

**ANALISIS RASIO KADAR INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1
DAN HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SERUM PADA SUBJEK
RETINOPATI DIABETIK**

**ANALYSIS RATIO OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 AND
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN IN THE SERUM OF SUBJECT WITH
DIABETIC RETINOPATHY**

**SITTI MASITA MOKOAGOW
C085222001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

KARYA AKHIR

**ANALISIS RASIO KADAR INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE – 1
DAN HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SERUM PADA SUBJEK
RETINOPATI DIABETIK**

**ANALYSIS RASIO OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 AND
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN IN THE SERUM OF SUBJECT WITH
RETINOPATI DIABETIK**

**SITTI MASITA MOKOAGOW
C085222001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**ANALISIS RASIO KADAR INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE – 1
DAN HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SERUM PADA SUBJEK
RETINOPATI DIABETIK**

**ANALYSIS RASIO OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 AND
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN IN THE SERUM OF SUBJECT WITH
RETINOPATI DIABETIK**

**SITTI MASITA MOKOAGOW
C085222001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

HALAMAN PERSETUJUAN

**ANALISIS RASIO KADAR INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE – 1
DAN HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SERUM PADA SUBJEK
RETINOPATI DIABETIK**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

**SITTI MASITA MOKOAGOW
C085222001**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

ANALISIS RASIO KADAR INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE – 1 DAN HIGH DENSITY LIPOPROTEIN SERUM PADA SUBJEK RETINOPATI DIABETIK

SITTI MASITA MOKOAGOW
C085222001

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 6 April 2026 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Mekassar

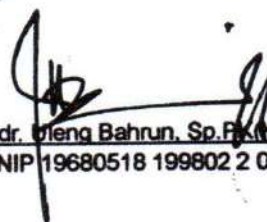
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



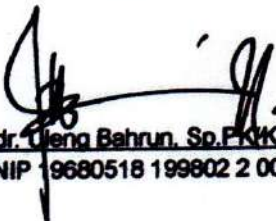
Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K)
NIP 19690225 199903 2 004

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Heng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D
NIP 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi Ilmu Patologi
Klinik



Prof. dr. Heng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D
NIP 19680518 199802 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haezani Rasvid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH
NIP 19660503 199603 2 001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN DAN NASKAH

Dengan ini saya menyatakan bahwa, hasil tesis berjudul “Analisis Rasio Kadar Intercellular Adhesion Molecule – 1 dan High Density Lipoprotein Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik” adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 6 April 2026



Sitti Masita Mokoagow
NIM. C085222001

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “Analisis Rasio Kadar Intercellular Adhesion Molecule – 1 dan High Density Lipoprotein Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Prof. dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp,M(K), M.Med.Ed dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK-UNHAS), Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) sebagai pelopor pertama pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. ARDiani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasihat kepada penulis
3. Guru besar Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes dan Prof. dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), MHPE guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberikan nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Prof. dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang bermanfaat, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi kepada penulis.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018–2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami sekaligus dosen pembimbing akademik penulis yang senantiasa membimbing, memberikan ilmu, nasehat dan masukan hingga membuat peta akademik di setiap semester yang menjadi motivasi penulis menyelesaikan tahap demi tahap pendidikan.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS (alm) dr. Raehaena Samad, M.Kes, Sp.PK(K) dan dr. Kartika Paramita, Sp.PK guru kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing serta memotivasi penulis.
8. Semua guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
9. Direktur RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin Makassar, RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, RS Ibnu Sina, RS Tajuddin Chalid Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit.
10. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS Labuang Baji Sulawesi Selatan, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala Instalasi Laboratorium RS Tajuddin Chalid beserta staf yang telah memberikan izin dan membantu penulis dalam masa pendidikan.
11. Kepala Laboratorium HUMRC beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
12. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
13. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik Periode Januari 2023 – Retikulosit, saudara seperjuangan selama masa-masa residen; dr. Ayu, dr. Mimi, dr. Anya, dr. Ryri, dr. Lara, dr. Wana, dr. Iis, dr. Sofi, dr. Nova, dr. Olfa, dr. Dewi, dr. Putri dan dr. Riko yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis.
14. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta kakak – kakak analis di RSPTN UNHAS yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses penelitian ini.
15. Kak Fitri, Mba Iin, Mba Bella, Mba Ugi, Ibu Nurilawati, SKM, Ibu Ningsih, Ibu Titin, Mba Nabila, dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
16. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu per satu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami tercinta RD. Muh. Aditya Manulusi, FISQua, AIFO-K atas dukungan penuh dari segala hal, baik moral maupun materil sehingga penulis bisa melanjutkan pendidikan, memberi semangat, nasehat dan berbagi pendapat di setiap masalah

yang penulis hadapi dan terutama kerja kerasnya sehingga penulis bisa menyelesaikan pendidikan ini tanpa beasiswa, mewujudkan mimpi penulis untuk tidak berhenti memiliki cita - cita. Terima kasih juga kepada ketiga orang tua tercinta, Papa (Alm.) Drs. H. Suhada Mokoagow dan Mami (Almh.) Dra. Hj. Rukmini Ponamon, M.Pd serta Ibu mertua Hj. Samimma, SKM, M.Kes atas doa tulus dan kasih sayangnya hingga penulis dapat mencapai titik ini. Terima kasih kepada putra saya Abilhaq Syabani Manulusi yang selalu menjadi penghibur dan penyemangat penulis dalam menjalani proses pendidikan. Terima kasih kepada keluarga 5 bersaudara Kak Fithra, Kak Jannah, Isal, Akbar dan Akmal atas bantuan, dukungan serta doa untuk kami sekeluarga.

Semoga segala bantuan, bimbingan, dan doa dari semua pihak mendapat balasan yang setimpal dari Allah SWT. Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan karya ini di masa yang akan datang.

Makassar, 6 April 2026

Penulis

A handwritten signature in black ink, featuring a stylized 'S' and 'M' with a horizontal line extending to the right.

Sitti Masita Mokoagow

ABSTRAK

SITTI MASITA MOKOAGOW. **Analisis Rasio Kadar Intercellular Adhesion Molecule – 1 dan High Density Lipoprotein Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik** (dibimbing oleh Tenri Esa dan Ulang Bahrin)

Latar belakang: Retinopati Diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular serius pada pasien diabetes melitus (DM) yang melibatkan proses inflamasi dan disfungsi endotel. Molekul Adhesi Sel Intercellular Adhesion Molecule -1 (ICAM-1) meningkat pada kondisi inflamasi sementara High Density Lipoprotein (HDL) sebagai antiinflamasi dan protektif vaskular. Rasio ICAM-1 terhadap HDL berpotensi menjadi indikator baru progresivitas Retinopati Diabetik.

Tujuan: Mengetahui perbedaan kadar ICAM-1, HDL, dan rasio ICAM-1/HDL pada pasien non-DM, DM tanpa retinopati dan Retinopati Diabetik.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional pada 90 subjek yang dibagi dalam tiga kelompok: non-DM, DM tanpa retinopati, dan Retinopati Diabetik. Data dikumpulkan melalui pemeriksaan klinis dan laboratorium, dianalisis menggunakan Chi Square test, uji Kruskal-Wallis dan *Least Significant Difference test*.

Hasil: Analisis menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok pada variabel usia, HbA1c, GDS, leukosit, hemoglobin, ureum, dan kreatinin. Sementara itu, tidak ditemukan perbedaan signifikan pada jenis kelamin, obesitas, lama DM, kepatuhan terapi, hipertensi, kebiasaan merokok, trombosit, kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Kadar ICAM-1 meningkat signifikan pada kelompok DM dan RD dibandingkan non-DM, tetapi tidak berbeda bermakna antara DM tanpa retinopati dan RD. Rasio ICAM-1/HDL meningkat progresif dan signifikan pada seluruh kelompok, sedangkan kadar HDL cenderung menurun namun tidak signifikan. Rasio ICAM-1/HDL menunjukkan korelasi positif signifikan dengan HbA1c dan trigliserida, serta hubungan dengan lama DM, GDS, dan kolesterol total.

Kesimpulan: Rasio ICAM-1/HDL lebih sensitif dibandingkan ICAM-1 atau HDL dalam membedakan status inflamasi vaskular pada pasien DM dengan peningkatan signifikan dari non-DM hingga RD. Rasio ini berpotensi menjadi biomarker yang lebih reflektif terhadap kondisi metabolik, inflamasi, dan progresivitas Retinopati Diabetik.

Kata kunci: ICAM-1, HDL, diabetes melitus, Retinopati Diabetik, inflamasi

ABSTRACT

SITTI MASITA MOKOAGOW. **Analysis Ratio of Intercellular Adhesion Molecule – 1 and High Density Lipoprotein in the Serum of Subject with Retinopati Diabetik** (supervised by Tenri Esa and Uleng Bahrn)

Backgrounds: Retinopati Diabetik is a serious microvascular complication of diabetes melitus (DM), involving inflammation and endothelial dysfunction. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) increases during inflammation, while High-Density Lipoprotein (HDL) exerts anti-inflammatory and vascular protective effects. The ICAM-1/HDL ratio may serve as a novel indicator of Retinopati Diabetik progression.

Aims: To compare ICAM-1, HDL levels, and their ratio among non-DM individuals, DM patients without retinopathy, and Retinopati Diabetik.

Methods: An observational analytic study with a cross-sectional design involving 90 subjects divided into three groups: non-DM, DM without retinopathy, and Retinopati Diabetik. Clinical and laboratory data were analyzed using Chi Square test, Kruskal-Wallis test and LSD test.

Results: There were significant differences among groups in age, HbA1c, RBG, leukocyte count, hemoglobin, urea, and creatinine levels. No significant differences were observed in sex, obesity, DM duration, therapy adherence, hypertension, smoking status, platelet count, total cholesterol, LDL, and triglycerides. ICAM-1 levels were significantly higher in DM and RD groups compared to non-DM, but no significant difference was found between DM without retinopathy and RD. The ICAM-1/HDL ratio increased progressively and significantly across all groups, whereas HDL levels tended to decrease but were not statistically significant. The ICAM-1/HDL ratio showed significant positive correlations with HbA1c and triglycerides.

Conclusions: The ICAM-1/HDL ratio is more sensitive than ICAM-1 or HDL alone in distinguishing vascular inflammatory status in DM patients, showing a significant stepwise increase from non-DM to RD. This ratio has potential as a biomarker reflecting metabolic state, inflammation, and the progression of Retinopati Diabetik.

Keywords: ICAM-1, HDL, diabetes melitus, Retinopati Diabetik, inflammation

DAFTAR ISI

	Halaman
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan Penelitian	3
1.4.1. Tujuan Umum	3
1.4.2. Tujuan Khusus.....	3
1.5. Manfaat Penelitian	3
1.5.1. Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu	3
1.5.2. Manfaat Bagi Aplikasi Klinis.....	3
1.6. Kajian Teori.....	4
1.6.1. Anatomi dan Fisiologi Mata	4
1.6.2. Diabetes Melitus.....	7
1.6.3. Retinopati Diabetik (RD).....	8
1.6.4. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)	13
1.6.5. Kaitan ICAM-1 dengan Retinopati Diabetik	14
1.6.6. sICAM-1.....	15
1.6.7. High Density Lipoprotein (HDL).....	16
1.7. Kerangka Teori.....	18
BAB II METODE PENELITIAN	20
2.1. Desain Penelitian.....	20
2.2. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	20
2.3. Populasi Penelitian	20
2.4. Perkiraan Besaran Sampel.....	21
2.5. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	21
2.5.1. Kriteria Inklusi.....	21
2.5.2. Kriteria Eksklusi.....	22
2.5.3. Kriteria <i>RDop Out</i>	22
2.6. Cara Kerja	22
2.6.1. Alokasi Subjek	22

2.6.2. Cara Penelitian	22
2.6.3. Prosedur Tes Laboratorium	23
2.7. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif.....	25
2.8. Alur Penelitian.....	27
2.9. Analisis Data.....	27
2.10. Izin Studi dan Kelayakan Etik	28
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	29
3.1. Hasil 29	
3.1.1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	29
3.1.2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subjek Penelitian	31
3.1.3. Perbandingan Kadar ICAM-1, Kadar HDL, dan Rasio ICAM-1/HDL antar Kelompok.....	32
3.1.4. Hubungan Kadar ICAM-1, Kadar HDL, dan Rasio ICAM-1/HDL dengan Faktor Klinis	35
3.2. Pembahasan	36
3.2.1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	36
3.2.2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subjek Penelitian	38
3.2.3. Perbandingan Kadar ICAM-1, Kadar HDL, dan Rasio ICAM-1/HDL antar Kelompok.....	39
3.2.4. Hubungan Kadar ICAM-1, Kadar HDL, dan Rasio ICAM-1/HDL dengan Faktor Klinis	40
BAB IV KESIMPULAN.....	42
4.1. Kesimpulan.....	42
4.2. Saran	42

