

**PENGARUH INJEKSI RANIBIZUMAB SERIAL PERTAMA
TERHADAP PERUBAHAN MAKULA PADA PASIEN DENGAN
DIABETIC MACULAR EDEMA DI RUMAH SAKIT UMUM
KARSA HUSADA BATU**

SKRIPSI

Oleh:

ARIDIN GUSTAF

NIM. 200701110008



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**PENGARUH INJEKSI RANIBIZUMAB SERIAL PERTAMA
TERHADAP PERUBAHAN MAKULA PADA PASIEN
DENGAN *DIABETIC MACULAR EDEMA* DI RUMAH SAKIT
UMUM KARSA HUSADA BATU**

SKRIPSI

Oleh:

ARIDIN GUSTAF

NIM. 200701110008

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM MALANG**

2024

**PENGARUH INJEKSI RANIBIZUMAB SERIAL PERTAMA
TERHADAP PERUBAHAN MAKULA PADA PASIEN DENGAN
DIABETIC MACULAR EDEMA DI RUMAH SAKIT UMUM
KARSA HUSADA BATU**

SKRIPSI

Oleh:
ARIDIN GUSTAF
NIM. 200701110008

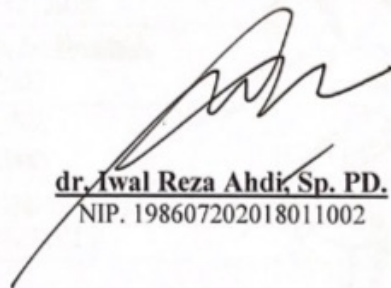
Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Dikumpulkan:
Tanggal: **27** Juni 2024

Pembimbing I,



dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp. M.
NIPPPK. 198307022023211014

Pembimbing II,



dr. Awal Reza Ahdi, Sp. PD.
NIP. 198607202018011002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Fias Pramesti Griana, M. Biomed.
NIR. 198105182011012011

**PENGARUH INJEKSI RANIBIZUMAB SERIAL PERTAMA
TERHADAP PERUBAHAN MAKULA PADA PASIEN DENGAN
DIABETIC MACULAR EDEMA DI RUMAH SAKIT UMUM
KARSA HUSADA BATU**


SKRIPSI

Oleh:
ARIDIN GUSTAF
NIM. 200701110008

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan

Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Tanggal: **27** Juni 2024

Penguji Utama	<u>dr. Badariyatud Dini, Sp. BP-RE (K).</u> NIP. 198205192023212018	
Penguji Integrasi Islam	<u>Dr. dr. Nur Laili Susanti, M.Biomed.</u> NIP. 198310242011012007	
Ketua Penguji	<u>dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD.</u> NIP. 198607202018011002	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp. M.</u> NIP. 198307022023211014	

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Tias Pramesti Griana, M. Biomed
NIP. 19810518 2011012011

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Aridin Gustaf
NIM : 200701110008
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar Pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang membuat pernyataan,



Aridin Gustaf

NIM. 200701110008

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Penulis mengucapkan terimakasih seiring dengan doa dan harapan kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dan membantu proses penyelesaian skripsi ini.

Ucapan terimakasih ini penulis persembahkan kepada:

1. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (FKIK UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp. M. selaku dosen pembimbing 1 yang telah memberikan arahan, masukan, motivasi, dan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini.
4. dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD. selaku dosen pembimbing 2 yang telah memberikan arahan, masukan, motivasi, dan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini.
5. dr. Badariyatud Dini, Sp. BP-RE (K). selaku penguji yang telah memberikan banyak arahan dan masukan yang berharga kepada penulis.
6. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 6 Juni 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	vii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	18
1.2 Rumusan Masalah	20
1.3 Tujuan Penelitian.....	20
1.4 Manfaat Penelitian.....	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus.....	21
2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus.....	21
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	22
2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus	24
2.2 <i>Diabetic Macular Edema</i> (DME).....	28
2.2.1 Pengertian <i>Diabetic Macular Edema</i> (DME).....	28

2.2.2	Patofisiologi <i>Diabetic Macular Edema</i> (DME)	29
2.3	<i>Optical Coherence Tomography</i> (OCT).....	32
2.4	Ranibizumab.....	34
2.5	Kerangka Teori.....	40

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1	Kerangka Konsep Penelitian	41
3.2	Hipotesis Penelitian.....	42

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Desain Penelitian.....	43
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	44
4.2.1	Tempat Penelitian.....	44
4.2.2	Waktu Penelitian	44
4.3	Populasi dan Sampel.....	44
4.3.1	Populasi	44
4.3.2	Sampel.....	44
4.4	Variabel Penelitian	45
4.4.1	Variabel Bebas.....	45
4.4.2	Variabel Terikat.....	45
4.5	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	45
4.5.1	Kriteria Inklusi.....	45
4.5.2	Kriteria Eksklusi.....	45
4.6	Definisi Operasional.....	46
4.7	Alat dan Bahan Penelitian	47
4.7.1	Alat	47

4.7.2	Bahan.....	47
4.8	Prosedur Penelitian.....	47
4.9	Alur Penelitian.....	48
4.10	Analisis Data	48
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1	Analisis Univariat pada Profil Demografi Sampel.....	50
5.2	Analisis Bivariat pada Perubahan Ketebalan Makula	53
5.2.1	Uji Normalitas Data.....	53
5.2.2	Analisis Perubahan Ketebalan Makula Sebelum dan Sesudah Pemberian Injeksi Ranibizumab pada Pasien DME.....	54
BAB VI PEMBAHASAN		
6.1	Karakteristik Profil Demografis	57
6.1.1	Karakteristik Usia.....	57
6.1.2	Karakteristik Jenis Kelamin	60
6.2	Perubahan Ketebalan Makula Antara <i>Pre</i> dan <i>Post</i> Injeksi Ranibizumab pada Pasien DME.....	62
6.3	Kajian Integrasi Islam.....	65
6.4	<i>Conflict of Interest</i>	65
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		
7.1	Kesimpulan.....	72
7.2	Saran.....	72
7.2.1	Saran bagi Peneliti.....	72
7.2.2	Saran bagi Masyarakat	74
DAFTAR PUSTAKA		81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi DM tipe 1 (Singh dkk., 2016)	26
Gambar 2. 2 Patofisiologi DM tipe 2 (Marianne Belleza, 2020).....	28
Gambar 2. 3 Inflamasi dan disfungsi vaskuler DME (Agarwal dkk., 2015)	32
Gambar 2. 4 Unit neurovaskular retina (Das dkk., 2015)	32
Gambar 2. 5 OCT pada lapisan retina (Higginbotham, 2020)	33
Gambar 2. 6 Vial ranibizumab (FDA, 2018)	37
Gambar 2. 7 Injeksi intravitreal (Lisanne Hut-Mossel, 2015)	39
Gambar 5. 1 Diagram Sampel Berdasarkan Usia.....	51
Gambar 5. 2 Diagram Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin	52

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Definisi Operasional	47
Tabel 5. 1. 1 Distribusi Sampel Berdasarkan Usia.....	51
Tabel 5. 1. 2 Distribusi Sampel Berdasarkan Usia dan Ketebalan Makula (dalam µm).....	51
Tabel 5. 1. 3 Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin	52
Tabel 5. 1. 4 Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin dan Ketebalan Makula (dalam µm).....	53
Tabel 5. 1. 5 Distribusi Ketebalan Makula (dalam µm) Sebelum dan Setelah Serial Pemberian Injeksi Ranibizumab	53
Tabel 5. 2. 1. 1 Analisis Hasil Uji Normalitas Menggunakan Uji <i>Kolmogorov- Smirnov</i>	54
Tabel 5. 2. 2. 1 Analisis Hasil Menggunakan Uji <i>Wilcoxon</i>	55
Tabel 5. 2. 2. 2 Analisis Statistik Untuk Menguji Hipotesis Menggunakan Uji <i>Wilcoxon</i>	56

DAFTAR SINGKATAN

μm	: Mikrometer
AGEs	: <i>Advance glycation end products</i>
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
Ang-2	: <i>Angiopoietin-2</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
AO	: <i>Adaptive Optics</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8+</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	: Diabetes Melitus
DME	: <i>Diabetic Macular Edema</i>
DMT1	: Diabetes Melitus Tipe 1
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDI-OCT	: <i>Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomo-graphy</i>
ELM	: <i>External Limiting Membrane</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GAD	: <i>Glutamat Acid Decarboxylase</i>
GCL	: <i>Ganglion Cell Layer</i>
GDM	: Gestasional Diabetes Melitus
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>

H0	: Hipotesis 0
H1	: Hipotesis 1
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HIV/AIDS	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
H.R.	: Hadis Riwayat
ICA	: <i>Islet Cell Antibody</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
ILM	: <i>Internal Limiting Membrane</i>
INL	: <i>Inner Nuclear Layer</i>
IPL	: <i>Inner Plexiform Layer</i>
IRMA	: <i>Intraretinal Microvascular Abnormalities</i>
IVTA	: <i>Intravitreal Triamcinolone Acetonide</i>
IS	: <i>Inner Segment</i>
Jl.	: Jalan
Kemenkes	: Kementerian Kesehatan
mCNP	: <i>Myopic Choroid Neurovascularization</i>
mg	: Miligram
Mg/dL	: Miligram per desiliter
MHC	: <i>Major Hystocompatibility Complex</i>
mL	: Mililiter

Mmol/L	: Milimol per liter
NFL	: <i>Nerve Fiber Layer</i>
No.	: Nomor
NPDR	: <i>Nonproliferative Diabetic Retinopathy</i>
NVAMD	: <i>Neovascular Age-Related Macular Degeneration</i>
OCT	: <i>Optical Coherence Tomography</i>
OCTA	: <i>Optical Coherence Tomography Angiography</i>
ONL	: <i>Outer Nuclear Layer</i>
OPL	: <i>Outer Plexiform Layer</i>
OS	: <i>Outer Segment</i>
PDR	: <i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
PGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
RD	: Retinopati Diabetik
PL	: <i>Photoreceptor Layer</i>
Q.S.	: Alquran Surah
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RPE	: <i>Retinal Pigment Epithelium</i>
RSU	: Rumah Sakit Umum
RVO	: <i>Retinal Vein Occlusion</i>
SPSS	: <i>Statistical Program for Social Science</i>
SAW	: <i>Shallallahu 'alaihi Wa Sallam</i>
SS-OCT	: <i>Swept-Source Optical Coherence Tomography</i>
SWT	: <i>Subhanahu wa ta'ala</i>
TH1	: <i>T Helper-1</i>

TnF-alpha : *Tumor necrosis Factor alpha*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEGFR : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*
VPF : *Vascular Permeability Factor*
WHO : *World Health Organization*

ABSTRAK

PENGARUH INJEKSI RANIBIZUMAB SERIAL PERTAMA TERHADAP PERUBAHAN MAKULA PADA PASIEN DENGAN *DIABETIC MACULAR EDEMA* DI RUMAH SAKIT UMUM KARSA HUSADA BATU

Diabetic macular edema (DME) merupakan komplikasi diabetes melitus yang berkontribusi signifikan terhadap adanya gangguan pengelihatian dan penebalan makula pada orang yang hidup dengan diabetes. Injeksi intravitreal ranibizumab menjadi terapi lini pertama untuk pasien dengan DME. Ranibizumab merupakan salah satu agen anti-VEGF. VEGF berperan penting dalam menginduksi adhesi leukosit pada sel endotel yang menyebabkan terjadinya kerusakan retina, kebocoran darah pada vitreous, dan penebalan makula. Oleh karena itu, penting untuk menghambat kerja VEGF dalam penanganan DME. Penelitian yang dilaksanakan di RSUD Karsa Husada Batu sejak bulan Desember 2020 ini, bertujuan untuk mengetahui adanya perubahan ketebalan makula setelah pemberian ranibizumab pada pasien DME. Desain penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan pendekatan *one group pre-post test* design dan didapatkan jumlah sebanyak 67 sampel mata dari 51 orang yang telah dilakukan pemeriksaan menggunakan OCT sebelum diberikan intervensi serial (selama 3 bulan) setelah intervensi. Hasil penelitian menggambarkan bahwa terdapat penurunan ketebalan makula antara *pre* dan *post* intervensi (*p value* = 0.000) dengan rata-rata ketebalan makula sebelum intervensi adalah 548.940 μm dan setelah intervensi sebesar 421.630 μm .

Kata Kunci: Ranibizumab, Diabetic Macular Edema, Ketebalan Makula.

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE FIRST SERIAL RANIBIZUMAB INJECTION ON MACULA CHANGES IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA AT KARSA HUSADA BATU GENERAL HOSPITAL

Diabetic macular edema (DME) is a complication of diabetes mellitus that contributes significantly to visual impairment and macular thickening in people living with diabetes. Intravitreal injections of ranibizumab have become first-line therapy for patients with DME. Ranibizumab is an anti-VEGF agent. VEGF plays an important role in inducing leukocyte adhesion to endothelial cells which causes retinal damage, blood leakage in the vitreous, and macular thickening. Therefore, it is important to inhibit the action of VEGF in treating DME. This research, which was carried out at Karsa Husada Batu General Hospital since January 2020, aims to determine changes in macular thickness after administering ranibizumab to DME patients. The design of this research was an experimental retrospective study with a one group pre-post test design research design and a total of 67 eye samples were obtained from 51 people who had been examined using OCT before being given serial intervention (for 3 months) after the intervention. The results of the study illustrate that there was a decrease in macular thickness between before and after the intervention (p value = 0.000) with the average macular thickness before the intervention being 548,940 μm and after the intervention being 421,630 μm .

Keywords: Ranibizumab, Diabetic Macular Edema, Macular Thickness.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Federasi Diabetes Internasional memberikan perkiraan bahwa prevalensi diabetes menyentuh angka 8,3% di seluruh dunia pada tahun 2019, menunjukkan bahwa 436 juta orang berusia antara 20 dan 79 tahun menderita diabetes (IDF, 2020). Indonesia saat ini menempati urutan ke-7, yang menjadi salah satu dari 10 negara dengan 10,7 juta penderita diabetes melitus di dunia (IDF, 2020). Pada tahun 2018, prevalensi penderita diabetes di Jawa Timur mencapai 2,02% dengan prevalensi penderita diabetes mencapai 1,40% Kabupaten Malang, dan 2,29% di Kota Malang (Kemenkes RI, 2018).

Diabetes melitus merupakan sindrom metabolik yang timbul berkaitan dengan kondisi hiperglikemia yang terjadi saat pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang memadai atau tidak efisien memakai insulin yang diproduksinya (WHO, 2021). Keadaan diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan berbagai macam komplikasi (WHO, 2021). *Diabetic macular edema* (DME) merupakan komplikasi diabetes melitus yang berkontribusi pada gangguan penglihatan pasien diabetes melitus (Ndubuisi Okonkwo dkk., 2022). Pada kondisi ini, apabila tidak ditangan baik dapat menyebabkan sebuah kondisi kegawatan yang mengakibatkan ancaman bagi penglihatan (*visual threatening*) yang tidak *treatable* (Joseph, 2021). Prevalensi DME secara global sebesar 6,8% dengan jumlah penderita diperkirakan mencapai 21 juta orang (Zhang dkk., 2014).

