

**HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN KADAR ENDOCAN SERUM PADA SUBJEK
RETINOPATI DIABETIK DAN NON-RETINOPATI DIABETIK**

***CORRELATION OF GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA1C) LEVELS WITH SERUM
ENDOCAN CONCENTRATIONS IN SUBJECT
WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY***

**DIAN MARLIA SAPUTRI
C085222002**



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

**HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN KADAR ENDOCAN SERUM
PADA SUBJEK RETINOPATI DIABETIK DAN NON-RETINOPATI DIABETIK**

***CORRELATION OF GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA1C) LEVELS
WITH SERUM ENDOCAN CONCENTRATIONS IN SUBJECT
WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY***

**DIAN MARLIA SAPUTRI
C085222002**



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

**HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN KADAR ENDOCAN SERUM
PADA SUBJEK RETINOPATI DIABETIK DAN NON-RETINOPATI DIABETIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

DIAN MARLIA SAPUTRI

C085222002

Kepada

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

**HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN KADAR ENDOCAN
SERUM PADA SUBJEK RETINOPATI DIABETIK
DAN NON-RETINOPATI DIABETIK**

**DIAN MARLIA SAPUTRI
C085222002**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 15 Juni 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

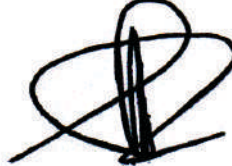
pada
Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar
Mengesahkan

Pembimbing Utama,



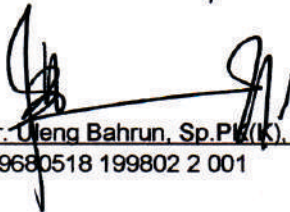
Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K)
NIP : 19690225 199903 2 004

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp.PK(K)
NIP : 19840714 201012 1 008

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik,



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD.K-GH, Sp.GK
NIP 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN KELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, hasil karya akhir berjudul **“HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN KADAR ENDOCAN SERUM PADA SUBJEK RETINOPATI DIABETIK DAN NON-RETINOPATI DIABETIK”** adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Utama, dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) 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, 16 April 2026

A pink 1000 Rupiah Indonesian postage stamp is placed over a handwritten signature. The stamp features a QR code on the left and the text 'METER 1000' in the center. The signature is written in black ink over the stamp.

Dian Marlia Saputri
NIM C085222005

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 tesis yang berjudul “Hubungan Nilai HBA1C dengan Kadar Endocan Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik dan Nonretinopati Diabetik” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih sangat 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 menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Utama, dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Pendamping, serta Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS., Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed., dan Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Tim Penguji yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

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

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK UNHAS, Alm. Prof dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis 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. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajarkan dan memberikan ilmu yang tiada ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), M.HPE., yang memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa memahami dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Prof. dr. Uleg Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, guru kami yang bijaksana, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, sekaligus Dosen Pembimbing Akademik dan pembimbing penyusunan tesis penulis yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluhan kami, mengajar, memberi nasehat dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K), sekaligus pembimbing pendamping penyusunan tesis penulis, yang senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam menyelesaikan tesis dan berbagai kegiatan selama pendidikan.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS periode 2023-2028, almh. dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, dr. Kartika Paramita, Sp.PK(K), M.PHE., guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
11. Direktur RS. Wahidin Sudirohusodo, RSP. Universitas Hasanuddin Makassar, RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, RS-YW Ibnu Sina Makassar, RS. Tajuddin Chalid atas kesempatan yang diberikan kepada penulis selama menjalani masa pendidikan di rumah sakit.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP. Universitas Hasanuddin Makassar, RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, RS-YW Ibnu Sina Makassar, RS.

Tajuddin Chalid beserta seluruh staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

13. Kepala Unit Penelitian FK UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
14. Seluruh sukarelawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman angkatan Retikulosit dan sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya sayangi serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam masa pendidikan spesialis.
16. Seluruh staf administrasi dan tenaga pendukung selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis penulis.
17. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua tercinta, Ibu Marlina dan almarhum ayah Abdul Ghofir, atas doa-doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat, wasilah maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini. Terima kasih kepada anak-anak saya tercinta, Callia Elfreda S.B., dan Hazrena Elvinova A.B., yang selalu bersedia bersabar, memberikan doa, dukungan, dan penyemangat penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Penulis,



Dian Marlia Saputri

ABSTRAK

Dian Marlia Saputri. **HUBUNGAN NILAI HbA1c DENGAN KADAR ENDOCAN SERUM PADA SUBJEK RETINOPATI DIABETIK DAN NON-RETINOPATI DIABETIK**

(dibimbing oleh Tenri Esa dan Liong Boy Kurniawan)

Latar Belakang: Retinopati diabetik (RD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes melitus yang paling sering terjadi dan masih menjadi penyebab utama gangguan penglihatan di seluruh dunia. Hiperglikemia kronis berperan dalam terjadinya disfungsi endotel, inflamasi, dan kerusakan vaskular retina. Endocan, yang juga dikenal sebagai endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1), telah muncul sebagai biomarker potensial untuk aktivasi endotel dan cedera vaskular. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar glycated hemoglobin (HbA1c) dan konsentrasi endocan serum pada subjek dengan dan tanpa retinopati diabetik. **Tujuan:** mengetahui hubungan nilai HbA1c dengan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik dan non-retinopati diabetik. **Metode:** Penelitian analitik dengan desain potong lintang (*cross-sectional*) dilakukan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, pada periode Maret hingga Mei 2026. Sebanyak 66 subjek dengan diabetes melitus tipe 2 diikutsertakan dalam penelitian ini, terdiri atas 33 subjek dengan retinopati diabetik dan 33 subjek tanpa retinopati diabetik. Kadar HbA1c diukur menggunakan *Afinion™ 2 HbA1c Analyzer*, sedangkan konsentrasi endocan serum ditentukan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan uji *Mann–Whitney U*, sedangkan korelasi antara kadar HbA1c dan konsentrasi endocan serum dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*. **Hasil:** Median kadar HbA1c pada kelompok retinopati diabetik adalah 8,2% (QR 7,2 – 9,0%), sedangkan pada kelompok tanpa retinopati diabetik adalah 8,0% (QR 7,0 – 9,8%). Median konsentrasi endocan serum masing-masing adalah 0,58ng/mL (QR 0.56 – 0.75ng/mL) pada retinopati diabetik dan 0,56ng/mL (QR 0.43 – 0.57ng/mL) pada non-retinopati diabetik. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada kadar HbA1c antara kedua kelompok ($p = 0,990$). Sebaliknya, konsentrasi endocan serum secara signifikan lebih tinggi pada subjek dengan retinopati diabetik dibandingkan dengan subjek tanpa retinopati diabetik ($p < 0,001$). Analisis korelasi menunjukkan adanya hubungan positif yang bermakna antara kadar HbA1c dan konsentrasi endocan serum pada subjek dengan retinopati diabetik ($r = 0,643$; $p < 0,001$), sedangkan pada subjek tanpa retinopati diabetik tidak ditemukan korelasi yang bermakna ($r = 0,022$; $p = 0,905$). **Kesimpulan:** Konsentrasi endocan serum meningkat secara signifikan pada subjek dengan retinopati diabetik dan menunjukkan korelasi positif dengan kadar HbA1c pada kelompok tersebut. Temuan ini mengindikasikan bahwa endocan serum dapat mencerminkan disfungsi endotel yang berhubungan dengan cedera mikrovaskular retina dan berpotensi menjadi biomarker pelengkap bersama HbA1c dalam penilaian retinopati diabetik. Penelitian longitudinal multisenter dengan jumlah sampel yang lebih besar masih diperlukan untuk memvalidasi kegunaan klinis dan nilai prognostik biomarker ini.

Kata Kunci: Retinopati diabetik; diabetes melitus; HbA1c; endocan; disfungsi endotel; biomarker.

ABSTRACT

Dian Marlia Saputri. ***CORRELATION of GLYCATED HEMOGLOBIN (HbA1c) VALUES WITH SERUM ENDOCAN CONCENTRATIONS AMONG SUBJECT WITH DIABETIC RETINOPATHY AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY***

(Supervised by Tenri Esa dan Liong Boy Kurniawan)

Background: Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus and remains a leading cause of vision impairment worldwide. Chronic hyperglycemia contributes to endothelial dysfunction, inflammation, and retinal vascular damage. Endocan, also known as endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1), has emerged as a potential biomarker of endothelial activation and vascular injury. This study aimed to evaluate the relationship between glycated hemoglobin (HbA1c) levels and serum endocan concentrations among subjects with and without diabetic retinopathy. **Aim:** To evaluate the association between HbA1c levels and serum endocan concentrations among subjects with diabetic retinopathy and those without diabetic retinopathy. **Methods:** A cross-sectional analytical study was conducted at Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia, between March and May 2026. A total of 66 subjects with type 2 diabetes mellitus were enrolled, consisting of 33 subjects with diabetic retinopathy and 33 subjects without diabetic retinopathy. HbA1c levels were measured using the Afinion™ 2 HbA1c Analyzer, while serum endocan concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Differences between groups were assessed using the Mann–Whitney U test, and correlations between HbA1c levels and serum endocan concentrations were analyzed using Spearman correlation analysis. **Results:** The median HbA1c levels were 8.2% (QR 7.2 – 9.0%) in the diabetic retinopathy group and 8.0% (QR 7.0 – 9.8%) in the non-diabetic retinopathy group. Median serum endocan concentrations were 0.58ng/mL (QR 0.56 – 0.75ng/mL) in the diabetic retinopathy and without 0.56ng/mL (QR 0.43 – 0.57ng/mL), respectively. No significant difference in HbA1c levels was observed between groups ($p = 0.990$). In contrast, serum endocan concentrations were significantly higher in subjects with diabetic retinopathy than in those without diabetic retinopathy ($p < 0.001$). A significant positive correlation between HbA1c levels and serum endocan concentrations was identified among subjects with diabetic retinopathy ($r = 0.643$, $p < 0.001$), whereas no significant correlation was observed among subjects without diabetic retinopathy ($r = 0.022$, $p = 0.905$). **Conclusions:** Serum endocan concentrations were significantly elevated in subjects with diabetic retinopathy and showed a positive correlation with HbA1c levels in this group. These findings suggest that serum endocan may reflect endothelial dysfunction associated with retinal microvascular injury and may serve as a complementary biomarker alongside HbA1c in the assessment of diabetic retinopathy. Further multicenter longitudinal studies are required to validate its clinical utility and prognostic significance.

Keywords: diabetic retinopathy; diabetes mellitus; HbA1c; endocan; endothelial dysfunction; biomarker

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL TESIS.....	i
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN KELIMPAHAN HAK CIPTA.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	2
1.3 Hipotesis Penelitian.....	2
1.4 Tujuan dan Manfaat.....	2
1.4.1. Tujuan Umum.....	2
1.4.2. Tujuan Khusus.....	2
1.5 Manfaat Penelitian.....	2
1.5.1. Manfaat.....	2
1.5.2. Manfaat.....	2
1.6 Kajian Teori.....	3
1.6.1 Diabetes Melitus.....	3
1.6.2 Retinopati Diabetik.....	3
1.6.3 <i>Glycated Hemoglobin</i> (HbA1c).....	8
1.6.4 Endocan.....	9
1.6.5 Nilai HbA1c dan Kadar Endocan Serum Pada Retinopati Diabetik.....	11
1.7 Kerangka Teori.....	13
1.8 Kerangka Konsep.....	14
BAB II METODELOGI PENELITIAN.....	15
2.1. Desain Penelitian.....	15
2.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	15
2.3. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	15
2.4. Populasi Penelitian.....	15
2.5. Perkiraan besaran Sampel.....	15
2.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	16
2.7. Cara Kerja.....	16
2.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	20
2.9. Alur Penelitian.....	21
2.10. Metode Analisis dan Pengolahan Data.....	21
BAB III HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	23
3.1. Hasil.....	23
3.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	23
3.1.2 Hasil Nilai HbA1c Dan Kadar Endocan Serum.....	24
3.1.3 Hubungan Nilai HbA1c dan Kadar Endocan Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik dan Non-retinopati Diabetik.....	25
3.2. Pembahasan.....	27
3.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	27
3.2.2 Perbedaan Nilai HbA1c Dan Kadar Endocan Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik Dan Non-retinopati Diabetik.....	29
3.2.3 Hubungan Nilai HbA1c Dan Kadar Endocan Serum Pada Subjek Retinopati Diabetik dan Nonretinopati Diabetik.....	31
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....	33
4.1 Kesimpulan.....	33
4.2 Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34
DAFTAR LAMPIRAN.....	38

