

**HUBUNGAN KEJADIAN RETINOPATI DIABETIK DENGAN JENIS
KELAMIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

**(Studi Observasional Analitik di SEC
RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021)**

SKRIPSI

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun oleh
Wina Novianti
301019000204

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023**

SKRIPSI

**HUBUNGAN KEJADIAN RETINOPATI DIABETIK DENGAN JENIS
KELAMIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
(Studi observasional Analitik di SEC
RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Wina Novianti

301019000204

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 7 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. Christina Indrajati, Sp. M

Pembimbing II

dr. Mochammad Soffan, MH. Kes

Anggota Tim Penguji I

dr. Atik Rahmawati, Sp. M

Anggota Tim Penguji II

dr. Renny Swasti Wijavanti Sp.THT - KL

Semarang, 7 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Wina Novianti

Nim: 30101900204

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN KEJADIAN RETINOPATI DIABETIK DENGAN JENIS
KELAMIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 7 Februari 2023

Yang menyatakan,



Wina Novianti

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirobbil'alamin, Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan kejadian retinopati diabetik dengan jenis kelamin pada pasien diabetes melitus tipe 2” sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Christina Indrajati, Sp. M, selaku dosen pembimbing pertama dalam penelitian ini, yang telah memberikan bimbingan, wawasan, arahan, motivasi, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Mochammad Soffan, MH. Kes, selaku dosen pembimbing kedua dalam penelitian ini, yang telah memberikan bimbingan, wawasan, arahan, motivasi, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
4. dr. Atik Rahmawati, Sp. M, selaku dosen penguji pertama, yang telah memberikan bimbingan untuk perbaikan dan penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Renny Swasti Wijayanti, Sp.THT-KL, selaku dosen penguji kedua, yang telah memberikan bimbingan untuk perbaikan dan penyelesaian skripsi ini.
6. Bagian Litbang dan Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
7. Kedua orang tua saya , Bapak H. Emo dan Ibu Hj. Uning yang telah memberikan doa, kasih sayang, fasilitas, dan dukungan yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
8. Saudara saya Euis Nurmawati dan Ryan Agusetiana Nugraha yang telah memberikan doa, dukungan, dan motivasi selama penyusunan skripsi ini.
9. Teman terdekat Zaidan Rizqullah yang telah menemani, mendukung, dan selalu memberikan doa selama penyusunan skripsi ini.

10. Asisten Histologi dan teman-teman Vorticosa FK UNISSULA yang telah saling menyemangati selama masa perkuliahan.
11. Seluruh responden yang telah memberikan waktu dan informasi untuk membantu penyelesaian skripsi ini.
12. Semua pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurkan penulisan skripsi ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 7 Februari 2023

Wina Novianti



DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| SURAT PERNYATAAN..... | iii |
| PRAKATA..... | iv |
| DAFTAR ISI..... | vi |
| DAFTAR SINGKATAN | ix |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR TAB EL..... | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xii |
| INTISARI..... | xiii |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 4 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus | 4 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 4 |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis | 4 |
| 1.4.2. Manfaat Praktis | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| 2.1. Retinopati Diabetik..... | 6 |
| 2.1.1. Definisi..... | 6 |
| 2.1.2. Epidemiologi | 9 |
| 2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko | 10 |
| 2.1.4. Patofisiologi | 14 |
| 2.1.5. Penegakan Diagnosis | 19 |
| 2.1.6. Tatalaksana..... | 22 |
| 2.1.7. Komplikasi | 26 |
| 2.1.8. Prognosis | 27 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 2.2. | Jenis kelamin | 27 |
| 2.2.1. | Definisi..... | 27 |
| 2.2.2. | Hubungan Jenis kelamin dengan kejadian Retinopati Diabetik..... | 27 |
| 2.3. | Kerangka Teori..... | 30 |
| 2.4. | Kerangka Konsep | 30 |
| 2.5. | Hipotesis | 30 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN..... | | 31 |
| 3.1. | Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian..... | 31 |
| 3.2. | Variabel dan Definisi Operasional | 31 |
| 3.2.1. | Variabel Penelitian | 31 |
| 3.2.2. | Definisi Operasional..... | 31 |
| 3.3. | Populasi dan Sampel..... | 32 |
| 3.3.1. | Populasi | 32 |
| 3.3.2. | Sampel..... | 32 |
| 3.3.3. | Besar sampel | 33 |
| 3.3.4. | Instrumen dan Bahan Penelitian..... | 34 |
| 3.4. | Cara penelitian..... | 34 |
| 3.4.1. | Perencanaan..... | 34 |
| 3.4.2. | Pelaksanaan Penelitian..... | 34 |
| 3.5. | Alur Penelitian..... | 36 |
| 3.7. | Tempat dan Waktu | 37 |
| 3.7.1. | Tempat penelitian..... | 37 |
| 3.7.2. | Waktu penelitian | 37 |
| 3.8. | Analisis Hasil..... | 37 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | | 38 |
| 4.1. | Hasil Penelitian..... | 38 |
| 4.2. | Pembahasan | 40 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | | 44 |
| 5.1. | Kesimpulan..... | 44 |
| 5.2. | Saran | 44 |

| | |
|----------------------|----|
| DAFTAR PUSTAKA | 45 |
| LAMPIRAN | 48 |



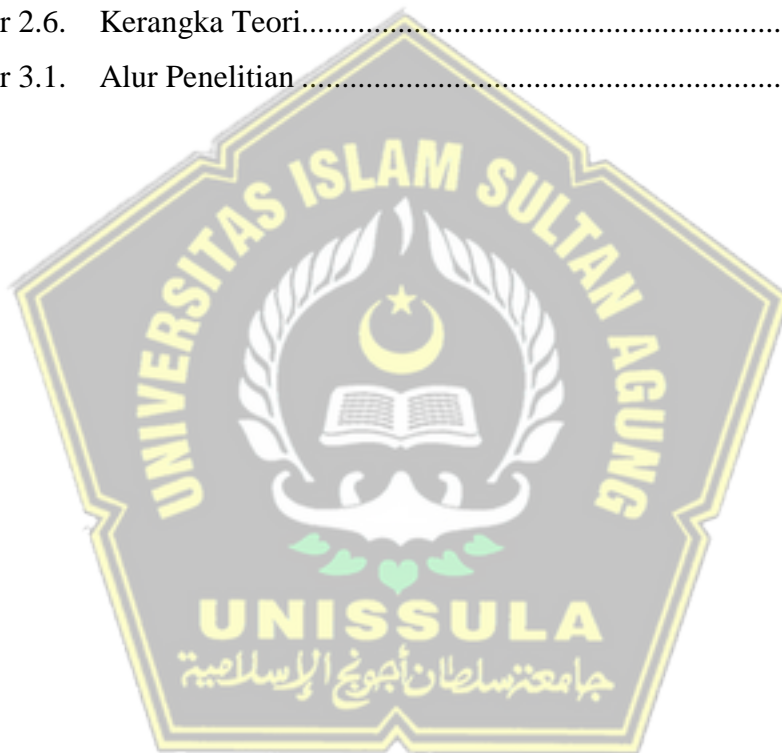
DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------|--|
| AGEs | : <i>advanced glycation end products</i> |
| BRB | : <i>Blood Retinal Barrier</i> |
| DM | : <i>Diabetes Melitus</i> |
| FA | : <i>Fluoresein Angiografi</i> |
| IMT | : <i>Indeks Massa Tubuh</i> |
| iNOS | : <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i> |
| IRMA | : <i>intraretinal microvascular abnormality</i> |
| IRT | : <i>Ibu Rumah Tangga</i> |
| IVTA | : <i>intravitreal triamcinolone acetonide</i> |
| NADPH | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i> |
| NPDR | : <i>NonProliferative Diabetic Retinopathy</i> |
| OCT | : <i>Optical Coherence Tomography</i> |
| PDR | : <i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i> |
| RD | : <i>Retinopati Diabetik</i> |
| ROS | : <i>reactive oxygen species</i> |



DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------|--|----|
| Gambar 2.1. | Neovaskularisasi pada RD proliferasi..... | 7 |
| Gambar 2.2. | Beading vena pada RD non proliferasi..... | 8 |
| Gambar 2.3. | Polyol pathway..... | 16 |
| Gambar 2.4. | Formasi advanced glycation endproducts (AGEs)..... | 17 |
| Gambar 2.5. | Pemeriksaan retina dengan menggunakan cara fluorescein angiografi dan OCT. Derajat CSME berdasarkan etiologi | 22 |
| Gambar 2.6. | Kerangka Teori..... | 30 |
| Gambar 3.1. | Alur Penelitian | 36 |



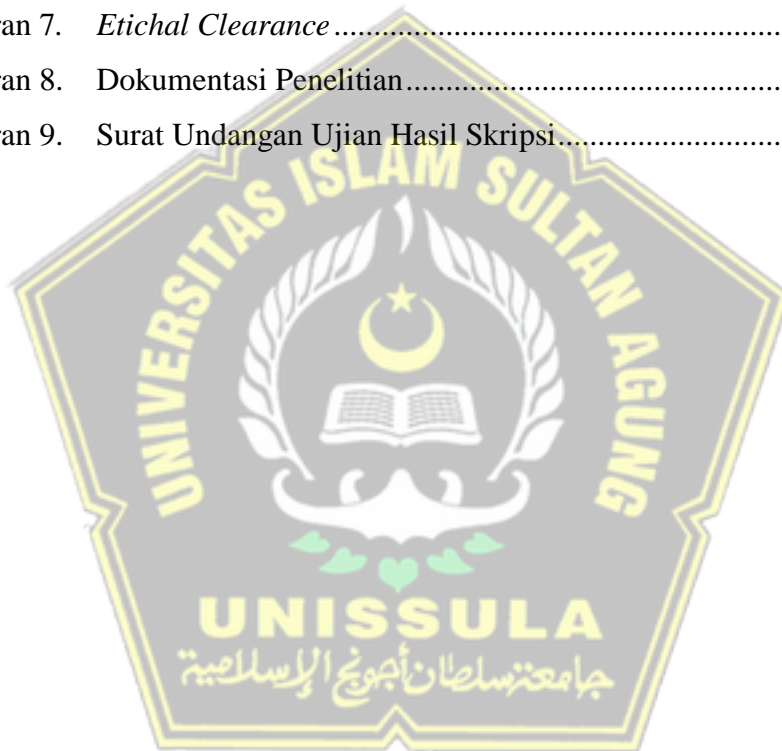
DAFTAR TAB EL

| | |
|--|----|
| Tabel 4.1. Karakteristik Responden | 38 |
| Tabel 4.2. Hubungan Retinopati Diabetik dengan Jenis Kelamin | 39 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|-------------|---|----|
| Lampiran 1. | Deskripsi data Tiap Variabel | 48 |
| Lampiran 2. | Hasil Analisis Uji Chi-square | 49 |
| Lampiran 3. | Lembar Persetujuan | 50 |
| Lampiran 4. | Lembar Kuesioner | 51 |
| Lampiran 5. | Surat Izin Penelitian | 52 |
| Lampiran 6. | Surat Keterangan Selesai Penelitian | 53 |
| Lampiran 7. | <i>Etichal Clearance</i> | 54 |
| Lampiran 8. | Dokumentasi Penelitian | 55 |
| Lampiran 9. | Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi | 56 |



INTISARI

Retinopati Diabetik adalah komplikasi DM yang dapat menyebabkan kebutaan apabila tidak ditangani dengan baik. Faktor-faktor yang memengaruhi kejadian RD antara lain adalah usia, jenis kelamin, IMT, lama menderita DM, dan kontrol kadar gula darah. Faktor hormonal pada perempuan dan pola makan pada laki-laki diduga berpengaruh pada kejadian RD. Tujuan penelitian ini mengetahui hubungan antara kejadian retinopati diabetik dengan jenis kelamin pada pasien dengan diabetes melitus di SEC RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021.

Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 dengan atau tanpa retinopati diabetik dirawat di SEC RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2021 berjumlah 62 responden. Terdapat 2 kelompok yaitu Retinopati Diabetik dan Non Retinopati Diabetik dimana persebarannya seimbang RD (50%) dan N-RD (50%) berusia paling banyak pada kedua kelompok rata-rata berusia 45 – 64 tahun kelompok RD (41,93%) dan N-RD (38,71). Kadar IMT dengan obesitas pada kelompok RD lebih sedikit sebanyak 9 responden (14,51%) dibandingkan pada kelompok N-RD 12 responden (19,36%). Lama menderita DM tipe 2 rata-rata 5 – 10 tahun kelompok RD (24,19%) dan N-RD (25,80%). Responden dalam penelitian ini gula darah sewaktu hiperglikemia kelompok RD 6 responden (9,67%) jika dibanding dengan N-RD 8 responden (12,90%). Jenis kelamin perempuan lebih banyak pada kelompok RD (35,48%) dan sebaliknya pada kelompok N-RD laki-laki lebih banyak (27,43%).

Hasil analisis uji *Chi-square* pada penelitian ini didapatkan nilai $p < 0,05$ (0,039) menunjukkan bahwa perempuan (61,11%) dengan DM tipe 2 lebih banyak mengalami resiko Retinopati Diabetik dibanding laki-laki (34,61%) dan berbanding terbalik dengan yang tidak didiagnosis RD seperti ARMD (age Related Macular Degeneration), CME (Cystoid Macular Edema), dan katarak yaitu laki-laki (65,39%) lebih banyak jika dibandingkan perempuan (38,89%).

Berdasarkan hasil analisis diatas maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan kejadian Retinopati Diabetik dengan jenis kelamin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

Kata Kunci: Retinopati Diabetik, Diabetes Melitus tipe 2, Jenis kelamin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia atau peningkatan kadar gula darah sewaktu yang bersifat kronis (Made *et al.*, 2013). Secara umum diabetes melitus diklasifikasikan kedalam 2 tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 (DM tipe 1) dan diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) (Aji C, 2011). Diabetes melitus merupakan penyakit kronis, sehingga apabila diabaikan atau tidak mendapatkan penanganan yang baik dapat mengakibatkan komplikasi pada organ-organ tubuh (Setyoputri *et al.*, 2017). Manifestasi komplikasi pembuluh darah besar (makrovaskuler) dapat terjadi pada pembuluh darah serebral dan jantung, yang sering mengakibatkan kematian serta penyumbatan pembuluh darah besar diekstremitas bawah, sedangkan pada pembuluh darah kecil (mikrovaskular) manifestasi yang muncul berupa gangguan fungsi glomerulus ginjal dan kelainan pada retina mata (Retinopati Diabetik) (Yuhelma *et al.*, 2015).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2004 menyampaikan bahwa sekitar 4,8% penduduk di seluruh dunia mengalami kebutaan akibat retinopati diabetik yang menduduki posisi ke-4 setelah katarak, glaukoma, dan degenerasi makula (Setyoputri *et al.*, 2017). Di Amerika Utara dilaporkan sekitar 12.000-24.000 pasien diabetes mengalami kebutaan setiap tahun yang diakibatkan oleh retinopati diabetik. Di Inggris dan Wales

tercatat sekitar 1000 pasien diabetes setiap tahun mengalami kebutaan sebagian sampai kebutaan total (*Manullang et al.*, 2016). Berdasarkan The DiabCare Asia (2012), 42% penyandang diabetes melitus di Indonesia mengalami komplikasi Retinopati Diabetik (RD) yang 6,4.% diantaranya yaitu retinopati diabetik yang bersifat Proliferatif (*Setyoputri et al.*, 2017).

Retinopati diabetik dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain umur, jenis kelamin, hipertensi, dislipidemia, lama menderita DM, dan kontrol gula darah sewaktu (*Made et al.*, 2013; *Pb et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa risiko mengalami retinopati diabetik juga meningkat sejalan dengan lamanya diabetes. Dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa prevalensi retinopati diabetik pada pasien diabetes tipe 1 setelah 10-15 tahun sejak diagnosis ditegakkan berkisar antara 25-50%. Sesudah 15 tahun prevalensi meningkat menjadi 75-95% dan setelah 30 tahun mencapai 100%. Pada pasien diabetes tipe 2 ketika diagnosis ditegakkan, sekitar 20% diantaranya sudah ditemukan retinopati diabetik. Setelah 15 tahun kemudian prevalensi meningkat menjadi lebih dari 60-85% diantaranya yaitu retinopati diabetik yang bersifat proliferasi (*Manullang et al.*, 2016). Selain itu, terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa angka kejadian retinopati diabetik dipengaruhi oleh usia, hal ini dibuktikan dengan banyaknya pasien retinopati diabetik pada usia dewasa antara 20-74 tahun, tetapi jarang ditemukan pada anak dibawah 10 tahun serta angka kejadian retinopati diabetik akan meningkat setelah pubertas. (*Setyoputri et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kadar gula darah sewaktu

yang tidak terkontrol dapat meningkatkan risiko terjadinya retinopati diabetik serta dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita (Lathifah, 2017). Penelitian terdahulu menyatakan bahwa pasien yang berjenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami risiko retinopati diabetik dibandingkan dengan laki-laki. Faktor yang menyebabkan angka retinopati pada wanita dikarenakan faktor hormonal, yaitu hormon estrogen. Jumlah hormon estrogen yang tinggi pada wanita dapat menurunkan leptin yang berperan dalam mengatur nafsu makan di hipotalamus, sehingga nafsu makan tidak terkontrol dan menyebabkan peningkatan kadar gula darah sewaktu dan penumpukan jaringan lemak berlebih yang menyebabkan terjadinya penurunan sensitifitas insulin (Manullang *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Wibawa (2018) menyatakan bahwa risiko retinopati diabetik lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Penelitian lain menyebutkan bahwa laki-laki cenderung lebih berisiko untuk terkena retinopati diabetik karena memiliki pola makan yang sulit untuk dikendalikan sehingga berisiko untuk menderita diabetes melitus Tipe 2 (Ikhwan *et al.*, 2018)

Berdasarkan penjelasan diatas, dapat diketahui bahwa retinopati diabetik merupakan penyakit multifaktorial yang kejadian dan tingkat keparahannya dipengaruhi oleh berbagai macam faktor risiko salah satunya adalah jenis kelamin, namun terdapat berbagai perbedaan hasil antara penelitian-penelitian sebelumnya. Berbagai penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa mengetahui faktor risiko merupakan suatu hal yang

penting dalam pengendalian penyakit ini, oleh sebab itu penelitian ini bermaksud untuk mengetahui hubungan antara kejadian retinopati diabetik dengan jenis kelamin pada pasien dengan diabetes melitus di SEC RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kejadian retinopati diabetik dengan jenis kelamin pada pasien dengan diabetes melitus di SEC RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kejadian retinopati diabetik dengan jenis kelamin pada pasien dengan diabetes melitus di SEC RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Kadar Mengetahui karakteristik responden secara umum pada pasien retinopati diabetik di SEC RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Penelitian Sebagai tambahan ilmu mengenai faktor risiko yang mempengaruhi kejadian retinopati diabetik.

1.4.1.2. Sebagai acuan dalam penelitian yang akan datang mengenai faktor risiko yang mempengaruhi kejadian retinopati diabetik.

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Bagi Klinisi

Membantu klinisi sebagai petunjuk dalam usaha pencegahan dan terapi dari retinopati diabetik pada pasien diabetes melitus.

1.4.2.2. Bagi Masyarakat

Membantu meningkatkan perhatian dan kesadaran masyarakat mengenai faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya retinopati diabetik



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Retinopati Diabetik

2.1.1. Definisi

Retinopati Diabetik (RD) merupakan suatu kondisi dimana terjadi kerusakan pembuluh darah retina yang bersifat progresif dan berlangsung secara kronis. Retinopati diabetik merupakan komplikasi penyakit diabetes melitus dimana insidensinya dihubungkan dengan kadar gula darah sewaktu yang tidak terkontrol (Ilery *et al.*, 2014). RD memiliki gambaran patologi yang khas yaitu berupa kerusakan pada bagian retina mata yang akan menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan (Saiyar, 2017).

Retinopati diabetik adalah suatu keadaan secara progresif pada retina mata, dengan memiliki ciri yaitu terdapat perubahan mikrovaskular yang dapat menimbulkan iskemia retina, edema makula dan neovaskularisasi retina. RD menyebabkan tanda-tanda seperti penglihatan kurang jelas, pada penglihatan terdapat bintik-bintik hitam, dan malam hari penglihatan memburuk. Hal tersebut menjadi masalah kesehatan yang patut diwaspadai (Wibawa *et al.*, 2018)

Retinopati diabetik dapat dikelompokkan menjadi 2, berdasarkan gambaran pada retina, yaitu sebagai berikut (Saiyar, 2017) :

1. *Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)*

Retinopati diabetik proliferasif ditandai dengan adanya jaringan neovaskularisasi yang meningkat. Peningkatan neovaskularisasi dapat menyebabkan terjadinya fibrosis dan membentuk pita-pita fibrovaskular rapat yang dapat menarik retina dan mengakibatkan kontraksi secara terus menerus pada korpus vitreum. Proses penarikan yang progresif dapat menyebabkan pelepasan retina yang disebut sebagai ablasio retina regmatogenosa. Pelepasan retina dapat ditutupi oleh perdarahan korpus vitreum. Apabila kontraksi korpus vitreum telah sempurna dimata tersebut, maka retinopati proliferasif cenderung masuk ke stadium involusional atau *burnt-out* (Saiyar, 2017). Pada PDR dapat ditemukan ciri khas yaitu terdapat neovaskularisasi karena disebabkan terjadinya iskemi (Pb *et al.*, 2019).

