

**DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

SKRIPSI PENELITIAN 2023

**HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN RETINOPATI
DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RUMAH SAKIT PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
PERIODE 2021-2022**



**Oleh:
NUR HAFIDH AS ZAJADAH
C011201037**

**Pembimbing:
Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K)., M.Kes.**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

**HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN RETINOPATI
DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RUMAH SAKIT PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
PERIODE 2021-2022**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**NUR HAFIDH AS ZAJADAH
C011201037**

Pembimbing:

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes.

NIP: 198407142010121008

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Usulan penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nur Hafidh As Zajadah

NIM : C011201037

Tanda Tangan :

Tanggal : 29 November 2023

Tulisan ini sudah di cek (beri tanda ✓)

No	Rincian yang harus di'cek'	✓
1	Menggunakan Bahasa Indonesia sesuai Ejaan Yang Disempurnakan	✓
2	Semua bahasa yang bukan Bahasa Indonesia sudah dimiringkan	✓
3	Gambar yang digunakan berhubungan dengan teks dan referensi disertakan	✓
4	Kalimat yang diambil sudah di paraphrasa sehingga strukturnya berbeda dari kalimat asalnya	✓
5	Referensi telah ditulis dengan benar	✓
6	Referensi yang digunakan adalah yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir	✓
7	Sumber referensi 70% berasal dari jurnal	✓
8	Kalimat tanpa tanda kutipan merupakan kalimat saya	✓

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil melalui *Zoom Meeting* dengan judul :

**“HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN RETINOPATI
DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RUMAH SAKIT PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE
2021-2022”**

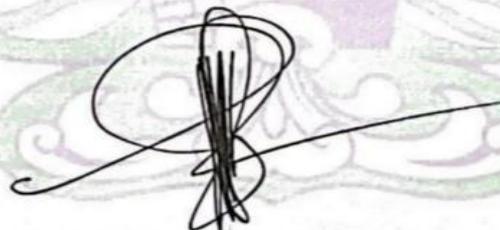
Hari/tanggal : *Senin, 27 November 2023*

Waktu : *09.00 WITA - selesai*

Tempat : *Zoom meeting*

Makassar, 29 November 2023

Pembimbing



Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes.

NIP: 198407142010121008

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Nur Hafidh As Zajadah

NIM : C011201037

Fakultas / Program Studi: Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Hubungan Kadar HbA1c Dengan Kejadian Retinopati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes. (.....)

Penguji 1 : dr. Kartika Paramita, Sp.PK (.....)

Penguji 2 : Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.kes, Sp.PK(K) (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 29 November 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**“HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN RETINOPATI
DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RUMAH SAKIT PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE
2021-2022”**

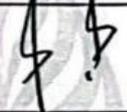
Disusun dan Diajukan Oleh

NUR HAFIDH AS ZAJADAH

C011201037

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes.	Penasehat	
2	dr. Kartika Paraniita, Sp.PK	Penguji 1	
3	Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.kes, Sp.PK(K)	Penguji 2	

Mengetahui

Wakil Dekan Bidang Akademik dan
Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana
Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med,
Ph.D., Sp. GK(K)

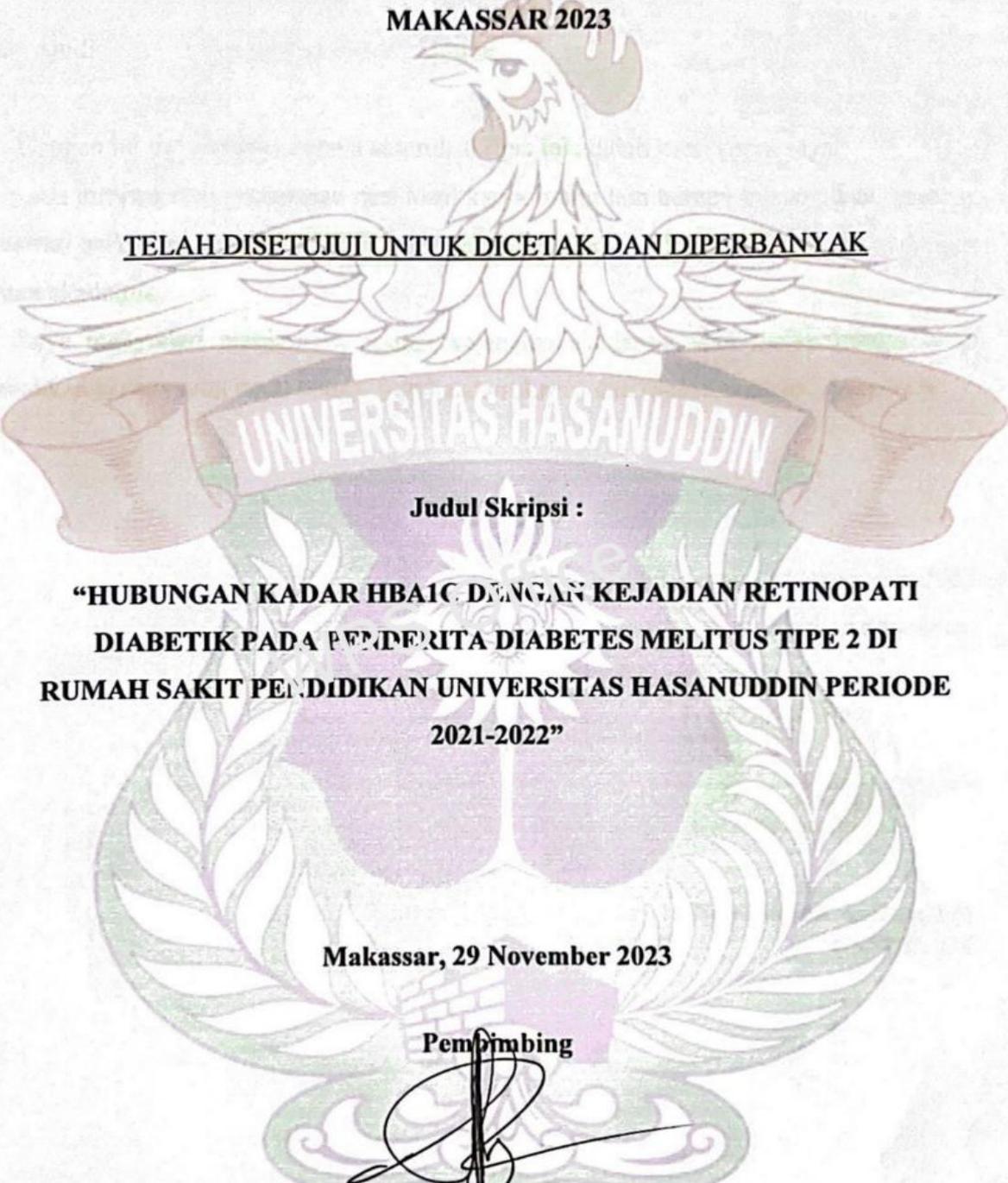
NIP 19700821199931001

dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M.

NIP. 19810118200912203

**DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR 2023**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



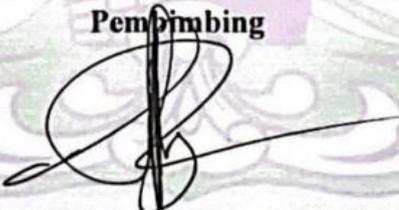
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Judul Skripsi :

**“HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN RETINOPATI
DIABETIK PADA PENYERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RUMAH SAKIT PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE
2021-2022”**

Makassar, 29 November 2023

Pembimbing



Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes.

NIP: 198407142010121008

Halaman Pernyataan Anti Plagiarisme

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nur Hafidh As Zajadah
NIM : C011201037
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 29 November 2023

Yang menyatakan,



Nur Hafidh As Zajadah
C011201037

Kata Pengantar

Puji dan Syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan anugerah-Nya kepada kita semua dengan segala keterbatasan yang penulis miliki, akhirnya penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian ini dengan judul “Hubungan Kadar HbA1c Dengan Kejadian Retinopati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022” dalam salah satu syarat pembuatan skripsi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dalam mencapai gelar sarjana.

Pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas limpahan rahmat dan ridho-Nya lah proposal ini dapat terselesaikan dan Insya Allah akan bernilai berkah.
2. Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya semua.
3. Kedua Orang tua dan kerabat tercinta yang berkontribusi besar dalam penyelesaian proposal ini dan tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat meski penulis terkadang pernah merasa lelah dan jenuh.
4. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K)., M.Kes. selaku dosen pembimbing sekaligus penasehat akademik yang telah memberikan berbagai bimbingan dan pengarahan dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
5. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.kes, Sp.PK(K) dan dr. Kartika Paramita, Sp.PK selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi penulis.

6. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan secara satu per satu yang terlibat dalam memberikan dukungan dan doanya kepada penulis.

Makassar, 13 Mei 2023

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned above the name.

Nur Hafidh As Zajadah

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Mei, 2023

Nur Hafidh As Zajadah

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K), M.Kes.

(xx + 53 + lampiran)

**“HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN RETINOPATI
DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RUMAH SAKIT PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE
2021-2022”**

ABSTRAK

Latar Belakang : Pada tahun 2019, orang yang menderita (diabetes melitus) DM terdapat 463 juta orang di seluruh dunia dan terdapat 4,2 juta kematian pada tahun tersebut. Indonesia berada di peringkat ketujuh di antara semua negara, dengan 10,7 juta penderita (diabetes melitus) DM. Salah satu komplikasi mikrovaskular yang dapat terjadi pada DM adalah penyakit Retinopati. *Retinopathy diabetic* (RD) merupakan penyakit mikrovaskular yang disebabkan oleh efek jangka panjang dari DM yang merusak retina dan mengancam penglihatan, yang pada akhirnya menyebabkan kebutaan. Sebanyak 387 juta orang di seluruh dunia menderita DM, dan pada tahun 2035 jumlah tersebut diproyeksikan meningkat menjadi 592 juta.

Tujuan : Untuk mengetahui hubungan nilai HbA1c dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin periode 2021-2022, berdasarkan pasien dengan komplikasi retinopati diabetik dan pasien tanpa komplikasi retinopati diabetik di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

Metode : Penelitian ini menggunakan pendekatan *cross-sectional* dan merupakan penelitian retrospektif analitik observasional, melalui penggunaan data sekunder dari data rekam medis pasien yang diambil secara total sampling dengan jumlah sampel sebanyak 110 pasien.

Hasil : Berdasarkan hasil penelitian ini, ditemukan pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 sebanyak 110 orang yang terkonfirmasi mengalami komplikasi retinopati diabetik (RD) sebanyak 54 orang (49,1%) dan 56 orang (50,9%) lainnya tanpa komplikasi retinopati diabetik (RD). Pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 dengan komplikasi retinopati diabetik (RD) sebanyak 54 orang diantaranya 49 orang memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol ($\geq 7\%$) dan 5 orang memiliki kadar HbA1c terkontrol ($< 7\%$). Pada pasien dengan kadar HbA1c tidak terkontrol terdapat 35 orang menderita *proliferative diabetic retinopathy* (PDR) dan 14 orang menderita *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR). Penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi retinopati diabetik yaitu sebanyak 49,1% dan memiliki kadar rata-rata HbA1c yaitu sebanyak 9,55%. Penderita diabetes melitus tipe 2 tanpa komplikasi retinopati diabetik yaitu sebanyak 50,9% dan memiliki kadar rata-rata HbA1c yaitu sebanyak 8,65% . Sehingga didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan angka kejadian retinopati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin periode 2021-2022

Kata Kunci: Retinopati diabetik, Diabetes melitus, Hubungan, Nilai HbA1c, *Proliferative Diabetic Retinopathy*, *Non Proliferative Retinopathy Diabetic*.

Daftar Pustaka: 46 (2007-2023)

**FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY**

May, 2023

Nur Hafidh As Zajadah

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K)., M.Kes.

(xx + 53 + attachments)

**“THE RELATIONSHIP OF HBA1C LEVELS AND THE INCIDENCE OF
DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS AT THE HASANUDDIN UNIVERSITY EDUCATIONAL
HOSPITAL FOR THE 2021-2022 PERIOD”**

ABSTRACT

Background Back : In 2019, there were 463 million people worldwide suffering from diabetes mellitus (DM), and 4.2 million deaths were reported due to this disease. Indonesia is ranked seventh among all countries, with 10.7 million DM sufferers. One of the microvascular complications that can occur in DM is retinopathy. Diabetic retinopathy (RD) is a microvascular disease caused by the long-term effects of DM, which damages the retina and threatens vision, ultimately causing blindness. As many as 387 million people worldwide suffer from DM, and by 2035, this number is projected to increase to 592 million.

Objective : The aim of this study is to investigate the correlation between Hb A1c levels and the occurrence of retinopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus who are being treated at the Hasanuddin University Teaching Hospital during the 2021-2022 period. The study will compare patients with retinopathy diabetes complications to those without complications at the same hospital.

Method : This study is a retrospective, cross-sectional, observational analysis that uses secondary data from medical records of 110 patients.

Results: According to the findings of a study, out of 110 patients with type 2 diabetes mellitus (DM), 54 individuals (49.1%) had complications of diabetic retinopathy (RD), while 56 individuals (50.9%) did not have any retinopathy

complications. Among the 54 patients with type 2 DM complicated by diabetic retinopathy, 49 had uncontrolled HbA1c levels ($\geq 7\%$) and 5 had controlled HbA1c levels ($< 7\%$). Out of the patients with uncontrolled HbA1c levels, 35 suffered from proliferative diabetic retinopathy (PDR) and 14 suffered from non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR).

Keywords : *Retinopathy diabetes , Diabetes mellitus , Relationship , HbA1c value, Proliferative Diabetic Retinopathy, Non Proliferative Diabetic Retinopathy .*

Bibliography: 46 (2007-2023)

Daftar Isi

Halaman Pernyataan Orisinalitas.....	III
Halaman Pengesahan.....	IV
Halaman Pernyataan Anti Plagiarisme.....	IV
Kata Pengantar	IX
Abstraks	XI
Daftar Isi.....	XV
Daftar Gambar.....	XVII
Daftar Tabel.....	XVIII
Daftar Lampiran.....	XIX
Daftar Singkatan.....	XX
Bab I. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
Bab II. Tinjauan Pustaka	5
2.1.Diabetes Melitus	5
2.2 Hemoglobin Glikosilat (HbA1c).....	18
2.3 Hubungan Retinopati Diabetik dengan Kadar HbA1c	19
Bab III. Kerangka Teori dan Kerangka Konseptual.....	21
3.1. Kerangka Teori	21
3.2. Kerangka Konsep	21
3.3. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	22
3.4. Hipotesis	23
Bab IV. Metode Penelitian	24
4.1. Desain Penelitian	24
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	24
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	24
4.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	25
4.5. Manajemen Penelitian	26

4.6. Etika Penelitian	26
4.7. Alur Pelaksanaan Penelitian	27
4.8. Rencana Anggaran Penelitian	27
4.9. Jadwal Penelitian	28
Bab V. Hasil Penelitian	29
5.1. Deskripsi Umum	30
5.2. Hasil Analisis Univariat	30
5.3. Hasil Analisis Bivariat	32
Bab VI. Pembahasan	33
6.1. Hasil Analisis Univariat	33
6.2. Hasil Analisis Bivariat	35
Bab VII. Penutup	36
7.1. Kesimpulan	36
7.2. Saran	36
Daftar Pustaka.....	38
Lampiran.....	42

Daftar Gambar

Gambar 1	<i>Polyol Pathway</i>	10
Gambar 2	Formasi <i>advanced glycation endproducts</i>	11
Gambar 3	Regulasi proses patofisiologi retinopati diabetes.....	12
Gambar 4	VEGF pada NPDR dan PDR dan CA.....	15
Gambar 5	(A) Foto fundus retinopati diabetes. (B) Perbandingan retina normal dan retinopati diabetik.....	16
Gambar 6	Kerangka Teori.....	21
Gambar 7	Kerangka Konsep.....	21
Gambar 8	Alur Pelaksanaan Penelitian.....	27