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel.1. Klasifikasi Retinopati Diabetik.....	5
Tabel. 2. Kriteria Klinis Hiperglikemia Menurut <i>American Diabetes Association</i>	8
Tabel.3. Derajat Nilai HbA1c Menurut Konsensus Internasional.....	9
Tabel.4. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	23
Tabel.5. Data Normalitas Distribusi Subjek Penelitian.....	24
Tabel.6. Data Perbedaan Nilai HbA1c dan Kadar Endocan Serum Subjek Penelitian.....	24
Tabel. 7. Hubungan Nilai HbA1c Dengan Kadar Endocan Serum Pada Kelompok Retinopati Diabetik dan Nonretinopati Diabetik.....	26

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi Dan Funduskopi Mata Normal	4
Gambar 2. Perbandingan Antara Foto Fundus Konvensional Dan Gambar Konfokal Adaptif Optik Pemindaian Laser Oftalmoskop (AOSLO)	4
Gambar 3. Anatomi Patologis Pada Retinopati Diabetik	5
Gambar 4. Mekanisme Patogenesis Retinopati Diabetik	6
Gambar 5. Struktur Endocan Pertama Kali Dikloning Dari HUVECS	10
Gambar 6. Kerangka Teori	13
Gambar 7. Kerangka Konsep	14
Gambar 8. Alur Penelitian	20
Gambar 9. Diagram Karakteristik Nilai HbA1c	25
Gambar 10. Diagram Karakteristik Kadar Endocan Serum	25
Gambar 11. Kurva ROC Nilai HbA1c pada Kelompok Retinopati Diabetik dan Non-Retinopati Diabetik	26
Gambar 12. Kurva ROC Kadar Endocan Serum pada Kelompok Retinopati Diabetik dan Non-Retinopati Diabetik	27

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik dan Izin Penelitian.....	38
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i> dan Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan	40
Lampiran 3. Data Penelitian.....	42
Lampiran 4. Daftar Riwayat Hidup.....	57
Lampiran 5. Dokumentasi.....	58

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
AAO	<i>American Academic of Ophthalmology</i>
AOSLO	<i>Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope</i>
ADA	<i>American Diabetic Association</i>
AGEs	<i>Advance Glycation End-products</i>
BB	Berat Badan
BRB	<i>Blood Retinal Barrier</i>
BSA	<i>Bovine Serum Albumine</i>
DAG	<i>Diasilgliserol</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
dL	Desiliter
DME	<i>Diabetic Macular Edema</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DR	<i>Diabetic Retinopathy</i>
DRCR	<i>Diabetic Retinopathy Clinical Research</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESM-1	<i>Endothelial Cell-Specific Molecule-1</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FA	<i>Fluorescein Angiography</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
GFAT	<i>Glutamin-Fruktosa-6-Fosfat Amidotransferase</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HEPES	<i>4-2-Hydroxylethyl-1-piperazineethanesulfonic</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxia Inducible Factor-1 alpha</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
HT	Hipertensi
HUMRC	<i>Hasanuddin University Medical Research Center</i>
HUVECs	<i>Human Umbilical Endothelial Vein Cells</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IDF	<i>International Diabetic Federation</i>
IOL	<i>Intraocular Lens</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IRMA	<i>Intra Retinal Microvascular Abnormalities</i>
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
kg	Kilogram
L	Liter
MA	<i>Microaneurysme</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
mg	Miligram
mmHg	Milimeter air raksa
mmol	Milimol
mL	Mililiter
NADH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydroxylase</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydroxylase</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
ng	Nanogram

NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NPDR	<i>Non-Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
NVD	<i>Neovascularization of the Disc</i>
NVE	<i>Neovascularization Elsewhere</i>
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDR	<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
PG	<i>Prostaglandin</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
QR	<i>Quartile Range</i>
RAGE	<i>Receptore Advance Glycation End-products</i>
RD	<i>Retinopati Diabetik</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TIO	<i>Tekanan Intra Okuler</i>
TMB	<i>Tetramethylbenzidine</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
UDP-GlcNAc	<i>Uridin-5'-difosfo-N-asetilglukosamin</i>
UNHAS	<i>Universitas Hasanuddin</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR-1	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1</i>
VEGFR-2	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WESDR	<i>Winconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>
μ L	<i>Mikroliter</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat yang signifikan secara global karena insidennya telah meningkat secara cepat dalam beberapa tahun terakhir ini. Selain dampak buruk DM pada individu, penyakit ini juga menimbulkan beban ekonomi yang berat bagi negara. Pada tahun 2024 diperkirakan lebih dari 589 juta penderita DM di seluruh dunia dan diperkirakan akan mencapai 643 juta penderita pada tahun 2030 nanti. Di Indonesia terdapat penderita DM sekitar 8 juta pada tahun 2020 dan meningkat menjadi 20,5 juta lebih pada tahun 2024 atau mencapai 11,3 % dari angka kejadian penderita diabetes serta akan semakin meningkat (Almutairi, et al., 2021; IDF, 2025). *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan DM sebagai penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur kadar glukosa darah. Bila kadar glukosa darah meningkat dan tidak terkontrol seiring waktu akan menyebabkan kerusakan sistem tubuh terutama saraf dan pembuluh darah (ADA, 2024; WHO, 2024; Setareh, J., 2022). Gejala DM biasanya kurang jelas diawal sehingga sebagian besar penderita didiagnosis ketika telah mengalami komplikasi. Komplikasi yang dapat terjadi mencakup makrovaskuler yaitu berkaitan dengan organ seperti penyakit jantung, stroke, ginjal, penyakit serebral, sedangkan komplikasi mikrovaskuler meliputi retinopati, neuropati, dan nefropati (Khalaji et al, 2023; Ansari et al, 2022). Peningkatan resiko komplikasi neuropati dan retinopati seiring dengan lamanya diabetes telah ditunjukkan dalam berbagai studi. Semakin lama seseorang menderita DM maka semakin besar kemungkinan terjadinya komplikasi, salah satunya yaitu retinopati diabetik (Poshtchaman, F. et al., 2023).

Diabetic Retinopathy (DR) atau Retinopati Diabetik (RD) adalah penyakit pada pembuluh darah mikro retina bersifat progresif yang dapat mengancam gangguan penglihatan. Retinopati diabetik merupakan penyakit yang tidak mempunyai gejala mengkhawatirkan, namun perkembangan RD dapat mengakibatkan kebutaan. Hilangnya penglihatan hingga kebutaan pada pasien RD umumnya terjadi akibat edema makula, nonperfusi kapiler makula, perdarahan vitreous, dan distorsi atau ablasio retina traksional serta komplikasi galukoma neovaskular (Perdami, 2018). Angka kejadian RD di dunia secara umum adalah 34,6 %, sedangkan di Indonesia bervariasi antara 28-45% dari seluruh populasi penderita diabetes dengan angka *sight threatening* RD sebesar 10-26.1% (Perdami, 2018). Kasus RD di JEC-ORBITA Makassar pada tahun 2022 sebanyak 882 kasus (100%) dilihat dari jenis kelamin, responden yang berjenis kelamin laki-laki adalah sebanyak 354 orang (40,1%) dan berjenis kelamin perempuan sebanyak 528 orang (59,9%). Dilihat dari usia, usia 30 tahun sebanyak 8 orang (0,9%), usia 31-40 tahun sebanyak 37 orang (4,2%), usia 41-50 tahun sebanyak 196 orang (22,2%), usia 51-60 tahun sebanyak 388 orang (44,0%), usia > 60 tahun sebanyak 253 orang (28,7%). Dilihat dari diagnosis, *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR) sebanyak 472 orang (53,5%), *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) sebanyak 410 orang (46,4%). Prevalensi pasien dengan jenis PDR lebih banyak yaitu 472 (53,5%) dan NPDR sebanyak 410 (46,5%). Prevalensi pasien RD terbanyak adalah kelompok umur 41-50 tahun (44,0%). Prevalensi pasien retinopati diabetik terbanyak adalah jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 528 (59,9%) dari 882 pasien (Karisman, et al., 2024).

Retinopati diabetik dikaitkan dengan keadaan hiperglikemia berkepanjangan dan kondisi lain yang berhubungan dengan DM seperti hipertensi. Hiperglikemia adalah suatu kondisi peningkatan kadar glukosa (gula) dalam darah melebihi nilai normal, akibat ketidakseimbangan antara asupan, produksi, dan penggunaan glukosa oleh tubuh, ini sering terjadi ketika tubuh tidak cukup memproduksi insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (Perdami, 2018; WHO, 2019). *American Diabetic Association* (ADA) menyimpulkan kriteria hiperglikemia pada diabetes melitus adalah nilai glukosa darah puasa ≥ 7 mmol/L (≥ 126 mg/dL) atau glukosa darah dua jam *post prandial* $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) serta glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan gejala klasik diabetes yaitu polidipsi, polifagia, poliuria, penurunan berat badan (ADA, 2024). Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah bentuk hemoglobin yang mengalami glikasi akibat paparan glukosa darah dalam jangka panjang, dan digunakan sebagai indikator kontrol glikemik selama kurang lebih 2 hingga 3 bulan terakhir. Proses terbentuknya

HbA1c terjadi secara non-enzimatis, di mana glukosa melekat secara permanen pada molekul hemoglobin di dalam sel darah merah. Ketika kadar glukosa dalam darah terus-menerus tinggi, seperti pada kondisi hiperglikemia kronik pada diabetes, konsentrasi HbA1c akan meningkat seiring peningkatan paparan glukosa, karena sel darah merah memiliki umur hidup sekitar 120 hari, HbA1c dianggap sebagai refleksi akumulasi paparan glukosa dalam periode tersebut. Peningkatan kadar HbA1c berkaitan erat dengan peningkatan risiko komplikasi vaskular akibat hiperglikemia yang tidak terkontrol, sehingga menjadikan HbA1c alat penting untuk menilai efektivitas pengelolaan diabetes secara komprehensif (ADA, 2024; WHO, 2019).

Endocan atau *endothelial cell-specific molecule-1* (ESM-1) adalah glikoprotein spesifik sel endotel yang meningkat seiring adanya disfungsi endotel, inflamasi sistemik, serta proses angiogenesis patologis yang berperan dalam patogenesis retinopati diabetik. Pada penderita diabetes melitus, hiperglikemia kronis menyebabkan stres oksidatif, aktivasi jalur inflamasi, serta pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), yang secara langsung berkontribusi terhadap kerusakan mikrovaskular. HbA1c, sebagai indikator kendali glikemik jangka panjang, mencerminkan paparan glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir dan menjadi parameter penting dalam mengevaluasi risiko komplikasi vaskular. Peningkatan nilai HbA1c mencerminkan buruknya kontrol glikemik yang selanjutnya memperberat disfungsi endotel, suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar endocan dalam sirkulasi. Celik, F. et al (2022) dalam penelitiannya menunjukkan korelasi positif antara kadar endocan dan HbA1c pada pasien dengan retinopati diabetik, yang mengindikasikan bahwa endocan berpotensi digunakan sebagai biomarker kerusakan endotel akibat hiperglikemia, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian dalam pengukuran kadar endocan serum dapat memberikan informasi tambahan terkait derajat keparahan retinopati diabetik serta progresivitas gangguan mikrovaskular pada diabetes melitus (Celik, F. et al., 2022; Bozkurt, 2020; Klisic, A. et al., 2020).

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu "Bagaimanakah hubungan nilai HbA1c dengan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik dan non-retinopati diabetik?".

1.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu nilai HbA1c dan kadar endocan serum lebih tinggi pada subjek retinopati diabetik dibandingkan dengan nonretinopati diabetik, dan terdapat korelasi positif antara nilai HbA1c dengan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik dan nonretinopati diabetik.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan nilai HbA1c dengan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik dan non-retinopati diabetik.

1.4.2 Tujuan Khusus

- Diketahui perbedaan nilai HbA1c pada subjek retinopati diabetik, dan subjek DM tanpa retinopati.
- Diketahui perbedaan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik, dan subjek DM tanpa retinopati.
- Diketahui dan menganalisis hubungan nilai HbA1c dengan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik dan non-retinopati diabetik.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

- Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan nilai HbA1c dan kadar endocan serum pada subjek retinopati diabetik dan nonretinopati diabetik.
- Manjadi data dasara dan referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Praktis

- Hasil penelitian diharapkan dapat membantu klinisi dalam penanganan retinopati diabetik.
- Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh klinisi dan penderita retinopati diabetik sebagai informasi

mengenai hubungan penyakitnya dengan nilai HbA1c dan kadar endocan serum, sehingga dapat lebih waspada untuk terjadinya komplikasi lebih lanjut dari penyakit diabetes melitus khususnya retinopati diabetik.