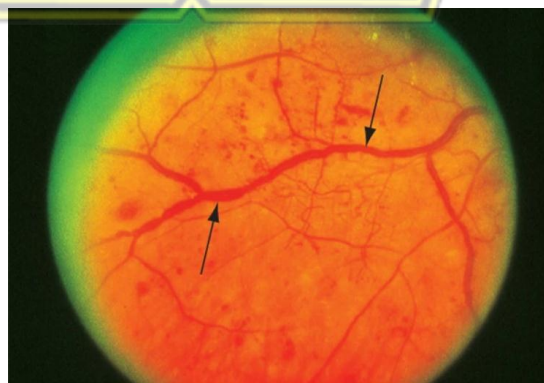


Gambar 2.1. Neovaskularisasi pada RD proliferasif (AAO, 2014)

2. *Non Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)*

Retinopati diabetik non proliferasif memiliki karakteristik khas yaitu ditemukannya mikroaneurisma multipel yang dibentuk oleh kapiler-kapiler yang membentuk suatu kantung-kantung kecil menonjol, gambaran vena retina yang mengalami proses dilatasi dan berkelok-kelok, bercak pendarahan intraretinal. Pendarahan dapat terjadi pada setiap lapisan retina dan berbentuk seperti nyala api dikarenakan lokasinya terdapat di dalam lapisan serat saraf yang berorientasi horizontal, sedangkan pendarahan bentuk bercak terdapat pada lapisan retina yang lebih dalam yaitu dilokasi sel-sel akson yang berorientasi vertikal (Saiyar, 2017).

Menurut Saiyar (2017) NPDR memiliki ciri khas yaitu, mikroaneurisma, area kapiler nonperfusi, *nerve fibre layer infark*, *intraretinal microvascular abnormality (IRMA)*, perdarahan *dot* dan *blot* intraretina, edema retina, hard exudate, abnormalitas arterioli, dilatasi dan *beading* vena retina.



Gambar 2.2. Beading vena pada RD non proliferasif (AAO, 2014)

2.1.2. Epidemiologi

Retinopati diabetik adalah salah satu dari berbagai macam komplikasi penyakit diabetes, dimana prevalensinya dapat mencapai sekitar 40-50% pada penderita diabetes dan memiliki prognosis yang kurang baik (Manullang et al., 2016). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2004 menyebutkan bahwa sekitar 4,8% penduduk di seluruh dunia mengalami kebutaan akibat Retinopati diabetik dimana penyakit ini menempati posisi ke-4 setelah katarak, glaukoma, dan degenerasi makula (Setyoputri et al., 2017).

Di Amerika Utara dilaporkan sekitar 12.000-24.000 pasien diabetes mengalami kebutaan setiap tahun yang diakibatkan oleh retinopati diabetik. Di Inggris dan Wales tercatat sekitar 1000 pasien diabetes setiap tahun mengalami kebutaan sebagian sampai kebutaan total (Manullang et al., 2016). *The DiabCare Asia* (2012) memaparkan pada penderita diabetes melitus di Indonesia sebanyak 42% mengalami komplikasi Retinopati Diabetik (RD) sekitar 6,4.% diantaranya mengalami retinopati diabetik yang bersifat proliferasif (Setyoputri et al., 2017). Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013 menemukan sekitar 6,9% penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun menderita DM dan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta mencatat persentase komplikasi kedua terbanyak setelah neuropati adalah retinopati diabetik (*Infodatin-Diabetes.Pdf*, n.d.)

2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko

Pada penelitian sebelumnya, retinopati diabetik disebabkan oleh karena kondisi hiperglikemia dalam jangka waktu yang lama, sehingga terjadi gangguan endotel vaskuler. Faktor risiko untuk terjadinya retinopati diabetik diantaranya menurut Ilery (2014):

a. Tipe diabetes yang diderita pasien

Pada pasien DM tipe 2 di atas usia 30 yang mengalami diabetes kurang dari 5 tahun, 40% dari pasien yang menggunakan insulin dan 24% dari mereka yang tidak menggunakan insulin mengalami retinopati. Angka ini meningkat menjadi 84% dan 53%, masing-masing, ketika durasi diabetes yang dialami selama lebih dari 19 tahun. Retinopati diabetik proliferaatif berkembang pada 2% pasien DM tipe 2 yang menderita diabetes selama kurang dari 5 tahun dan pada 25% pasien yang menderita diabetes selama 25 tahun atau lebih (Flaxel *et al.*, 2020).

b. Kontrol gula darah sewaktu

Hiperglikemia merupakan keadaan proinflamasi, meningkatkan sintesis nitrit oksida (iNOS), leukotrien, dan cyclooxygenase-2 (COX2). Respons inflamasi memperburuk proses inflamasi pada pathway lainnya melalui sitokin, adhesi molekul, sinyal VEGF, reseptor AGE, dan perubahan regulasi nitric oxide. Beberapa obat anti-inflamasi seperti *intravitreal*

triamcinolone acetonide (IVTA) dan obat anti-inflamasi nonsteroid dilaporkan dapat menurunkan aktivasi VEGF, menormalisasi permeabilitas endotel, menurunkan apoptosis dan leukostasis, dan meningkatkan tajam penglihatan. AntiTNF α dalam proses penelitian fase III untuk menurunkan ketebalan makula (Pb *et al.*, 2019).

Sebagai tambahan, angka kejadian retinopati diabetik juga dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya umur, jenis kelamin, hipertensi, dislipidemia, lama menderita DM (Made *et al.*, 2013)

a. Umur

Kejadian RD mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia. Pada pasien umur 18-44 tahun lebih berisiko sebanyak 4% , pada mereka yang berusia 45-64 tahun menderita diabetes sebanyak 17%, dan di antara mereka yang berusia 65 tahun ke atas, 25% menderita diabetes (Flaxel *et al.*, 2020).

b. Hipertensi

Hipertensi merupakan salah faktor risiko yang berpengaruh dalam perkembangan dan atau memburuknya retinopati diabetik. Tekanan darah meningkat dapat menyebabkan stress endotel dengan proses pelepasan VEGF yang mengubah autoregulasi retina, menyebabkan peningkatan pada tekanan perfusi dan cedera. Hipertensi berperan setiap tahap merugikan retinopati diabetik dan dalam pengendalian tekanan darah yang ketat

mampu mengurangi risiko komplikasi dari diabetes mata (Utami *et al.*, 2017). Hipertensi dapat mengakibatkan kerusakan pada pembuluh di retina yaitu di daerah belakang mata. Tekanan darah tinggi dapat merusak pembuluh untuk menyuplai darah ke retina. Kejadian ini dapat menyebabkan adanya perdarahan di mata, penglihatan menjadi kabur dan kehilangan lengkap visi (Rahmawati & Amiruddin, 2017).

c. Kontrol Lipid Darah

Obat-obatan yg digunakan untuk menurunkan kadar lemak dalam tubuh memiliki efek positif terhadap progresivitas retinopati diabetik. Penelitian terkini menunjukkan obat-obatan ini memiliki efek protektif pada progresivitas RD dan mencegah terjadinya edema makula pada pasien DM (Shi *et al.*, 2018).

d. Durasi Diabetes Penderita

Durasi diabetes merupakan faktor risiko utama yang terkait dengan perkembangan retinopati diabetik. Setelah 5 tahun, sekitar 25% pasien tipe 1 akan mengalami retinopati. Setelah 10 tahun, hampir 60% akan mengalami retinopati, dan setelah 15 tahun, 80% akan mengalami retinopati. Dalam Studi Epidemiologi Wisconsin tentang Retinopati Diabetik (WESDR) untuk pasien 30 dan lebih muda, retinopati diabetik proliferasif (PDR), bentuk penyakit yang paling mengancam penglihatan, terdapat pada sekitar 50% pasien tipe 1 yang menderita penyakit

ini selama 20 tahun. Dalam Studi Mata Latino Los Angeles (LALES) dan di Proyecto VER (Visi, Evaluasi dan Penelitian), 18% peserta dengan diabetes lebih dari 15 tahun memiliki PDR (Flaxel *et al.*, 2020). Makin lama menderita diabetes mengakibatkan makin bertambah risiko untuk terkena retinopati (Manullang *et al.*, 2016).

e. Kontrol Kadar Gula darah sewaktu

Kontrol kadar gula darah sewaktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu obesitas, perubahan gaya hidup, pola makan yang salah, obat-obatan yang mempengaruhi kadar glukosa darah, aktivitas fisik yang kurang, kehamilan, perokok dan stress (Ikhwan *et al.*, 2018).

Obesitas meningkatkan perkembangan pada retinopati diabetik. Penumpukan lemak yang berlebihan karena adanya suatu ketidakseimbangan antara masukan dan pengeluaran makanan dapat menyebabkan resistensi insulin. Penentuan massa tubuh sebagai salah satu faktor risiko kejadian retinopati diabetik dapat ditentukan berdasarkan IMT. Indeks massa tubuh (IMT) adalah suatu indeks yang sering digunakan untuk menghitung massa tubuh, dihitung dengan cara membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi dalam meter (Aprian *et al.*, 2021)

Keadaan yang dapat memicu stres dipengaruhi oleh gaya hidup, tekanan hidup, dan penyakit yang sedang diderita. Stres

merupakan respon tubuh terhadap tuntutan yang berlebih yang tidak dapat ditoleransi oleh tubuh dan bersifat tidak spesifik (Gresty N, 2017). Pada kondisi stress terjadi peningkatan hormon stres seperti glukagon, epinefrin, norepinefin, kortisol dan hormon pertumbuhan (Rsud *et al.*, 2020). Peningkatan kortisol menyebabkan resistensi insulin dan penurunan sel β pankreas, sehingga terjadi perubahan metabolisme glukosa yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Kamba *et al.*, 2016).

