

**HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN KEJADIAN EDEMA MAKULA
DIABETIK PADA PASIEN RETINOPATI DIABETIK DI RSUD ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh

FATHIAN NUR DALILLAH

2018011110



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS LAMPUNG

2024

**HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN KEJADIAN EDEMA MAKULA
DIABETIK PADA PASIEN RETINOPATI DIABETIK DI RSUD ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

Oleh

FATHIAN NUR DALILLAH

2018011110

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar

SARJANA KEDOKTERAN

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS LAMPUNG

BANDAR LAMPUNG

2024

Judul Skripsi : **HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN KEJADIAN EDEMA MAKULA DIABETIK PADA PASIEN RETINOPATI DIABETIK DI RSUD ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : *Fathian Nur Dafillah*

No. Pokok Mahasiswa : 2018011110

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



**dr. M. Yusran, M.Sc.,
Sp.M**
NIP. 198001102005011004

**dr. Intan Kurniati,
S.Ked., Sp.PK.**
NIP. 198012222008122002



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

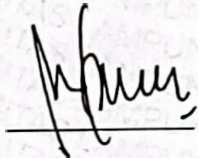
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

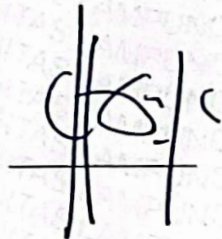
Ketua : dr. M. Yusran, M.Sc., Sp.M



Sekretaris : dr. Intanri Kurniati, S.Ked.,
Sp.PK.

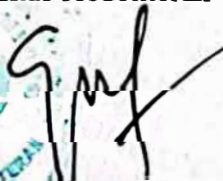


Penguji
Bukan Pembimbing : Prof. Dr. Dyah Wulan SRW.,
SKM., M.Kes.



2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 29 Januari 2024

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, :

1. Skripsi dengan judul “HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN KEJADIAN EDEMA MAKULA DIABETIK PADA PASIEN RETINOPATI DIABETIK DI RSUD ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 29 Januari 2024

Penulis



Fathian Nur Dalillah

NPM. 2018011110

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN LIPID PROFILE AND DIABETIC MACULAR EDEMA IN DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS AT ABDUL MOELOEK HOSPITAL LAMPUNG PROVINCE

BY

FATHIAN NUR DALILLAH

Background: Diabetic macular edema (DME) represents a serious visual impairment caused by abnormal retinal vessel permeability in patients with diabetic retinopathy. The occurrence of DME may arise due to abnormal levels of lipid profile components such as total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides in the body. The purpose of this research is to determine the relationship between lipid profiles and the incidence of diabetic macular edema in diabetic retinopathy patients at Abdul Moeloek Hospital, Bandar Lampung.

Method: This research adopts an observational analytic design with a cross-sectional approach. The study population consists of patients with diabetic retinopathy recorded at the Eye Clinic of Abdul Moeoek Regional Hospital from January 2022 to January 2023. Consecutive sampling is employed as the sampling technique. The independent variable, lipid profile, is measured using fasting blood samples (≥ 8 hours) analyzed in the laboratory. The dependent variable, macular edema, is determined through funduscopy. Statistical analysis of the data is carried out using the chi-square test.

Results: The study involved 49 participants, mostly women (65.3%), with an average age of $55.61 \pm 9,519$ years. On average, they had diabetes for $6.01 \pm 2,868$ years. Most patients had high total cholesterol (67.3%), triglycerides (69.4%), and LDL (95.9%), and low HDL (81.6%). The analysis revealed a link between high triglyceride levels and macular edema ($p=0.001$), but no such link was found with total cholesterol, LDL, and HDL levels ($p=1.000$).

Conclusion: The triglyceride levels have a significant impact on the occurrence of macular edema (EMD) in patients with advanced-stage diabetic retinopathy.

Keywords: Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy, Dyslipidemia, Lipid Profile.

ABSTRAK

HUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN KEJADIAN EDEMA MAKULA DIABETIK PADA PASIEN RETINOPATI DIABETIK DI RSUD ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

OLEH

FATHIAN NUR DALILLAH

Latar Belakang: Edema makula diabetik (EMD) merupakan dampak penglihatan yang serius disebabkan oleh permeabilitas pembuluh retina yang abnormal pada pasien dengan retinopati diabetik. Kejadian EMD dapat terjadi karena kadar profil lipid berupa kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida yang abnormal dalam tubuh. Tujuan penelitiannya ini adalah untuk mengetahui hubungan antara profil lipid dengan kejadian edema makula diabetik pada pasien retinopati diabetik di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Metode: Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Populasi merupakan pasien retinopati diabetik yang tercatat di Poli Mata RSUD Abdul Moeoek periode Januari 2022- Januari 2023. Teknik pengambilan sampel penelitian ini menggunakan *consecutive sampling*. Variabel bebas berupa profil lipid diukur menggunakan sampel darah puasa (≥ 8 jam) yang diuji di laboratorium dan variabel terikat berupa edema makula ditentukan menggunakan funduskopi. Data diuji menggunakan *chi square test*.

Hasil: Sampel penelitian ini berjumlah 49 orang. Hasil penelitian menunjukkan terdapat lebih banyak pasien perempuan (65,3%). Rata-rata usia pasien $55,61 \pm 9,519$ tahun dan telah menderita DM rata-rata $6,01 \pm 2,868$ tahun. Karakteristik kadar kolesterol total (67,3%), trigliserida (69,4%), dan LDL (95,9%) pasien mayoritas berada pada kategori tinggi dan kadar HDL (81,6%) berada pada kategori tidak normal (rendah). Terdapat pengaruh antara kadar trigliserida terhadap kejadian EMD ($p=0,001$) serta tidak ada pengaruh kadar kolesterol total, LDL, dan HDL terhadap kejadian EMD ($p=1,000$).

Kesimpulan: Kadar trigliserida berpengaruh terhadap kejadian EMD pada pasien retinopati diabetik stadium lanjut.

Kata kunci: Dislipidemia, Edema Makula Diabetik, Profil Lipid, Retinopati Diabetik.

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta, 28 Agustus 2001, merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, dari Bapak Noto dan Ibu Dewi. Pendidikan taman kanak-kanak diselesaikan di TK Kemala Bhayangkari 24 pada tahun 2007, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN Semper Timur 05 pada tahun 2013, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 244 Jakarta pada tahun 2016 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 13 Jakarta pada tahun 2019. Tahun 2019, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Perikanan dan Kelautan Universitas Padjajaran melalui jalur penerimaan SBMPTN. Kemudian penulis mengikuti SBMPTN kembali di tahun berikutnya. Tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa penulis aktif pada PMPATD Pakis Rescue Team sebagai anggota divisi pada bidang pengabdian masyarakat periode 2022-2023.



“BANYAK MIMPI KURANG TIDUR”

-Anonim



SANWACANA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini berjudul “Hubungan Profil Lipid dengan Kejadian Edema Makula Diabetik pada Pasien Retinopati Diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked selaku Pembimbing Akademik atas waktu, nasihat, serta bimbingannya;
4. dr. M. Yusran, Sp.M., M.Sc (K) selaku Pembimbing Satu yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;
5. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK. selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
6. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes. selaku Pembahas skripsi yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediannya untuk memberikan saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
7. Bunda dan Ayah tercinta atas segala doa, cinta, kasih dan sayang serta segala dukungan baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah diberikan kepadaku hingga saat ini;
8. Adik tercinta Fathin Nathania Dahayu dan Fawwaz Nawab Dihyan yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang;
9. Lychee yang telah membantu dalam penelitian ini: Yashila Rahimah, Shabrina Farhana, Amira Nabila, Hana Qanitah, Salsabila Dwi Irga Syarif, Madina Ghassan Nebraska
10. Perawat di Poli Mata Rumah Sakit Abdul Moeloek: Nana Mariana, Ns. Mia Arini, Ns. Erika Maulina Yanti, S. Kep., M.Kes., Rifda Melianti, Amd. RO.

11. Para pasien di Poli Mata Rumah Sakit Abdul Moeloek yang dengan tulus dan ikhlas membantu saya dan bersedia menjadi pasien penelitian saya;
12. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala ilmu dan bimbingan yang kelak akan digunakan sebagai bekal dalam menjalankan tugas sebagai dokter;
13. Keluarga Besar PMPATD Pakis Rescue Team SC 14 dan SC 15;
14. Teman-teman T20MBOSIT angkatan 2020 yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu;
15. Dan seluruh pihak yang terlibat dan membantu dalam setiap pembuatan skripsi maupun dalam kegiatan pembelajaran selama di FK yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna untuk pembaca.

Bandar Lampung, Januari 2024

Penulis

Fathian Nur Dalillah

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti	4
1.4.2. Bagi Masyarakat	4
1.4.3. Bagi Institusi Pendidikan	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Retinopati Diabetik	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Patogenesis	6
2.1.4 Klasifikasi.....	8
2.1.5 Faktor Risiko	12
2.1.6 Tatalaksana	13
2.2 Edema Makula Diabetik	17
2.2.1 Definsi	17
2.2.2 Epidemiologi	18
2.2.3 Patologi dan Patofisiologi.....	18
2.2.4 Faktor Risiko	19

2.2.5	Tanda dan Gejala.....	22
2.2.6	Tatalaksana	24
2.3	Profil Lipid.....	26
2.3.1	Kolesterol Total.....	26
2.3.2	Trigliserida	27
2.3.3	HDL.....	28
2.3.4	LDL	28
2.4	Kerangka Teori	30
2.5	Kerangka Konsep.....	30
2.6	Hipotesis	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		32
3.1	Desain Penelitian	32
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.3.1	Populasi	32
3.3.2	Sampel.....	33
3.3.3	Teknik Pengambilan Sampel Penelitian	34
3.4	Identifikasi Variabel.....	35
3.4.1.	Variabel bebas.....	35
3.4.2.	Variabel terikat.....	35
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.5.1	Kriteria Inklusi.....	35
3.5.2	Kriteria Eksklusi.....	35
3.6	Definisi Operasional	36
3.7	Instrumen Penelitian	36
3.8	Prosedur Penelitian	37
3.9	Pengolahan Data	37
3.10	Analisis Data.....	38
3.10.1	Analisis Univariat	38
3.10.2	Analisis Bivariat.....	39
3.11	Etika Penelitian	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		40
4.1	Hasil	40
4.1.1	Analisis Univariat.....	40

4.1.2 Analisis Bivariat	43
4.2 Pembahasan.....	51
4.2.1 Karakteristik responden.....	51
4.2.2 Hubungan kolesterol total dengan kejadian EMD.....	53
4.2.3 Hubungan trigliserida dengan kejadian EMD	54
4.2.4 Hubungan LDL dengan kejadian EMD.....	54
4.2.5 Hubungan HDL dengan kejadian EMD	55
4.3 Keterbatasan penelitian.....	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1 Kesimpulan	57
5.3 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patogenesis Retinopati Diabetik.....	6
Gambar 2. Foto Fundus dan Angiogram Fluorescein Retinopati Diabetik.....	10
Gambar 3. Foto Fundus dan Fluorescein Angiogram Retinopati Diabetik.....	11
Gambar 4. <i>Clinically Significant Macular Edema (CSME)</i>	17
Gambar 5. Fotomikrograf Ruang Sistoid dan Cairan Subretina	19
Gambar 6. Foto Berwarna Pasien Diabetes dengan Edema Makula Fokal.....	23
Gambar 7. Foto Berwarna Pasien Diabetes dengan Edema Makula Difus.....	23
Gambar 8. Kerangka Teori.....	30
Gambar 9. Kerangka Konsep	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Internasional Retinopati Diabetik	9
Tabel 2. Klasifikasi Retinopati Diabetik dan Tatalaksana	16
Tabel 3. Klasifikasi Edema Makula Diabetik	17
Tabel 4. Nilai Normal Profil Lipid.....	29
Tabel 5. Definisi Operasional	36
Tabel 6. Karakteristik Responden	40
Tabel 7. Distribusi Kejadian Edema Makula Diabetik.	42
Tabel 8. Hubungan Kolesterol Total dengan Kejadian Edema Makula Diabetik.	43
Tabel 9. Hubungan Kolesterol Total dengan Kejadian Edema Makula Diabetik Berdasarkan Strata Jenis Kelamin.....	44
Tabel 10. Hubungan Kolesterol Total dengan Kejadian Edema Makula Diabetik Berdasarkan Strata Usia	45
Tabel 11. Hubungan Trigliserida dengan Kejadian Edema Makula Diabetik	46
Tabel 12. Hubungan LDL dengan Kejadian Edema Makula Diabetik	47
Tabel 13. Hubungan LDL dengan Kejadian Edema Makula Diabetik Berdasarkan Strata Jenis Kelamin.....	47
Tabel 14. Hubungan LDL dengan Kejadian Edema Makula Diabetik Berdasarkan Strata Usia	48
Tabel 15. Hubungan HDL dengan Kejadian Edema Makula Diabetik.....	49
Tabel 16. Hubungan HDL dengan Kejadian Edema Makula Diabetik Berdasarkan Strata Jenis Kelamin.....	49
Tabel 17. Hubungan HDL dengan Kejadian Edema Makula Diabetik Berdasarkan Strata Usia	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis yang umum ditemukan di seluruh dunia dan terus mengalami peningkatan. Prevalensi global DM diperkirakan meningkat dari sekitar 422 juta orang pada tahun 2014 menjadi 592 juta orang pada tahun 2035 (Dameria et al., 2018). Ini adalah masalah serius yang dapat menyebabkan komplikasi serius, membatasi aktivitas, dan mempengaruhi harapan hidup. Berdasarkan WHO, Indonesia berada di peringkat kelima di dunia dalam jumlah populasi penderita diabetes dewasa dan diperkirakan akan mengalami peningkatan yang signifikan hingga tahun 2030. Menurut International Diabetes Federation (IDF), Indonesia memiliki 10,5 juta orang yang menderita DM pada tahun 2017 dan sekitar 7,7 juta orang belum terdiagnosis. Provinsi Lampung melaporkan 22.345 kasus penderita DM yang setara dengan 1,37% dari populasi dengan 0,82% di antaranya terjadi di wilayah pedesaan (Kemenkes, 2022).