VEGF berperan penting dalam menginduksi adhesi leukosit pada sel endotel yang menyebabkan terjadinya kerusakan retina, kebocoran darah pada vitreous, dan terjadi penurunan penglihatan. Oleh karena itu, penting untuk menghambat kerja VEGF dalam penanganan DME (Usui-Ouchi dkk., 2021a). Penghambatan VEGF ditujukan untuk menstabilkan atau meningkatkan penglihatan dan mengurangi edema pada makula mata (Lazzara, 2022). Beberapa agen anti-VEGF yaitu ranibizumab, bevacizumab, dan aflibercept (Tan dkk., 2021). Bevacizumab menjadi agen anti-VEGF pendahulu dari ranibizumab dan saat ini ranibizumab menjadi terapi lini pertama untuk pasien DME. Keputusan menggunakan Ranibizumab juga dipengaruhi oleh pertimbangan dari segi *cost* yang lebih rendah daripada aflibercept.

Dalam Islam, menjaga kesehatan menjadi sebuah kewajiban. Allah berfirman melalui surah *Al-A'raaf* ayat 31 yang berbunyi:

يٰۤاِبْنٰۤىٓ اٰدَمَ خُذْ وَا زَيْنَتَكَمَّ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا ۗ اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ
الْمُسْرِفِيْنَ

Artinya: “Wahai anak cucu Adam! Pakailah pakaianmu yang bagus pada setiap masuk masjid, makan dan minumlah, tetapi jangan berlebihan. Sungguh, Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan.”

Dalam ayat ini, Allah berpesan agar setiap manusia mengonsumsi makanan dan minuman sesuai kebutuhan, dengan memperhatikan kandungan gizi dan porsi yang cukup. Islam menganjurkan pola makan yang baik, seimbang, dan tidak berlebihan, karena segala bentuk berlebihan tidak baik. Gaya hidup yang buruk dan kebiasaan makan berlebihan merupakan faktor

risiko utama terjadinya diabetes melitus yang apabila tidak ditangan baik dapat mengakibatkan komplikasi, salah satunya adalah DME.

Penelitian ini sangat jarang dilakukan di Indonesia sehingga menjadikannya sebuah urgensi sebagai bentuk *update* keilmuan, dimana penelitian ini sendiri bertujuan untuk mengetahui efek injeksi serial pertama ranibizumab pada pasien DME dengan evaluasi terhadap perubahan ketebalan makula.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah terdapat perubahan ketebalan makula setelah pemberian ranibizumab pada pasien DME?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Untuk mengetahui adanya perubahan ketebalan makula setelah pemberian ranibizumab pada pasien DME.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat digunakan sebagai alat untuk pengembangan ilmu dan pengetahuan terkait DME serta pemilihan terapi yang tepat pada seseorang dengan DME. Selain itu, penelitian ini juga diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu referensi oleh peneliti yang lain. Hasil penelitian ini dapat mengedukasi dan memberi informasi kepada masyarakat agar tetap menjaga pola makan sebagai bentuk kesadaran akan pola hidup sehat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan keadaan kronis yang terjadi apabila terdapat peningkatan kadar glukosa pada darah diakibatkan karena tubuh tidak dapat melakukan produksi hormon insulin yang cukup, atau tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan dengan efektif (International Diabetes Federation, 2019). Glukosa darah yang meningkat sebagai efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol, seiring berjalannya waktu akan menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (World Health Organization, 2019b). Sedangkan komplikasi akut diabetes melitus meliputi keadaan hiperglikemik hiperosmolar, ketoasidosis diabetikum, dapat juga berakibat pada kematian (Awuchi, 2021).

Diabetes melitus dapat muncul dengan gejala khas seperti polifagia (makan berlebihan), poliuria (buang air kecil secara berlebihan), polidipsia (rasa haus yang berlebih) juga bisa disertai dengan pandangan kabur, dan adanya penurunan berat badan (World Health Organization, 2019a). Diagnosis diabetes harus mengikuti salah satu atau beberapa kriteria, yaitu *fasting plasma glucose* $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), *two-hour plasma glucose* $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), HbA1c ≥ 48 mmol/mol, *random plasma glucose* $> 11,1$ mmol/mol (200 mg/dL) (International Diabetes Federation, 2019).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi utama dari diabetes melitus adalah diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe spesifik dan diabetes melitus gestasional (American Diabetes Association, 2022)

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta pankreas yang memproduksi insulin sehingga tubuh memproduksi insulin sangat sedikit atau tidak sama sekali (International Diabetes Federation, 2019). Orang dengan diabetes melitus tipe 1 membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mempertahankan kadar glukosa dalam kisaran yang sesuai (International Diabetes Federation, 2019).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Pada diabetes melitus tipe 2, terjadi resistensi insulin sebagai akibat dari ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk merespons insulin secara penuh. Seiring waktu, produksi insulin yang tidak memadai dapat berkembang sebagai akibat dari kegagalan sel beta pankreas untuk memenuhi permintaan (International Diabetes Federation, 2019). Diabetes melitus tipe 2 dikaitkan dengan adanya defek sekresi insulin yang berkorelasi dengan genetik, inflamasi, dan stres metabolik (American Diabetes Association, 2022).

3. Diabetes Melitus Tipe Spesifik

Jenis diabetes tertentu karena adanya penyebab lain, seperti karena sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes onset maturitas pada usia muda) maupun adanya penggunaan obat atau bahan kimia yang menginduksi diabetes (seperti dengan penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (American Diabetes Association, 2022). Diabetes melitus tipe spesifik juga diakibatkan karena adanya kerusakan pankreas, penyakit pankreas eksokrin (seperti cysticfibrosis dan pankreatitis), sirosis hati, penyakit endokrin, atau berkembang sebagai akibat dari terapi (misalnya dengan steroid, anti-virus, atau obat anti-psikotik) (Carty, 2018).

4. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah suatu kondisi dimana wanita tanpa diagnosis diabetes sebelumnya menunjukkan kadar glukosa darah abnormal selama kehamilan (Lende & Rijhsinghani, 2020). Pada kehamilan normal, terjadi hiperplasia sel B pankreas dari stimulasi laktogen plasenta manusia dan prolaktin, sehingga kadar insulin lebih tinggi (Mack & Tomich, 2017). Sekresi plasenta dari hormon diabetogenik (hormon pertumbuhan, hormon pelepas kortikotropin, laktogen plasenta, dan progesteron) menyebabkan peningkatan resistensi insulin yang kemudian mengakibatkan terjadinya diabetes melitus gestasional (Mack & Tomich, 2017).

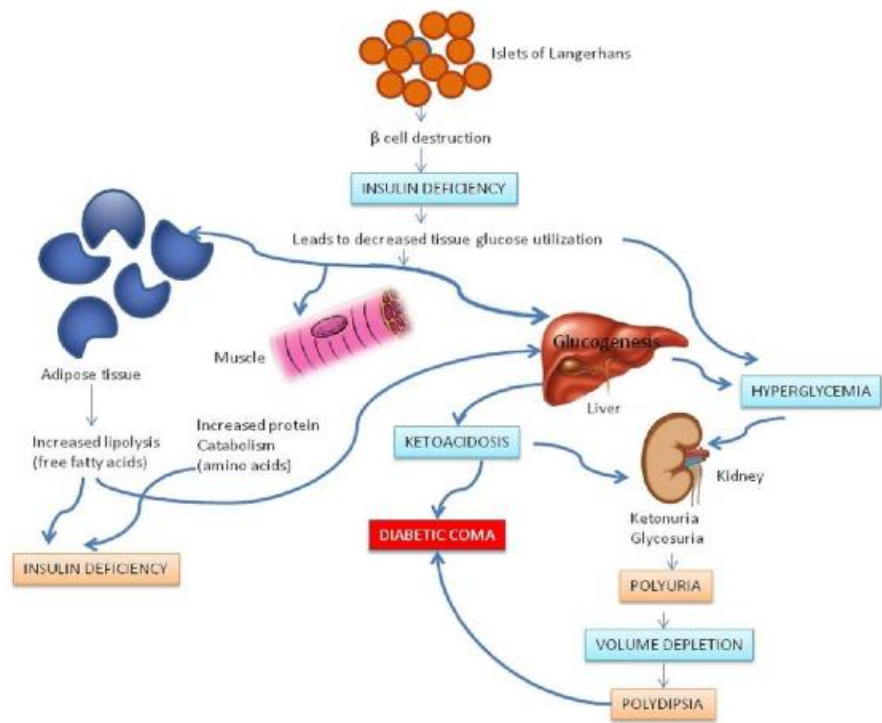
2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 ditandai dengan penghancuran autoimun sel-sel penghasil insulin di pankreas oleh sel T CD4+ dan CD8+ dan makrofag yang menginfiltrasi pulau-pulau. Beberapa ciri ciri diabetes melitus tipe 1 sebagai penyakit autoimun: 1. Adanya sel-sel imunokompeten dan aksesori di pulau pankreas yang terinfiltrasi; 2. Asosiasi kerentanan terhadap penyakit dengan gen kelas II (respon imun) dari kompleks histokompatibilitas utama (MHC; antigen leukosit manusia HLA); 3. Adanya autoantibodi spesifik sel pulau; . Perubahan imunoregulasi yang diperantarai sel T, khususnya pada kompartemen sel T CD4+; 5. Keterlibatan monokin dan sel TH1 yang memproduksi interleukin dalam proses penyakit; 6. Respon terhadap imunoterapi dan; 7. Sering terjadinya penyakit autoimun spesifik organ lain pada individu yang terkena atau pada anggota keluarganya. Sekitar 85% pasien memiliki antibodi sel pulau yang bersirkulasi, dan sebagian besar juga memiliki antibodi anti-insulin yang dapat dideteksi sebelum menerima terapi insulin. Sebagian besar antibodi sel pulau diarahkan melawan asam glutamat dekarboksilase (GAD) dalam sel B pankreas.

Penghancuran autoimun sel pankreas, menyebabkan defisiensi sekresi insulin yang mengakibatkan gangguan metabolisme yang terkait dengan DMT1. Selain hilangnya sekresi

insulin, fungsi sel pankreas juga tidak normal dan terjadi sekresi glukagon yang berlebihan pada pasien DMT1. Biasanya, hiperglikemia menyebabkan penurunan sekresi glukagon, namun pada pasien dengan DMT1, sekresi glukagon tidak ditekan oleh hiperglikemia. Hasil peningkatan kadar glukagon yang tidak tepat memperburuk defek metabolik akibat defisiensi insulin. Meskipun defisiensi insulin merupakan defek utama pada DMT1, terdapat juga defek pada pemberian insulin. Defisiensi insulin menyebabkan lipolisis yang tidak terkontrol dan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam plasma, yang menekan metabolisme glukosa di jaringan perifer seperti otot rangka. Ini mengganggu penggunaan glukosa dan defisiensi insulin juga menurunkan ekspresi sejumlah gen yang diperlukan untuk jaringan target untuk merespons insulin secara normal seperti glukokinase di hati dan kelas GLUT 4 transporter glukosa di jaringan adiposa menjelaskan bahwa gangguan metabolisme utama Akibat defisiensi insulin pada DMT1 adalah gangguan metabolisme glukosa, lipid dan protein.



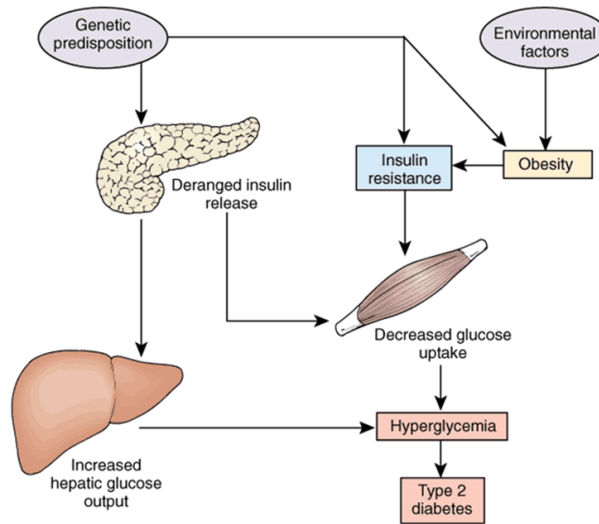
Gambar 2. 1 Patofisiologi DM tipe 1 (Singh dkk., 2016)

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Pada diabetes melitus tipe 2, dua defek patologis utama pada diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan sekresi insulin melalui disfungsi sel pankreas, dan gangguan kerja insulin melalui resistensi insulin. Dalam situasi di mana resistensi terhadap insulin mendominasi, massa sel mengalami transformasi yang mampu meningkatkan pasokan insulin dan mengkompensasi permintaan yang berlebihan dan anomali. Secara absolut, konsentrasi insulin plasma (baik yang dirangsang oleh puasa dan makan) biasanya meningkat, meskipun “relatif” terhadap keparahan resistensi insulin, konsentrasi insulin plasma tidak cukup untuk mempertahankan homeostasis glukosa normal. Mengingat

hubungan erat antara sekresi insulin dan sensitivitas kerja hormon dalam kontrol rumit homeostasis glukosa, praktis tidak mungkin untuk memisahkan kontribusi masing-masing pada etiopatogenesis diabetes melitus tipe 2. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia akhirnya menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Kecuali untuk diabetes onset dewasa muda, cara pewarisan untuk diabetes melitus tipe 2 tidak jelas. Diabetes onset dewasa muda, diwariskan sebagai sifat dominan autosomal, dapat terjadi akibat mutasi pada gen glukokinase pada kromosom 7p. Diabetes onset dewasa muda didefinisikan sebagai hiperglikemia yang didiagnosis sebelum usia dua puluh lima tahun dan dapat diobati selama lebih dari lima tahun tanpa insulin dalam kasus di mana antibodi sel islet (ICA) negatif.

Resistensi terhadap kerja insulin akan mengakibatkan gangguan ambilan glukosa yang dimediasi insulin di perifer (oleh otot dan lemak), supresi yang tidak sempurna dari keluaran glukosa hepatic dan gangguan ambilan trigliserida oleh lemak. Untuk mengatasi resistensi insulin, sel islet akan meningkatkan jumlah insulin yang disekresikan. Produksi glukosa endogen dipercepat pada pasien dengan diabetes tipe 2 atau glukosa puasa terganggu. Karena peningkatan ini terjadi dengan adanya hiperinsulinemia, setidaknya pada tahap penyakit awal dan menengah, resistensi insulin hepatic adalah kekuatan pendorong hiperglikemia diabetes tipe 2.



Gambar 2. 2 Patofisiologi DM tipe 2 (Marianne Belleza, 2020)

3. Diabetes Melitus Gestasional

Pada diabetes melitus gestasional (GDM), wanita hamil mengalami berbagai tingkat intoleransi glukosa sejak awal kehamilan. Sekresi hormon plasenta menyebabkan resistensi insulin, yang menyebabkan hiperglikemia. Setelah melahirkan, kadar glukosa darah pada wanita dengan GDM biasanya kembali normal atau kemudian berkembang menjadi diabetes tipe 2.