Faktor lain yang menyebabkan kondisi hiperglikemi adalah penggunaan obat steroid jangka panjang. Penggunaan kortikosteroid eksogen berhubungan dengan resistensi insulin pada pasien dengan atau tanpa kondisi diabetes sebelumnya (Cheng, 2013). Peningkatan kadar gula darah sewaktu disebabkan oleh gangguan membawa glukosa ke dalam sel otot akibat adanya peningkatan steroid. Peningkatan steroid juga menyebabkan adanya gangguan pengambilan glukosa, sehingga akan meningkatkan kadar glukosa dalam darah (Tamez-Pérez, 2015).

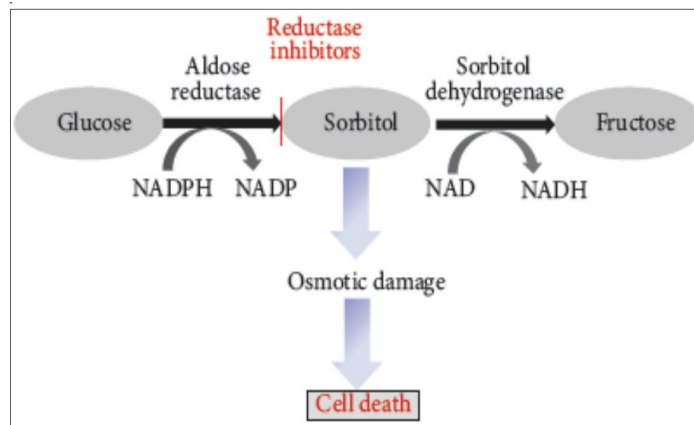
2.1.4. Patofisiologi

Retina adalah bagian dari sistem saraf pusat, dengan karakter blood-retinal barrier (BRB) yang menyerupai seperti karakter blood-brain barrier (BBB). Retina tersusun oleh 10 lapisan berbeda. Melalui lapisan-lapisan retina, pembuluh darah memberi nutrisi dan oksigen, dan dapat dibagi menjadi lapisan mikrovaskuler superfisial

(arteriol dan venul), lapisan kapiler medial, dan lapisan kapiler dalam. Mekanisme terjadinya penyakit mikrovaskuler diabetes masih belum jelas, namun kondisi hiperglikemia dalam waktu lama dapat mengubah fisiologi dan biokimia, sehingga mengakibatkan kerusakan endotelial. Hiperglikemia dan faktor genetik berhubungan dengan patofisiologi retinopati diabetik. Terdapat beberapa mekanisme yang diduga berperan pada kerusakan mikrovaskuler dan retinopati diabetik, antara lain: polyol pathway, glikasi non-enzimatik, aktivasi protein kinase C (PKC), faktor genetik, inflamasi, dan stres oksidasi (Pb *et al.*, 2019).

a. *Polyol Pathway*

Aldose reductase akan mereduksi glukosa menjadi sorbitol dengan kofaktor nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). Sorbitol dibentuk menjadi fruktosa oleh sorbitol dehydroginase (SDH). Sorbitol memiliki sifat hidrofilik dan tidak bisa berdifusi ke dalam membran sel, sehingga mengakibatkan terjadi akumulasi yang menyebabkan kerusakan pada osmotik endotel di pembuluh darah retina, kehilangan perisit, dan terjadi suatu penebalan membran basement. Fruktosa akan berikatan dengan fosfat menjadi fructose-3-phosphate dan selanjutnya akan dipecah menjadi 3-deoxyglucosone, yang nantinya dibentuk menjadi *advanced glycation end products* (AGEs) (Pb *et al.*, 2019).

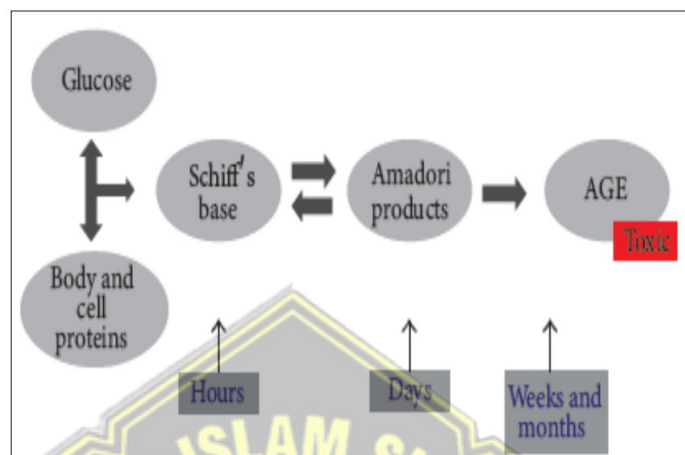


Gambar 2.3. Polyol pathway
(Pb et al., 2019).

b. Glikasi non-enzimatik

Glikasi non-enzimatik atau *Advanced glycation end products* (AGEs) adalah suatu protein atau lemak yang dihasilkan dari proses reaksi glikasi non-enzimatik dan oksidasi setelah terpapar gula aldose. Produk awal reaksi non-enzimatik yaitu *schiff base*, yang kemudian spontan berubah menjadi *Amadori product*. Proses glikasi protein dan lemak menyebabkan perubahan molekuler yang menghasilkan AGE. AGE ditemukan di pembuluh darah retina dengan kadar serum berkorelasi dengan derajat keparahan retinopati. AGE dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel seperti RAGE, *galectin-3*, CD36, dan reseptor makrofag. AGE merubah hormon, sitokin, dan matriks ekstraseluler, sehingga akan menyebabkan suatu kerusakan pada vaskuler. Selain itu, AGE juga menghambat sintesis DNA,

meningkatkan mRNA VEGF, NF- κ B di endotelium vaskuler, dan menimbulkan apoptosis perisit retina (Pb *et al.*, 2019).



Gambar 2.4. Formasi *advanced glycation endproducts* (AGEs) (Pb *et al.*, 2019).

c. Aktivasi protein kinase C (PKC)

Aktivasi Protein Kinase (PKC) adalah *serine kinase* yang bekerja dalam transduksi hormonal, neuronal, dan stimulus *growth factor*. Kondisi hiperglikemia meningkatkan sintesis *diacylglycerol* (DAG), yang merupakan aktivator PKC. PKC β 1/2 berperan penting dalam proses keadaan retinopati diabetik. Aktivasi PKC berperan dalam terjadinya komplikasi pada diabetes, seperti: adanya perubahan aliran darah, mengatur sintesis protein matriks ekstraseluler, permeabilitas pembuluh darah, angiogenesis, sel pertumbuhan, dan *enzymatic activity alteration* (MAPK). Selain hal tersebut, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di jaringan retina juga ikut meningkat,

membawa dampak terjadinya edema makula dan retinopati proliferasi (Pb *et al.*, 2019).

d. Faktor genetik

Gen aldo-keto reductase family 1 member B1 (AKR1B1)

berhubungan dengan suatu komplikasi pada mikrovaskuler termasuk retinopati (Pb *et al.*, 2019).

e. Stres oksidasi

Salah satu dari faktor penyebab dari retinopati diabetik adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dan *eliminasi reactive oxygen species (ROS)*. Pada fisiologi normal, ROS membantu tubuh dalam proses merusak mikroorganisme asing yang dapat merusak sel. Kadar ROS dalam keadaan tinggi dapat merusak sel melalui proses peroksidase lipid, modifikasi DNA, destruksi protein, dan kerusakan mitokondria. ROS mengaktifkan *poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP)*. PARP dapat menghambat *glyceraldehyde phosphate dehydrogenase (GAPDH)*, sehingga menyebabkan terjadi suatu akumulasi metabolit glikolitik. Metabolit ini kemudian mengaktifkan AGE, PKC, polyol, dan *hexosamine pathway*, sehingga memperburuk kondisi retinopati (Pb *et al.*, 2019).

2.1.5. Penegakan Diagnosis

Diagnosis retinopati diabetik ditegakan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang. Berikut ini merupakan alur diagnosis retinopati diabetik (Flaxel *et al.*, 2020) :

a. Anamnesis

Anamnesis dilakukan untuk menegakan diagnosa dan untuk menyingkirkan diagnosa banding, pasien dengan RD biasanya mengeluhkan adanya bayangan benda-benda hitam yang melayang mengikuti gerak mata serta adanya penurunan tajam penglihatan. (Ilery *et al.*, 2014). Pada anamnesis pasien dengan kecurigaan RD perlu diperhatikan yaitu, durasi diabetes, riwayat kontrol glikemik (HbA1c), riwayat medis (misalnya, obesitas, penyakit ginjal, hipertensi sistemik, kadar lipid serum, kehamilan), riwayat okular (misalnya seperti trauma, penyakit mata lainnya, injeksi okular, pembedahan, termasuk perawatan laser retina dan pembedahan refraktif) (Flaxel *et al.*, 2020)

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan retina perifer paling baik dilakukan dengan menggunakan oftalmoskopi tidak langsung atau *biomikroskopi slit-lamp* karena pengobatan efektif dalam mengurangi risiko kehilangan penglihatan, pemeriksaan rinci diindikasikan untuk menilai fitur-fitur berikut yang sering menyebabkan gangguan penglihatan: Edema makula tanda-tanda NPDR berat (perdarahan

retina yang luas atau mikroaneurisma, beading vena, dan IRMA). Neovaskularisasi kepala saraf optik dan atau neovaskularisasi di tempat lain perdarahan vitreous atau preretinal (Flaxel *et al.*, 2020)

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan dalam mendiagnosa dan untuk menyingkirkan diagnosa banding adalah sebagai berikut:

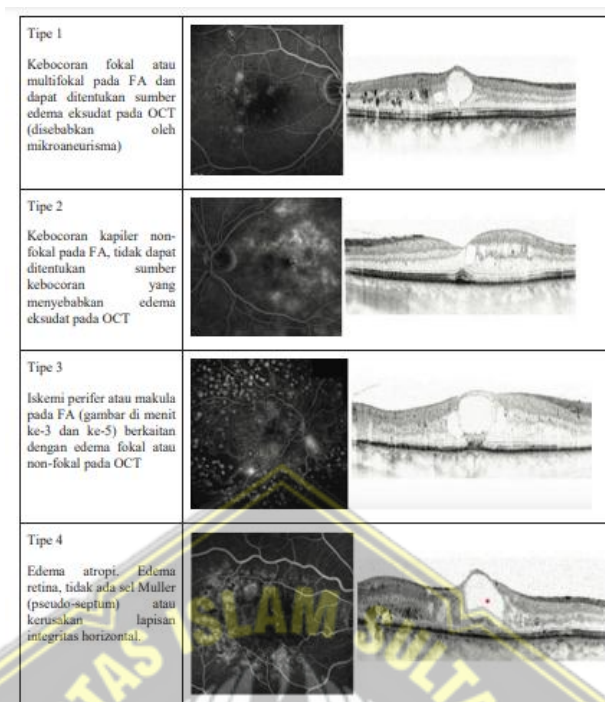
1) Pemeriksaan *Optical Coherence Tomography* (OCT)

Optical Coherence Tomography (OCT) Suatu teknik pencitraan non-kontak dan noninvasif yang bekerja memperlihatkan gambaran retina, koroid, saraf optik, lapisan serat saraf retina, dan struktur anterior mata. Proses OCT mirip dengan *B-scan ultrasound* tetapi OCT dengan cara menggunakan gelombang cahaya, bukan dengan gelombang suara. OCT menghasilkan gambaran potong lintang dengan resolusi tinggi dan real-time maka disebut juga biopsi optik. OCT bekerja melokalisasi suatu lesi patologis dan ataupun mempresentasikan kedalaman, luas dan ketebalan lesi. OCT mampu mendeteksi suatu penyakit makula, seperti oklusi vena retina, *age-related macular degeneration*, dan retinopati diabetik (Sitompul, 2016).