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Biomarker pada diabetik retinopati (Xie and Xiao, 2022).....	12
Tabel 2. Alat dan bahan penelitian	23
Tabel 3. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	30
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subjek Penelitian	31
Tabel 5. Kadar ICAM-1, Kadar HDL, dan Rasio ICAM-1/HDL	33
Tabel 6. Perbandingan ICAM-1 menurut Kelompok	33
Tabel 7. <i>Multiple Comparisons</i> ICAM-1 menurut Kelompok	33
Tabel 8. Perbandingan HDL menurut Kelompok	34
Tabel 9. Perbandingan Rasio ICAM-1/HDL menurut Kelompok	34
Tabel 10. <i>Multiple Comparisons</i> Rasio ICAM-1/HDL menurut Kelompok	35
Tabel 11. Perbandingan Kadar ICAM-1, Kadar HDL, dan Rasio ICAM-1/HDL antar Kelompok.....	35
Tabel 12. Hubungan Kadar ICAM-1 dengan Faktor Klinis	36

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 1. Anatomi bola mata (Septadina, 2015)	4
Gambar 2. Anatomi mata menunjukkan retina (Wright et al., 2020)	5
Gambar 3. Lapisan retina (Wright et al., 2020).....	6
Gambar 4. Sumber oksigen ke retina (Wright et al., 2020).....	6
Gambar 5. Lapisan mikrovaskuler retina (Wright et al., 2020).....	7
Gambar 6. Klasifikasi terbaru diabetes (Antar et al., 2023)	7
Gambar 7. Perubahan patologis yang terjadi pada retina pada diabetik retinopati (Wei et al., 2022)	8
Gambar 8. Perubahan fisiologis berhubungan dengan perkembangan RD (Wei et al., 2022).....	9
Gambar 9. Diagram keterkaitan stres oksidatif, peradangan, neovaskularisasi, degenerasi saraf, unit neurovaskular, dan mikrobiota usus (Wei et al., 2022)	10
Gambar 10. Diagram perkembangan Retinopati Diabetik (Sadat et al., 2021).....	10
Gambar 11. Biomarker terlarut pada diabetik retinopati (Ferrara et al., 2023)	11
Gambar 12. Representasi skematis dari isoform ICAM-1 (Ramos et al., 2014).	13
Gambar 13. Peran ICAM-1 dalam homeostasis jaringan dan berbagai kondisi patologis (Bui et al., 2020).	14
Gambar 14. Struktur sICAM-1 (Witkowska and Borawska, 2004).	16
Gambar 15. Kerangka teori	18
Gambar 16. Kerangka konsep.....	19
Gambar 17. Skema alur penelitian	27

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut		Halaman
Lampiran 1.	Rekomendasi Persetujuan Etik dan Izin Penelitian	48
Lampiran 2.	Informed Consent	50
Lampiran 3.	Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan	52
Lampiran 4.	Master Data Penelitian	54
Lampiran 5.	Analisis SPSS	56
Lampiran 6.	Daftar Riwayat Hidup.....	65
Lampiran 7.	Dokumentasi	66

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
AOSLO	: <i>Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope</i>
APO-A	: <i>Apolipoprotein A</i>
COPD	: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
DME	: <i>Diabetic Macular Edema</i>
RD	: <i>Retinopati Diabetik</i>
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ELM	: <i>External Limiting Membrane</i>
ERM	: <i>Ezrin, Radixin, and Moesin</i>
FA	: <i>Fluorescein Angiography</i>
FAZ	: <i>Foveal Avascular Zone</i>
GCL	: <i>Ganglion Cell Layer</i>
HbA1c	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
HFL	: <i>Henle Fiber Layer</i>
HUVEC	: <i>Human Umbilical Vein Endothelial Cells</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IEC	: <i>Intestinal Epithelial Cell</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
ILM	: <i>Internal Limiting Membrane</i>
INL	: <i>Inner Nuclear Layer</i>
IPL	: <i>Inner Plexiform Layer</i>
IS/OS	: <i>Inner Segment / Outer Segment</i>
MIP-1a	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1a</i>
miRNA	: <i>MicroRNA</i>
MLCK	: <i>Myosin Light-Chain Kinase</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
NFL	: <i>Nerve Fiber Layer</i>
NPRD	: <i>Non-Proliferative Retinopati Diabetik</i>
OCT	: <i>Optical Coherence Tomography</i>
ONL	: <i>Outer Nuclear Layer</i>
OPL	: <i>Outer Plexiform Layer</i>
PRD	: <i>Proliferative Retinopati Diabetik</i>
PEDF	: <i>Pigment Epithelium-Derived Factor</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PR	: <i>Photoreceptors</i>
PRP	: <i>Panretinal Photocoagulation</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RPE	: <i>Retinal Pigment Epithelium</i>
SD-OCT	: <i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i>
T2DM	: <i>Type 2 Diabetes Melitus</i>
TEM	: <i>Transendothelial Migration</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Retinopati Diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular utama pada diabetes melitus tipe 2 (T2DM) yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan, terutama pada individu usia produktif. Retinopati Diabetik diklasifikasikan menjadi *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR). *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* merupakan tahap awal yang ditandai dengan mikroaneurisma, perdarahan retina, eksudat keras, dan edema makula, yang dapat berkembang menjadi PRD jika tidak ditangani dengan baik. *Proliferative Diabetic Retinopathy* ditandai dengan neovaskularisasi patologis dan fibrosis yang berisiko menyebabkan ablasi retina dan kebutaan (Gui et al., 2020).

Di Indonesia, prevalensi RD terus meningkat seiring bertambahnya jumlah penderita diabetes dan kontrol glikemik yang buruk. Data dari RSUP Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa dari 3.988 rekam medis pasien RD, 60% mengalami NPDR, sementara sisanya mengalami PDR. Dalam periode 2010–2012, persentase pasien PRD meningkat menjadi 47,9%, menunjukkan bahwa sebagian besar kasus NPDR akhirnya berkembang menjadi PDR (Victor et al., 2020). Oleh karena itu, deteksi dini dan intervensi pada NPDR menjadi sangat penting untuk mencegah progresi ke tahap yang lebih parah.

Mekanisme patogenesis RD melibatkan gangguan metabolik, inflamasi, dan disfungsi endotel vaskular. Salah satu faktor utama dalam proses inflamasi adalah *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), yang berperan dalam adhesi leukosit ke endotelium vaskular. Pada kondisi hiperglikemia kronis, ekspresi ICAM-1 meningkat akibat aktivasi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan interleukin-1 beta (IL-1 β). Peningkatan ICAM-1 menyebabkan akumulasi leukosit di kapiler retina, yang berkontribusi terhadap disfungsi sawar darah-retina, peningkatan permeabilitas vaskular, dan pelepasan mediator inflamasi yang mempercepat progresi RD (Jain et al., 2013; Reddy et al., 2024).

Sebagian besar penelitian sebelumnya berfokus pada PDR, kadar ICAM-1 dilaporkan meningkat signifikan dan berperan dalam angiogenesis abnormal serta permeabilitas vaskular yang berlebihan (Bui et al., 2020). Namun demikian, bukti mengenai peran ICAM-1 pada RD masih terbatas. Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar ICAM-1 dapat terjadi lebih awal pada RD, bahkan sebelum gejala klinis muncul, yang menandakan adanya disfungsi endotel dini (Bui et al., 2020; Yao et al., 2019). Oleh karena itu, penting untuk memahami pola kadar ICAM-1 pada RD agar dapat dijadikan indikator dalam deteksi dini RD.

Selain peran inflamasi dalam RD, faktor metabolik seperti *High-Density Lipoprotein* (HDL) juga memiliki keterkaitan dengan komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes. *High-Density Lipoprotein* terdiri dari kelompok partikel yang

heterogen yang berbeda dalam hal densitas, ukuran, mobilitas elektroforetik, dan kandungan apolipoprotein. Apolipoprotein utama pada HDL adalah ApoA-I dan ApoA-II, yang berperan penting dalam biosintesis dan fungsi HDL (Kosmas et al., 2018).

Diabetes melitus sering kali berhubungan dengan dislipidemia, termasuk kadar HDL-C yang abnormal. Dalam sebuah penelitian sebelumnya mengenai hubungan antara status glikemik dan kejadian penyakit kardiovaskular pada orang dewasa muda, ditemukan bahwa kadar HDL-C menurun seiring dengan peningkatan kadar glukosa plasma puasa (FPG) (Ishibashi et al., 2023). Individu dengan kadar HDL yang normal umumnya memiliki risiko lebih rendah terhadap penyakit kardiovaskular, sementara kadar HDL yang rendah pada pasien diabetes dikaitkan dengan peningkatan risiko kerusakan mikrovaskular pada retina (Romero-Aroca et al., 2023).

Mekanisme protektif HDL melibatkan efek antiinflamasi, antioksidan, dan peningkatan fungsi endotel, yang dapat membantu mengurangi progresi RD. Dengan demikian, menjaga kadar HDL dalam rentang optimal melalui pola makan sehat, aktivitas fisik teratur, dan kontrol metabolik yang baik menjadi strategi penting dalam pencegahan dan perlambatan progresivitas RD (Romero-Aroca et al., 2023).

Namun, penelitian mengenai hubungan kadar ICAM-1 dan HDL pada pasien RD masih terbatas, dengan hasil yang bervariasi. Beberapa studi melaporkan peningkatan ICAM-1 pada pasien dengan RD dibandingkan kelompok kontrol, sementara penelitian lain tidak menemukan perbedaan signifikan, sehingga masih diperlukan studi lebih lanjut untuk memahami signifikansi ICAM-1 dalam tahap awal RD (Yao et al., 2019).

Rasio ICAM-1/HDL menggambarkan keseimbangan antara proses inflamasi endotel dan mekanisme proteksi vaskular. ICAM-1 merupakan molekul adhesi yang diekspresikan oleh sel endotel pada kondisi inflamasi dan disfungsi endotel, sedangkan HDL memiliki efek protektif terhadap endotel melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta kemampuannya menghambat ekspresi molekul adhesi endotel. Oleh karena itu, rasio ICAM-1/HDL dapat mencerminkan interaksi antara proses inflamasi dan gangguan metabolisme lipid yang berperan dalam kerusakan vaskular pada diabetes melitus. Peningkatan rasio ini menunjukkan dominasi proses inflamasi dan disfungsi endotel dibandingkan efek protektif HDL, sehingga rasio ICAM-1/HDL berpotensi digunakan sebagai indikator yang lebih komprehensif dalam menilai risiko komplikasi mikrovaskular, termasuk Retinopati Diabetik (Robert et al., 2021).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis rasio kadar ICAM-1 dan HDL serum pada pasien diabetes melitus dengan dan tanpa Retinopati Diabetik serta individu non-diabetes melitus. Dengan memahami pola kadar ICAM-1 dan HDL pada pasien RD, diharapkan penelitian ini dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai peran ICAM-1 dalam patogenesis RD serta potensinya sebagai biomarker dini untuk mendeteksi dan mencegah progresi penyakit ke tahap yang lebih parah.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan rasio kadar Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) dan High-Density Lipoprotein (HDL) serum antara pasien diabetes melitus dengan

Retinopati Diabetik (RD), diabetes melitus tanpa Retinopati Diabetik, dan non-diabetes melitus?

1.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan signifikan dalam rasio kadar ICAM-1 dan HDL serum antara pasien diabetes melitus dengan Retinopati Diabetik, diabetes melitus tanpa Retinopati Diabetik, dan individu non-diabetes melitus, dengan dugaan bahwa pasien dengan Retinopati Diabetik memiliki rasio ICAM-1/HDL yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rasio kadar ICAM-1 dan HDL serum pada pasien diabetes melitus dengan dan tanpa Retinopati Diabetik serta individu non-diabetes melitus di RSP Universitas Hasanuddin

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar ICAM-1 pada pasien diabetes melitus dengan Retinopati Diabetik (RD).
2. Mengetahui kadar ICAM-1 pada pasien diabetes melitus tanpa Retinopati Diabetik.
3. Mengetahui kadar ICAM-1 pada individu non-diabetes melitus.
4. Mengetahui kadar HDL serum pada pasien diabetes melitus dengan Retinopati Diabetik (RD).
5. Mengetahui kadar HDL serum pada pasien diabetes melitus tanpa Retinopati Diabetik.
6. Mengetahui kadar HDL serum pada individu non-diabetes melitus.
7. Membandingkan rasio kadar ICAM-1 dan HDL serum antara pasien diabetes melitus dengan dan tanpa Retinopati Diabetik serta non-diabetes melitus.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pemahaman mekanisme inflamasi dan disfungsi endotel vaskular pada Retinopati Diabetik, khususnya melalui analisis rasio kadar ICAM-1 dan HDL serum. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi referensi bagi studi lanjutan mengenai biomarker inflamasi dan dislipidemia dalam patogenesis Retinopati Diabetik.

