

## A LITERATURE REVIEW : PATOMEKANISME GASTROPATI DIABETIK

Afifah Ridha Humairah<sup>1</sup>, Prema Hapsari Hidayati<sup>2</sup>, Erwin Syarifuddin<sup>3</sup>  
Afifahumairah5@gmail.com<sup>1</sup>, prema.hapsari@umi.ac.id<sup>2</sup>, erwinsyarufuddin@yahoo.com<sup>3</sup>  
Universitas Muslim Indonesia

### ABSTRAK

Latar belakang dan tujuan : Gastropati diabetik menimbulkan dampak signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas sehingga membutuhkan manajemen yang optimal. Memahami patomekanisme gastropati diabetik sangat penting untuk modalitas pengobatan yang lebih spesifik sesuai dengan hal-hal yang mendasarinya. Metode : pencarian artikel untuk narrative review ini menggunakan kata kunci diabetic gastropathy, diabetic gastroparesis, gastric emptying, pathomechanism melalui website seperti PubMed, Google Scholar, ScienceDirect dan Elsevier. Hasil : didapatkan 53 jurnal yang sesuai dan menjelaskan hal-hal yang terlibat dan saling berinteraksi dalam mekanisme gastropati diabetes termasuk sistem saraf ekstrinsik, otot polos, sistem saraf enterik, Interstitial Cells of Cajal (ICC), Neuronal Nitric Oxide synthase (nNOs) dan sel-sel imun yang berkontribusi pada patomekanisme yang kompleks. Dengan mengetahui patomekanisme gastropati diabetik diharapkan dapat memberikan pengobatan yang lebih baru yang bertujuan untuk memperbaiki kerusakan yang mendasarinya sehingga meningkatkan kualitas hidup penderita.

**Kata Kunci:** gastroparesis diabetes, gastropati diabetes, patomekanisme, komplikasi.

### ABSTRACT

*Background and aims: Diabetic gastropathy has a significant impact on morbidity and mortality and requires optimal management. Understanding the pathomechanism of diabetic gastropathy is important for more specific treatment modalities according to the underlying issues. Methods: The search for articles for this narrative review used the keywords diabetic gastropathy, diabetic gastroparesis, gastric emptying, pathomechanism through websites such as PubMed, Google Scholar, ScienceDirect and Elsevier. Results: 53 suitable journals were obtained and described the things involved and interacting with each other in the mechanism of diabetic gastropathy including extrinsic nervous system, smooth muscle, enteric nervous system, Interstitial Cells of Cajal (ICC), Neuronal Nitric Oxide synthase (nNOs) and immune cells that contribute to the complex pathomechanism. Knowing the pathomechanism of diabetic gastropathy is expected to provide newer treatments that aim to repair the underlying damage and thus improve the quality of life of patients.*

**Keywords:** diabetic gastroparesis, diabetic gastropathy, pathomechanism, complication.

## **PENDAHULUAN**

Gastroparesis diabetes pertama kali dideskripsikan pada tahun 1945 oleh Wayne Rundles, kemudian pada tahun 1958, Kassandra menciptakan istilah gastroparesis diabetorum (1,2). Gastroparesis diabetik adalah komplikasi diabetes melitus yang ditandai dengan pengosongan lambung yang tertunda tanpa obstruksi mekanis(3,4). Prevalensi global gastroparesis diabetes secara keseluruhan adalah 9,3%, dengan perbedaan gender 4,6% pada wanita dan 3,4% pada pria(5). Gejala umum gastroparesis meliputi dispepsia, rasa begah setelah makan, mual, muntah, konstipasi, anoreksia, nyeri perut bahkan penurunan berat badan sehingga menyebabkan kesulitan mengontrol kadar glukosa darah, nutrisi tidak adekuat dan dehidrasi yang akan mengakibatkan kualitas hidup yang buruk(6–9).

Gastropati diabetik termasuk penyakit komplikasi yang sulit dideteksi. Untuk menegakkan diagnosis gastroparesis diperlukan endoskopi saluran cerna bagian atas untuk menyingkirkan obstruksi mekanis dan tes pengosongan lambung dapat dinilai secara akurat dengan skintigrafi atau tes napas. (10–17) Penatalaksanaan gastropati diabetes ditentukan oleh tingkat keparahan gejala, lamanya pengosongan lambung yang tertunda, dan status nutrisi. Pilihan awal meliputi modifikasi diet, nutrisi oral tambahan, dan obat antiemetik dan prokinetik. Pasien dengan gejala yang lebih parah mungkin memerlukan gastrostomi ventilasi atau jejunostomi dan/atau stimulasi listrik lambung.(18–23)

Para peneliti sebelumnya telah banyak melakukan penelitian mengenai patomekanisme gastroparesis diabetik oleh karena itu tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan informasi terbaru mengenai patomekanisme dari gastroparesis diabetik. Dengan Memahami patomekanisme gastropati diabetes penting untuk merencanakan pengelolaan yang efektif, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup penderita.