2) Pemeriksaan *Fluoresein Angiografi* (FA)

Makula pada pasien retinopati diabetik dapat mengalami edema atau disebut *Clinically Significant Macular Edema* (CSME). Manifestasi edema makula diabetes dapat fokal dan difus, dengan atau tanpa eksudat. Pada pemeriksaan *Fluoresein Angiografi* (FA), edema makula diabetes fokal ditandai dengan adanya area kebocoran fluoresein fokal dari kapiler (mikroaneurisma) dan biasanya berkaitan dengan *hard exudate*. Resorpsi cairan ekstravaskuler lebih cepat daripada lipid, sehingga terjadi *deposit yellow-to-white lipid* di lapisan pleksiform luar dan dalam. Edema makula diabetes difus ditandai dengan kebocoran kapiler dan kerusakan BRB yang luas, sering ditemukan akumulasi sistoid pada perifoveal makula (*cystoid macular edema*) (Pb *et al.*, 2019).





Gambar 2.5. Pemeriksaan retina dengan menggunakan cara fluoresein angiografi dan OCT. Derajat CSME berdasarkan etiologi (Pb et al., 2019).

2.1.6. Tatalaksana

Cara penanganan utama RD yaitu dengan pencegahan, mengontrol dari tekanan darah, lipid darah, dan gula darah sewaktu . Sedangkan untuk tatalaksana retinopati diabetik dapat dilakukan *Laser Scatter*, untuk pasien dengan risiko tinggi retinopati diabetik proliferative *Scatter Panretinal Photocoagulation* (PRP) dapat menghambat maupun menghentikan kebocoran darah dan cairan pada retina dapat diberikan anti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) diantaranya adalah Avastin (*Bevacizunab*) yang meyebabkan efektif untuk menghambat pada neovaskularisasi yang berhubungan dengan retinopati diabetik yang proliferaatif, glaukoma

neovaskuler, edema makula diabetik, dan edema makula sekunder pada oklusi vena retina, serta Lucentis (*Ranibizunab*), dibuat untuk penggunaan intraokuler dengan fragmen antibodi yang lebih kecil untuk penetrasi pada retina yang lebih baik (Ilery *et al.*, 2014)

Pada pasien yang sudah mengalami RD dapat dilakukan tatalaksana sebagai berikut (Pb *et al.*, 2019):

1. Fotokoagulasi Laser

Terapi laser biasanya digunakan untuk retinopati diabetik nonproliferatif disertai CSME dan retinopati diabetik proliferasi. Laser fotokoagulasi memiliki tujuan yaitu dapat mencegah kebocoran mikroaneurisma dan menghambat kejadian ekstrasvasi cairan ke makula. Penggunaan laser fotokoagulasi pada CSME memperlihatkan adanya perbaikan hasil dengan sisa gangguan tajam penglihatan sedang (*moderate visual loss*, MVL) antara pemeriksaan awal dan pemeriksaan lanjutan. MVL merupakan suatu penggandaan sudut visual, dari 20/20 menjadi 20/40 atau 20/100 dari 20/50, perbaikan 15 atau lebih huruf pada ETDRS chart, atau dengan adanya perbaikan lebih dari 3 baris pada *Snellen chart*. Terapi laser dapat diberhentikan sementara setelah edema makula teratasi. Terapi laser disertai injeksi intravitreal secara penting dapat memperbaiki tajam penglihatan dan penurunan ketebalan makula (anatomi) dibandingkan dengan menggunakan terapi laser dalam 6-24 bulan. Fotokoagulasi laser

panretinal (PRP) pada kejadian retinopati diabetik proliferasif memiliki tujuan untuk regresi neovaskuler. PRP merusak area iskemi retina dan menambah tekanan oksigen mata. Area iskemi pada mata dapat menghasilkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), sehingga progresif merusak retina. Terapi PRP dapat satu atau beberapa sesi, dengan cara menggunakan laser Argon hijau atau biru membakar sebanyak 1200 atau lebih dari 500 μm secara dipisahkan satu dengan lainnya dengan jarak satu setengah lebar luka bakar. Scatter PRP dapat memiliki efek samping yaitu penurunan tajam penglihatan pada malam hari, perubahan penglihatan warna, sensitivitas terhadap cahaya, tajam penglihatan perifer, dan dilatasi pupil (Pb *et al.*, 2019).

2. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF)

VEGF memiliki peran dalam proses retinopati diabetik, sehingga menjadi salah satu tujuan terapi terutama neovaskularisasi. Anti-VEGF yang ada pada saat ini ranibizumab, bevacizumab, pegatanib, dan aflibercept. Terapi anti-angiogenik menggunakan anti-VEGF dapat memperbaiki tajam penglihatan pasien edema makula diabetes. Aflibercept dapat meningkatkan tajam penglihatan dan anatomi lebih baik dari pada ranibizumab. Ranibizumab adalah suatu *fragmen humanized monoclonal antibody against* semua isoform VEGF, memiliki manfaat untuk terapi choroidal neovascularization pada age-related macular

edema. Bevacizumab yaitu humanized monoclonal IgG antibody yang berikatan dan menghambat semua isoform VEGF dan telah dipatenkan untuk terapi karsinoma kolorektal, tetapi berdasarkan off label digunakan dalam terapi oftalmologi. Pegatanib merupakan 28- base ribonucleic acid aptamer yang berikatan dan menghambat kerja VEGF ekstraseluler, terutama asam amino 165 (VEGF165). Aflibercept (VEGF Trap-Eye) adalah 115- kDa recombinant fusion protein yang berikatan dengan reseptor VEGF 1 dan 2 (Pb *et al.*, 2019).

3. Kortikosteroid

Triamsinolon asetonid intravitreal memiliki manfaat untuk edema makula diabetes refrakter. Pada Penelitian RIDE/IRISE memaparkan apabila pada pasien yang mendapat injeksi 0,3 mg ranibizumab setiap bulan selama 2 tahun, ketebalan fovea sentral tetap lebih dari 250 μ m dan tajam penglihatan terbaik 20/40. Implan intravitreal deksametason 0,7 mg (DEX implant) telah disepakati FDA sebagai terapi edema makula diabetes dan fluocinolone acetonide (FAc) intravitreal telah disetujui FDA untuk terapi edema makula diabetes yang sebelumnya telah memperoleh terapi kortikosteroid dan klinis tekanan intraokular tidak meningkat. Kortikosteroid dapat meningkatkan tekanan intraokular dan katarak (Pb *et al.*, 2019).

4. Vitrektomi Pars Plana

Vitrektomi pars plana dapat menjadi pilihan terapi pada ablasio hialoid posterior terpenting jika terbukti ada traksi posterior hialoid dan edema makula diabetes difusa. Indikasi vitrektomi pada RD dengan komplikasi, perdarahan vitreus menetap lebih dari 1 – 6 bulan , ablasio retina traksi atau mengancam macula, abalasio retina traksi dan regmatogenosa, edema makula diabetes difus yang berhubungan dengan traksi hialoid posterior, perdarahan vitreus berulang walaupun telah dilakukan PRP Neovaskulerisasi segmen anterior, dan Perdarahan premakula subhialoid (Pb *et al.*, 2019).

2.1.7. Komplikasi

Penelitian sebelumnya di RSUP Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2016, yang menunjukkan prevalensi RD dan *Sight Treathening Diabetic Retinopathy* (STDR) yang tidak terdiagnosis masing-masing sebesar 71.11% dan 68.42%. Kondisi ini disebabkan oleh karena retinopati diabetik tidak bergejala pada tahap awal, dan pasien tidak sadar akan pentingnya untuk skrining retinopati diabetik sehingga kebanyakan pasien diabetes tidak pernah memeriksakan mata secara rutin. Keterlambatan dalam identifikasi retinopati diabetik dapat mengakibatkan komplikasi kebutaan (*sight threatening DR*). (Arsyad, 2017)

2.1.8. Prognosis

Retinopati diabetik adalah penyulit penyakit pada diabetes yang paling penting, karena kejadiannya yang cukup tinggi yaitu mencapai 40-50% penderita diabetes dan prognosinya yang kurang baik terutama bagi penglihatan. Sekarang ini retinopati diabetik meningkat menjadi penyebab utama kebutaan di dunia pada kelompok umur 20-65 tahun. Sekitar 2,5-50 juta orang didunia mengalami kebutaan karena retinopati diabetik (Ilery *et al.*, 2014)

2.2. Jenis kelamin

2.2.1. Definisi

Jenis kelamin merupakan suatu perbedaan bentuk, sifat, dan fungsi biologi laki-laki dan perempuan yang menentukan perbedaan serta peran mereka dalam reproduksi. Istilah jenis kelamin banyak dikaitkan dengan perilaku individunya, apakah perilaku tersebut feminin (untuk perempuan), dan maskulin (untuk laki-laki). Jenis kelamin manusia mengalami pembentukan ketika minggu ke delapan di dalam kandungan. Pada beberapa kasus penyakit jenis kelamin menjadi salah satu faktor risiko yang menunjang untuk terjadinya suatu penyakit (Artaria, 2016).