1.5.2. Manfaat Bagi Aplikasi Klinis

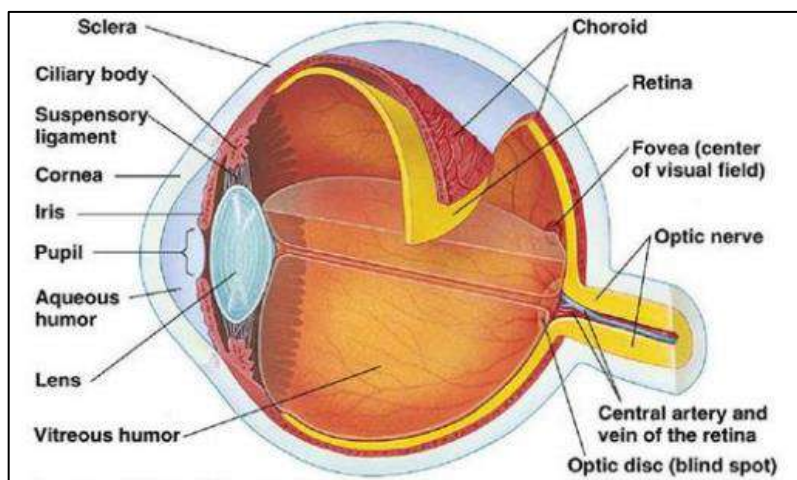
Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam memahami peran ICAM-1 dan HDL dalam perkembangan Retinopati Diabetik, sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam upaya deteksi dini, pencegahan, dan pengelolaan Retinopati Diabetik pada pasien diabetes melitus. Jika rasio ICAM-1/HDL terbukti

berhubungan dengan progresi Retinopati Diabetik, maka dapat dikembangkan sebagai indikator untuk stratifikasi risiko dan pengambilan keputusan klinis.

1.6. Kajian Teori

1.6.1. Anatomi dan Fisiologi Mata

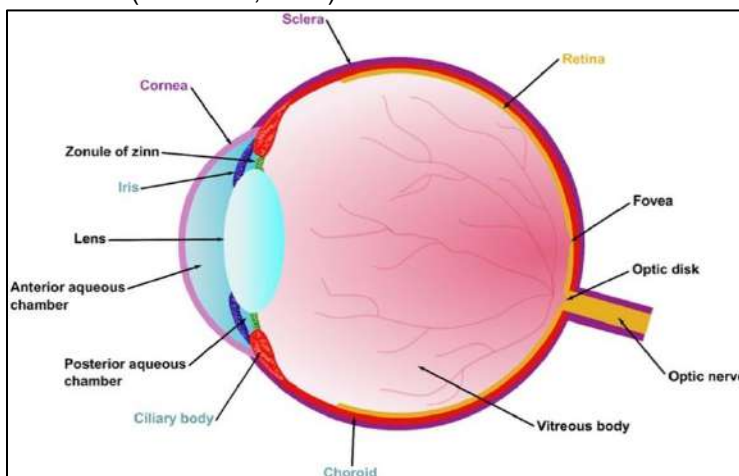
Orbita merupakan rongga yang menampung bola mata beserta otot ekstraokular, saraf, pembuluh darah, jaringan lemak, dan kelenjar lakrimal. Secara anatomis, orbita berbentuk piramidal dengan apeks terhubung ke kanal optikus (Wilkinson, 2018). Dinding orbita terdiri dari empat bagian: atap yang memisahkan orbita dari sinus frontal dan fosa kranial anterior; dinding lateral yang kuat dan penting dalam pendekatan bedah; dinding medial yang sangat tipis dan rentan terhadap fraktur serta infeksi dari sel etmoid; serta dasar orbita yang menampung kanal infraorbital dan mendukung bola mata. Bola mata sendiri berbentuk bulat berdiameter ± 24 mm, dengan 1/6 bagian anterior menonjol ke luar orbita. Histologinya terdiri atas tiga lapisan utama: tunika fibrosa, vaskulosa (uvea), dan nervosa (retina), yang masing-masing mendukung fungsi visual dan struktural (Septadina, 2015; Wangko, 2013).



Gambar 1. Anatomi bola mata (Septadina, 2015)

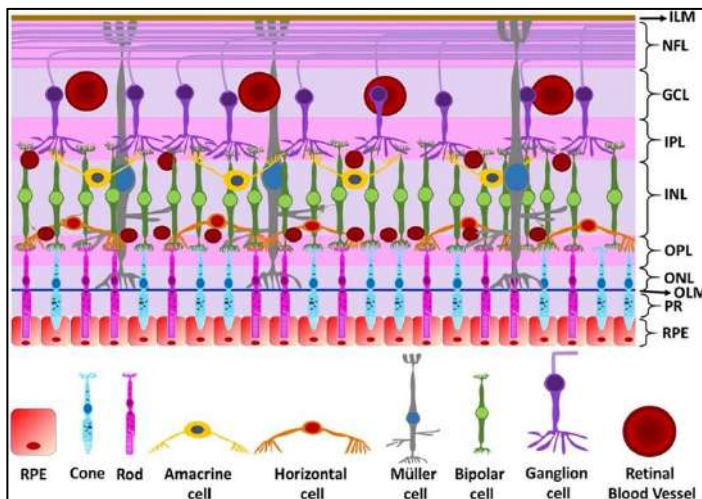
Saraf optik berperan penting dalam transmisi visual, dilapisi pia, araknoid, dan dura mater, serta menembus kanal optikus bersama arteri oftalmika. Otot ekstraokular menerima inervasi dari saraf okulomotor, troklear, dan abduksen. Saraf okulomotor membawa juga serat parasimpatis ke ganglion siliaris, mengatur badan siliaris dan sfingter iris. Saraf trigeminal cabang oftalmik mendominasi inervasi sensorik orbita melalui cabang lakrimal, frontal, dan nasosiliar. Pasokan darah berasal dari arteri oftalmika, cabang arteri karotis interna, yang menyuplai berbagai struktur orbita melalui percabangan kompleks dan anastomosis dengan sistem eksternal. Vena oftalmika superior dan inferior mengalirkan darah dari orbita ke sinus

kavernosus dan pleksus pterigoid, dengan hubungan vena yang memungkinkan komunikasi vaskular (Wilkinson, 2018).



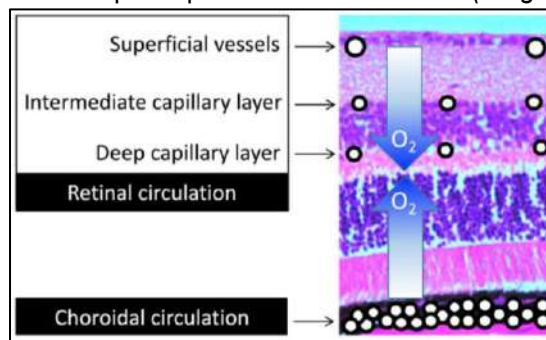
Gambar 2. Anatomi mata menunjukkan retina (Wright et al., 2020)

Retina adalah lapisan sensitif cahaya yang terdiri atas epitel pigmen retina (RPE) dan retina neural. Makula, khususnya fovea dan foveola, bertanggung jawab terhadap ketajaman penglihatan dan persepsi warna, dengan struktur khusus seperti umbo dan zona avaskular (AAO staff, 2019). Retina terbagi menjadi makula, perifer dekat, ekuator, dan ora serrata. Histologinya mencakup 10 lapisan, termasuk lapisan fotoreseptor, sel ganglion, dan lapisan plexiform yang kompleks (Waheed and Kashani, 2018). Mikrosirkulasi retina terdiri atas tiga lapisan vaskular yang menopang metabolisme sel visual. RPE mendukung fungsi visual melalui fagositosis, metabolisme vitamin A, dan pemeliharaan sawar darah-retina (Mahabadi and Khalili, 2023). Retina memiliki kebutuhan oksigen tinggi, namun suplai darahnya harus menjaga kejernihan jalur optik. Gangguan aliran darah retina, misalnya akibat diabetes, menjadi isu penting karena dapat mengganggu penglihatan secara signifikan (Wright et al., 2020).



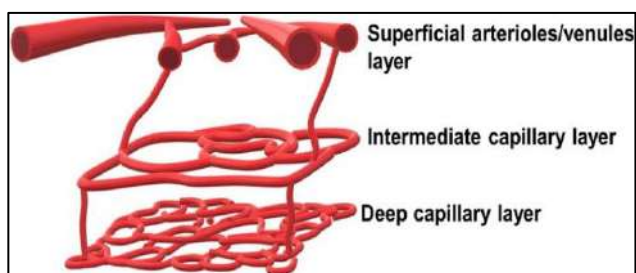
Gambar 3. Lapisan retina (Wright et al., 2020)

Gambar 3 memberikan representasi visual lebih detail mengenai lapisan retina, termasuk berbagai jenis sel seperti sel ganglion, sel amacrine, sel horizontal, sel Müller, serta fotoreseptor (*rods* dan *cones*) (AAO staff, 2019). Selain itu, Gambar 4 memperlihatkan sumber oksigen yang menunjang metabolisme retina, di mana separuh bagian dalam retina menerima oksigen dari sirkulasi retina, sedangkan separuh bagian luar mendapat suplai dari sirkulasi koroid (Wright et al., 2020).



Gambar 4. Sumber oksigen ke retina (Wright et al., 2020)

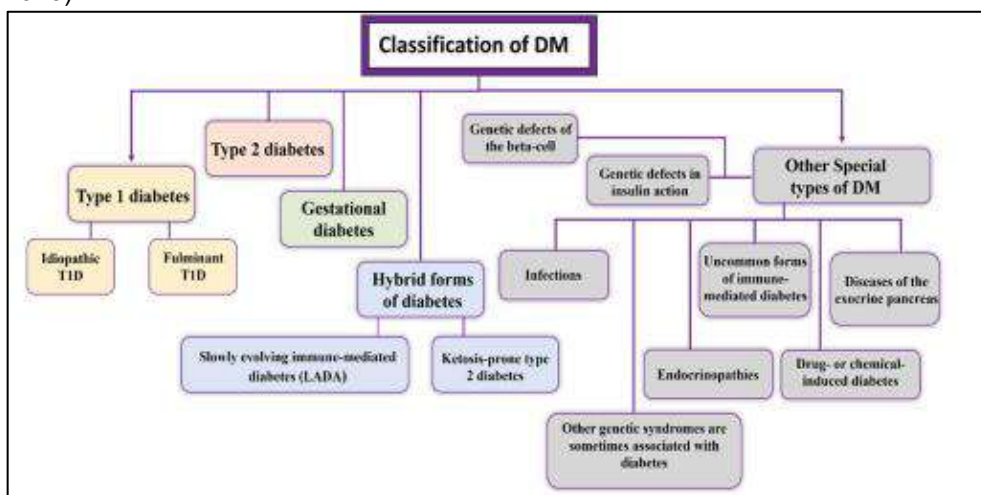
Retina juga memiliki sistem mikrosirkulasi yang terdiri dari tiga lapisan utama, seperti yang digambarkan dalam Gambar 5, yaitu lapisan arteriol dan venula superfisial, lapisan kapiler perantara, lapisan kapiler dalam. Struktur vaskular ini berperan penting dalam menjaga fungsi metabolisme retina, terutama dalam mendukung sel fotoreseptor dalam menerima dan memproses cahaya untuk penglihatan yang optimal (Wright et al., 2020)



Gambar 5. Lapisan mikrovaskuler retina (Wright et al., 2020)

1.6.2. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya (Ojo et al., 2023). WHO melaporkan bahwa 9% populasi dewasa dunia terpengaruh, dan pada 2021, diabetes menjadi penyebab kematian ke-8 di AS, dengan seperempat kasus tidak terdiagnosis, khususnya pada kelompok usia muda (Sanyaolu et al., 2023)(Alam et al., 2021). DM diklasifikasikan menjadi Tipe 1, Tipe 2, gestasional, hibrida seperti LADA dan LADY, serta bentuk monogenik seperti MODY (Antar et al., 2023). Tipe 1 ditandai oleh destruksi autoimun sel beta pankreas dan munculnya autoantibodi seperti GAD dan IAA, menyebabkan defisiensi insulin absolut, sedangkan Tipe 2 dipicu resistensi insulin dan kelelahan sel beta (Antar et al., 2023; Ojo et al., 2023). DM gestasional terjadi selama kehamilan dan meningkatkan risiko komplikasi ibu-anak. LADA menyerupai Tipe 2 namun memiliki autoimunitas, sedangkan diabetes monogenik seperti MODY muncul sebelum usia 25 tahun dan membutuhkan pendekatan terapi spesifik berbasis genetik (Antar et al., 2023).