1.6. Kajian Teori

1.6.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik yang menyebabkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. *American Diabetes Association* (ADA) mendefinisikan diabetes melitus sebagai kelompok kelainan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronik (peningkatan kadar glukosa darah). Kondisi hiperglikemia tersebut terjadi akibat gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, maupun kombinasi keduanya. Gangguan kerja insulin dapat berupa resistensi insulin, yaitu keadaan ketika sel-sel tubuh tidak memberikan respon yang adekuat terhadap insulin, sehingga pengambilan glukosa oleh jaringan menjadi tidak optimal dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Monika S. Patil, 2024). Klasifikasi diabetes melitus secara umum dari berbagai literatur ilmiah dapat dibagi menjadi empat klasifikasi, yaitu:

1. Diabetes melitus tipe 1, yang ditandai oleh destruksi autoimun sel β pankreas
2. Diabetes melitus tipe 2, ditandai dengan penurunan progesif sekresi insulin oleh sel β pancreas sehingga terjadi resistensi insulin
3. Diabetes melitus gestasional, yang ditemukan pada trimester kedua atau ketiga kehamilan tanpa riwayat diabetes sebelumnya
4. Bentuk diabetes spesifik lainnya dari berbagai etiologi termasuk akibat obat atau bahan kimia, maupun sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatal dan *maturity onset diabetes of the young* (MODY) (Bantayehu A. Tegegne et al, 2024).

Diagnosis DM menurut kriteria dari ADA dan WHO berdasarkan gejala klasik dan pemeriksaan laboratorium glukosa darah seperti glukosa puasa ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L) atau nilai HbA1c $\geq 6,5$ %. Kerusakan organ yang bermakna dapat berkembang dalam kurun waktu 5 – 10 tahun sejak onset diabetes, meskipun periode tersebut dapat bervariasi tergantung pada faktor individual termasuk kontrol glikemik dan kondisi kesehatan secara menyeluruh, sehingga peril pengendalian kadar glukosa darah secara dini dan optimal untuk mencegah terjadinya komplikasi mikrovaskular (retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik) dan makrovaskular (penyakit kardiovaskular, stroke) (Monika S. Patil, 2024).

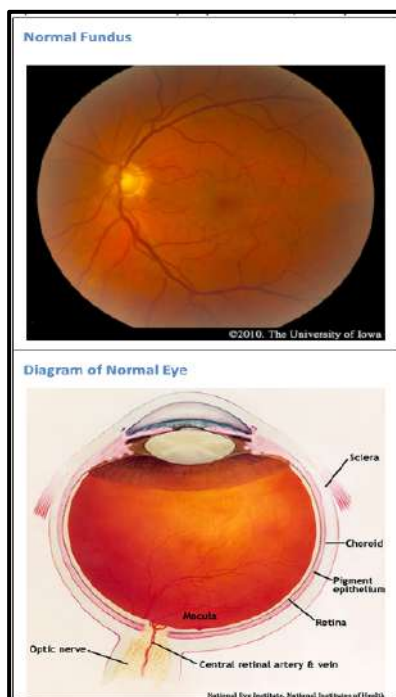
1.6.2 Retinopati Diabetik

A. Definisi

Diabetic Retinopathy (DR) merupakan komplikasi mikrovaskuler retina tersering pada penyakit DM, yang bersifat progresif dan menjadi penyebab kebutaan tertinggi usia produktif di negara berkembang (Maturi et al., 2021). Retinopati Diabetik terjadi akibat hiperglikemia kronik yang menyebabkan serangkaian perubahan mikrovaskuler pembuluh darah retina. Retinopati diabetik adalah suatu mikroangiopati pada arteriol prakapiler retina, kapiler dan venula, serta dapat terjadi pada pembuluh darah besar. Retinopati memiliki karakteristik sumbatan mikrovaskular dan kebocoran pembuluh darah (Perdami, 2018; Kepmenkes No.HK 01.07, 2023).

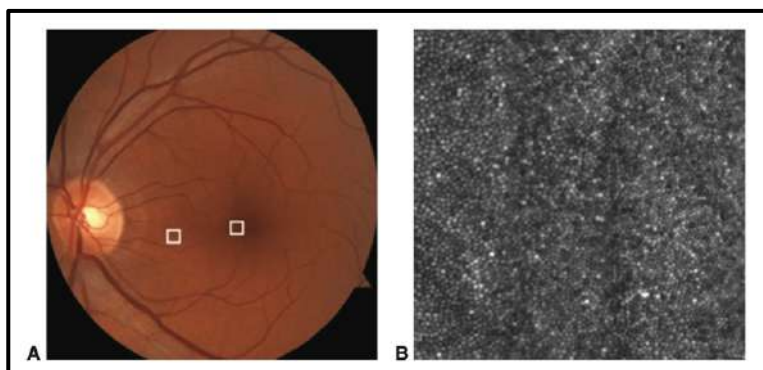
B. Anatomi Retina

Retina adalah lapisan berlapis yang terdiri dari neuron, fotoreseptor, dan sel pendukung dan merupakan salah satu organ yang paling aktif secara metabolik dalam tubuh, sehingga sangat sensitif terhadap iskemia dan ketidakseimbangan nutrisi. Sepertiga bagian luar retina menerima suplai darah dari koriokapiler, jaringan pembuluh darah yang terletak di antara retina dan sklera. Dua pertiga bagian dalam retina disuplai oleh cabang-cabang arteri retina sentral yang berasal dari arteri oftalmikus yaitu cabang pertama dari arteri karotis interna. Arteri retina sentral keluar dari saraf optik, dan bercabang di atas dan di bawah makula (daerah sensitif retina yang bertanggung jawab untuk penglihatan sentral) seperti terlihat pada Gambar.1 (Vislislis & Oetting, 2019).



Gambar 1. Anatomi dan Funduskopi Mata Normal
(Vislisel & Oetting, 2019).

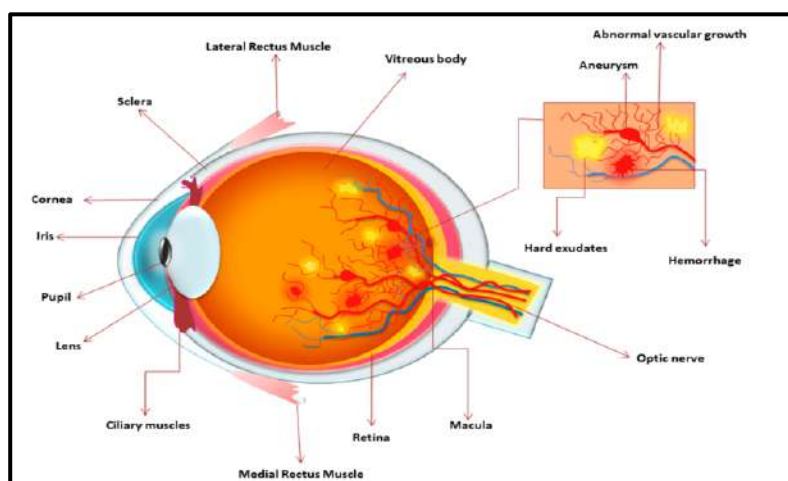
Tercapainya fotoreseptor (sel batang dan kerucut retina) cahaya harus melewati seluruh ketebalan retina. Kepadatan dan distribusi fotoreseptor bervariasi sesuai dengan lokasi topografisnya. Di fovea, sel kerucut yang sebagian besar peka terhadap warna merah dan hijau terdapat dengan kepadatan tinggi, kepadatan kerucut melebihi 140.000 kerucut/mm². Foveola tidak memiliki sel batang, fovea hanya mengandung fotoreseptor dan proses sel Müller. Jumlah fotoreseptor kerucut berkurang secara drastis di area yang lebih jauh dari pusat, meskipun 90% sel kerucut secara keseluruhan berada di luar wilayah fovea. Batang memiliki kepadatan tertinggi di zona yang berjarak sekitar 4 mm dari pusat fovea, atau 12° dari titik fokus, di mana mereka mencapai kepadatan puncak sekitar 160.000 batang/mm². Kepadatan batang juga berkurang menuju tepi. Sebuah area kecil dengan konsentrasi batang yang tinggi (176.000 batang/mm²) ditemukan di makula superior. Susunan batang dan kerucut dapat divisualisasikan dengan pencitraan optik adaptif noninvasif, tergambar pada Gambar. 2 (Kim, S. et al., 2023).



Gambar 2. Perbandingan antara foto fundus konvensional dan gambar konfokal adaptif optik pemindaian laser oftalmoskop (AOSLO) dari makula mata kiri yang sehat. **A.** Pada foto fundus, kotak putih yang lebih dekat ke fovea berjarak 0,5° dari titik fokus dan mewakili area makula seluas 300 × 300 μm. **B.** Gambar AOSLO retina di dalam kotak putih tersebut menunjukkan kerucut yang lebih kecil dan sangat padat; tidak terlihat batang (Kim, S., 2023)

C. Klasifikasi Retinopati Diabetik

Diagnosa DR ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis kelainan pembuluh darah di retina, yang terbagi menjadi dua fase yaitu fase non proliferasi (*Non Proliferative Retinopathy Diabetic / NPDR*) dan fase proliferasi (*Poliferative Retinopathy Diabetic / PDR*). *Non Proliferative Retinoathy Diabetic* mewakili tahap awal RD yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, oklusi kapiler, pengeluaran eksudat, area iskemia hingga pembentukan mikroaneurisme. Tahap ini dapat saja tanpa gejala hingga sampai tahap lanjut. Tahap lanjut dari RD adalah fase PDR, ditandai dengan neovaskularisasi dan pembetulan pembuluh darah baru yang rapuh pada retina dan cairan vitreus dapat dilihat pada Gambar.3. Selama tahap ini dapat mengalami gangguan penglihatan yang berat ketika pembuluh darah abnormal baru mengeluarkan darah dalam vitreus (perdarahan vitreus) atau ketika terjadi ablasi retina dengan traksi, dan proliferasi fibrovaskular (Ferrara et al.,2023; Flaxel et al.,2020; Kim et al, 2023). Manakala tidak diobati dengan adekuat, maka RD dapat mengalami *Diabetic Macular Edema* (DME) yang ditandai dengan pembengkakan atau penebalan makula akibat akumulasi cairan sub dan intra-retina di makula yang dipicu oleh rusaknya *Blood Retinal Barrier* (BRB). Keadaan ini dapat menjadi penyebab paling umum kehilangan penglihatan terutama saat terjadi fase PDR pada pasien RD, sehingga pemeriksaan dan skrining mata secara teratur sangatlah penting, termasuk perlunya biomarker untuk membantu mendiagnosis awal dan menentukan stratifikasi resiko pada penderita diabetes melitus (Ferrara et al., 2023; Wang et al.,2018).



Gambar 3. Anatomi patologis pada retinopati diabetik (Ansari et al, 2022)

Faktor-faktor yang bertanggungjawab terjadinya sumbatan mikrovaskular adalah penebalan membran basal kapiler, kerusakan pada sel endotel, proliferasi jaringan fibrosa retina, perubahan pada sel darah merah yang menyebabkan transport oksigen buruk serta peningkatan agregasi trombosit (Perdami, 2018). Komplikasi yang terjadi tampak pada Gambar.3 meliputi perdarahan pembuluh darah retina, mikroaneurisma, perkembangan pembuluh darah abnormal pada permukaan retina, dan penumpukan cairan kuning kental menuju tengah retina (Ansari et al, 2022).

Wang et al. menyimpulkan klasifikasi RD dapat disederhanakan seperti pada Tabel.1, sebagai berikut:

Tabel 1. Temuan Retina Pada Klasifikasi Retinopati Diabetik

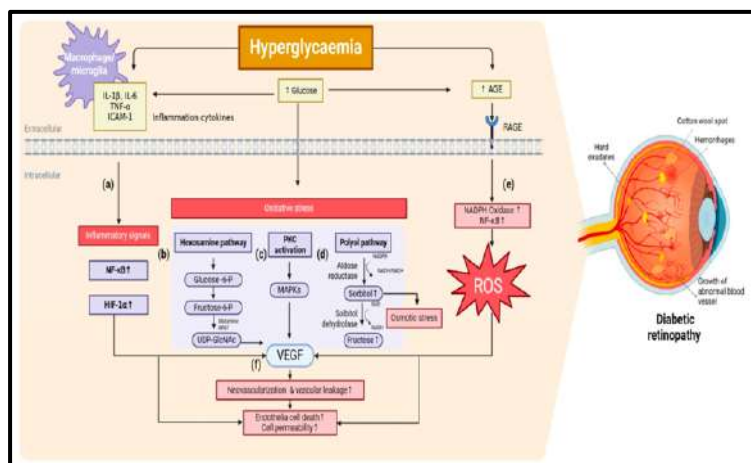
<i>Diabetic Retinopathy Level</i>	<i>Retinal Findings</i>
<i>Mild NPDR</i>	<i>MAs only</i>
<i>Moderate NPDR</i>	<i>At least one hemorrhage or MA and/or at least one of the following: Retinal hemorrhagesHard exudates, cotton wool spotsVenous beading</i>

<i>Diabetic Retinopathy Level</i>	<i>Retinal Findings</i>
<i>Severe NPDR</i>	<i>Any of the following but no signs of PDR (4-2-1 rule): More than 20 intraretinal hemorrhages in each of four quadrants</i> <i>Definite venous beading in two or more quadrants</i> <i>prominent IRMA in one or more quadrants</i>
<i>PDR</i>	<i>One of either: Neovascularization</i> <i>Vitreous/preretinal hemorrhage</i>

Sumber: Wang & Lo (2018)

D. Patofisiologi

Patogenesis terjadinya RD bersifat multifaktorial, banyak faktor berperan terhadap kejadiannya, antara lain hiperglikemia, hipoksia, inflamasi dan stress oksidatif, lebih jauh hal tersebut akan menyebabkan pelepasan berbagai mediator di dalam tubuh pasien baik itu bersifat lokal maupun sistemik. Mediator-mediator angiogenik, inflamasi dan molekular adalah aspek yang cukup berperan dalam RD. Aspek elemen seluler juga mengambil andil dari peran dalam RD, elemen seluler dari kapiler retina terdiri dari sel endotel dan perisit yang menjadi batas antara retina dan darah (*blood-retinal-barrier*). Gangguan faktor tersebut terjadi karena adanya peningkatan kadar glukosa darah sistemik atau hiperglikemia dari keadaan diabetes melitus, yang akan menurunkan jumlah perisit dalam integritas pembuluh darah, terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan merusak barier pembuluh darah retina, hal ini dapat dilihat pada Gambar.4 (PERDAMI, 2018; Seo, Hyewon et. al., 2025; Ansari, 2022).