2.2.2. Hubungan Jenis kelamin dengan kejadian Retinopati Diabetik

Pada perempuan dan laki-laki memiliki perbedaan dalam melakukan semua aktivitas, gaya hidup sehari-hari, kebiasaan

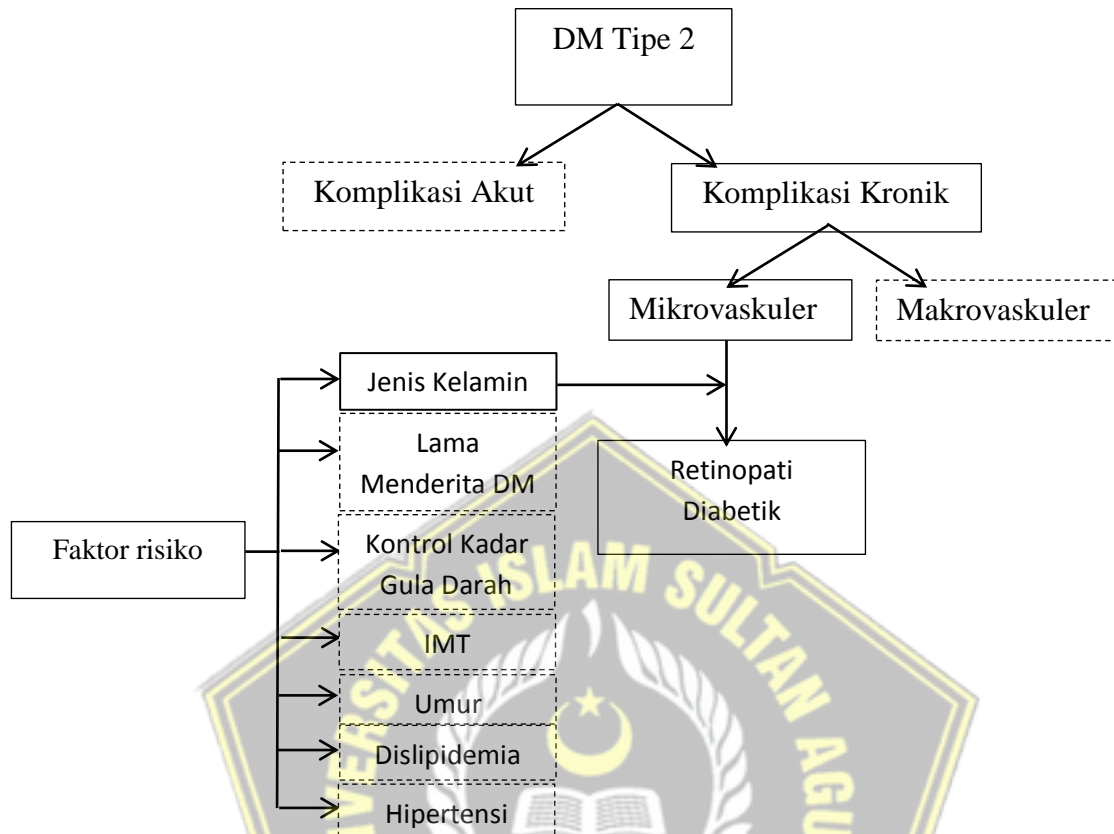
merokok, dan pola makan yang dapat mempengaruhi kejadian suatu penyakit, dan hal tersebut merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit DM. Peningkatan prevalensi DM dapat menyebabkan terjadinya peningkatan prevalensi retinopati diabetik (Inge Nandya Hertapanndika, I Wayan Eka Sutyawan, 2020). Penelitian yang telah dilakukan oleh Awad, Langi dan Pandelaki (2011) menjelaskan wanita lebih tinggi risiko terkena DM dibandingkan pria karena wanita memiliki beban pekerjaan yang lebih tinggi dari pria, sehingga wanita lebih tinggi mengalami stres. Pada keadaan yang stres terus menerus dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan terjadinya peningkatan hormon kortisol yang konstan, terus menerus, dan menyebabkan ketidakseimbangan tubuh. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya obesitas, resistensi insulin dan peningkatan profil lipid dalam darah. Jika berlangsung terus maka akan berlanjut menjadi DM tipe 2 (Awad *et al.*, 2013).

Hormon estrogen berpengaruh pada DM, pada wanita yang menderita DM mempunyai kecenderungan retinopati lebih tinggi dibandingkan dengan pria. Tingginya angka retinopati pada wanita berhubungan dengan tingginya angka kegemukan pada wanita terkait genetik dan pola hidup yang merupakan salah satu faktor risiko DM. Hormon estrogen merupakan hormon seks dominan yang dimiliki oleh wanita, kadar hormon estrogen yang tinggi dapat menyebabkan menurunnya leptin yang bekerja dalam proses penekan nafsu makan

di hipotalamus, mengakibatkan asupan makanan tidak bisa terkontrol, sehingga dapat menyebabkan terjadinya penumpukan jaringan lemak berlebih disertai tingginya kadar gula darah sewaktu karena terjadinya penurunan sensitifitas jaringan perifer terhadap insulin (Manullang *et al.*, 2016).

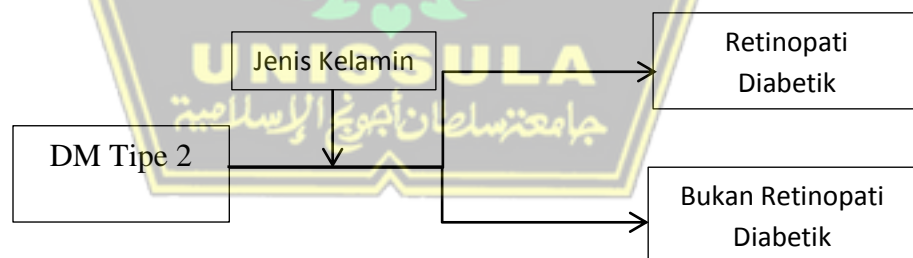


2.3. Kerangka Teori



Gambar 2.6. Kerangka Teori

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 2.1. Kerangka Konsep

2.5. Hipotesis

H₁: Terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian retinopati diabetik.

H₀: Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian retinopati diabetik.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Jenis kelamin.

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kejadian retinopati diabetik.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kejadian Retinopati Diabetik

Kejadian retinopati diabetik merupakan data sekunder yang di dapatkan melalui analisis rekam medis pasien yang

didiagnosa diabetes melitus tipe 2 dengan atau tanpa diabetik retinopati dan dirawat di SEC RSI Sultan Agung pada tahun 2021. Kejadian retinopati diabetik merupakan variable terikat dengan

skala data : nominal.

3.2.2.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan karakteristik yang khusus untuk membedakan antara individu perempuan dan laki-laki. Dalam penelitian ini data jenis kelamin diperoleh dari rekam medis pasien dengan diagnosa diabetes melitus tipe 2 dengan atau tanpa retinopati diabetik dan dirawat di SEC RSI Sultan Agung pada tahun 2021. Jenis kelamin merupakan variabel bebas dengan

skala data : nominal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien retinopati diabetik.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 dengan atau tanpa retinopati diabetik dirawat di SEC RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2021.

3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu :

3.3.2.1. Inklusi

- a. Penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi retinopati diabetik yang dirawat di SEC pada tahun 2021
- b. Penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi selain retinopati diabetik yang dirawat di SEC pada tahun 2021
- c. Pasien retinopati diabetik berusia 40-65 tahun.

3.3.2.2. Eksklusi

- a. Pasien dengan diabetes melitus tipe 1
- b. Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit penyerta seperti hipertensi dan dislipidemia.
- c. Data rekam medis tidak lengkap.

3.3.3. Besar sampel

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 62 orang sampel. Jumlah tersebut didapatkan menggunakan rumus Lemeshow.

Rumus:

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{P \cdot (1-P) \cdot \alpha^2}{d^2} \\
 &= \frac{4,2\% \cdot (1-4,2\%) \cdot 1,96^2}{0,05^2} \\
 &= \frac{0,042 \cdot (0,958) \cdot 3,8416}{0,0025} \\
 &= 61,8 \text{ dibulatkan menjadi } 62 \text{ sampel}
 \end{aligned}$$

Jadi sampel minimal yang dibutuhkan adalah 62 sampel.

Keterangan :

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

p = prevalensi penderita DM Tipe 2

α = nilai pada distribusi normal standar (ditetapkan 1,96)

d = perkiraan kesalahan (maksimal 5%)

Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*.

Sampel didapatkan dari rekam medis pasien pasien diabetes melitus tipe 2 di SEC RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021.

3.3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang digunakan untuk memperoleh data penelitian adalah rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 di SEC RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021.

3.4. Cara penelitian

3.4.1. Perencanaan

Perencanaan penelitian dimulai dari perumusan masalah, menyusun studi pendahuluan, menentukan populasi dan sampel penelitian, serta membuat rancangan penelitian.

3.4.2. Pelaksanaan Penelitian

Pelaksanaan penelitian diawali dengan mengirimkan surat perizinan pengambilan data rekam medis pasien ke bagian litbang RSI Sultan Agung Semarang dan mengajukan *ethical clearance* ke bagian Bioetika Fakultas Kedokteran UNISSULA. Selanjutnya, dilakukan pendataan populasi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Populasi akan dipilih untuk menjadi *probability sampling* jenis

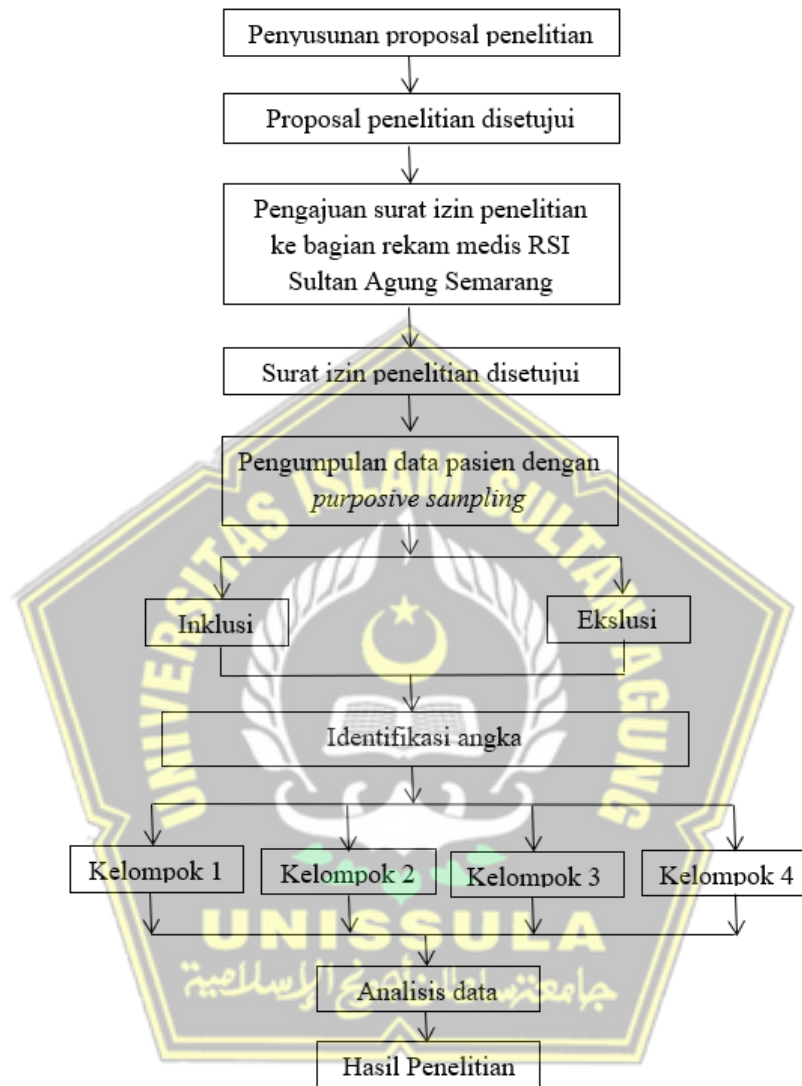
purposive sampling. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan ke dalam sampel penelitian. Karakteristik umum (usia, jenis kelamin, dan lama menderita DM) subjek dicatat.

