

**HUBUNGAN ANTARA KADAR UREUM TERHADAP
PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN RETINA PENDERITA
RETINOPATI DIABETIK DI RSUD DR SAIFUL ANWAR
MALANG**

SKRIPSI

Oleh:

RAFLI DHAFI ADITYA

NIM. 200701110023



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

2024

**HUBUNGAN ANTARA KADAR UREUM TERHADAP
PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN RETINA PENDERITA
RETINOPATI DIABETIK DI RSUD DR SAIFUL ANWAR
MALANG**

SKRIPSI

Oleh:

RAFLI DHAFI ADITYA

NIM. 200701110023

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

**HUBUNGAN ANTARA KADAR UREUM TERHADAP
PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN RETINA PENDERITA
RETINOPATI DIABETIK DI RSUD DR SAIFUL ANWAR
MALANG**

SKRIPSI

Oleh:

RAFLI DHAFI ADITYA
NIM. 200701110023

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
12 Desember 2023

Pembimbing I

dr. Zulvikar Syambani Ulhaq,
M. Biomed, Ph.D
NIP. 198808182022021001

Pembimbing II

dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. Pd
NIP. 19860720218011002

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter



Tias Pramesti Oriana, M.Biomed.
NIP. 19810518201101201

**HUBUNGAN ANTARA KADAR UREUM TERHADAP
PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN RETINA PENDERITA
RETINOPATI DIABETIK DI RSUD DR SAIFUL ANWAR
MALANG**



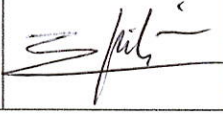
SKRIPSI

Oleh:

RAFLI DHAFI ADITYA

NIM. 200701110023

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)
Tanggal : 12 Desember 2023

Penguji Utama	<u>dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp. M</u> NIPPPK. 198307022023211014	
Ketua Penguji	<u>dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. Pd</u> NIP. 19860720218011002	
Skretaris Penguji	<u>dr. Zulvikar Syambani Ulhaq, M.</u> <u>Biomed, Ph.D</u> NIP. 19860720218011002	
Penguji Integerasi	<u>Nur Toifah, M. Pd</u> NIDT. 19810915201802012216	

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Fias Prameshi, Ciriya, M.Biomed.
NIP. 198105182011012011

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rafli Dhafa Aditya
NIM : 200701110023
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

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

Batu, 12 Juni 2024
Yang membuat pernyataan



Rafli Dhafa Aditya
200701110023

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum. 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.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terima kasih seiring do'a kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H.M. Zainuddin MA., selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku, dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed., selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. dr. Zulvikar Syambani Ulhaq, M. Biomed, Ph. D dan dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD. selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga
5. dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp. M dan Ibu Nur Thoifah, M. Pd. Selaku dosen penguji utama dan penguji integrasi skripsi saya yang telah memberi banyak masukan yang berharga.

6. Semua civitas akademik Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
7. Papa, mama dan keluarga yang selalu mengirimkan doa dan memberikan dukungan sehingga penelitian skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
8. Aridin Gustaf, Dzakky Aviciena Nur Faridwazdi, M. Fauzan Alfarizy, M. A'raaf Sirojan Kusuma, Maharani Oryza Sativa, Ratu Belqys Rosadeila Putri, Syifaus Shodry, dan Sarah Herawangsa selaku *partner* dalam penelitian skripsi ini yang telah melewati suka dan duka bersama.
9. Seluruh teman-teman Angkatan 2020 selalu mendukung saya sehingga dapat menyelesaikan penelitian skripsi ini.

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 Warrahmatullahi Wabarakatuh

Daftar Isi

LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Diabetes Melitus.....	7
2.2 Retinopathy Diabetic.....	12
2.3 Ureum.....	19
2.4 Retina	22
2.5 <i>Optical Coherence Tomography</i>	25
2.6 Kerangka Teori.....	27
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	28
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	28
3.2 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1 Desain Penelitian.....	30
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	30
4.3 Populasi dan Sampel	31
4.4 Variabel Penelitian	31
4.5 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	31
4.6 Definisi Operasional.....	32
4.8 Alat dan Bahan.....	33
4.9 Prosedur Penelitian.....	33
4.10 Alur Penelitian	34
4.11 Analisis Data	34

4.12	Izin Etik.....	35
BAB V	HASIL PENELITIAN	36
5.1	Analisis Univariat.....	36
5.2	Analisis Bivariat.....	37
BAB VI	PEMBAHASAN.....	42
6.1	Karakteristik Demografi Sampel.....	42
6.2	Hubungan Ureum Dengan Ketebalan Retina Pasien Retinopati Diabetik	46
6.3	Hubungan Ureum Dengan Ketebalan Retina Pasien Proliferative Diabetic Retinopathy	48
6.4	Hubungan Ureum Dengan Ketebaln Retina Pasien Non Proliferative Diabetic Retinopathy	49
6.5	Analisis Perbedaan Kadar Ureum Pasien Proliverative Diabetic Retinopathy Dan Non Proliferative Diabetic Retinopathy	50
6.6	Kajian Integrasi Islam	51
6.7	Keterbatasan Penelitian	54
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	55
7.1	Kesimpulan	55
7.2	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA		57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi RD.....	15
Gambar 2. 2 Metabolisme ureum.....	20
Gambar 2. 3 Lapisan Retina.....	23
Gambar 2. 4 Lapisan retina melalui pencitraan OCT	26

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1	Definisi Operasional	32
Tabel 5.2.2. 1	Hasil Analisis hubungan ureum dengan PDR.....	39
Tabel 5.2.3. 1	Hasil analisis hubungan ureum dengan NPDR.....	40
Tabel 5.2.4. 1	Hasil analisis perbedaan kadar ureum pada NPDR dan PDR	40

DAFTAR SINGKATAN

AGEs	: <i>Advance glycation end products</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
BRB	: <i>Blood retinal barrier</i>
CD4 +	: <i>Differentiation Cluster 4</i>
CD8+	: <i>Differentiation Cluster 8</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DME	: <i>Diabetic macular edema</i>
ELM	: <i>External Limiting membrane</i>
FIGO	: <i>International federation of gynaecology and obstetrics</i>
GCL	: <i>Ganglion Cell layer</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GSH	: <i>Glutathione intrasel</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin terglikasi</i>
HE	: <i>Hard Exudates</i>
IDDM	: <i>Insulin dependent diabetes melitus</i>
ILM	: <i>Internal limiting membrane</i>
INL	: <i>Inner Nuclear layer</i>
IPL	: <i>Inner Plexiform layer</i>
IRMAAs	: <i>Intra Retinal Mikrovaskular Abnormalities</i>
NAD	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NFL	: <i>Nerve Fiber layer</i>
NPDR	: <i>Non Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
NVD	: <i>Neovascularization of the disk</i>
NVE	: <i>Neovascularization elsewhere</i>
OCT	: <i>Optical coherence tomography</i>
ONL	: <i>Outer Nuclear Layer</i>
OPL	: <i>Outer Plexiform layer</i>
PDR	: <i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
PRL	: <i>Photoreseptor layer</i>
RD	: <i>Retinopati diabetic</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RPE	: <i>Retinal pigment epithelium</i>
SD-OCT	: <i>Spectral domain OCT</i>
SPSS	: <i>Statistical program for social science</i>
TD-OCT	: <i>Time domain OCT</i>
TNF α	: <i>Tumor necrosis factor α</i>
UDP-GlcNAc	: <i>Difosfat urasil-N-asetilglukoksamin</i>
WHO	: <i>world health organization</i>

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR UREUM TERHADAP PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN RETINA PENDERITA RETINOPATI DIABETIK DI RSUD DR SAIFUL ANWAR MALANG

Aditya, Rafli Dhafa. 2024. Hubungan Kadar Ureum Terhadap Perubahan Ketebalan Lapisan Retina Penderita Retinopati Diabetik Di RSUD Dr Saiful Anwar Malang. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) dr. Zulvikar Syambani Ulhaq, M. Biomed, Ph. D, (II) dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD.

Retinopati diabeti (RD) merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus (DM) yang menyebabkan terjadinya kerusakan pada retina penderita dan menjadi salah satu penyakit yang menyebabkan kebutaan pada individu yang terdampak. Salah satu metode untuk mendiagnosis RD adalah dengan menggunakan *optical coherence tomography* (OCT) yang dapat menghasilkan gambaran melintang dari lapisan retina. Selain RD salah satu komplikasi dari DM adalah nefropati diabetik dimana terjadinya kerusakan pada ginjal penderita. Salah satu penanda dari fungsi ginjal adalah kadar ureum dalam darah atau lebih dikenal dengan *blood urea nitrogen* (BUN). Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar ureum terhadap perubahan ketebalan lapisan retina penderita RD di RSUD dr Saiful Anwar Malang. Pada penelitian ini digunakan sampel sebanyak 116 pasien yang terdiri dari 25 pasien NPDR dan 91 pasien PDR. Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien untuk melihat kadar ureum dan *software imageJ* untuk mengukur ketebalan lapisan retina. Analisis yang digunakan pada penelitian ini menggunakan korelasi *rank spearman* untuk melihat hubungan antara tiap variabel. Hasil dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum terhadap perubahan ketebalan retina. Adapun kekuatan hubungan antara kedua variabel lemah dan bersifat berkebalikan dimana ketika terjadi peningkatan kadar ureum diiringi dengan penipisan ketebalan lapisan retina.

Kata Kunci: Retinopati Diabetik, Ureum, Ketebalan Lapisan Retina

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN UREA LEVEL AND RETINAL LAYER THICKNESS CHANGE IN RETINOPATHY DIABETIC AT DR SAIFUL ANWAR HOSPITAL MALANG

Aditya, Rafli Dhafa. 2024. Correlation Between Urea Level And Retinal Layer Thickness Change In Retinopathy Diabetic At Dr Saiful Anwar Hospital Malang Thesis. Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisor (I) dr. Zulvikar Syambani Ulhaq, M. Biomed, Ph. D, (II) dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD.

Diabetic retinopathy (DR) is one of the complications of diabetes mellitus (DM) that causes damage to the retina of patients and is one of the diseases that cause blindness in affected individuals. One method to diagnose DR is by using optical coherence tomography (OCT) which can produce transverse images of the retinal layers. In addition to DR, one of the complications of DM is diabetic nephropathy where damage occurs to the patient's kidneys. One of the markers of kidney function is blood urea level. This study aims to see the relationship between ureum levels and changes in the thickness of the retinal layer of patients with DR at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. This study used a sample of 116 patients consisting of 25 NPDR patients and 91 PDR patients. This study used patient medical record data to see ureum levels and imageJ software to assess retinal layer thickness. The analysis used in this study used Spearman rank correlation to see the relationship between each variable. The result of this study is that there is a significant relationship between ureum levels and changes in retinal thickness. The strength of the relationship between the two variables is weak and opposite in nature where when there is an increase in ureum levels accompanied by thinning of the thickness of the retinal layer.

Keywords: Retinopathy Diabetic, Urea, Retinal Layers Thicknes

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Penyakit ini memiliki gejala utama yaitu *polidipsi, poliuri, polifagi*, penurunan berat badan, kesemutan, dll (Bhatt *et al.*, 2016). Diabetes melitus juga dikenal sebagai *silent killer* karena biasanya penderita tidak menyadari bahwa dirinya sudah terjangkit penyakit ini dan baru menyadari ketika sudah terjadinya komplikasi (Kementrian kesehatan republik indonesia, 2020). Secara umum penyakit ini dibagi menjadi tiga kategori utama yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2 dan diabetes gestasional (*International Diabetes Federation*, 2019). Diabetes melitus tipe 1 atau lebih dikenal dengan *insulin dependent* atau *juvenile/childhood-onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin oleh tubuh (Atkinson *et al.*, 2014). Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun yang menyerang sel β *pancreas* sehingga produksi insulin menjadi tidak maksimal. Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu gangguan metabolisme paling umum di dunia yang disebabkan oleh dua mekanisme utama yaitu, penurunan sekresi insulin akibat kerusakan sel β *pancreas* dan ketidak mampuan sel tubuh merespon insulin (Galicia-garcia, *et al.*, 2020.).