Retinopati diabetik (RD) adalah komplikasi yang sering terjadi pada orang dengan diabetes melitus (DM). Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah di retina dan berpotensi mengakibatkan gangguan penglihatan yang serius. Secara global, sekitar 93 juta orang menderita RD dan sekitar 28 juta orang di antaranya berisiko mengalami kebutaan. Di Indonesia, menurut studi Diabcare Asia tahun 2008, sekitar 42% dari 1785 pasien DM tipe 2 di pusat pelayanan primer dan sekunder mengalami RD (Nasution, 2011). Penelitian yang dilakukan di Yogyakarta ditemukan bahwa

terdapat 114 (44%) partisipan dengan retinopati diabetik (Sasongko *et al.*, 2011). Berdasarkan data penyakit yang paling umum terjadi di Poli Mata RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung, kondisi yang sering ditemui adalah RD. Retinopati diabetik meningkat dari tahun ke tahun, yaitu pada 2019 sebesar 11,38%, tahun 2020 sebesar 12,64%, tahun 2021 sebesar 14,2%, dan pada 2022 sebesar 16,63% (Yanti, 2022).

Dari sekitar 285 juta orang dengan diabetes melitus di seluruh dunia, sekitar sepertiganya memiliki tanda-tanda RD dan dari jumlah tersebut, sepertiga dari RD adalah RD yang mengancam penglihatan, termasuk edema makula diabetik (EMD) (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015). Dalam dua studi disebutkan bahwa prevalensi EMD di antara pasien diabetes, yaitu sebesar 27,5% (Panozzo *et al.*, 2020) dan 15,3% (Acan *et al.*, 2018). Tinjauan yang dilakukan pada tahun 2012 menunjukkan bahwa hingga 7% penderita diabetes mungkin menderita EMD dan faktor risiko EMD sebagian besar mirip dengan RD sehingga dapat disimpulkan bahwa meningkatnya prevalensi RD selaras dengan prevalensi EMD (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015).

Edema makula diabetik merupakan dampak penglihatan yang serius disebabkan oleh permeabilitas pembuluh retina yang abnormal pada pasien dengan retinopati diabetik. EMD dimanifestasikan sebagai peningkatan ketebalan retina fokal atau difus dengan atau tanpa eksudat retina (Rasoulinejad & Iri, 2015). Penyerapan komponen cair mengakibatkan pengendapan debris lipid yang sering terjadi pada lapisan pleksiform internal dan eksternal atau dapat juga terjadi di bawah lapisan pleksiform (Rasoulinejad & Iri, 2015).

Serum lipid dilaporkan menjadi faktor risiko untuk retinopati diabetik dan edema makula diabetik (Das *et al.*, 2015). Peningkatan konsentrasi lipid berhubungan dengan kejadian edema makula diabetik karena hal tersebut dapat meningkatkan akumulasi eksudat keras pada retina (Ozer *et al.*, 2009). Beberapa penelitian menunjukkan kejadian eksudat keras meningkat pada penderita diabetes dengan rasio kolesterol total terhadap HDL yang lebih

tinggi serta peningkatan kolesterol total dan LDL (Chew *et al.*, 1996; Klein *et al.*, 2015; Miljanovic *et al.*, 2004). Dalam dua penelitian lainnya disebutkan bahwa peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida berhubungan secara signifikan dengan kejadian EMD (Miljanovic *et al.*, 2004; Aroca *et al.*, 2004). Peningkatan kadar trigliserida dikaitkan dengan eksudat keras dan EMD pada dua studi (Sasaki *et al.*, 2014; Zander *et al.*, 2000).

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang merupakan rumah sakit tipe A dan menjadi rujukan utama untuk 15 kota di Provinsi Lampung. RSUD ini memiliki fasilitas yang lengkap untuk memahami hubungan antara kadar profil lipid dengan kejadian EMD.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti merasa tertarik untuk menjalankan studi yang bertujuan untuk memahami keterkaitan antara profil lipid dan insiden EMD pada individu yang mengidap RD di RSUD Abdul Moeloek.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu apakah terdapat hubungan antara profil lipid dengan kejadian EMD pada pasien RD di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara profil lipid dengan kejadian EMD pada pasien RD di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui gambaran kadar profil lipid pada penderita RD.
2. Mengetahui hubungan antara kadar kolesterol total dengan kejadian EMD pada penderita RD.

3. Mengetahui hubungan antara kadar LDL dengan kejadian EMD pada penderita RD.
4. Mengetahui hubungan antara kadar HDL dengan kejadian EMD pada penderita RD.
5. Mengetahui hubungan antara kadar trigliserida dengan kejadian EMD pada penderita RD.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk mengetahui prevalensi dan urgensi EMD pada penderita RD.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi mengenai profil lipid serta hubungannya dengan kejadian EMD pada penderita RD agar dapat dilakukan modifikasi gaya hidup dan mengurangi angka kejadian subkomplikasi dari RD.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan

Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan untuk melakukan penelitian yang lebih mendalam lagi serta dapat dijadikan sebagai bahan edukasi untuk masyarakat mengenai RD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Retinopati Diabetik

2.1.1 Definisi

Menurut WHO, RD adalah komplikasi umum dari DM yang muncul dan menjadi penyebab utama masalah penglihatan dan kebutaan secara global. Keadaan ini terjadi karena adanya kelainan mikrovaskular di retina yang dipicu oleh hiperglikemia kronis pada individu yang menderita DM. (Acan *et al.*, 2018). Hiperglikemia dalam darah dapat mengakibatkan kerusakan pada endotel, kehilangan perisit, serta penebalan membran basal pada pembuluh darah yang kemudian memicu oklusi kapiler dan iskemi pembuluh darah. Situasi ini menyebabkan dekompensasi fungsi endotel sebagai barier pembuluh darah di retina yang menyebabkan terjadinya edema retina (Shanmugam *et al.*, 2021). Secara umum, RD dibagi menjadi dua stadium yaitu nonproliferatif (tahap awal) dan proliferatif (tahap lanjut) (Elwali *et al.*, 2017). Faktor risiko utama yang berkontribusi pada terjadinya RD meliputi durasi menderita diabetes melitus, kurangnya kontrol gula darah, hipertensi, kadar kolesterol tinggi, dan kebiasaan merokok. (Shrestha *et al.*, 2022).

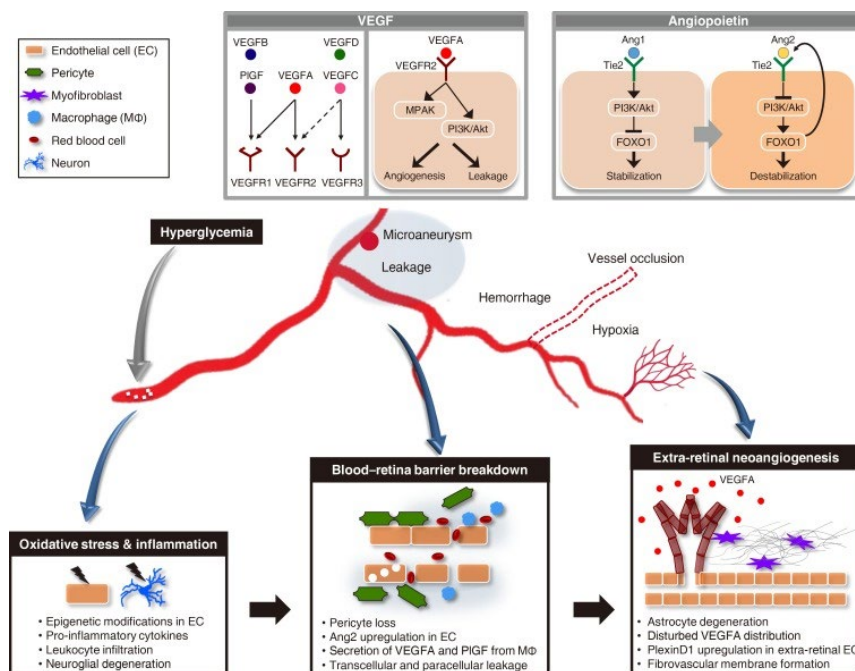
2.1.2 Epidemiologi

Retinopati diabetik (RD) adalah penyebab utama kehilangan penglihatan pada orang dewasa berusia 20-74 tahun (Lee, Wong, & Sabanayagam, 2015). Prevalensi DM secara global diproyeksikan

meningkat secara substansial dari perkiraan 422 juta individu pada tahun 2014 menjadi 592 juta individu pada tahun 2035. Menurut World Health Organization (WHO), Indonesia menempati peringkat kelima di dunia dalam jumlah penderita diabetes pada usia dewasa dan diperkirakan akan mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 2030. International Diabetes Federation (IDF) mencatat bahwa pada tahun 2017, Indonesia memiliki 10,5 juta orang dengan diabetes, dan sekitar 7,7 juta orang belum terdiagnosis. Angka kejadian diabetes melitus di Provinsi Lampung mencapai 22.345 kasus, atau sekitar 1,37%, dengan sekitar 0,82% kasus terjadi di wilayah pedesaan (Kemenkes RI, 2018).

2.1.3 Patogenesis

Penyebab dari penyakit mikrovaskular diabetes masih belum diketahui secara pasti. Kondisi hiperglikemia yang terus-menerus dalam jangka waktu lama diyakini dapat memodifikasi proses biokimia dan fisiologis, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan pada endotel. Perubahan biokimia ini terjadi melalui beberapa jalur, yaitu:



Gambar 1. Patogenesis Retinopati Diabetik (Kusuhara *et al.*, 2018)

- 1) Protein kinase C (PKC): Tingginya kadar glukosa dalam darah meningkatkan aktivitas berbagai isoform protein kinase C yang mengakibatkan perubahan pada sel. Ini meliputi peningkatan permeabilitas pembuluh darah retina, modifikasi aliran darah di retina, serta penebalan membran dasar. Akibatnya, terjadi iskemia dan rangsangan sinyal seluler oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang dapat menyebabkan neovaskularisasi di area okular.
- 2) Glikasi nonenzimatik. Glikasi merupakan suatu reaksi kimia ketika glukosa berikatan dengan protein dan lipid membentuk basa *Schiff* yang kemudian berubah menjadi produk amadori. Setelah proses yang berlangsung lambat dan kompleks, produk ini menjadi *advanced glycation end products* (AGEs) yang bersifat ireversibel. Akumulasi AGE menyebabkan disfungsi vaskular, pembentukan mikroaneurisma, dan kehilangan sel perisit. Selain itu, hal ini juga menginduksi sinyal intraseluler, stres oksidatif, serta produksi sitokin proinflamasi dan prosklerotik.
- 3) Akumulasi poliol (sorbitol). Kondisi hiperglikemia mempercepat konversi glukosa menjadi sorbitol, yang dapat mengakibatkan kerusakan osmotik pada pembuluh darah retina..
- 4) Stres oksidatif, yakni ketidakseimbangan antara pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan kemampuan untuk menghentikan ROS dengan antioksidan. Pembentukan ROS memicu beberapa jalur merugikan, seperti jalur PKC β 1/2, jalur heksosamin, dan pembentukan AGE yang akhirnya merusak sel perisit dan endotel pembuluh darah.
- 5) *Growth factor*. Faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah atau VEGF adalah polipeptida mitogen yang terikat pada heparin dan dihasilkan sebagai respons terhadap iskemia pada retina neurosensorik. Kehadiran VEGF menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler di area makula yang kemudian berkontribusi

pada pembentukan edema makula. Selain itu, VEGF juga merangsang pertumbuhan endotel, menyebabkan pembentukan mikroaneurisma dan membran neovaskular. Proses ini pada akhirnya mencegah kematian sel endotel kapiler melalui penghambatan apoptosis.

- 6) *Poly ADP-ribose polymerase* (PARP). Menghambat gliseraldehida 3-fosfat dehydrogenase, meningkatkan aktivasi protein kinase C (PKC), memodulasi jalur heksosamin, dan merangsang pembentukan *Advanced Glycation End-products* (AGE) dapat memicu produksi reaktif oksigen dan nitrogen. Proses ini berperan dalam menyebabkan disfungsi pada sel endotel dan saraf pada retina.

Keseluruhan rangkaian jalur tersebut menyebabkan gangguan pada sirkulasi, menciptakan kondisi hipoksia, dan memicu respons inflamasi pada retina (Kusuhara *et al.*, 2018). Kondisi hipoksia memicu peningkatan ekspresi faktor angiogenik secara berlebihan. Hal ini merangsang pembentukan pembuluh darah baru dengan ciri-ciri yang melibatkan kelemahan pada membran basalis, defisiensi taut kedap antar sel endotel, dan kurangnya jumlah perisit (Shanmugam *et al.*, 2021). Dampaknya, terjadi kebocoran protein plasma dan perdarahan di dalam lapisan retina dan vitreous (Chu *et al.*, 2022).