## **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah literature review yaitu sebuah pencarian literatur baik internasional maupun nasional yang dilakukan dengan menggunakan database seperti PubMed, Google Scholar, ScienceDirect dan Elsevier. Pada pencarian artikel jurnal menggunakan kata kunci diabetic gastropathy, diabetic gastroparesis, gastric emptying, pathomechanism. Artikel yang dipilih adalah yang menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, artikel asli (artikel penelitian), article review dan artikel dapat diakses secara penuh serta tidak ada batasan tahun penerbitan jurnal dikarenakan masih kurangnya penelitian yang membahas mengenai patomekanisme gastropati diabetes.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Patomekanisme gastropati diabetik**

Fisiologi pengosongan lambung melibatkan koordinasi kompleks antara berbagai komponen anatomis dan fisiologis dalam tubuh manusia. Ini termasuk regulasi saraf ekstrinsik dan intrinsik, aktivitas otot polos lambung, peran Interstitial Cells of Cajal (ICC) dalam mengatur ritme kontraksi otot polos, serta peran Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOs) dalam mengatur relaksasi otot polos. Selain itu, interaksi dengan komponen seluler, seperti sel imun, juga dapat mempengaruhi fisiologi pengosongan lambung. (24–27). Gangguan dalam salah satu komponen ini dapat menyebabkan disfungsi pengosongan lambung dan masalah pencernaan salah satunya termasuk gastroparesis diabetik.

Ada beberapa hal yang mendasari patomekanisme gastropati diabetik yaitu a). Neuropati otonom, b). gangguan pada otot polos gaster, c). kelainan pada saraf enterik, d). berkurangnya jumlah Interstitial Cell of Cajal (ICC) di gaster, e). Defisiensi Neuronal Nitric Oxide synthase (nNOs) dan f). Infiltrasi sel-sel imun. Untuk penejelasan yang lebih detail kami sajikan dibawah ini.

### **a. Neuropati otonom**

Pola dan laju pengosongan lambung telah terbukti diatur oleh dua sirkuit paralel, yaitu Gastric Inhibitory Vagal Motor Circuit (GIVMC) dan Gastric Excitatory Vagal Motor Circuit (GEVMC), yang memediasi penghambatan dan eksitasi lambung, secara spasial. (26).

Persarafan vagal memainkan peran penting dalam memodulasi kontraksi antral, yang bertanggung jawab untuk memecah makanan padat menjadi partikel-partikel yang lebih kecil dan mempermudah perjalanannya melalui pilorus. Dalam keadaan normal, saraf vagus juga menstimulasi sekresi polipeptida pankreas setelah makan, untuk memastikan pergerakan makanan yang terkoordinasi melalui saluran pencernaan. Namun, pada individu dengan gastroparesis diabetes, fungsi penting ini sangat terganggu. Pada neuropati otonom diabetes, terdapat korelasi dengan hipomotilitas antral(28), berkurangnya tonus lambung proksimal saat puasa, dan penurunan akomodasi fundus lambung setelah makan(29).

Respons dari saraf vagus dalam memicu sekresi polipeptida pankreas menunjukkan adanya kerusakan pada sinyal saraf yang mengontrol proses pencernaan. Studi awal pada gastroparesis diabetes mengungkapkan gangguan respons polipeptida pankreas dan berkurangnya sekresi lambung selama pemberian makan palsu, yang mengindikasikan disfungsi vagal(30). Pemeriksaan histologis telah mengidentifikasi perubahan pada serabut saraf vagal bermielin dan tidak bermielin di antara pasien gastroparesis diabetes (31). Selain itu, komponen simpatis dari sistem saraf otonom pada gastroparesis diabetes telah menunjukkan perubahan histologis pada struktur akson-dendritik dan perubahan ekspresi gen di dalam ganglia prevertebralis(32,33).

Gangguan saraf vagal telah terdeteksi pada pasien diabetes, dan kemungkinan besar memainkan peran utama dalam perkembangan gastropati diabetik. Studi menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes mellitus memiliki gangguan respons vagal terhadap rangsangan(34). Data menunjukkan bahwa diabetes memengaruhi beberapa, tetapi tidak semua, agen neuroaktif di ganglion nodosa dan mencerminkan tingkat kerusakan yang diinduksi diabetes dan/atau perubahan transportasi aksonal di saraf vagus.(35). Selain itu, kelainan motorik lambung pada penderita diabetes sebanding dengan pasien yang pernah menjalani vagotomi, termasuk relaksasi yang tidak normal pada pilorus(29,36) dan hiperglikemia yang diinduksi pada subjek yang sehat dapat mengganggu fungsi motorik lambung, yang menyerupai kondisi pasca vagotomi(37).

### **b. Gangguan pada Otot polos gaster**

Pasien dengan gejala gastroparesis diabetes yang parah sering kali mengalami mual dan muntah yang berlebihan sehingga mereka menjalani gastrektomi sebagai pengobatan gejala dengan hasil yang bervariasi. Pemeriksaan jaringan yang direseksi menunjukkan bukti degenerasi otot polos dan fibrosis, dengan badan inklusi eosinofilik(38). Dalam sebuah penelitian terhadap 2 pasien dengan gastroparesis diabetes yang parah, salah satunya tidak mengalami fibrosis, sedangkan yang lainnya menunjukkan fibrosis dengan menggunakan pewarnaan trikrom(39). Studi dengan biopsi ketebalan penuh pada saat implantasi stimulasi lambung tidak menunjukkan fibrosis yang signifikan(40) yang menunjukkan bahwa fibrosis yang terlihat pada studi sebelumnya mungkin mewakili aspek stadium akhir dari penyakit ini.