Sampel dibagi menjadi empat kelompok berdasarkan jenis kelamin :

- a. Kelompok I: Kategori pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan retinopati diabetik perempuan.
- b. Kelompok II: Kategori pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan retinopati diabetik laki-laki.
- c. Kelompok III: Kategori pasien diabetes mellitus tipe 2 tanpa retinopati diabetik perempuan.
- d. Kelompok IV: Kategori pasien diabetes mellitus tipe 2 tanpa retinopati diabetik laki-laki.

Data kelompok sampel akan diambil di rekam medis SEC RSI Sultan Agung Semarang. Setelah data didapatkan, dilanjutkan dengan analisis data.

3.5. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

3.7.1. Tempat penelitian

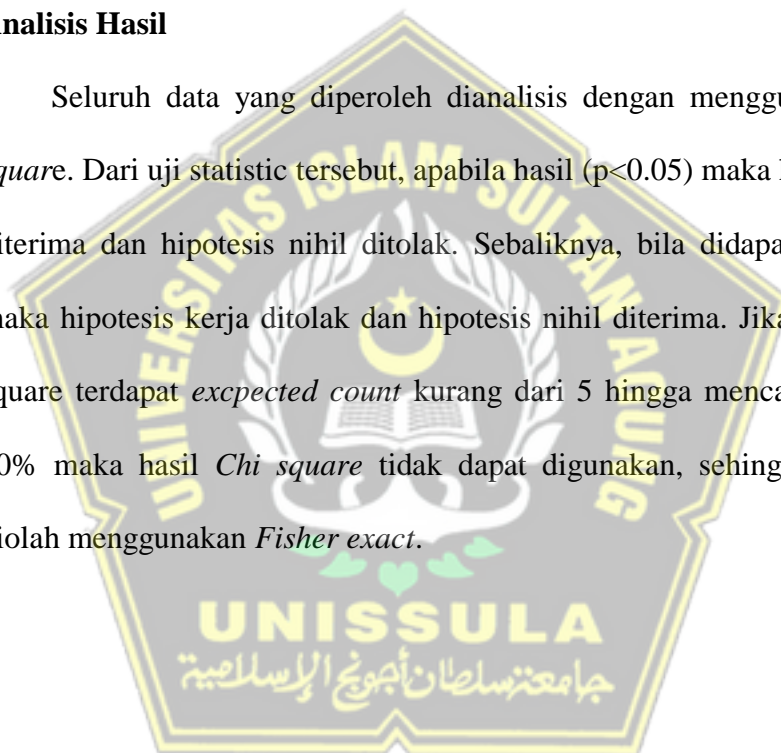
Penelitian ini dilakukan di SEC RSI Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu penelitian

Waktu penelitian pada bulan Maret 2022.

3.8. Analisis Hasil

Seluruh data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji *Chi square*. Dari uji statistic tersebut, apabila hasil ($p < 0.05$) maka hipotesis kerja diterima dan hipotesis nihil ditolak. Sebaliknya, bila didapatkan ($p > 0,05$) maka hipotesis kerja ditolak dan hipotesis nihil diterima. Jika hasil uji *Chi square* terdapat *expected count* kurang dari 5 hingga mencapai lebih dari 20% maka hasil *Chi square* tidak dapat digunakan, sehingga data harus diolah menggunakan *Fisher exact*.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai hubungan kejadian retinopati diabetik dengan jenis kelamin pada pasien diabetes melitus tipe 2 menggunakan 62 sampel. Penelitian ini dilakukan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari Rekam Medis (data sekunder) yang dilakukan perawatan di SEC RSI Sultan Agung. Berikut ini merupakan karakteristik dari responden yang telah dilakukan.

Tabel 4.1. Karakteristik Responden

| Karakteristik | RD | % | N-RD | % | Jumlah |
|---------------------------|-----------|----------|-------------|----------|---------------|
| Umur | | | | | |
| 18 - 44 | 5 | 8,06% | 4 | 6,45% | 9 |
| 45 – 64 | 26 | 41,94% | 24 | 38,71% | 50 |
| ≥ 65 | 0 | 0% | 3 | 4,84 | 3 |
| Jenis Kelamin | | | | | |
| Perempuan | 22 | 35,48% | 14 | 22,58% | 36 |
| Laki – Laki | 9 | 14,51% | 17 | 27,43% | 26 |
| IMT | | | | | |
| Normal | 22 | 35,48% | 19 | 30,65% | 41 |
| Obese | 9 | 14,51% | 12 | 19,36% | 21 |
| Lama Menderita | | | | | |
| < 5 tahun | 2 | 3,22% | 0 | 0% | 2 |
| 5 – 10 tahun | 15 | 24,19% | 16 | 25,80% | 31 |
| > 10 tahun | 14 | 22,58% | 15 | 24,21% | 29 |
| Gula darah sewaktu | | | | | |
| Hiperglikemia | 6 | 9,67% | 8 | 12,90% | 14 |
| Normal | 25 | 40,33% | 23 | 37,10% | 48 |

Pada Tabel 4.1 menunjukkan bahwa karakteristik responden RD berusia rata-rata 45 – 64 tahun (41,94%) pada usia 18 – 44 tahun sebanyak (8,06%) dan tidak ada responden pada usia ≥ 65 tahun. Kadar IMT pasien dengan obesitas sebanyak 9 responden (14,51%) dan yang normal sebanyak 22 (35,48%). Lama menderita diabetes melitus tipe 2 dengan rentang 5 – 10 tahun (24,19%) disusul dengan rentang > 10 tahun (22,58%) dan < 5 tahun menderita DM (3,23%). Mayoritas responden RD dalam penelitian ini gula darah sewaktu normal (40,32%) jika dibanding dengan responden yang gula darah sewaktu hiperglikemia (9,67%). Jenis kelamin lebih banyak perempuan (35,48%) jika dibanding dengan laki-laki (22,58%).

Tabel 4.2. Hubungan Retinopati Diabetik dengan Jenis Kelamin

| Retinopati Diabetik | Jenis Kelamin | | <i>p</i> |
|---------------------|---------------|-----------|--------------|
| | Laki-laki | Perempuan | |
| Tidak | 17 | 14 | 0,039 |
| Ya | 9 | 22 | |

Hasil uji pada tabel 4.2 menunjukkan bahwa perempuan (61,11%) dengan DM tipe 2 lebih banyak mengalami resiko Retinopatik Diabetik dibanding laki-laki (34,61%) dan berbanding terbalik dengan yang tidak didiagnosis RD seperti ARMD (*Age Related Macular Degeneration*), CME (*Cystoid Macular Edema*), katarak yaitu laki-laki (65,39%) lebih banyak jika dibandingkan perempuan (38,89%).

Hasil analisis uji chi square pada penelitian ini didapatkan nilai $p < 0,05$ (0,039) maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan kejadian

Retinopati Diabetik dengan jenis kelamin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

4.2. Pembahasan

Dari penelitian yang telah dilakukan, melalui hasil analisis deskriptif pada karakteristik responden didapatkan berusia rata-rata 45 – 64 tahun (41.93%), hal ini ditunjang oleh penelitian yang dilakukan Setyoputri *et al* (2017) banyaknya pasien retinopati diabetik pada usia dewasa antara 20-74 tahun, serta angka kejadian retinopati diabetik akan meningkat setelah pubertas.

Rata – rata lamanya menderita Diabetes Melitus Tipe 2 pada penderita Retinopati Diabetik dalam penelitian ini dengan rentang 5 – 10 tahun (24,19%), disusul dengan rentang > 10 tahun (22,58%) dan <5 tahun menderita DM (3,23%) namun hal ini terdapat sedikit perbedaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Made (2017) menyatakan bahwa risiko mengalami retinopati diabetik juga meningkat sejalan dengan lamanya diabetes. Hal ini dapat saja terjadi dikarenakan perbedaan jumlah responden dan juga faktor lain yang tidak dapat dikendalikan dalam penelitian ini.

Kadar IMT pasien dengan obesitas sebanyak 9 responden (14,51%) dan yang normal sebanyak 22 (35,48%), penelitian yang dilakukan oleh Wong *et.al* (2016) menyatakan di antara pasien dengan retinopati, BMI lebih tinggi tercatat berhubungan positif dengan yang lebih parah untuk mengalami Retinopati Diabetik. Ditunjang juga oleh penelitian Rizqia (2015) Obesitas sentral berhubungan dengan kejadian RD (Odds Ratio [OR]

0.56; 95% CI 0.32 - 0.98; P=0.04). Hubungan ini lebih kuat setelah mengontrol usia, gender, durasi DM, glukosa darah, tekanan darah sistolik, dan merokok. Kesimpulan yang didapat pada penelitian tersebut yaitu adanya hubungan signifikan baik antara obesitas sentral maupun lingkaran pinggang dengan kejadian RD. Diketahui dalam penelitian ini terdapat 8 responden wanita dengan obesitas.

Perbedaan lainya juga terdapat pada karakteristik responden lainya yaitu kadar gula darah sewaktu , dimana gula darah sewaktu yang tidak terkontrol memiliki peluang 13 kali menderita retinopati diabetik daripada gula darah sewaktu yang terkontrol (Nafia *et al*,2021). Pada penelitian ini karakteristik respondenya mayoritas yang gula darah sewaktunya normal sebanyak (40,33%) hal ini dapat saja terjadi dikarenakan setelah terjadinya Retinopati Diabetik responden lebih patuh lagi untuk menjaga kadar gula darah sewaktu dalam tubuhnya sehingga dalam penelitian ini kadar gula darah sewaktu responden normal. Kriteria pengendalian atau terkontrol didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c, dan profil lipid. Definisi DM yang terkontrol baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan. Dalam penelitian ini melihat dari kadar Gula darah sewaktu yang dimana saranya <180 pada rekam medis masing-masing responden.