2.1.4 Klasifikasi

Umumnya, RD dibagi menjadi dua tahap, yaitu Retinopati Diabetik Non-Proliferatif (NPDR) dan Retinopati Diabetik Proliferatif (PDR). Tahap awalnya adalah NPDR, yang ditandai oleh peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan oklusi kapiler. Meskipun pada tahap ini pasien mungkin tidak menunjukkan gejala, patologi retina seperti mikroaneurisma, perdarahan, dan eksudat keras dapat terdeteksi melalui fotografi fundus. Retinopati Diabetik Non-Proliferatif ditandai oleh kelainan vaskular, termasuk mikroaneurisma, perdarahan intraretinal (*dot* dan *blot*), *cotton wool*

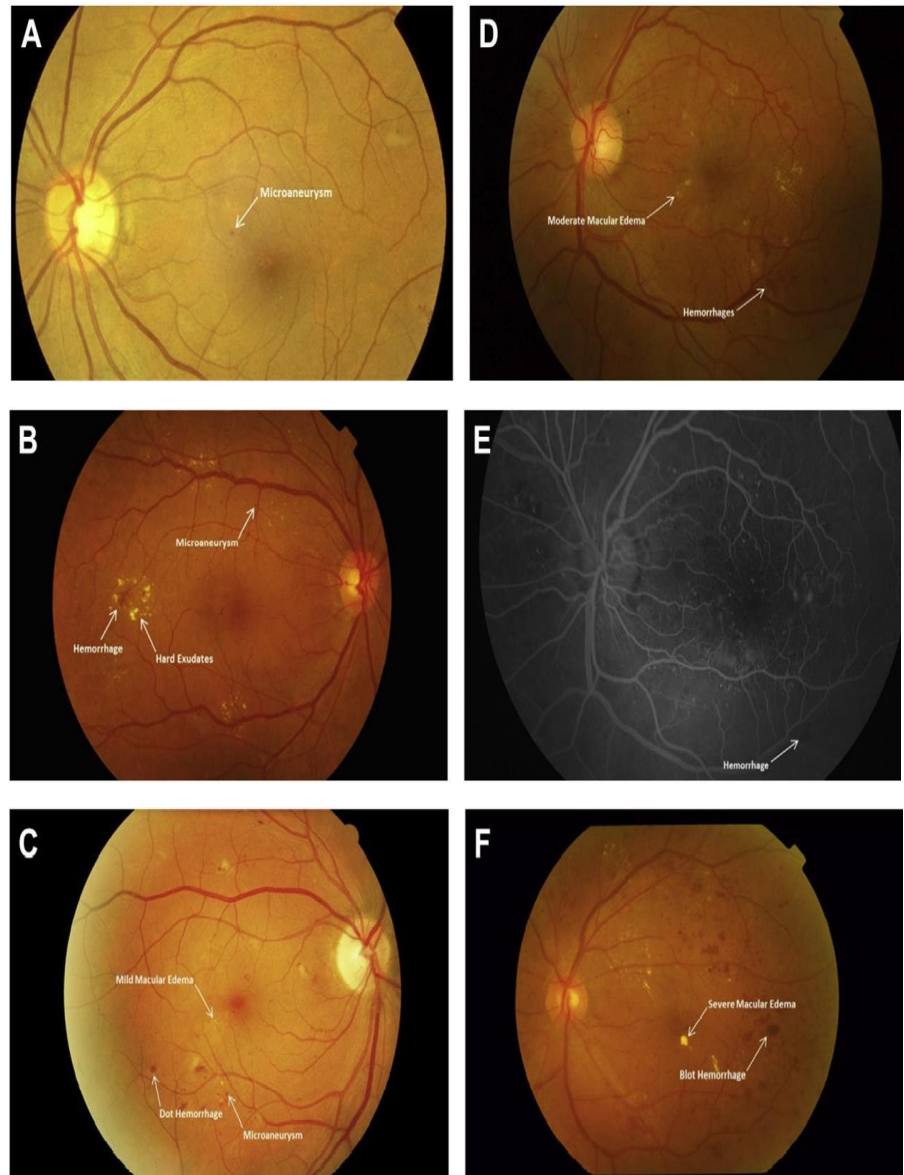
spot, area retina nonperfusi, *intraretinal microvascular abnormality* (IRMA), abnormalitas arteriolar, serta dilatasi *venous beading* (Thapa *et al.*, 2015).

Tahap selanjutnya dari NPDR adalah PDR yang ditandai oleh munculnya neovaskularisasi. Neovaskularisasi dapat terjadi baik di daerah diskus optikus (Neovascularization at the Disk, NVD) maupun di daerah lain (Neovascularization Elsewhere, NVE), seringkali terkonsentrasi di sekitar arkade vaskular. Pada tahap ini, pasien mungkin mengalami gangguan penglihatan yang parah akibat perdarahan vitreus ketika pembuluh darah baru yang tidak normal memasok darah ke dalam vitreus atau saat terjadi ablasi retina karena traksi (Flaxel *et al.*, 2020). Penyebab utama kebutaan pada pasien dengan RD seringkali disebabkan oleh EMD. Edema makula diabetik ditandai oleh pembengkakan atau penebalan pada makula yang disebabkan oleh akumulasi cairan subretina dan intraretina di wilayah makula. Hal ini dipicu oleh kerusakan pada *blood retina barrier* (BRB) (Alattas *et al.*, 2022).

Tabel 1. Klasifikasi Internasional Retinopati Diabetik

Retinopati Diabetik	Temuan Klinis pada Pemeriksaan Fundus
Tidak ada RD	Tidak ada kelainan
NPDR ringan	Mikroaneurisma
NPDR sedang	Mikroaneurisma dan tanda klinis lain (perdarahan <i>dot/blot</i> , eksudat keras, <i>cotton wool spot</i>)
NPDR berat	Adanya 1 dari tanda klinis berikut: - Perdarahan retina berat dan mikroaneurisma di 4 kuadran - Venous beading di 2 kuadran atau lebih - IRMA di 1 kuadran atau lebih
PDR	NPDR berat dan 1 tanda berikut: - Neovaskularisasi - Perdarahan vitreus/preretina
EMD	Penebalan retina

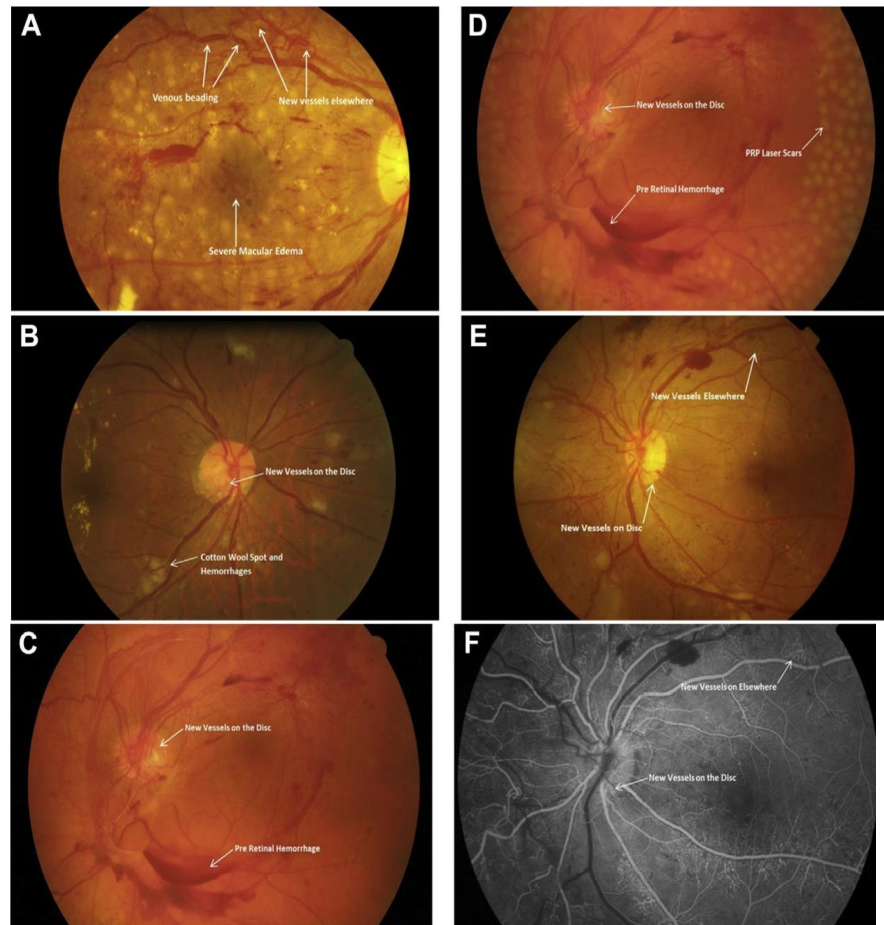
Sumber: (Wong *et al.*, 2018)



Gambar 2. Foto Fundus dan Angiogram *Fluorescein* Retinopati Diabetik Stadium Nonproliferatif Ringan dan Sedang Hingga Berat

Sumber: (Wong *et al.*, 2018)

Keterangan: A, tampak NPDR ringan dengan keberadaan mikroaneurisma. B, terlihat tingkat sedang dari NPDR dengan adanya perdarahan, eksudat keras, dan mikroaneurisma. C, menunjukkan NPDR sedang dengan kehadiran edema makula diabetik yang masih bersifat ringan. D, menampilkan edema makula yang lebih menonjol dan bersifat sedang. E, fluorescein angiogram memperlihatkan NPDR sedang dengan EMD yang tidak melibatkan pusat. F, tergambar NPDR parah dengan EMD yang sudah melibatkan pusat yang menunjukkan tingkat keparahan yang lebih tinggi dari kondisi retinal pasien tersebut.



Gambar 3. Foto Fundus dan *Fluorescein* Angiogram Retinopati Diabetik Stadium Proliferatif dan Edema Makula Diabetik

Sumber: (Wong *et al.*, 2018).

Keterangan: A, terlihat PDR dengan *venous beading*, pembuluh darah baru di tempat lain, dan EMD yang cukup berat. B dan C, menunjukkan PDR risiko tinggi dengan pembuluh darah baru yang muncul pada diskus, serta perdarahan preretinal pada gambar C. D, terlihat bekas fotokoagulasi panretinal (PRP) baru sebagai bagian dari tindakan pengobatan. E dan F, menampilkan PDR dengan pembuluh baru yang muncul baik di diskus maupun di tempat lain, dengan gambar F menyoroti detail tersebut melalui fluorescein angiogram.

2.1.5 Faktor Risiko

Retinopati Diabetik berkembang seiring berjalannya waktu dan erat terkait dengan tingkat kepatuhan pasien terhadap pengendalian glukosa darah, tekanan darah, dan kadar lipid. Semakin lama seseorang menderita diabetes dan semakin rendah tingkat kepatuhannya terhadap pengelolaan gula darah, tekanan darah, serta lipid, risiko untuk mengembangkan RD semakin tinggi. (Elwali *et al.*, 2017).

Kejadian RD pada diabetes melitus tipe 2, sekitar 60-70% pasien diketahui memiliki RD setelah 20 tahun. Data ini menekankan tingginya risiko RD seiring berjalannya waktu pada pasien diabetes. Monitoring dan manajemen yang cermat sangat penting untuk mengatasi dan mencegah dampak yang mungkin timbul dari RD (Thapa *et al.*, 2015).

Selain lamanya durasi diabetes, terdapat beberapa faktor risiko lain yang dapat berkontribusi pada perkembangan RD. Faktor-faktor tersebut mencakup kontrol gula darah yang buruk, hipertensi, mikroalbuminuria dan proteinuria, peningkatan tingkat trigliserida dalam darah, kadar hematokrit yang rendah, riwayat ekstraksi katarak, kehamilan, dan kebiasaan merokok. Semua faktor ini dapat memainkan peran penting dalam merangsang atau memperburuk perjalanan RD pada pasien diabetes (Marie *et al.*, 2023).

Hasil penelitian sebelumnya pada tahun 2014 menunjukkan bahwa jumlah pasien retinopati paling banyak terdapat dalam kelompok usia 45-64 tahun, yakni mencapai 43 orang (67%). Hal ini konsisten dengan fakta bahwa RD merupakan komplikasi dari diabetes melitus yang paling sering terjadi pada diabetes tipe 2 yang diakibatkan oleh gaya hidup kurang sehat seperti pola makan barat, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik. Faktor risiko ini sering ditemukan pada usia pertengahan, yakni individu cenderung sibuk dan memiliki sedikit

waktu untuk berolahraga. Menurut data dari Dinas Kesehatan Republik Indonesia, diabetes melitus sering terjadi pada usia 40 tahun ke atas dan RD memerlukan waktu rata-rata lebih dari 5 tahun untuk berkembang setelah diagnosis diabetes. Secara teori, risiko terjadinya RD tidak sangat terkait dengan jenis kelamin, sehingga baik laki-laki maupun perempuan memiliki risiko yang setara (Sentani, Zulkufli, & Nilapsari, 2017).