Tikus Non-obese diabetic (NOD) adalah model yang sering digunakan untuk gastroparesis diabetes. Tikus NOD mengembangkan infiltrasi leukositik pada pulau pankreas yang menghasilkan diabetes tipe 1. Insulin dan Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) sangat penting untuk pemeliharaan fungsi otot polos disaluran pencernaan. Studi pada kultur organotipik dari perut tikus-tikus telah menunjukkan hilangnya IGF-1 yang berasal dari otot polos yang menunjukkan bahwa fungsi otot polos mungkin terganggu sebelum timbulnya fibrosis yang nyata(41). Dalam penelitian lain menunjukkan bahwa IGF-1 menurunkan aktivitas Liver kinase B1 (LKB1), ekspresi Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase

Kinase beta (CaMKKb), aktivitas AMP-activated protein kinase (AMPK<sup>-</sup>), dan menghambat apoptosis pada jaringan otot polos lambung tikus(42).

AMPK adalah enzim yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme energi dalam sel. Enzim ini teraktivasi ketika sel mengalami penurunan kadar ATP (adenosine triphosphate), yang merupakan sumber utama energi dalam sel, atau ketika rasio AMP (adenosine monophosphate) terhadap ATP meningkat. Aktivasi AMPK dapat terjadi sebagai respons terhadap berbagai kondisi, seperti peningkatan kebutuhan energi, ketika sel mengalami stres oksidatif, atau ketika terjadi perubahan dalam ketersediaan nutrisi. (43,44). Dari percobaan kultur sel *in vitro*, ditemukan bahwa aktivasi AMPK pada kondisi glukosa tinggi mendorong apoptosis sel. Penghambatan AMPK tidak memiliki efek yang jelas pada apoptosis pada tahap awal dengan glukosa tinggi, tetapi efek penghambatannya signifikan pada tahap akhir dengan glukosa tinggi. AMPK dapat mengatur metabolisme mitokondria dan jalur glikolisis dalam kondisi glukosa tinggi. Selama tahap awal dengan glukosa tinggi, Apoptosis dan gangguan metabolisme energi terdapat pada sel otot polos lambung selama terjadinya gastroparesis diabetes. Dalam kondisi glukosa tinggi, AMPK diaktifkan, yang dapat meningkatkan apoptosis, mengubah jalur metabolisme energi sel, menghambat metabolisme energi mitokondria, dan meningkatkan glikolisis.(45–48).

### **c. Kelainan pada saraf enterik**

Neuron enterik dan sel interstitial Cajal sangat rentan terhadap hiperglikemia. Ketika episode hiperglikemik sering terjadi, atau ketika hiperglikemia menetap terjadi pergeseran metabolisme glukosa intraseluler neuron, yang mengarah pada pembentukan produk akhir glikasi lanjut, stres osmotik dan oksidatif, serta peradangan. Secara kolektif, proses-proses ini mengakibatkan kerusakan sel dan pada akhirnya mengakibatkan kematian sel yang biasa disebut sebagai neurotoksisitas glukosa. Meskipun mekanisme ini terutama dijelaskan dalam sistem saraf perifer, penting untuk dicatat bahwa proses serupa juga terjadi pada sistem saraf enterik(49,50). Peningkatan kerentanan terhadap hiperglikemia ini semakin menggarisbawahi sifat kompleks gastroparesis diabetes, di mana gangguan pada berbagai jalur, berkurangnya jumlah neuron enterik, disfungsi ICC dan kerusakan saraf, berkontribusi pada kompleksitas kondisi tersebut(49).

Berdasarkan penemuan awal bahwa kerusakan sistem saraf ekstrinsik terdapat pada gastroparesis diabetik, penelitian pada model hewan menemukan bahwa sistem saraf intrinsik juga terpengaruh. Penelitian awal dilakukan pada tikus. Tikus yang dibuat diabetes dengan streptozotocin menunjukkan peningkatan Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) seperti imunoreaktivitas pada badan sel saraf dan serabut saraf tanpa perubahan pada substansi P (51). Perubahan ini dapat dibalikkan dengan pemberian insulin(52). Model tikus yang sama juga menunjukkan bukti adanya perubahan pada transpor ion saraf enterik(53). Sebuah penelitian yang menggunakan tikus diabetes yang tidak tergantung insulin secara spontan menunjukkan depolarisasi potensial membran otot polos, pelemahan neurotransmisi penghambatan non-kolinergik non-adrenergik dan penurunan reaktivitas adrenoseptor terhadap noradrenalin. Penelitian yang dilakukan dengan menggunakan tikus *biobreding/Worcester (BB/W)* diabetes secara spontan menunjukkan bahwa jumlah neuron yang mengandung nitrit oksida sintase (NOS) di pleksus mielenterika lambung dan aktivitas NOS berkurang secara signifikan pada tikus *BB/W* diabetes, yang menunjukkan adanya cacat nitrenergik (54).