Daftar Tabel

Tabel 1	Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes.....	8
Tabel 2	Rencana Anggaran Penelitian.....	27
Tabel 3	Jadwal Penelitian.....	28
Tabel 4	Prevalensi kejadian DM tipe 2 dengan dan tanpa komplikasi Retinopati Diabetik di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.....	29
Tabel 5	Nilai rata rata kadar HbA1c DM tipe 2 dengan dan tanpa komplikasi Retinopati Diabetik di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.....	30
Tabel 6.	Hubungan Kadar HbA1c dengan kejadian Retinopati Diabetik pada penderita Diabetes Melitus tipe 2.....	30

Daftar Lampiran

Lampiran 1	Surat Permohonan Izin Penelitian.....	52
Lampiran 2	Rekomendasi Persetujuan Etik.....	52
Lampiran 3	Surat Izin Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin...	52
Lampiran 4	Data Penelitian.....	52
Lampiran 5	Hasil Analisis Data SPSS.....	47
Lampiran 6	Biodata Peneliti.....	52

Daftar Singkatan

AKR1B1	<i>Aldo-Keto Reductase Family 1 Member B1</i>
AGE	<i>Advanced Glycation End Products</i>
AN	<i>Arteriol Narrowing</i>
BBB	<i>Blood-Brain Barrier</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COX-2	<i>Siklooksigenase-2</i>
CWS	<i>Cotton Wool Spot</i>
DAG	<i>Diacylglycerol</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
DME	<i>Diabetic Macular Edema</i>
GAPDH	<i>Gliseraldehida Fosfat Dehidrogenase</i>
HBA1C	<i>Hemoglobin Glikol Salisilat</i>
HE	<i>Hard Exudate</i>
INOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IRMA	<i>Intraretinal Microvascular Abnormality</i>
IVTA	<i>Intravitreal Triamcinolone Acetonide</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NFH	<i>Nerve Fiber Hemorrhage</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Protocol</i>
NPDR	<i>Non Proliferative Retinopathy Diabetic</i>
NSAID	<i>Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>
ME	<i>Makula Edema</i>
PARP	<i>Poly-(ADP Ribose) Polymerase</i>
PDR	<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
PRH	<i>Pre Retinal Hemorrhage</i>
RD	<i>Retinopathy Diabetic</i>
RISKESDAS	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TTGO	<i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

VB	<i>Venous Beading</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WESDR	<i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>

Bab I

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) penyakit kronis yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes melitus memiliki angka kejadian yang meningkat setiap tahunnya di antara penyakit degeneratif lainnya, sehingga DM terus menjadi masalah kesehatan global yang signifikan. Pada tahun 2019, orang yang menderita DM terdapat 463 juta orang di seluruh dunia dan terdapat 4,2 juta kematian pada tahun tersebut. Indonesia berada di peringkat ketujuh di antara semua negara, dengan 10,7 juta penderita DM. *International Diabetic Foot* memperkirakan pada tahun 2045, akan ada 700 juta kasus DM di seluruh dunia (IDF, 2019). Lebih lanjut, Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) menyebutkan bahwa jumlah prevalensi kasus DM di Indonesia menurut diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 2%. Angka tersebut menunjukkan peningkatan jika dibandingkan pada tahun 2013 dengan prevalensi 1,5% . Selain itu, jumlah kasus tertinggi terjadi di provinsi Jakarta sebesar 3,4 % dan terendah dimiliki oleh provinsi Nusa Tenggara Timur sebesar 0,9%. Sedangkan prevalensi DM di Sulawesi Selatan mencapai 1,6 % . DM yang didiagnosis dokter atau berdasarkan gejala sebesar 3,4 % dengan jumlah kasus tertinggi di Kabupaten Pinrang 2,8% disusul oleh Kota Makassar sebanyak 2,5% (Haskas, 2022). Salah satu komplikasi mikrovaskular yang dapat terjadi pada DM adalah penyakit Retinopati (RISKESDAS, 2018)

Retinopathy diabetic (RD) merupakan penyakit mikrovaskular yang disebabkan oleh efek jangka panjang dari DM yang merusak retina dan mengancam penglihatan, yang pada akhirnya menyebabkan kebutaan. Sebanyak 387 juta orang di seluruh dunia menderita DM, dan pada tahun 2035 jumlah tersebut diproyeksikan meningkat menjadi 592 juta. Retinopati terkait diabetes mempengaruhi 93 juta orang secara global. Semua pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 dapat mengembangkan penyakit ini, namun lebih sering terjadi pada

pasien dengan gula darah yang tidak terkontrol dan diabetes jangka panjang. (RISKESDAS, 2018)

Tingkat prevalensi retinopati untuk orang dewasa yang berusia 40 tahun dan lebih tua dengan diabetes di Amerika Serikat adalah 28,5% atau sekitar 4,2 juta orang, di seluruh dunia angka prevalensinya diperkirakan mencapai 34,6% atau sekitar 93 juta orang (AAO, 2014). Prevalensi RD di Indonesia mencapai 33,40% nomor dua setelah neuropati yang mencapai 54% terhadap pasien DM yang dirawat di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta.

Perkembangan RD dapat dicegah dengan menghindari sejumlah faktor risiko. Hiperglikemia kronik yang ditandai dengan kontrol gula darah yang buruk menjadi faktor tersering dalam perkembangan retinopati. Kontrol glikemik merupakan faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi terkait dengan perkembangan RD. Kontrol glikemik salah satunya dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar hemoglobin glikosilat (HbA1c). HbA1c memberikan gambaran kadar gula darah rata-rata selama tiga bulan terakhir dan mencerminkan kontrol gula darah sehari-hari pasien DM (Kemenkes, 2018).

Kadar HbA1c >8,147% menunjukkan penderita diabetes melitus dapat terkena retinopati diabetik. Tingginya kadar HbA1c akan memberikan kemungkinan lebih besar untuk jatuh dalam keadaan retinopati diabetik derajat berat (Refa dan Dwi, 2015). Penelitian Olafsdottir, Andersson, Dedorsson dan Stefa nsson (2007) menemukan bahwa HbA1c memiliki hubungan yang signifikan dengan angka kejadian RD. Valizadeh et al (2016) juga menemukan bahwa kadar HbA1c berhubungan dengan angka kejadian RD dan meningkatkan perkembangan RD menjadi *proliferative diabetic retinopathy* (PDR). Pada sebuah penelitian yang dikakukan oleh Al-Mutairi et al (2021) menemukan bahwak terdapat hubungan antara perkembangan RD menjadi *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan PDR dengan kadar HbA1c dari penderita Diabetes Melitus Tipe 2, namun tidak ditemukannya hubungan signifikan secara statistik antara kadar HbA1c yang didapat dengan tingkat keparahan RD yang diderita.

Retinopati diabetik tetap menjadi masalah kesehatan utama, meskipun ada kemajuan dalam pengobatan. Penulis penelitian ini ingin menemukan dan berbagi data tentang prevalensi retinopati diabetik di antara pasien DM tipe 2 yang

dirawat di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar. Diharapkan informasi dari penelitian ini akan menjadi salah satu fakta mendasar yang diperlukan untuk meningkatkan program manajemen DM dan upaya untuk menghentikan komplikasi DM sesegera mungkin. Peneliti sangat tertarik untuk meneliti hubungan kadar HbA1c dengan retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin berdasarkan uraian tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan diatas, muncul pertanyaan apakah terdapat hubungan nilai HbA1c dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan nilai HbA1c dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui nilai HbA1c pada penderita DM tipe 2 dengan komplikasi retinopati diabetik di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.
2. Mengetahui nilai HbA1c pada penderita DM tipe 2 tanpa komplikasi retinopati diabetik di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.
3. Mengetahui perbedaan nilai HbA1c pada penderita DM tipe 2 dengan dan tanpa retinopati diabetik di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Menjelaskan secara ilmiah bagaimana hubungan kadar HbA1c pasien diabetes melitus tipe 2 dan retinopati diabetik.

1.4.2 Manfaat Klinis

- a. Mendidik profesional medis tentang cara mencegah dan mengidentifikasi komplikasi retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2
- b. Menginformasikan kepada pasien tentang pentingnya mengontrol kadar gula darah untuk mencegah komplikasi dari DM.

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Sebagai sumber bagi masyarakat umum untuk mempelajari lebih lanjut tentang hubungan antara individu dengan nilai HbA1c DM tipe 2 dan konsekuensi dari retinopati diabetik.