2.1.6 Tatalaksana

Tatalaksana RD dibedakan berdasarkan tahap perkembangannya:

a. Non-Proliferative Diabetic Retinopathy

Merujuk pada tingkat keparahan lesi vaskular retina, NPDR dibagi menjadi bentuk ringan, sedang, dan berat. Bagi pasien dengan NPDR ringan hingga sedang, kontrol sistemik terhadap hiperglikemia, hipertensi, dan dislipidemia sangat penting untuk mencegah perkembangan RD. Upaya kontrol terhadap faktor-faktor tersebut dapat berperan signifikan dalam meminimalkan risiko dan memperlambat kemajuan RD pada pasien dengan tingkat NPDR yang lebih ringan. (Hammes, 2013). Pada pasien NPDR berat dapat diatasi dengan pertimbangan penerapan laser fotokoagulasi panretina (PRP). Tindakan ini bertujuan mengeliminasi neuron yang mengalami iskemia dan sel glial di zona non-perfusi, mengurangi kebutuhan oksigen dan produksi faktor pertumbuhan pro-angiogenik, termasuk VEGF (Wong *et al.*, 2018).

b. Proliferative Diabetic Retinopathy

Tahap PDR, pembuluh darah baru yang mencuat dari permukaan retina yang mengalami iskemia dapat menyebabkan perdarahan vitreus. Sekitar 8% pasien PDR terdapat pembentukan membran fibrovaskular kontraktil yang menyertainya bersamaan dengan neoangiogenesis yang dapat memicu ablasi retina karena adanya

traksi (Flaxel *et al.*, 2020). Hipoksia yang berlanjut pada retina dapat menyebabkan neovaskularisasi pada iris dan glaukoma refrakter. Untuk mencegah kondisi ini, terapi fotokoagulasi panretina (PRP) harus dilakukan dengan segera di area di luar makula (Varma *et al.*, 2014). Tindakan vitrektomi harus dilakukan pada saat yang tepat untuk kasus PDR dengan perdarahan vitreus yang berlanjut atau ablasi retina traksi (Wong *et al.*, 2018). Pemberian suntikan anti-VEGF secara berulang untuk EMD dapat menekan kemungkinan perkembangan menjadi PDR dan mengurangi tingkat keparahan PDR (Keech *et al.*, 2007). Selain itu, pemberian suntikan anti-VEGF secara berulang untuk PDR dapat menghasilkan tingkat ketajaman penglihatan yang lebih baik dan perdarahan vitreus yang lebih rendah. Suntikan anti-VEGF juga memiliki keunggulan dibandingkan dengan fotokoagulasi panretina (PRP) dalam mengurangi risiko ablasi retina dan perkembangan glaukoma neovaskular (Varma *et al.*, 2014). Temuan ini mendorong perubahan dalam pendekatan manajemen PDR yang pengaturan perawatannya melibatkan gabungan fotokoagulasi panretina (PRP), agen anti-VEGF, dan kortikosteroid perlu disempurnakan. Penentuan optimal untuk jenis perawatan ini sebaiknya memperhitungkan kondisi kesehatan mata, kondisi sistemik, dan aspek ekonomi yang spesifik pada tiap pasien (Katibeh *et al.*, 2017).

c. *Diabetic Macular Edema*

Sejak tahun 1980-an, pendekatan awal dalam mengobati EMD melibatkan penggunaan laser fokal untuk menargetkan mikroaneurisma yang bocor dan laser grid untuk mengatasi kebocoran difus dan nonperfusi kapiler pada area makula. Namun, saat ini, terapi intravitreal anti-VEGF telah menjadi standar perawatan untuk EMD. Hal ini didasarkan pada serangkaian uji klinis terkontrol secara acak yang menunjukkan keunggulannya dalam meningkatkan ketajaman penglihatan dibandingkan dengan

pendekatan terapi laser yang sebelumnya digunakan. (Hammes, 2013). *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah menyetujui penggunaan bevacizumab sebagai terapi untuk EMD. Berdasarkan sifat anti-kebocoran dan anti-angiogeniknya, ranibizumab dan aflibercept intravitreal digunakan secara luas secara global untuk mengatasi EMD serta untuk kondisi lain seperti degenerasi makula terkait usia, neovaskularisasi koroid miopi, dan edema makula sekunder akibat oklusi vena retina. Sementara itu, bevacizumab intravitreal sering diberikan secara lokal karena pertimbangan efektivitas biaya (Baek *et al.*, 2021).

Penggunaan suntikan intravitreal atau triamcinolone acetonide sub-Tenon serta penggunaan implan intravitreal fluocinolone acetonide juga merupakan opsi pengobatan untuk EMD. Namun, perlu diingat bahwa terdapat potensi efek samping dari penggunaan metode ini termasuk perkembangan katarak dan peningkatan tekanan intraokular (Wong *et al.*, 2018). Dengan mempertimbangkan efikasi dan efektivitas biaya, kortikosteroid dapat menjadi pilihan yang bermanfaat untuk mengatasi EMD khususnya pada mata yang telah menjalani pemasangan lensa intraokular. Apabila terapi farmakologis ini tidak berhasil, pilihan alternatif masih mencakup laser fokal atau laser grid. Jika kedua opsi tersebut tidak memberikan hasil yang memuaskan, maka vitrektomi khususnya untuk kasus EMD yang terkait dengan traksi vitreomakular dapat dipertimbangkan sebagai tindakan lebih lanjut (Fangueiro *et al.*, 2016).

Tabel 2. Klasifikasi Retinopati Diabetik dan Tatalaksana

Derajat Keparahan	Gambaran Klinis Fundus	Tatalaksana	Follow-up
Tidak ada RD	Tidak ada abnormalitas mikrovaskular	Kontrol kadar glukosa darah, kadar serum lipid dan tekanan darah	1 – 2 tahun
NPDR ringan	Hanya mikroaneurisma	Kontrol kadar glukosa darah, kadar serum lipid dan tekanan darah	6 – 12 bulan
NPDR sedang	Mikroaneurisma dan tanda-tanda lain (perdarahan dot dan blot, <i>hard exudates</i> , <i>cotton wool spots</i>), tetapi tidak NPDR berat	Kontrol kadar glukosa darah, kadar serum lipid dan tekanan darah	3 – 6 bulan
NPDR berat	Perdarahan intraretina (≥ 20 di masing-masing dari 4 kuadran), <i>venous beading</i> (dalam setidaknya 2 kuadran), atau IRMA yang jelas (dalam setidaknya 1 kuadran), tetapi bukan PDR	Pertimbangkan PRP	< 3 bulan
PDR	Neovaskularisasi diskus optikus atau di tempat lain, perdarahan preretina, atau perdarahan vitreus	Sangat mempertimbangkan PRP, pertimbangkan vitrektomi untuk perdarahan vitreus persisten atau ablasi retina traksi.	< 1 bulan
EMD	Penebalan retina di makula	Pertimbangkan laser fotokoagulasi fokal, terapi anti-VEGF, atau terapi kortikosteroid untuk EMD yang melibatkan pusat	1 -3 bulan

Sumber: (Kusuhara *et al.*, 2018)

2.2 Edema Makula Diabetik

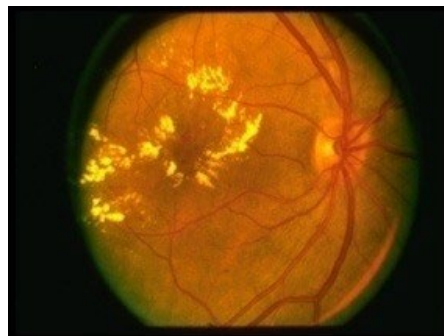
2.2.1 Definsi

Edema makula Diabetik didefinisikan sebagai manifestasi dari penebalan retina yang diakibatkan oleh akumulasi cairan intraretina yang utamanya terjadi di lapisan pleksiform luar dan dalam. Hal ini diyakini sebagai hasil dari hiperpermeabilitas pembuluh darah retina. Edema makula diabetik (EMD) dapat hadir dengan semua tingkat retinopati diabetik (Musat *et al.*, 2016).

Tabel 3. Klasifikasi Edema Makula Diabetik

<i>International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale</i>	
Edema makula diabetik	Setiap penebalan retina atau eksudat keras di kutub posterior.
Edema makula diabetik ringan	Beberapa penebalan retina atau eksudat keras di kutub posterior, tetapi jauh dari pusat makula.
Edema makula diabetik sedang	Penebalan retina atau eksudat keras mendekati bagian tengah makula, tetapi tidak melibatkan bagian tengah.
Edema makula diabetik berat	Penebalan retina atau eksudat keras yang melibatkan bagian tengah makula.
<i>ETDRS Scale</i>	
Edema makula diabetik	Setiap penebalan retina atau eksudat keras di kutub posterior.
<i>Clinically significant macular edema (CSME)</i>	Penebalan retina pada 500 μm dari pusat makula; atau eksudat keras pada jarak 500 μm dari pusat makula dengan penebalan retina yang berdekatan; atau zona penebalan retina satu diameter diskus atau lebih besar dan setiap bagiannya berada dalam satu diameter diskus pusat makula.

Sumber: (Wilkinson *et al.*, 2003)



Gambar 4. *Clinically Significant Macular Edema (CSME)*

2.2.2 Epidemiologi

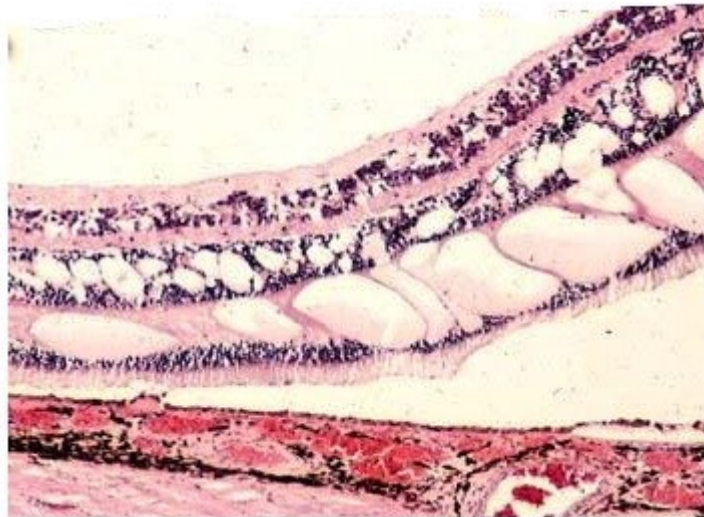
World Health Organization (WHO) memperkirakan 15 juta kasus edema makula diabetik (EMD) setengahnya tidak terdiagnosis dan 50% dari 8 juta tidak mendapatkan perawatan mata, dan 25-30% berisiko kehilangan penglihatan akibat CSME (*Clinically Significant Macular Edema*). Penelitian di US melaporkan sekitar 5,5% orang dengan diabetes menderita EMD dengan prevalensi yang secara statistik tidak signifikan lebih rendah di negara berpenghasilan tinggi dibandingkan negara berpenghasilan rendah hingga menengah (Panwar *et al.*, 2016). Prevalensi EMD sendiri adalah sebesar 52,9% pada pasien retinopati diabetik (Panwar *et al.*, 2016). Prevalensi kelainan pada retina di Indonesia yakni sebesar 0,13% dan merupakan salah satu penyebab kebutaan selain katarak, glaucoma dan kelainan refraksi (Kemenkes, 2022).

2.2.3 Patologi dan Patofisiologi

Kapiler retina tidak memiliki fenestrasi dan sel endotelnya memiliki sambungan yang rapat, pada kapiler normal tidak bocor. Tidak terdapat sistem limfatik pada retina sehingga apabila terjadi kebocoran maka akan terakumulasi dan menyebabkan edema. Jika terjadi iskemia maka retina akan merespon hal tersebut dengan pembentukan pembuluh darah baru menggunakan stimulasi *growth factor*, proses ini disebut neovaskularisasi. Edema makula diabetik merupakan perubahan pembuluh darah pada penderita diabetes akibat dari pembuluh darah yang mengalami edema. Keadaan hipoksia merangsang VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) menyebabkan lebih banyak edema. Terdapat dua perubahan utama yang terjadi, yaitu:

- Permeabilitas pembuluh darah - Dinding endotel yang rusak menjadi lebih keropos - Pembuluh mengeluarkan cairan, lipid, eritrosit - Penumpukan cairan menyebabkan edema (edema makula jika terletak di dalam daerah pusat retina)

- Penutupan pembuluh darah - Pasokan oksigen dan nutrisi berkurang
Pertumbuhan rapuh baru terjadi serta nantinya dapat menyebabkan
iskemia.



Gambar 5. Fotomikrograf Ruang Sistoid dan Cairan Subretina di Retina Pasien Diabetes dengan EMD Berat (Musat *et al.*, 2016).

2.2.4 Faktor Risiko

Kontrol glikemik merupakan faktor risiko yang dapat mengidentifikasi perkembangan retinopati diabetik dan juga edema makula diabetik. Lamanya menderita diabetes juga berhubungan erat dengan prevalensi dan insidensi EMD, progresivitas retinopati, dan komplikasi diabetes lainnya (Panwar *et al.*, 2016).

Pada pasien diabetes tipe 2, pasien datang dengan keadaan setelah muncul tanda subklinis sehingga terkadang pasien datang dengan keadaan telah mengalami penurunan penglihatan akibat dari edema makula. Sebaliknya, pasien dengan diabetes tipe 1 sangat tidak mungkin mengalami retinopati dan edema makula sebelum durasi 5 tahun (Thapa *et al.*, 2015).