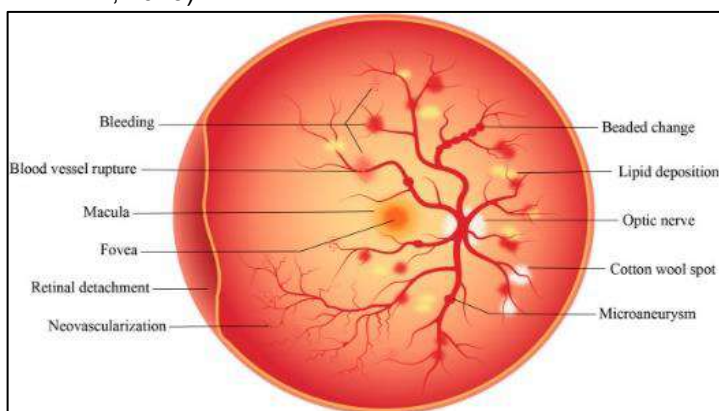
Gambar 6. Klasifikasi terbaru diabetes (Antar et al., 2023)

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan gejala klasik dan pemeriksaan laboratorium seperti glukosa puasa $\geq 7,0$ mmol/L atau HbA1c $\geq 6,5\%$ (Alam et al.,

2021). Hiperglikemia kronis meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, neuropati) dan makrovaskular (stroke, penyakit jantung), diperburuk oleh stres oksidatif, dislipidemia, dan inflamasi (Banday et al., 2020).

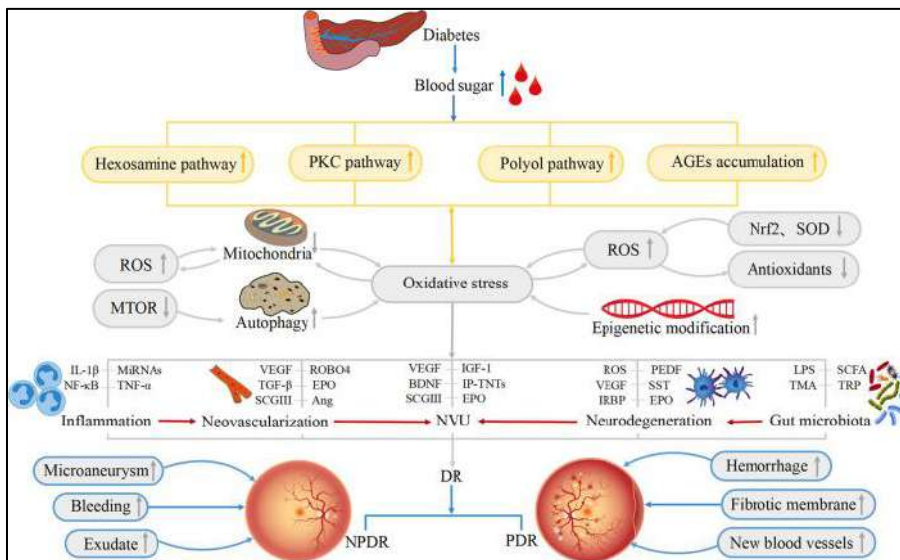
1.6.3. Retinopati Diabetik (RD)

Retinopati Diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular utama yang dapat menyebabkan kebutaan pada usia produktif (Shukla and Tripathy, 2023). RD terbagi menjadi non-proliferatif (NPDR) dan proliferasi (PDR) (M. Mounirou et al., 2022). Retinopati Diabetik (RD) dapat dibagi menjadi dua tahap utama, yaitu non-proliferatif (NPDR) dan proliferasi (PDR). NPDR merupakan fase awal yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas dan obstruksi kapiler retina. Meskipun pasien mungkin tidak mengalami gejala, perubahan dini seperti mikroaneurisma, perdarahan kecil, dan kebocoran cairan dari kapiler yang rusak dapat dideteksi melalui fotografi fundus. Seiring perkembangan penyakit, RD dapat berlanjut ke tahap PDR yang ditandai dengan pertumbuhan pembuluh darah abnormal di retina. Kondisi ini meningkatkan risiko gangguan penglihatan akut, terutama jika pembuluh darah baru tumbuh ke dalam vitreous atau menyebabkan pelepasan retina akibat traksi (Maheshwari et al., 2023).



Gambar 7. Perubahan patologis yang terjadi pada retina pada diabetik retinopati (Wei et al., 2022).

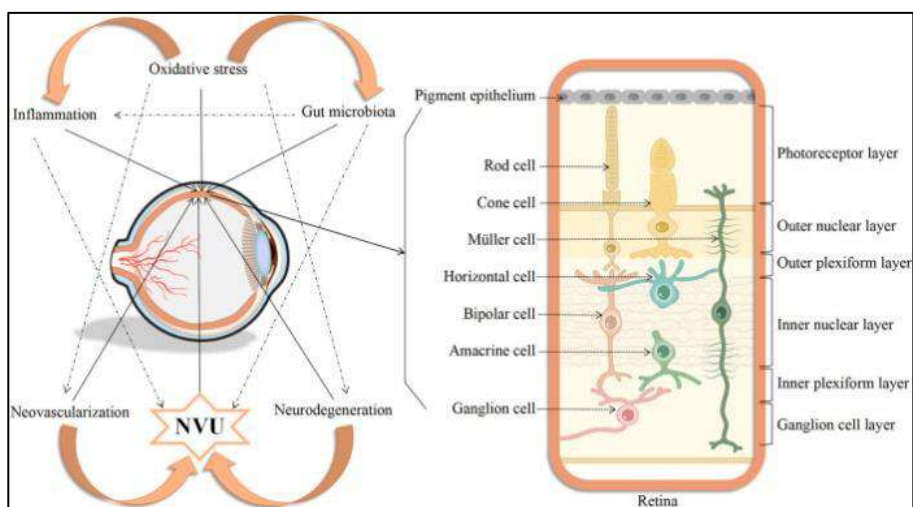
Mikroangiopati dan oklusi kapiler merupakan dasar patogenesis RD yang berkaitan erat dengan hiperglikemia berkepanjangan. Keadaan ini menyebabkan kebocoran mikrovaskular dan disrupsi sawar darah-retina, yang mengarah pada perdarahan, eksudat, edema retina, serta edema makula diabetik (DME). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) diyakini sebagai faktor utama yang memicu angiogenesis dalam RD. Selain itu, degenerasi saraf telah diamati lebih awal dalam patogenesis RD dan dapat berkontribusi pada kelainan mikrovaskular. Degenerasi neuroglial akibat diabetes, seperti gliosis reaktif, penurunan fungsi saraf retina, dan apoptosis sel saraf, telah diamati sebelum tanda-tanda mikroangiopati muncul pada model eksperimental dan retina donor penderita diabetes (M. Mounirou et al., 2022).



Gambar 8. Perubahan fisiologis berhubungan dengan perkembangan RD (Wei et al., 2022)

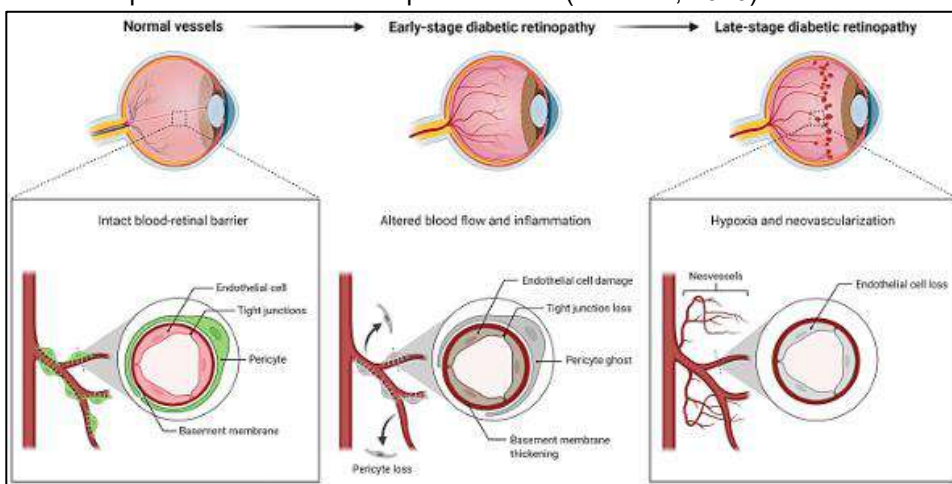
Diabetes juga berdampak pada sel glial utama retina, yaitu sel Müller, yang berperan dalam menjaga integritas struktural retina, mengatur sawar darah-retina, serta mengelola metabolisme dan suplai nutrisi. Pada kondisi diabetes, gangguan ekspresi saluran Kir 4.1 menyebabkan peningkatan penyerapan kalium secara terus-menerus, yang berkontribusi terhadap pembengkakan sel Müller dan DME (Gambar 8). Aktivasi sel Müller dan peningkatan ekspresi protein asam glial fibrillary (GFAP) juga telah diamati pada RD (Shukla and Tripathy, 2023).

Hiperglikemia memicu pelepasan berbagai faktor pertumbuhan serta sitokin dan kemokin yang berperan dalam patogenesis RD. Beberapa faktor yang terlibat, meliputi VEGF, PEDF, PDGF, bFGF (FGF2), IGF, HGF/SF, PlGF, eritropoietin, dan angiopoietin-2 sebagai faktor pertumbuhan, serta IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan CCL2 sebagai sitokin dan kemokin. Selain itu, stres oksidatif, peradangan, neovaskularisasi, dan degenerasi saraf turut memperburuk kondisi retina, menyebabkan kerusakan sambungan endotelial, kehilangan perisit, penebalan membran basal, serta neovaskularisasi lebih lanjut (Gambar 9 dan Gambar 10) (Sadat et al., 2021; Wei et al., 2022).



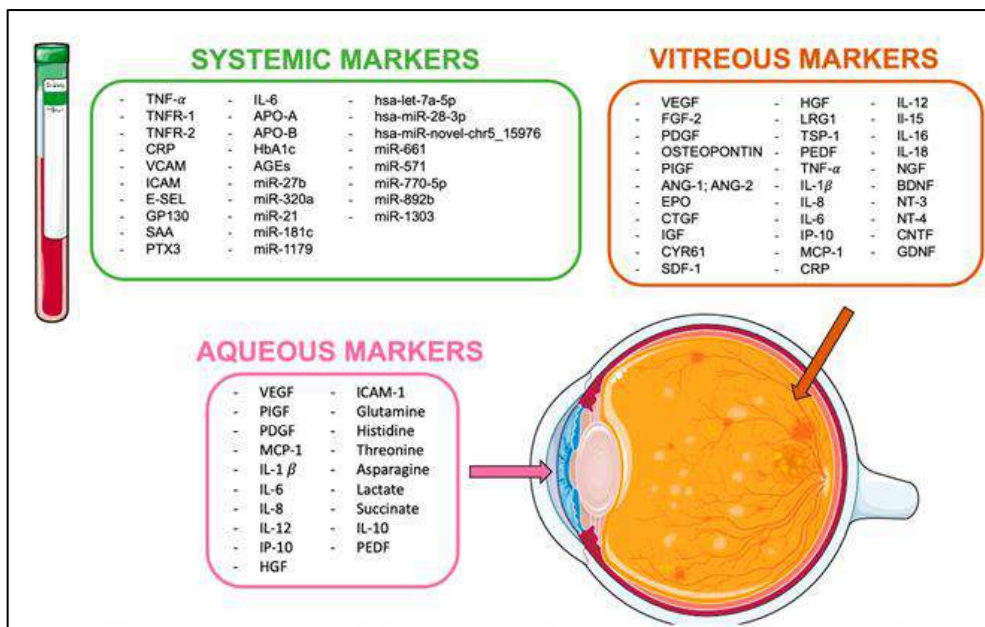
Gambar 9. Diagram keterkaitan stres oksidatif, peradangan, neovaskularisasi, degenerasi saraf, unit neurovaskular, dan mikrobiota usus (Wei et al., 2022)

Retinopati Diabetik berkembang dari kondisi pembuluh darah retina normal dengan sawar darah-retina (blood-retinal barrier/BRB) yang terdiri dari sel endotel dengan tight junction dan perisit menuju tahap awal yang ditandai dengan hilangnya perisit, disfungsi endotel, kerusakan tight junction, serta penebalan membran basal akibat hiperglikemia kronis dan inflamasi. Perubahan ini menyebabkan kebocoran pembuluh darah dan edema retina. Pada tahap lanjut, terjadi hipoksia jaringan retina yang memicu ekspresi VEGF (vascular endothelial growth factor), menyebabkan neovaskularisasi pembuluh darah baru yang rapuh dan rentan pecah, sehingga meningkatkan risiko perdarahan vitreus dan ablasi retina. Progresi ini diperburuk oleh stres oksidatif, akumulasi AGE (advanced glycation end-products), serta aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B dan sitokin proinflamasi. (Liu et al., 2020)



Gambar 10. Diagram perkembangan Retinopati Diabetik (Sadat et al., 2021)

Durasi diabetes menjadi faktor risiko utama; hampir seluruh pasien Tipe 1 dan 60% Tipe 2 mengalami RD dalam 20 tahun (Danek et al., 2021). Kontrol glikemik dan tekanan darah sangat memengaruhi progresi RD, dengan tekanan sistolik sebagai prediktor utama (Halim et al., 2022). Deteksi dini RD penting karena sering asimtomatik pada tahap awal. Teknologi seperti teleoftalmologi, fundus kamera berbasis ponsel, dan kecerdasan buatan mendukung skrining, sementara OCT dan OCTA memungkinkan pencitraan struktur dan mikrosirkulasi retina secara mendalam (Kapa et al., 2024; Purnama, 2023). Pemeriksaan tambahan seperti FFA digunakan untuk mengevaluasi kebocoran retina dan iskemia. Biomarker dalam humor vitreus, akuos, serum, dan plasma—termasuk VEGF, IL-6, TNF- α , dan VCAM—mencerminkan status inflamasi dan angiogenik retina (Ferrara et al., 2023; Harley et al., 2024). Profil metabolik dan RNA non-koding seperti miRNA juga berpotensi sebagai biomarker diagnosis dan terapi individual berbasis pendekatan multi-omik (Ferrara et al., 2023; Xie and Xiao, 2022).