### **d. Berkurangnya jumlah Interstitial Cell Cajal (ICC) di gaster**

Pada awal tahun 1990-an, beberapa penelitian melaporkan perlunya jaringan ICC yang tetap utuh untuk motilitas saluran cerna yang normal. Hilangnya ICC telah dikaitkan dengan beberapa penyakit termasuk gastroenteropati diabetik, achalasia, stenosis pilorus hipertrofik, obstruksi semu usus kronis, dan masih banyak lagi(27). ICC menghasilkan peristiwa listrik yang dikenal sebagai gelombang lambat yang mengatur potensi membran otot polos dan

dengan demikian mengatur kontraktilitas. ICC juga terlibat dalam transmisi saraf kolinergik dan nitrergik dengan saraf enterik yang menginervasi ICC dan otot polos dan dalam mekanotransduksi (55). Hilangnya ICC adalah kelainan yang paling umum terlihat pada gastroparesis diabetes. Pertama kali dilaporkan pada model tikus gastroparesis diabetik(56), kemudian menjadi jelas bahwa hilangnya ICC juga terlihat pada manusia (57). Studi konsorsium penelitian klinis gastroparesis (GpCRC) yang melaporkan perubahan saraf enterik juga mengamati jumlah ICC dan menemukan bahwa 50% pasien dengan gastroparesis diabetik mengalami penurunan yang signifikan dalam jumlah ICC(40). Pada tingkat ultrastruktural, tampak jelas bahwa meskipun jumlah ICC tidak berkurang, terdapat perubahan signifikan pada ICC dan stroma di sekitarnya dengan 95% (19/20) jaringan pasien yang diperiksa menunjukkan kelainan ICC dan stroma yang tebal yang memisahkan ICC dari sel otot polos dan saraf(58). Kunci protein untuk fungsi listrik ICC adalah Anoctamin-1 (Ano-1), saluran klorida yang diaktifkan oleh kalsium. Ekspresi Ano1 berubah pada gastroparesis diabetik(59) dan pasien dengan gastroparesis diabetik memiliki varian Ano-1 yang berbeda dibandingkan dengan pasien diabetes tanpa gastroparesis. Varian-varian ini dikaitkan dengan perubahan aktivitas listrik dari saluran ion yang menunjukkan bahwa meskipun secara struktural normal, fungsi ICC dapat terganggu pada gastroparesis diabetik(60).

Hilangnya ICC merusak fungsi lambung. Hilangnya ICC pada gastroparesis diabetik dikaitkan dengan gangguan pembangkitan dan perambatan gelombang listrik lambat yang mengakibatkan disritmia lambung(61). Penurunan frekuensi gelombang lambat disebut sebagai bradigastric, sedangkan tachygastric mengacu pada peningkatan frekuensi. Perubahan ini sering kali bersifat sementara dan keduanya telah dilaporkan pada gastroparesis diabetik dengan gejala yang berkaitan dengan makanan(62). Kerusakan neuron enterik atau ICC bisa menjadi mekanisme gastropati diabetik, yang menyebabkan masalah neuromuskular di lambung.(63) Gastroparesis diabetik refrakter ditemukan berkorelasi dengan hilangnya ICC dan elektrogastrogram yang abnormal. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa bukan hanya jumlah absolut ICC yang menyebabkan disritmia elektrik, tetapi gangguan jaringan ICC yang tidak merata juga dapat menyebabkan reentrant tachy-aritmia dan hilangnya pembangkitan gelombang lambat yang menyebabkan bradikardia. Sebuah studi baru-baru ini melaporkan hilangnya ICC yang parah pada 12 dari 34 pasien dengan gastroparesis diabetik refrakter dan berkorelasi dengan hilangnya ICC dengan elektrogastrogram abnormal yang menunjukkan takigastria(64). Hilangnya ICC berkorelasi dengan perkembangan pengosongan lambung yang tertunda dengan hilangnya ICC yang lebih parah yang berhubungan dengan penundaan pengosongan lambung yang lebih parah(65).

#### **e. Defisiensi Neuronal Nitric Oxide synthase (nNOS)**

Sistem nitrergik, yang terdiri dari neuron enterik penghambat yang terdapat di otot dinding usus, memiliki peran penting dalam pengaturan motilitas lambung. Neuron-neuron ini mengekspresikan neuronal nitric oxide synthase (nNOS), enzim yang bertanggung jawab untuk mensintesis dan mensekresi nitric oxide (NO), neurotransmitter penghambat utama di saluran pencernaan yang menginduksi relaksasi otot polos lambung(66). Pensinyalan NO melibatkan tiga enzim isoform NOS yang berbeda: NOS endotel (eNOS), NOS yang dapat diinduksi (iNOS), dan NOS neuron (nNOS)(67). Istilah "pensinyalan nitrergik" mencakup pelepasan NO dari neuron enterik ini, yang secara kolektif mengatur tonus otot di berbagai struktur GI, termasuk kerongkongan bagian bawah, antrum, pilorus, sfingter Oddi, dan anus. NO juga memainkan peran penting dalam mengatur akomodasi lambung dan gerak peristaltik usus. Disfungsi pada sistem nitrergik, sebagaimana dibuktikan dengan berkurangnya ekspresi nNOS dan/atau pelepasan NO, dikaitkan dengan relaksasi otot polos yang rusak pada saluran pencernaan, yang menyebabkan gastroparesis(68,69).

Dalam sebuah penelitian yang menggunakan tikus NOD menunjukkan hilangnya ekspresi nNOS lambung yang bersifat reversible (dapat diperbaiki), memperlihatkan bahwa pada pasien diabetes mungkin terdapat pengaturan regulasi negatif nNOS tanpa kehilangan neuron nitrat(70). Sebuah studi pada tikus yang diberikan streptozotocin (STZ) untuk menginduksi diabetes menemukan hilangnya nNOS yang dapat reversibel setelah 4-8 minggu, yang dapat berkembang menjadi kerusakan yang permanen karena apoptosis yang disebabkan oleh stres oksidatif setelah 12 minggu. Karena enzim nNOS yang aktif adalah protein yang terdimerisasi, hilangnya dimerisasi ini dapat menyebabkan gangguan fungsi neuromuskuler, seperti yang telah dilaporkan pada antrum tikus diabetes yang diinduksi STZ(66).