2.2 Diabetic Macular Edema (DME)

2.2.1 Pengertian *Diabetic Macular Edema* (DME)

Retinopati diabetik (RD) diklasifikasikan menjadi *nonproliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR), yang dapat kemudian dari klasifikasi tersebut dapat berkembang menuju pada DME (Wang and Lo, 2018). Pada PDR pembuluh darah abnormal tumbuh di retina, sedangkan pada NPDR pertumbuhan

pembuluh darah abnormal tidak terjadi pada tahap awal, tetapi seiring perkembangan penyakit dapat berkembang menjadi PDR (Firdous dkk., 2021). PDR terjadi karena iskemia pada sel retina yang menyebabkan pelepasan faktor angiogenik yang dikenal sebagai *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Chatziralli, 2021). Pembuluh darah baru dirangsang oleh VEGF untuk memotong pembuluh darah yang rusak dan biasanya pembuluh darah baru yang terbentuk sifatnya bocor, rapuh dan tidak terarah sering meluas ke dalam vitreous. Terdapat korelasi yang kuat antara peningkatan konsentrasi VEGF intraokular dan DME karena aksinya meningkatkan permeabilitas vaskular, serta PDR karena efek angiogenik VEGF (Firdous dkk., 2021).

Diabetic macular edema (DME) merupakan komplikasi diabetes melitus yang berkontribusi signifikan terhadap adanya gangguan penglihatan pada orang yang hidup dengan diabetes (Ndubuisi Okonkwo dkk., 2022). DME merupakan kondisi multifaktorial dan melibatkan penebalan makula karena kebocoran cairan dari kapiler retina yang disebabkan oleh hilangnya perisit, penebalan membran basal, dan hilangnya persimpangan ketat endotel retina dari hiperglikemia kronis (Kuroiwa et al., 2021). Hiperglikemia kronis memicu kaskade perubahan patologis yang mengakibatkan rusaknya sawar darah retina (Ndubuisi Okonkwo dkk., 2022).

Diabetic macular edema (DME) dapat masuk pada klasifikasi retinopati diabetik (RD) (Wang and Lo, 2018). RD sendiri merupakan penyakit vaskular retina dan sangat umum pada pasien diabetes tipe 2

yang terjadi secara sekunder akibat diabetes melitus. Peningkatan kadar glukosa darah merupakan penyebab utama RD pada pasien diabetes (Firdous dkk., 2021).

Gejala DME yang muncul dapat berkaitan dengan penglihatan yang menjadi kabur, metamorfopsia, perubahan persepsi warna, dan kesulitan membaca (E. J. Kim dkk., 2019). Faktor sistemik yang terkait dengan DME juga termasuk durasi diabetes yang lebih lama, tekanan darah sistolik yang lebih tinggi, dan kontrol glikemik suboptimal yang berhubungan dengan peningkatan hemoglobin A1C (Browning dkk., 2018). Faktor okular yang dapat berkaitan dengan DME adalah keparahan retinopati diabetik, karena peningkatan keparahan dikaitkan dengan peningkatan prevalensi DME (Browning dkk., 2018). Diagnosis ditegakkan dengan pengamatan penebalan retina makula pada *slit-lamp biomicroscopy* atau *optical coherence tomography* (OCT) (E. J. Kim dkk., 2019).

2.2.2 Patofisiologi *Diabetic Macular Edema* (DME)

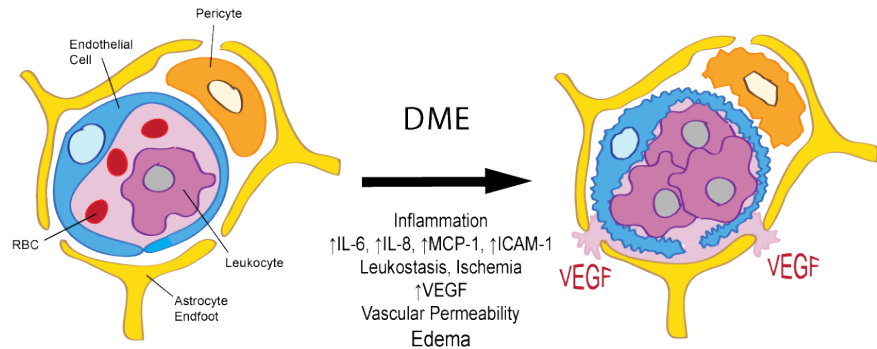
Peningkatan regulasi VEGF, *placental growth factor* (PGF), angiopietin-2 (Ang-2), *intercellular adhesion molecule* (ICAM-1), interleukin, *pigment epithelium-derived factor*, matriks metaloproteinase, prostaglandin, dan sitokin lainnya berperan penting pada patofisiologi DME (Kuroiwa dkk., 2021). Peningkatan VEGF telah muncul sebagai salah satu faktor kunci dalam pengembangan DME, terutama pada tahap awal penyakit (Kuroiwa dkk., 2021). Aktivasi VEGF menginduksi

permeabilitas pembuluh darah retina dengan efek langsung pada *endothelial tight junctions* dan *adherence junctions*.

Pada DME, makula menebal karena peningkatan cairan ekstraseluler yang berasal dari kapiler retina yang hiperpermeabel (Browning dkk., 2018). Hiperglikemia yang berkepanjangan menyebabkan penurunan tekanan oksigen retina bagian dalam, pelebaran vena, peningkatan konsentrasi VEGF di dalam retina, stasis leukosit, dan tingkat faktor pertumbuhan yang tidak teratur, yang bersama-sama berhubungan dengan peningkatan eksudasi serum keluar dari pembuluh darah retina dan ke dalam ruang ekstraseluler (Browning dkk., 2018).

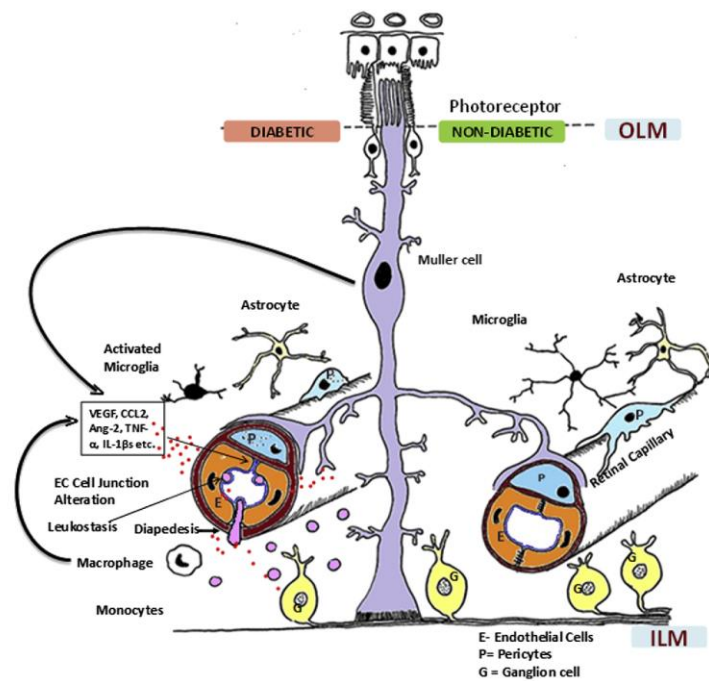
Peningkatan mediator inflamasi yang ditandai dengan leukostatis akumulasi makrofag, molekul adhesi antar sel-1 aktivasi (ICAM-1), dan peningkatan regulasi prostasiklin, dikaitkan dengan nonperfusi kapiler dan kerusakan sawar darah-retina (Kuroiwa dkk., 2021). Pasien dengan DME mengalami peningkatan kadar VEGF, ICAM-1, monosit chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor-tor-alpha, interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-8 (IL-8) (Kuroiwa dkk., 2021). Mata dengan DME memiliki penurunan aliran darah koroid yang lebih besar daripada mata tanpa DME, menunjukkan hipoksia relatif dari RPE (*retinal pigment epithelium*) dan *outer retina*, dan akibatnya meningkatkan permeabilitas *outer blood retinal barrier* (Browning dkk., 2018). Vitreous juga memiliki peran dalam patogenesis DME, dengan melekat pada makula yang dapat menempatkan mediator permeabilitas pembuluh darah di dekat kapiler makula dan dapat menghambat oksigenasi retina, sehingga

menyebabkan pelebaran vena dan peningkatan edema melalui Starling's law atau dengan peningkatan regulasi VEGF (Browning dkk., 2018).



Gambar 2. 3 Inflamasi dan disfungsi vaskuler pada DME

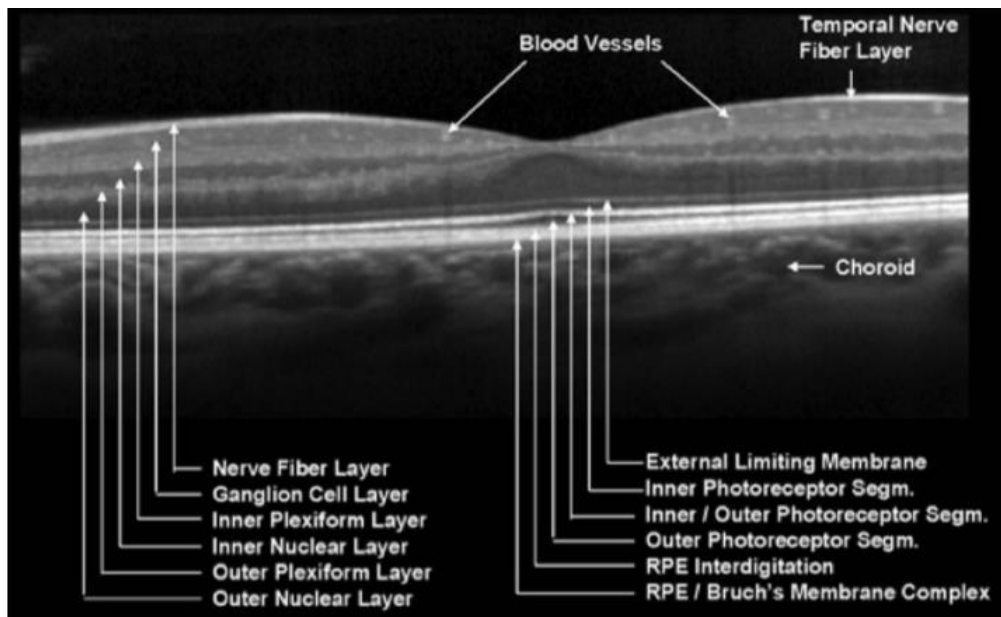
(Agarwal dkk., 2015)



Gambar 2. 4 Unit neurovaskular retina pada kondisi diabetes dan nondiabetes (Das dkk., 2015)

2.3 Optical Coherence Tomography (OCT)

Optical coherence tomography (OCT) adalah alat pencitraan medis noninvasif, real-time, resolusi mikro untuk pemindaian volumetrik resolusi mikro jaringan biologis dan ideal untuk membantu mendiagnosis dan memantau penyakit retina secara efektif, salah satunya adalah DME (Li dkk., 2020). Namun, gambar hasil pencitraan OCT retina rentan terhadap noise bintik, dan kontras antara patahan yang berdekatan kecil, sehingga sulit untuk mengelompokkan gambar secara akurat. Oleh karena itu, segmentasi otomatis lapisan retina pada gambar OCT retina (Li dkk., 2020).



Gambar 2. 5 OCT pada lapisan retina (Higginbotham, 2020)

Lapisan struktur retina terdiri atas *nerve fiber layer* (NFL), *ganglion cell layer* (GCL), *inner plexiform layer* (IPL), *inner nuclear layer* (INL), *outer plexiform layer* (OPL), *outer nuclear layer* (ONL), *external limiting membrane* (ELM), *photoreceptor inner segment* (IS), *photoreceptor outer segment* (OS), and *retinal pigment epithelium* (RPE) (Li dkk., 2020). *Nerve fiber layer* (NFL)

terdiri atas akson sel ganglion pumbuluh retina, dan sel glia, *ganglion cell layer* (GCL) memiliki inti sel ganglion dan sel glia, *inner plexiformlayer* (IPL) mempunyai sinapsis sel bipolar, amakrin, dan ganglion, *inner nuclear layer* (INL) terdiri atas inti sel bipolar, horizontal, amakrin, dan muller, *outer plexiformlayer* (OPL) mempunyai sinapsis sel fotoreseptor, sel bipolar, dan sel horizontal, *outer nuclear layer* (ONL) mengandung inti sel fotoreseptor, *external limiting membrane* (ELM) terbentuk oleh *junctional complex* antara sel muller, *photoreceptor inner segment* (IS) dan *photoreceptor outer segment* (OS) terdiri dari sel batang dan sel kerucut yang tersusun rapat, *retinal pigment epithelium* (RPE) merupakan sel monolayer (Tsang & Sharma, 2018). Gambar menunjukkan penampang OCT retina dari wilayah makula, termasuk berbagai lapisan retina (Li dkk., 2020).

Selain dari lapisan retina, pada gambar juga terlihat *external limiting membrane* (ELM) sebagai lapisan tambahan di dalam *outer nuclear layer* (ONL) yang terdiri dari inti sel fotoreseptor. *retinal pigment epithelium* (RPE) dan membran Bruch pada dasarnya adalah satu lapisan dengan pemisahan yang sedikit (Higginbotham, 2020). Garis gelap pada *photoreceptor outer segment* (OS) menebal dan yang paling tebal adalah di tengah fovea (foveola) (Higginbotham, 2020). ONL secara normal menebal secara terpusat karena adanya hubungan 1:1:1 antara sel kerucut sentral, bipolar dan *retinal ganglion cells* (RGSs), serta pergeseran ke luar dari inti sel pendukung retina menjauh dari foveola (Higginbotham, 2020).

2.4 Ranibizumab

Ranibizumab adalah fragmen antibodi *recombinant humanized monoclonal* yang mengikat *allisoform* VEGF-A. *Isoform* VEGF-A menjadi promotor paling penting dari neovaskularisasi intraokular dan hiperpermeabilitas (Dervenis dkk., 2017). Struktur ranibizumab adalah fragmen antibodi monoklonal FAB (*fragment antigenbinding*), yang merupakan derivat dari bevacizumab (Dervenis dkk., 2017). Ranibizumab menjadi obat yang dapat digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan degenerasi makula yang berkaitan dengan neovaskular *age-related*, edema makula akibat dari oklusi vena retina, DME, neovaskularisasi koroid miopia dan diabetik retinopati. Ranibizumab masuk pada kelompok obat VEGF-A inhibitor. Ranibizumab memungkinkan mendorong proliferasi sel endotel dan neovaskularisasi yang menyebabkan kebocoran vaskular dengan mempengaruhi *the tight junction proteins* (Dervenis dkk., 2017).

VEGF-A *pathway* memiliki peran penting dalam melakukan regulasi angiogenesis dengan memicu proses *signaling* yang dapat mendorong pertumbuhan tumor (Hsu & Wakelee, 2009; Krispel, 2013). Peningkatan kadar VEGF-A terjadi di cairan vitreous dan aqueous pada pasien DME (Lin & Rosenfeld, 2007). Selain itu, aktivasi VEGF *pathway* juga berkaitan dengan penyelamatan pembuluh darah retina dan mencegah kematian sel endotel dalam kasus retinopati prematur yang diinduksi hiperoksia (Dervenis dkk., 2017).