Gambar 4. Mekanisme patogenesis retinopati diabetes (Seo, Hyewon et. al., 2025).

Mekanisme patogenesis DR akan diinduksi oleh hiperglikemia. Peningkatan kadar glukosa menginduksi respons inflamasi, stres oksidatif, dan disregulasi metabolik, yang menyebabkan disfungsi endotel, kebocoran pembuluh darah, dan neovaskularisasi di retina. Hiperglikemia mengaktifkan makrofag dan mikroglia, mendorong pelepasan sitokin proinflamasi *Interleukin-1 Beta* (*IL-1β*), *Interleukin-6* (*IL-6*), *Tumor Necrosis Factor Alpha* (*TNF-α*), *Intercellular Adhesion Molecule-1* (*ICAM-1*), yang selanjutnya menstimulasi pensinyalan *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (*NF-κB*) dan *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (*HIF-1α*). *Interleukin-1 Beta* yang berlebihan memicu apoptosis pada sel epitel pigmen retina, sehingga mengganggu integritas fotoreseptor, selain itu *IL-1β* mengaktifkan jalur *NF-κB* dan stres oksidatif, yang menyebabkan apoptosis sel endotel dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Gambar. 4a.).

Stres oksidatif meningkatkan aktivitas jalur metabolisme termasuk jalur heksosamin. Jalur heksosamin menghasilkan uridin-5'-difosfo-N-asetilglukosamin (*UDP-GlcNAc*), substrat utama untuk glikosilasi N-linked protein sekretori dan O-*GlcNAcylation* protein intraseluler pada residu serin / treonin. Glikosilasi mempengaruhi aktivitas, stabilitas, dan fungsi protein. Ini dimulai dengan konversi glukosa menjadi fruktosa-6-fosfat, yang kemudian diubah menjadi glukosamin-6-fosfat oleh glutamin-

fruktosa-6-fosfat amidotransferase (GFAT), enzim pembatas laju di jalur ini (Gambar 4b.). Ekspresi GFAT yang berlebihan telah dilaporkan pada glomerulus diabetes, yang berhubungan dengan hiperglikemia postprandial dan resistensi insulin, selain itu peningkatan O-GlcNAcylation pada model diabetes mengganggu ekspresi gen dengan memodifikasi faktor transkripsi Sp1, yang mengarah pada peningkatan regulasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). O-GlcNAcylation dari p53 telah dikaitkan dengan apoptosis perisit retina, yang berkontribusi pada disfungsi vaskular awal pada DR (Seo, Hyewon et. al., 2025).

Aktivasi *Protein Kinase C* (PKC) yang diinduksi hiperglikemia didorong oleh peningkatan kadar diasilgliserol (DAG), yang memicu kaskade pensinyalan yang melibatkan protein kinase teraktivasi *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), faktor transkripsi, dan jalur stres oksidatif. Hal ini menyebabkan ekspresi berlebihan dari plasminogen activator inhibitor-1, VEGF, dan faktor pro-inflamasi dan pro-angiogenik lainnya (Gambar 4c.). Inhibitor PKC memiliki aplikasi terapeutik yang potensial, sehingga perlu penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi kemanjuran klinisnya. Jalur poliol mengubah glukosa menjadi sorbitol melalui aldosa reduktase dan kemudian memetabolisme menjadi fruktosa (Gambar 4d.). Konversi ini menghabiskan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydroxylase* (NADPH), sehingga menghabiskan pertahanan antioksidan seluler dan meningkatkan rasio *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydroxylase* (NADH) yang berkontribusi pada stres oksidatif dan ketidakseimbangan osmotik. Aldose reduktase, enzim kunci dalam jalur ini, memiliki afinitas glukosa yang rendah tetapi menjadi hiperaktif dalam kondisi hiperglikemik, yang menyebabkan akumulasi sorbitol di retina, ginjal, dan saraf. Sorbitol yang berdifusi dengan buruk melintasi membran sel, akan memperburuk stres osmotik dan kerusakan sel, sementara inhibitor aldose reduktase menunjukkan harapan awal pada model hewan, uji klinis, seperti uji coba sorbinil memberikan hasil yang tidak konsisten, menimbulkan keraguan tentang kelayakan terapeutik untuk menargetkan ini (Seo, Hyewon et. al., 2025; Kurniawan, L.B. et.al., 2023).

Hiperglikemia yang berkepanjangan menghasilkan pembentukan *Advance Glycation End-products* (AGEs), yang terakumulasi dalam pembuluh darah retina dan memperburuk patologi DR. *Advance Glycation End-products* yang dihasilkan melalui glikasi non-enzimatik dan oksidasi protein dan lipid, berkontribusi pada kerusakan pembuluh darah dengan mengikat reseptor untuk produk akhir glikasi lanjut (*Receptore Advance Glycation End-products/RAGE*). Interaksi ini mengaktifkan jalur inflamasi dan stres oksidatif, termasuk NF- κ B dan MAPK, yang selanjutnya memperkuat kerusakan retina (Gambar 4e). *Advance Glycation End-products* seperti karboksimetilysin, karboksimetilysin, dan pentosidin, sangat banyak terdapat pada jaringan retina pasien dengan DR. Meskipun AGEs merupakan kontributor yang mapan untuk patogenesis DR, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami mekanisme dan potensinya sebagai target terapi (Seo, Hyewon et. al., 2025). *Vascular Endothelial Growth Factor* adalah faktor inflamasi kunci lain yang mendorong neovaskularisasi dan kebocoran pembuluh darah pada DR (Gambar 4f). Kondisi hiperglikemik dan hipoksia, faktor yang dapat diinduksi HIF-1 α diaktifkan, yang menyebabkan peningkatan sekresi VEGF. *Vascular Endothelial Growth Factor* mendorong neovaskularisasi melalui jalur pensinyalan seperti PKC, dan NF- κ B, selain itu, VEGF meningkatkan ekspresi ICAM-1 dan sintase oksida nitrat, memfasilitasi adhesi leukosit, perubahan permeabilitas pembuluh darah, dan neovaskularisasi patologis (Ghalehbandi, S. et. al., 2023).

E. Manifestasi Klinis

Pasien biasanya tidak merasakan gejala sampai penyakitnya sudah stadium lanjut sehingga pengobatannya mungkin tidak efektif. Gejala DR yang terlambat bervariasi tergantung penyebabnya. Pendarahan pada cairan vitreus dapat menyebabkan hilangnya penglihatan secara tiba-tiba. Edema makula dan iskemia adalah dua mekanisme lain yang menyebabkan penurunan penglihatan (Wang & Lo, 2018).

F. Diagnosis

Pemeriksaan awal pada pasien diabetes melitus mencakup semua fitur evaluasi mata medis dewasa yang komprehensif dengan perhatian khusus pada aspek-aspek yang relevan dengan retinopati diabetik. Pada anamnesis, tanyakan durasi diabetes, kontrol glikemik masa lalu (HbA1c), pengobatan, riwayat kesehatan (misalnya obesitas, penyakit ginjal, hipertensi sistemik, kadar lipid

serum, kehamilan, neuropati), riwayat mata (misalnya trauma, penyakit mata lainnya, suntikan mata, pembedahan, termasuk perawatan laser retina dan bedah refraksi) (Scanlon, N.D., 2021).

Pemeriksaan fisik berupa ketajaman penglihatan, biomikroskopi slit-lamp, tekanan intraokular (TIO), gonioskopi sebelum dilatasi bila diperlukan. Neovaskularisasi iris paling baik dikenali sebelum dilatasi. Jika ada atau dicurigai adanya neovaskularisasi iris, atau jika TIO meningkat, gonioskopi tidak melebar dapat digunakan untuk mendeteksi neovaskularisasi pada sudut bilik mata depan. Penilaian pupil untuk disfungsi saraf optik. Fundoskopi menyeluruh, termasuk pemeriksaan stereoskopis pada kutub posterior. Pemeriksaan retina perifer dan vitreus, dilatasi pupil dilakukan untuk memastikan pemeriksaan retina yang optimal, karena hanya 50% mata yang diklasifikasikan dengan benar untuk keberadaan dan tingkat keparahan retinopati melalui pupil yang tidak dilatasi. Biomikroskopi slit-lamp adalah metode yang direkomendasikan untuk mengevaluasi retinopati pada kutub posterior dan retina midperipheral dengan lensa 90D atau 78D. Pemeriksaan retina perifer paling baik dilakukan dengan oftalmoskopi tidak langsung atau biomikroskopi slit-lamp (Scanlon, n.d., 2021).

Metode lain untuk diagnostik saat ini, seperti *Optical Coherence Tomography* (OCT), *Fluorescein Angiography* (FA), dan fotografi retina fundus berwarna memerlukan kunjungan langsung yang menimbulkan tantangan aksesibilitas bagi seseorang dari daerah terpencil serta dari keluarga berpenghasilan rendah. Pengobatan efektif dalam mengurangi risiko kehilangan penglihatan, pemeriksaan terperinci diindikasikan untuk menilai ciri-ciri berikut yang sering menyebabkan gangguan penglihatan yaitu adanya edema makula, tanda-tanda NPDR berat (perdarahan retina ekstensif/mikroaneurisma, *venous beading*, dan *Intra Retinal Microvascular Abnormalities/IRMA*), neovaskularisasi kepala saraf optik dan/atau neovaskularisasi di tempat lain, perdarahan vitreous atau preretinal (Seo, H., 2025; Scanlon, n.d., 2021).

1.6.3 Hemoglobin A1c (HbA1c)

Hiperglikemia adalah suatu kondisi peningkatan kadar glukosa (gula) dalam darah melebihi nilai normal, akibat ketidakseimbangan antara asupan, produksi, dan penggunaan glukosa oleh tubuh, ini sering terjadi ketika tubuh tidak cukup memproduksi insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. *American Diabetes Association* (ADA) memberikan kriteria klinis hiperglikemia menjadi 3 batasan glukosa darah yaitu keadaan puasa, 2 jam postparandia, dan sewaktu disertai tanda klasik DM (poliuria, polidipsi, polifagi dan penurunan berat badan) sesuai pada Tabel 2.(WHO, 2019; ADA, 2024).

Tabel 2. Kriteria Klinis Hiperglikemia Menurut *American Diabetic Association*

Waktu Pemeriksaan	Batas Glukosa Darah
Puasa (≥ 8 jam tidak makan)	≥ 126 mg/dL (70 mmol/L)
2 jam setelah makan (postprandial) atau setelah mengonsumsi glukosa 75 mg tes toleransi glukosa	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Sewaktu (random)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) disertai gejala klasik diabetes (polidipsi, poliuria, polifagia dan penurunan berat badan)

Sumber: ADA (2024)

Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan bentuk hemoglobin yang mengalami glikasi akibat paparan glukosa darah dengan gugus amino terminal dari rantai β hemoglobin A dalam jangka panjang, dan digunakan sebagai indikator kontrol glikemik selama kurang lebih 2 hingga 3 bulan terakhir. Proses terbentuknya HbA1c terjadi secara non-enzimatik, di mana glukosa melekat secara permanen pada molekul hemoglobin di dalam sel darah merah. Ketika kadar glukosa dalam darah terus-menerus tinggi, seperti pada kondisi hiperglikemia kronik pada diabetes, konsentrasi HbA1c akan meningkat seiring peningkatan paparan glukosa. HbA1c dianggap sebagai refleksi akumulasi paparan glukosa yang lebih stabil dibandingkan pemeriksaan glukosa darah sewaktu atau puasa, karena sel darah merah memiliki umur hidup sekitar 120 hari. Peningkatan kadar HbA1c berkaitan erat dengan peningkatan risiko

komplikasi vaskular akibat hiperglikemia yang tidak terkontrol, sehingga menjadikan HbA1c alat penting untuk diagnosis dan menilai efektivitas pengelolaan diabetes (ADA, 2024; Almutairi et al., 2021; Yun et al., 2020).