Berdasarkan data yang dilansir dari *international diabetes federation* diperkirakan pada 2019 terdapat sekitar 436 juta jiwa dari rentan usia 20-70 tahun yang mandritta diabetes melitus data tersebut setara dengan angka

prevalensi 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama (International Diabetes Federation, 2019). Kasus DM di Indonesia sendiri bisa dikatakan cukup parah, prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 6,2% dan angka tersebut menempati urutan keempat negara dengan prevalensi diabetes tertinggi setelah India, China, dan Amerika Serikat (Nurjana & Veridiana, 2019). Salah satu daerah di Indonesia yang memiliki prevalensi kasus diabetes yang cukup banyak adalah provinsi Jawa Timur, dimana terdapat 807.712 kasus pada tahun 2019; 785.983 kasus pada tahun 2020; dan 867.257 kasus pada tahun 2021.

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang tidak boleh diremehkan, karena seringkali terjadi keterlambatan diagnosis yang disebabkan oleh minimnya pengetahuan masyarakat tentang diabetes melitus sehingga masyarakat cenderung melakukan pemeriksaan ketika sudah terjadi komplikasi (Indriani *et al.*, 2017). Dilansir dari *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, sebanyak 25% pasien telah mengalami retinopati, 9% neuropati, dan 8% nefropati pada saat pertama kali terdiagnosis DM, hal tersebut menunjukkan bahwa Sebagian Masyarakat masih menganggap remeh dan cenderung kurang *aware* terhadap DM dan komplikasinya (Subramaniam, 2016). Komplikasi pada penderita diabetes tersebut terjadi karena kondisi hiperglikemi atau peningkatan kadar gula darah hingga melebihi batas normal yang mana hal ini mengharuskan pasien diabetes melakukan pemeriksaan gula darah secara rutin (Indriani *et al.*, 2017). Kontrol glikemi tersebut dapat dilakukan dengan melakukan uji laboratorium yang salah satunya adalah pemeriksaan gula darah langsung, gula darah puasa dan gula darah 2 jam *post prandial*, sedangkan untuk jangka Panjang dapat dilakukan pemeriksaan HbA1c (Putri & TA, 2013).

Selain dengan melakukan pemeriksaan gula darah secara langsung, kontrol glikemi dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan urin yang bertujuan untuk mengukur kadar ureum dan kreatinin yang mana secara tidak langsung menginterpretasikan kadar glukosa dalam darah (Syahlani & Nussy, 2016).

Ureum merupakan produk sampingan metabolisme protein yang diproduksi dalam hati sebagai hasil akhir pemecahan asam amino yang akan difiltrasi oleh ginjal dalam bentuk urin (H. Wang & Ran, n.d.). Peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam urin tersebut dapat terjadi karena kondisi hiperglikemi yang menyebabkan terganggunya proses absorpsi ginjal yang diindikasikan dengan nilai *Glomerular Filtration Rate (GFR)* (Syahlani & Nussy, 2016). Penurunan laju GFR tersebut dapat terjadi karena kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif yang berkepanjangan dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel ginjal sehingga menyebabkan penurunan laju GFR sehingga meningkatkan kadar ureum yang semestinya terbuang melalui urin (Press, 2014).

Retinopati diabetik merupakan salah satu komplikasi DM yang sering terjadi dan merupakan komplikasi yang paling banyak menyebabkan kebutaan menetap (Syar, 2017). Retinopati diabetik sebagian besar tidak menunjukkan gejala pada tahap awal dan dibutuhkan pemeriksaan mata secara teratur pada pasien diabetes untuk memungkinkan diagnosis tepat waktu dan manajemen selanjutnya dari kondisi diabetes yang diderita oleh pasien (Lechner et al., 2017). Secara umum retinopati diabetik diklasifikasikan menjadi 2, yaitu *Non-Proliferatif Diabetic Retinopathy (NPDR)* dan *Proliferatif Diabetic Retinopathy (PDR)*. *Non proliferative diabetic retinopathy (NPDR)* merupakan

tahap awal dari RD yang memiliki beberapa ciri khas seperti, adanya kelainan mikrovaskular yang tidak melewati membrane limitan interna yang ditandai dengan terjadinya mikroaneurisma, area non perfusi kapiler, kerusakan *nerve fibre layer*, *intra retinal mikrovaskular abnormalities* (IRMAs), *dot-blot intraretina hemorrhages*, *edema retina*, *hard exudates* (HE), dan *venous beading* (Yusran, 2017). *Proliferative diabetic retinopathy* (PDR) merupakan tahap lanjut dari NPDR ditandai dengan adanya neovaskularisasi yang dipicu oleh keadaan iskemia. *Neovascularization of the disk* (NVD) dan *neovascularization elsewhere* (NVE) merupakan tanda utama PDR (Yusran, 2017).

Diagnosa retinopati diabetik dapat dilakukan melalui beberapa pemeriksaan antara lain dengan melakukan biomikroskopi, angiografi floresen, ultrasonografi dan *Optical Coherence Tomography* (OCT) (Yusran, 2017). Namun, pemeriksaan yang sering digunakan dalam diagnosa retinopati diabetik adalah dengan melakukan *Optical Coherence Tomography* (OCT) dikarenakan pemeriksaan ini bersifat noninvasif dan dapat diperoleh gambaran potong lintang (*cross sectional*) retina, dapat menilai ketebalan makula secara kuantitatif, dan juga perubahan pada vaskuler retina. (Yusran, 2017).

Dalam islam Allah SWT telah menjelaskan dalam kitab suci Al-Quran pentingnya menjaga kesehatan seperti firman-Nya yang berbunyi:

يٰۤاٰدَمُ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَشَرِبُوْا وَّلَا 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.” (Q.S. Al-A’raf : 31).

Dalam ayat ini Allah SWT menjelaskan bahwa sesungguhnya manusia diminta untuk berpakaian bagus setiap masuk masjid dan tidak berlebihan dalam makan dan minum, karena sesungguhnya Allah tidak menyukai sesuatu yang berlebihan. Dari ayat tersebut kita dapat mengambil kesimpulan bahwa semua pekerjaan yang kita perbuat haruslah seimbang. Seperti contoh makan dan minum, makan dan minum memang suatu perbuatan mubah. Akan tetapi jika hal tersebut dilakukan secara berlebihan dan tidak seimbang akan berdampak negative bagi tubuh (Wahbah az-Zuhaili, 2020). Jika kita mengkaitkan firman Allah diatas dengan penyakit diabetes sesungguhnya Allah telah menjelaskan cara agar terhindar dari penyakit diabetes. Yaitu, dengan tidak makan dan minum secara berlebihan, karena seperti yang telah dijelaskan bahwa salah satu penyebab DM adalah konsumsi gula berlebih. Berdasarkan pemaparan diatas peneliti ingin mencari tahu apakah ada korelasi antara kadar ureum terhadap ketebalan lapisan retina pada penderita retinopati diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah ada hubungan antara kadar ureum terhadap perubahan ketebalan lapisan retina pada penderita Retinopati Diabetik (RD).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Membuktikan hubungan antara kadar ureum terhadap ketebalan lapisan retina pada pasien Retinopati Diabetik (RD).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber pengetahuan masyarakat terkait pentingnya menjaga kesehatan agar terhindar dari penyakit diabetes retinopati dan juga dapat menjadi sumber informasi bagi tenaga kesehatan dalam melakukan diagnosis dini retinopati diabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah suatu kondisi hiperglikemia dalam jangka panjang yang menimbulkan berbagai komplikasi baik itu makrovaskular maupun mikrovaskular (Syahlani & Nesy, 2016). Kondisi hiperglikemia tersebut disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh menghasilkan hormon insulin. Selain itu kondisi hiperglikemia dapat juga terjadi akibat tubuh tidak mampu menggunakan hormon insulin dengan baik sehingga terjadinya peningkatan kadar gula darah (*International Diabetes Federation, 2019*). Hormon insulin merupakan suatu hormon yang dihasilkan oleh sel β *pancreas* ke aliran darah dan berperan penting untuk menjaga kadar gula darah dalam tubuh. Hormon insulin berfungsi sebagai pengatur metabolisme tubuh terutama pada proses glikogenesis, menghambat ketogenesis dan gluconeogenesis (Hayati *et al.*, 2020). Kekurangan insulin dalam jangka waktu panjang dapat meningkatkan kadar glukosa dalam darah yang mengakibatkan beberapa komplikasi seperti *neuropathy*, *nefropathy*, *retinopathy*, dan berbagai macam komplikasi lainnya yang dapat mengancam jiwa (*International Diabetes Federation, 2019*).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan data yang diambil dari *international diabetes federation* Diabetes diklasifikasikan menjadi 3 jenis utama yang dibedakan

berdasarkan penyebab terjadinya (*International Diabetes Federation, 2019*):

1. Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 yang lebih dikenal dengan *insulin dependent diabetes melitus* (IDDM) atau *diabetes melitus juvenile* (Todd, 2010). Penyakit ini adalah suatu penyakit kronis yang umum dialami oleh anak-anak yang biasanya terjadi pada puncak usia 5-7 tahun atau menjelang pubertas (Atkinson *et al.*, 2014). Diabetes melitus tipe 1 dapat terjadi akibat proses autoimun yang merusak sel- β *pancreas* . Akibat dari hal tersebut produksi insulin oleh *pancreas* dapat menurun atau bahkan terhenti (Ilmu *et al.*, 2007). Rusaknya sel- β *pancreas* disebabkan oleh sel T CD4+ dan sel TCD8+ dan juga makrofag yang menginfiltrasi *islets* (Gillespie, 2006). Oleh karena itu penderita diabetes melitus tipe 1 ini perlu mendapatkan terapi insulin rutin guna menyeimbangkan kadar gula darahnya (DiMeglio *et al.*, 2018).

2. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 atau yang lebih dikenal dengan diabetes resistensi insulin merupakan penyakit gangguan metabolik akibat terjadinya kenaikan kadar gula darah yang disebabkan oleh resistensi insulin. Pada diabetes mellitus tipe 2 kondisi hiperglikemia (kenaikan gula darah) disebabkan oleh ketidakmampuan sel tubuh untuk merespon sepenuhnya

terhadap insulin, keadaan ini disebut kondisi “resistensi insulin” (*International Diabetes Federation, 2019*). Resistensi insulin yang dialami oleh penderita diabetes melitus tipe 2 ini terjadi di sel perifer (terutama sel otot dan tubuh) dan hati . Kondisi hiperglikemia memang merupakan tanda utama dari penderita DM, namun selain kondisi tersebut biasanya pada pasien DM juga mengalami kondisi seperti hipertensi dan dislipidemia yang ditandai dengan tingginya kadar trigliserida dan rendahnya kadar HDL yang merupakan salah satu efek dari diabetes melitus (Parveen *et al.*, 2017). Penyakit DM tipe 2 lebih cenderung menyerang kalangan masyarakat yang memiliki beberapa faktor diantaranya; kurangnya aktivitas fisik, obesitas, mempunyai Riwayat keluarga penderita diabetes, hipertensi, memiliki Riwayat DM gestasional serta kurangnya nutrisi pada saat kehamilan (*International Diabetes Federation, 2019*).