Faktor risiko yang berhubungan dengan derajat keparahan EMD:

- Kontrol glikemik

Hiperglikemia adalah faktor risiko utama terjadinya edema macula diabetik dan temuan dari uji coba besar menunjukkan bahwa kontrol glikemik intensif secara dini dapat mengurangi risiko menjadi setengahnya (Bain *et al.*, 2019). *The Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) telah memaparkan bahwa kontrol glukosa darah yang ketat berhubungan dengan berkurangnya insidensi retinopati diabetik (kadar HbA1c harus < 7%). Keuntungan ini bertahan selama bertahun-tahun setelah mencapai kontrol tersebut dibuktikan dari tindak lanjut 18 tahun dari uji coba DCC menunjukkan penurunan risiko komplikasi retina yang berkelanjutan, termasuk edema makula diabetik pada kelompok terapi intensif. Hal ini mendukung teori memori metabolik serta menekankan pentingnya intervensi dini (Lachin, 2015). Secara khusus, faktor penentu utama retinopati diabetik proliferatif adalah ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik yang dimediasi oleh iskemia, sedangkan faktor penting untuk perkembangan edema makula diabetik tidak berhubungan dengan iskemia (Simó & Hernández, 2014; Tang & Kern, 2011). Dengan demikian, hiperglikemia mungkin memiliki efek epigenetik yang lebih kuat pada jalur terkait iskemik dalam perkembangan retinopati diabetik proliferative (Tan *et al.*, 2017).

- Nefropati

Proteinuria merupakan marker yang baik untuk menilai perkembangan dari retinopati diabetik. Khususnya mikroalbuminuria, telah ditunjukkan dalam studi epidemiologi menjadi faktor risiko independen untuk edema makula diabetik (Sachdev & Sahni, 2010). Telah dikemukakan bahwa hemodialisis pada penyakit ginjal stadium akhir dapat mengurangi edema makula diabetik. Oleh karena itu, pasien diabetes dengan nefropati harus diobservasi lebih lanjut (Theodossiadis *et al.*, 2012).

- Hipertensi

Penelitian yang dilakukan oleh (Fenwick *et al.*, 2017) menunjukkan bahwa kontrol glikemik dan tekanan darah yang buruk mengarah pada risiko yang lebih tinggi terkena retinopati diabetik dan edema makula diabetik dibanding hanya kontrol glikemik saja. Suatu studi retrospektif juga menganalisis perkembangan edema makula diabetik pada pasien hipertensi akibat kurangnya kontrol tekanan darah dan kontrol kadar glikemik yang berkorelasi dengan penurunan sensitivitas kontras melalui pengukuran volume makula total dan ketebalan makula sentral menggunakan *Optical Coherence Tomography* (OCT) (Stana *et al.*, 2019). Selain itu, *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* yang merupakan uji klinis acak analog pasien dengan diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa rata-rata penurunan tekanan darah sistolik 10 mm Hg dan penurunan tekanan darah diastolik 5 mm Hg selama rata-rata 8,4 tahun berpengaruh terhadap pengurangan 35% perawatan laser retina, dimana 78% adalah untuk EMD (Turner *et al.*, 1998).

- Dislipidemia

Kadar lipid yang normal dapat mengurangi kebocoran pada retina dan pengumpulan eksudat. Kadar lipid yang normal dapat mengurangi kebocoran pada retina dan pengumpulan eksudat. Temuan studi menunjukkan bahwa lipid serum memiliki hubungan yang kuat dengan edema makula diabetik dan juga berhubungan dengan eksudat keras yang memiliki peran sentral dalam edema makula diabetik (Benarous *et al.*, 2011). Hasil ini menunjukkan efek hiperlipidemia yang berbeda dalam patogenesis retinopati diabetik dan edema makula diabetik (Sasaki *et al.*, 2013). Meta-analisis juga menemukan hubungan yang kuat antara konsentrasi lipid serum dan edema makula diabetik (Das *et al.*, 2015). Dalam studi FIELD, fenofibrate (agonis alfa reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom) terbukti mengurangi kebutuhan terapi laser fokal untuk edema makula diabetik sebesar 31% selama 5 tahun (Keech *et al.*,

2007). Fenofibrate mencegah terjadinya edema makula diabetik dengan mengurangi inflamasi pada retina dan menekan apoptosis neuroretina (Kawasaki, Konta, & Nishida, 2018).

- Kehamilan

Retinopati diabetik dapat berkembang secara cepat pada ibu hamil terutama pada ibu hamil yang memiliki riwayat retinopati diabetik sebelumnya. Sebanyak 12,5% wanita dengan diabetes pregestasional mengalami edema makula diabetik, 6,3% di antaranya memerlukan terapi laser (Egan *et al.*, 2015).

2.2.5 Tanda dan Gejala

Pasien edema makula diabetik (EMD) memiliki beberapa variasi gejala bergantung pada derajat terkena atau tidaknya bagian fovea dan tingkat kronik edemanya. Jika makula sentral tidak terkena, pasien jarang menunjukkan gejala dan hanya beberapa pemeriksa yang sangat jeli yang dapat melihat skotoma parasentral relatif yang berhubungan dengan edema fokal dan eksudat keras. Beberapa pasien dengan makula sentral yang terkena masih memiliki ketajaman yang sangat baik dan tidak ada keluhan visual. Hal tersebut mungkin disebabkan karena kondisi patologis yang masih diawal. Lama kelamaan pasien akan merasakan penurunan fungsi penglihatan secara perlahan. Pasien mungkin mengeluhkan penglihatannya memburuk saat malam hari, kehilangan penglihatan warna, dan adaptasi gelap-terang yang buruk saat melihat di bawah sinar matahari yang terik. Tidak jarang juga metamorphopsia dapat terjadi. Seringkali pada pasien EMD yang terkena makula sentral mengalami tanda fluktuasi penglihatan dari hari ke hari atau bahkan dalam satu hari (Browning, Stewart, & Lee, 2018). Dalam beberapa kasus, pasien perubahan tersebut mungkin berhubungan dengan retensi cairan, hiper atau hipoglikemia, atau kondisi pencahayaan sekitar (Liamis, 2014).

Pada pemeriksaan fundus dengan *slit lamp*, penebalan retina dapat muncul dalam beberapa pola umum yang teridentifikasi (Gellrich, 2015). Edema fokal sering terjadi terkait beriringan dengan

mikroaneurisma yang terkadang dikelilingi oleh cincin eksudat keras (Musat *et al.*, 2016). EMD difus mungkin sangat sulit untuk diidentifikasi secara klinis jika retina memiliki ketebalan yang sama karena kurangnya petunjuk atau *landmark* sebagai pedoman (Browning *et al.*, 2009). Petunjuknya meliputi ketinggian pembuluh darah retina di atas epitel pigmen, dan hilangnya depresi fovea atau bahkan ruang sistoid. Gambaran lain yang terkadang terlihat dengan edema makula termasuk hilangnya transparansi retina, mikroaneurisma, perdarahan intraretinal, dan eksudat keras yang menyebar (Gellrich, 2015).



Gambar 6. Foto Berwarna Pasien Diabetes dengan Edema Makula Fokal, dengan Eksudat Keras Sirsinat yang Secara Kasar Membatasi Area Penebalan Retina (Musat *et al.*, 2016).



Gambar 7. Foto Berwarna Pasien Diabetes dengan Edema Makula Difus (Musat *et al.*, 2016).

Foto fundus stereoskopik dapat digunakan untuk mengevaluasi perubahan jangka panjang pada retina (Panwar *et al.*, 2016). Angiografi fluorescein dapat menunjukkan kerusakan *blood retinal barrier* (BRB) dengan menggambarkan kebocoran kapiler retina dan nonperfusi

kapiler. (Musat *et al.*, 2016). Angiografi fluorescein tidak relevan dalam membantu diagnosis *clinically significant macular edema* (CSME), tetapi harus dilakukan jika pengobatan CMSE sedang dipertimbangkan (Kozak *et al.*, 2015). *Optical coherence tomography* (OCT) mampu menunjukkan korelasi moderat antara ketebalan retina dan ketajaman penglihatan dan mampu menunjukkan tiga perubahan struktural dasar retina dari edema makula diabetik, yaitu pembengkakan retina, edema sistoid, dan ablasi retina serosa (Alasil *et al.*, 2010). OCT saat ini tidak diperlukan untuk menegakkan diagnosis dan tidak ditentukan oleh pedoman praktik saat ini. Namun, OCT telah diterima secara luas sebagai modalitas tambahan untuk membantu mengidentifikasi dan mengevaluasi patologi makula (Rodríguez, Staurenghi, & Gale, 2018). Pengukuran kuantitatif ketebalan makula dan analisis subyektif dari morfologi fovea memungkinkan cara yang tepat untuk memantau edema makula (Goatman, 2006).

2.2.6 Tatalaksana

Mengoptimalkan kontrol diabetes, hipertensi, dan lipid telah terbukti berdampak positif pada retinopati diabetik (Hammes, 2013). *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) menunjukkan bahwa fotokoagulasi laser fokal atau grid aman dan efektif dalam mengurangi risiko kehilangan penglihatan akibat EMD (Fong *et al.*, 2007). Pada perawatan laser makula, peningkatan visual yang signifikan jarang terjadi sehingga lebih bertujuan untuk mengurangi progresivitas ke arah yang buruk (Everett & Paulus, 2021).

Fotokoagulasi mengurangi risiko kehilangan penglihatan sedang akibat edema makula diabetik sebesar 50% (dari 24% menjadi 12%) dalam waktu tiga tahun setelah memulai pengobatan. Perawatan laser paling efektif dimulai sebelum ketajaman visual hilang akibat edema makula diabetik. Oleh karena itu, pemantauan dan perawatan lanjutan penting untuk dilakukan (Mavrikakis, 2021).

Angiografi fluoresen (FA) dan foto fundus diperoleh sebelum memulai terapi laser (Schneider *et al.*, 2013). Ophthalmologis memandang FA sebagai panduan untuk pengobatan CSME untuk kebocoran fokal dan laser terapi langsung yang hanya menggunakan cahaya hijau. Laser Argon diterapkan pada semua mikroaneurisma antara 500-3000 μm dari pusat makula, kebocoran difus dari nonperfusi kapiler yang berdekatan dengan makula, serta pola jaringan intensitas cahaya menggunakan warna hijau saja. Selain itu, laser Argon diterapkan ke semua area kebocoran difus lebih dari 500 μm dari pusat makula dan 500 μm dari batas temporal diskus optikus. Beberapa sesi selama berbulan-bulan seringkali diperlukan untuk menyelesaikan kasus EMD (Aroca *et al.*, 2004).

Mengingat pentingnya peran *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam permeabilitas vaskular hubungannya retinopati diabetik, alasan penggunaan obat anti-VEGF menjadi jelas. Terapi anti-VEGF spesifik saat ini diberikan secara intravitreal dengan interval yang sering yang dapat mengurangi efek VEGF untuk sementara sehingga dapat mengurangi edema makula (Boyer *et al.*, 2013).

Intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) telah terbukti secara signifikan mengurangi edema makula dan meningkatkan ketajaman visual (Hong, Choi, & Han, 2020). Beberapa penelitian menganjurkan IVTA sebagai terapi utama, sedangkan yang lain menyebutnya sebagai terapi tambahan untuk fotokoagulasi makula (Liu *et al.*, 2012). Pasien dengan EMD memiliki membran epiretinal yang berbatasan dengan ablasi vitreous posterior parsial. Pasien EMD mendapat manfaat dari vitrektomi pars plana untuk mengatasi masalah mekanis yang berkontribusi terhadap edema retina (Ophir & Martinez, 2011). Bahkan tanpa traksi retina yang jelas, beberapa dokter percaya bahwa banyak kasus EMD menanggapi pengangkatan vitreous dengan atau tanpa pengangkatan membran pembatas internal. Masih terdapat beberapa tantangan yang tersisa untuk menghasilkan perawatan baru

dengan bukti yang memadai untuk memandu dokter dalam melakukan perawatan pasien (Flikier, Wu, & Wu, 2019).

2.3 Profil Lipid

Profil lipid adalah suatu gambaran kadar lipid di dalam darah. Profil lipid terdiri dari kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL. Kadar lipoprotein dipengaruhi secara genetik, tetapi kadar ini dapat diubah oleh pola makan, gaya hidup, dan obat-obatan (Pagana, Pagana, & Pagana, 2015). Pada Pasien DM, kerusakan susunan lipid plasma dan lipoprotein dapat terjadi. Hal ini ditandai oleh peningkatan kadar plasma trigliserida (TG), penurunan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C), peningkatan *small dense low-density lipoprotein* (sd LDL) (PERKENI, 2019).

Hubungan antara kadar lipid dan edema makula tampaknya masuk akal secara biologis (Benarous *et al.*, 2011). Kadar lipid yang tinggi diketahui menyebabkan disfungsi endotel melalui respon inflamasi lokal pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan, aktivasi perubahan biologis yang ka terhadap oksigen di dinding pembuluh darah, peningkatan LDL, dan pendinginan oksida nitrat (Landmesser, Hornig, & Drexler, 2000). Disfungsi endotel pada pembuluh darah menyebabkan kerusakan sawar darah retina pada model hewan retinopati diabetic (Joussen *et al.*, 2001).