HbA1c telah diakui secara internasional sebagai parameter utama dalam pemantauan jangka panjang kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus. Nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ digunakan sebagai salah satu kriteria diagnostik untuk diabetes menurut *American Diabetes Association* (ADA) dan *World Health Organization* (WHO), derajat nilai HbA1c menurut konsensus dapat dilihat pada Table.3. Nilai target terapi biasanya berada di bawah 7% untuk mencegah komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, neuropati, dan retinopati (Ferrara et al., 2023; Kastelan et al., 2020). Tingginya kadar HbA1c secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya dan progresivitas retinopati diabetik. Hiperglikemia kronik menyebabkan akumulasi produk akhir glikasi (AGEs) yang memicu stres oksidatif dan peradangan kronik pada retina. *Advance Glycation End-products* juga menyebabkan aktivasi jalur metabolik yang merusak seperti jalur poliol dan protein kinase C (PKC), yang pada akhirnya mengganggu integritas pembuluh darah retina (Poshtchaman et al., 2023).

Tabel.3. Derajat nilai HbA1c menurut konsensus internasional

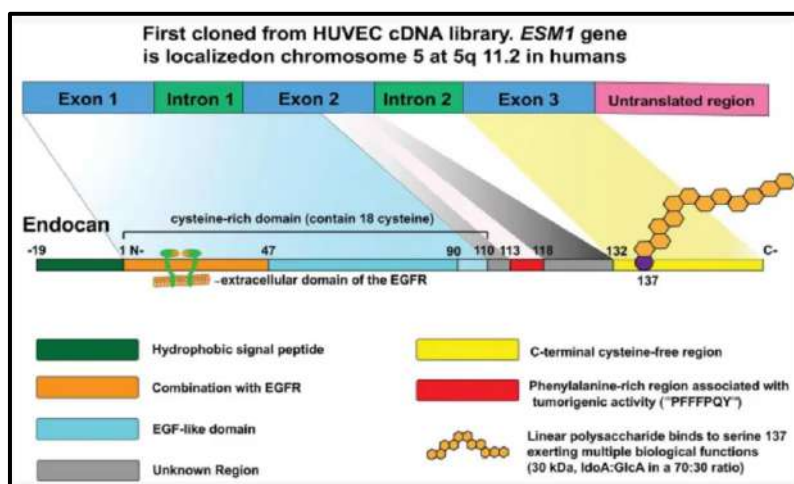
Kategori	HbA1c (%)	Intepretasi
Normal	<5,7 %	Tidak ada diabetes, resiko rendah
Pra Diabetes	5,7-6,4 %	Resiko tinggiberkembang menjadi diabetes
Diabetes	$\geq 6,5\%$	Diagnosis diabetes mellitus
Target terapi umum	<7,0%	Kontrol glikemik baik
Kontrol ketat	6,5%	Dipertimbangkan pada pasien muda tanpa resiko hipoglikemia
Kontrol Longgar	7,5-8,0%	Untuk pasien lansia atau dengan komorbiditas berat

Sumber: ADA (2024)

Penelitian Poshtchaman menunjukkan bahwa setiap kenaikan 1% HbA1c meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 30-40%, selain itu HbA1c yang tinggi juga berkorelasi dengan ketebalan retina dan derajat edema makula diabetik berdasarkan hasil pemeriksaan OCT, oleh karena itu HbA1c tidak hanya digunakan untuk monitoring kontrol gula darah tetapi juga sebagai prediktor penting terhadap kemungkinan munculnya komplikasi seperti DR. Metode pemeriksaan HbA1c telah mengalami perkembangan, dengan teknologi berbasis *high-performance liquid chromatography (HPLC)*, *immunoturbidimetric assay*, hingga metode point-of-care yang tersedia di pelayanan primer. Nilai HbA1c relatif stabil dibandingkan kadar glukosa harian, sehingga lebih dapat diandalkan sebagai indikator kronis (Poshtchaman et al., 2023).

1.6.4 Endocan

Endocan atau *endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1)*, adalah suatu proteoglikan terdiri dari polipeptida berasam amino 165 yang terikat kovalen dengan rantai polisakarida dermatan sulfat tunggal yang mencakup 32 residu disakarida, dan secara selektif disekresikan oleh sel-sel endotel pembuluh darah, terutama pada mikrovaskular seperti kapiler dan venula kecil. Molekul ini memiliki berat molekul sekitar 50 kDa, secara biokimia, endocan merupakan molekul *soluble* chondroitin atau dermatan sulfat *proteoglycan* yang tidak terikat pada membran sel dan beredar bebas dalam bentuk glycosylated di sirkulasi darah dengan konsentrasi basal sekitar 1 nm/mL pada individu sehat. Sejak pertama kali diidentifikasi dari kultur *human umbilical vein endothelial cells* (HUVECs) tahun 1996, yang di sekresi dari endotel ginjal, paru, traktus gastrointestinal (Bozkurt et al, 2020; Celik et al, 2021). Struktur endocan dapat dilihat pada Gambar. 5.



Gambar. 5. Struktur Endocan pertama kali dikloning dari HUVECs (Liu, S. et al, 2024).

Ekspresi endocan dikodekan oleh ESM-1 yang terletak pada kromosom 5 di posisi 5q11.2 pada manusia. *Endothelial Cell-Specific Molecule-1* terdiri dari tiga ekson, dua intron, dan daerah 3' yang tidak diterjemahkan. Ekson 1 dan sebagian ekson 2 mengkodekan wilayah N-terminal yang kaya sistein dengan 110 asam amino, ekson 2 mengkodekan wilayah fungsional yang kaya fenilalanin, dan ekson 3 mengkodekan wilayah C-terminal yang terdiri dari 33 residu asam amino yang mengandung situs pengikatan prostaglandin (PG) pada serin 137 (Bozkurt et al., 2020; Jena et al., 2025; Liu, S et al, 2024).

Endocan telah dikenal luas sebagai indikator dari aktivasi endotel, serta berperan dalam berbagai proses biologis penting, termasuk regulasi permeabilitas vaskular, transmigrasi leukosit, inflamasi, dan angiogenesis, sedangkan secara fisiologis diekspresikan di berbagai jaringan dengan aktifitas proliferasi terutama pada pembuluh darah yang distimulasi faktor-faktor proangiogenik dan sekresi sitokin proinflamasi seperti VEGF, TNF- α , dan IL-1 β , termasuk jaringan kelenjar gastrointestinal, bronkial, kapiler paru-paru, glomerulus, dan tubulus ginjal. Sekresi dan pelepasan endocan dapat menjadi abnormal dalam kondisi patologis yang berkaitan dengan disfungsi endotel, yaitu ketidakseimbangan antara faktor relaksasi dan kontraksi, antara faktor antikoagulan dan prokoagulan, serta antara faktor vasoprotektif dan vasotoksik yang dilepaskan oleh endotelium vaskular. Pada keadaan disfungsi endotel terjadi penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) bersamaan dengan peningkatan sintesis dan pelepasan mediator proinflamasi yang menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan tonus vaskular, dan resistensi vaskular. Peningkatan stres oksidatif juga mengaktifkan jalur signal *Necrosis Factor kappa-beta* (NF- κ B) yang meningkatkan sekresi molekul adhesi sel seperti ICAM-1, VCAM-1, dan E-selectin serta meningkatkan sekresi sitokin dan kemokin inflamasi yang memicu migrasi leukosit, dan meningkatkan permeabilitas vaskuler, stimulasi sekresi sitokin oleh endotel sehingga endocan memainkan peran penting dalam pengaturan respons imun dan inflamasi, serta dapat menjadi indikator adanya kerusakan atau stres pada endotel vaskular (Lujca, K. et al, 2024; Zhou, J. et al., 2024).

Endocan terlarut memiliki waktu paruh 1 jam dalam sirkulasi. Katabolisme utamanya dilakukan oleh pretease neutrofil seperti cathepsin G, neutrofil elastase, dan proteinase-3 yang menghasilkan fragmen degradasi p14. Pelepasan endocan terlarut dalam konteks diabetes melitus meningkat akibat adanya hiperglikemia kronik, stres oksidatif, dan inflamasi sistemik yang berlangsung terus-menerus. Diabetes menyebabkan gangguan fungsi endotel secara progresif, yang berkontribusi terhadap berbagai komplikasi mikrovaskular, termasuk retinopati diabetik. Retinopati diabetik sendiri merupakan salah satu komplikasi paling sering dan paling serius dari diabetes, ditandai dengan adanya mikroaneurisma, perdarahan intraretinal, eksudat keras, dan pada stadium lanjut, neovaskularisasi retina. Peningkatan kadar endocan dalam darah telah ditemukan pada pasien diabetes, terutama pada mereka yang mengalami komplikasi vaskular seperti retinopati diabetik. Kadar endocan yang tinggi diduga mencerminkan adanya aktivasi endotel dan proses inflamasi yang aktif berlangsung di jaringan retina, selain itu endocan juga berkaitan erat dengan aktivitas angiogenik, karena sekresinya dapat dirangsang oleh VEGF, yaitu faktor utama yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru pada DR, khususnya pada stadium proliferasi. Dengan demikian, endocan tidak hanya mencerminkan proses

inflamasi, tetapi juga merupakan indikator dari aktivitas angiogenik yang menjadi ciri khas dari perkembangan DR ke tahap yang lebih berat (Abu El-Asrar et al., 2015; Jena et al., 2025).

Penelitian eksperimental, endocan diketahui memiliki efek promotif terhadap migrasi dan proliferasi sel endotel retina, yang mempercepat proses neovaskularisasi, hal ini menjadikan endocan berpotensi sebagai salah satu mediator aktif dalam patogenesis retinopati diabetik. Ditinjau dari sisi lain peningkatan kadar endocan juga dapat menyebabkan gangguan pada integritas penghalang darah-retina (blood-retinal barrier), yang menyebabkan kebocoran kapiler dan berkontribusi terhadap terjadinya edema makula diabetik, yaitu akumulasi cairan di area makula yang dapat menyebabkan penurunan ketajaman penglihatan secara signifikan (Abu El-Asrar et al., 2015; Jena et al., 2025). Pengukuran kadar endocan dalam serum dapat dilakukan dengan metode imunologis seperti *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), yang sensitif dan cukup spesifik sehingga endocan saat ini sedang banyak diteliti sebagai biomarker potensial dalam mendeteksi dini retinopati diabetik, memantau progresivitasnya, serta mengevaluasi respons terhadap terapi, khususnya terapi anti-VEGF yang banyak digunakan pada kasus DR proliferaatif dan edema makula diabetik (Jena et al., 2025).

Fungsi endocan selain sebagai biomarker, endocan juga dianggap memiliki nilai prediktif dalam mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi mengalami progresi retinopati diabetik. Dengan memantau kadar endocan secara berkala, dokter dapat mengidentifikasi pasien yang membutuhkan pemeriksaan oftalmologis lebih intensif atau intervensi terapeutik lebih awal (Jena et al., 2025). Endocan menunjukkan potensi besar sebagai temuan awal dalam konteks retinopati diabetik, jumlah studi klinis dan eksperimental yang meneliti hubungan ini secara spesifik masih terbatas. Sebagian besar penelitian saat ini masih bersifat eksploratif dan belum menghasilkan konsensus yang kuat mengenai nilai ambang diagnostik maupun prediktif kadar endocan, oleh karena itu diperlukan lebih banyak penelitian berskala besar, baik longitudinal maupun intervensional, untuk mengevaluasi secara menyeluruh peran endocan dalam patogenesis dan manajemen retinopati diabetik (Abu El-Asrar et al., 2015; Jena et al., 2025).