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional merupakan suatu komplikasi medis yang sering dialami pada masa kehamilan yang biasa terjadi pada kehamilan antara trimester kedua hingga trimester ketiga (Alfadhli, 2015). Dilansir dari WHO dan *International Federation Of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) kondisi hiperglikemia pada masa kehamilan dapat diklasifikasikan diabetes melitus gestasional (*International Diabetes Federation, 2019*). Selain kondisi hiperglikemia yang terjadi pada awal masa

kehamilan, DM gestasional juga dapat terjadi pada Wanita yang mengalami intoleransi glukosa karena terjadinya insulin resistensi (Alfadhli, 2015). Individu yang memiliki riwayat terkena DM gestasional, obesitas, usia tua, penambahan berat badan berlebih selama kehamilan, riwayat keluarga penderita diabetes dan memiliki sindrom ovarium polikistik mempunyai resiko lebih besar mengalami DM gestasional dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki keluhan tersebut. Pada penderita DM gestasional kadar gula darah harus terus dikontrol untuk melindungi pertumbuhan dan perkembangan bayi (Parveen *et al.*, 2017)

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun yang mengakibatkan kerusakan sel β *pancreas* pada pulau Langerhans (Baynest, 2015). Selain reaksi autoimun rusaknya sel β *pancreas* juga dapat disebabkan oleh factor lingkungan berupa virus, seperti *coxsackie virus* . Reaksi autoimun yang terjadi pada pasien DM tipe 1 ditandai dengan adanya infiltrasi dari sel limfosit T (CD4+ dan CD 8+) dan makrofag ke pulau Langerhans. Infiltrasi dari sel limfosit T dan makrofag tersebut diprakarsai oleh *Antigen Presenting Cell (APC)* (DiMeglio *et al.*, 2018). APC membawa autoantigen ini bermigrasi ke kelenjar getah bening pankreas di mana mereka berinteraksi

dengan limfosit T CD4+ autoreaktif, yang pada gilirannya memediasi aktivasi sel T CD8+ autoreaktif (Saberzadeh-Ardestani *et al.*, 2018). Sel T CD8+ yang teraktivasi ini akan menuju ke pulau langerhans (Atkinson *et al.*, 2014). Sel T CD 8+ yang berinteraksi dengan APC akan mengaktifkan sitokin-sitokin proinflamasi seperti interferon γ yang akan mengaktifkan makrofag. Makrofag tersebut akan menghancurkan sel β pancreas dan menyebabkan penurunan produksi insulin (Gillespie, 2006).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Pada DM tipe 2 terapat dua mekanisme patologi yang mendasari terjadinya penyakit tersebut yaitu gangguan sekresi insulin dan juga resistensi insulin (Guthrie & Guthrie, 2004).

Gangguan sekresi insulin ini disebabkan oleh disfungsi sel B pancreas, sehingga hal tersebut menyebabkan defisiensi produksi insulin (Javeed, 2018). Disfungsi sel B pancreas ini disebabkan oleh beberapa factor seperti kelainan genetik, inflamasi, stres oksidatif, stress retikulum endoplasma dan stress amyloid yang dapat merusak integritas dari pulau langerhans pancreas (Galicia-garcia, *et al.*, 2020.). Pada gizi berlebih seperti obesitas, kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia dapat menyebabkan disfungsi sel B yang diinduksi oleh stress oksidatif melalui jalur respon protein terbuka (Galicia-garcia, *et al.*, 2020).

Adapun resistensi insulin merupakan suatu kondisi ketika terjadinya penurunan respon metabolic terhadap insulin (Galicia-garcia *et al*, 2020.). Terdapat tiga kategori dari resistensi insulin yaitu: (1) menurunnya produksi insulin oleh sel β pankreas; (2) adanya gangguan dari hormon yang membuat insulin yang seharusnya berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa menjadi sebaliknya; dan (3) terganggunya respon insulin pada jaringan (Galicia-garcia *et al*, 2020). Resistensi Insulin sangat berkaitan salah satu sitokin pro-inflamasi yaitu *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), ketika terjadi peningkatan pada kadar TNF- α maka hal tersebut akan menyebabkan resistensi insulin pada jaringan perifer dengan merusak persinyalan insulin melalui fosforilasi serin yang mengarah pada perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 (Javeed, 2018). Selain itu resistensi insulin juga meningkatkan produksi glukosa dalam hati dan meminimalisir penggunaan glukosa baik di otot, hati dan jaringan adiposa (Galicia-garcia *et al*, 2020.)

2.2 Retinopathy Diabetic

2.2.1 Pengertian Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik (RD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus dan menjadi penyebab utama kebutaan pada individu yang terdampak (W. Wang & Lo, 2018a). Retinopatik diabetik telah lama dikenal sebagai komplikasi mikrovaskular, namun penelitian terkini menunjukkan bahwa

neurodegenerasi merupakan pathogenesis awal dari penyakit ini (Simó-servat, 2019). Penyakit ini memiliki beberapa gejala mikrovaskular yang khas diantaranya *mikroaneurysms*, *hemorrhages*, *hard exudate*, dan *soft exudates* (Syar, 2017). Gejala yang timbul pada individu penderita RD dapat menjadi indikator keparahan dari retinopati diabetik (Syar, 2017). Fase keparahan pada retinopati diabetik diklasifikasikan menjadi beberapa tingkatan, yaitu *Non Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR) (Yusran, 2017).

2.2.2 Klasifikasi Retinopati Diabetik

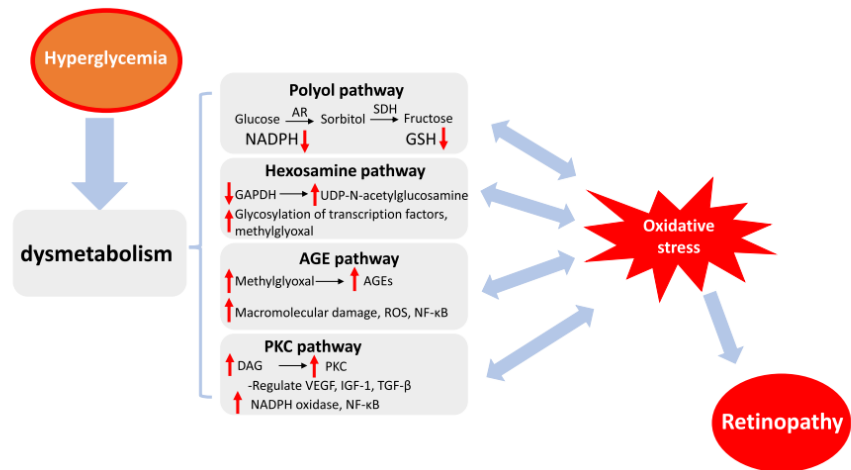
Secara umum retinopati diabetik terbagi menjadi 2 fase yaitu, *Non Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR), namun terdapat suatu komplikasi lanjutan yang dapat terjadi baik pada NPDR maupun PDR, komplikasi tersebut dikenal dengan *Diabetic Macular Edema* (DME) (W. Wang & Lo, 2018a). *Non proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) merupakan fase awal dari komplikasi retinopati diabetik yang ditandai dengan adanya mikroaneurisma, kerusakan *nerve fibre layer*, intra retina mikrovaskular abnormalities dot-blot intraretina hemorrhages, edema retina, *hard exudates*, dan *venous beading* NPDR (Yusran, 2017). Pada kasus NPDR ditemukan mikroaneurisma multipel berupa kapiler-kapiler yang membentuk kantung-kantung kecil menonjol seperti titik-titik, hal tersebut mengakibatkan dilatasi vena retina dan menimbulkan bercak pendarahan internal (Syar, 2017). NPDR diklasifikasikan secara lebih spesifik menjadi 3 tingkatan berdasarkan keparahannya yaitu fase ringan, sedang, dan berat

(Yusran, 2017). *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR) merupakan tahap komplikasi lanjutan dari NPDR (Wong, Ming, et al., 2016). Pada kasus PDR terjadi hipoksia berat yang menyebabkan ketidakseimbangan antara mediator angiogenik (misalnya, VEGF) dan anti-angiogenik (misalnya, PEDF) yang mendukung neovaskularisasi, ciri khas PDR (Wong, Ming et al., 2016). Pada fase ini pasien penderita PDR dapat mengalami gangguan penglihatan yang parah, hal itu terjadi ketika pembuluh darah abnormal baru berdarah ke dalam vitreous (perdarahan vitreous) atau ketika ada ablasi retina.

2.2.3 Patofisiologi Retinopati Diabetik

Retinopati Diabetik (RD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular dari diabetes melitus yang merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kebutaan pada banyak populasi di berbagai negara di dunia (Wong, Cheung et al., 2016). Pada penyakit retinopati diabetik sering terjadi disfungsi *blood retinal barrier* (BRB) yang disebabkan karena adanya kebocoran konstituen darah ke dalam *neuropile retina* dan hal tersebut sering mengaibatkan terjadinya *diabetic macular edema* DME (Whitehead et al., 2018). Selain terjadinya disfungsi dari BRB, pada pasien DR juga terjadi penebalan membrane dasar vascular yang kemungkinan dapat timbul akibat dari upregulasi fibronectin, kolagen, dan laminin (Whitehead et al., 2018). Inti dari komplikasi mikrovaskuler RD adalah terjadi patofisiologi yang kompleks dimana terjadi sejumlah mekanisme biokimia yang saling berhubungan akibat dari hiperglikemia (Heng et al., 2012). Hiperglikemia tersebut mengakibatkan terjadinya

dilatasi pembuluh darah dan perubahan aliran darah (Wang & Lo, 2018). Kondisi hiperglikemia juga dapat menyebabkan mitokondria memproduksi superoksida yang berlebihan sehingga kerusakan mikrovaskuler terjadi melalui peningkatan jalur polioliol, pembentukan *advance glycation end products* (AGEs), aktivasi *protein kinase C* (PKC), dan peningkatan jalur *hexosamine* (Wang & Lo, 2018).



Gambar 2. 1 Patofisiologi RD (Kang & Yang, 2020)

1. Jalur Polioliol

Hiperglikemia yang terjadi pada penderita DM menyebabkan glukosa dimetabolisme melalui jalur polioliol yang dimediasi oleh *aldose reductase* (Whitehead *et al.*, 2018). Pada kondisi ini aldose reductase akan mengubah glukosa menjadi sorbitol dengan melalui perantara *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sebagai pendonor electron (Heng *et al.*, 2013). Sorbitol kemudian akan dioksidasi menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehydrogenase* dengan menggunakan

kofaktor *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺), reaksi oksidasi tersebut akan mengubah NAD⁺ menjadi NADPH. Sorbitol sendiri merupakan suatu alcohol hidrofilik tinggi tanpa kapasitas untuk berdifusi melalui membrane lipid dan dapat mengakibatkan hipertonisitas sel serta peningkatan tekanan osmotic, yang dimana hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan kapiler retina dan kematian sel (Kang & Yang, 2020). Selain itu jalur poliol terjadi penggunaan NADPH yang berlebihan dimana hal tersebut akan menyebabkan lebih sedikit kofaktor yang tersedia untuk sintesis glutathione intrasel (GSH) (Wong, Cheung *et al.*, 2016). Lalu pada jalur ini juga terjadi konsumsi NAD⁺ oleh *sorbitol dehydrogenase* yang menyebabkan pergeseran rasio NADH yang nantinya berimbas pada pembentukan ROS intraseluler dalam sel retina (Whitehead *et al.*, 2018). Berdasarkan hal tersebut jalur poliol yang merupakan efek dari kondisi hiperglikemia dapat mengubah tonisitas intraseluler kapiler, menghasilkan precursor AGEs dan memaparkan sel retina pada stress oksidatif.

2. *Advance Glycation End Products (AGEs)*

Kondisi hiperglikemia yang kronis dapat memicu glikosilasi nonenzimatis makromolekul misalnya protein, lipid, dll, yang akhirnya meningkatkan akumulasi *Advance Glycation End Products (AGEs)*. Peningkatan AGEs yang disebabkan oleh

kondisi hiperglikemia dapat memicu apoptosis sel retina dan dapat mempengaruhi terjadinya penebalan membrane basal retina (Guthrie & Guthrie, 2004). Proses pembentukan AGEs ini terjadi melalui 3 tingkatan. Pada awalnya glukosa akan berikana dengan asam amino bebas sehingga akan membentuk Schiff base yang nantinya Schiff base akan berubah bentuk menjadi produk yang lebih stabil yang disebut amadori. Selanjutnya produk amadori ini akan berdegradasi menjadi berbagai jenis dicarbonyl. Pada tahap selanjutnya akibat proses glikasi akan terbentuklah AGEs yang bersifat irreversible. Selain itu, penumpukan AGEs juga dapat membuat hilangnya sel perisit pada pembuluh retina (Skyler *et al.*, 2017). Hal tersebut dapat terjadi karena AGEs dapat menginduksi ROS yang dapat memicu hilangnya sel perisit (Kang & Yang, 2020).