2.3.1 Kolesterol Total

Kolesterol total merupakan gabungan dari low-density lipoprotein (LDL) dan high density lipoprotein (HDL). Hampir 75% kolesterol terikat pada LDL dan 25% terikat pada HDL. Dalam penelitian (Klein *et al.*, 2015) disebutkan bahwa total kolesterol berhubungan langsung dengan kejadian edema makula diabetik. Selain itu, analisis kasar dalam penelitian (Sasaki *et al.*, 2013) menunjukkan bahwa kadar kolesterol total berhubungan dengan luas eksudat keras. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) juga menunjukkan signifikansi positif antara jumlah eksudat keras dan kadar kolesterol total yang tinggi (Chew *et al.*, 1996). Baru-baru ini, studi lapangan menunjukkan bahwa

penggunaan fenofibrate selama 5 tahun dapat meningkatkan HDL dan Apo AI, tetapi menurunkan kadar trigliserida dan Apo B serta dapat mengurangi kebutuhan perawatan laser untuk RD dan EMD, meskipun tidak berpengaruh pada kejadian RD (Kawasaki *et al.*, 2018).

2.3.2 Trigliserida

Trigliserida (TG) merupakan bentuk lemak yang berada di aliran darah. TG diangkut oleh *very-low-density lipoproteins* (VLDL) dan *low-density lipoproteins* (LDL). TG diproduksi di hati dengan menggunakan gliserol, dan asam lemak lainnya. TG bertindak sebagai sumber penyimpanan energi. Ketika kadar TG dalam darah berlebihan, TG disimpan ke dalam jaringan lemak (Pagana *et al.*, 2015).

Peningkatan kadar TG serum dikaitkan dengan eksudat keras dan EMD dalam 2 studi (Sasaki *et al.*, 2013; Zander *et al.*, 2000). Tingkat keparahan retinopati dikaitkan dengan kadar trigliserida yang tinggi (Moreno, Lozano, & Salinas, 2013). Dalam analisis kasar pada penelitian (Sasaki *et al.*, 2013) disebutkan bahwa setiap 1 mM/L peningkatan trigliserida dikaitkan dengan 1,90 kali kemungkinan memiliki eksudat keras yang melibatkan makula sentral. Pasien dengan kadar trigliserida yang lebih tinggi lebih cenderung memiliki eksudat keras di daerah makula sentral (Sasaki *et al.*, 2013). Keterlibatan makula sentral pada area eksudat keras dikaitkan dengan penglihatan yang lebih buruk. Eksudat keras telah digunakan sebagai penanda makulopati diabetik sejak dahulu hingga sekarang untuk menentukan efek obat penurun lipid dalam mengobati makulopati diabetik (Narang *et al.*, 2012).

Namun, di antara lipid serum, hubungan yang dilaporkan antara eksudat keras dan trigliserida tidak konsisten atau kontroversial (Miljanovic *et al.*, 2004). Dalam penelitian (Chew *et al.*, 1996) melaporkan bahwa kadar trigliserida serum tidak terkait dengan kemunculan eksudat keras, tetapi dikaitkan dengan onset yang lebih cepat dari eksudat keras. Asosiasi total area eksudat keras dan lokasi pusat eksudat keras dengan trigliserida ditemukan menggunakan metode pengukuran eksudat keras

kuantitatif yang baru dikembangkan dalam penelitian (Sasaki *et al.*, 2013) memerlukan konfirmasi dalam penelitian selanjutnya.

2.3.3 HDL

HDL adalah pembawa kolesterol. Mereka diproduksi di hati dan pada kadar yang lebih sedikit, yaitu di usus. Secara umum, fungsi dari HDL untuk menghilangkan kolesterol dari jaringan perifer dan transportasi ke hati untuk diekskresikan (Pagana *et al.*, 2015).

Kolesterol HDL tidak berhubungan signifikan dengan perkembangan CSME (Miljanovic *et al.*, 2004). Rasio kolesterol total/HDL dan ApoB/Apo A1 menunjukkan korelasi positif yang berbeda dengan RD atau EMD (Romero-Aroca *et al.*, 2011). Dalam studi transversal sebelumnya, penulis melaporkan hubungan positif antara kolesterol total/HDL dengan prevalensi EMD tetapi tidak dengan (Aroca *et al.*, 2004). Demikian pula dalam penelitian ini rasio kolesterol total /HDL berkorelasi positif dengan kejadian EMD, tetapi tidak dengan RD (Romero-Aroca *et al.*, 2011).

2.3.4 LDL

Kolesterol LDL biasanya membentuk 60-70 persen dari total kolesterol serum. Mengandung apolipoprotein tunggal, yaitu apo B-100 (apo B). LDL adalah lipoprotein aterogenik utama dan telah lama diidentifikasi oleh NCEP sebagai target utama terapi penurun kolesterol (NCEP, 2002). Kadar kolesterol LDL yang tinggi bersifat toksik bagi sel endotel. Dalam serangkaian penelitian, ditemukan bahwa LDL memiliki efek toksik pada perisit dan kapiler retina (Pagana *et al.*, 2015).

Studi kohort sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol LDL memiliki hubungan positif dengan edema makula diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 1 (Chung *et al.*, 2017). Pada pasien diabetes mellitus tipe 2, indeks massa tubuh yang lebih tinggi, dan kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah yang lebih tinggi semuanya terkait dengan eksudat keras (Sasaki

et al., 2013). Kolesterol total dan LDL secara konsisten ditemukan berhubungan dengan eksudat keras. Hubungan total area eksudat keras dengan kolesterol LDL, diamati pada sampel penelitian (Sasaki *et al.*, 2013) dan konsisten dengan penelitian sebelumnya (Miljanovic *et al.*, 2004).

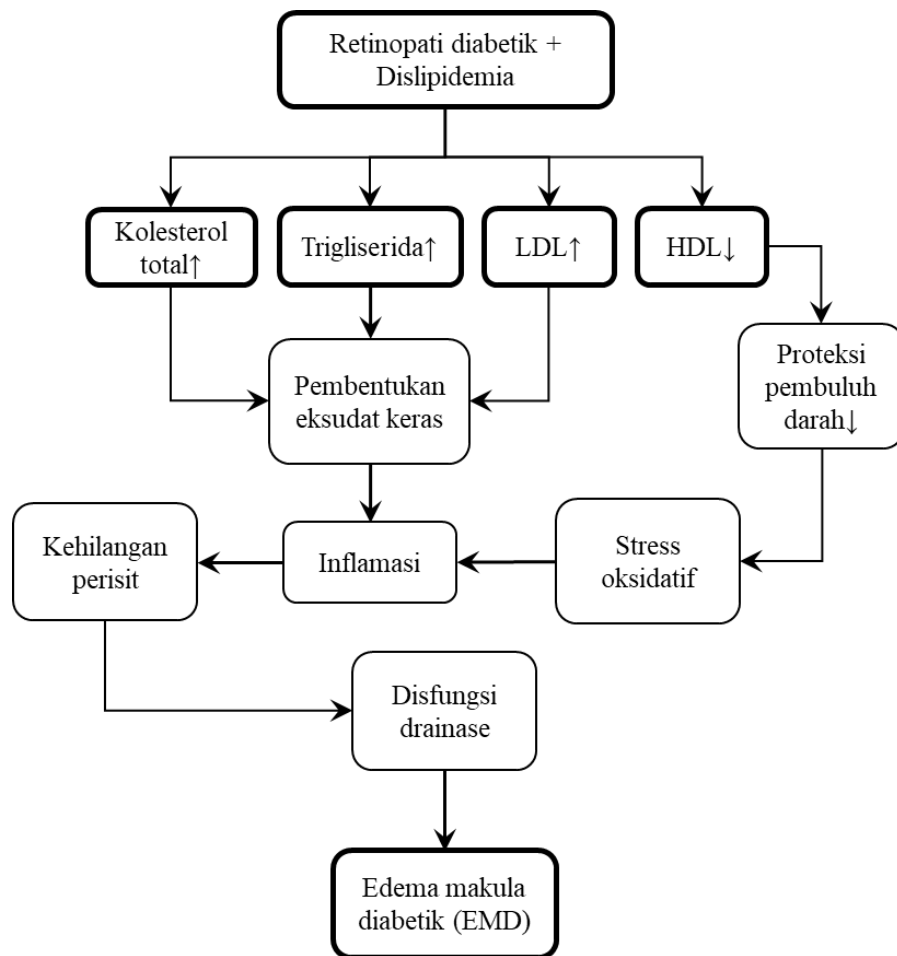
LDL dan rasio kolesterol total/HDL tetap menjadi prediktor signifikan dari kejadian CSME (Miljanovic *et al.*, 2004). Rasio tersebut merupakan perbandingan antara kolesterol total dengan HDL. Nilai normalnya adalah kurang dari 4,6 untuk laki-laki dan kurang dari 4,0 untuk perempuan (Maulida, Mayasari, & Rahmayani, 2018). Selain itu, peningkatan kadar LDL dan trigliserida pada diabetes tipe 1 dikaitkan dengan peningkatan produk akhir glikasi fluoresen yang diduga memainkan peran penting dalam patogenesis komplikasi diabetes (Galler *et al.*, 2003).

Tabel 4. Nilai Normal Profil Lipid

Kolesterol total (mg/dL)		
< 200	Yang diperlukan	
200 – 239	Batas normal tertinggi	
≥ 240	Tinggi	
LDL (mg/dL)		
< 100	Optimal	
100 – 129	Mendekati optimal	
130 – 159	Batas normal tertinggi	
160 – 189	Tinggi	
≥ 190	Sangat tinggi	
HDL (mg/dL)		
< 59	Rendah	
> 60	Tinggi	
Trigliserida (mg/dL)		
< 150	Yang diperlukan	
150 – 199	Batas normal tertinggi	
200 – 499	Tinggi	
≥ 500	Sangat tinggi	

Sumber: (NCEP, 2002)

2.4 Kerangka Teori



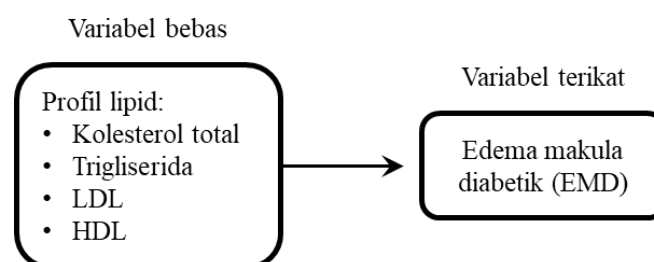
Keterangan:

 = Variabel yang diteliti

 = Variabel yang tidak diteliti

Gambar 8. Kerangka Teori (Bain et al., 2019; Das et al., 2015)

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka Konsep (Lim & Wong, 2012)

2.6 Hipotesis

Berdasarkan kerangka pemikiran dan juga latar belakang yang telah dipaparkan di atas, hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar profil lipid dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
H1: Terdapat hubungan antara kadar profil lipid dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
2. H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar kolesterol total dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
H1: Terdapat hubungan antara kadar kolesterol total dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
3. H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar trigliserida dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
H1: Terdapat hubungan antara kadar trigliserida dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
4. H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar LDL dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
H1: Terdapat hubungan antara kadar LDL dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
5. H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar HDL dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.
H1: Terdapat hubungan antara kadar HDL dengan kejadian EMD pada penderita RD di RSUD Abdul Moeloek.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini mengadopsi metode observasional analitik dengan menggunakan rancangan penelitian potong lintang. Jenis penelitian analitik ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan sebab-akibat antara dua variabel. Pelaksanaan penelitian analitik dilakukan melalui pendekatan observasional, di mana peneliti hanya mengamati tanpa memberikan intervensi langsung pada variabel yang sedang diteliti (Setyawan, 2022).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poli Mata, Laboratorium Patologi Klinik, dan Instalasi Rekam Medik RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Penelitian dan pengolahan data dilaksanakan pada bulan September 2023 – Januari 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi adalah kumpulan objek atau subjek yang menjadi wilayah generalisasi dalam sebuah penelitian. Dalam wilayah ini, terdapat objek atau subjek yang memiliki karakteristik tertentu yang telah ditetapkan oleh peneliti sebagai fokus untuk dipelajari (Nuryadi *et al.*, 2017). Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelompok pasien diabetes retinopati periode 1 Januari 2022- Januari 2023.

3.3.2 Sampel

Sampel merupakan sebagian kecil dari populasi yang dipilih dengan metode tertentu dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi. Sampel ini dianggap mewakili karakteristik yang ada dalam populasi secara lebih terinci atau representatif (Notoatmodjo, 2010).

Penentuan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus penelitian *cross section* menurut (Snedecor GW & Cochran WG, 1967) (Lemeshow, 1997), yaitu:

$$n = \frac{Z^2 p(p - 1)}{d^2}$$

Keterangan:

- n = Besar sampel minimal
- Z = Standar deviasi normal untuk uji dua sisi berdasarkan tingkat alfa (berkaitan dengan tingkat interval kepercayaan (95%)
= 1,96
- p = Prevalensi yang didapatkan dari sumber literatur
- d = Tingkat kesalahan pada level kepercayaan 95% digunakan nilai 5%
= 0,05

Berdasarkan penelitian (Varma *et al.*, 2014) yang berjudul “*Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States*” diketahui nilai prevalensi (p), yaitu 3,8%. Maka perhitungan jumlah sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 p(1-p)}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,03(1-0,03)}{0,05^2}$$

$$n = 44,1$$

Jadi berdasarkan rumus diatas, besarnya nilai sampel adalah sebesar 44,1 orang, yang dibulatkan menjadi 45 orang.