Secara keseluruhan, endocan merupakan molekul yang menjanjikan dalam bidang oftalmologi diabetik. Perannya yang multifungsi sebagai indikator inflamasi, disfungsi endotel, dan angiogenesis membuatnya sangat relevan dalam memantau komplikasi mikrovaskular seperti retinopati diabetik. Dengan perkembangan teknologi diagnostik dan pemahaman yang semakin baik mengenai mekanisme patofisiologi penyakit ini, penggunaan endocan dalam praktik klinis di masa depan memiliki potensi yang signifikan, baik sebagai alat bantu diagnostik, marker prognosis, maupun target terapi yang potensial (Bozkurt et al., 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Klisic et al., menunjukkan korelasi positif antara kadar endocan dan HbA1C telah ditemukan pada pasien dengan retinopati diabetik, yang mengindikasikan bahwa endocan berpotensi digunakan sebagai biomarker kerusakan endotel akibat hiperglikemia. Dengan demikian, pengukuran endocan dapat memberikan informasi tambahan terkait derajat keparahan retinopati diabetik serta progresivitas gangguan mikrovaskular pada diabetes melitus (ADA, 2024; Klisic, A. et al., 2020).

1.6.5 Nilai HbA1c dan Kadar Endocan Serum Pada Retinopati Diabetik

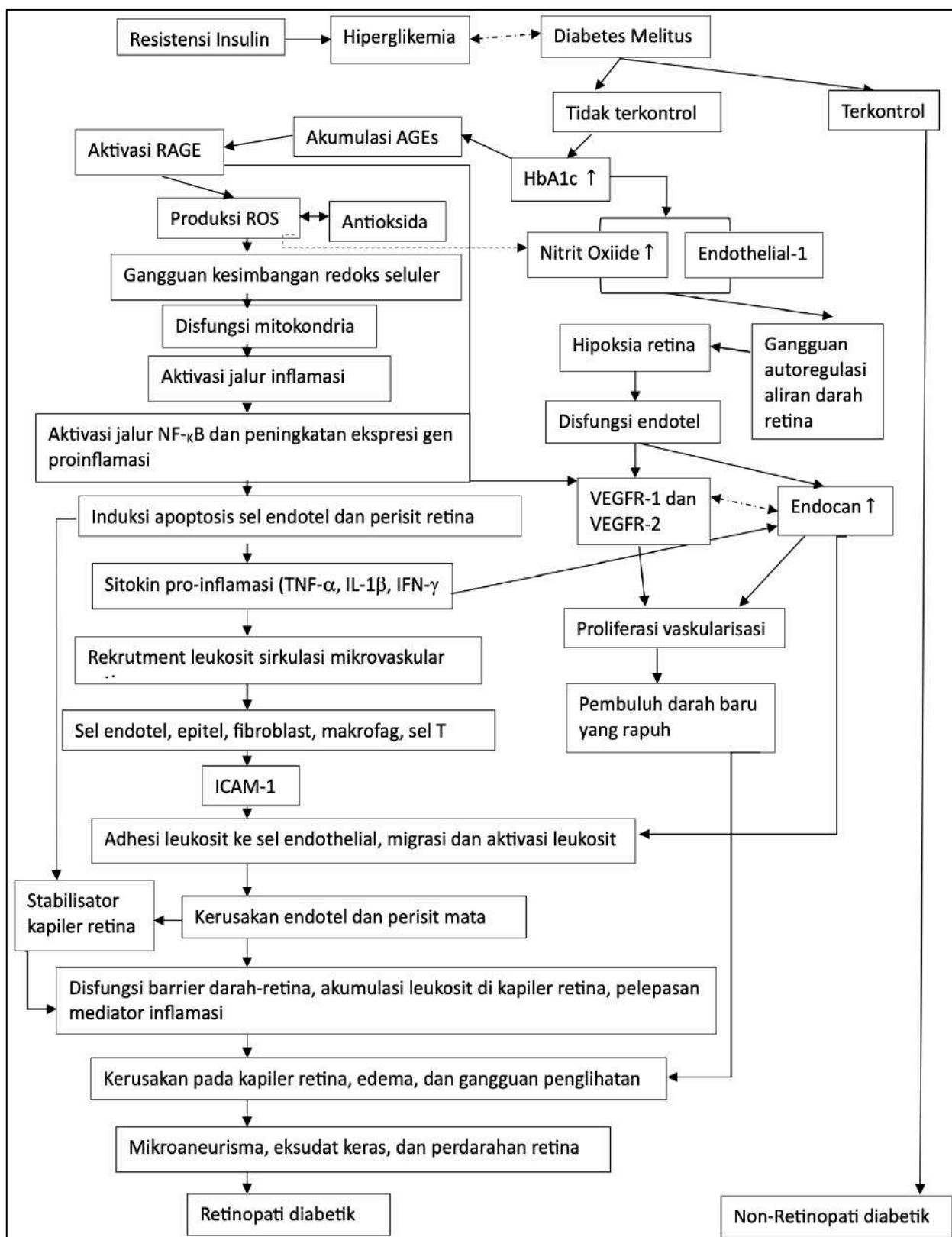
Retinopati diabetik (RD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular kronik diabetes melitus yang berkaitan dengan keadaan hiperglikemia jangka panjang yang dapat direfleksikan oleh kadar HbA1c. Hemoglobin A1c sebagai indikator kendali glikemik jangka panjang, mencerminkan paparan glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir dan menjadi parameter penting dalam mengevaluasi risiko komplikasi vaskular. Peningkatan nilai HbA1c menandakan buruknya kontrol glikemik yang selanjutnya memperberat disfungsi endotel, suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar endocan dalam sirkulasi (Klisic, A. et al, 2020).

Sejumlah penelitian menunjukkan adanya peningkatan HbA1c secara linear dengan peningkatan derajat kerusakan retina mulai dari NPDR hingga PDR. Secara fisiopatologis, hiperglikemia kronik memicu stres oksidatif yang akan menyebabkan disfungsi endotel, inflamasi vaskular, dan peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sehingga dapat menyebabkan kerusakan sawar retina dan membentuk neovaskularisasi patologis (Sharma, P.K., et al, 2024). Batas nilai HbA1c yang mulai berkorelasi signifikan terjadinya retinopati diabetik berdasarkan studi epidemiologi dan klinis menunjukkan bahwa nilai $\geq 6,5$ -7% memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik untuk mendeteksi retinopati diabetik awal. Penelitian terbaru antara tahun 2022-2024, rerata HbA1c pasien tanpa RD berkisar 6,4-6,5%, sedangkan pasien NPDR menunjukkan rerata sekitar 8,1%, dan pasien

PDR rerata mencapai 8,4-8,5%. Oleh karena itu, secara klinis nilai HbA1c $\geq 8\%$ dapat menjadi keadaan resiko tinggi progresivitas retinopati diabetik (Setareh, J. et al, 2022).

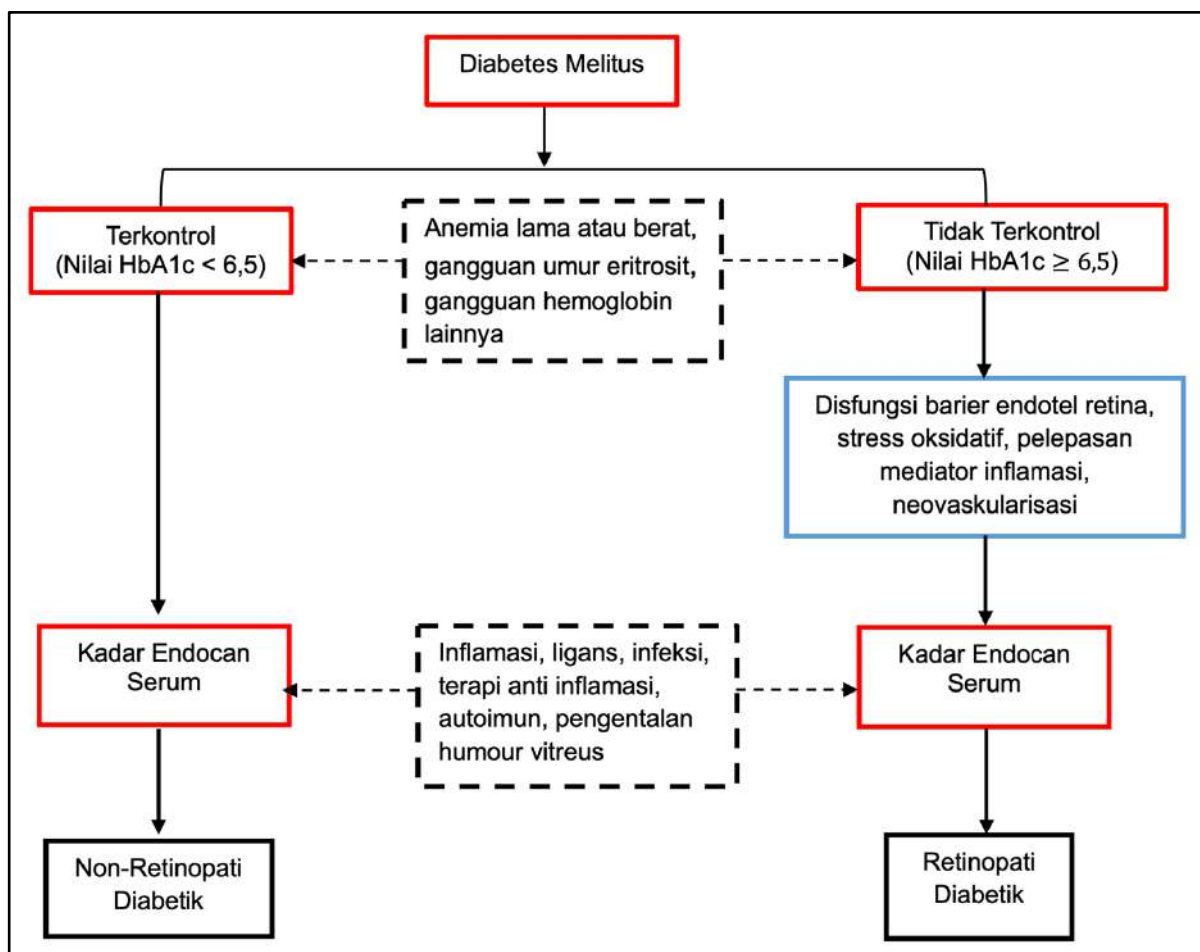
Endocan serum dalam konteks biomarker endothelial dianggap sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi kerusakan mikrovaskular retina. Endocan merupakan proteoglikan dermatan sulfat yang diekspresikan oleh sel endotel vaskular dan meningkat pada keadaan inflamasi vaskular serta angiogenesis patologis. Kadar endocan serum pada penderita DM sering ditemukan meningkat signifikan seiring progresifitas RD karena berkaitan dengan disfungsi endotel, aktivitas VEGF, dan inflamasi kronik vaskular retina. Batas *cutoff* kadar endocan serum yang actual belum ditetapkan dalam konsesus internasional, namun beberapa studi dari tahun 2022-2025 dilaporkan bahwa kadar endocan serum pada penderita DM tanpa retinopati umumnya sekitar 0.8-1,5 ng/mL, sedangkan pada NPDR meningkat menjadi 1,8-2,5 ng/mL, dan pada PDR dapat mencapai >3 ng/mL, maka disimpulkan kadar endocan serum >2 ng/mL mulai berkorelasi dengan adanya kerusakan mikrovaskular retina, meskipun belum muncul perubahan funduskopi berat., sehingga biomarker ini berpotensi sebagai indicator dini progresifitas retinopati diabetik (Sharma, P.K., et al, 2024).

1.7. Kerangka Teori



Gambar.6. Kerangka Teori

1.8. Kerangka Konsep



Gambar.7. Kerangka Konsep

Keterangan:

- : Variabel Dependen
- : Variabel Independen
- : Variabel Antara
- : Variabel Perancu

BAB II

METODELOGI PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Data diperoleh melalui pengukuran nilai HbA1c dalam plasma dan kadar endocan serum subjek penelitian yang terdiagnosis DM type 2 dan menjalani pengobatan di RSP. Universitas Hasanuddin.

Kelompok penelitian terbagi menjadi 2 yaitu: pertama kelompok subjek dengan didiagnosis DM dan mengalami retinopati diabetik berdasarkan pemeriksaan funduskopi. Kedua kelompok subjek dengan didiagnosis DM tanpa mengalami retinopati diabetik dari hasil pemeriksaan funduskopi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan nilai HbA1c dan kadar endocan serum pada masing-masing kelompok dan mengevaluasi hubungan nilai HbA1c dengan kadar endocan serum antar kelompok guna mengevaluasi potensinya sebagai biomarker mendeteksi dini terjadinya retinopati diabetik.

2.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalansi Laboratorium dan Instalansi rawat inap serta rawat jalan RSP Universitas Hasanuddin, Makassar untuk pengambilan sampel dan data penderita RD, DM tanpa RD yang menjadi subjek penelitian. Pemeriksaan nilai HbA1c dilakukan di Instalasi Laboratorium RSP. Universitas Hasanuddin, dan pemeriksaan kadar endocan serum dilaksanakan di Instalasi Laboratorium Biologi Molekuler *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC). Penelitian dimulai bulan Maret hingga Mei 2026.