Penelitian pada manusia juga menunjukkan peran nNOS pada gastroenteropati diabetes. Penelitian yang menggunakan usus besar manusia menunjukkan bahwa sel-sel saraf enterik mengalami peningkatan apoptosis dan hilangnya neuron periferin, nNOS, Neuropeptide Y (NPY), dan Choline Acetyltransferase (ChAT) dengan bukti adanya peningkatan stres oksidatif(50). Sebuah penelitian pada pasien laki-laki dengan kanker lambung, dengan dan tanpa diabetes tipe 2 menunjukkan berkurangnya ICC, nNOS, dan substance P (SP) pada antrum pasien diabetes (71). Dalam sebuah penelitian pada 16 pasien dengan gastroparesis diabetes, 6 di antaranya mengalami penurunan badan sel saraf mielin(72). Studi dari konsorsium penelitian klinis gastroparesis (GpCRC) yang didanai oleh NIH meneliti jaringan dari tubuh lambung pasien dengan gastroparesis diabetes. Menariknya, secara keseluruhan tidak ada perbedaan statistik pada PGP9.5 (penanda neuron) atau neuron yang mengandung nNOS antara pasien dengan gastroparesis diabetik dan kontrol, meskipun 4 pasien mengalami penurunan lebih besar dari 25% pada neuron yang mengandung nNOS. Pada tingkat mikroskop elektron, beberapa pasien memiliki vesikula sekretori yang kosong pada terminal saraf yang menunjukkan perubahan neurotransmisi(58). Data ini menunjukkan bahwa, mengingat relatif sedikitnya neuron enterik, kelainan neuron enterik yang terlihat, seperti hilangnya ekspresi nNOS mungkin lebih reversibel daripada yang diperkirakan sebelumnya. Kita perlu memahami regulasi ekspresi nNOS dan protein kunci lainnya untuk menargetkan ekspresinya(73).

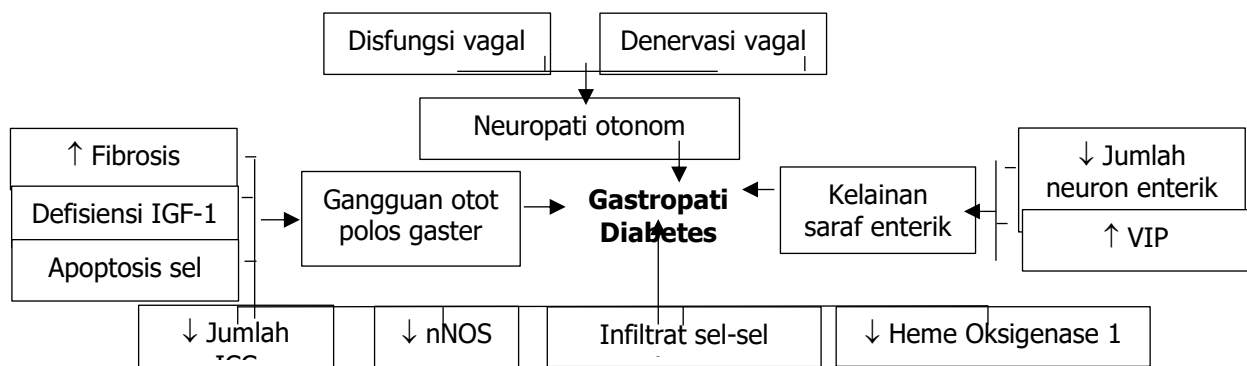
#### **f. Infiltrasi Sel-sel imun**

Sel-sel imun baru-baru ini diidentifikasi berpotensi berperan dalam perkembangan gastroparesis diabetik. Peningkatan regulasi antioksidan heme oksigenase-1 melindungi ICC dari kerusakan(74). Peningkatan regulasi heme oksigenase-1 (HO1) terjadi pada makrofag M2 sitoprotektif positif CD206, sementara hilangnya ekspresi heme oksigenase-1 pada sel-sel ini menyebabkan perkembangan pengosongan lambung yang tertunda(75).

Dalam penelitian berikutnya yang membandingkan jaringan tubuh lambung dari pasien diabetes dan gastroparesis diabetes. Sel-sel kekebalan pada lapisan otot melingkar dipelajari dengan menggunakan antibodi terhadap CD45, CD206, iNOS, dan penanda makrofag manusia yang diduga, HAM56, CD68, dan EMR1. Secara keseluruhan tidak ada perbedaan dalam sel positif CD45 yang ditemukan antara 2 kelompok, tetapi ditemukan hubungan antara sel positif CD206 dan jumlah ICC(76). Data ini menunjukkan bahwa jenis infiltrat mungkin lebih relevan daripada jumlah absolut sel imun.