Bab 2

Tinjauan Pustaka

2.1 Diabetes Melitus (DM)

2.1.1 Definisi DM

Diabetes melitus (DM) termasuk kondisi metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, atau kombinasi keduanya. Hiperglikemia kronis terkait diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan banyak organ, terutama ginjal, sistem saraf, jantung, mata, dan pembuluh darah. Penyakit ini terjadi akibat faktor lingkungan dan keturunan. Risiko terjadinya DM meningkat pada orang dengan usia tua, obesitas, wanita yang memiliki riwayat persalinan bayi dengan berat lebih dari 4 kg, riwayat keluarga dengan diabetes, kebiasaan merokok, kebiasaan makan yang tidak seimbang, dan kurangnya aktivitas fisik (Sapra, 2022).

2.1.2 Patofisiologi DM

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan insulin yang tidak bekerja secara efektif atau tidak diproduksi dalam jumlah yang cukup, yang menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Faktor pertama dari tiga sumber potensial dari kondisi metabolisme ini adalah penghancuran sel beta pankreas oleh bahan kimia, virus, atau bakteri. Faktor kedua adalah penurunan kepadatan reseptor glukosa di pankreas, dan faktor ketiga adalah kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer tubuh (PERKENI, 2019)

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 mensekresi insulin (Hanum, 2013). Sel beta pankreas yang tidak berfungsi dengan baik adalah penyebab gula darah tinggi yang tidak normal serta mencegah pelepasan insulin yang cukup. Kerusakan sel beta pankreas dapat diakibatkan oleh berbagai kondisi autoimun dan idiopatik (NIDDK, 2014).

Gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin disebut 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. Berkurangnya sensitivitas insulin menghasilkan peningkatan penggunaan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa sambil menghambat sintesis glukosa hati. Resistensi insulin yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas ini mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat (PERKENI, 2019; Engelking, 2015)

Proses filtrasi kemudian melebihi transportasi maksimal karena kadar gula darah yang tinggi. Diuresis osmotik, atau pengeluaran urin yang berlebihan, adalah akibat dari kondisi ini yang menyebabkan glukosa darah dikeluarkan ke urin. Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Resistensi insulin mencegah glukosa diubah menjadi energi sehingga terjadi kehilangan glukosa dalam urin, yang menyebabkan peningkatan rasa lapar (polifagia) untuk menggantikan glukosa yang hilang. Jika kebutuhan energi tidak terpenuhi, penderita akan merasa cepat lelah dan mengantuk (PERKENI, 2019; Engelking, 2015).

2.1.3 Gejala Klinis

2.1.3.1 Meningkatnya frekuensi buang air kecil

Ginjal bekerja untuk mengeluarkan glukosa sebanyak mungkin karena sel-sel tubuh tidak mampu menyerapnya. Akibatnya, mereka yang mengalami kondisi tersebut akan lebih sering buang air kecil. Bahkan di malam hari, hal ini terus terjadi. Pasien terus-menerus harus bangun dan pergi ke kamar mandi. Hal ini merupakan bukti bahwa ginjal bekerja keras untuk membuang kelebihan glukosa dalam darah. (Sapra, 2022; PERKENI, 2019; Engelking, 2015)

2.1.3.2 Pandangan yang kabur

Penderita diabetes kadang kala mengeluhkan beberapa gejala, namun gejala yang umum dirasakan oleh penderita yaitu masalah penglihatan kabur dan sesekali kilatan cahaya yang tiba-tiba. Namun, gejala ini dapat menjadi

lebih parah bahkan sampai kebutaan ketika pasien tidak melakukan kontrol kadar gula darah dalam waktu yang lama. Hal ini disebabkan karena terjadinya peningkatan kadar gula dalam darah atau hiperglikemia dan nantinya menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah retina dan terjadinya mikroaneurisma yang dapat mengeluarkan eksudat berupa protein lemak.

2.1.3.3 Penurunan berat badan

Penurunan berat badan yang cepat juga bisa diakibatkan oleh kadar gula darah yang tinggi. Tubuh menggunakan protein otot sebagai sumber bahan bakar alternatif karena hormon insulin gagal menyediakan glukosa yang dibutuhkan sel untuk berfungsi (Direktorat P2PTM, 2019).

2.1.4 Diagnosis DM

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena (PERKENI, 2019).

Berikut beberapa kriteria diagnosis diabetes melitus:

1. Pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar glukosa dalam plasma saat subjek puasa (≥ 126 mg/dL). Dalam puasa, seseorang tidak makan atau minum apapun selama 8 jam atau lebih dan/atau;
2. Lakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram dan periksa glukosa plasma jika ≥ 200 mg/dL termasuk kriteria DM dan/atau;
3. Ketiga, pemeriksaan glukosa plasma sewaktu (≥ 200 mg/dL) dengan pasien memiliki gejala umum dan/atau;
4. National Glycohemoglobin Standardization Protocol (NGSP) telah mendukung metodologi yang digunakan dalam pengujian nilai HbA1c $\geq 6,5\%$, oleh karena itu dapat diandalkan dan valid.

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi standar normal atau kriteria DM dikategorikan sebagai prediabetes. Kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥6,5	≥126	≥200
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	<5,7	<99	70-139

Sumber: Perkeni (2019).

Individu berisiko tinggi yang tidak menunjukkan tanda-tanda khas DM, dilakukan pemeriksaan skrining untuk menentukan diagnosis DM tipe 2 dan pradiabetes, yaitu:

1. Kelompok dengan IMT ≥ 23 kg/m² dan disertai satu atau lebih faktor resiko:
 - a. Beberapa kelompok ras dan budaya, kurang olahraga, dan predisposisi genetik terhadap diabetes tipe 2.
 - b. Wanita yang pernah melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4 kg atau yang memiliki riwayat diabetes gestasional.
 - c. Memiliki atau sedang dirawat karena hipertensi (140/90 mmHg).
 - d. Trigliserida >250 mg/dL dan/atau HDL <35 mg/dL
 - e. Wanita dengan sindrom ovarium polikistik
 - f. Adanya riwayat prediabetes
 - g. *Acanthosis nigricans* terkait dengan penambahan berat badan secara sporadis
 - h. Riwayat keluarga penyakit kardiovaskular

2. Usia >45 tahun tanpa faktor risiko di atas

Kelompok berisiko tinggi dengan hasil tes glukosa plasma normal harus diuji ulang setiap tiga tahun, kecuali kelompok prediabetes, yang harus diuji ulang setiap tahun (PERKENI, 2019).

2.1.5 Definisi RD

Retinopati diabetik adalah salah satu bentuk komplikasi diabetes melitus, yang ditandai dengan kadar gula yang tinggi pada akhirnya mengakibatkan kerusakan pada pembuluh darah retina mata, terutama di jaringan-jaringan yang sensitif terhadap cahaya. Kondisi ini dapat diderita oleh siapapun yang menderita diabetes tipe 1 maupun 2, terutama mereka yang gula darahnya tidak terkontrol dan telah menderita diabetes dalam jangka waktu yang lama. Retinopati diabetik seringkali hanya menunjukkan gejala ringan, atau bahkan tidak menimbulkan gejala sama sekali. Retinopati diabetik dapat menyebabkan kebutaan apabila tidak ditangani. Maka dari itu, penderita diabetes melitus selalu disarankan untuk melakukan pemeriksaan mata rutin setidaknya satu kali dalam setahun meskipun tidak merasakan keluhan apapun pada mata (Direktorat P2PTM, 2018).