Bevacizumab menjadi agen anti-VEGF yang merupakan pendahulu dari ranibizumab. Bevacizumab adalah *complete human monoclonal antibody* yang pada saat itu digunakan untuk *treatment* kanker colon. Karena bevacizumab

memiliki kemampuan untuk menghambat neovaskularisasi, bevacizumab kemudian digunakan untuk mengobati degenerasi makula terkait usia neovaskular atau *neovascular age-related macular degeneration* (NVAMD) (L. A. Kim & D'Amore, 2012). Setelah itu, dikembangkan ranibizumab yang dapat mengobati:

- Degenerasi makula terkait usia neovaskular atau *neovascular age-related macular degeneration* (NVAMD).
- Edema makula setelah *retinal vein occlusion* (RVO).
- *Myopic choroid neovascularization* (mCNV).
- *Diabetic macular edema* (DME).
- Retinopati diabetik dengan atau tanpa DME.
- Iskemia retina (Evoy & Abel, 2013; Joachim dkk., 2017; Nguyen dkk., 2012).

Ranibizumab diberikan dengan cara injeksi intravitreal. Pada terapi pengobatan NVAMD, 0,5 mg (0,05 mL) diberikan sebulan sekali dengan injeksi intravitreal. Untuk pengobatan edema makula setelah RVO, 0,5 mg (0,05 mL) diberikan melalui injeksi intravitreal sebulan sekali. Untuk pengobatan DR dengan atau tanpa DME, 0,3 mg (0,03 mL) dianjurkan sebagai injeksi intravitreal sebulan sekali. Untuk pengobatan mCNV, 0,5 mg (0,5 mL) diberikan sebulan sekali selama tidak lebih dari tiga bulan melalui injeksi intravitreal (Dugel dkk., 2018; Stewart, 2017).

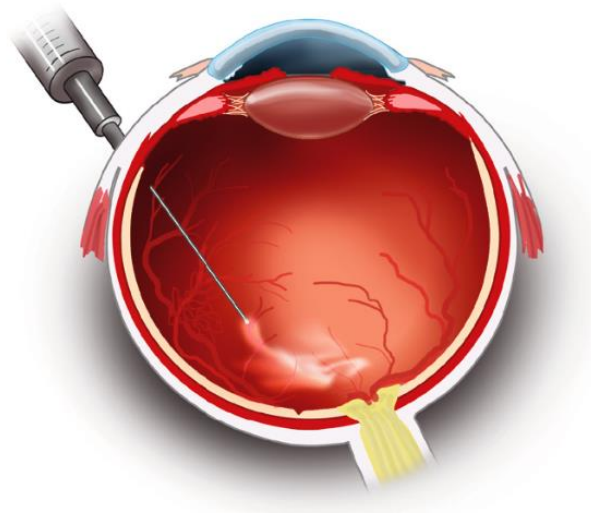


Gambar 2. 6 Vial ranibizumab (FDA, 2018)

Ranibizumab tersedia dalam bentuk larutan steril tanpa pengawet, *colorless* hingga berwarna kuning pucat, yang ditempatkan dalam sebuah vial kaca sekali pakai. Vial ini tersedia dalam dua bentuk: vial dosis 0,5 mg (mengandung 0,05 mL Ranibizumab dengan konsentrasi 10 mg/mL) dan vial dosis 0,3 mg (mengandung 0,05 mL Ranibizumab dengan konsentrasi 6 mg/mL). Pengambilan isi ranibizumab dari vial dimulai dengan prosedur cuci tangan dan menggunakan *sterile handscoon*. Setelah tindakan tersebut, penutup pada bagian atas vial ranibizumab dapat dilepaskan dengan menggunakan pinset dan diletakkan pada *kidney basin*. Bersihkan bagian atas vial ranibizumab menggunakan *alcohol swab*, tunggu hingga mengering. Isi vial ranibizumab harus diambil dengan menggunakan *micron sterile filter needle* berukuran 19-gauge \times 1-1/2 inci. Ambil *micron sterile filter needle* berukuran 19-gauge \times 1-1/2 inci dengan syringe dan lepaskan penutup jarum dengan teknik satu tangan. Kemudian, tusukkan jarum tersebut pada vial ranibizumab dan ambil isi vial ranibizumab menggunakan tangan kiri (tangan yang tidak dominan). Volume ranibizumab yang diambil adalah keseluruhan isi vial. Setelah itu, cabut jarum

dari vial dan periksa apabila terdapat gelembung udara pada jarum suntik, maka gelembung udara tersebut harus dikeluarkan. Sebelum dilaksanakan prosedur injeksi, *filter needle* yang sebelumnya digunakan untuk mengambil isi vial ranibizumab harus digantikan dengan *sterile injection needle* berukuran 30-gauge \times ½ inci untuk digunakan injeksi intravitreal (FDA, 2018) (Leo A. Kim, 2023).

Sebagai tahap persiapan injeksi, *informed consent* perlu diberikan pada pasien, dengan menerangkan prosedur yang akan dilakukan dan efek akibat injeksi. Prosedur Injeksi harus dilakukan dalam kondisi *controlled aseptic*, sehingga perlu dilakukan desinfeksi. Setelah dilakukan desinfeksi, *drape sterile* diletakkan pada mata pasien dan dilakukan pemasangan spekulum mata. anestesi topikal atau lokal yang adekuat kemudian diberikan dan prosedur injeksi intravitreal dapat dilakukan. Setelah injeksi, tetes antibiotik diberikan untuk menghindari infeksi. Setiap satu mata membutuhkan satu vial ranibizumab yang baru. Ranibizumab bekerja dengan mencegah pembentukan lebih banyak pembuluh darah, sehingga menurunkan *fluid buildup* dan memberikan perbaikan pada penglihatan seiring berjalannya waktu (NHS, 2020) (Storey dkk., 2019).

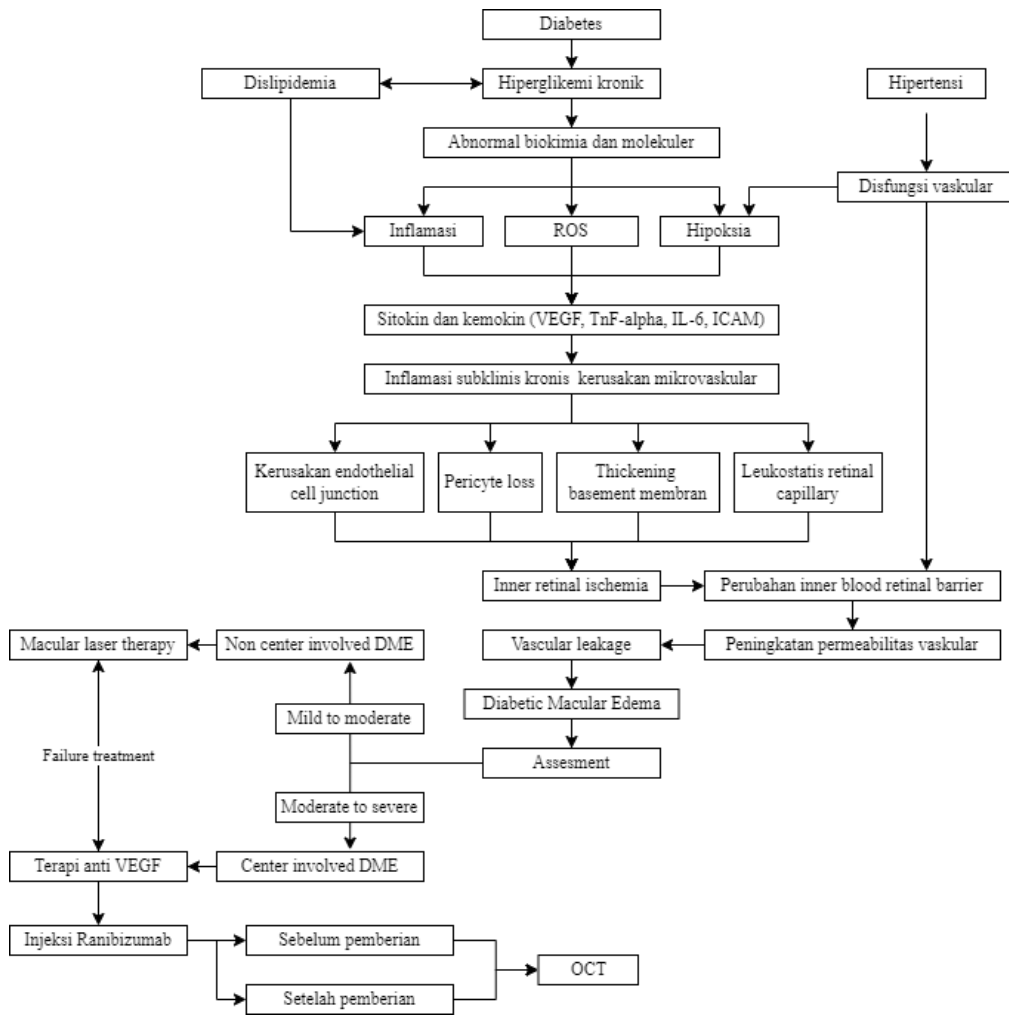


Gambar 2. 7 Injeksi intravitreal (Hut-Mossel Lisanne, 2015)

Setelah pemberian ranibizumab, pasien perlu dipantau untuk mendeteksi adanya tanda-tanda infeksi dan/ atau pengurangan ketajaman visual (Holz dkk., 2013). Injeksi intravitreal memiliki kaitan dengan peningkatan tekanan intraokular sehingga perlu dilakukan monitoring sebelum dan setelah dilakukan injeksi (Xu dkk., 2013).

Pemberian ranibizumab dapat memberikan efek samping berupa perdarahan konjungtiva, nyeri pada mata, *vitreous floaters*, dan peningkatan tekanan okular. Efek samping dilakukannya injeksi intravitreal adalah endoftalmitis, ablasi retina, peradangan intraokular, dan risiko terjadinya tromboemboli (Falavarjani & Nguyen, 2013a; Fintak dkk., 2008; Stephanie dkk., 2007). Risiko efek samping tersebut sebenarnya rendah, namun dapat meningkat pada pasien pada populasi lanjut usia (Falavarjani & Nguyen, 2013b; Modarres dkk., 2009). Pasien yang baru saja menjalani operasi mata harus menghindari penggunaan ranibizumab (Falavarjani & Nguyen, 2013b).

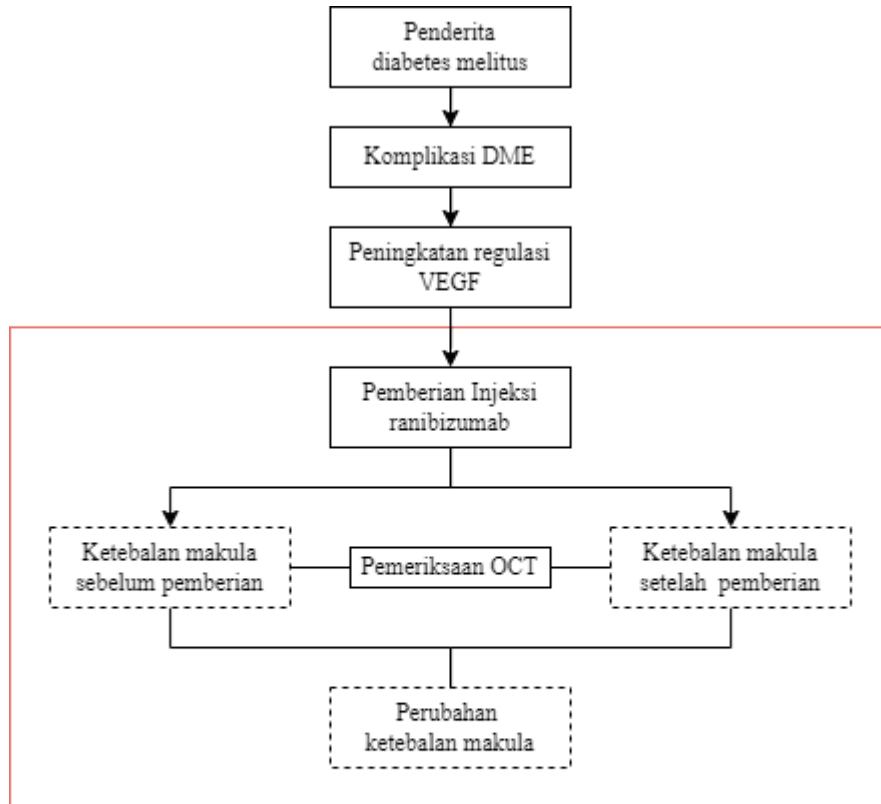
2.5 Kerangka Teori



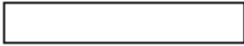
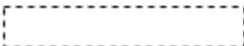

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan

	Variabel bebas
	Variabel terikat
	Hubungan yang diteliti

Pada bagan tersebut dapat disimpulkan bahwa konsep yang ingin diketahui peneliti adalah pengaruh pemberian injeksi ranibizumab terhadap perubahan ketebalan makula pada pasien DME. Penderita diabetes melitus dengan komplikasi DME mengalami peningkatan regulasi VEGF. Injeksi ranibizumab diberikan untuk menghambat peningkatan regulasi VEGF dengan berikatan pada VEGF *receptor-binding site*. Penurunan kerja VEGF

ini bertujuan untuk mengurangi proliferasi sel endotel, kebocoran pembuluh darah, pembentukan pembuluh darah baru dan juga bertujuan untuk memengaruhi perubahan ketebalan retina. OCT merupakan alat pencitraan medis noninvasif yang dapat digunakan untuk membantu mendiagnosis dan memantau penyakit yang melibatkan makula retina secara efektif, salah satunya adalah DME. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data sekunder rekam medis dan juga hasil dari pemeriksaan OCT pada pasien DME di Poli Mata Rumah Sakit Umum Karsa Husada Batu. Semua data demografis dan klinis dikumpulkan dari rekam medis dan hasil pemeriksaan terbaru.

3.2 Hipotesis Penelitian

- H0: Tidak terdapat perubahan ketebalan makula setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME.
- H1: Terdapat perubahan ketebalan makula setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian atau rancangan penelitian menggambarkan kesinambungan keputusan kritis yang telah ditempuh oleh peneliti dalam merancang kerangka pelaksanaan studi. Pada penelitian ini, digunakan studi eksperimental dengan pendekatan *one group pre-post test design*, di mana sekumpulan data yang diambil adalah data sekunder yang bersumber dari rekam medis dengan melibatkan pasien terdiagnosis DME. Pasien terdiagnosis DME selanjutnya dilakukan pemeriksaan menggunakan OCT untuk melihat ketebalan makula. Rancangan *one group pre-post test design* disusun yang tidak melibatkan kelompok kontrol sebagai pembanding. Rancangan penelitian dengan model *one group pre-post test design* mengungkapkan hubungan sebab-akibat dengan melibatkan satu kelompok subjek sebagai fokus. Kelompok subjek diobservasi sebelum dilakukan intervensi, kemudian diobservasi kembali setelah intervensi. Dalam desain ini, pemeriksaan dilakukan sebanyak dua kali dengan menggunakan OCT, yaitu pada hari pertama sebelum pemberian ranibizumab, dan pada serial (selama 3 bulan) setelah pemberian ranibizumab. Pengamatan dilakukan untuk menilai perubahan ketebalan struktur makula pasien dengan DME.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poli Mata Rumah Sakit Umum Karsa Husada Kota Batu, Jl. Jenderal Ahmad Yani No. 11-13, Ngaglik, Kota Batu, Jawa Timur.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Desember 2020 hingga Desember 2023.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian merupakan kelompok subjek seperti individu manusia atau klien yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya (Nursalam, 2017). Populasi yang diambil pada penelitian ini didapatkan dari pasien dengan diagnosis *diabetic macular edema* (DME) yang mendapatkan terapi injeksi ranibizumab di RSUD Karsa Husada Batu.