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Teknik sampling merupakan cara atau metode untuk menentukan sampel yang jumlahnya sesuai dengan ukuran sampel yang akan digunakan sebagai sumber data aktual. Teknik ini memperhatikan sifat dan penyebaran populasi sehingga sampel yang diambil dapat dianggap mewakili secara representatif karakteristik yang ada dalam populasi (Margono, 2004). Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini yaitu teknik *consecutive sampling*. Menurut Sastroasmoro & Ismael (2014), *consecutive sampling* adalah suatu teknik penentuan sampel di mana setiap individu yang memenuhi kriteria yang ditetapkan diikutsertakan secara berurutan dalam penelitian hingga sampel mencapai ukuran yang diinginkan. Teknik ini sering digunakan dalam situasi di mana populasi relatif kecil atau ketika subyek dapat diakses secara langsung dan secara berurutan.

3.4 Identifikasi Variabel

3.4.1 Variabel bebas

Variabel bebas (*independent*) penelitian ini adalah kadar profil lipid, yaitu kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida.

3.4.2 Variabel terikat

Variabel terikat (*dependent*) penelitian ini adalah kejadian EMD.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang digunakan adalah:

1. Pasien retinopati diabetik yang datang ke poli mata di rumah sakit Abdul moeloek.
2. Pasien diabetes melitus tipe 2.
3. Usia 20-80 tahun.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi yang digunakan adalah:

1. Pasien nefropati (Tes GFR stage 4 dan stage 5, yaitu pasien dengan tes GFR < 30 mg/dL) (Zhuang *et al.*, 2019).
2. Pasien hipertensi derajat 2 (TDS >160 mmHg dan TDD > 100 mmHg) (Baek *et al.*, 2021).
3. Pasien dengan kadar HbA1c > 8,5% (Mjwara *et al.*, 2021).
4. Lama menderita DM > 15 tahun (Pedro *et al.*, 2010).

3.6 Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Kadar kolesterol total	Kandungan kolesterol total dalam plasma darah dengan satuan mg/dl (Pagana <i>et al.</i> , 2015)	Pemeriksaan profil lipid di laboratorium	0= Normal (≤ 200 mg/dL) 1= Tinggi (≥ 201 mg/dL)	Ordinal
2.	Kadar trigliserida	Kandungan trigliserida dalam plasma darah dengan satuan mg/dl (Pagana <i>et al.</i> , 2015)	Pemeriksaan profil lipid di laboratorium	0= Normal (≤ 150 mg/dL) 1= Tinggi (≥ 151 mg/dL)	Ordinal
3.	Kadar LDL	Kandungan LDL dalam plasma darah dengan satuan mg/dl (Pagana <i>et al.</i> , 2015)	Pemeriksaan profil lipid di laboratorium	0= Normal (≤ 100 mg/dL) 1= Tinggi (≥ 101 mg/dL)	Ordinal
4.	Kadar HDL	Kandungan HDL dalam plasma darah dengan satuan mg/dl (Pagana <i>et al.</i> , 2015)	Pemeriksaan profil lipid di laboratorium	0= Normal (> 60 mg/dL) 1= Tidak normal (< 59 mg/dL)	Ordinal
5.	Edema makula diabetik	Penebalan retina karena akumulasi cairan intraretina (Musat <i>et al.</i> , 2016)	Foto fundus	0= Tidak terdapat edema makula 1= Terdapat edema makula	Nominal

3.7 Instrumen Penelitian

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer berupa formular wawancara dan data sekunder berupa rekam medik. Penelitian ini menggunakan instrumen berupa laptop dan program pengolah data, yaitu *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)*.

3.8 Prosedur Penelitian

1. Tahap Persiapan

Mengajukan izin *ethical clearance* penelitian di FK Universitas Lampung kemudian mengurus perizinan berupa izin etik dan surat izin penelitian di Poli Mata, Rekam Medik, dan Laboratorium PK RSUD Abdul Moeloek.

2. Tahap Pelaksanaan dan Pengumpulan Data

Diagnosis pasien diabetes retinopati dengan EMD atau tidaknya dilakukan oleh dokter spesialis mata. Setelah itu, dilakukan pengambilan data primer berupa wawancara dan pemeriksaan laboratorium darah pasien yang bersedia dan sudah di *informed consent*. Pemeriksaan laboratorium menggunakan darah puasa (≥ 8 jam). Hasil pemeriksaan lab diambil oleh peneliti kemudian diberikan ke pasien.

3. Tahap Analisis dan Penulisan Hasil Penelitian

Setelah data berhasil diperoleh, langkah selanjutnya melibatkan analisis data menggunakan aplikasi statistik SPSS. Setelah analisis data selesai, dilakukan penyusunan Bab IV yang berisi interpretasi hasil analisis data dan pembahasan temuan. Pada Bab V, disusun kesimpulan dari penelitian beserta saran-saran untuk penelitian mendatang.

3.9 Pengolahan Data

Data yang telah terkumpul diolah secara komputerisasi untuk mengubah data menjadi informasi. Adapun langkah-langkah dalam pengolahan data dimulai dari:

1. *Editing* merupakan tahapan di mana peneliti melakukan pemeriksaan terhadap data untuk memastikan kelengkapannya, memastikan bahwa data dapat terbaca dengan baik, dan memastikan relevansinya. Jika terdapat kesalahan atau kekurangan dalam pengambilan data, peneliti akan melakukan perbaikan dan melakukan pendataan ulang sesuai kebutuhan.
2. *Coding* merupakan proses mengubah data yang awalnya berbentuk kalimat atau huruf menjadi data berupa angka atau bilangan.

3. *Data entry* merupakan tahap dimana data yang telah di-coding dimasukkan ke dalam program komputer. Proses ini melibatkan pengetikan atau input data ke dalam sistem komputer, memastikan bahwa informasi yang telah dikodekan dapat diakses dan digunakan untuk analisis lebih lanjut. Tahapan ini krusial untuk memastikan keakuratan dan keterbacaan data dalam sistem komputer, sehingga data dapat digunakan secara efektif dalam proses selanjutnya.
4. *Cleaning* adalah tahap di mana dilakukan pengecekan ulang untuk mengidentifikasi potensi kesalahan kode, kelengkapan, dan relevansi data.
5. *Tabulating* adalah proses dimana data yang telah lengkap dan sesuai dengan variabel yang dibutuhkan akan dimasukkan ke dalam tabel-tabel distribusi frekuensi. Tabel-tabel ini dapat memberikan gambaran visual yang jelas tentang distribusi data dan membantu dalam interpretasi hasil penelitian.
6. *Output* adalah tahap di mana hasil distribusi frekuensi akan melibatkan uji bivariat, dan dari proses ini dihasilkan output data.

3.10 Analisis Data

Pada penelitian ini, data diolah menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) pada perangkat komputer. Dua jenis analisis data yang akan dilakukan mencakup analisis univariat dan analisis bivariat.

3.10.1 Analisis Univariat

Analisis univariat yang akan dilakukan pada penelitian ini untuk menghasilkan distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variabel. Variabel yang akan diuji adalah peningkatan kolesterol total, peningkatan trigliserida, peningkatan LDL, dan penurunan HDL sebagai variabel independen serta kejadian edema makula diabetik sebagai variabel dependennya.

3.10.2 Analisis Bivariat

Uji statistik Chi Square digunakan untuk menguji perbandingan dua variabel kategorik yang tidak berpasangan dalam analisis bivariat. Analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara variabel independen dan variabel dependen. Tingkat kesalahan yang diterapkan adalah sebesar 5% dan penilaian signifikansi hasil perhitungan statistik didasarkan pada batas kemaknaan 0,05. Jika nilai P (*p value*) kurang dari 0,05, maka hasil dianggap signifikan, mengindikasikan penolakan hipotesis nol (H_0) dan penerimaan hipotesis alternatif (H_a). Namun, jika nilai p lebih besar dari 0,05, maka hasilnya menunjukkan penerimaan H_0 dan penolakan H_a . Penggunaan program komputer mendukung pelaksanaan uji statistik ini. Uji statistik yang dilakukan menggunakan bantuan program komputer (Dahlan, 2014).

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mengajukan dan mendapat persetujuan *ethical clearance* oleh Tim Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 1752/UN26.18/PP.05.02.00/2023.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Profil lipid pasien diabetes retinopati di Poli Mata RSUD Abdul Moeloek sebagian besar masuk ke kategori buruk, yaitu kadar tinggi untuk kolesterol total (67,3%), LDL (95,9%), trigliserida (69,4%) dan kadar rendah untuk HDL (81,6%).
2. Terdapat hubungan antara kadar trigliserida dengan kejadian edema makula diabetik pada pasien retinopati diabetik.
3. Tidak terdapat hubungan antara kadar kolesterol total, LDL, dan HDL dengan kejadian edema makula diabetik pada pasien retinopati diabetik.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyarankan:

1. Disarankan bagi peneliti selanjutnya melakukan penelitian di beberapa faskes (mulai dari faskes tingkat pertama sampai faskes rujukan) agar sampel yang didapatkan lebih beragam mulai dari NPDR ringan sampai PDR.
2. Disarankan bagi peneliti selanjutnya melakukan penelitian faktor lain yang dapat meningkatkan atau menurunkan kadar profil lipid.
3. Disarankan bagi praktisi kesehatan dapat melakukan monitoring profil lipid kepada pasien retinopati diabetik untuk mencegah terjadinya subkomplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, et al. 2018. The Prevalence and Systemic Risk Factors of Diabetic Macular Edema: A Cross-Sectional Study from Turkey. *BMC Ophthalmology* 18 (1): 91. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0753-y>.
- Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC, et al. 2010. Relationship between Optical Coherence Tomography Retinal Parameters and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 117 (12): 2379–86. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.051>.Relationship.
- Alattas K, Alsulami DW, Alem RH, Alotaibi FS, Alghamdi BA, Baeesa LS. 2022. Relation between Lipid Profile, Blood Pressure and Retinopathy in Diabetic Patients in King Abdulaziz University Hospital: A Retrospective Record Review Study. *International Journal of Retina and Vitreous* 8 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/s40942-022-00366-4>.
- Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. 2004. Risk Factors for Diffuse and Focal Macular Edema. *Journal of Diabetes and Its Complications* 18 (4): 211–15. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(03\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(03)00038-2).
- Baek SU, Park MS, Cho BJ, Park IW, Kwon S. 2021. Risk Factors Associated with Progression of Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation. *Scientific Reports* 11 (1): 13850. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93384-5>.
- Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. 2019. Worsening of Diabetic Retinopathy with Rapid Improvement in Systemic Glucose Control: A Review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 21 (3): 454–66. <https://doi.org/10.1111/dom.13538>.
- Bano S, Som V, Dubey A, Kumar K. 2019. Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Central India. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology* 5 (3): 335–38. <https://doi.org/10.18231/j.ijceo.2019.080>.
- Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, et al. 2011. Differential Association of Serum Lipids with Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 52 (10): 7464–69. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7598>.

- Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. 2013. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 4 (6): 151–69. <https://doi.org/10.1177/2042018813512360>.
- Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Ingrid U. 2009. DME What Is Focal and What Is Diffuse 146 (5): 649–55. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.07.013>.Diabetic.
- Browning DJ, Stewart MW, Lee C. 2018. Review Article Diabetic Macular Edema : Evidence - Based Management Epidemiology and Risk Factors. *Indian J Ophthalmol* 66 (12): 1736–1750. <https://doi.org/10.4103/ijo.IJO>.
- Chew EY, Klein ML, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, et al. 1996. Association of Elevated Serum Lipid Levels With Retinal Hard Exudate in Diabetic Retinopathy. *Arch, Ophthalmol* 114 (9): 1079–84.
- Chu KO, Chan TI, Chan KP, Yip YW, Bakthavatsalam M, Wang CC, et al. 2022. Untargeted Metabolomic Analysis of Aqueous Humor in Diabetic Macular Edema. *Molecular Vision* 28: 230–44.
- Dameria D, Andayani G, Rahman K, Soedarman S. 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Retinopati Diabetika. PERDAMI. <https://perdami.or.id/wp-content/uploads/2022/03/Panduan-Nasional-Pelayanan-Kedokteran-Retinopati-Diabetik.pdf>.
- Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. 2015. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* 122 (9): 1820–27. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.011>.
- Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. 2015. Diabetic Retinopathy in Pregnancy: A Population-Based Study of Women with Pregestational Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. <https://doi.org/10.1155/2015/310239>.
- Elwali ES, Almobarak AO, Hassan MA, Mahmood AA, Awadalla H, Ahmed MH. 2017. Frequency of Diabetic Retinopathy and Associated Risk Factors in Khartoum, Sudan: Population Based Study. *International Journal of Ophthalmology* 10 (6): 948–54. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.06.18>.
- Everett LA, Paulus YM. 2021. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports* 21: 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01403-6>.
- Fangueiro JF, Calpena AC, Clares B, Andreani T, Egea MA, Veiga FJ, et al. 2016. Biopharmaceutical Evaluation of Epigallocatechin Gallate-Loaded Cationic Lipid Nanoparticles (EGCG-LNs): In Vivo, in Vitro and Ex Vivo Studies. *International Journal of Pharmaceutics* 502 (1–2): 161–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.02.039>.
- Fenwick EK, Xie J, Man REK, Sabanayagam C, Lim L, Rees G, et al. 2017. Combined Poor Diabetes Control Indicators Are Associated with Higher Risks of Diabetic Retinopathy and Macular Edema than Poor Glycemic Control