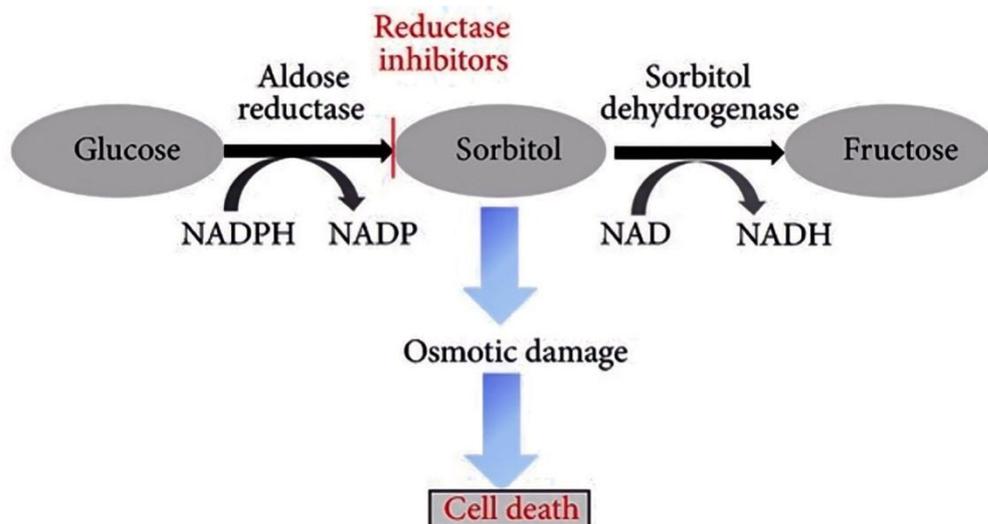
2.1.6 Patofisiologi Retinopati Diabetik

Retina merupakan bagian dari sistem saraf pusat, dengan karakter *blood-retinal barrier* (BRB) yang menyerupai karakter *blood-brain barrier* (BBB). Retina terdiri atas 10 lapisan berbeda. Melalui lapisan-lapisan retina, pembuluh darah memberi nutrisi dan oksigen, dan dapat dibagi menjadi lapisan mikrovaskuler superfisial (arteriol dan venula), lapisan kapiler medial, dan lapisan kapiler dalam. (Eshaq RS, dkk 2017)

Mekanisme terjadinya penyakit mikrovaskuler diabetes masih belum jelas, namun keadaan hiperglikemia jangka lama dapat mengubah fisiologi dan biokimia, sehingga terjadi kerusakan endotelial. Hiperglikemia dan faktor genetik berkaitan dengan patofisiologi retinopati diabetes. Terdapat beberapa mekanisme yang diduga berperan pada kerusakan mikrovaskuler dan retinopati diabetes, antara lain: *polyol pathway*, glikasi non-enzimatik, aktivasi protein kinase C (PKC), faktor genetik, inflamasi, dan stres oksidasi. (Eshaq RS, dkk 2017)

1. Polyol Pathway

Polyol pathway terjadi dengan memanfaatkan kofaktor *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), reduktase aldosa mampu mengkatalisis konversi glukosa menjadi sorbitol. Kemudian, sorbitol dipecah menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehydrogenase* (SDH). Sorbitol bersifat hidrofilik, sehingga tidak dapat berdifusi ke dalam membran sel, akibatnya, ia terakumulasi di luar sel, sehingga menyebabkan kerusakan osmotik pada endotelium vaskular retina, hilangnya perisit, dan penebalan membran basal. Hal ini dapat dilihat pada gambar 1. Ketika fruktosa berikatan dengan fosfat, *fruktose-3-phosphate* yang dihasilkan dapat dimetabolisme menjadi *3-deoxyglucosone* dan AGEs lainnya. (Tarr JM, dkk 2013)

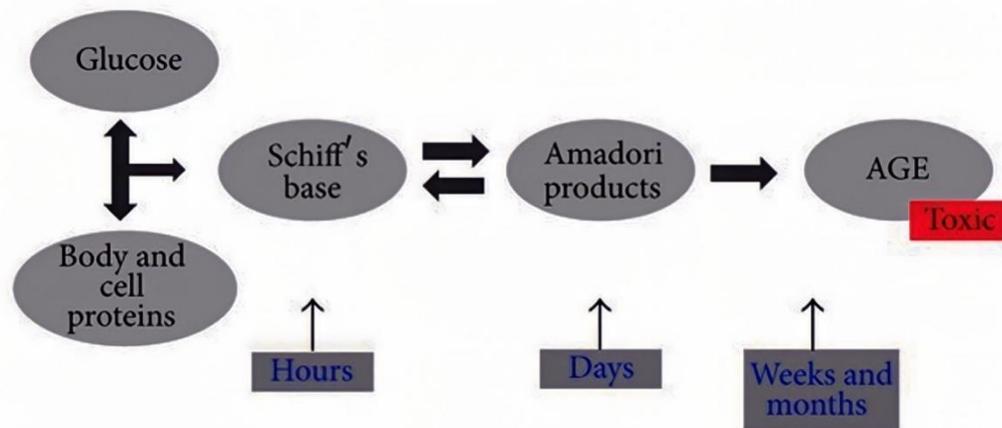


Gambar 1. Polyol Pathway (Tarr JM, dkk 2013)

2. Advanced Glycation End Products (AGEs)

Advanced Glycation End Products atau AGEs tercipta melalui protein dan lipid dalam tubuh seseorang mengalami proses glikasi dan oksidasi non-enzimatik saat terpapar karbohidrat aldosa. Gambar 2 menjelaskan dalam reaksi non-enzimatik, *Schiff base* adalah produk sampingan awal, dan diubah menjadi produk Amadori melalui konversi spontan. *Advanced Glycation End Products* diproduksi ketika protein dan lipid mengalami modifikasi molekuler akibat glikasi. Keparahan retinopati berkorelasi dengan kadar produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) dalam darah, yang ditemukan di arteri retina.

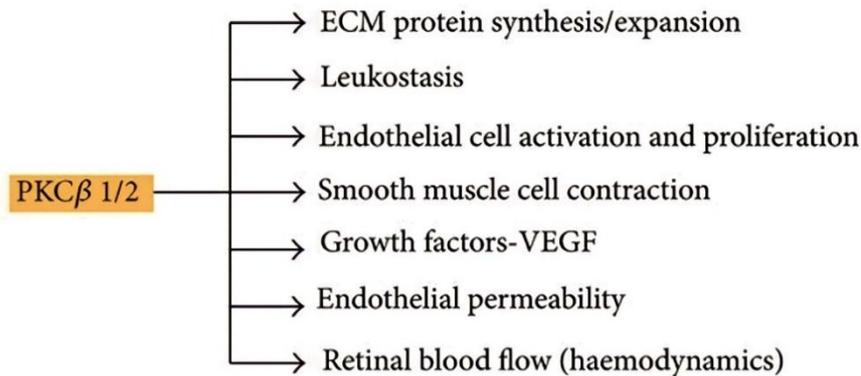
Beberapa contoh reseptor permukaan sel yang dapat berikatan oleh AGEs termasuk reseptor RAGE, galectin-3, CD36, dan makrofag. Cedera pada pembuluh darah diakibatkan oleh perubahan AGEs yang ditemukan pada hormon, sitokin, dan matriks ekstraseluler. Selain itu, AGEs juga menahan sintesis DNA, meningkatkan mRNA VEGF, meningkatkan NF-kB dalam endotelium vaskular, dan memicu terjadinya apoptosis pada sel-sel perisit retina. (Eshaq RS, dkk 2017)



Gambar 2. Formasi *advanced glycation endproducts* (AGEs) (Tarr JM, dkk 2013)

3. Aktivasi *Protein Kinase C* (PKC) Pathway

Protein kinase C atau PKC adalah serin kinase yang berpartisipasi dalam transduksi hormon, saraf, dan rangsangan faktor pertumbuhan. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan produksi *diacylglycerol* (DAG), aktivator PKC. Pada gambar 3 menunjukkan bagaimana PKC β 1/2 sangat penting pada perkembangan retinopati diabetik. Perubahan aliran darah, pengaturan sintesis protein matriks ekstraseluler, permeabilitas vaskular, angiogenesis, proliferasi sel, dan aktivitas enzimatis hanyalah enam cara untuk aktivasi PKC berkontribusi pada timbulnya dan perkembangan masalah diabetes. Tingkat VEGF jaringan retina meningkat, menyebabkan edema makula dan retinopati proliferatif. (Tarr JM, dkk 2013)



Gambar 3. Regulasi proses patofisiologi retinopati diabetes (Tarr JM, dkk 2013)

4. Faktor Genetik

Gen *aldo-keto reductase family 1 member B1* (AKR1B1) terkait dengan retinopati dan masalah mikrovaskular lainnya. (Eshaq RS, dkk 2017)