3. Aktivasi Protein Kinase C

Jalur protein kinase C (PKC) memainkan peran penting dalam pathogenesis DR yang diinduksi oleh stress oksidatif (Kang & Yang, 2020). PKC merupakan salah satu keluarga dari sekitar 11 isoform yang tersebar luas pada mamalia dan memiliki fungsi sebagai fosforilasi protein target (Giacco & Brownlee, 2014).

Pada pasien DR kondisi hiperglikemia dapat memicu peningkatan *diacylglycerol* yang dapat mengaktifkan PKC oleh karena itu jalur ini biasa disebut juga jalur DAG-PKC (Giacco

& Brownlee, 2014). Jalur DAG-PKC mempunyai peran penting terhadap pengaturan permeabilitas vascular, kontaktilitas, matriks ekstraseluler, pertumbuhan sel, angiogenesis, aksi sitokin, penempelan leukosit yang semuanya abnormal pada DM (Kang & Yang, 2020). Aktivasi PKC juga memicu overekspresi NADPH oksidase dan NFκB di sejumlah sel vaskular – termasuk sel endotel, sel otot polos, dan pericytes – sehingga memperburuk tekanan oksidatif dan bagian patofisiologi inflamasi yang terkait dengan DR (*Whitehead et al.*, 2018).

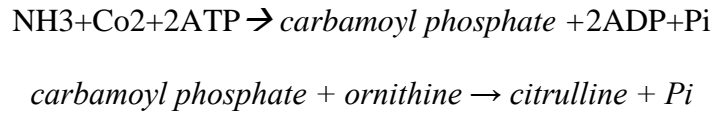
4. Jalur Hexosamine

Pada pasien DR terjadi peningkatan kadar hexosamine pada retina pasien yang diinduksi oleh kondisi hiperglikemia (Kang & Yang, 2020). Pada jalur hexosamine glukosa terfosforilasi menjadi fruktosa 6 fosfat, kemudian fruktosa-6-fosfat akan diubah menjadi glukosamin 6 fosfat aminotransferase. Pada proses selanjutnya Glukosamin 6-fosfat akan diubah menjadi N-asetilglukosamin 6-fosfat melalui asetilasi dan isomerisasi, proses tersebut menghasilkan produk akhir berupa difosfat urasil-N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc) (Kang & Yang, 2020). Meskipun masih belum jelas bagaimana peningkatan fluks jalur hexosamine dapat menyebabkan peningkatan hiperglikemia, dalam suatu studi menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan 4 kali lipat *HAI* -

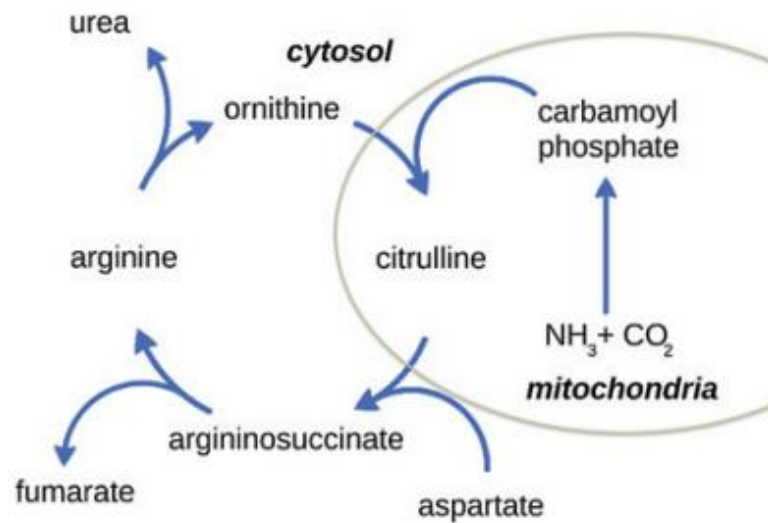
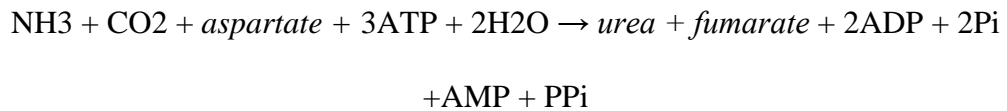
GlcNAcylation dari faktor transkripsi Sp1 (Wu *et al.*, 2018). Tempat pengikatan untuk faktor transkripsi Sp1 mengatur aktivasi hiperglikemia yang diinduksi promotor PAI-1 dalam sel otot polos 28 pembuluh darah yang menunjukkan bahwa modifikasi kovalen Sp1 oleh N-asetilglukosamin (GlcNAc) mungkin menjelaskan hubungan antara aktivasi jalur heksosamin dan perubahan yang diinduksi hiperglikemia dalam transkripsi gen untuk PAI-1, sehingga perubahan pada tingkat gen ini turut berkontribusi pada pathogenesis DR

2.3 Ureum

Ureum atau urea merupakan suatu zat yang tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak asam maupun basa (Srivastav *et al.*, 2015). Zat ini merupakan senyawa kimia yang merupakan produk sampingan metabolisme protein dalam tubuh manusia dan hewan (Analis *et al.*, 2016). Ureum diproduksi dalam hati sebagai hasil akhir pemecahan asam amino, dan kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal dalam bentuk urin. Siklus urea sama pentingnya dengan siklus Krebs (juga dikenal sebagai siklus TCA) (H. Wang *et al.*, 2014). Siklus urea terdiri dari lima reaksi yang dikendalikan secara enzimatik: Dua langkah pertama terjadi di mitokondria dan sisanya terjadi di sitosol (H. Wang *et al.*, 2014). Siklus tersebut dimulai dari proses katalisis ammonia oleh karbamoil fosfat sintase 1 di mitokondria yang dilanjutkan dengan proses katalisis dengan bantuan *ornithine transcarbamoylase*. Adapun proses tersebut dirumuskan dalam suatu reaksi berikut:



Selanjutnya proses pembentukan ureum akan terjadi di sitosol dimana sitrulin dan juga aspartate akan dikatalisasi oleh *argininesuccianate* sehingga menghasilkan *fumarate*. Setelah itu *arginine* akan bereaksi dengan H₂O yang akan menghasilkan *ornithine* dan urea. Keseluruhan proses pembentukan urea tersebut dapat tergambar dalam suatu reaksi sebagai berikut :



Gambar 2. 2 Metabolisme ureum (H. Wang & Ran *et al.*,2014)

Terlepas dari lima enzim di atas, beberapa protein lain berpartisipasi dalam fungsi jalur *in vivo* yang efisien, termasuk glutaminase, glutamat dehidrogenase, N-asetilglutamat sintetase, pengangkut aspartat/glutamat mitokondria, dan pengangkut ornitin/sitrulin mitokondria. Siklus urea pada

intinya merupakan proses reaksi perubahan ammonia (NH_3) menjadi urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$) dimana ammonia cukup beracun sehingga harus diubah menjadi urea yang Netra, kurang beracun, sangat larut, dan dapat diekskresikan dalam urin.

Konsentrasi kadar ureum dalam tubuh sangat erat kaitannya dengan konsumsi protein harian (Weiner *et al.*, 2014). Asupan protein yang tinggi mengakibatkan kadar ureum dalam darah meningkat karena ureum merupakan nitrogen terbesar yang dikeluarkan melalui ginjal. Pada suatu penelitian menemukan bahwa konsumsi protein dalam makanan dapat meningkatkan sintesis urea sampai 300% melalui mekanisme upregulasi enzim siklus urea pada permulaan puasa (H. Wang *et al.*, 2014). Pembentukan ureum sendiri sangat rentan terhadap upregulasi hormon (H. Wang *et al.*, 2014). Kadar insulin dalam tubuh berperan penting dalam menurunkan kapasitas sintesis urea. Pada diabetes melitus yang dependent insulin, pembentukan urea di hati dapat meningkat melalui upregulasi CPS-1 dan OTC, menyebabkan keseimbangan nitrogen negative (Weiner *et al.*, 2014). Selain itu konsentrasi ureum dalam darah menggambarkan antara katabolisme protein dan ekskresi urea yang dipengaruhi oleh laju filtrasi glomerulus. Pada penurunan fungsi ginjal, kondisi hiperglikemia menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus dan kadar urea meningkat (Xie, Bowe, Li, Xian, Yan, *et al.*, 2018).

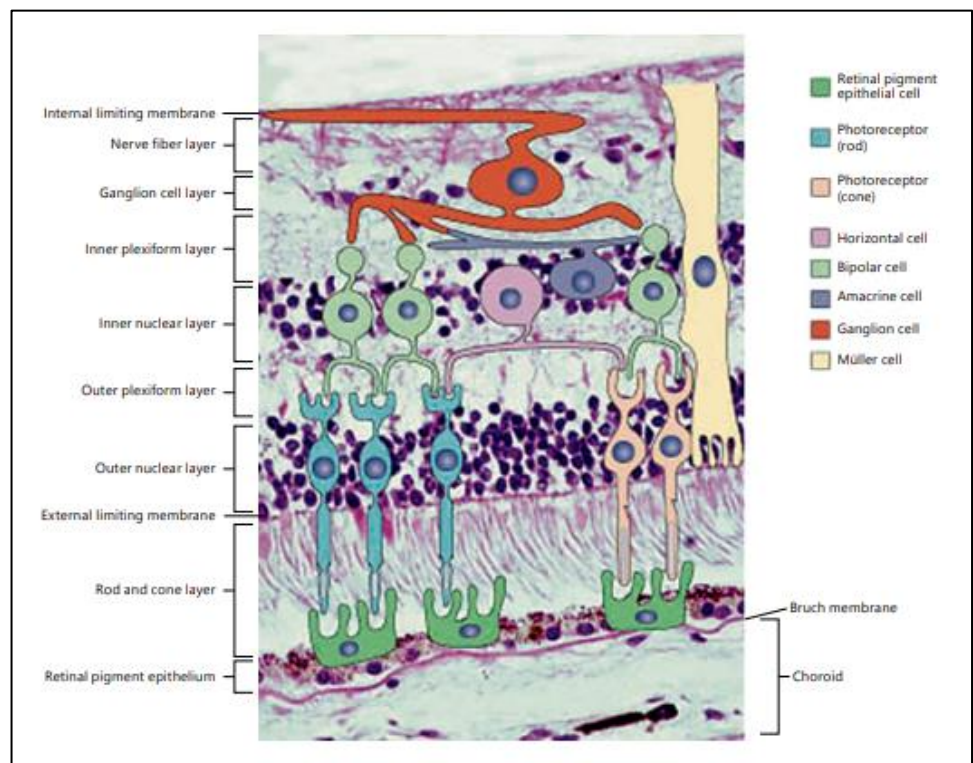
Pada komplikasi diabetes nefropati yang menyerang vaskularisasi ginjal, kondisi hiperglikemia dapat mempengaruhi kadar ureum dalam darah. Hal tersebut disebabkan karena kondisi hiperglikemia yang terjadi

pada komplikasi diabetes nefropati menyebabkan adanya gangguan pada glomerulus (Weiner *et al.*, 2014). ketika terjadi gangguan filtrasi ginjal pada glomerulus akan terjadi peningkatan kadar ureum dalam darah. Peningkatan kadar ureum dalam darah sendiri bisa menjadi penanda keparahan nefropati diabetik (Xie, Bowe, Li, Xian, & Al-Aly, 2018). Pada pasien nefropati diabetik kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya penurunan pada laju filtrasi glomerulus yang mana hal tersebut menyebabkan urea yang harusnya banyak terbuang Bersama urin menjadi tidak terfiltrasi sehingga menimbulkan toksik bagi tubuh (Weiner *et al.*, 2014). Penurunan laju filtrasi glomerulus tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah sehingga hipertensi merupakan salah satu penanda adanya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada diabetes mellitus(Xie, Bowe, Li, Xian, Yan, *et al.*, 2018). Pada kasus RD peningkatan kadar ureum dalam darah dapat mempengaruhi mempengaruhi perubahan tekanan osmotik di retina yang nantinya hal tersebut akan menyebabkan kerusakan retina dan kematian sel (Kang & Yang, 2020). Selain itu peningkatan kadar ureum dalam darah juga dapat memicu peningkatan ROS yang akan mengaktivasi PKC yang merupakan salah satu patomekanisme penyebab terjadinya penipisan layer retina penderita RD (Gong *et al.*, 2021).