Gambar 11. Biomarker terlarut pada diabetik retinopati (Ferrara et al., 2023)

Berbagai biomarker dalam serum dan plasma telah dikaitkan dengan perkembangan komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes, termasuk Retinopati Diabetik. Sejumlah mediator inflamasi, seperti VCAM, ICAM, E-selectin, dan IL-6, menunjukkan korelasi dengan progresi penyakit, sementara kadar TNF- α serta reseptor TNFR-1 dan TNFR-2 yang meningkat dalam serum pasien dengan Retinopati Diabetik berperan dalam patogenesis lebih lanjut. Selain itu, rasio apolipoprotein B terhadap apolipoprotein A (APO-B/APO-A) yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko edema makula diabetik (DME) (Ferrara et al., 2023).

Sebagaimana dirangkum dalam Tabel 1, berbagai biomarker telah diidentifikasi dalam patologi Retinopati Diabetik, mencakup mediator inflamasi, faktor pertumbuhan yang terlibat dalam angiogenesis, serta indikator aterosklerosis dan multi-omik. Biomarker inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan MCP-1 ditemukan dalam serum, vitreus, dan aqueous humor, sementara faktor pertumbuhan seperti VEGF-A, VEGF-B, dan PIGF berperan dalam angiogenesis. Selain itu, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa RNA non-koding, seperti miRNA, dapat menjadi indikator potensial untuk deteksi dini dan pemantauan progresi penyakit. Dengan semakin berkembangnya pemahaman tentang biomarker dalam Retinopati Diabetik, penggunaan profil biomarker yang lebih komprehensif, sebagaimana dijelaskan dalam Tabel 1, dapat berkontribusi pada pengembangan strategi diagnostik yang lebih akurat serta pendekatan terapi yang lebih personal bagi pasien dengan Retinopati Diabetik (Xie and Xiao, 2022).

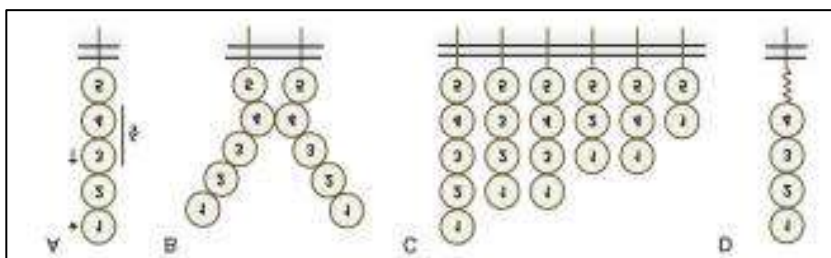
Tabel 1. Biomarker pada diabetik retinopati (Xie and Xiao, 2022).

Peran	Profil	Biomarker	Lokasi
Inflamasi	Sitokin	IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, MCP-1, TNF- α , IFN- γ	Serum, vitreus, aqueous
	Molekul adhesi	ICAM-1, VCAM-1	Serum, vitreus, aqueous
	Penanda sel imun	F4/80 mRNA, NF- κ B, MIP-1 α	Serum, vitreus, aqueous
		PTX3, RBP3	Serum, vitreus, aqueous
Angiogenesis	Faktor pertumbuhan	VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PIGF, FGF23	Serum, vitreus, aqueous
Ekstraseluler vesikel	Angiopietin	ANGPTL3	Serum, vitreus, aqueous
	Protein	TNFAIP3, RANTES, CCR5	Plasma
	Lipid	TG, LDL-C, sdLDL-C, apo	Plasma
Parameter terkait aterosklerosis	Indeks aterogenik	(TC-(HDL-C))/HDL-C	Serum
	Indeks plasma aterogenik	(LDL-C/HDL-C)	Serum
Multi-omik	Metabolit	12-hiRDoksieikosatetraenoic acid, 2-piperidone	Serum
	Protein	lipophilin A, lactoferrin, lysozyme C, lipocalin 1, mammaglobin B	Air mata
	microRNA	miR-9-3p, miR-431-5p, miR-200b-3p, miR-365-3p, miR-199a-3p, miR-146a-5p, miR-21, miR-34a, miR-145, miR-92a, miR-375	Serum, vitreus, aqueous

1.6.4. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)

ICAM-1 adalah glikoprotein permukaan sel yang diekspresikan secara basal pada sel imun, endotel, dan epitel, dengan peningkatan signifikan saat inflamasi. Molekul ini berperan penting dalam transmigrasi leukosit melalui interaksi dengan integrin seperti LFA-1 dan Mac-1 (Bui et al., 2020)(Ramos et al., 2014). Struktur dan fungsi ICAM-1 sangat dipengaruhi oleh variasi isoformnya, yang terdiri dari lima domain imunoglobulin (Ig), satu domain transmembran, dan satu domain intraseluler. Domain pertama ICAM-1 berperan dalam pengikatan LFA-1 dan ligan lainnya, sedangkan domain ketiga memiliki situs pengikatan untuk Mac-1. Selain itu, domain ketiga dan keempat mengandung situs pengikatan untuk p150,95, yang berkontribusi pada adhesi dan transmisi sinyal antar sel (Ramos et al., 2014).

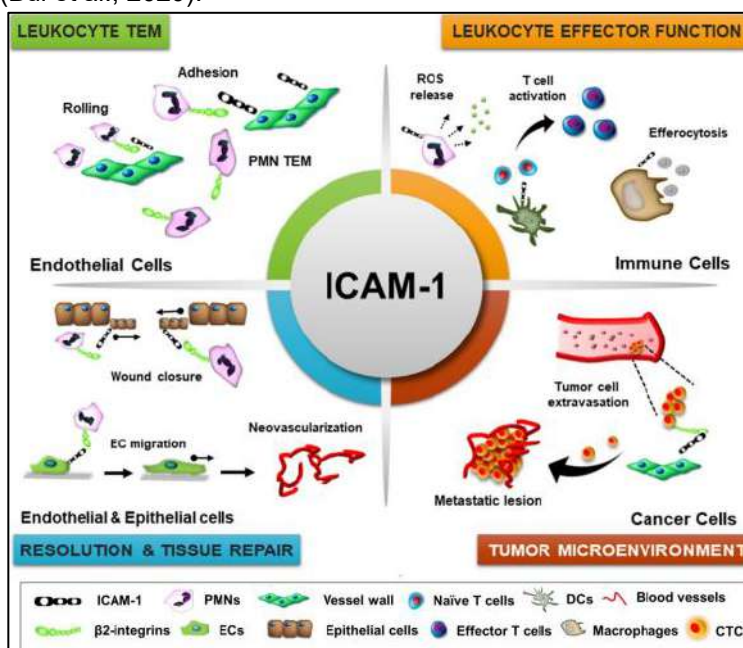
Isoform ICAM-1 yang memiliki panjang penuh dapat mengalami dimerisasi melalui interaksi pada domain Ig keempat, yang selanjutnya meningkatkan stabilitas dan afinitasnya terhadap ligan. Proses pemrosesan alternatif menghasilkan enam isoform ICAM-1 yang diekspresikan pada sel endotel dan jenis sel lainnya. Salah satu bentuk pemrosesan ini, seperti pemotongan pada ekson 6, menyebabkan pemendekan domain Ig kelima, yang sering terjadi dalam kondisi inflamasi (Bui et al., 2020). Selain perbedaan struktural akibat pemrosesan alternatif, glikosilasi juga berperan penting dalam fungsi ICAM-1. Modifikasi ini tidak hanya memengaruhi stabilitas reseptor di permukaan sel, tetapi juga menentukan efisiensi adhesi dan pergerakan leukosit. Misalnya, bentuk mannos-tinggi dari ICAM-1 lebih efektif dalam mengatur pergerakan monosit, sedangkan bentuk kompleks N-glikan berperan dalam mengatur permeabilitas vaskular (Bui et al., 2020). Dengan demikian, sebagaimana diilustrasikan dalam Gambar 12, variasi struktural ICAM-1 sangat menentukan interaksinya dengan ligan serta perannya dalam respons imun dan proses inflamasi.



Gambar 12. Representasi skematis dari isoform ICAM-1 (Ramos et al., 2014).

ICAM-1 dikenal karena perannya dalam mengatur pergerakan leukosit dan migrasi transendotelial (TEM). Peran ICAM-1 dalam interaksi leukosit-EC telah dipelajari dengan baik dan diringkas dengan elegan dalam beberapa tinjauan terbaru dan tidak akan dibahas secara detail. Namun, penting untuk dicatat bahwa selain perannya yang sudah stabil dalam memediasi adhesi kuat leukosit ke EC, ICAM-1 juga telah terbukti memediasi pergerakan bergulir lambat PMN dan merayap luminal. Menariknya, pada venula pasca-kapiler, ekspresi ICAM-1 meningkat dengan stimulus inflamasi, dan daerah dengan ekspresi ICAM-1 tinggi dan rendah di

sepanjang dinding pembuluh darah diamati. Tidak mengherankan, interaksi leukosit di daerah-daerah ini meningkat atau menurun sesuai dengan tingkat ekspresi ICAM-1. Selain itu, pola ekspresi ICAM-1 bervariasi di antara masing-masing EC dan juga terbukti secara aktif didistribusikan ulang dan berkumpul di sekitar leukosit yang bermigrasi. Peningkatan ICAM-1 pada persimpangan tricellular EC juga dicatat, menandai daerah-daerah ini sebagai lokasi preferensial atau "portal" masuk untuk PMN TEM. Sebagaimana ditunjukkan dalam Gambar 13, ICAM-1 berperan dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk interaksi leukosit dengan sel endotel dan transendothelial migration (TEM), yang memungkinkan leukosit bermigrasi melintasi dinding pembuluh darah saat terjadi inflamasi. Selain itu, ICAM-1 juga berkontribusi dalam regulasi fungsi efektor leukosit, seperti pelepasan reactive oxygen species (ROS) oleh neutrofil (PMN), aktivasi dan pematangan sel T oleh sel dendritik, serta peran dalam fagositosis dan polarisasi makrofag selama resolusi inflamasi (Bui et al., 2020).



Gambar 13. Peran ICAM-1 dalam homeostasis jaringan dan berbagai kondisi patologis (Bui et al., 2020).

