penurunan progresif VEP<sub>1</sub> yang akibatnya menyebabkan hiperresponsif bronkus. Perkembangan komplikasi pernapasan pada DM dianggap multifaktorial. Ini bisa disebabkan oleh penurunan *recoil elastis*, penurunan volume paru, penurunan kinerja otot pernapasan, penurunan kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO), dan neuropati otonom otot pernapasan.<sup>42,44</sup>

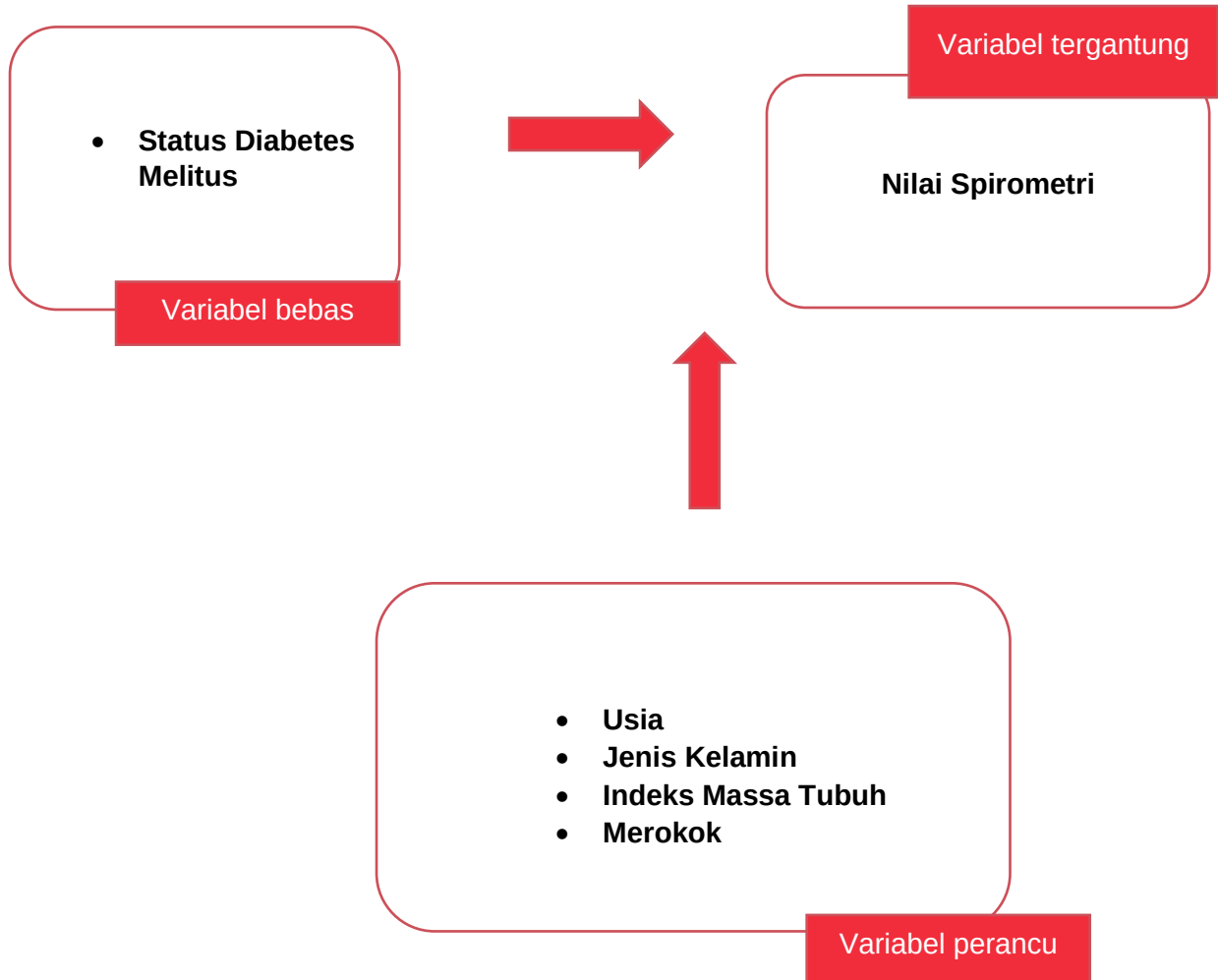
Diabetes melitus menargetkan paru dan struktur terkaitnya, seperti halnya organ lain. Studi mikroskop elektron telah menunjukkan bahwa pada pasien diabetes, semua bagian paru sama-sama terpengaruh, dan penebalan lamina basal sama besarnya di paru. Kerusakan paru pada stadium awal pada sebagian besar pasien DM tipe 2 bersifat subklinis, dan jarang muncul dengan keluhan. Spirometri secara non-invasif menghitung cadangan fisiologis mikrovaskular yang tidak terpengaruh secara klinis oleh diabetes. Tingkat rata-rata penurunan fungsi paru pada pasien diabetes, yang diukur dengan VEP<sub>1</sub>, adalah 71 ml/tahun.<sup>44,45</sup>



## Kerangka Teori



### Kerangka Konse







Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)