2.4 Retina

Retina merupakan suatu selaput tipis yang menyelimuti hampir $\frac{3}{4}$ posterior bola mata dan merupakan jalur awal dari pengelihatatan (Wangko & Mata, 2010). Lapisan ini memiliki ketebalan sekitar 500um dan memanjang dari ora serrata di anterior hingga ke saraf optic yang terletak diposterior bola mata (Behar-cohen & Gelizé, 2020). Retina tersusun atas

dua bagian, yaitu retinal pigment epithelium (RPE) di bagian luar dan neural retina di bagian dalam (Patel *et al.*, 2016). Retina sendiri terdiri dari 10 lapisan yang terbagi menjadi *internal limiting membrane*, *nerve fiber layer*, *ganglion cell layer*, *inner plexiform layer*, *inner nuclear layer*, *outer plexiform layer*, *outer nuclear layer*, *external limiting membrane*, dan *retinal pigment epithelium*. (Patel *et al.*, 2016).



Gambar 2. 3 Lapisan Retina

Internal limiting membrane merupakan membran dasar dari lapisan retina yang tersusun dari sel muller dan sel atrosit, adapun ILM berfungsi sebagai substrat utama dalam interaksi molecular maupun seluler antara membrane dasar dan retina (Zhang & Johnson, 2021). Selanjutnya terdapat *nerve fiber layer* yang merupakan lapisan bagian luar dari *optic neural head* lapisan ini terdiri dari akson sel ganglion yang mengumpulkan impuls visual

dari sel batang kerucut (Leung et al., 2022). Setelah NFL terdapat *ganglion cell layer* yang mana merupakan suatu lapisan yang tersusun dari badan sel ganglion, adapun fungsi dari *ganglion cell layer* ini sebagai penyalur informasi visual menuju otak. Lapisan selanjutnya yaitu *Inner plexiform layer* lapisan ini tersusun dari *dendritic sel ganglion*. Ketiga lapisan tersebut yaitu; NFL, GCL, dan IPL merupakan bagian dari *ganglion cell complex*. *Inner Nuclear Layer* merupakan suatu lapisan yang terdiri badan sel horizontal, sel bipolar, *neuron interplexiform* dan sel muller. *Outer Plexiform Layer* merupakan lapisan dari retina yang mengandung *synaps* antara foto reseptor retina, sel horizontal dan sel bipolar. *Outer Nuclear Layer* lapisan luar retina yang terdiri dari badan sel fotoreseptor serta termasuk dengan.

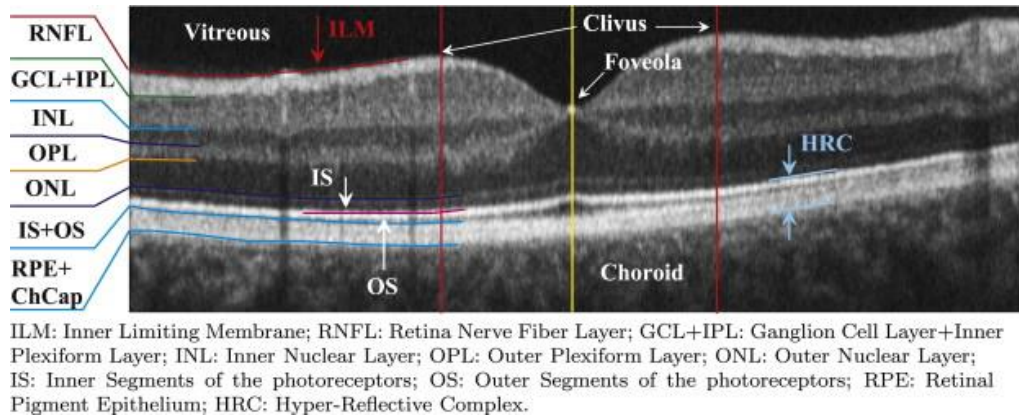
Pada pasien RD kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan dilatasi pembuluh darah dan perubahan aliran darah (W. Wang & Lo, 2018a). Hal tersebut merupakan suatu autoregulasi metabolik untuk meningkatkan metabolisme pada retina (Septadina, 2015). Pada suatu penelitian, hiperglikemia menyebabkan hilangnya sel perisit yang merupakan peristiwa awal dari RD. Perisit memainkan peran penting dalam fungsi normal retina, yaitu dengan mempertahankan stabilitas pembuluh darah (Wong, Cheung, et al., 2016). Hilangnya sel perisit akan melemahkan dinding kapiler sehingga menimbulkan mikroaneurisma yang merupakan tanda khas RD (Whitehead et al., 2018). Hiperglikemia pada pasien RD juga dapat meningkatkan kerusakan mikrovaskular yang dimediasi melalui empat jalur yaitu, jalur protein kinase C, jalur hexosamine, jalur polyol dan

jalur peningkatan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) (Whitehead et al., 2018). Protein kinase C (PKC) merupakan bagian dari serine atau threonine kinase yang berperan dalam mengatur protein (W. Wang & Lo, 2018a). Kondisi hiperglikemia dapat menghasilkan ROS dan mensintesis *diacylglycerol* (DAG) yang nantinya akan mengaktifkan PKC. Peningkatan ROS yang terjadi akibat hiperglikemia tersebut dapat mengakibatkan terjadinya apoptosis sel sehingga berefek pada penipisan layer retina. Selain itu hiperglikemia yang mengaktifkan isoform PKC secara tidak langsung dapat melakukan ligasi pada reseptor AGEs dan mengaktifkan jalur polyol. AGEs merupakan produk reaksi kimia non-enzimatik dengan gugus amino protein, lipid, dan asam nukleat yang dipicu hiperglikemia. Peningkatan AGEs dapat menginduksi apoptosis sel perisit retina, hal tersebut mengakibatkan terjadinya penipisan pada layer retina dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pada sel endotel retina.

2.5 *Optical Coherence Tomography*

Optical coherence tomography (OCT) merupakan Teknik *diagnostic non invasive* yang menghasilkan gambar struktur biologis berdasarkan perbedaan sifat optic jaringan (Katkar et al., 2018). Ini merupakan suatu teknik *interferometric* yang memanfaatkan teknologi gelombang cahaya inframerah yang nantinya akan memantulkan sturuktur mikro internal suatu jaringan sehingga dimungkinkan mendapatkan gambar yang bersifat *real time* dengan kualitas gambar yang baik (Katkar et al., 2018). Dengan melaluai metode tersebut gambar yang dihasilkan memungkinkan untuk melakukan penegakan diagnosis pada penyakit

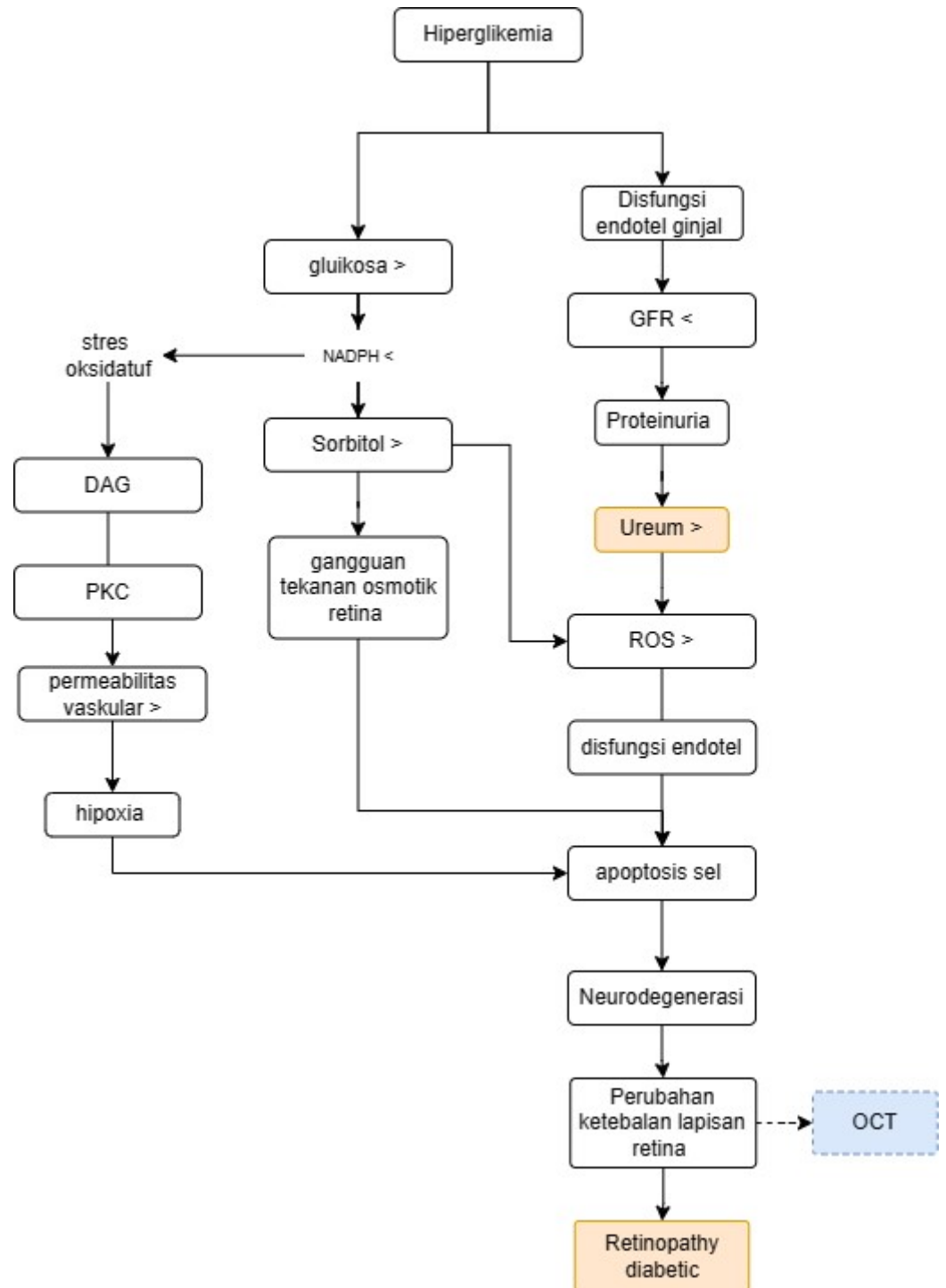
makula, RD, dan glaucoma karena memiliki kemampuan untuk membagi layer retina dan memungkinkan untuk pengukuran layer retina (Muller & Madder, 2020).



Gambar 2. 4 Lapisan retina melalui pencitraan OCT

Terdapat 2 metode utama OCT yaitu *time domain-OCT* (TD-OCT) dan *spectral domain-OCT* (SD-OCT). SD-OCT menarik karena tidak lagi membutuhkan pemindaian mendalam yang biasanya harus dilakukan dalam TD-OCT. Terdapat SPRECTALIS OCT yang menggabungkan 2 teknik pencitraan yaitu *confocal scanning laser ophthalmoscopy* (Cslo) dan *spectral domain-OCT* (SD-OCT). Dalam kasus RD, OCT digunakan sebagai alat bantu diagnosis untuk mengukur tingkat ketebalan retina penderita RD.