2.3. Izin Studi dan Kelayakan Etik

Setiap tindakan dalam pelaksanaan penelitian ini dilakukan dengan persetujuan pasien yang dijadikan subjek penelitian, melalui penandatanganan lembar *informed consent*. Peneliti ini juga dinyatakan telah memenuhi persyaratan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Nomor: 523/UN4.6.4.5.31/PP36/2026 dan izin penelitian dari Bidang Pendidikan dan Penelitian Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dengan Nomor: 5124/UN4.24.1.1/PT.01.04/2026.

2.4. Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini mencakup seluruh penderita DM yang menjalani perawatan rawat inap atau rawat jalan di RSP. Universitas Hasanuddin Makassar selama periode penelitian. Kriteria sampel penelitian meliputi:

1. Penderita DM yang mengalami komplikasi retinopati diabetik, baik pada kategori PDR maupun NPDR yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Penderita DM tanpa retinopati diabetik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

2.5. Perkiraan Besaran Sampel

Besarnya sampel dihitung sesuai rancangan penelitian *cross sectional* dengan rumus sampel tunggal untuk uji korelasi, pada studi kolerasi digunakan rumus perhitungan sebagai berikut:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{0.5 \cdot \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,96 + 0,84}{0,5 \times \ln \left(\frac{1+0,5}{1-0,5} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,96 + 0,84}{0,5 \times \ln(3)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,8}{0,55} \right)^2 + 3$$

$$n = (5,1)^2 + 3$$

$$n = 29,01 \text{ (dibulatkan menjadi 30)}$$

Keterangan:

- n = besar sampel minimal yang dibutuhkan
 $Z_{\alpha/2}$ = derajat kepercayaan 95%, ($\alpha = 0,05$) adalah 1.96
 Z_{β} = Kekuatan penelitian 80% adalah 0,84
 $\ln$ = logaritma natural
 r = kekuatan korelasi yang bermakna yaitu 0,5

Jumlah sampel minimal untuk menilai kemaknaan secara statistik maka diperlukan minimal sampel dalam satu kelompok yaitu 30 sampel. Antisipasi terjadinya droup out pada subjek sampel, maka peneliti menambahkan 10 % dari jumlah sampel yang didapat. Sampel yang diambil dalam penelitian ini menjadi 33 subjek/sampel pada masing-masing kelompok (Roflin, 2022).

2.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.6.1 Kriteria Inklusi

- Subjek didiagnosis retinopati diabetik oleh klinisi, baik PDR ataupun NPDR, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang dengan funduskopi yang memenuhi kriteria dari *American Academic of Ophthalmology* (AAO) dan Klasifikasi *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (Kim, J. et al., 2023).
- Subjek didiagnosis DM tanpa adanya tanda-tanda retinopati diabetik oleh klinisi.
- Subjek penelitian berusia ≥ 18 tahun.
- Subjek bersedia memberikan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian ini dengan menandatangani *informed consent* setelah penjelasan persetujuan.

2.6.2 Kriteria Eksklusi

- Subjek dengan riwayat penyakit kardiovaskuler.
- Subjek dengan penyakit keganasan.
- Subjek dengan riwayat penyakit ginjal kronik.
- Subjek dalam terapi obat antiinflamasi sistemik atau imunomodulator dalam 1 bulan terakhir.
- Subjek dengan data klinis atau laboratorium yang tidak lengkap.
- Sampel serum lipemik, ikterik atau hemolisis dan tidak dapat dilakukan untuk pengambilan sampel ulang.
- Subjek sedang hamil atau menyusui.

2.6.3 Kriteria Drop Out

- Data subjek yang tidak lengkap atau tidak memenuhi kualitas data yang ditetapkan untuk analisis.
- Subjek menarik diri dari penelitian setelah mengikuti prosedur pengambilan sampel.
- Subjek mengalami kondisi akut yang mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar endocan dan nilai HbA1c setelah masuk dalam penelitian.

2.7. Cara Kerja

2.7.1 Alokasi Subjek

Subjek penelitian akan dialokasikan kedalam dua kelompok, yaitu:

- Kelompok RD : subjek yang didiagnosis DM dan retinopati diabetik, baik NPDR ataupun PDR berdasarkan pemeriksaan funduskopi oleh klinisi
- Kelompok Non-RD : Subjek yang didiagnosis DM oleh klinisi, tetapi tidak menunjukkan tanda-tanda RD.

2.7.2 Cara Penelitian

1. Peneliti akan melakukan skrining awal untuk mengidentifikasi pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subjek penelitian. Subjek penelitian diminta menandatangani lembar persetujuan yang telah disediakan jika setuju ikut serta dalam penelitian. Subjek dimasukkan dalam masing-masing kelompok yang sesuai.
3. Subjek yang telah menandatangani lembar persetujuan kemudian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pengambilan darah vena sekitar 3-5 mL dalam tabung *ethylenediaminetetraacetic* (EDTA) (tabung berwarna ungu) dan tabung tanpa antikoagulan/plain (tabung berwarna merah).
4. Sampel darah yang diambil dalam tabung tanpa antikoagulan, lalu disentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan 1000x gravitasi atau 3000 rpm, kemudian serum dimasukkan dalam cup sampel sekitar 150-200 μL dan disimpan pada suhu -20°C .
5. Data riwayat medis subjek akan dikumpulkan melalui wawancara atau pencatatan rekam medik.
6. Nilai HbA1c dan kadar endocan serum diukur dan dianalisis untuk mengetahui hubungannya pada masing-masing kelompok.

2.7.3 Prosedur Pemeriksaan

A. Prosedur Pemeriksaan Endocan (MyBioSource, 2007)

1. Pra Analitik
 - a. Persiapan pasien
Tidak ada persiapan khusus yang diperlukan sebelum pengambilan sampel.
 - b. Persiapan sampel
Sampel yang digunakan adalah serum. Darah diperoleh melalui prosedur flebotomi dan dimasukkan ke dalam tabung tanpa antikoagulan, lalu dilakukan sentrifugasi selama 15 menit pada 3000 rpm untuk memisahkan serum.
 - c. Alat dan bahan
Alat:
 - Tabung tanpa antikoagulan (plain tube berwarna merah)
 - Jarum suntik dan spuit
 - Alat sentrifuge
 - Mikropipet single dan multiple pipet, serta tip untuk volume 2 μL hingga 1 mL
 - Cup sampel 300 μL
 - Kontainer untuk *wash solution*
 - *Microplate reader* untuk mengukur absorbansi pada 450 nm
 - Absorbant paper untuk mikroplate
 - Komputer/perangkat lunak untuk analisis data
 Bahan:
 - Kit *Human Endocan Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) merk MyBioSource nomor MBS824849 versi 1,2D yang berasal dari United State of America (USA).
Komponen kit meliputi : pelat 96-sumur dilapisi dengan antibodi endocan *anti-human*, *standart diluent*, antibodi deteksi A berlabel biotin (100x), antibodi seteksi B berisi streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) (100x), pengencer *streptavidin-HRP*, pengencer antibodi deteksi, *buffer* pencuci (20x), larutan substrat *Tetramethylbenzidine* (TMB), larutan penghenti yang mengandung asam sulfat 2 N (H_2SO_4), strip perekat pelat.
 - Akuades steril atau air suling
 - Phosphate Buffered Saline (PBS), pH 7.0-7.2
 - d. Persiapan reagen dan standar
 - Persiapan *human endocan standart*
Buat *human endocan standart* yang terliofilisasi dengan menambahkan 0,5 mL

pengenceran standar. Biarkan larutan berada pada suhu kamar selama 10 menit, kemudian homogenkan dengan lembut agar tercampur rata. Gunakan dalam waktu 1-2 jam setelah dilarutkan.

- Siapkan 7 *tube container* masukkan 0,25 mL *standart diluent*. Tambahkan *stock solution* 10 ng/mL, homogenkan tiap tube sebelum di transfer ke tube lanjutnya. Persiapkan *standart diluent* dalam 7 tube tertitiasi sebagai berikut: 10ng/mL, 5 ng/mL, 2,5ng/mL, 1,25ng/mL, 0,625ng/mL, 0,312ng/mL, 0,156ng/mL, larutan kerja antibodi deteksi A berlabel biotin dan larutan kerja antibodi deteksi B berlabel *streptavidine-HRP* dengan pengenceran 1:100.
- Persiapan larutan kerja buffer pencuci
Tuangkan isi (20mL) konsentran penyangga pencuci ke dalam silinder ukur 1000 mL yang bersih. tambahkan akuades steril atau air suling hingga volume mencapai 600mL (1:20).
- Siapkan *TMB substrate* yang perlu diproteksi dari cahaya.

2. Analitik

a. Prinsip Tes

Kit *human endocan* ELISA adalah uji imunisorben terkait enzim invitro untuk pengukuran kuantitatif *human endocan* dalam serum. Pengujian menggunakan antibodi khusus untuk *human endocan* yang dilapisi pada pelat 96 sumur. Standar dan sampel dipipet ke dalam sumur, dan antibodi yang dimobilisasi akan mengikat endocan yang ada dalam sampel. Sumur dicuci dan tambahkan antibodi *human endocan* yang terbiotinilasi. *Streptavidin* yang terkonjugasi *HRP* ditambahkan kedalam sumur setelah proses pencucian antibodi biotinilasi yang tidak terikat. Sumur kembali dicuci, lalu tambahkan substrat *TMB* untuk menghasilkan warna pada jumlah endocan yang terikat. Proses akhir tambahkan stop solution dalam sumur agar terjadi perubahan warna dari biru menjadi kuning yang akan menghasilkan intensitas warna yang terukur pada 450nm.

b. Cara kerja

- Siapkan semua reagen, sampel dan *standart human endocan*.
- Ambil larutan standar dan sampel serum masing-masing 100 μ L, masukkan dalam sumur pelat. Tutup dengan baik dengan strip perekat pelat, lalu inkubasi selama 60 menit pada suhu kamar setelah dihomogenkan dengan lembut.
- Lepaskan penutup dan cuci sumur pelat sebanyak 3x dengan *buffer* pencuci (350 μ L), diamkan selama 1-2 menit, buang cairan dengan cepat dan tiriskan dengan *absorbant paper*.
- Lalu tambahkan antibodi anti *human endocan* (*detection reagent A*) yang telah dibiotinilasi ke dalam sumur dan inkubasi pelat selama 60 menit pada suhu 37°C.
- Cuci kembali sumur pelat sebanyak 3x dengan larutan *buffer* pencuci diamkan 1-2 menit, kemudian tambahkan *streptavidin-HRP* (*detection reagent B*) sebanyak 100 μ L dan inkubasi pelat selama 30 menit pada suhu 37°C.
- Cuci sumur pelat sebanyak 5x dengan larutan *buffer* pencuci diamkan selama 1-2 menit, kemudian tambahkan *substrat TMB* sebanyak 100 μ L dan inkubasi pelat selama 10-20 menit pada suhu 37°C.
- Proses terakhir tambahkan stop solution sebanyak 50 μ L. Warna segera berubah menjadi kuning.
- Baca absorbansi pada pelat dengan panjang gelombang 450nm menggunakan *microplate reader* dalam waktu 30 menit setelah penambahan larutan stop.
- Hitung kadar Endocan berdasarkan kurva standar.

3. Pasca-Analitik

Data hasil pemeriksaan dicatat, diinterpretasikan, dan dianalisis secara statistik. Hasil disimpan dalam database. Sensitivitas dosis minimum yang dapat dideteksi dari *human endocan* biasanya ≤ 0.065 ng/mL. Spesifisitas yang dapat diukur oleh kit ELISA *human endocan* dalam kisaran 0,156ng/mL – 10ng/mL.

B. Prosedur Pemeriksaan HbA1c (Abbott, 2020; Abbott, 2023)

1. Pra-Analitik

a. Persiapan pasien

Tidak diperlukan puasa sebelum pemeriksaan HbA1c.

b. Persiapan sampel

Darah vena diambil menggunakan spuit dan dimasukkan dalam tabung EDTA. Sampel dapat disimpan pada suhu 2–8°C selama 10 hari sebelum diperiksa atau pada suhu kamar 18–30°C selama 8 jam. homogenkan sampel dengan membalikkan tabung 8–10 kali sebelum digunakan.

c. Alat dan bahan

Alat:

- *Afinion™ 2 HbA1c Analyzer* tipe AS100 diproduksi oleh perusahaan Abbot Diagnostic Technologies AS dengan pabrik di Norwegia, Eropa.
- Tabung EDTA
- Jarum suntik dan spuit
- Vortex mixer

Bahan:

- *Afinion™ HbA1c cartridge* diproduksi oleh perusahaan *Abbott Diagnostic Technologies AS* dengan pabrik di Norwegia, Eropa. Katrid HbA1c mengandung komponen terdiri dari asam boronat biru ($\leq 0,1$ mg), membran polietersulfona, morfolin bufer natrium klorida, natrium klorida dalam asam *4-2-hydroxylethyl-1-piperazineethanesulfonic* (HEPES) dengan seng klorida ($\leq 0,12\%$). Katrid uji mengandung *bovine serum albumine* (BSA).
- Reagen *Afinion™* kontrol HbA1c, disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu 2–8°C. Kontrol yang telah dibuka akan stabil selama 60 hari. Biarkan kontrol mencapai suhu 15–25°C sebelum digunakan selama 45 menit.