Hal lain yang menunjang bisa saja terjadi Retinopati Diabetik diantaranya durasi diabetes yang berkepanjangan, secara konsisten telah

terbukti menjadi faktor risiko retinopati diabetik. Faktanya, satu penelitian melaporkan bahwa pasien dengan retinopati diabetik memiliki durasi diabetes yang lebih lama, dua kali lebih beresiko terjadi retinopati diabetik. Hal ini ditunjang juga oleh Zhang dalam penelitian besar yang menemukan bahwa pasien dengan retinopati diabetik memiliki durasi yang lebih lama menderita diabetes. Asosiasi ini dapat dijelaskan dengan kontak yang terlalu lama dengan keadaan hiperglikemia yang dapat meningkatkan risiko cedera vaskular, menyebabkan retinopati diabetik dan komplikasi lainnya (Watt, *et al.* 2016)

Faktor resiko lainnya yang terbukti ialah Retinopati diabetik berhubungan positif dengan penyakit ginjal kronis dan kadar ureum serta kreatinin urin yang tinggi. Rodríguez *et al.* (2016) menemukan bahwa hubungan signifikan terhadap peningkatan rasio ≥ 10 mg / g albumin urin dan kreatinin secara signifikan berkorelasi dengan meningkatnya RD.

Dalam penelitian ini menjelaskan bahwa perbandingan angka kejadian Retinopati Diabetik pada wanita lebih banyak dibanding laki – laki ($p=0.039$). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhang (2016) bahwa pada pasien diabetes di atas usia 40 tahun, $38\% \pm 5,5\%$ pria dibandingkan dengan $27,1\% \pm 4,7\%$ wanita menderita diabetes retinopati. Namun penelitian ini ditunjang oleh penelitian lainnya oleh Manullang (2016) yang menjelaskan bahwa faktor yang menyebabkan angka retinopati pada wanita dikarenakan faktor hormonal, yaitu hormon estrogen. Jumlah hormon estrogen yang tinggi pada wanita dapat menurunkan leptin yang berperan

dalam mengatur nafsu makan di hipotalamus, sehingga nafsu makan tidak terkontrol dan menyebabkan peningkatan kadar gula darah sewaktu dan penumpukan jaringan lemak berlebih yang menyebabkan terjadinya penurunan sensitifitas insulin dan juga pola makan pada wanita sulit dikendalikan sehingga angka resiko meningkat untuk menderita Diabetes Melitus Tipe 2. Kadar estrogen yang tinggi pada masa produktif menurut WHO berusia 14 – 49 tahun, dan usia menopause terbanyak pada rentang 45 – 54 tahun. Diketahui dari total 22 responden perempuan dalam penelitian ini hanya ada 4 responden yang masih termasuk dalam usia produktif. Ketidakesuain antara teori dan hasil penelitian ini kemungkinan dipengaruhi oleh kurang representatifnya jumlah sampel yang diambil.

Meskipun hasil penelitian ini sudah menggambarkan hasil yang signifikan antara kejadian Retinopati Diabetik dengan jenis kelamin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2, namun pada penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya terdapat beberapa faktor lain yang berpengaruh namun tidak bisa di kontrol oleh peneliti seperti obat yang dipakai, hipertensi dan dislipidemia dan juga pengambilan data IMT, gula darah sewaktu, dan lama menderita DM dengan wawancara sehingga dapat saja terjadi bias.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

5.1.1. Kejadian Retinopati Diabetik berhubungan dengan jenis kelamin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 memiliki hubungan

5.1.2. Karakteristik responden pada penelitian ini responden berusia pada rentang 45 – 64 tahun (41,93%), jenis kelamin lebih banyak perempuan (37,01%), IMT normal sebanyak 22 responden (35,48%), lama menderita diabetes melitus tipe 2 dengan rentang 5 – 10 tahun (24,19%) dan mayoritas responden gula darah sewaktu nya terkontrol (40,32%).

5.2. Saran

5.2.1. Penelitian ini dapat lebih dikembangkan lagi dengan menambahkan beberapa variabel faktor lainnya agar dapat mengendalikan faktor perancu yang timbul akibat bias yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Aji C, H. (2011). Gambaran Klinis dan Laboratoris Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 26(4), 195–198. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2011.026.04.2>
- Aprian, A., Fatmawati, N. K., & Bakhtiar, R. (2021). Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Derajat Retinopati Diabetik. *Jurnal Kedokteran Mulawarman*, 8(2), 49. <https://doi.org/10.30872/j.ked.mulawarman.v8i2.6388>
- Arsyad, A. (2017). *Nusantara Medical Science Journal*. 42–48.
- Artaria, M. D. . (2016). Dasar biologis variasi jenis kelamin, gender, dan orientasi seksual. *Biokultur*, 5(2), 157–165.
- Awad, N., Langi, Y. A., & Pandelaki, K. (2013). GAMBARAN FAKTOR RESIKO PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II Di POLIKLINIK ENDOKRIN BAGIAN/SMF FK-UNSRAT RSUD Prof. Dr. R.D KANDOU MANADO PERIODE MEI 2011 - OKTOBER 2011. *Jurnal E-Biomedik*, 1(1), 45–49. <https://doi.org/10.35790/ebm.1.1.2013.1160>
- Cheng, A. Y. Y. (2013). Introduction. *Canadian Journal of Diabetes*, 37(SUPPL.1), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.009>
- Flaxel, C. J., Adelman, R. A., Bailey, S. T., Fawzi, A., Lim, J. I., Vemulakonda, G. A., & Ying, G. shuang. (2020). Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*, 127(1), P66–P145. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.025>
- Gresty N, M. M. M. (2017). Hubungan Tingkat Stres dengan Kadar Gula darah sewaktu Pada Pasien Diabetes Melitus Kasih Gmim Manado. *E-Journal Keperawatan*, 5(1), 2.
- Ikhwan, Astuti, E., & Misriani. (2018). Hubungan Kadar Gula darah sewaktu Dengan Tingkat Stres Pada Penderita Diabetes Millitus Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Pencerah*, 7(1), 1–7.
- Ilery, T., Sumual, V., & Rares, L. (2014). Prevalensi Retinopati Diabetik Pada Poliklinik Ilmu Kesehatan Mata Selang Satu Tahun. *E-CliniC*, 2(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.2.1.2014.3615>
- infodatin-diabetes.pdf*. (n.d.).
- Inge Nandya Hertapanndika, I Wayan Eka Sutyawan, A. . M. P. T. (2020). Profil Retinopati Diabetik Di Divisi Vitreo–Retina Rumah Sakit Umum Pusat

Sanglah Denpasar 1 Januari–30 Juni 2015. *Jurnal Medika Udayana*, 9(3), 32–38. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/59906>

Kamba, A., Daimon, M., Murakami, H., Otaka, H., Matsuki, K., Sato, E., Tanabe, J., Takayasu, S., Matsushashi, Y., Yanagimachi, M., Terui, K., Kageyama, K., Tokuda, I., Takahashi, I., & Nakaji, S. (2016). Association between higher serum cortisol levels and decreased insulin secretion in a general population. *PLoS ONE*, 11(11), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166077>

Lathifah, N. L. (2017). Hubungan Durasi Penyakit dan Kadar Gula darah sewaktu Dengan Keluhan Subyektif Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), 231–239. <https://doi.org/10.20473/jbe.v5i2.2017.231-239>

Made, N., Anggia, S., Saraswati, M. R., Kedokteran, F., & Udayana, U. (2013). Prevalence of Diabetic Retinopathy in Patient Type 2 Diabetes Mellitus At Internal Medicine Policlinic Sanglah Hospital. *E-Jurnal Medika Udayana*, 2(6), 1090–1099.

Manullang, Y. R., Rares, L., & Sumual, V. (2016). Prevalensi Retinopati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Di Balai Kesehatan Mata Masyarakat (Bkmm) Propinsi Sulawesi Utara Periode Januari – Juli 2014. *E-CliniC*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.4.1.2016.11024>

Pb, A., Skp, I. D. I., & Suryawijaya, E. E. (2019). *Retinopati Diabetes*. 46(3), 220–224.

Rahmawati, R., & Amiruddin, A. (2017). Glycohemoglobin, Hipertensi, Imt Terhadap Gangguan Penglihatan Penderita Diabetes Mellitus Lansia. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 13(1), 58. <https://doi.org/10.30597/mkmi.v13i1.1582>

Rsud, I., Wahab, A., & Samarinda, S. (2020). Hubungan Stres dengan Terkendalinya Kadar Gula darah sewaktu pada Pasien DM Tipe. 1(3), 1672–1678.

Saiyar, H. (2017). Klasifikasi Retinopati Diabetes dengan Metode Neural Network. *Paradigma*, 19(2), 92–101.

Setyoputri, N. T., Soelistijo, S. A., & Sasono, W. (2017). Prevalensi dan Karakteristik Pasien Retinopati Diabetik di Poli Mata RSUD Dr. Soetomo. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*, 9(1), 20–25.

Shi, R., Zhao, L., Wang, F., Liu, F., Chen, Z., Li, R., Liu, Y., & Lin, R. (2018). Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: A meta-analysis

and systematic review. *International Journal of Ophthalmology*, 11(2), 287–295. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.02.18>

Sitompul, R. (2016). Peran Pencitraan dalam Diagnosis Uveitis. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 4(2). <https://doi.org/10.23886/ejki.4.6290.130-40>

Tamez-Pérez, H. E. (2015). Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World Journal of Diabetes*, 6(8), 1073. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1073>

Utami, D. R., Amin, R., & Zen, F. (2017). Karakteristik Klinis Pasien Retinopati Diabetik Periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2015 di RSUP Dr . Mohammad Hoesin Palembang. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 49(2), 66–74.

Wibawa, I. M. S., Budhiastra, P., & Susila, N. K. N. (2018). Karakteristik Pasien Retinopati Diabetik di Rumah Sakit Umum Pusat Sangglah Denpasar Periode April 2016 - April 2017. *E-Jurnal Medika*, 7(11), 6–11.

Yuhelma, Hasneli I, Y., & Annis N, F. (2015). Identifikasi dan Analisis Komplikasi Makrovaskuler dan Mikrovaskuler pada Pasien Diabetes Mellitus. *Journal Online Mahasiswa*, 2(1), 569–579.