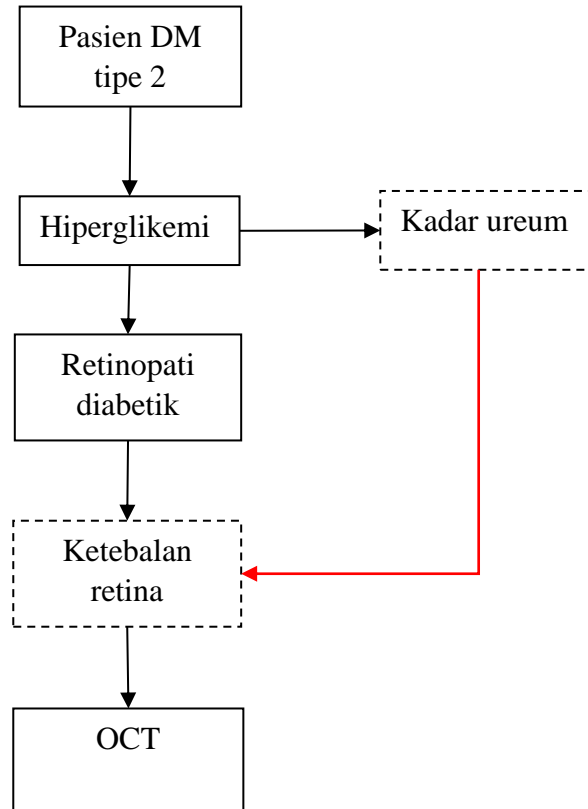
2.6 Kerangka Teori




BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS


3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:

 Variabel yang diteliti

 Hubungan yang diteliti

 Variabel tidak diteliti

Berdasarkan gambar diatas peneliti ingin mengetahui hubungan antara kadar ureum terhadap penipisan *layer* retina. Penelitian ini membandingkan ketebalan retina pada kelompok yang terdiagnosa DM

sebagai kelompok control dan kelompok yang terdiagnosa RD. Pada penelitian ini kadar ureum dari masing-masing kelompok baik itu kelompok control dan kadar ureum kelompok yang terdiagnosa RD.

Penipisan pada lapisan retina karena tingginya kadar ureum yang terus-menerus pada pasien DM diduga dapat menginduksi apoptosis sel retina dan menyebabkan neurodegenerasi yang merupakan salah satu mekanisme patogenesis komplikasi DM yaitu RD terikat pada penelitian ini. Selain itu peningkatan kadar ureum pada pasien DM juga turut menyebabkan perubahan tekanan osmotik retina yang menyebabkan adanya perubahan ketebalan pada lapisan retina. Pemantauan penipisan lapisan retina pada penelitian ini menggunakan OCT sebagai media untuk melihat gambaran irisan retina yang menghasilkan visualisasi lapisan retina yang dapat dibedakan menjadi beberapa bagian lapisan. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data rekam medis kelompok control dan pasien penderita RD berupa kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah post prandial, durasi menderita DM dan juga hasil pemeriksaan OCT pada kelompok control dan pasien penderita RD yang berobat ke poli mata RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

3.2 Hipotesis Penelitian

H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar ureum dengan penipisan *layer* retina.

H1: Terdapat hubungan antara kadar ureum dengan penipisan *layer* retina.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan pada variable bebas yakni kadar ureum dengan variable terikat yaitu ketebalan lapisan retina. Adapun metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *cross sectional*. Pengambilan data pada penelitian kali ini dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien. Pengamatan yang dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar ureum terhadap penipisan lapisan retina yang terdampak oleh proses neurodegenerasi retina. Untuk membantu proses pengamatan pada penelitian ini OCT digunakan untuk melihat gambaran irisan retina dengan berbagai macam lapisan antara lain *retinal nerve fiber layer (RNFL)*, *ganglion cell layer (GCL)*, *inner plexiform layer (IPL)*, *outer plexiform layer (OPL)*, *outer nuclear layer (ONL)*, dan *photoreceptor layer (PRL)*. Data didapatkan dari hasil OCT yang kemudian ketebalan dari masing-masing lapisan retina akan diukur dengan bantuan software imageJ yang kemudian akan dilakukan analisis statistik untuk melihat hubungan antara kadar ureum dengan perubahan ketebalan layer retina.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di instalasi rekam medis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2, Klojen. Kota Malang.

4.2.2 Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan dari penelitian ini yakni pada bulan April 2021 – Desember 2022.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi pada Penelitian ini merupakan pasien penderita Diabetes Melitus dengan komplikasi Retinopati Diabetik yang memiliki data kadar ureum pada hasil rekam medis.

4.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini merupakan pasien terdiagnosis Diabetes Melitus dengan komplikasi Retinopati Diabetik yang datang untuk berobat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Adapun pada penelitian ini menggunakan *whole sampling* yang melibatkan seluruh populasi sebagai sampel pada penelitian ini.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini menggunakan kadar ureum pasien DM tipe 2 yang dilihat dari rekam medis pasien.

4.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini menggunakan tebal lapisan retina yang dilihat melalui hasil OCT pasien yang nantinya diidentifikasi dengan menggunakan *software image J*.

4.5 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

4.5.1 Kriteria Inklusi

- Pasien diabetes melitus dengan komplikasi Retinopati Diabetik yang berobat ke RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
- Pasien yang menderita retinopati diabetik yang memiliki hasil pemeriksaan OCT
- Pasien yang memiliki data rekam medis berupa kadar ureum

4.5.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien penderita diabetes melitus tanpa komplikasi retinopati diabetik
- Pasien penderita retinopati diabetik tanpa memiliki hasil pemeriksaan OCT
- Pasien retinopati diabetik yang tidak mempunyai data rekam medis berupa kadar ureum.
- Pasien yang memiliki data kadar ureum pada rekam medis dan memiliki hasil pemeriksaan OCT data tidak bisa diukur.

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4. 1 Definisi Operasional

Nama Variabel	Definisi operasional	Cara Pengukuran	Kriteria Obyektif	Skala Pengukuran
Lapisan retina pasien retinopati diabetik	Mengukur perubahan ketebalan layer retina pada pasien RD	Menghitung ketebalan lapisan retina pada data hasil OCT	<ul style="list-style-type: none"> • RNFL • GCL • IPL • INL • OPL 	Rasio

		dengan bantuan software image J	<ul style="list-style-type: none"> • ONL • PRL 	
Kadar Ureum	Total kadar Ureum	Mengukur kadar ureum dari pasien yang menderita RD	<ul style="list-style-type: none"> • mg/dl 	Rasio

4.7 Alat dan Bahan

4.7.1 Alat

- Software *ImageJ*

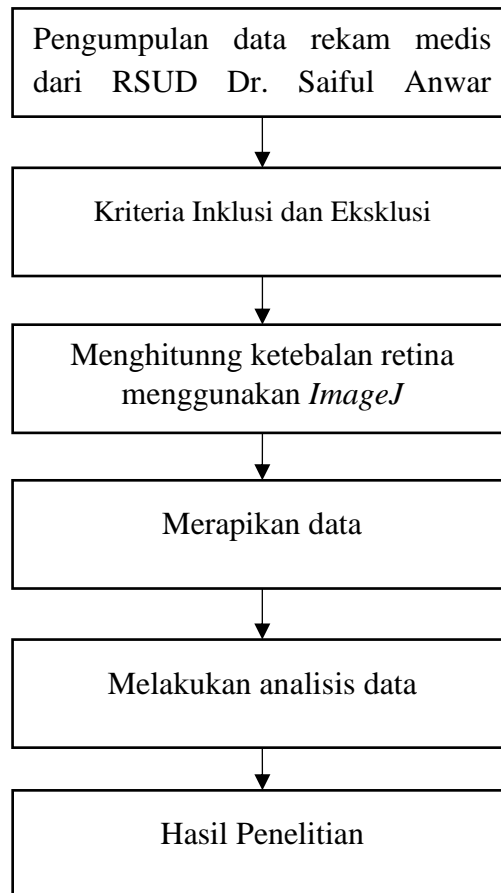
4.7.2 Bahan

- Rekam medis pasien penderita RD
- Hasil pemeriksaan OCT pasien penderita RD

4.8 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan melakukan pengumpulan data berupa rekam medis pasien yang terdiagnosis diabetes melitus yang memiliki data kadar ureum dan terdiagnosis retinopati diabetic yang memiliki hasil pemeriksaan OCT di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Setelah itu data akan dilakukan pengelompokan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan kriterianya. Setelah itu dilakukan penghitungan ketebalan retina yang tertera pada hasil pemeriksaan OCT dengan menggunakan bantuan *software image J*. Setelah itu akan dilakukan analisis data dengan menggunakan *software SPSS*.

4.9 Alur Penelitian



4.10 Analisis Data

4.10.1 Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan suatu teknik analisis dimana masing-masing data dianalisis secara terpisah yang bertujuan untuk menilai penyebaran dari setiap data yang diteliti. Pada penelitian ini dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *kolmogorov Smirnov* untuk menentukan apakah penyebaran dari masing-masing data normal atau tidak.

4.10.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk menguji hipotesis antara dua variabel, untuk memperoleh jawaban apakah terdapat hubungan atau korelasi antara dua variabel yang diteliti. Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui hubungan antara kadar ureum terhadap perubahan ketebalan lapisan retina penderita RD dengan menggunakan uji analisis *rank spearman* untuk melihat hubungan antara ureum dengan perubahan ketebalan lapisan retina. Selain itu pada penelitian ini juga digunakan uji *man whitney* untuk melihat perbedaan kadar ureum pada stadium NPDR dan PDR.

4.11 Izin Etik

Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dengan nomor 400/059/K.3/301/2021 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang (lampiran 1).

BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2021 sampai bulan Juli 2023 dengan menggunakan data rekam medis pasien poli mata RSUD dr. Saiful Anwar Malang yang terdiagnosis retinopati diabetik. Adapun sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah sebanyak 116 orang yang terdiri dari pasien yang terdiagnosis NPDR dan PDR yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

5.1 Analisis Univariat

5.1.1 Karakteristik Demografi Sampel

Tabel 5.1. 1 Karakteristik Demografi Sampel

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	38	32,7
Perempuan	78	67,3
Usia		
<30	2	1,7
30-39	8	6,9
40-49	30	25,9
50-59	49	42,2
60-69	24	20,7
>70	3	2,6
Stadium Retinopati Diabetik		
NPDR	25	21,6
PDR	91	78,4

Tabel 5.1.1 menunjukkan karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, dan stadium diabetic retinopati berdasarkan frekuensi dan persentase. Berdasarkan tabel diatas didapatkan bahwa jumlah pasien DR yang berjenis kelamin laki-laki adalah sebanyak 38 orang dengan presentase sebesar 32,7% dari total populasi. Sedangkan untuk pasien Wanita didapatkan sebanyak 78 orang dengan presentasi sebesar 67,3% dari total populasi. Pada tabel tersebut juga menunjukan persentase jumlah penderita DR berdasarkan usia. Pada penelitian ini didapatkan pasien yang berusia kurang dari 30 tahun sebanyak 2 orang (1,7%), usia 30-39 tahun sebanyak 8 orang (6,9%), usia 40-49 tahun sebanyak 30 orang (25,9%), usia 50-59 tahun sebanyak 49 orang (42,2%), usia 60-69 tahun sebanyak 24 orang (20,7%), dan usia diatas 70 tahun sebanyak 3 orang (2,6%). Didapatkan juga data pengelompokan pasien RD berdasarkan stadium keparahannya yang dibedakan menjadi NPDR dan PDR dengan jumlah pasien yang menderita NPDR sebanyak 25 orang (21,6%) dan PDR sebanyak 91 orang (78,4%).