1.6.5. Kaitan ICAM-1 dengan Retinopati Diabetik

ICAM-1, bersama VCAM-1 dan E-selectin, memainkan peran penting dalam leukostasis, angiogenesis, dan disfungsi endotel yang menjadi dasar patofisiologi Retinopati Diabetik (RD), terutama tahap proliferasi (PDR) (Simó-Servat et al., 2016). ICAM-1 yang meningkat memfasilitasi migrasi leukosit dan berkontribusi pada gangguan sawar darah-retina. Meskipun hasil studi bervariasi, meta-analisis Yao et al. (2019) mengonfirmasi peningkatan kadar ICAM-1 pada pasien RD, baik diabetes tipe 1 maupun 2, meski perbedaan antar studi pada tipe 1 tidak signifikan. VEGF juga

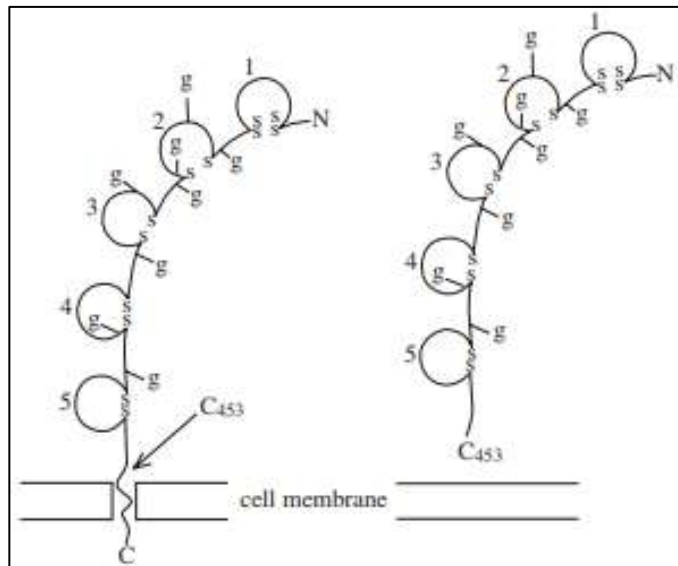
meningkatkan ekspresi ICAM-1, memperkuat inflamasi retina. Beberapa studi mengaitkan kadar ICAM-1 dengan tingkat keparahan RD, meskipun hasilnya belum konsisten. Selain itu, molekul adhesi lain seperti VCAM-1 dan E-selectin dikaitkan dengan komplikasi vaskular lain seperti nefropati diabetik dan CVD, dengan E-selectin menunjukkan asosiasi yang lebih kuat terhadap progresi RD dibanding VCAM-1, meski tidak semua studi mendukung temuan ini (Yao et al., 2019)(Ekelund et al., 2024)(Simó-Servat et al., 2016).

1.6.6. sICAM-1

sICAM-1 merupakan bentuk terlarut ICAM-1 yang mempertahankan lima domain Ig ekstraseluler dan dapat terbentuk secara konstitutif maupun terinduksi (Witkowska and Borawska, 2004). Molekul ini mengalami glikosilasi dan dapat membentuk dimer/oligomer dengan afinitas tinggi terhadap LFA-1, sehingga tetap aktif dalam adhesi leukosit, pelepasan sitokin, angiogenesis, dan perbaikan jaringan (Decker et al., 2020; Witkowska and Borawska, 2004). Pada kadar rendah, sICAM-1 mengaktifasi NF κ B dan ERK, sementara kadar tinggi menekan adhesi leukosit dan mendukung respons imun reparatif (Xiao et al., 2024). Peningkatan sICAM-1 ditemukan pada berbagai kondisi inflamasi termasuk RD, dan mencerminkan aktivasi endotel serta peningkatan interaksi leukosit-endotel. Uniknya, kadar sICAM-1 tidak berkorelasi dengan parameter metabolik seperti glukosa atau HbA1c, menunjukkan dominasi faktor inflamasi dalam regulasinya (Bui et al., 2020) (Ghonaim and El-Edel, 2015).

Secara struktural, sICAM-1 berbentuk batang yang sedikit melengkung dengan panjang sekitar 18,7 nm dan lebar 2–3 nm. Lengkungan khas terjadi antara domain ketiga dan keempat. Molekul ini terdiri dari 453 asam amino yang sebagian besar bersifat hiRDofobik, dengan sekitar 90 asam amino dalam setiap domain (Decker et al., 2020). Berat molekul sICAM-1 monomerik sekitar 90 kDa, hampir sama dengan ICAM-1 membran, karena domain transmembran dan domain sitoplasmanya hanya terdiri dari masing-masing 24 dan 28 residu (Witkowska and Borawska, 2004).

Sebagaimana ditunjukkan dalam Gambar 14, sICAM-1 mengalami glikosilasi secara berbeda tergantung pada asal lini selnya, sehingga berat molekulnya dapat bervariasi. Molekul ini juga dapat membentuk kompleks yang terdiri dari dua atau lebih monomer, dengan bentuk kompleks melebihi 500 kDa telah terdeteksi. Sebagai bentuk yang terlarut, sICAM-1 tetap memiliki afinitas terhadap leukosit LFA-1, tergantung pada bentuk molekulnya. Monomer sICAM-1 yang terdiri dari semua domain ekstraseluler serta bentuk terpotong yang hanya memiliki domain 1 dan 2 menunjukkan afinitas rendah terhadap LFA-1. Sebaliknya, dimerisasi sICAM-1 yang terimobilisasi meningkatkan afinitas terhadap LFA-1 sebesar 1,5–3 kali lipat dibandingkan dengan monomer (Witkowska and Borawska, 2004).



Gambar 14. Struktur sICAM-1 (Witkowska and Borawska, 2004).

1.6.7. High Density Lipoprotein (HDL)

HDL adalah lipoprotein kecil dan padat yang berperan dalam reverse cholesterol transport serta memiliki efek antiaterogenik dan antiinflamasi, terutama dengan mengurangi kolesterol dalam sel busa dan menekan inflamasi plak (Bailey and Mohiuddin, 2022)(Li et al., 2025). HDL terdiri dari lipid polar dan apolipoprotein seperti ApoA-I dan ApoA-II, serta memiliki bentuk kuasi-sferis atau diskoid (Kontush et al., 2015). Fungsi utama HDL adalah mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati, berperan dalam biodistribusi lipid. HDL dikenal memiliki sifat antiaterogenik dan antiinflamasi, karena kemampuannya mengambil dan mengembalikan kolesterol yang tersimpan dalam sel busa pada plak aterosklerotik ke hati. Proses ini membantu mengurangi ukuran plak serta peradangan yang menyertainya (Bailey and Mohiuddin, 2022).

Pada 1970-an, sekuens dari protein utama HDL, yaitu apolipoprotein A-I dan apolipoprotein A-II, mulai diidentifikasi. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa unit struktural berulang pada protein ini membentuk heliks alfa amfipatik, dengan sisi hidrofobik yang berinteraksi dengan lipid dan sisi polar yang berinteraksi dengan air. Struktur ini memungkinkan protein HDL bertindak seperti deterjen dalam melarutkan lipid dan membentuk partikel lipoprotein yang stabil. Pada periode yang sama, penelitian tentang rekombinasi HDL mulai dikembangkan dengan menggabungkan apolipoprotein murni dengan lipid menggunakan kontrol deterjen. Teknik ini menghasilkan bentuk rekombinan HDL yang lebih sederhana dan homogen, sehingga banyak digunakan dalam studi struktur HDL. Studi mikroskop elektron juga menunjukkan bahwa partikel HDL memiliki bentuk diskoid, yang kemudian dikenal sebagai reconstituted HDL (rHDL) discs. Homogenitas dan

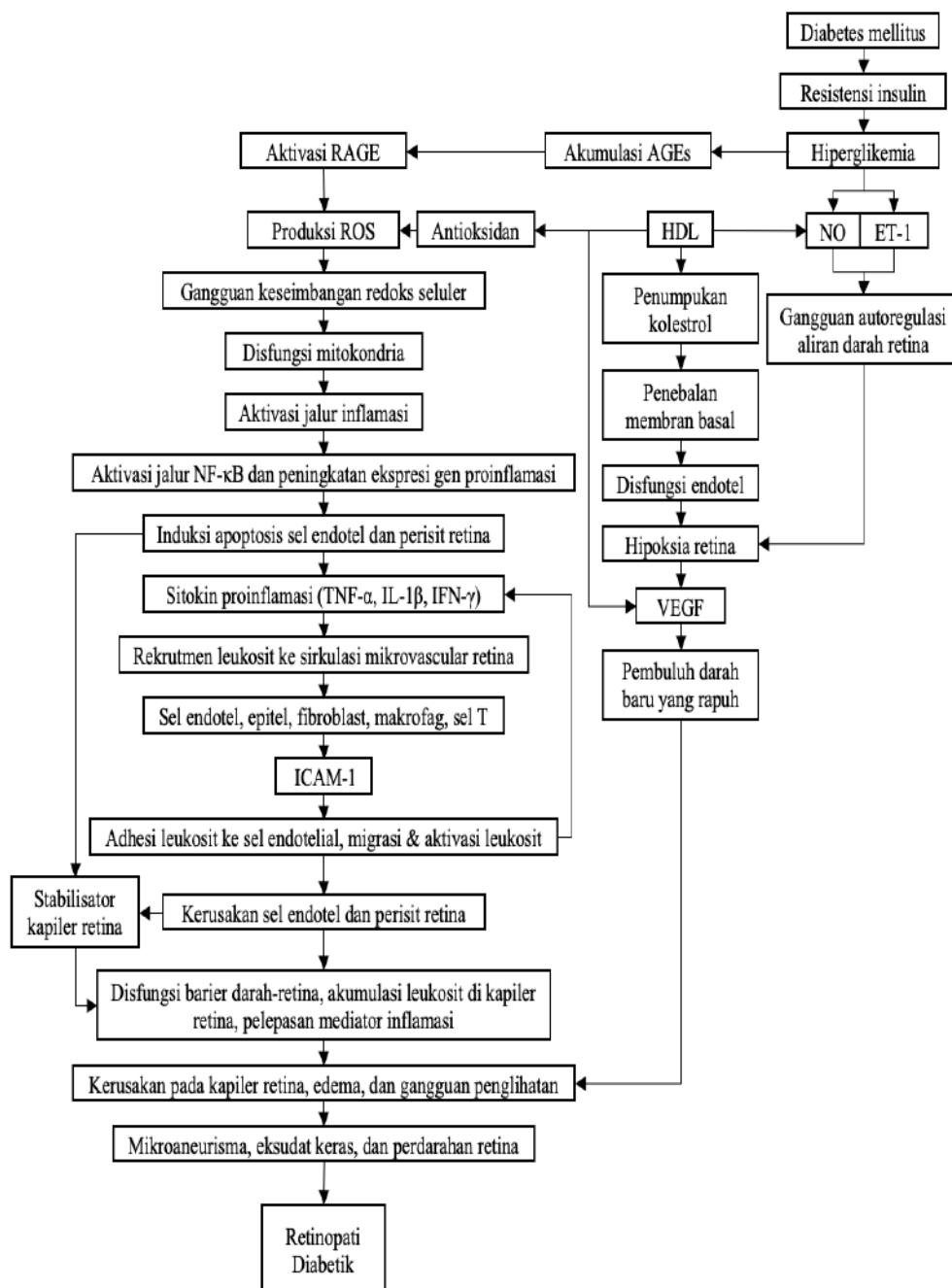
kesederhanaan komposisinya menjadikan rHDL sebagai model utama dalam penelitian struktur HDL (Kontush et al., 2015).

Peran protektif HDL terhadap system vascular terutama melalui kemampuannya mempertahankan homeostasis endotel, menekan stress oksidatif dan meredam respons inflamasi yang memicu aktivasi endotel. Kondisi proinflamasi dan prooksidatif memicu aktivasi jalur transkripsi seperti NF- κ B, meningkatkan produksi sitokin proinflamasi serta meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotel termasuk ICAM-1. Peningkatan ICAM-1 berkontribusi pada adhesi leukosit ke permukaan endotel dan memperkuat proses inflamasi vascular sehingga menjadi salah satu indikator utama aktivasi endotel pada berbagai kondisi metabolik termasuk diabetes (Theofilis et al., 2021).