Model tikus diabetes telah menunjukkan peran penting makrofag dalam pengembangan pengosongan lambung yang tertunda. Diabetes dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif. Pada tikus NOD, perkembangan diabetes disertai dengan peningkatan regulasi heme oxygenase 1 (HO1) pada makrofag(74). Dinding otot perut terisi oleh makrofag residual yang baru-baru ini dijelaskan berperan dalam regulasi kontraktilitas yang dimediasi oleh saraf(77). Menanggapi berbagai rangsangan, makrofag tikus terpolarisasi menjadi makrofag M1 proinflamasi yang teraktivasi secara klasik atau makrofag M2 (CD206 positif) yang teraktivasi secara alternatif. Perkembangan diabetes dikaitkan dengan peningkatan regulasi

HO1 pada makrofag M2 positif CD206. Onset pengosongan lambung yang tertunda tidak mengubah jumlah makrofag, tetapi ada kehilangan selektif makrofag M2 positif CD206 / HO1 positif dan peningkatan makrofag M1(75). Pengobatan tikus diabetes dengan pengosongan lambung yang tertunda dengan hemin atau IL10 untuk meningkatkan regulasi HO1 menghasilkan repopulasi dinding lambung dengan makrofag M2 dan normalisasi pengosongan lambung. Data ini menunjukkan bahwa makrofag M2 positif HO1 diperlukan untuk pencegahan pengosongan lambung yang tertunda akibat diabetes dan bahwa makrofag M1 dikaitkan dengan perkembangan pengosongan lambung yang tertunda. HO1 memecah heme menjadi zat besi, biliverdin, dan karbon monoksida. Tikus NOD diabetes dengan pengosongan lambung yang tertunda yang diobati dengan inhalasi karbon monoksida pada tingkat rendah (100 ppm) menunjukkan berkurangnya stres oksidatif, mengembalikan ekspresi Kit (penanda ICC) dan menormalkan pengosongan lambung yang tertunda yang menunjukkan bahwa karbon monoksida memediasi, setidaknya sebagian, efek HO1(78).



Gambar 1. Patomekanisme gastropati diabetes melibatkan serangkaian proses kompleks. Disfungsi dan denervasi vagal mengganggu sinyal saraf yang diperlukan untuk mengatur motilitas lambung dan usus. Peningkatan fibrosis otot polos dapat menghambat kontraksi dan relaksasi lambung, sementara defisiensi IGF-1 menyebabkan gangguan dalam pemeliharaan jaringan otot. Apoptosis sel otot polos dan penurunan jumlah neuron enterik berkontribusi pada gangguan motilitas usus. Peningkatan peptida vasoaktif intestinal (VIP) dapat menyebabkan gangguan dalam kontrol neuromuskular. Penurunan jumlah sel ICC mengganggu pengaturan kontraksi otot polos. Defisiensi nNOs mengganggu regulasi motilitas usus. Infiltrasi sel imun dan berkurangnya heme oksigenasi 1 menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan, yang semuanya berkontribusi pada gangguan peristaltik dan gangguan pencernaan yang terkait dengan gastropati diabetes.

## KESIMPULAN

Gastropati diabetes melibatkan disfungsi sistem saraf ekstrinsik dan intrinsik, serta komponen seluler termasuk otot polos, saraf enterik, ICC, nNOs, dan sel imun. Gangguan pada sistem saraf ekstrinsik mengganggu regulasi otot polos lambung, sementara kerusakan saraf enterik mempengaruhi kontrol lokal terhadap motilitas gastrointestinal. Penurunan fungsi ICC dapat menyebabkan gangguan pada aktivitas listrik dan kontraksi otot polos, sedangkan defisiensi nNOs dapat mempengaruhi regulasi otot polos. Sel imun juga berperan dalam mempengaruhi keseimbangan imunologis dalam saluran pencernaan. Pemahaman mendalam tentang kompleksitas interaksi ini penting untuk pengembangan strategi pengelolaan yang efektif terhadap gastropati diabetes pada tingkat molekuler dan sistemik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rundles WR. Diabetic Neuropathy. General Review with Report of 125 Cases. *Medicine* (Baltimore). 1945;24:111–60.
2. Kassander P. Asymptomatic Gastric Retention in Diabetics (*Gastroparesis Diabeticorum*). 1958.
3. Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. Vol. 65, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer; 2020. p. 1615–31.
4. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley- NJ, et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>
5. Li L, Wang L, Long R, Song L, Yue R. Prevalence of gastroparesis in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
6. Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Diet MN, et al. Impact of Chronic Gastrointestinal Symptoms in Diabetes Mellitus on Health-Related Quality of Life. 2001.
7. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: Trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 Feb;103(2):313–22.
8. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Calles J, et al. Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterology and Motility*. 2016 Dec 1;28(12):1902–14.
9. Meldgaard T, Keller J, Olesen AE, Olesen SS, Krogh K, Borre M, et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2019.
10. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021 Apr 1;9(3):307–31.
11. Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. Vol. 31, *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 499–505.
12. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS meeting. Vol. 22, *Neurogastroenterology and Motility*. 2010. p. 113–33.
13. Desai A, O'Connor M, Neja B, Delaney K, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Reproducibility of gastric emptying assessed with scintigraphy in patients with upper GI symptoms. *Neurogastroenterology and Motility*. 2018 Oct 1;30(10).
14. Camilleri M, Shin A. Novel and validated approaches for gastric emptying scintigraphy in patients with suspected gastroparesis. Vol. 58, *Digestive Diseases and Sciences*. 2013. p. 1813–5.
15. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: A joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Vol. 36, *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2008. p. 44–54.
16. Bharucha AE, Camilleri M, Veil E, Burton D, Zinsmeister AR. Comprehensive assessment of gastric emptying with a stable isotope breath test. *Neurogastroenterology and Motility*. 2013 Jan;25(1).
17. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J*. 2021 Apr 1;9(3):287–306.
18. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. Vol. 40, *Endocrine Reviews*. Oxford University Press; 2019. p. 1318–52.
19. Koch KL, Hasler WL, Yates KP, Parkman HP, Pasricha PJ, Calles-Escandon J, et al. Baseline features and differences in 48 week clinical outcomes in patients with gastroparesis and type 1 vs type 2 diabetes. *Neurogastroenterology and Motility*. 2016 Jul 1;28(7):1001–15.
20. Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, McCallum RW, Abell TL, Koch KL, et al. Aprepitant Has Mixed Effects on Nausea and Reduces Other Symptoms in Patients With Gastroparesis and Related Disorders. *Gastroenterology*. 2018 Jan 1;154(1):65-76.e11.
21. Janssen P, Scott Harris M, Jones M, Masaoka T, Farré R, Törnblom H, et al. The relation