5.2 Analisis Bivariat

5.2.1 Analisis Hubungan Antara Kadar Ureum Terhadap Lapisan Retina Diabetik Retinopati

Tabel 5.2.1. 1 Hasil analisis hubungan ureum dengan RD total

Lapisan	RNFL	GCL	IPL	INL	OPL	ONL	PRL
Retina							
P-Value	0,02	0,82	0,29	0,44	0,25	0,30	0,10
r	-0,20	-0,02	0,09	0,07	-0,10	-0,09	- 0,15

Tabel 5.2.1 menunjukkan hubungan antara kadar ureum dengan ketebalan lapisan retina pada penderita retinopati diabetik. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan pada lapisan RNFL dimana *P value* sebesar 0,02 yang mana hal tersebut menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar ureum pada pasien RD dengan perubahan ketebalan lapisan retina. Selain itu didapatkan juga nilai *r* atau koefisien korelasi sebesar -0,20 yang mana hal tersebut menunjukkan arah hubungan yang berkebalikan antara kadar ureum dengan lapisan retina yang dalam konteks ini adalah RNFL.

Berdasarkan tabel 5.2.1 juga didapatkan hasil yang tidak signifikan antara kadar ureum dengan lapisan GCL, IPL, INL, OPL, ONL, dan PRL. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil *P Value* >0,05 yang dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar ureum dengan perubahan ketebalan retina yang dalam konteks ini adalah GCL, IPL, INL, OPL, ONL, dan PRL.

5.2.2 Analisis Hubungan Antara Kadar Ureum Terhadap Lapisan Retina PDR

Tabel 5.2.2. 1 Hasil Analisis hubungan ureum dengan PDR

Lapisan retina	RNFL	GCL	IPL	INL	OPL	ONL	PRL
P-Value	0,10	0,65	0,33	0,34	0,03	0,28	0,15
r	-0,17	-0,04	0,10	0,10	-0,22	-0,11	-
							0,15

Tabel 5.2.2 menunjukkan hubungan antara kadar ureum dengan lapisan retina penderita proliverative diabetic retinopathy. Berdasarkan tabel diatas di dapatkan hasil signifikan pada lapisan OPL yang dibuktikan dengan *P Value* sebesar 0,03 dimana hal tersebut menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum kadar ureum pada pasien RD dengan perubahan ketebalan lapisan retina (OPL). Selain itu didapatkan juga nilai r atau koefisien korelasi sebesar -0,22 yang berarti arah hubungan antara kadar ureum dengan lapisan retina (OPL) adalah berkebalikan.

Berdasarkan tabel 5.2.2 didapatkan bahwa pada lapisan RNFL, GCL, IPL, INL, ONL, dan PRL hasil analisis menunjukkan nilai P yang lebih dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak hubungan yang signifikan antara kadar ureum dengan lapisan RNFL, GCL, IPL, INL, ONL, dan PRL.

5.2.3 Analisis Hubungan Antara Kadar Ureum Terhadap Lapisan Retina NPDR

Tabel 5.2.3. 1 Hasil analisis hubungan ureum dengan NPDR

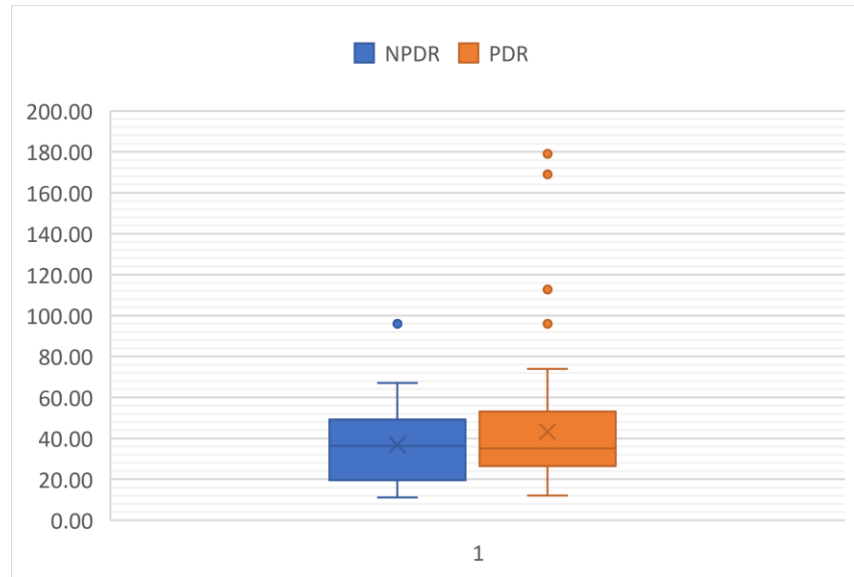
Lapisan retina	RNFL	GCL	IPL	INL	OPL	ONL	PRL
r	-0,28	-0,03	0,11	-0,04	0,17	-0,08	-0,14
P-Value	0,17	0,85	0,57	0,81	0,40	0,70	0,48

Berdasarkan tabel 5.2.3 didapatkan bahwa dari keseluruhan lapisan retina yang meliputi RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, dan PRL menunjukkan bahwa nilai p yang lebih dari 0,05 sehingga hal tersebut membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum pada pasien dengan ketebalan lapisan retina pasien NPDR.

5.2.4 Analisis Perbedaan Antara Kadar Ureum PDR Dan NPDR

Tabel 5.2.4. 1 Hasil analisis perbedaan kadar ureum pada NPDR dan PDR

No	Stadium	Jumlah	Rata-rata	P-Value
1	NPDR	25	55,20	0,58
2	PDR	91	59,41	



Gambar 5.2.4. 1 Diagram perbedaan kadar ureum

Berdasarkan tabel 5.2.4 Berdasarkan tabel 5.2.4 didapatkan bahwa jumlah pasien yang menderita NPDR sebanyak 25 pasien dengan rata-rata kadar ureum 55,20. Selain itu didapatkan juga jumlah pasien yang menderita PDR sebanyak 91 dengan rata-rata kadar ureum sekitar 59,41. Dari hal tersebut disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar ureum pada pasien yang menderita NPDR dan pasien yang menderita PDR hal tersebut ditunjukkan dengan nilai p-value yang lebih dari 0,05. Akan tetapi pada pasien PDR ada kecenderungan kadar ureum yang lebih tinggi dibandingkan pasien NPDR, hal tersebut dapat dilihat berdasarkan tabel 5.2.5 yang menunjukkan perbedaan kadar ureum antara PDR dan NPDR.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Demografi Sampel

6.1.1 Karakteristik Jenis Kelamin Penderita Retinopati Diabetik

Pada penelitian ini didapatkan hasil penderita RD dengan jenis kelamin Perempuan memiliki frekuensi lebih banyak dibanding dengan laki-laki. Hal tersebut dapat dilihat dari tabel 5.1.1 yang menunjukkan pada penelitian ini jumlah pasien yang berjenis kelamin Perempuan sebanyak 78 orang atau setara dengan 67,8% dari total populasi. Sementara itu, didapatkan jumlah pasien yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 38 orang atau setara dengan 32,7% dari total populasi. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Manullang, 2016 yang menjelaskan bahwa perempuan memiliki faktor resiko terkena RD yang lebih besar dibandingkan pria dikarenakan pengaruh faktor hormonal (Manullang *et al.*, 2016). Pada Wanita terdapat jumlah estrogen yang lebih tinggi dibandingkan pria, dimana hormon ini dapat menurunkan leptin yang berperan mengatur nafsu makan di hipotalamus, hal tersebut dapat menyebabkan nafsu makan yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan obesitas yang mana hal tersebut merupakan faktor resiko DM (Komariah & Rahayu, 2020).

Selain itu wanita cenderung lebih mudah mengalami stress dibandingkan dengan pria dimana hal tersebut dapat meningkatkan resiko diabetes melitus. Stress dapat menstimulus organ endokrin

untuk mengeluarkan epinefrin sehingga dapat menimbulkan gluconeogenesis yang mana hal tersebut dapat meningkatkan kadar glukosa (Adam & Tomayahu, 2019).

Akan tetapi ada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa pria cenderung terkena DM dibandingkan wanita (Afridah *et al.*, 2013). Hal tersebut dikarenakan pria cenderung memiliki kebiasaan hidup yang lebih buruk dibandingkan wanita. Pria cenderung memiliki kebiasaan merokok, yang mana hal tersebut dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit diabetes (Afridah *et al.*, 2013). Dalam suatu penelitian menyebutkan bahwa Pengaruh nikotin terhadap insulin yaitu menyebabkan penurunan pelepasan insulin akibat aktivasi hormon katekolamin, pengaruh negatif pada kerja insulin, gangguan pada sel β pankreas dan perkembangan ke arah resistensi insulin (Kautzky-Willer *et al.*, 2016). Selain itu pada pria juga terdapat pengaruh stress yang disebabkan oleh pekerjaan dan kurang tidur.

6.1.2 Karakteristik Usia Penderita Retinopati Diabetik

Berdasarkan penelitian ini didapatkan hasil yang bervariasi dari kategori usia penderita RD. Dari semua sampel didapatkan penderita RD terbanyak berasal dari rentan usia 50-59 tahun dengan jumlah penderita sekitar 49 pasien dengan persentase 42,2% dari total populasi. Selain itu untuk jumlah penderita RD paling sedikit berasal dari usia <30 tahun dengan jumlah penderita sebanyak 2 pasien dengan persentase sebesar 1,7%. Dari penelitian ini mayoritas

penderita RD berasal dari golongan lanjut usia, yang mana berdasarkan Depkes RI (2009) bahwa rentan usia 46-65 tahun termasuk dalam kategori masa lansia. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Adnan, M., Mulyati, T dan Isworo (2013) yang menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus paling banyak pada usia 40-60 tahun.

Salah satu faktor resiko terjadinya diabetes melitus yakni usia 45 tahun keatas. Hal tersebut berkaitan dengan fisiologi usia tua, dimana bertambahnya usia berbanding lurus dengan penurunan fungsi tubuh termasuk kinerja hormon insulin (Komariah & Rahayu, 2020). Selain itu pada usia tua juga terjadi proses kematian sel-sel tubuh termasuk sel *β pancreas*, sehingga mengakibatkan penurunan sekresi insulin (Puspitasari, 2011). Kematian sel juga terjadi di jaringan tubuh lain yang menyebabkan insulin tidak dapat bekerja dengan baik. Selain terjadi penurunan fungsi tubuh, orang yang sudah memasuki usia lanjut juga cenderung memiliki aktifitas fisik yang kurang aktif, penambahan berat badan, dan penurunan massa otot sehingga hal tersebut meningkatkan faktor resiko terkena diabetes melitus.

6.1.3 Karakteristik Stadium Keparahan Retinopati Diabetik

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien yang menderita RD stadium NPDR sejumlah 25 pasien atau setara dengan 21,6% dari total keseluruhan populasi. Hal ini lebih sedikit jika dibandingkan dengan penderita RD yang berada di stadium PDR

yang berjumlah 91 pasien atau setara dengan 78,4% dari total populasi. Berdasarkan data tersebut jumlah penderita RD yang berada di stadium PDR lebih banyak dibanding stadium NPDR. PDR atau *proliferative diabetic retinopathy* merupakan stadium lanjutan dari NPDR, yang ditandai dengan timbulnya neovaskularisasi yang dipicu oleh kondisi hypoxia jaringan. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Yellien R Manullang (2014) yang menyatakan bahwa prevalensi pasien yang mengalami PDR lebih banyak dibandingkan NPDR (Manullang *et al.*, 2016). Salah satu faktor penyebab hal tersebut terjadi adalah keterlambatan diagnosis pada pasien sehingga menyebabkan kondisi RD yang semakin parah. Selain itu pada pasien RD faktor yang menjadi pendukung perkembangan NPDR menjadi PDR adalah adanya komplikasi semisal *nephropathy diabetic* juga mengambil peran penting dalam progresifitas PDR (Nwanyanwu *et al.*, 2013). Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Khushboo Srivastav (2015) yang menyatakan bahwa kerusakan pada mata sejalan dengan kerusakan pada ginjal. pada penelitian tersebut didapatkan jumlah penderita RD yang berada pada stadium PDR lebih banyak dibandingkan dengan NPDR dimana hal tersebut diiringi dengan peningkatan kadar serum ureum dan kreatinin yang menjadi penanda kerusakan ginjal (Srivastav *et al.*, 2015). Selain itu sifat masyarakat yang cenderung kurang memperhatikan kondisi tubuhnya juga menjadi faktor pendukung terjadinya PDR.