2. Analitik

a. Prinsip Tes

Eritrosit dapat ditembus secara bebas oleh glukosa melalui proses nonenzimatik yang lambat antara hemoglobin A dan berbagai jenis glukosa, dan terjadi secara terus-menerus. Produk yang terbentuk dikenal sebagai hemoglobin terglikasi atau glikohemoglobin. Peningkatan kadar glukosa darah kronis pada penderita DM menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil. Kontrol metabolik yang baik dapat menurunkan tingkat konsentrasi HbA1c sehingga memperlambat komplikasi diabetes, salah satunya retinopati diabetik.

b. Prinsip kerja

Afinion HbA1c merupakan peralatan uji kadar afinitas boronat otomatis penuh untuk menentukan hemoglobin A1c terglikasi dalam darah vena manusia. Katrid uji *afinion HbA1c* mengandung semua reagen yang diperlukan untuk mengukur konsentrasi HbA1c. Bahan sampel dikumpulkan menggunakan perangkat yang terintegrasi dengan katrid yang akan dianalisis dalam alat *afinion analyzer*. Sampel darah diencerkan dan dicampur secara otomatis dengan cairan yang melepaskan hemoglobin dari eritrosit, sehingga terjadi pengendapan hemoglobin. Campuran sampel ini dipindahkan ke konjugat asam boronat biru yang mengikat cis-diol hemoglobin terglikasi. Campuran reaksi ini direndam melalui suatu membran filter dan akan menahan hemoglobin yang diendapkan, konjugat terikat (terglikasi) dan tidak terikat (tidak terglikasi). Kelebihan konjugat tidak terglikasi pada membran dihilangkan dengan reagen pembersih.

c. Cara kerja

- Tarik perangkat pengambilan sampel lurus keatas dari katrid tes.
- Isi kapiler dari alat pengambilan sampel tersebut dengan darah vena dalam tabung EDTA dan reagen kontrol.
- Masukkan perangkat pengambilan sampel ke dalam katrid tes HbA1c dengan rentang waktu 2–3 menit.
- Masukkan katrid tes tersebut kedalam alat *afinion analyzer* dengan barcode menghadap ke kiri. Tutup penutup secara manual untuk mulai menganalisis.
- Catat hasil yang muncul, lalu tekan ceklist untuk menerima sehingga tutup alat akan terbuka secara otomatis, dan tutup kembali secara manual.

- Hasil ditampilkan dalam bentuk persentase (%) HbA1c.

3. Pasca-Analitik

Hasil pemeriksaan uji afinitas HbA1c diinterpretasikan dengan mempertimbangkan riwayat medis subjek, pemeriksaan klinis, dan hasil laboratorium lainnya. Hasil unit pengukuran nilai HbA1c dipresentasikan dalam satuan persentase (%) disesuaikan dalam studi *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)* atau dikenal dengan istilah *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*. Rentang pengukuran HbA1c mengacu studi tersebut adalah 4-15% (*Abbott Diagnostic Technologies AS, 2022*).

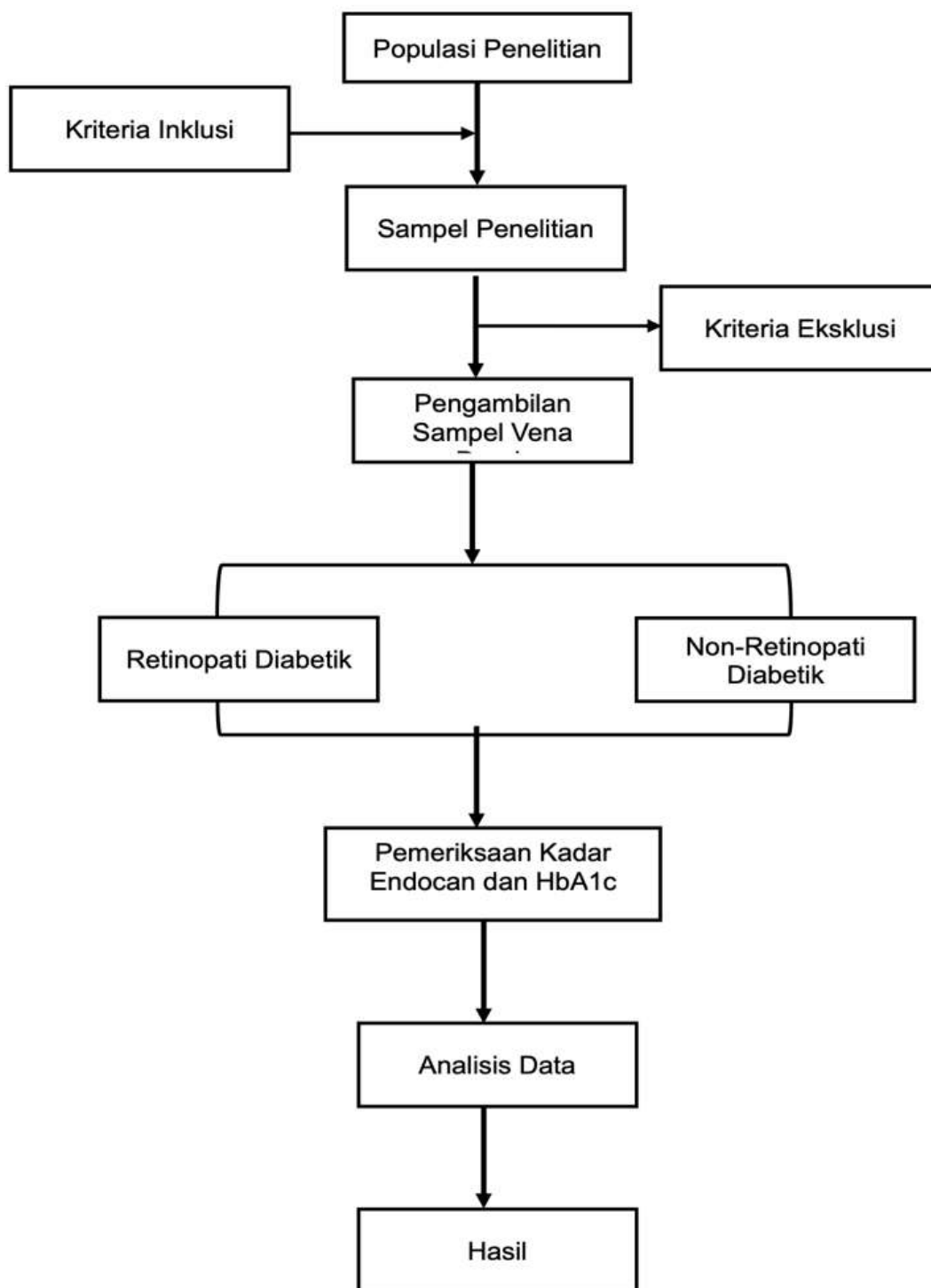
2.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Definisi operasional pada penelitian ini yaitu :

1. Subjek penderita diabetes melitus tipe 2 adalah semua penderita yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 oleh klinisi pada data rekam medis subjek berdasarkan kriteria ADA (2024) dan WHO (2019). Kriteria DM menurut ADA meliputi : nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ atau nilai glukosa puasa 8 jam $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0 mmol/L) atau nilai glukosa darah sewaktu $\geq 200\text{ mg/dL}$ ($11,1\text{ mmol/L}$) dengan gejala klasik (polidipsi, poliuria, penurunan berat badan) atau nilai tes toleransi glukosa oral $\geq 200\text{ mg/dL}$ ($11,1\text{ mmol/L}$) setelah mengonsumsi 75 gram glukosa. WHO menjabarkan kriteria DM nilai glukosa puasa 8 jam $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0 mmol/L) atau nilai tes toleransi glukosa oral $\geq 200\text{ mg/dL}$ ($11,1\text{ mmol/L}$) setelah mengonsumsi 75 gram glukosa atau nilai HbA1c $\geq 6,5\%$.
2. Retinopati diabetik adalah subjek dengan penyakit pada pembuluh darah mikro retina bersifat progresif yang dapat mengancam penglihatan dan dikaitkan dengan hiperglikemi berkepanjangan dan kondisi-kondisi lain yang berhubungan dengan diabetes melitus sesuai kriteria dari *American Academic of Ophthalmology (AAO)* dan Klasifikasi *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* (Kim, S.J., 2023). *American Academic of Ophthalmology* dan ETDRS mendeskripsikan diagnosis retinopati berdasarkan temuan pada fundus mata melalui pemeriksaan funduskopi dengan dilatasi. Kriteria diagnosis dan klasifikasi retinopati diabetik, antara lain:
 1. Retinopati Diabetik Non-Proliferatif (NPDR):
 - Perdarahan intraretina dan mikroaneurisma, terlihat sebagai bintik-bintik merah kecil (perdarahan) dan pembuluh darah yang membesar (mikroaneurisma) pada retina.
 - Eksudat keras endapan lemak dan protein yang keluar dari pembuluh darah yang rusak.
 - Edema makula, pembengkakan pada makula, area retina yang penting untuk penglihatan sentral.
 - Beading vena, pembuluh darah vena yang berkelok atau melebar tidak teratur.
 - *Intra Retinal Microvascular Abnormalities (IRMA)*, pertumbuhan pembuluh darah abnormal di dalam retina.
 2. Retinopati Diabetik Proliferatif (PDR):
 - Neovaskularisasi, pertumbuhan pembuluh darah baru yang rapuh dan mudah berdarah
 - Perdarahan vitreous
 - Ablasio retina traksional, pelepasan retina yang disebabkan oleh pertumbuhan jaringan parut yang menarik retina.
3. Non-Retinopati diabetik adalah subjek tidak menunjukkan gejala atau tanda-tanda retinopati diabetik yang dibuktikan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu $> 200\text{mg/dL}$ dan HbA1c $> 6,5\%$, tidak ada kelainan pembuluh darah retina, perdarahan intraretinal, eksudat keras, neovaskularisasi pada pemeriksaan funduskopi.
4. *Endothelial Cell-Specific Molecule-1/ESM-1* atau yang dikenal sebagai Endocan adalah proteoglikan derman sulfat terlarut yang disekresikan oleh sel endotel vaskuler dan dianggap sebagai penanda aktivasi endotel yang dideskripsikan sebagai biomarker spesifik selama proses neoangiogenesis. Kadar serum endocan dalam penelitian ini diukur dari serum darah subjek menggunakan uji imunosorben terkait enzim sandwich atau disebut metode ELISA dan dinyatakan dalam satuan ng/mL sesuai kit human endocan ELISA dari merk *MyBioSource (USA)*.
5. HbA1c adalah parameter biokimia yang mengukur presentase hemoglobin yang terglisikasi sebagai indikator rata-rata kadar glukosa darah selama 2-3 bulan terakhir, digunakan sebagai standar untuk menilai kontrol glikemik subjek penelitian yang diukur dari sampel darah vena

menggunakan uji kadar afinitas boronat otomatis penuh dari merk Afinion™ 2 (Abbott, USA) dan dinyatakan dalam satuan persen (%).

2.9. Alur Penelitian



Gambar. 8. Skema Alur Penelitian

2.10. Metode Analisis dan Pengolahan Data

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 yaitu kelompok pertama adalah subjek dengan retinopati diabetik, dan kelompok kedua adalah subjek dengan non retinopati diabetik. Data dianalisis dengan metode statistik yang sesuai,

yaitu:

1. Analisis univariat
Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data dasar berupa distribusi frekuensi, rerata dan simpangan baku, median, rentang nilai maksimum dan minimum pada sampel yang dianalisis.
2. Analisis bivariat
Data yang terkumpul dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui parametrik atau non parametrik, namun variable data pada penelitian ini merupakan variable dengan skala ratio. Meskipun variabel penelitian berskala rasio, uji normalitas tetap diperlukan karena distribusi data tidak selalu normal. Jika data terdistribusi normal, digunakan uji parametrik seperti *independent t-test* dan korelasi *Pearson*. Namun jika data tidak normal, digunakan uji non parametrik seperti *Mann Wihitney* untuk perbedaan dan uji *Spearman* untuk korelasi.
3. Hasil uji hipotesis akan disajikan dalam bentuk tabel, diagram dan narasi. Hasil uji dinyatakan sebagai tidak bermakna atau tidak signifikan apabila diperoleh nilai $p > 0,05$ dan bermakna atau signifikan bila $p \leq 0,05$.