4.3.2 Sampel

Sampel merupakan subkelompok yang diantisipasi memiliki kapabilitas mewakili atau menggambarkan populasi secara keseluruhan (Riyanto, 2011). Metode pemilihan sampel (teknik *sampling*) yang diterapkan pada penelitian ini adalah *non-randomized sampling* (sampel tidak acak). Salah satu jenis dari teknik *non-randomized sampling* adalah *accidental sampling*, suatu

teknik *sampling* di mana pemilihan subjek dilakukan berdasarkan ketersediaan (Riyanto, 2011).

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Ketebalan makula sebelum pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME.

4.4.2 Variabel Terikat

Ketebalan makula setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME.

4.5 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

4.5.1 Kriteria Inklusi

- Pasien diabetes melitus dengan komplikasi DME.
- Pasien yang mendapat pemberian injeksi ranibizumab setelah terdiagnosis DME.
- Pasien yang mendapat pemberian injeksi ranibizumab setelah kontrol follow-up (selama tiga bulan).

4.5.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien yang mendapat pemberian anti-VEGF atau injeksi steroid enam bulan sebelumnya.
- Pasien yang memiliki riwayat operasi katarak.
- Pasien dengan fotokoagulasi laser makula dalam 3 bulan sebelumnya.
- Pasien yang memiliki gangguan permukaan vitreomakular.

- Pasien diabetes melitus tipe 1 dan 2, serta diabetes gestasional yang tidak terdiagnosis DME.
- Pasien diabetes melitus dikategorikan antara yang terkontrol dan tidak terkontrol dalam konsumsi obat diabetes melitus secara rutin.
- Pengklasifikasian pasien berdasarkan tingkat keparahan dan durasi terdiagnosis diabetes melitus maupun DME.

4.6 Definisi Operasional

Varibel	Definisi Variabel	Cara Pengukuran	Hasil Ukur	Skala Ukur
Bebas				
Ketebalan makula sebelum intervensi	Identifikasi ketebalan pada makula sebelum pemberian injeksi ranbizumab pada pasien DME	Menghitung dengan <i>software ImageJ</i> pada hasil OCT sebelum pemberian injeksi ranbizumab	Ketebalan dalam bentuk Mikrometer (μm)	Numerik
Terikat				
Ketebalan makula	Identifikasi perubahan ketebalan pada	Menghitung dengan <i>software</i>	Ketebalan dalam bentuk	Numerik

setelah	makula setelah	<i>ImageJ</i>	pada	Mikrometer
intervensi	pemberian	hasil	OCT	(μm)
	injeksi	sesudah		
	ranbizumab	pemberian		
	pada pasien	injeksi		
	DME	ranibizumab		

Tabel 4. 1 Definisi Operasional

4.7 Alat dan Bahan Penelitian

4.7.1 Alat

Software ImageJ.

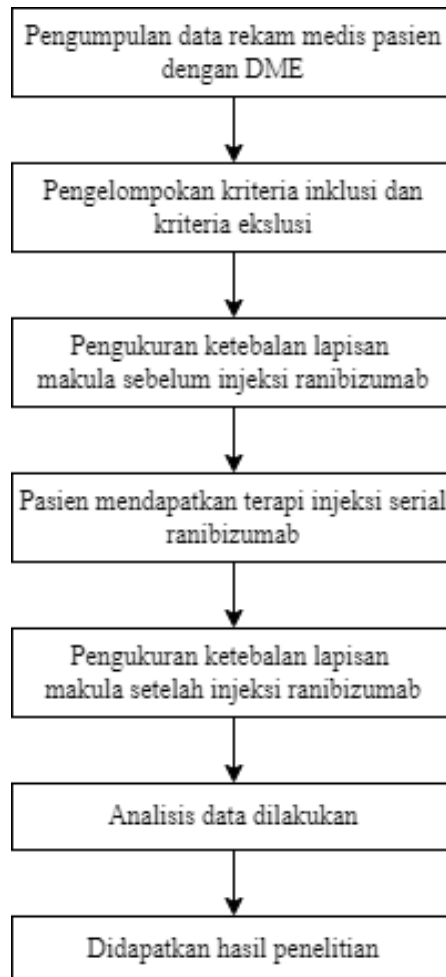
4.7.2 Bahan

- Rekam medis pasien dengan DME yang diberikan injeksi serial ranibizumab.
- Hasil pemeriksaan OCT pasien dengan DME yang diberikan injeksi serial ranibizumab.

4.8 Prosedur Penelitian

Penelitian dimulai dengan prosedur pengumpulan data rekam medis pasien dengan diagnosis DME yang mendapatkan terapi injeksi ranibizumab. Kemudian, data tersebut ditentukan dan dikelompokkan untuk dapat masuk pada klasifikasi kriteria inklusi maupun kriteria eksklusi. Pengukuran ketebalan makula dilakukan setelah didapatkan sampel yang diinginkan dari hasil pemeriksaan OCT menggunakan software Image J. Setelah itu analisis data dilakukan menggunakan uji statistik t-test berpasangan.

4.9 Alur Penelitian



4.10 Analisis Data

4.10.1 Analisis Data Univariat

Analisis data menggunakan satu variabel tanpa dikaitkan dengan variabel lainnya yang tujuannya untuk mengetahui distribusi frekuensi dari setiap variabel penelitian.

4.10.2 Analisis Data Bivariat

Analisis data menggunakan dua variabel yaitu variabel terikat dan bebas yang diduga berkorelasi dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian injeksi ranibizumab dan ketebalan makula. Variabel antara kedua kelompok (sebelum dilakukan

injeksi dan setelah injeksi serial ranibizumab) dibandingkan dengan menggunakan uji statistik t-test berpasangan dengan nilai $p < 0.05$ dikatakan terdapat pengaruh terhadap kedua variabel tersebut.

BAB V

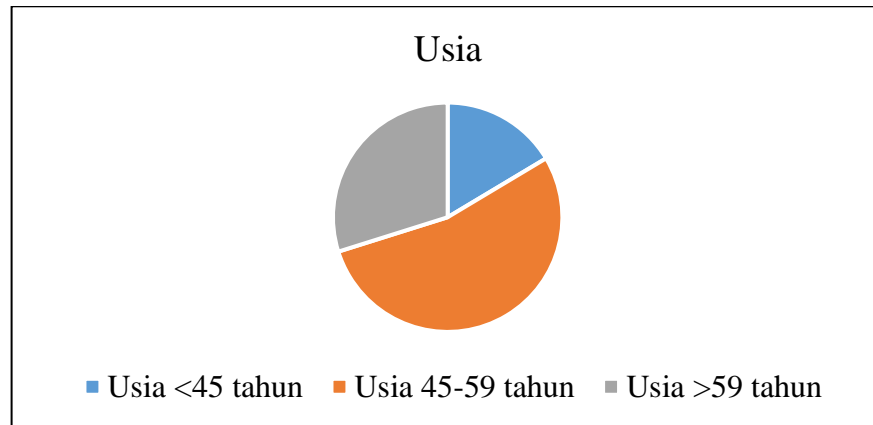
HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Desember 2020 hingga Desember 2023. Sekumpulan data yang diambil adalah data sekunder yang bersumber dari rekam medis dengan melibatkan pasien terdiagnosis DME di poli mata RSUD Karsa Husada Batu. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sebanyak 67 sampel mata dari 51 orang yang telah dilakukan pemeriksaan menggunakan OCT sebelum diberikan terapi injeksi intravitreal ranibizumab dan pada serial (selama 3 bulan) setelah pemberian ranibizumab dengan menyesuaikan kriteria inklusi dan eksklusi.

5.1 Analisis Univariat pada Profil Demografi Sampel

Profil karakteristik demografi sampel dideskripsikan atau didefinisikan melalui analisis univariat. Karakteristik demografi sampel tersebut adalah usia, jenis kelamin, dan ketebalan makula baik sebelum maupun sesudah mendapatkan intervensi terapi serial injeksi ranibizumab. Data yang ditampilkan terdiri atas *mean*, *median*, dan simpangan baku (standar deviasi).

Gambar 5. 2 Diagram Sampel Berdasarkan Usia



Tabel 5. 1. 1 Distribusi Sampel Berdasarkan Usia

Karakteristik Usia dalam Tahun	Frekuensi	Persentase (%)
<45	11	16.42
45-59	36	53.73
>59	20	29.85
Total	67	100

Pada Tabel 5. 1. 1 disajikan data karakteristik sampel menurut usia. Berdasarkan tabel tersebut, dapat dilihat bahwa pada kelompok usia kurang dari 45 tahun adalah sebanyak 11 sampel mata dengan persentase 16.42%, sedangkan pada kelompok usia 35-59 tahun berjumlah 36 sampel mata dengan persentase 53.73% dan pada kelompok usia lebih dari 59 tahun didapatkan frekuensi sebanyak 20 sampel mata dengan persentase 29.85%.

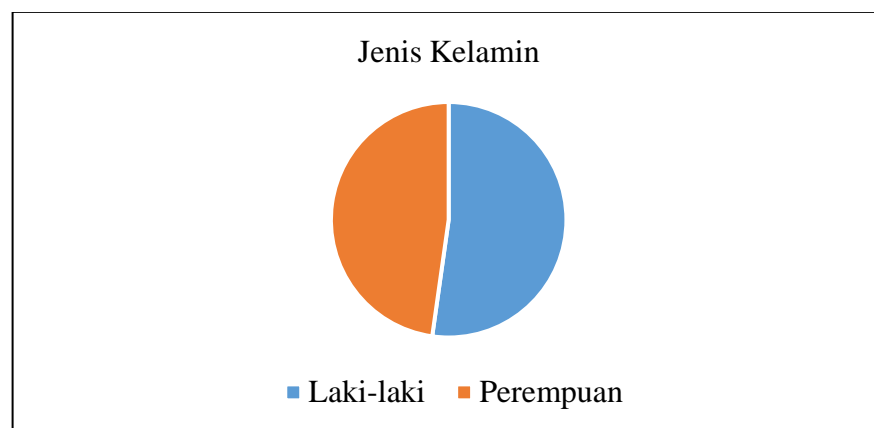
Tabel 5. 1. 2 Distribusi Sampel Berdasarkan Usia dan Ketebalan Makula
(dalam μm)

Karakteristik Usia (Tahun)	Mean		Median		Standar Deviasi	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<45	502.124	310.977	477.512	308.776	123.144	33.511

45-59	527.732	437.394	496.875	393.427	199.357	191.436
>59	612.862	454.114	634.709	371.880	244.839	206.719

Dari tabel diatas, dapat dideskripsikan bahwa pada kelompok usia kurang dari 45 tahun didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah sebesar 502.124 μm dan setelah intervensi adalah 310.977 μm , sedangkan pada kelompok usia 45-59 tahun didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah 527.732 μm dan setelah intervensi adalah sebesar 437.394 μm . Pada kelompok usia lebih dari 59 tahun didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah sebesar 612.862 μm dan setelah intervensi adalah sebesar 454.114 μm .

Gambar 5. 3 Diagram Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin



Tabel 5. 1. 3 Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

Karakteristik Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
Laki-laki	35	52.24
Perempuan	32	47.76
Total	67	100

Pada Tabel 5.1.3 disajikan data karakteristik sampel menurut jenis kelamin. Berdasarkan tabel tersebut, dapat dilihat bahwa pada kelompok jenis kelamin laki-laki didapatkan sebanyak 35 sampel mata dengan persentase 52.24%, sedangkan pada kelompok jenis kelamin perempuan adalah sebesar 32 sampel mata dengan persentase 47.76%.

Tabel 5. 1. 4 Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin dan Ketebalan Makula (dalam μm)

Karakteristik Jenis Kelamin	Mean		Median		Standar Deviasi	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Laki-laki	517.571	383.954	477.512	357.964	175.015	117.374
Perempuan	583.249	462.838	501.529	393.726	233.494	234.047

Dari tabel diatas, dapat dideskripsikan bahwa pada kelompok jenis kelamin laki-laki didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah sebesar 517.571 μm dan setelah intervensi adalah 383.954 μm , sedangkan pada kelompok jenis kelamin perempuan didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah 583.249 μm dan setelah intervensi adalah sebesar 462.838 μm .

Tabel 5. 1. 5 Distribusi Ketebalan Makula (dalam μm) Sebelum dan Setelah Serial Pemberian Injeksi Ranibizumab

Variabel		Mean	Median	Standar Deviasi
Ketebalan Makula	Pre	548.940	500.014	206.106
	Post	421.630	370.488	185.479

Dari tabel tersebut, dapat digambarkan bahwa terdapat perubahan ketebalan makula sebelum dan sesudah pemberian intervensi. Hal ini dapat dilihat dari ketebalan makula sebelum intervensi adalah sebesar 548.940

μm , sedangkan rata-rata ketebalan makula setelah intervensi adalah 421.630 μm .

5.2 Analisis Bivariat pada Perubahan Ketebalan Makula

Analisis bivariat dilakukan untuk menguji hipotesis penelitian yaitu perubahan ketebalan makula setelah dilakukan pemberian injeksi serial intravitreal ranibizumab pada pasien DME. Analisis diawali dengan melakukan pengujian pada normalitas data menggunakan uji *kolmogorov-smirnov*. Apabila didapatkan data normal dapat dilanjutkan pada uji statistik t-test berpasangan (*dependent t-test*), sedangkan apabila didapatkan data yang abnormal dapat dilanjutkan menggunakan uji *wilcoxon* yang merupakan uji statistik nonparametrik untuk dua sampel berpasangan.

5.2.1 Uji Normalitas Data

Tabel 5. 2. 1. 1 Analisis Hasil Uji Normalitas Menggunakan Uji

Kolmogorov-Smirnov

Karakteristik	<i>Kolmogorov-Smirnov^a</i>		
	<i>Statistic</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
<i>Pre</i>	0.144	67	0.001
<i>Post</i>	0.250	67	0.000

Analisis rata-rata ketebalan makula baik *pre* dan *post* injeksi ranibizumab tidak terdistribusi normal. Hal demikian dapat dilihat dari nilai *Sig. pre* sebesar 0.001 dan *post* adalah 0.000 di mana nilai tersebut lebih kecil atau kurang dari nilai *alpha* (0.05). Berdasarkan hasil uji normalitas data yang telah dilakukan di atas, maka dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal sehingga

pengujian statistik dilakukan dengan menggunakan uji nonparametrik *wilcoxon*.

5.2.2 Analisis Perubahan Ketebalan Makula Sebelum dan Sesudah Pemberian Injeksi Ranibizumab pada Pasien DME

Tabel 5. 2. 2. 1 Analisis Hasil Menggunakan Uji *Wilcoxon*

		<i>N</i>	<i>Mean Ranks</i>	<i>Sum of Ranks</i>
<i>Post - Pre</i>	<i>Negative Ranks</i>	59 ^a	35.93	2120.00
	<i>Positive Ranks</i>	8 ^b	19.75	158.00
	<i>Ties</i>	0 ^c		
	Total	67		

a. *Post < Pre*

b. *Post > Pre*

c. *Post = Pre*

Berdasarkan Tabel 5. 2. 2. 1 di atas, didapatkan *Negative Ranks* atau selish (negatif) ketebalan makula antar *pre* dan *post* intervensi pada data negatif (*N*) adalah 59, yang artinya 59 mata menunjukkan adanya perubahan (penipisan) ketebalan makula dari *pre* ke *post* intervensi, sedangkan *Mean Rank* atau rata-rata ketebalan makula yang mengalami penipisan adalah 35.93. Hasil *Sum of Ranks* didapatkan 2120.00. *Positive Ranks* atau selish (positif) ketebalan makula antar *pre* dan *post* intervensi pada data

positif (N) didapatkan sebanyak 8 mata, maknanya terdapat perubahan (penebalan) ketebalan retina dari *pre* ke *post* intervensi, sedangkan *Mean Rank* atau rata-rata ketebalan makula yang mengalami penebalan adalah 19.75. Hasil *Sum of Ranks* didapatkan 158.00.