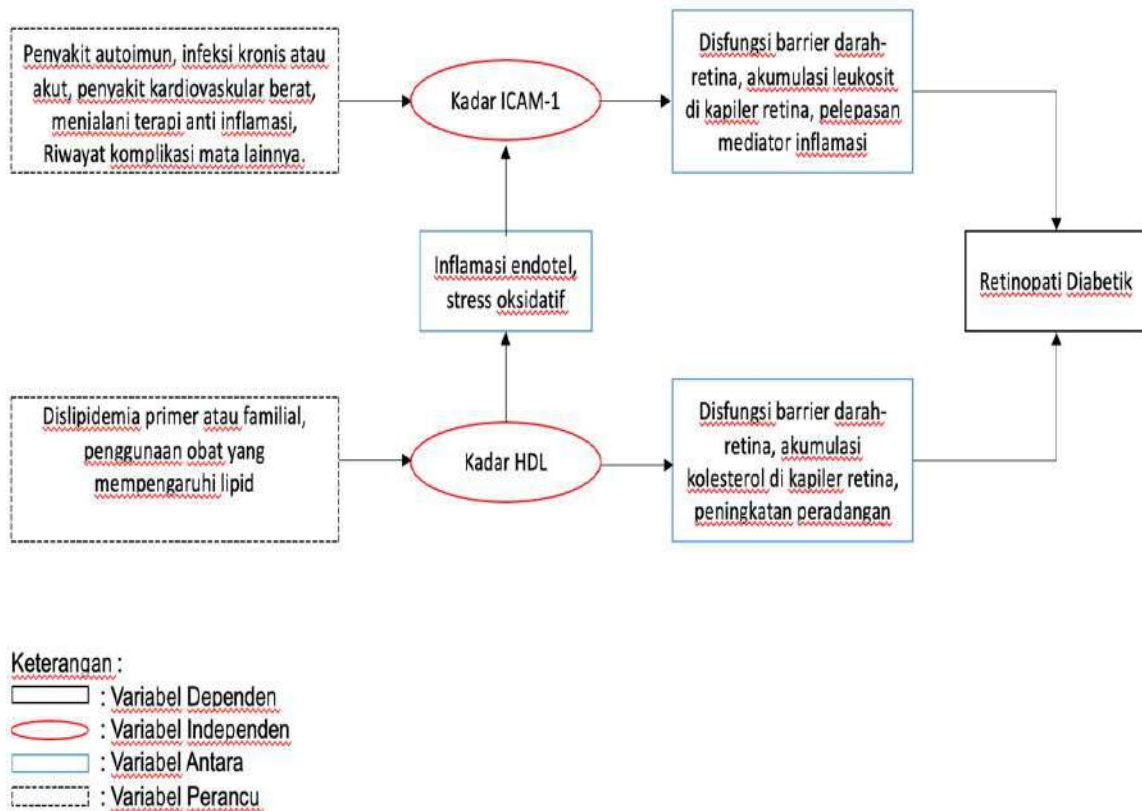
High-Density Lipoprotein (HDL) memiliki peran penting dalam sistem kardiovaskular dan regulasi inflamasi. HDL dikenal memiliki sifat anti-aterogenik dengan mekanisme utama melalui *reverse cholesterol transport*, di mana kelebihan kolesterol dari jaringan perifer dikembalikan ke hati untuk diekskresikan. Selain itu, HDL memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berkontribusi dalam perlindungan terhadap berbagai penyakit vaskular (Li et al., 2025). Pada keadaan diabetes, HDL dapat mengalami penurunan fungsi protektif nya karena terjadi penurunan fungsi antioksidan dan antiinflamasi yang disebabkan karena partikel HDL terpapar lingkungan hiperglikemia dan inflamasi kronik yang mendorong modifikasi struktural dan komposisi HDL. Perubahan ini mencakup glikasi dan oksidasi komponen HDL, perubahan muatan lipid dan protein serta penurunan aktivitas protein antioksidan yang terkait HDL. Akibatnya, HDL tidak lagi efektif menetralkan stress oksidatif dan menekan respons inflamasi endotel, sehingga HDL Dapat menjadi disfungsional atau kehilangan kapasitas yang biasanya menekan ekspresi mediator inflamasi dan molekul ahesi. (Denimal., 2023). Dalam studi yang dilakukan oleh Harini et al., menunjukkan bahwa kadar HDL yang abnormal berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit vaskular dan inflamasi, termasuk Retinopati Diabetik. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, kadar HDL yang rendah atau tidak normal dikaitkan dengan kemungkinan 4,83 kali lebih tinggi untuk mengalami Retinopati Diabetik dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar HDL normal. Selain perannya dalam transport kolesterol, HDL juga memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat aktivasi sel endotel dan mengurangi ekspresi molekul adhesi yang memicu inflamasi vaskular. HDL berperan dalam modulasi respons imun dengan mengurangi infiltrasi leukosit ke dalam dinding pembuluh darah, sehingga dapat mencegah progresivitas penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular pada diabetes (Harini et al., 2022). Kadar HDL yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko RD, pasien diabetes tipe 2 dengan HDL rendah memiliki risiko 4,83 kali lebih tinggi mengalami RD (Harini et al., 2022). HDL menurunkan ekspresi molekul adhesi dan menghambat aktivasi endotel, sehingga mengurangi infiltrasi leukosit dan progresi mikrovaskulopati. Rasio HDL-C terhadap ApoA juga merupakan indikator penting; Zhang et al. (2023) menunjukkan bahwa rasio HDL-C/ApoA yang tinggi secara non-linear meningkatkan risiko RD, terutama pada pasien usia ≥ 60 tahun (OR = 38,05; P < 0,001) menunjukkan bahwa rasio HDL-

C/ApoA dapat menjadi indikator penting dalam perkembangan Retinopati Diabetik, terutama pada kelompok usia lanjut (Zhang et al., 2023).

1.7. Kerangka Teori



Gambar 15. Kerangka teori



Gambar 16. Kerangka konsep

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Data diperoleh melalui pengukuran kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dalam serum dan HDL serum pasien dengan berbagai kategori diabetes melitus dengan Retinopati Diabetik, diabetes melitus tanpa Retinopati Diabetik serta pasien Non-Diabetes Melitus (Non-DM) yang menjalani perawatan di RSP Universitas Hasanuddin Makassar:

Kelompok penelitian terdiri dari:

1. Non-DM: Pasien tanpa riwayat diabetes melitus dan tanpa tanda Retinopati Diabetik.
2. DM tanpa Retinopati: Pasien dengan diagnosis diabetes melitus tetapi tidak menunjukkan tanda Retinopati Diabetik pada funduskopi.
3. *Retinopati Diabetik* (RD): Pasien diabetes dengan *Non Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) maupun *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR) berdasarkan pemeriksaan funduskopi.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan rasio kadar ICAM-1 dan HDL serum antar kelompok guna mengevaluasi potensinya sebagai indikator inflamasi dalam perkembangan Retinopati Diabetik.

2.2. Tempat Dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Laboratorium serta Instalasi Rawat Inap dan Rawat Jalan RSP Universitas Hasanuddin Makassar untuk pengambilan sampel dan pengumpulan data pada penderita RD, DM Tanpa Retinopati dan Non DM. Pemeriksaan kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) akan dilaksanakan di Instalasi laboratorium biologi molekular *Hasanuddin University Medical-Research Center* (HUM-RC) dan pemeriksaan kadar HDL serum akan dilaksanakan di Instalasi laboratorium patologi klinik RSP Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian ini dimulai pada bulan Mei – Agustus 2025.

2.3. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini mencakup seluruh pasien diabetes melitus dan non-diabetes yang menjalani perawatan rawat inap atau rawat jalan di RSP Universitas Hasanuddin selama periode penelitian.

Kriteria populasi penelitian meliputi:

- Pasien Non-DM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
- Pasien DM tanpa retinopati, NPDR, dan PDR yang telah didiagnosis oleh dokter spesialis mata.

2.4. Perkiraan Besaran Sampel

Besar sampel diperkirakan berdasarkan rumus:

$$n_1 = n_2 = n_3 = \left[\frac{Z \frac{\alpha}{2} + Z\beta \sqrt{PQ}}{\left(P - \frac{1}{2}\right)} \right]^2$$

Keterangan:

n_1, n_2, n_3 : Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan untuk masing – masing kelompok
 $Z_{\alpha/2}$: Z-score untuk tingkat kepercayaan (misalnya, 1,96 untuk 95% kepercayaan)

$Z\beta$: Z-score untuk kekuatan uji ($1-\beta$), misalnya 0,84 untuk 80% kekuatan uji

P : Proporsi kejadian dalam populasi

Q : $1 - P$

$(P - 1/2)$: Selisih proporsi yang diharapkan untuk dibandingkan

Perhitungan:

$$n_1 = n_2 = n_3 = \left[\frac{\frac{1960}{2} + 0,843 \sqrt{\frac{3}{4} \times \frac{1}{4}}}{\left(\frac{3}{4} - \frac{1}{2}\right)} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = n_3 = 30$$

Besaran sampel yang diharapkan adalah minimal 30 pasien untuk masing-masing kelompok penelitian.

2.5. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

2.5.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien diabetes melitus dengan Retinopati Diabetik (RD) yang didiagnosis *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) atau *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR) berdasarkan hasil pemeriksaan yang telah dilakukan di Poli Mata Rumah Sakit Universitas Hasanuddin.
2. Pasien diabetes melitus tanpa Retinopati Diabetik yang telah didiagnosis diabetes tetapi tidak menunjukkan tanda-tanda Retinopati Diabetik.
3. Individu non-diabetes melitus, yang tidak memiliki riwayat penyakit diabetes melitus berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu/puasa dalam rentang normal.
4. Pasien berusia 30-70 tahun, untuk memastikan populasi penelitian berada dalam rentang usia yang berisiko mengalami komplikasi diabetes dan Retinopati Diabetik.
5. Pasien yang bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian dan telah menandatangani *informed consent* setelah mendapatkan penjelasan terkait tujuan dan prosedur penelitian.

2.5.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan penyakit sistemik lain yang dapat mempengaruhi kadar ICAM-1, seperti:
 1. Penyakit autoimun (misalnya lupus eritematosus sistemik, rheumatoid arthritis) yang dapat menyebabkan peningkatan ICAM-1 secara independen dan mengganggu hasil penelitian.
 2. Infeksi kronis atau akut, seperti tuberkulosis atau hepatitis, karena pasien dengan kondisi ini umumnya sudah mendapatkan terapi tertentu (misalnya kortikosteroid seperti metilprednisolon) yang dapat mempengaruhi kadar ICAM-1.
 3. Penyakit kardiovaskular berat, seperti gagal jantung kongestif atau penyakit arteri koroner lanjut, karena kondisi ini juga berhubungan dengan peningkatan ICAM-1.
2. Pasien yang sedang menjalani terapi antiinflamasi atau obat lain yang dapat mempengaruhi kadar ICAM-1 dan HDL dalam 3 bulan terakhir.
3. Pasien non-diabetes melitus dengan hipertensi tidak terkontrol, karena hipertensi dapat mempengaruhi kadar ICAM-1 dan menyebabkan bias dalam analisis rasio ICAM-1/HDL pada subjek Retinopati Diabetik.

2.5.3. Kriteria Drop Out

1. Pasien yang menarik diri dari penelitian setelah mengikuti prosedur pengambilan sampel.
2. Pasien yang mengalami kondisi akut yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan ICAM-1 setelah diikutkan dalam penelitian.
3. Data pasien yang tidak lengkap atau tidak memenuhi kualitas data yang ditetapkan untuk analisis.

2.6. Cara Kerja

2.6.1. Alokasi Subjek

Subjek penelitian akan dialokasikan ke dalam tiga kelompok, yaitu:

1. Kelompok Non-DM: Pasien tanpa riwayat diabetes melitus dan tanpa tanda Retinopati Diabetik.
2. Kelompok DM tanpa Retinopati: Pasien dengan diabetes melitus tetapi tidak menunjukkan tanda-tanda Retinopati Diabetik.
3. Kelompok RD : Pasien dengan diagnosis Non-Proliferative Retinopati Diabetik (NPDR) atau Proliferative Retinopati Diabetik (PDR) berdasarkan pemeriksaan dari poli mata.

2.6.2. Cara Penelitian

1. Peneliti akan melakukan skrining awal untuk mengidentifikasi pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Setelah subjek memberikan informed consent, mereka akan diikutsertakan dalam penelitian dan dialokasikan ke salah satu dari tiga kelompok.

3. Data demografi dan riwayat medis subjek akan dikumpulkan melalui wawancara dan pencatatan rekam medis.
4. Pengambilan sampel darah dilakukan untuk pemeriksaan kadar ICAM-1 dan HDL dalam serum.
5. Kadar ICAM-1 dan HDL diukur dan dianalisis untuk mengetahui perbedaannya antara kedua kelompok.

2.6.3. Prosedur Tes Laboratorium

1. Persiapan Pasien: Pasien berpuasa selama 8-12 jam sebelum pengambilan sampel darah untuk memastikan hasil kadar HDL yang akurat.
2. Pengambilan Sampel Darah: Sampel darah vena akan diambil dari setiap subjek dalam keadaan puasa. Sekitar 5 mL darah akan dikumpulkan dalam tabung plain tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan kadar ICAM-1 dan HDL serum.
3. Pengolahan Sampel: Sampel darah akan disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk memisahkan serum untuk ICAM-1 dan HDL dari komponen seluler. Serum yang diperoleh untuk pemeriksaan ICAM-1 dan HDL akan disimpan pada suhu 2-8°C jika diperiksa dalam waktu 24 jam, atau $\leq -20^{\circ}\text{C}$ jika disimpan lebih lama.
4. Pemeriksaan Kadar ICAM-1: Kadar ICAM-1 dalam serum akan diukur menggunakan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) sesuai dengan prosedur standar yang direkomendasikan oleh kit ELISA yang digunakan. Pada penelitian ini reagen elisa digunakan yaitu dari Perusahaan Biolegend, Amerika Serikat.
5. Pemeriksaan Kadar HDL Serum: Kadar HDL serum akan diperiksa menggunakan metode enzimatik kolorimetri berbasis reaksi kolesterol oxidase-peroxidase (CHOD-POD).