- Alone. PLoS ONE 12 (6): 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180252>.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. 2020. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 127 (1): P66–145. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.025>.
- Flikier S, Wu A, Wu L. 2019. Revisiting Pars Plana Vitrectomy in the Primary Treatment of Diabetic Macular Edema in the Era of Pharmacological Treatment. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 9 (4): 224. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_61_19.
- Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al. 2007. Comparison of Modified-ETDRS and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol* 125 (4): 469. <https://doi.org/10.1001/archopht.125.4.469>.Comparison.
- Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G. 2003. Impact of Metabolic Control and Serum Lipids on the Concentration of Advanced Glycation End Products in the Serum of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes, as Determined by Fluorescence Spectroscopy and Nε-(Carboxymethyl) Lysine ELISA. *Diabetes Care* 26 (9): 2609–15. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2609>.
- Gellrich MM. 2015. *The Fundus Slit Lamp*. SpringerPlus 4: 56–72. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0838-5>.
- Goatman KA. 2006. A Reference Standard for the Measurement of Macular Oedema. *British Journal of Ophthalmology* 90 (9): 1197–1202. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.095885>.
- Hammes H-P. 2013. Optimal Treatment of Diabetic Retinopathy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 4 (2): 61–71. <https://doi.org/10.1177/2042018813477886>.
- Hong IH, Choi W, Han JR. 2020. The Effects of Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-VEGF Treatment. *Japanese Journal of Ophthalmology* 64 (2): 196–202. <https://doi.org/10.1007/s10384-019-00710-6>.
- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. 2001. Leukocyte-Mediated Endothelial Cell Injury and Death in the Diabetic Retina. *American Journal of Pathology* 158 (1): 147–52. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63952-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63952-1).
- Katibeh M, Ahmadi H, Beiranvand R, Soleimanizad R, Javadi MA. 2017. Awareness of the Necessity of Regular Eye Examinations among Diabetics: The Yazd Eye Study. *International Journal of Preventive Medicine* 8: 49. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_218_15.
- Kawasaki R, Konta T, Nishida K. 2018. Lipid-Lowering Medication Is Associated with Decreased Risk of Diabetic Retinopathy and the Need for Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Observational Analysis of a

- Health Claims Database. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 20 (10): 2351–60. <https://doi.org/10.1111/dom.13372>.
- Keech A, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis T, Moffitt M, et al. 2007. Effect of Fenofibrate on the Need for Laser Treatment for Diabetic Retinopathy (FIELD Study): A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 370 (9600): 1687–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9).
- Kemenkes. 2022. *Profil Kesehatan Indonesia 2021*. Pusdatin.Kemenkes.Go.Id.
- Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar Riskesdas 2018. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, no. Id: 1–674. http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf.
- Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. 2015. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons with Long-Term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology* 133 (5): 503–10. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5108>.
- Kozak I, El-Emam SY, Cheng L, Bartsch D-U, Chhablani J, Freeman WR, et al. 2015. Tomography-Guided Planning for Macular Laser. *Retina* 34 (8): 1600.
- Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. 2018. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes and Metabolism Journal* 42 (5): 364–76. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0182>.
- Lachin JM. 2015. Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes: 18 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 64: 3976–86.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. 2000. Endothelial Dysfunction in Hypercholesterolemia: Mechanisms, Pathophysiological Importance, and Therapeutic Interventions. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 26 (5): 529–37. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13209>.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. 2015. Epidemiology of Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema and Related Vision Loss. *Eye and Vision* 2:17. <https://doi.org/10.1186/s40662-015-0026-2>.
- Liamis G. 2014. Diabetes Mellitus and Electrolyte Disorders. *World Journal of Clinical Cases* 2 (10): 488. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i10.488>.
- Lim LS, Wong TY. 2012. Lipids and Diabetic Retinopathy. *Expert Opinion on Biological Therapy* 12 (1): 93–105. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.641531>.
- Liu L, Wu X, Geng J, Yuan Z, Chen L. 2012. IVTA as Adjunctive Treatment to PRP and MPC for PDR and Macular Edema: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7 (9): e44683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044683>.
- Marie L, Al-Dabbas M, Khatatbeh A, Al-Mahmood A. 2023. Importance of Early Spotting of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients by Family

- Medicine Physicians and Ophthalmologists: A Study in Jordan. *Cureus* 15 (1): e34342. <https://doi.org/10.7759/cureus.34342>.
- Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, Lind M, Garcia-Rodriguez LA. 2017. Risk Factors for Diabetic Macular Oedema in Type 2 Diabetes: A Case-Control Study in a United Kingdom Primary Care Setting. *Primary Care Diabetes* 11 (3): 288–96. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.03.002>.
- Maulida M, Mayasari D, Rahmayani F. 2018. Pengaruh Rasio Kolesterol Total Terhadap High Density Lipoprotein (HDL) Pada Kejadian Stroke Iskemik The Influence of Total Cholesterol Ratio Against High Density Lipoprotein (HDL) in The Incidence of Ischemic Stroke. *Majority* 7 (21): 214–18.
- Mavrikakis E. 2021. Macular Edema in Diabetes. *Medscape*. <http://emedicine.medscape.com/article/1224138-medication#2>.
- Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JAE, Schaumberg DA. 2004. A Prospective Study of Serum Lipids and Risk of Diabetic Macular Edema in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 53 (11): 2883–92. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2883>.
- Mjwara M, Khan M, Kruse CH, Sibanda W, Connolly C. 2021. Significance of HbA1c Levels in Diabetic Retinopathy Extremes in South Africa. *South African Medical Journal* 111 (9): 886–90. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2021.v111i9.15415>.
- Moreno A, Lozano M, Salinas P. 2013. Diabetic Retinopathy. *Nutricion Hospitalaria* 28 (2): 53–56.
- Musat O, Cernat C, Labib M, Gheorghe A, Toma O, Zamfir M, et al. 2016. Diabetic Macular Edema. Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases 59 (3): 117–27. https://doi.org/10.1007/978-81-322-3610-8_8.
- Nasution K. 2011. Deteksi Dini Retinopati Diabetik. *Journal of Indonesian Medical Association* 61: 307–9.
- NCEP. 2002. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 106 (25): 3143–3421. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>.
- Nuryadi, Astuti TD, Utami ES, Budiantara M. 2017. Buku Ajar Dasar-Dasar Statistik Penelitian. In *Sibuku Media*, 170.
- Ophir A, Martinez MR. 2011. Epiretinal Membranes and Incomplete Posterior Vitreous Detachment in Diabetic Macular Edema, Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 52 (9): 6414–20. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6781>.
- Ozer PA, Unlu N, Demir MN, Hazirolan DO, Acar MA, Duman S. 2009. Serum Lipid Profile in Diabetic Macular Edema. *Journal of Diabetes and Its Complications* 23 (4): 244–48. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.12.004>.

- Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. 2015. Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference. In *Journal of Chemical Information and Modeling*. Vol. 53.
- Panozzo G, Staurengi G, Dalla Mura G, Giannarelli D, Alessio G, Alongi S, et al. 2020. Prevalence of Diabetes and Diabetic Macular Edema in Patients Undergoing Senile Cataract Surgery in Italy: The Diabetes and Cataract Study. *European Journal of Ophthalmology* 30 (2): 315–20. <https://doi.org/10.1177/1120672119830578>.
- Panwar N, Huang P, Lee J, Keane PA, Chuan TS, Richhariya A, et al. 2016. Fundus Photography in the 21st Century -a Review of Recent Technological Advances and Their Implications for Worldwide Healthcare. *Telemedicine and E-Health* 22 (3): 198–208. <https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0068>.
- Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. 2010. Prevalence and Relationship between Diabetic and Nephropathy, and Its Risk Factors in the North-East of Spain, a Population-Based Study. *Ophthalmic Epidemiology* 17 (4): 251–65. <https://doi.org/10.3109/09286586.2010.498661>.
- PERKENI. 2019. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi Di Indonesia 2019. PB. Perkeni, 9.
- Rasoulinejad SA, Iri HO. 2015. Determination of Serum Lipid Profile in Patients with Diabetic Macular Edema That Referred to Shahid Beheshti and Ayatollah Rouhani Hospitals, Babol during 2011-2012. *Caspian Journal of Internal Medicine* 6 (2): 77–81.
- Rodríguez FJ, Staurengi G, Gale R. 2018. The Role of OCT-A in Retinal Disease Management Francisco. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 256: 2019–26. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622069793%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_53.
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, et al. 2011. Ten-Year Incidence of Diabetic Retinopathy and Macular Edema. Risk Factors in a Sample of People with Type 1 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 94 (1): 126–32. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.07.004>.
- Sachdev N, Sahni A. 2010. Association of Systemic Risk Factors with the Severity of Retinal Hard Exudates in a North Indian Population with Type 2 Diabetes. *Journal of Postgraduate Medicine* 56 (1): 3–6. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.62419>.
- Sasaki M, Kawasaki R, Noonan JE, Wong TY, Lamoureux E, Wang JJ. 2013. Quantitative Measurement of Hard Exudates in Patients with Diabetes and Their Associations with Serum Lipid Levels. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 54 (8): 5544–49. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11849>.
- Sasaki M, Kawashima M, Kawasaki R, Uchida A, Koto T, Shinoda H, et al. 2014. Association of Serum Lipids with Macular Thickness and Volume in Type 2 Diabetes without Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology and*

- Visual Science 55 (3): 1749–53. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13035>.
- Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Cheung CY, Shaw JE, Wang JJ. 2011. Retinal Vascular Tortuosity in Persons with Diabetes and Diabetic Retinopathy. *Diabetologia* 54 (9): 2409–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2200-y>.
- Schneider EW, Mruthyunjaya P, Talwar N, Nwanyanwu KH, Nan B, Stein JD. 2013. Reduced Fluorescein Angiography and Fundus Photography Use in the Management of Neovascular Macular Degeneration and Macular Edema During the Past Decade. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 55 (1): 542–49. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13034>.
- Sentani MP, Zulkufli Y, Nilapsari R. 2017. Karakteristik Retinopati Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSAU Dr. M. Salamun, 285–90.
- Setyawan FEB. 2022. Pengantar Metodologi Penelitian (Statistika Praktis). In . *Laboratorium Kedokteran Keluarga dan Industri FK UMM*.
- Shanmugam PM, Shah P, Ramanjulu R, Mishra D. 2021. Impact of Systemic Parameters before Commencing Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema - Pan-Indian Survey of Retina Specialists. *Indian Journal of Ophthalmology* 69 (11): 3273–78. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1178_21.
- Shrestha A, Suwal R, Shrestha R, Khadka D. 2022. Burden and Risk Factors of Diabetic Retinopathy Among Diabetic Patients Attending a Multispecialty Tertiary Eye Hospital in Nepal. *Nepalese Journal of Ophthalmology: A Biannual Peer-Reviewed Academic Journal of the Nepal Ophthalmic Society: NEPJOPH* 14 (27): 82–92. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v14i1.39723>.
- Simó R, Hernández C. 2014. Neurodegeneration in the Diabetic Eye: New Insights and Therapeutic Perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 25 (1): 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.005>.
- Stana D, Potop V, Istrate SL, Eniceicu C, Mihalcea AR, Pasca IG, et al. 2019. Variability of Diabetic Macular Edema in Correlation with Hypertension Retinopathy in Patients with Diabetes Mellitus and Essential Hypertension. *Romanian Journal of Ophthalmology* 63 (4): 327–38. <https://doi.org/10.22336/rjo.2019.52>.
- Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GCM, Wong TY. 2017. Diabetic Macular Oedema. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 5 (2): 143–55. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30052-3).
- Tang J, Kern TS. 2011. Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 30 (5): 343–58. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.002>.
- Thapa R, Bajimaya S, Sharma S, Rai BB, Paudyal G. 2015. Systemic Association of Newly Diagnosed Proliferative Diabetic Retinopathy among Type 2 Diabetes Patients Presented at a Tertiary Eye Hospital of Nepal. *Nepalese Journal of Ophthalmology: A Biannual Peer-Reviewed Academic Journal of*

- the Nepal Ophthalmic Society: NEPJOPH 7 (1): 26–32. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v7i1.13163>.
- Theodossiadis PG, Theodoropoulou S, Neamonitou G, Grigoropoulos V, Liarakos V, Triantou E, et al. 2012. Hemodialysis-Induced Alterations in Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography in Diabetic Patients with End-Stage Renal Disease. *Ophthalmologica* 227 (2): 90-4. <https://doi.org/10.1159/000331321>.
- Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. 1998. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal* 317: 703–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>.
- Varma R, Bressler NM, Doan Q V., Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. 2014. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmology* 132 (11): 1334–40. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2854>.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. 2003. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 110 (9): 1677–82. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5).
- Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. 2018. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 125 (10): 1608–22. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>.
- Yanti EM. 2022. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Strategi Pencegahan Tersier Pada Penderita Retinopati Diabetik Di Poli Mata RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Dunia Kesmas* 11 (4): 39–51.
- Zander E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Kohnert KD, Kerner W, et al. 2000. Maculopathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 1 and Type 2: Associations with Risk Factors. *British Journal of Ophthalmology* 84 (8): 871–76. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.8.871>.
- Zhuang X, Cao D, Yang D, Zeng Y, Yu H, Wang J, et al. 2019. Association of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Oedema with Renal Function in Southern Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Single-Centre Observational Study. *BMJ Open* 9 (9): 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031194>.