Ties merupakan kesamaan data ketebalan makula antara *pre* dengan *post* intervensi, pada tabel di atas didapatkan nilai *Ties* adalah 0, sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada data ketebalan makula yang memiliki nilai sama antara *pre* dengan *post* intervensi.

Tabel 5. 2. 2 Analisis Statistik Untuk Menguji Hipotesis

Menggunakan Uji Wilcoxon

	<i>Post - Pre</i>
Z	-6.128 ^b
<i>Asymp. Sig. (2-tailed)</i>	0.000

Berdasarkan Tabel 5. 2. 2 tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat perubahan ketebalan makula antara sebelum dan sesudah dilakukan intervensi. Hal ini dapat diketahui melalui hasil *Asymp. Sig. (2-tailed)* atau *p value* bernilai 0.000 yang memiliki makna *p value* kurang dari *alpha* ($p < 0.05$). Karena nilai 0.000 lebih kecil atau kurang dari dari 0.05, maka H1 diterima dan H0 ditolak, maknanya terdapat perubahan ketebalan makula setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Profil Demografis

6.1.1 Karakteristik Usia

Pada penelitian yang telah dilakukan, usia penderita DME diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yakni usia <45 tahun, usia 45-59 tahun (usia pertengahan) dan usia >59 tahun (usia lanjut). Pada tabel distribusi sampel berdasarkan usia, didapatkan hasil bahwa penderita DME terbanyak adalah pada kategori usia pertengahan (45-59 tahun), yakni sebanyak 36 sampel dengan frekuensi 53.73% dan yang paling sedikit pada usia <45 tahun dengan jumlah sebanyak 11 sampel (16.42%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Varma, (2014) dimana pasien diabetes melitus dengan usia lebih dari 40 tahun 3,8% diantaranya menderita DME (Varma dkk., 2014). Berdasarkan penelitian Duphare, (2022) Pada pasien yang telah terdiagnosis diabetes melitus, dalam waktu 10 tahun pasien dapat mengalami DME (insidensi DME) di mana pada 20% pasien didiagnosis sebelum usia 30 dan sekitar 40% pada pasien didiagnosis di atas usia 30 tahun (Duphare C dkk., 2022). Frekuensi DME meningkat seiring dengan durasi dan tingkat keparahan diabetes. Menurut Bhagat, (2009) Penderita diabetes yang berusia lebih tua memiliki kecenderungan untuk mengalami edema makula pada awal perjalanan penyakitnya (prevalensi: 3-8%

dengan durasi penyakit hingga 3 tahun) dibandingkan dengan pasien diabetes yang berusia lebih muda (prevalensi: 0,5% dengan durasi penyakit hingga 10 tahun durasi). Dengan adanya edema makula, 50% pasien diabetes dengan usia lanjut memiliki ketajaman penglihatan lebih buruk dari 20/40 dibandingkan dengan 20% pasien diabetes dengan usia lebih muda. Banyak penelitian telah menyelidiki efek dari berbagai kondisi seperti peningkatan tekanan darah, kadar lipid, mikroalbuminuria, dan nefropati diabetik terhadap kejadian DME. Peningkatan tekanan darah diastolik dan kadar lipid abnormal berhubungan dengan peningkatan risiko pengembangan DME. Mikroalbuminuria dan nefropati diabetik belum ditemukan berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko DME (Bhagat dkk., 2009). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chia, (2018) pada pasien berusia lebih dari 30 tahun, kejadian DME dikaitkan dengan durasi diabetes yang lebih lama, peningkatan tekanan darah sistolik, dan peningkatan hemoglobin glikosilasi (Chia dkk., 2018). Menurut Komariah, (2020) berdasarkan fisiologi usia tua, semakin tua usia seseorang, menyebabkan penurunan atau bahkan kehilangan kemampuan untuk melakukan regulasi fungsi tubuh (Komariah & Rahayu, 2020). Proteinuria berhubungan positif pada pasien yang bergantung pada insulin namun tidak pada kelompok yang tidak menggunakan insulin. Selain itu, juga secara signifikan dikaitkan dengan tingginya kadar kolesterol serum pada pasien diabetes tipe I (Zhang dkk.,

2014). Selain itu, gaya hidup kurang sehat, kurangnya olahraga, obesitas dapat menjadi penyebab DME pada usia tua (Hertapanndika I.N. dkk., 2020).

Dari tabel distribusi sampel berdasarkan usia dan ketebalan makula, didapatkan bahwa pada kelompok usia kurang dari 45 tahun rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah sebesar 502.124 μm dan setelah intervensi adalah 310.977 μm , sedangkan pada kelompok usia 45-59 tahun didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah 527.732 μm dan setelah intervensi adalah sebesar 437.394 μm . Pada kelompok usia lebih dari 59 tahun didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah sebesar 612.862 μm dan setelah intervensi adalah sebesar 454.114 μm . Ketebalan makula tertinggi sebelum dilakukan intervensi terdapat pada kelompok usia lebih dari 59 tahun, hal tersebut sejalan dengan penelitian Lu Xu, (2013) bahwa usia rata-rata DME lebih dari 60 tahun (Lu Xu dkk., 2013). Berdasarkan penelitian Kuroiwa, (2021) Penebalan yang terjadi dapat terjadi berkaitan dengan kondisi DME yang kronis dan mengakibatkan abnormalitas pada biokimia dan molekuler, sehingga terjadi peningkatan mediator inflamasi, peningkatan kadar VEGF, ICAM-1, monosit *chemoattractant* protein-1, tumor *necrosis factor alpha*, *interleukin-6* (IL-6), dan *interleukin-8* (IL-8) yang berakhir dengan *vascular leakage* dan terjadi edema pada makula (Kuroiwa dkk., 2021). Perubahan ketebalan makula antara

pre dan *post* pada kelompok usia <45 tahun adalah 191.147 (38.07%) dan pada usia 45-59 tahun sebesar 90.338 (17.12%), sedangkan pada usia >59 tahun adalah 158.748 (25.90%).

6.1.2 Karakteristik Jenis Kelamin

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pada bagian tabel distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin, didapatkan hasil bahwa penderita DME terbanyak adalah laki-laki dengan jumlah 35 sampel (52.24%). Jumlah penderita DME perempuan memiliki perbedaan yang tidak terlalu signifikan dengan laki-laki yakni sebesar 32 sampel (47.76%). Dari tabel distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan ketebalan makula didapatkan bahwa pada kelompok jenis kelamin laki-laki didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah sebesar 517.571 μm dan setelah intervensi adalah 383.954 μm , sedangkan pada kelompok jenis kelamin perempuan didapatkan rata-rata ketebalan makula sebelum mendapatkan intervensi adalah 583.249 μm dan setelah intervensi adalah sebesar 462.838 μm . Perubahan ketebalan makula antara *pre* dan *post* pada kelompok jenis kelamin laki-laki adalah 133.617 (25.82%) dan pada kelompok jenis kelamin perempuan sebesar 120.411 (20.64%). Perubahan ketebalan makula antara kelompok laki-laki dan perempuan memiliki perbedaan yang tidak terlalu signifikan dengan laki-laki. Hal demikian selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Varma, (2014) bahwa

perbedaan prevalensi DME berdasarkan jenis kelamin tidak dapat diketahui dengan pasti (Varma dkk., 2014).

6.2 Perubahan Ketebalan Makula Antara *Pre* dan *Post* Injeksi Ranibizumab pada Pasien DME

Dari data yang didapatkan sebelumnya, telah dilakukan analisis menggunakan uji *wilcoxon* untuk mengetahui adanya perubahan ketebalan makula setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME. Berdasarkan Tabel 5. 2. 1 yang telah dipaparkan pada bab sebelumnya, didapatkan *Negative Ranks* atau selish (negatif) ketebalan makula antara *pre* dan *post* intervensi pada data negatif (N) adalah 59, yang artinya 59 mata menunjukkan adanya perubahan (penipisan) ketebalan makula dari *pre* ke *post* intervensi. Menurut American Academy of Ophthalmology, (2024) hal ini disebabkan bahwa injeksi ranibizumab secara efektif mengikat dan menghambat VEGF-A sehingga mencegah pertumbuhan pembuluh darah baru dan mencegah kematian apoptosis sel endotel (AAO, 2024). *Positive Ranks* atau selish (positif) ketebalan makula antar *pre* dan *post* intervensi pada data positif (N) didapatkan sebanyak 8 mata, maknanya terdapat perubahan (penebalan) ketebalan makula dari *pre* ke *post* intervensi, didasari pada kondisi kronis pada DME yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan permanen (Grzybowski dkk., 2021). Respon makula terhadap terapi anti-VEGF berubah seiring berkembangnya keparahan DME. Berdasarkan Penelitian Downey, (2021) peningkatan regulasi beberapa sitokin angiogenik dan inflamasi berkontribusi terhadap gangguan sawar darah-retina dan keseimbangan antara mekanisme angiogenik dan inflamasi

dapat menjadi penyebabnya (Downey dkk., 2021), sehingga pada pemberian intervensi ketiga, terjadi peningkatan ketebalan makula namun pada intervensi pertama dan kedua dapat menurunkan ketebalan makula. Menurut penelitian yang dilakukan Son, (2017) pemberian dosis pada agen anti-VEGF selama tiga bulan dinilai efektif untuk pengobatan DME dan dapat diikuti dengan injeksi sesuai kebutuhan jika diperlukan (Son dkk., 2017).

Hasil pengujian dengan menggunakan uji *wilcoxon* didapatkan *Asymp.Sig. (2-tailed)* atau *p value* bernilai 0.000 yang memiliki makna *p value* kurang dari *alpha* ($p < 0.05$), artinya terdapat perubahan signifikan pada ketebalan makula yang mengalami penipisan setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME. Hal ini memiliki kesamaan dengan penelitian yang dilakukan Stewart, (2017) bahwa pasien dengan DME kronis yang menerima injeksi intravitreal ranibizumab, didapatkan rata-rata volume makula rata-rata mengalami penurunan dari 9,22 menjadi 7,47 mm² (pengurangan volume berlebih 77%) (Stewart, 2017). Penelitian yang dilakukan Imazeki, (2021) juga mengemukakan bahwa setelah tiga bulan dilakukan injeksi intravitreal ranibizumab, terjadi penurunan ketebalan makula yang signifikan dibandingkan dengan sebelum pengobatan (Imazeki dkk., 2021). Berdasarkan penelitian oleh Usui-Ouchi, (2021) didapatkan 65.9% mengalami pengurangan rata-rata ketebalan makula sebesar 253.07 µm, dan 34,1% dengan pengurangan rata-rata sebesar 33.47 µm (Usui-Ouchi dkk., 2021b). Menurut Chung, (2019) Injeksi intravitreal agen anti-VEGF ranibizumab memberikan perbaikan dalam penglihatan dan efektif

untuk memperbaiki ketajaman visual serta ketebalan makula yang diketahui melalui morfologis berbasis OCT. Ranibizumab efektif untuk jenis DME penebalan difus, dan lebih sedikit injeksi yang dibutuhkan. Penebalan retina difus dapat berasal dari peningkatan permeabilitas pembuluh darah karena kerusakan BRB bagian dalam (Chung dkk., 2019). Ranibizumab berikatan dengan VEGFR-1 dan VEGFR-2, mencegah interaksi VEGF-A dengan reseptor ini. VEGF-A adalah target utama saat ini untuk pengobatan penyakit retina. VEGF-A mengikat domain pengikatan ligan ekstraseluler dari dua reseptor tirosin kinase trans-membran: VEGFR-1 dan VEGFR-2. VEGF-A memberikan efek biologisnya setelah berikatan dengan dua reseptor tirosin kinase trans-membran yang terletak pada permukaan sel. VEGFR-2 diekspresikan terutama pada sel endotel vaskular, sedangkan VEGFR-1 juga diekspresikan oleh tipe sel lain, termasuk neutrofil, monosit, makrofag, sel mural, dan sel progenitor endotel (Chatziralli, 2021). VEGFR-1 menginduksi hematopoiesis, tetapi menunjukkan fosforilasi tirosin yang lemah, indikasi bahwa efek VEGF-A pada endotelium vaskular terjadi terutama melalui VEGFR-2. Interaksi antara VEGF dan VEGFR-2 mengarah pada dimerisasi dan aktivasi jalur pensinyalan internal yang mengubah transkripsi gen yang terlibat dalam angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah. Dalam kaskade ini, ketersediaan VEGF-A bertindak sebagai langkah pembatasan laju untuk angiogenesis dan vaskulogenesis (Papadopoulos dkk., 2012). Peningkatan produksi VEGF merupakan faktor yang berperan besar dalam patogenesis DME. Agen anti-VEGF mengobati penyakit yang ditandai dengan angiogenesis, di mana

sitokin angiogenik ini telah terbukti memainkan peran penting dalam pertumbuhan edema, tumor dan metastasis (Krispel, 2013). Sebagai mediator utama angiogenesis, VEGF-A menghasilkan banyak perubahan dalam pembuluh darah retina ketika diregulasi secara patologis, termasuk kerusakan penghalang darah retina, peningkatan kebocoran pembuluh darah, dan akumulasi kelebihan cairan ekstraseluler di makula terkait dengan DME (Evoy & Abel, 2013).

6.3 Kajian Integrasi Islam

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan adanya perubahan ketebalan makula setelah pemberian injeksi ranibizumab pada pasien DME. Allah SWT. telah menganugerahkan nikmat kepada hamba-Nya berupa pendengaran, pengelihatn, dan hati, yang harus dipelihara sebagai wujud rasa syukur kepada-Nya dan salah satu cara mengekspresikan rasa syukur tersebut adalah dengan mengadopsi pola hidup sehat, seperti rutin beraktivitas fisik dan memenuhi kebutuhan nutrisi secara seimbang. Implementasi gaya hidup sehat ini tidak hanya sebagai bentuk bentuk syukur atas anugerah Allah SWT., tetapi juga efektif untuk menjadi tindakan preventif terhadap komplikasi diabetes melitus, salah satunya adalah DME. Allah SWT. berfirman dalam Alquran surah *An-Nahl* ayat 78, yang berisi kandungan tentang berbagai nikmat yang dianugerahkan-Nya kepada umat manusia. Kita diwajibkan untuk mensyukuri karunia yang diberikan-Nya, salah satunya berupa kesehatan oftalmologis dan pengelihatn yang berfungsi dengan baik sebagai upaya menuju kehidupan yang sehat. Kesehatan oftalmologis dan pengelihatn yang berfungsi

dengan baik memiliki banyak manfaat esensial bagi seorang Muslim yang taat, baik dalam aspek ibadah maupun kehidupan sehari-hari. Pengelihatannya yang optimal mempermudah seorang Muslim dalam membaca Al-Qur'an, baik dalam bentuk fisik maupun digital, serta menjalankan shalat dengan benar melalui pemahaman terhadap gerakan dan bacaan. Selain itu, mata yang sehat mendukung proses pembelajaran dan pengajaran, termasuk dalam menghafal Al-Qur'an dengan melihat teks secara langsung. Dalam konteks pekerjaan dan tugas rumah, pengelihatannya yang baik meningkatkan produktivitas dan keamanan, menghindarkan dari kecelakaan. Kesehatan mata yang terjaga juga berkontribusi pada kesehatan umum dan kualitas hidup yang lebih baik, mengurangi rasa tidak nyaman seperti sakit kepala dan kelelahan mata. Lebih jauh, pengelihatannya yang baik memfasilitasi interaksi sosial yang efektif, memungkinkan seorang Muslim untuk beramal, berdakwah, dan menjaga lingkungan dengan lebih baik. Pengelihatannya yang baik juga dapat memperkuat refleksi spiritual, mensyukuri nikmat-Nya melalui kekaguman terhadap keindahan ciptaan-Nya, dan kontemplasi terhadap tanda-tanda kebesaran-Nya.