- between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Sep;108(9):1382–91.
22. Asha MZ, Khalil SFH. Pharmacological approaches to diabetic gastroparesis: A systematic review of randomised clinical trials. Vol. 19, *Sultan Qaboos University Medical Journal*. Sultan Qaboos University; 2019. p. e291–304.
  23. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: Management of gastroparesis. Vol. 108, *American Journal of Gastroenterology*. 2013. p. 18–37.
  24. Arin RM, Gorostidi A, Navarro-Imaz H, Rueda Y, Fresnedo O, Ochoa B. Adenosine: Direct and indirect actions on gastric acid secretion. Vol. 8, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
  25. Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. Vol. 9, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2012. p. 633–45.
  26. Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. *Advances in the physiology of gastric emptying*. Vol. 31, *Neurogastroenterology and Motility*. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
  27. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Enteric NeuroScience Program, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. 2008.
  28. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. Vol. 9, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011. p. 5–12.
  29. Samso M M, Fs JMMR, Akkermans LMA, An GP V, Henegouwen B, Smo Ut AJPM. Proximal Gastric Motor Activity in Response to a Liquid Meal in Type I Diabetes Mellitus with Autonomic Neuropathy.
  30. Gaddipati K V., Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP. Abnormal ghrelin and pancreatic polypeptide responses in gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2006 Aug;51(8):1339–46.
  31. Guy R, Dawson JL, Garrett JR, Laws JW, Thomas PK, Sharma AK, et al. Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and changes in vagus nerve morphology. Vol. 47, *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984.
  32. Schmidt RE, Green KG, Snipes LL, Feng D. Neuritic dystrophy and neuronopathy in Akita (Ins2Akita) diabetic mouse sympathetic ganglia. *Exp Neurol*. 2009 Mar;216(1):207–18.
  33. Carroll SL, Byer SJ, Dorsey DA, Watson MA, Schmidt RE. Association of Neuropathologists November [Internet]. Vol. 63, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2004. Available from: <http://jnen.oxfordjournals.org/>
  34. Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ, Walsh JH, Richardson CT. Abnormal Gastric Function in Longstanding, Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Gastroenterology*. 1979;77(1):12–7.
  35. Regalia J, Cai F, Helke C. Streptozotocin-induced diabetes and the neurochemistry of vagal afferent neurons a a a [Internet]. Vol. 938, *Brain Research*. 2002. Available from: [www.elsevier.com/locate/bres](http://www.elsevier.com/locate/bres)
  36. Malagelada JR, Rees WDW, Mazzotta LJ, Go VLW. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: Effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology*. 1980;78(2):286–93.
  37. Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology*. 1988;94(3):739–44.
  38. Ejksjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, Edmonds ME, Howard ER, Purewal T, et al. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis.
  39. Pasricha PJ, Pehlivanov ND, Gomez G, Vittal H, Lurken MS, Farrugia G. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: A case report on two patients with diabetic gastroparesis. *BMC Gastroenterol*. 2008 May 30;8.
  40. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Faussonpellegrini MS, Smyrk TC, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140(5).
  41. Horvá th VJ, Vittal H. Reduced Insulin and IGF-I Signaling, not Hyperglycemia, Underlies the Diabetes-Associated Depletion of Interstitial Cells of Cajal in the Murine Stomach. 2005.
  42. Zhang XZ, Sun Y, Zhang MH, Jin Z. Insulin-like growth factor-1 inhibits apoptosis of rat gastric smooth muscle cells under high glucose condition via adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) pathway. *Folia Histochem Cytobiol*. 2022 Mar 16;60(1):74–88.
  43. Carling D. AMPK signalling in health and disease. Vol. 45, *Current Opinion in Cell Biology*.