Tabel 2. Alat dan bahan penelitian

Alat	Jumlah	Penyimpanan
<i>Coated Microwell Strips</i>	1 each	2-8°C
<i>sICAM-1 Standard</i>	2 x 0.5ml	2-8°C
<i>Wash Buffer</i>	20X 1 x 50ml	2-8°C
<i>HRP-Conjugate</i>	1 x 0.07ml	2-8°C
<i>Sample Diluent</i>	1 x 12ml	2-8°C
<i>Plate Covers</i>	2 each	2-8°C
<i>Stop Solution</i>	1 x 15ml	2-8°C
<i>Assay Buffer 20X</i>	1 x 5ml	2-8°C
<i>Substrate Solution</i>	1 x 15ml	2-8°C
<i>Control Low (dissolve in 150μl)</i>	1 each	$\leq -20^{\circ}\text{C}$
<i>Control High (dissolve in 150μl)</i>	1 each	$\leq -20^{\circ}\text{C}$
<i>Cholesterol Standard</i>	1 vial	2-8°C
<i>Cholesterol Reagent (CHOD-POD)</i>	1 x 100ml	2-8°C
<i>HDL Precipitant</i>	1 x 50ml	2-8°C
Pipet mikropipet (10-100 μ L)	1 set	Suhu ruangan
Cuvette spektrofotometri	Sesuai kebutuhan	Suhu ruangan
Spektrofotometer 500 nm	1 unit	Suhu ruangan

6. Prinsip Tes: ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sICAM-1 manusia berbasis sandwich fase padat dirancang untuk mengukur jumlah target yang terikat antara pasangan antibodi yang cocok. Antibodi spesifik terhadap target telah dilapisi sebelumnya pada sumur-sumur dari mikrotiter yang disediakan. Sampel atau kontrol kemudian ditambahkan ke dalam sumur-sumur ini dan mengikat antibodi yang terimobilisasi (penangkap). Sandwich terbentuk melalui pengikatan antibodi kedua (detektor) pada target di epitop yang berbeda dari antibodi penangkap. Sebuah antibodi yang terkonjugasi dengan enzim kemudian mengikat sandwich yang terbentuk. Setelah langkah inkubasi dan pencucian untuk membersihkan mikrotiter dari zat-zat yang tidak terikat, larutan substrat ditambahkan yang bereaksi dengan kompleks enzim-antibodi-target untuk menghasilkan sinyal yang dapat diukur. Intensitas sinyal ini berbanding lurus dengan konsentrasi target yang ada dalam spesimen asli.
- I. Cara Kerja:
 - a. Tambahkan 100 μ L capture antibody ke setiap well. Inkubasi semalam pada suhu 4°C
 - b. Cuci well 4 kali dengan wash buffer untuk menghilangkan antibody yang tidak menempel
 - c. Tambahkan 200 μ L Assay Diluent ke setiap well. Inkubasi 1 jam pada suhu ruang.
 - d. Tambahkan 100 μ L sampel atau standar ICAM-1 ke setiap well. Inkubasi 1 jam pada suhu ruang dengan pengocokan (shaking).
 - e. Cuci kembali 4 kali untuk menghilangkan sisa sampel yang tidak terikat
 - f. Tambahkan 100 μ L Deteksi Antibodi ke setiap well. Inkubasi selama 1 jam di suhu ruang dengan pengocokan (shaking)
 - g. Cuci kembali 4 kali untuk menghilangkan sisa sampel yang tidak terikat
 - h. Tambahkan 100 μ L Aviding-HRP ke setiap well. Inkubasi selama 30 menit di suhu ruang dengan pengocokan (shaking)
 - i. Cuci kembali 5 kali untuk menghilangkan sisa sampel yang tidak terikat
 - j. Tambahkan 100 μ L Substrate Solution (TMB) ke setiap well. Inkubasi selama 25 menit di suhu ruang dengan keadaan gelap
 - k. Tambahkan 100 μ L Stop solution ke setiap well
 - l. Baca absorbansi pada panjang gelombang 450 nm.
- II. Rata – rata kadar ICAM-1 dalam serum normal 200 – 300 ng/mL. Batas deteksi sensitivitasnya 0.07 ng/mL.
- III. Pengumpulan dan Analisis Data: Hasil pemeriksaan ICAM-1 akan dicatat dan dianalisis secara statistik untuk mengidentifikasi perbedaan antara kedua kelompok.
7. Prinsip Tes Kolorimetri untuk HDL Serum yaitu mengukur HDL secara langsung tanpa harus dipisahkan dulu dengan sentrifugasi atau presipitasi.

Metode ini disebut *homogeneous enzymatic colorimetric assay* dengan *accelerator selective detergent*.

- I. Tahap Pertama (Reagen 1)
 - a. Reagen 1 mengandung kolesterol oksidase (CO), peroksidase, dan zat pewarna DSBmT (N,N-bis(4sulfobutyl)-m-toluidine-disodium).
 - b. Kolesterol yang ada di lipoprotein selain HDL (yaitu LDL, VLDL, dan kilomikron) akan dioksidasi oleh enzim ini.
 - c. Produk peroksida (H_2O_2) yang terbentuk langsung dihilangkan melalui reaksi dengan DSBmT + peroksidase, sehingga tidak menghasilkan warna.
 - II. Tahap Kedua (Reagen 2)
 - a. Reagen 2 mengandung HDL selective detergent yang bisa melarutkan partikel HDL, kolesterol esterase (CE), kolesterol oksidase (CO), dan zat pewarna (4-AAP).
 - b. Begitu HDL larut, kolesterol di dalamnya dilepaskan dan dipecah oleh enzim CE → menghasilkan kolesterol bebas.
 - c. Kolesterol ini kemudian dioksidasi oleh CO menjadi Δ^4 -cholestenone + H_2O_2 .
 - d. H_2O_2 yang terbentuk bereaksi dengan 4-AAP + DSBmT + peroksidase menghasilkan warna.
 - e. Alat akan mengukur intensitas warna dengan fotometri (colorimetri).
 - III. Nilai Rujukan: HDL Serum Pria: ≥ 40 mg/dL, Wanita: ≥ 50 mg/dL
 - IV. Pengumpulan dan Analisis Data: Data kadar HDL serum dari masing-masing kelompok akan dicatat dan dianalisis secara statistik.
8. Analisis korelasi dan regresi akan digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara kadar ICAM-1, HDL serum, dan Retinopati Diabetik pada pasien diabetes melitus.

2.7. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif

1. Retinopati Diabetik (RD)

Diagnosis RD ditegakkan oleh dokter spesialis mata berdasarkan pemeriksaan funduskopi dengan dilatasi. Kriteria NPDR mencakup:

- Mikroaneurisma
- Perdarahan intraretinal (*dot-blot* atau *flame-shaped*)
- Eksudat keras
- *Cotton wool spots*
- *Intraretinal microvascular abnormalities* (IRMA) tanpa neovaskularisasi retina

Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) jika ada pembentukan pembuluh darah baru / Neovaskularisasi.

2. Diabetes Melitus tanpa Retinopati (DM tanpa Retinopati)
Subjek yang di diagnosis Diabetes Mellitus yang tidak menunjukkan tanda – tanda Retinopati Diabetik yang dibuktikan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL dan HbA1c >5.7 %.
3. Non-Diabetes Melitus (Non-DM)
Subjek yang tidak memiliki riwayat atau diagnosis diabetes mellitus dan tidak menunjukkan gejala atau tanda-tanda retinopati diabetik yang dibuktikan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu <200 mg/dL dan HbA1c <5.7 %.
4. Kadar ICAM-1 (ng/mL)
Kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) diukur melalui analisis sampel darah menggunakan teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil dinyatakan dalam ng/mL dan dibandingkan antara kelompok RD, DM tanpa retinopati, dan Non-DM.
5. Kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL, mg/dL)
HDL diukur sebagai bagian dari profil lipid. Digunakan untuk menilai hubungan antara kadar HDL dan inflamasi vaskular, serta sebagai variabel tambahan dalam analisis rasio ICAM-1/HDL.
6. Rasio ICAM-1/HDL
Nilai numerik yang diperoleh dari pembagian kadar ICAM-1 serum (ng/mL) dengan kadar HDL serum (mg/dL) yang diukur pada sampel darah vena subjek penelitian pada waktu yang sama
7. Kadar HbA1c (%)
Menggambarkan kontrol glikemik pasien baik pasien diabetes melitus maupun non DM
8. Lama DM (tahun)
Diukur sejak diagnosis diabetes melitus ditegakkan. Faktor ini dianalisis sebagai prediktor progresi komplikasi mikrovaskular.
9. Riwayat Hipertensi (Ya/Tidak)
 - Didefinisikan berdasarkan diagnosis dokter atau penggunaan obat antihipertensi.
 - Hipertensi dianalisis sebagai faktor yang berpotensi mempengaruhi kadar ICAM-1 dan status inflamasi.
10. Fungsi Ginjal
 - Ureum dan kreatinin serum digunakan untuk menilai fungsi ginjal.
 - Disfungsi ginjal dapat berhubungan dengan perubahan kadar ICAM-1.
11. Status Perokok (Pernah/Aktif/Tidak)
 - Perokok aktif: Mengonsumsi rokok dalam 6 bulan terakhir.
 - Pernah merokok: Memiliki riwayat merokok tetapi sudah berhenti lebih dari 6 bulan.
 - Tidak merokok: Tidak memiliki riwayat merokok.
 - Merokok dianalisis sebagai faktor risiko yang dapat mempengaruhi kadar ICAM-1 dan disfungsi vaskular.

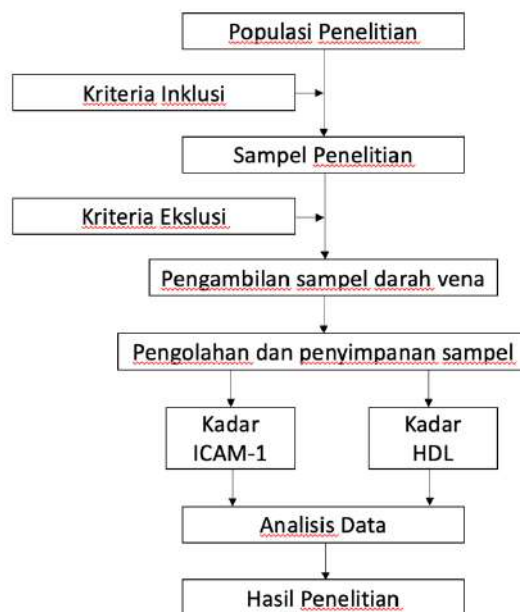
12. Kepatuhan terhadap Terapi DM (Ya/Tidak)

- Ya: Pasien secara rutin mengikuti pengobatan sesuai rekomendasi dokter.
- Tidak: Pasien tidak rutin mengikuti pengobatan atau sering melewatkan dosis.
- Kepatuhan terhadap terapi dianalisis sebagai faktor yang dapat memengaruhi kadar inflamasi sistemik.

13. Indeks Massa Tubuh (IMT, kg/m²) dan Berat Badan (BB, kg)

- IMT dihitung menggunakan rumus: berat badan (kg) / (tinggi badan (m))².
- Digunakan sebagai indikator status gizi dan gaya hidup sehat.

2.8. Alur Penelitian



Gambar 17. Skema alur penelitian

2.9. Analisis Data

Metode analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25. Analisis diawali dengan perhitungan statistik deskriptif dan sebaran frekuensi untuk memberikan gambaran umum mengenai data penelitian. Selanjutnya, dilakukan beberapa uji statistik inferensial: Kolmogorov-Smirnov test digunakan untuk menilai normalitas data, Chi Square test untuk menguji homogenitas sampel, dan Kruskal-Wallis test digunakan untuk menilai perbandingan data numerik yang tidak berdistribusi normal pada ketiga kelompok. Apabila hasil uji

Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan yang signifikan, maka dilanjutkan dengan Least Significant Difference (LSD) test sebagai uji komparatif lanjutan (Post Hoc). Seluruh hasil uji statistik dalam penelitian ini dinyatakan signifikan apabila memiliki nilai $p < 0,05$

2.10. Izin Studi dan Kelayakan Etik

Setiap tindakan dalam penelitian ini dilakukan dengan persetujuan pasien yang dijadikan subjek penelitian, melalui penandatanganan lembar *informed consent*. Penelitian ini juga telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Nomor : 285/UN4.6.4.5.31/PP36/2025 tanggal 7 Mei 2025 dan izin penelitian dari Bidang Pendidikan dan Penelitian Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Nomor: 4431/UN4.24.1.1/PT.01.04/2025 tanggal 22 Mei 2025.