5. Inflamasi

Keadaan hiperglikemia pro-inflamasi menghasilkan peningkatan produksi leukotrien, siklooksigenase-2 (COX-2), dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Respon inflamasi melanjutkan proses inflamasi dengan menggunakan sitokin, molekul adhesi, pensinyalan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), reseptor AGE, dan perubahan regulasi oksida nitrat. Obat anti inflamasi, seperti *intravitreal triamcinolone acetonide* (IVTA) dan *non-steroid anti inflammatory drugs* (NSAID), telah terbukti meningkatkan ketajaman visual dan menurunkan apoptosis dan leukostasis serta mengurangi aktivasi VEGF. Fase III penelitian anti-TNF α sekarang sedang dilakukan untuk menipiskan lapisan makula. (Erlvira dan Suryawijaya, 2019)

6. Stres Oksidatif

Salah satu penyebab retinopati diabetik adalah ketidakseimbangan antara produksi dan pembersihan *reactive oxygen species* (ROS). Dalam tubuh yang sehat, ROS membantu menghilangkan kuman berbahaya. Namun, kadar ROS

yang tinggi dapat merusak sel dengan memutasi DNA, menurunkan protein, dan merusak mitokondria. *Poli-(ADP-ribosa)-polimerase* (PARP) diaktifkan oleh ROS . Metabolit glikolitik terbentuk sebagai hasil dari penghambatan PARP terhadap gliseraldehida fosfat dehidrogenase (GAPDH). Metabolit ini kemudian merangsang jalur poliol, *hexosamine pathway*, AGE, dan PKC, memperparah kondisi retinopati (Erlvira dan Suryawijaya, 2019)

2.1.7 Gejala RD

Tanda-tanda awal retinopati diabetik mungkin tidak ada. Namun, ketika penyakitnya memburuk, gejala dapat muncul dan biasanya berdampak pada kedua mata. Beberapa tandanya antara lain:

1. Penglihatan terus memburuk.
2. Tiba-tiba kehilangan penglihatan.
3. Terlihat ada benda mengambang atau bintik hitam di bidang penglihatan.
4. Penglihatan dalam bayangan.

Segera lakukan pemeriksaan mata secara rutin karena gejala tersebut tidak selalu menandakan bahwa Anda mengalami retinopati diabetik. Ini akan memungkinkan penyakit untuk diidentifikasi dan diobati sejak dini (RSND, 2018)

2.1.8 Klasifikasi Retinopati Diabetik

Retinopati diabetes dibagi menjadi 3, yaitu:

a. NPDR (*Non Proliferative Diabetic Retinopathy*)

Karakteristik *non proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) adalah dijumpainya mikroaneurisma multiple yang dibentuk oleh kapiler-kapiler yang membentuk kantung-kantung kecil menonjol seperti titik-titik, vena retina mengalami dilatasi dan berkelok-kelok, bercak perdarahan intraretinal. Pendarahan dapat terjadi pada semua lapisan retina dan berbentuk api yang menyala karena lokasinya di dalam lapisan serat saraf yang berorientasi horizontal. Sedangkan pendarahan bentuk titik-titik atau bercak terletak di lapisan retina yang lebih dalam tempat sel-sel akson berorientasi vertikal. (Saiyar, 2017; Harper, 2019)

Karakteristik *non proliferative diabetic retinopathy* termasuk, mikroaneurisma, area kapiler non perfusi, *nerve fibre layer infark*, *intraretinal microvascular abnormality* (IrMA), perdarahan dot dan blot intraretina, edema retina, *hard exudate*, *arterial abnormalitas*, dilatasi dan *beading* vena retina. (Saiyar, 2017; Harper, 2019)

b. PDR (*Proliferative Retinopathy diabetic*)

Proliferative retinopathy diabetic (PDR) terjadi melalui jaringan neovaskularisasi yang terangkat, memiliki kapasitas untuk berserat, menghasilkan pembentukan pita fibrovaskular padat yang menarik retina dan menyebabkan korpus vitreus terus berkontraksi. Hal ini dapat menyebabkan ablasio retina terkait traksi progresif atau ablasio retina regmatogenosa jika terjadi robekan retina. Perdarahan vitreous dapat terjadi sebelum atau menyembunyikan ablasio retina. Proses ini dapat dilihat pada gambar 4. Retinopati proliferasi cenderung memasuki tahap involusional atau *burned-out* saat kontraksi korpus terjadi saat vitreum masih utuh di mata. (Saiyar, 2017; Harper, 2019)

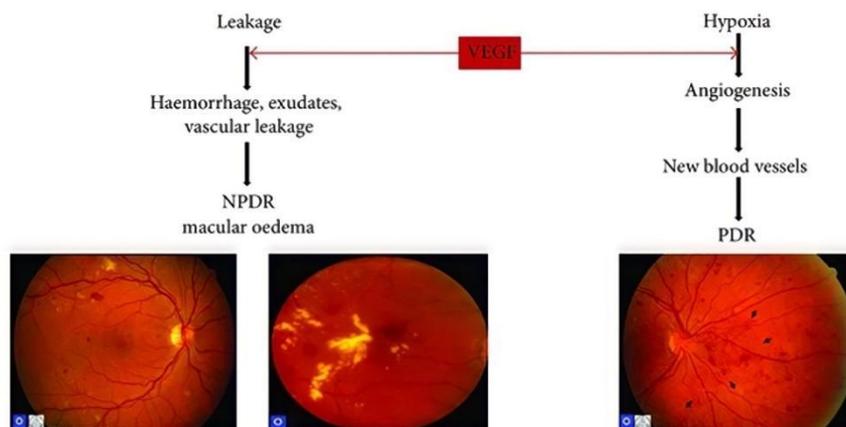
Gejala subyektif yang mungkin dialami antara lain:

1. Kesulitan membaca
2. Penglihatan berawan
3. Penglihatan satu mata tiba-tiba memburuk
4. *Halo sign* yang dirasakan
5. Mengamati area redup dan lampu berkedip

Berikut tanda-tanda konkrit yang bisa dilihat di retina:

1. Mikroaneurisma adalah bintik merah kecil yang berkembang di dekat arteri darah, biasanya di bagian belakang kepala. Mereka adalah tonjolan dinding kapiler.
2. Titik, garis, atau bercak pada mikroaneurisma di kutub posterior, menandakan perdarahan.
3. Pembuluh darah yang memiliki lumen melebar dan berbentuk tidak beraturan.

4. Infiltrasi lipid ke dalam retina menghasilkan eksudat yang keras. Gambarnya khasnya asimetris, eksudat belang-belang awalnya kekuningan yang membesar dan menyatu. Dalam beberapa minggu, eksudat ini dapat muncul dan kemudian menghilang.
5. Iskemia retina bermanifestasi sebagai eksudat lunak, juga disebut sebagai bercak kapas. Anda akan melihat titik-titik putih dan kuning sporadis pada pemeriksaan oftalmoskopi. Hal ini sering ditemukan di tepi daerah non-irigasi dan terkait dengan iskemia retina.
6. Perdarahan retina, subhyaloid (preretinal), atau perdarahan vitreous dapat terjadi akibat pecahnya neovaskularisasi di jaringan retina, bergerak ke daerah preretinal, dan akhirnya menetap di tubuh vitreous.
7. Edema retina disertai dengan hilangnya citra retina daerah makula, yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan (Saiyar, 2017).