وَاللَّهُ أَخْرَجَكُمْ مِنْ بُطُونِ أُمَّهَاتِكُمْ لَا تَعْلَمُونَ شَيْئًا وَجَعَلَ لَكُمُ السَّمْعَ
وَالْأَبْصَارَ وَالْأَفْئِدَةَ ۖ لَعَلَّكُمْ تَشْكُرُونَ

Artinya: “Dan Allah mengeluarkan kamu dari perut ibumu dalam keadaan tidak mengetahui sesuatupun, dan Dia memberi kamu pendengaran, pengelihatannya dan hati, agar kamu bersyukur.”

Tafsir Quraish Shihab menyatakan bahwa Allah SWT. mengeluarkan diri manusia dari dalam perut ibu dalam keadaan tidak mengenal sedikit pun apa yang ada di sekelilingnya. Allah SWT. memberi manusia pendengaran, pengelihatn dan mata hati sebagai bekal mencari ilmu pengetahuan, agar senantiasa beriman kepada-Nya atas dasar keyakinan dan bersyukur atas segala karunia-Nya. Ilmu kedokteran modern membuktikan bahwa indera pendengaran mulai tumbuh pada diri seorang bayi pada usia relatif dini, pada pekan-pekan pertama. Sedangkan indera pengelihatn mulai dimiliki bayi pada bulan ketiga dan menjadi sempurna menginjak bulan keenam. Kemampuan mata hati yang berfungsi membedakan yang baik dan buruk datang sesudah itu. Urutan penyebutan beberapa indera pada ayat di atas mencerminkan tahap perkembangan fungsi indera tersebut. Tafsir Jalalayn dari segi bahasa mengemukakan Allah SWT. mengeluarkan kalian dari perut ibu kalian dalam keadaan tidak mengetahui sesuatu pun) jumlah kalimat *laa ta'lamuuna syaian* berkedudukan menjadi hal atau kalimat keterangan (dan Dia memberi kalian pendengaran) lafal *as-sam'u* bermakna jamak sekali pun lafalnya mufrad (pengelihatn dan hati) kalbu (agar kalian bersyukur) kepada-Nya atas hal-hal tersebut, oleh karenanya kalian beriman kepada-Nya.

Hasil penelitian ini juga menegaskan urgensi dalam menjaga kadar glukosa darah guna mencegah komplikasi oftalmologis yang berpotensi menyebabkan mengakibatkan ancaman bagi pengelihatn yang tidak dapat ditangani. Metode efektif untuk mengendalikan kadar glukosa darah, salah satunya adalah melalui pengaturan porsi makanan secara cermat.

Pengaturan porsi makanan yang cermat harus diikuti dengan pemilihan makanan yang halal dan sehat yang merupakan kewajiban bagi setiap individu muslim, tanpa memandang usia, terutama pada anak-anak, di mana pemenuhan gizi sejak dalam kandungan hingga masa pertumbuhan sangat mempengaruhi perkembangan fisik dan intelegensia. Alquran Alkarim melarang konsumsi makanan yang berbahaya bagi tubuh, menunjukkan perhatian Islam terhadap kesehatan umatnya. Islam menganjurkan pola makan yang baik, seimbang, dan tidak berlebihan, karena segala bentuk berlebihan tidak baik, terutama dalam konteks kesehatan yang dapat memicu berbagai penyakit. Gaya hidup yang buruk dan kebiasaan makan berlebihan merupakan faktor risiko utama terjadinya diabetes melitus, akibat akumulasi lemak dan tingginya kadar gula darah yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. Menerapkan pola makan yang cukup dan tidak berlebihan adalah salah satu bentuk rasa syukur atas nikmat yang telah dianugerahkan oleh Allah SWT. Rasulullah SAW. bersabda:

وعن المِقْدَامِ بْنِ مَعْدِي كَرِبٍ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ أَنَّ النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ: مَا

مَلَأَ آدَمِيٌّ وَعَاءً شَرًّا مِنْ بَطْنِهِ، بِحَسْبِ ابْنِ آدَمَ أَكْلَاتُ يُقَمِّنَ صُلْبَهُ، فَإِنْ

كَانَ لَا مَحَالَةَ، فَتُلُثْ لَطْعَامَهُ، وَتُلُثْ لَشْرَابِهِ، وَتُلُثْ لِنَفْسِهِ

Artinya: “Dari Miqdam bin Ma’di Yakrib Radhiyallahu anhu bahwa Nabi bersabda, “Tidaklah seorang anak Adam mengisi sebuah bejana yang lebih buruk daripada perut, cukuplah bagi anak Adam itu beberapa suap makanan untuk menegakkan tulang punggungnya, dan jika mesti dilakukan

maka hendaklah dia mengambil sepertiga untuk makanannya dan sepertiga untuk minumannya serta sepertiga untuk nafasnya”.”

Rasulullah SAW. memberikan panduan mengenai tindakan preventif untuk menjaga kesehatan dengan mengurangi asupan makanan dalam hadis diatas. Beliau mengajarkan agar makan secukupnya, hanya untuk mempertahankan kekuatan fisik dan mental dalam menjalankan kewajiban sehari-hari. Seseorang hendaknya membagi menjadi sepertiga untuk makanan, sepertiga untuk minuman, dan sepertiga untuk bernapas. Hal demikian beriringan dengan banyaknya penyakit yang timbul akibat pola makan yang buruk, salah satunya adalah diabetes melitus, yang dipicu oleh tingginya kadar glukosa dalam tubuh, seringkali disebabkan oleh konsumsi makanan yang tidak teratur dan berlebihan. Rasulullah SAW. bersabda dalam hadisnya yang lain:

عن عبد الله بن عمرو بن العاص رضي الله عنهما مرفوعا "كُلُوا وَاشْرَبُوا
وَتَصَدَّقُوا، وَالْبَسُوا، غَيْرَ مَحِيلَةٍ، وَلَا سَرْفٍ"

Artinya: “Dari Abdullah bin 'Amru bin 'Āṣ -raḍiyallāhu 'anhumā- secara marfū', “Makanlah, minumlah, berpakaianlah, dan bersedekahlah tanpa sombong dan tidak berlebih-lebihan!”.”

Rasulullah SAW. menganjurkan umatnya untuk menjauhi sifat berlebihan dalam aspek-aspek mendasar kehidupan, seperti konsumsi makanan, minuman, dan berpakaian dari hadis tersebut. Beliau menekankan bahwa Allah SWT. tidak menyukai perilaku yang berlebihan. Individu yang berprofesi dalam bidang kesehatan dan sebagai seorang yang beriman,

sudah semestinya senantiasa mengatur dengan cermat segala yang dikonsumsi. Pemilihan makanan dan minuman harus memenuhi standar halal dan menghindarkan diri dari konsumsi makanan yang berlebihan, mengingat dampak negatif yang dapat muncul, salah satunya adalah penyakit diabetes melitus.

Seseorang yang menderita DME dianjurkan oleh syariat untuk melakukan pengobatan apabila sakit. Berdasarkan riwayat Abu Darda' RA. ia berkata:

قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ : إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالِدَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوُوا وَلَا تَدَاوُوا بِحَرَامٍ.

Artinya: “Rasulullah Shalallahu ‘Alaihi wa sallam bersabda: “Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit beserta obatnya, dan Dia telah menetapkan bagi setiap penyakit obatnya, maka janganlah berobat dengan perkara yang haram”.” (H.R. Abu Dawud No. 3372)

Usamah bin Syarik RA. berkata bahwa seorang Arab badui pernah bertanya:

يَا رَسُولَ اللَّهِ! أَلَا نَتَدَاوَى؟ قَالَ: نَعَمْ، يَا عِبَادَ اللَّهِ تَدَاوُوا! فَإِنَّ اللَّهَ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً أَوْ قَالَ دَوَاءً إِلَّا دَاءً وَاحِدًا. قَالُوا: يَا رَسُولَ اللَّهِ وَمَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

Artinya: “Wahai Rasulullah, bolehkah kita berobat?” Rasulullah Shalallahu ‘Alaihi wa sallam bersabda: “Berobatlah, karena Allah telah menetapkan obat bagi setiap penyakit yang diturunkan-Nya, kecuali satu

penyakit!” Para sahabat bertanya: “Penyakit apa itu wahai Rasulullah?” Beliau menjawab: “Pikun”.” (H.R. At-Tirmidzi IV/383 No. 1961 dan berkata: “Hadis ini hasan shahih.” Dan diriwayatkan juga dalam Shahih Al-Jami’ No. 2930)

Jumhur ulama dari mazhab Hanafiyah dan Malikiyah berpandangan bahwa mencari pengobatan adalah hal yang dimubahkan (boleh). Sebagian ulama di sisi lain dari madzhab Syafi'iyah, seperti Al-Qadhi, Ibnu Aqil, dan Ibnul Jauzi, bersama dengan ulama dari madzhab Hambali, berpendapat bahwa mencari pengobatan adalah hal yang dianjurkan (*mustahab*). Mayoritas ulama secara umum sepakat bahwa mencari pengobatan tidaklah diwajibkan, kecuali dalam situasi yang memerlukan tindakan medis yang mendesak. Seseorang harus senantiasa bertawakal dan mempercayakan diri kepada Allah serta memohon perlindungan-Nya ketika sedang sakit, karena pintu-pintu langit selalu terbuka ketika doa mengetuknya.

6.4 Conflict of Interest

Tidak terdapat *conflict of interest* yang terjadi dalam penyusunan skripsi ini.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.2 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan adanya penipisan ketebalan makula setelah pemberian injeksi intravitreal ranibizumab pada pasien DME yang ditunjukkan dari pengujian statistik dengan hasil *p value* bernilai 0.000 sehingga pemberian injeksi intravitreal ranibizumab dapat disimpulkan berpengaruh terhadap perubahan ketebalan makula pasien DME.

7.3 Saran

5.2.1 Saran bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi manfaat untuk peneliti di masa mendatang yang akan melakukan penelitian dengan metode yang lebih kompleks. Peneliti selanjutnya dapat melanjutkan *research* mengenai pengaruh injeksi ranibizumab terhadap perbaikan tajam pengelihatian bagi pasien DME, melakukan pengelompokan berdasarkan durasi terdeteksi dan tingkat keparahan diabetes melitus maupun DME, serta tingkat konsumsi obat diabetes melitus secara rutin (terkontrol atau tidak terkontrol). Penelitian mengenai epidemiologi dan prevalensi juga diperlukan sebagai bentuk *update* keilmuan dan bentuk preventif terhadap DME. Studi prospektif yang dilakukan pada jangka panjang lebih lanjut

dengan ukuran sampel yang besar juga diperlukan untuk meningkatkan akurasi dalam penelitian ini.

5.2.2 Saran bagi Masyarakat

Setelah didapatkan hasil penelitian, diharapkan kepada masyarakat untuk bisa mulai menyadari betapa pentingnya mengenali tanda edema makula terutama jika keluarga memiliki riwayat diabetes sebelum terjadi keparahan dan komplikasi lebih lanjut. Masyarakat diharapkan melakukan pengecekan kesehatan (*general medical check up*) secara rutin dan segera melakukan tindakan serta pemeriksaan lanjutan ketika ditemukan hasil yang merupakan keabnormalan. Modifikasi gaya hidup dengan berolahraga dan menerapkan ajaran makan sesuai panduan dari Rasulullah SAW. juga perlu dilakukan sebagai bentuk preventif. Masyarakat yang telah terdiagnosis diabetes melitus dianjurkan melakukan pemeriksaan OCT untuk mengevaluasi komplikasi yang berkaitan dengan oftalmologi.

DAFTAR PUSTAKA

- AAO. (2024, Maret). *Ranibizumab*. American Academy of Ophthalmology. https://eyewiki.aao.org/Ranibizumab#Mechanism_of_Action
- Agarwal, D., Gelman, R., Prospero Ponce, C., Stevenson, W., & Christoforidis, J. B. (2015). The vitreomacular interface in diabetic retinopathy. Dalam *Journal of Ophthalmology* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/392983>
- American Diabetes Association. (2022). *STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2022*. www.copyright.com
- Awuchi, C. G. (2021). Medicinal Plants, Bioactive Compounds, and Dietary Therapies for Treating Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Intech*, 13. <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>
- Bhagat, N., Grigorian, R. A., Tutela, A., & Zarbin, M. A. (2009). Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*, 54(1), 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
- Browning, D. J., Stewart, M. W., & Lee, C. (2018). Diabetic macular edema: Evidence-based management. Dalam *Indian Journal of Ophthalmology* (Vol. 66, Nomor 12, hlm. 1736–1750). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1240_18
- Carty, D. (2018). *CLINICAL GUIDELINE Diabetes Mellitus, Diagnosis*.
- Chatziralli, I. (2021). Ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(8), 991–997. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1928629>
- Chia, C. W., Egan, J. M., & Ferrucci, L. (2018). Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circulation Research*, 123(7), 886–904. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312806>
- Chung, Y. R., Kim, Y. H., Ha, S. J., Byeon, H. E., Cho, C. H., Kim, J. H., & Lee, K. (2019). Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography. *Journal of Diabetes Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8164250>
- Das, A., McGuire, P. G., & Rangasamy, S. (2015). Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Dalam *Ophthalmology* (Vol. 122, Nomor 7, hlm. 1375–1394). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.024>

- Dervenis, N., Mikropoulou, A. M., Tranos, P., & Dervenis, P. (2017). Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. Dalam *Advances in Therapy* (Vol. 34, Nomor 6, hlm. 1270–1282). Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0548-1>
- Downey, L., Acharya, N., Devonport, H., Gale, R., Habib, M., Manjunath, V., Mukherjee, R., & Severn, P. (2021). Treatment choices for diabetic macular oedema: a guideline for when to consider an intravitreal corticosteroid, including adaptations for the COVID-19 era. *BMJ Open Ophthalmology*, 6(1), e000696. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000696>
- Dugel, P. U., Singh, N., Francom, S., Cantrell, R. A., Grzeschik, S. M., & Fung, A. E. (2018). The Systemic Safety of Ranibizumab in Patients 85 Years and Older with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Retina*, 2(7), 667–675. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.01.010>
- Duphare C, Desai K, & Gupta P. (2022, Mei 2). *Diabetic Macular Edema*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Evoy, K. E., & Abel, S. R. (2013). El primer inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular que se aprueba para el tratamiento de edema macular diabético. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(6), 811–818. <https://doi.org/10.1345/aph.1S013>
- Falavarjani, K. G., & Nguyen, Q. D. (2013a). Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. Dalam *Eye (Basingstoke)* (Vol. 27, Nomor 7, hlm. 787–794). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.107>
- Falavarjani, K. G., & Nguyen, Q. D. (2013b). Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. Dalam *Eye (Basingstoke)* (Vol. 27, Nomor 7, hlm. 787–794). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.107>
- FDA. (2018). *LUCENTIS (ranibizumab injection) Intravitreal Injection*. www.fda.gov/medwatch.
- Fintak, D. R., Shah, G. K., Blinder, K. J., Regillo, C. D., Pollack, J., Heier, J. S., Hollands, H., & Sharma, S. (2008). INCIDENCE OF ENDOPHTHALMITIS RELATED TO INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB. Dalam *RETINA* (Vol. 28).
- Firdous, S. M., Dhang, P., Koley, A., & Khan, H. (2021). Diabetic retinopathy: Pathogenesis and therapeutic management. *Diabetes and Diabetic Complications: Current Status and Future Prospective*, July, 123–140.