- Elsevier Ltd; 2017. p. 31–7.
44. Hardie DG. AMP-activated protein kinase-an energy sensor that regulates all aspects of cell function. Vol. 25, *Genes and Development*. 2011. p. 1895–908.
  45. Zhang M han, Fang X sen, Guo J yu, Jin Z. Effects of AMPK on Apoptosis and Energy Metabolism of Gastric Smooth Muscle Cells in Rats with Diabetic Gastroparesis. *Cell Biochem Biophys*. 2019 Jun 15;77(2):165–77.
  46. Cai YL, Xu DY, Li XL, Qiu ZX, Jin Z, Xu WX. C-type natriuretic-peptide-potentiated relaxation response of gastric smooth muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2125–31.
  47. Chen X, Fu XS, Li CP, Zhao HX. ER stress and ER stress-induced apoptosis are activated in gastric SMCs in diabetic rats. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8260–7.
  48. An X, Long C, Deng X, Tang A, Xie J, Chen L, et al. Higenamine inhibits apoptosis and maintains survival of gastric smooth muscle cells in diabetic gastroparesis rat model via activating the  $\beta$ 2-AR/PI3K/AKT pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017 Nov 1;95:1710–7.
  49. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, et al. Diabetic enteropathy: From molecule to mechanism-based treatment. Vol. 2018, *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited; 2018.
  50. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011 Feb;23(2).
  51. Belai A, Lincoln J, Milner P, Crowe R, Loesch A, Burnstock G. Enteric nerves in diabetic rats: Increase in vasoactive intestinal polypeptide but not substance P. *Gastroenterology*. 1985;89(5):967–76.
  52. Burnstock, M O N G, Belai A. Reversal of nerve damage in streptozotocin-diabetic rats by acute application of insulin in vitro. Vol. 75, *Clinical Science*. 1988.
  53. Perdue MH, Davison JS. Altered regulation of intestinal ion transport by enteric nerves in diabetic rats [Internet]. 1988. Available from: [www.physiology.org/journal/ajpgi](http://www.physiology.org/journal/ajpgi)
  54. Takahashi T, Nakamura K, Itoh H, Sima AAF, Owyang C. Impaired Expression of Nitric Oxide Synthase in the Gastric Myenteric Plexus of Spontaneously Diabetic Rats. Vol. 113, *GASTROENTEROLOGY*. 1997.
  55. Lies B, Groneberg D, Friebe A. Toward a better understanding of gastrointestinal nitrergic neuromuscular transmission. Vol. 26, *Neurogastroenterology and Motility*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 901–12.
  56. Ördög T, Takayama I, Kwok W, Cheung T, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of Networks of Interstitial Cells of Cajal in a Murine Model of Diabetic Gastroparesis. Vol. 49, *DIABETES*. 2000.
  57. He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology*. 2001;121(2):427–34.
  58. Fausone-Pellegrini MS, Grover M, Pasricha PJ, Bernard CE, Lurken MS, Smyrk TC, et al. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Cell Mol Med*. 2012 Jul;16(7):1573–81.
  59. Gomez-Pinilla PJ, Gibbons SJ, Bardsley MR, Lorincz A, Pozo MJ, Pasricha PJ, et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2009;296:1370–81. Available from: <http://www.ajpgi.org>
  60. Mazzone A, Bernard CE, Strege PR, Beyder A, Galletta LJV, Pasricha PJ, et al. Altered expression of ano1 variants in human diabetic gastroparesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Apr 15;286(15):13393–403.
  61. O’Grady G, Angeli TR, Du P, Lahr C, Lammers WJEP, Windsor JA, et al. Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology*. 2012;143(3).
  62. Koch KL. Electrogastrography: Physiological Basis and Clinical Application in Diabetic Gastropathy. Vol. 3, *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*. Mary Ann Liebert, Inc;

- 2001.
63. Koch KL. Diabetic Gastropathy Gastric Neuromuscular Dysfunction in Diabetes Mellitus A Review of Symptoms, Pathophysiology, and Treatment.
  64. Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2005. p. 102–8.
  65. Grover M, Bernard C, Pasricha PJ, Lurken M, Faussone-Pellegrini MS, Smyrk TC, et al. Clinical-histological associations in gastroparesis: Results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterology and Motility*. 2012 Jun 1;24(6).
  66. Gangula PRR, Maner WL, Micci MA, Garfield RE, Pasricha PJ. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum Gangula PRR, Maner WL, Micci M-A, Garfield RE, Pasricha PJ. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum Downloaded from. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2007;292:725–33. Available from: <http://www.ajpgi.org>G725
  67. Daff S. NO synthase: Structures and mechanisms. Vol. 23, *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*. 2010. p. 1–11.
  68. Yamamoto I, Fujimura M, Kihara N, Kumano K, Yamada T, Yamamoto H, et al. Nitric oxide formation in the dog sphincter of Oddi from nitric oxide donors as measured with in vivo microdialysis.
  69. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. Vol. 38, *J Gastroenterol*. 2003.
  70. Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(3):373–84.
  71. Iwasaki H, Kajimura M, Osawa S, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M, et al. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol*. 2006 Nov;41(11):1076–87.
  72. Harberson J, Thomas RM, Harbison SP, Parkman HP. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: Analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci*. 2010 Feb;55(2):359–70.
  73. Farrugia G. Histologic changes in diabetic gastroparesis. Vol. 44, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 31–8.
  74. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen T V., Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, et al. Heme Oxygenase-1 Protects Interstitial Cells of Cajal From Oxidative Stress and Reverses Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2008;135(6).
  75. Choi KM, Kashyap PC, Dutta N, Stoltz GJ, Ordog T, Shea Donohue T, et al. CD206-Positive M2 Macrophages That Express Heme Oxygenase-1 Protect Against Diabetic Gastroparesis in Mice. *Gastroenterology*. 2010;138(7).
  76. Bernard CE, Gibbons SJ, Mann IS, Froschauer L, Parkman HP, Harbison S, et al. Association of low numbers of CD206-positive cells with loss of ICC in the gastric body of patients with diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Sep 1;26(9):1275–84.
  77. Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell*. 2014 Jul 17;158(2):300–13.
  78. Kashyap PC, Choi KM, Dutta N, Linden DR, Szurszewski JH, Gibbons SJ, et al. Carbon monoxide reverses diabetic gastroparesis in NOD mice. 1013; Available from: <http://www.ajpgi.org>.