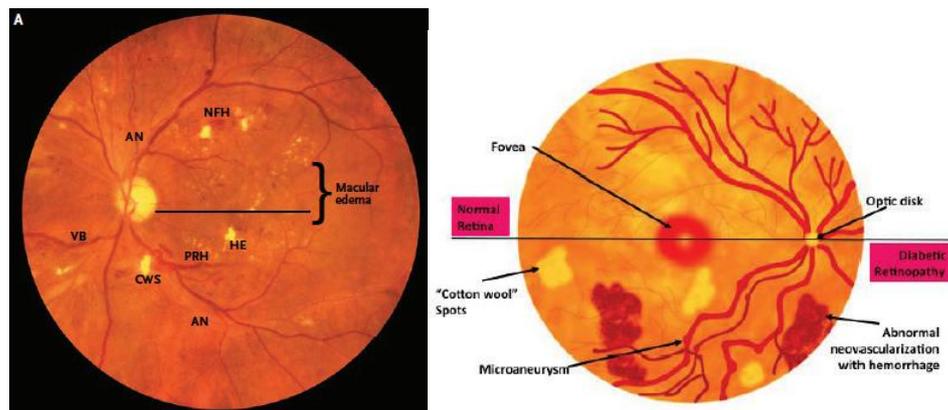


Gambar 4. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada Non Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) dan Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) dan karbonat anhidrase (CA) (Tarr JM, dkk 2013)

c. Makula Edema (ME)

Makula edema (ME) diabetik ditandai dengan fibrosis retina, baik fokal maupun difus, dengan atau tanpa eksudat. Kebocoran terfokus dari lesi kapiler tertentu menentukan edema makula fokal. *Ring hard exudate* berhubungan dengan edema. Penyimpangan kapiler retina yang substansial, kebocoran yang

signifikan karena gangguan penghalang darah-retina yang luas, dan edema makula sistoid yang sering adalah ciri khas dari edema makula difus. Ciri khas tersebut dapat di tunjukkan pada gambar 5. Edema ini bermanifestasi sebagai retina yang lebih tebal dan berkabut dengan mikroaneurisma, eksudat intraretinal, dan zona eksudat melingkar berwarna kuning yang kaya akan lemak dan sering terletak di wilayah temporal makula. (Saiyar, 2017; Harper, 2019)



Gambar 5. (A) Foto fundus retinopati diabetes. AN (*arteriolar narrowing*), NFH (*nerve fiber hemorrhage*), VB (*venous beading*), CWS (*cotton wool spot*), HE (*hard exudate*), PRH (*pre-retinal hemorrhage*). (B) Perbandingan retina normal dan retinopati diabetes (Eshaq RS, dkk 2017) (Antonetti, dkk 2012)

2.1.9 Faktor Risiko Retinopati Diabetik

Terdapat 2 jenis faktor resiko yaitu *non-modifiable risk factor* (faktor resiko yang tidak dapat diubah) dan *modifiable risk factor* (faktor resiko yang dapat diubah) (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015).

1. *Modifiable Risk Factors*

a. Hiperglikemia

Sudah merupakan fakta yang pasti bahwa hiperglikemia merupakan faktor resiko terpenting dalam perkembangan retinopati. Hemoglobin glikol salisilat (HbA1c) adalah *predictor* yang kuat dan independen dari insidensi diabetik makular edema dan kontrol gula darah yang baik telah dikemukakan menjadi faktor yang penting

sebagai pencegahan terjadinya retinopati berat. (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015)

b. Hipertensi

Penelitian mengenai pentingnya kontrol tekanan darah yang ketat pertama kali dikemukakan oleh *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Setelah dilakukan 9 tahun *follow-up*, didapatkan pasien dengan kontrol tekanan darah yang ketat mengalami penurunan resiko mengalami RD sebanyak 34% dan penurunan ketajaman penglihatan sebanyak 47%. Telah dikemukakan bahwa setiap kenaikan 10 mmHg pada *Systolic Blood Pressure* (SBP) dapat dikaitkan dengan penurunan 10% resiko terjadinya RD lebih awal dan 15% resiko *Proliferative Retinopathy diabetic* (PDR) atau *Diabetic Macular Edema* (DME); *Body Mass Index* (BMI). Peningkatan rasio pinggang-pinggul, BMI >31 kg (laki-laki); BMI >32 kg (perempuan) dan BMI <20 kg beserta peningkatan resiko terkena RD (Ting dkk, 2016).

2. *Non-Modifiable Risk Factors*

a. Durasi diabetes

Sebuah penelitian kohort yang melakukan *follow-up* yang cukup panjang menemukan bahwa hampir semua pasien dengan DM tipe I mengalami retinopati jika durasi terkena DM telah berlangsung cukup lama. Namun, hubungan ini kurang jelas pada penelitian kohort pada pasien DM tipe 2, kemungkinan disebabkan oleh resiko kematian pada pasien DM tipe 2 yang memiliki usia lebih tua dan komorbiditasnya berhubungan dengan usia. (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015)

b. Usia dan kehamilan

Retinopati diabetik atau RD dapat memburuk dengan cepat pada saat pubertas dan masa hamil, terutama pada pasien DM tipe 1. Penelitian yang dilakukan *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic*

Retinopathy (WESDR) menunjukkan resiko RD meningkat 2,3 kali pada ibu hamil. (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015)

2.2 Hemoglobin Glikosilat (HbA1c)

Hemoglobin glikosilat atau HbA1c adalah salah satu hemoglobin terglikasi dan tersubfraksi yang dibuat ketika berbagai jenis glukosa melekat pada molekul HbA (hemoglobin orang dewasa), dan meningkat seiring dengan kadar glukosa darah rata-rata. (Billouse dan Donelly, 2015). Hemoglobin glikosilat (HbA1c) pertama kali diidentifikasi sebagai “*unusual haemoglobin*” pada pasien diabetes sekitar 40 tahun yang lalu. Setelah penemuan tersebut, beberapa peneliti mulai melakukan penelitian hubungan HbA1c dengan hasil pemeriksaan glukosa dengan pemikiran bahwa HbA1c dapat digunakan sebagai alat ukur untuk kontrol glukosa (Jamaluddin, 2020).

Usia, jenis kelamin, hipertensi, dislipidemia, lama DM, dan variabel lain semuanya dapat berdampak pada perkembangan retinopati diabetik. Kadar HbA1c secara teoritis mempengaruhi perkembangan retinopati. Dalam situasi kadar glukosa darah dan kadar HbA1c berkorelasi langsung, peningkatan kadar gula darah dapat mempercepat pembentukan HbA1c, oleh karena itu peningkatan kadar HbA1c terkait dengan perkembangan masalah mikrovaskular. Menurut temuan penelitian, terdapat 111 pasien dengan retinopati sebesar 35,1% dan 64,9% tanpa retinopati. Pasien dengan kadar HbA1c yang baik sebesar 6,5% memiliki risiko 53,2% lebih rendah terkena retinopati diabetik dibandingkan dengan nilai HbA1c sedang (6,5% hingga 8%) dan risiko hingga 24,3% lebih rendah daripada kelompok kontrol. orang sakit dengan HbA1c tinggi (>8%). Komplikasi DM berupa retinopati tidak hanya ditentukan oleh nilai HbA1c yang baik akan tetapi banyak faktor yang dapat menyebabkan perkembangan DM menjadi retinopati diantaranya dapat dipengaruhi juga oleh hipertensi, dislipidemia, umur, dan lamanya menderita DM. Hal ini yang menyebabkan angka prevalansi dari terjadinya komplikasi DM berupa retinopati diabetik masih tinggi (Made, Anggia, Saraswati, Kedokteran, & Udayana, 2013).

2.3 Hubungan Retinopati Diabetik dengan Kadar HbA1C

Usia, jenis kelamin, hipertensi, dislipidemia lama, diabetes melitus, dan variabel lain semuanya dapat berdampak pada perkembangan retinopati diabetik. Kadar HbA1c secara teoritis mempengaruhi perkembangan retinopati. Dalam situasi kadar glukosa darah dan kadar HbA1c berkorelasi langsung, peningkatan kadar gula darah dapat mempercepat pembentukan HbA1c, oleh karena itu peningkatan kadar HbA1c terkait dengan perkembangan masalah mikrovaskular. Penderita retinopati dengan kadar HbA1c baik atau terkontrol memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan penderita dengan kadar HbA1c sedang, buruk, atau tidak terkontrol. Komplikasi masih dapat terjadi pada orang dengan kadar HbA1c baik karena faktor lain seperti hipertensi, usia, dislipidemia, dan lama menderita DM meningkatkan risiko komplikasi. (Made dkk, 2013)

Sebuah studi tahun 2013 menjelaskan tingkat keparahan retinopati diabetik berkorelasi dengan kadar HbA1c. Penderita diabetes dapat jatuh ke arah retinopati diabetik berat, telah berhasil dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Nisa Mahmuda (2015), dengan hasil nilai tengah 8,147%. Suatu penelitian mengungkapkan, pemeriksaan HbA1c sebagai biomarker yang kuat untuk kebutuhan pengobatan laser. Prevalensi pasien yang mendapat pengobatan laser, yaitu pengobatan dengan indikasi PDR, meningkat tajam seiring dengan meningkatnya kadar HbA1c, pada kelompok dengan HbA1c >9.5% (Jamaluddin, 2020).