- Grzybowski, A., Markeviciute, A., & Zemaitiene, R. (2021). Treatment of Macular Edema in Vascular Retinal Diseases: A 2021 Update. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5300. <https://doi.org/10.3390/jcm10225300>
- Hertapanndika I.N., Sutyanawan I.W.E., & Putrawati A.A.M. (2020). *PROFIL RETINOPATI DIABETIK DI DIVISI VITREO–RETINA RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR 1 JANUARI–30 JUNI 2015*. <https://doi.org/https://doi.org/10.24843.MU.2020.V9.i3.P07>.
- Higginbotham, J. (2020). *OCT and Medical Retina*.
- Holz, F. G., Bandello, F., Gillies, M., Mitchell, P., Osborne, A., Sheidow, T., Souied, E., Figueroa, M. S., Brand, C., Koh, A., Schmidt-Erfurth, U., Sharma, N., & Winyard, S. (2013). Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *British Journal of Ophthalmology*, 97(9), 1161–1167. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303232>
- Hsu, J. Y., & Wakelee, H. A. (2009). *Monoclonal Antibodies Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Current Status and Future Challenges in Cancer Therapy*.
- Hut-Mossel Lianne. (2015). *Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie*. <https://www.researchgate.net/publication/282076667>
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019*. www.diabetesatlas.org
- International Diabetes Federation. (2020). *What is diabetes*. <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
- Joachim, S. C., Renner, M., Reinhard, J., Theiss, C., May, C., Lohmann, S., Reinehr, S., Stute, G., Faissner, A., Marcus, K., & Dick, H. B. (2017). Protective effects on the retina after ranibizumab treatment in an ischemia model. *PLoS ONE*, 12(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182407>
- Joseph, N. (2021). *Retinopati Diabetik*. [hellosehat.com. https://hellosehat.com/diabetes/komplikasi-diabetes/retinopati-diabetik/](https://hellosehat.com/diabetes/komplikasi-diabetes/retinopati-diabetik/)
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Laporan Riset Kesehatan Dasar 2018 (Provinsi)*.
- Kim, E. J., Lin, W. v., Rodriguez, S. M., Chen, A., Loya, A., & Weng, C. Y. (2019). Treatment of Diabetic Macular Edema. Dalam *Current Diabetes Reports* (Vol. 19, Nomor 9). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1188-4>


- Kim, L. A., & D'Amore, P. A. (2012). A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis. *American Journal of Pathology*, 181(2), 376–379. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.06.006>
- Komariah, K., & Rahayu, S. (2020). HUBUNGAN USIA, JENIS KELAMIN DAN INDEKS MASSA TUBUH DENGAN KADAR GULA DARAH PUASA PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI KLINIK PRATAMA RAWAT JALAN PROKLAMASI, DEPOK, JAWA BARAT. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 41–50. <https://doi.org/10.34035/jk.v11i1.412>
- Krispel, C. (2013). Ranibizumab in diabetic macular edema. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 310. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.310>
- Kuroiwa, D. A. K., Malerbi, F. K., & Regatieri, C. V. S. (2021). New Insights in Resistant Diabetic Macular Edema. Dalam *Ophthalmologica* (Vol. 244, Nomor 6, hlm. 485–494). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000516614>
- Lazzara, F. (2022). Diabetic retinopathy: new pharmacological targets. *Pharmadvances*, *online first*. <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.2022.27>
- Lende, M., & Rijhsinghani, A. (2020). Gestational diabetes: Overview with emphasis on medical management. Dalam *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Nomor 24, hlm. 1–12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>
- Leo A. Kim, M. P. S. Y. (Sunny) L. M. P. K. T. M. (AIIMS), F. (Glasgow), J. I. L. M. P. A. K. M. (2023). *Ranibizumab*.
- Li, Q., Li, S., He, Z., Guan, H., Chen, R., Xu, Y., Wang, T., Qi, S., Mei, J., & Wang, W. (2020). Deepretina: Layer segmentation of retina in OCT images using deep learning. *Translational Vision Science and Technology*, 9(2), 1–17. <https://doi.org/10.1167/TVST.9.2.61>
- Lin, R. C., & Rosenfeld, P. J. (2007). *Antiangiogenic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration*.
- Lu Xu, Tong Lu, Lisa Tuomi, Nelson Jumbe, Jianfeng Lu, Steve Eppler, Peter Kuebler, Lisa A. Damico-Beyer, & Amita Joshi. (2013). Pharmacokinetics of Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Population Approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(3), 1616. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10260>
- Mack, L. R., & Tomich, P. G. (2017). Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. Dalam *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 44, Nomor 2, hlm. 207–217). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.002>
- Makoto Imazeki, Hidetaka Noma, Kanako Yasuda, Ryosuke Motohashi, Hiroshi Goto, & Masahiko Shimura. (2021). Anti-VEGF Therapy Reduces


- Inflammation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Research*, 64(1), 43–49. <https://doi.org/10.1159/000508953>
- Marianne Belleza. (2020). *dm nurseslabs*. Nurselabs. <https://nurseslabs.com/diabetes-mellitus>
- Modarres, M., Naseripour, M., Falavarjani, G., Nikeghbali, A., Hashemi, M., & Mehdi Parvaresh, M. (2009). *INTRAVITREAL INJECTION OF 2.5 MG VERSUS 1.25 MG BEVACIZUMAB (AVASTIN) FOR TREATMENT OF CNV ASSOCIATED WITH AMD*.
- Ndubuisi Okonkwo, O., Akanbi, T., & Thelma Agweye, C. (2022). Current Management of Diabetic Macular Edema. Dalam *Diabetic Eye Disease - From Therapeutic Pipeline to the Real World*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100157>
- Nguyen, Q. D., Brown, D. M., Marcus, D. M., Boyer, D. S., Patel, S., Feiner, L., Gibson, A., Sy, J., Rundle, A. C., Hopkins, J. J., Rubio, R. G., & Ehrlich, J. S. (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119(4), 789–801. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>
- NHS. (2020). *Eye injections Intravitreal Injections Lucentis (Ranibizumab) or Eylea (Aflibercept)*. <https://www.accessible.co.uk/organisations/west-suffolk-nhs-foundation-trust>
- Papadopoulos, N., Martin, J., Ruan, Q., Rafique, A., Rosconi, M. P., Shi, E., Pyles, E. A., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., & Wiegand, S. J. (2012). Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 15(2), 171–185. <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6>
- Singh, P., jain, P., shukla, S., & pandey, R. (2016). Phytotherapeutic review on diabetes. *Spatula DD - Peer Reviewed Journal on Complementary Medicine and Drug Discovery*, 6(2), 1. <https://doi.org/10.5455/spatula.20160414081621>
- Son, B. K., Kwak, H. W., Kim, E. S., & Yu, S.-Y. (2017). Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean Journal of Ophthalmology*, 31(3), 209. <https://doi.org/10.3341/kjo.2015.0158>
- Stephanie, R., Blick, K. A., Keating, G. M., & Wagstaff, A. J. (2007). ADIS DRUG PROFILE. Dalam *Drugs* (Vol. 67, Nomor 8).
- Stewart, M. W. (2017). A Review of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Retinopathy. Dalam *Ophthalmology and Therapy* (Vol. 6, Nomor 1, hlm. 33–47). Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s40123-017-0083-9>
- Storey, P. P., Tauqeer, Z., Yonekawa, Y., Todorich, B., Wolfe, J. D., Shah, S. P., Shah, A. R., Koto, T., Abbey, A. M., Morizane, Y., Sharma, P., Wood, E. H.,

- Morizane-Hosokawa, M., Pendri, P., Pancholy, M., Harkey, S., Jeng-Miller, K. W., Obeid, A., Borkar, D. S., ... Garg, S. (2019). The Impact of Prefilled Syringes on Endophthalmitis Following Intravitreal Injection of Ranibizumab. *American Journal of Ophthalmology*, *199*, 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.11.023>
- Tan, Y., Fukutomi, A., Sun, M. T., Durkin, S., Gilhotra, J., & Chan, W. O. (2021). Anti-VEGF crunch syndrome in proliferative diabetic retinopathy: A review. *Survey of Ophthalmology*, *66*(6), 926–932. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.03.001>
- Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018). Atlas of Inherited Retinal Diseases. Dalam *Advances in Experimental Medicine and Biology*. <http://www.springer.com/series/5584>
- Usui-Ouchi, A., Tamaki, A., Sakanishi, Y., Tamaki, K., Mashimo, K., Sakuma, T., & Ebihara, N. (2021a). Factors affecting a short-term response to anti-vegf therapy in diabetic macular edema. *Life*, *11*(2), 1–9. <https://doi.org/10.3390/life11020083>
- Usui-Ouchi, A., Tamaki, A., Sakanishi, Y., Tamaki, K., Mashimo, K., Sakuma, T., & Ebihara, N. (2021b). Factors Affecting a Short-Term Response to Anti-VEGF Therapy in Diabetic Macular Edema. *Life*, *11*(2), 83. <https://doi.org/10.3390/life11020083>
- Varma, R., Bressler, N. M., Doan, Q. V., Gleeson, M., Danese, M., Bower, J. K., Selvin, E., Dolan, C., Fine, J., Colman, S., & Turpcu, A. (2014). Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmology*, *132*(11), 1334. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2854>
- WHO. (2021). *Diabetes*. [tps://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes)
- World Health Organization. (2019a). *Classification of Diabetes Mellitus*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization. (2019b). *Global report on diabetes*.
- Xu, L., Lu, T., Tuomi, L., Jumbe, N., Lu, J., Eppler, S., Kuebler, P., Damico-Beyer, L. A., & Joshi, A. (2013). Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: A population approach. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *54*(3), 1616–1624. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10260>
- Zhang, X., Zeng, H., Bao, S., Wang, N., & Gillies, M. C. (2014). Diabetic macular edema: New concepts in patho-physiology and treatment. Dalam *Cell and Bioscience* (Vol. 4, Nomor 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-4-27>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Izin Etik

**Komisi Etik Penelitian Kesehatan**
Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang
Health Research Ethics Commission
General Hospital Dr. Saiful Anwar Malang
Accredited Snars Edition 1
☆☆☆☆☆☆
18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang 65111. Telp. 0341-362101, Fax. 0341-369384.



KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL
Nomor : 400/059/K.3/302 /2021

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Commission of General Hospital Dr. Saiful Anwar Malang, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Identifikasi Segmentasi Hasil Optical Coherence Tomography (OCT) Untuk Diskrimasi Keparahan Pada Pasien Retinopati Diabetik Periode 2019-2021"


Peneliti Utama : Dr. dr. Nadia Artha Dewi, Sp.M(K)
Principal Investigator

Peneliti Anggota : dr. Zulvikar Syambani Ulhaq, M.Biomed, Ph.D
Member Of Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang / Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang
Name of the Institution Faculty Of Medicine Brawijaya University Malang / General Hospital Dr. Saiful Anwar Malang

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above-mentioned protocol.

Malang, 1 April 2021
Ketua
Chairman


dr. Hidayat Sujuti, Sp.M, Ph.D

***Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan**
**** Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik penelitian masih belum selesai dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Penelitian tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data

Uji Kolmogorov-Smirnov

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Pre	.144	67	.001	.890	67	.000
Post	.250	67	.000	.724	67	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Wilcoxon

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Post - Pre	Negative Ranks	59 ^a	35.93	2120.00
	Positive Ranks	8 ^b	19.75	158.00
	Ties	0 ^c		
	Total	67		

a. Post < Pre

b. Post > Pre

c. Post = Pre

Test Statistics^a

Post - Pre	
Z	-6.128 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Lampiran 3. Data Penelitian

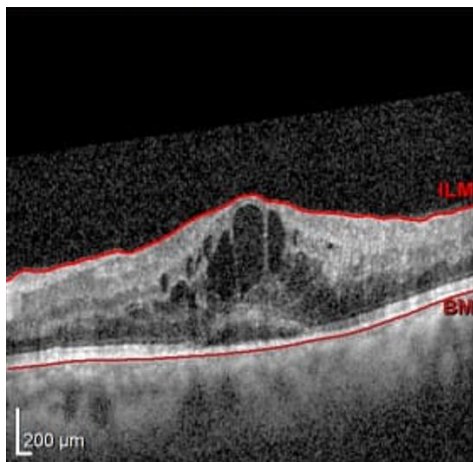
No.	Pre	Post
1	337.553	331.632
2	311.848	313.655
3	1,016.171	1042.5
4	602.992	465.429
5	631.561	277.677
6	434.414	338.336
7	321.093	310.640
8	559.384	427.087
9	495.049	391.867
10	283.794	298.613

11	648.837	792.870
12	655.840	324.432
13	454.653	396.194
14	401.139	370.556
15	984.143	425.549
16	632.560	357.964
17	406.811	403.321
18	649.308	378.276
19	387.387	354.897
20	810.925	397.469
21	342.111	347.789
22	506.892	503.521
23	472.106	469.111
24	503.044	212.955
25	341.230	270.211
26	401.878	394.987
27	493.696	455.687
28	295.258	285.011
29	996.429	878.745
30	472.507	308.776
31	615.104	370.488
32	630.495	358.719
33	342.553	326.637
34	316.848	308.649
35	1,021.171	1041.495
36	607.997	460.424
37	636.566	272.672
38	439.419	333.331
39	326.098	305.635
40	564.389	422.082
41	500.014	386.862
42	288.799	293.608
43	653.842	783.865
44	660.845	319.427
45	459.658	391.189
46	406.144	365.551
47	989.148	420.544
48	637.565	352.959
49	411.816	398.316
50	654.313	373.271
51	392.392	349.892
52	815.930	392.464
53	347.116	342.784
54	511.897	498.516
55	477.111	464.106

56	508.049	207.949
57	346.235	265.206
58	406.883	389.982
59	498.701	450.682
60	300.263	280.006
61	1,001.434	873.739
62	477.512	303.771
63	620.109	365.483
64	635.500	353.714
65	997.429	872.739
66	896.429	773.739
67	532.560	252.959

Lampiran 4. Gambar Pemeriksaan OCT

Pre Intervensi



Post Intervensi