Valizadeh et al (2016) menemukan bahwa kadar HbA1c berhubungan dengan angka kejadian RD dan meningkatkan perkembangan RD dari menjadi proliferative diabetic retinopathy (PDR). Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Al-Mutairi et al (2021) menemukan bahwa terdapat hubungan antara perkembangan RD menjadi non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) dan PDR dengan kadar HbA1c dari penderita Diabetes Melitus Tipe 2, namun tidak ditemukannya hubungan signifikan secara statistik antara kadar HbA1c yang didapat dengan tingkat keparahan RD yang

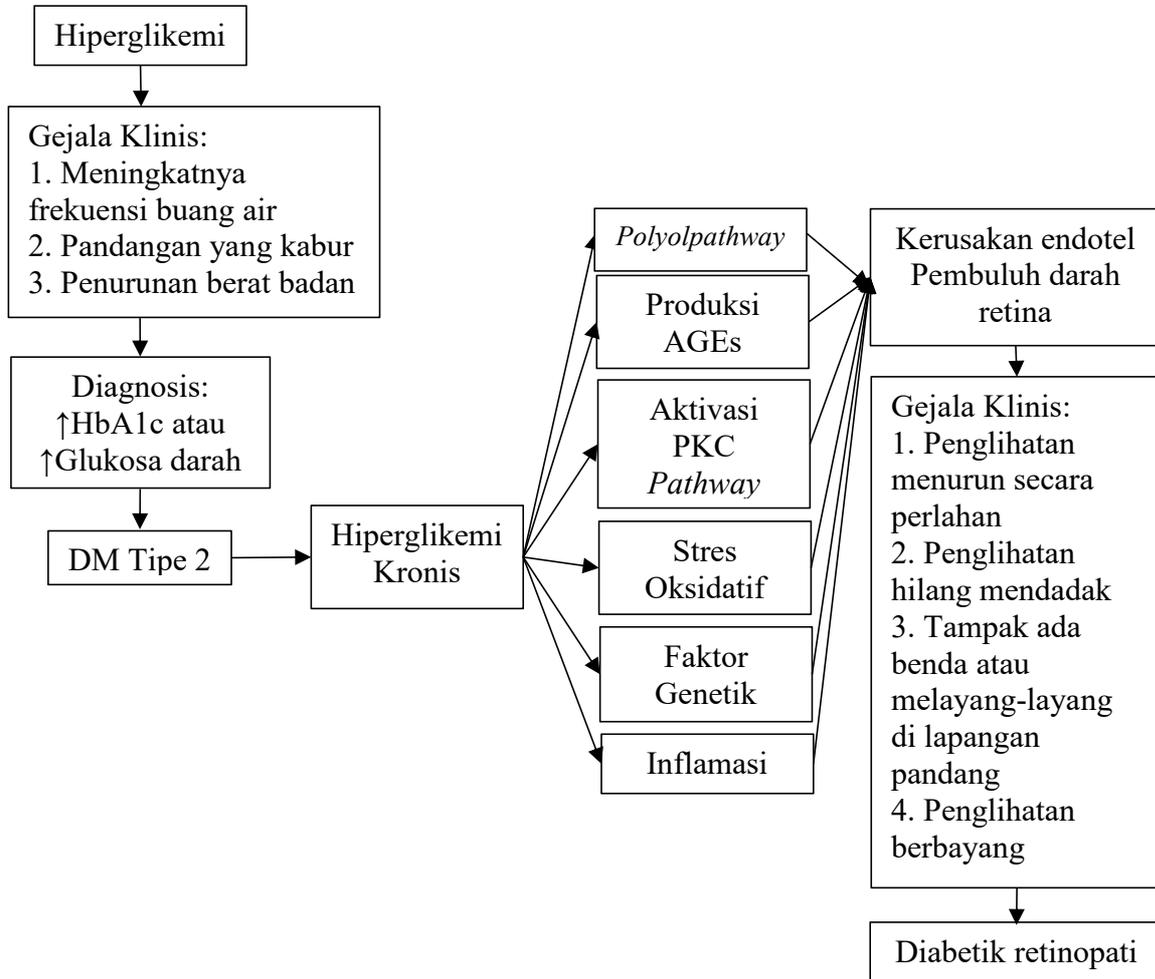
di derita. Potensi pasien diabetes untuk mengalami DR ketika HbA1c $\geq 7\%$ adalah 6,9 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan HbA1c $< 7\%$.

Usia, derajat diabetes, akan terdapat perbedaan kadar HbA1c yang signifikan pada kelompok-kelompok tertentu yang menderita retinopati diabetik. Faktor utama penyebab rendahnya kepatuhan pasien untuk mempertahankan HbA1c $< 7\%$ disebabkan oleh kurangnya kesadaran pasien. Perbedaan kesadaran pada pasien ini dibuktikan oleh suatu penelitian pada kelompok-kelompok pasien yang berbeda. Kesadaran yang tinggi terdapat pada pasien dengan usia muda, awal mula terkena diabetes, pendidikan yang lebih tinggi, dirawat oleh endokrinologis, pada kelompok tersebut akan terdapat kesadaran yang tinggi akan HbA1c dapat menyebabkan kebutaan (WHO, 2009).

Bab 3

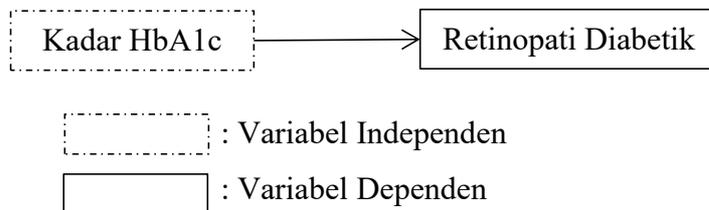
Kerangka Teori dan Kerangka Konseptual

3.1 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

3.3.1 Diabetes Melitus Tipe 2

- Definisi : Keadaan hiperglikemi yang ditandai dengan salah satu dari gejala berikut: meningkatnya frekuensi buang air, pandangan yang kabur dan penurunan berat badan dimana yang disertai hasil pemeriksaan HbA1c dengan hasil $>6,5\%$, menjadi diagnosis utama yang tertera pada rekam medik pasien yang berobat di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022.
- Alat Ukur :Gejala Klinis:
 - Peningkatan frekuensi buang air
 - Pandangan yang kabur
 - Penurunan berat badanPemeriksaan HbA1c: $\geq 6,5\%$
- Skala : Nominal

3.3.2 Retinopati Diabetik

- Definisi : Komplikasi yang ditandai dengan dengan salah satu dari gejala berikut: penglihatan yang terus memburuk, tiba-tiba kehilangan penglihatan, terlihat ada benda mengambang atau bintik hitam di bidang penglihatan, penglihatan dalam bayangan, dan disertai hasil dari funduskopi yang menunjukkan retinopati diabetik yang dialami oleh pasien diabetes melitus tipe 2 yang tertera pada rekam medik pasien yang berobat di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022.
- Alat Ukur : Gejala klinis
 - Penglihatan yang terus memburuk
 - Tiba-tiba kehilangan penglihatan
 - Terlihat ada benda mengambang atau bintik hitam di bidang penglihatan
 - Penglihatan dalam bayangan

Pemeriksaan funduskopi:

Mengamati fundus dan diagnosa RD berdasarkan kriteria ETRDS:
0: Normal, 1 : Lebih dari satu mikroaneurisma, perdarahan, soft eksudat, venous beading dan Intraretinal microvascular abnormality (IRMA), 2 .Neovaskularisasi

- Skala : Nominal
- Kriteria objektif
 - PDR, apabila pada status rekam medis pasien tercatat PDR
 - NPDR, apabila pada status rekam medis pasien tercatat NPDR

3.3.3 Kadar HbA1c

- Definisi : Hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan hasil $>6,5\%$ pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi retinopati diabetik yang tertera pada rekam medik pasien yang berobat di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022.
- Alat Ukur : Pemeriksaan HbA1c
 - $<7\%$: Terkendali
 - $\geq 7\%$: Tidak terkendali
- Skala : Numerik

3.4 Hipotesis

- Hipotesis nol (H_0)

Terdapat hubungan kadar HbA1c dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022
- Hipotesis satu (H_1)

Tidak terdapat hubungan kadar HbA1c dengan kejadian retinopati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode 2021-2022