6.2 Hubungan Ureum Dengan Ketebalan Retina Pasien Retinopati

Diabetik

Penelitian ini menggunakan teknik analisis *man whitney* untuk mengetahui hubungan antara kadar ureum dengan perubahan ketebalan lapisan retina penderita RD. Pada penelitian ini lapisan retina yang digunakan adalah sebanyak 7 lapisan yang terdiri dari; RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, dan RNFL. Berdasarkan uji *man whitney* yang dilakukan didapatkan hasil bahwa dari 7 lapisan yang diteliti hanya terdapat hubungan yang signifikan pada lapisan RNFL dengan *p value* sebesar 0,02. Selain itu didapatkan juga nilai *r* sebesar -0,20 yang berarti bahwa terdapat arah hubungan yang berkebalikan antara kadar ureum dengan lapisan RNFL pasien RD. Adapun kekuatan hubungan antara kadar ureum dengan lapisan RNFL pasien RD adalah lemah (0,1-0,29). Sementara itu pada 6 lapisan lainnya tidak ditemukan hubungan signifikan yang dapat dilihat berdasarkan nilai *p-value* >0,05. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ulhaq, *et, al* yang menyatakan bahwa RNFL menjadi suatu penanda dari progress keparahan RD . Adapaun lemahnya hubungan antara ureum dengan lapisan RNFL disebabkan karena pada kasus RD ureum bukan merupakan suatu penyebab utama penipisan retina. Penyebab utama dari penipisan lapisan retina pada RD adalah stress oksidatif yang dipicu oleh kondisi hiperglikemia, akan tetapi ureum juga turut mendukung keparahan kondisi tersebut (Xie, Bowe, Li, Xian, Yan, *et al.*, 2018)

RNFL merupakan lapisan retina yang termasuk dalam lapisan *ganglion cell complex* (GCC). Lapisan ini tersusun oleh serat akson sel

ganglion tak bermielin berjalan melalui vitreal permukaan retina ke arah optic disc, menembus sklera, dan membentuk saraf optik (Leung *et al.*, 2022). RNFL merupakan lapisan retina yang paling rentan mengalami neurodegenerasi karena tersusun oleh akson optik sel ganglion yang sebagian besar tidak bermielin sehingga membutuhkan lebih banyak energi dan lebih rentan mengalami iskemik (Li *et al.*, 2021). Pada kasus RD Penipisan RNFL dapat terjadi akibat proses neurodegenerasi retina yang disebabkan proses apoptosis sel (Mwanza *et al.*, 2014). Kondisi hiperglikemia kronik yang terjadi pada RD dapat menginduksi metabolisme glukosa melalui jalur poliol, AGEs, heksosamin, dan PKC. Selain disebabkan oleh proses hiperglikemik pada RD, komplikasi yang terjadi pada ginjal dapat memberi peran dimana kerusakan ginjal sepadan dengan kerusakan mata (Srivastav *et al.*, 2015). Pada penelitian ini didapatkan hasil korelasi negatif antara kadar ureum dan ketebalan lapisan retina yang mana hal tersebut berarti semakin tinggi kadar ureum lapisan RNFL menjadi semakin tipis. Ureum memang tidak memiliki peran yang begitu berarti dalam progresifitas keparahan RD, akan tetapi peningkatan kadar ureum dapat memperparah kondisi RD. Pada penelitian yang dilakukan oleh Giordano (2017) menyebutkan bahwa ureum bersifat toksik pada sel dengan meningkatkan ROS (Giardino *et al.*, 2017). ROS atau *reactive oxygen species* merupakan suatu fraksi oksigen yang dapat memicu terjadinya stress oksidatif. Pada penelitian lain menyebutkan bahwa kisaran normal ureum dalam darah adalah 5 sampai 20 mg/dl atau setara dengan 1,8 hingga 7,1 mmol/L, peningkatan konsentrasi ureum hingga 10

nmol/L sudah mampu meningkatkan produksi ROS secara signifikan (D'Apolito *et al.*, 2010). Selain itu peningkatan urea ini juga dapat mengurangi substrat reseptor insulin melalui peningkatan modifikasi molekul pemberi sinyal oleh *O-Linked B-N-acetylglucosamine* (O-GlcNAc) yang terjadi pada jalur heksosamin (Giardino *et al.*, 2017).

6.3 Hubungan Ureum Dengan Ketebalan Retina Pasien *Proliferative*

Diabetic Retinopathy

Proliferative diabetic retinopathy merupakan stadium pada DR dimana pada stadium tersebut telah terjadinya keparahan dari retina. Pada penelitian ini teknik *rank spearman* untuk melihat hubungan antara masing-masing variabel. Dari ketujuh lapisan didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan pada lapisan OPL dari retina yang ditandai dengan nilai *p-value* yang $<0,05$. Selain itu berdasarkan tabel 5.2.2 ditemukan bahwa kekuatan hubungan antara kadar ureum dengan ketebalan lapisan OPL adalah lemah. Sedangkan untuk arah hubungannya sendiri adalah berbanding terbalik dimana ketika terjadi peningkatan kadar ureum maka lapisan OPL semakin menipis. OPL atau *Outer plexiform layer* merupakan lapisan Lapisan retina yang berisi butiran batang dan kerucut yang merasakan foton, ekstensi dari batang, dan badan sel kerucut (Mahabadi and Al Khalili, 2022). Oleh karena lapisan ini tersusun oleh sel batang dan sel kerucut, akibatnya lapisan ini tidak terkena dampak yang cukup signifikan. Pada beberapa penelitian lapisan ini sering dihiraukan karena tidak memiliki fungsi yang begitu signifikan dalam *screening* progresifitas RD Akan tetapi pada penelitian ini ureum memberi dampak

yang cukup signifikan pada lapisan OPL. Hal tersebut kemungkinan terjadi akibat adanya bias pada penelitian ini. Dikarenakan pada data pasien yang berada pada stadium PDR terdapat beberapa pasien yang sudah mengalami penebalan pada lapisan retina. Pada penelitian yang dilakukan Padhy (2021) terdapat perubahan pada OPL, dimana dari hasil OCT pada penelitian tersebut ditemukan perpecahan pada OPL yang membuat penipisan pada lapisan tersebut (Padhy *et al.*, 2021). Akan tetapi pecahnya lapisan OPL tersebut bukan merupakan suatu patomekanisme utama melainkan hanya merupakan efek dari lepasnya retina (Padhy *et al.*, 2021). Pada penelitian ini kemungkinan dapat terjadi hal serupa yang memungkinkan terjadinya perbedaan hasil antara PDR dan total keseluruhan RD. Pada total keseluruhan RD didapatkan hasil signifikan pada lapisan RNFL yang merupakan lapisan utama yang terdampak dari peningkatan ureum pada RD.

6.4 Hubungan Ureum Dengan Ketebaln Retina Pasien *Non Proliferative*

Diabetic Retinopathy

Pada pasien retinopati diabetik yang berada pada stadium NPDR ditemukan hasil analisis yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum pada penderita dengan perubahan ketebalan lapisan retina. Hal ini bisa dilihat dari hasil *p-value* pada masing-masing lapisan (RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, dan PRL) yang menunjukkan angka $>0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa pada stadium NPDR masih belum terdapat perubahan ketebalan retina yang berarti. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Wong (2016) yang

menyebutkan bahwa NPDR merupakan fase awal dari *retinopathy diabetic* yang ditandai dengan munculnya *microaneurisma, hard exudates, dot blot hemorrhages, dan cotton wool exudates*. Selain ini pada suatu penelitian disebutkan bahwa belum terdapat perubahan lapisan retina yang berarti. Jika berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Srivastav (2015) disebutkan bahwa pada pasien DM kerusakan pada ginjal ini sebanding dengan kerusakan pada ginjal, yang mana hal tersebut menunjukkan bahwa pada pasien NPDR belum terdapat kerusakan ginjal yang signifikan (Srivastav *et al.*, 2015). Akan tetapi hal tersebut berlawanan dengan penelitian yang dilakukan oleh Giordani (2017) yang mana pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa peningkatan kadar ureum sebesar 10nmol dapat berdampak pada peningkatan kadar ROS (Giardino *et al.*, 2017). ROS yang berlebihan dapat memicu kondisi stress oksidatif yang mana hal tersebut menyebabkan kematian sel dan penipisan lapisan retina (D'Apolito *et al.*, 2010).

6.5 Analisis Perbedaan Kadar Ureum Pasien *Proliferative Diabetic*

Retinopathy Dan Non Proliferative Diabetic Retinopathy

Pada penelitian ini berdasarkan analisis perbedaan ureum pada stadium NPDR dan PDR didapatkan hasil nilai p-value yang lebih dari 0,05 yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara stadium NPDR dan PDR. Akan tetapi pada stadium PDR didapatkan kadar ureum yang lebih tinggi dibandingkan pada stadium NPDR. Meskipun terdapat kecenderungan kadar ureum yang lebih tinggi pada stadium PDR, pada penelitian ini baik stadium PDR maupun NPDR memiliki kadar ureum

yang lebih tinggi dibandingkan pada orang yang sehat. Hal tersebut dapat terjadi karena terdapat kerusakan ginjal yang lebih parah pada stadium PDR dibandingkan NPDR yang ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan kadar ureum. Ureum merupakan suatu zat sisa metabolisme protein yang menjadi penanda dari kondisi ginjal (H. Wang *et al.*, 2014). Pada penelitian ini hasil yang didapatkan serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh D'aplio (2010) yang menyebutkan bahwa salah satu ginjal merupakan suatu organ yang bisa menjadi indikator keparahan DM (D'Apolito *et al.*, 2010). Pernyataan tersebut juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Giardino (2017) yang menyebutkan bahwa peningkatan ureum sebesar 10nmol dapat menyebabkan peningkatan kadar ROS yang memicu terjadinya stress oksidatif (Giardino *et al.*, 2017). Selain itu peningkatan kadar ureum juga dapat memicu terjadinya resistensi insulin (Xie, Bowe, Li, Xian, & Al-Aly, 2018). Pada kasus ini urea dapat meningkatkan modifikasi molekul pemberi sinyal insulin oleh *O-Linked β -N-acetylglucosamine* (O-GlcNAc) dan mengurangi substrat reseptor insulin (IRS) yang distimulasi fosforilasi aktif serta transportasi glukosa (Giardino *et al.*, 2017).

6.6 Kajian Integrasi Islam

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa darah melewati batas normal. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak sebagai konsekuensi dari gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin. DM telah menjadi penyakit yang menjangkit banyak populasi di

Indonesia maupun dunia. Diketahui pada tahun 2017 Pada tahun 2017, Indonesia menjadi negara dengan penderita DM terbanyak ke 6 di dunia, dengan total penderita mencapai 10,3 juta jiwa dan diprediksikan akan meningkat menjadi 16,7 juta jiwa pada tahun 2045 (Chalidyanto, 2021). Pada tahun 2019, walaupun peringkat Indonesia menurun menjadi peringkat ke 7 akan tetapi jumlah penderitanya bertambah menjadi 10,7 juta jiwa (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Oleh karena itu diperlukan pencegahan untuk meminimalisir angka kejadian diabetes melitus yang salah satunya adalah perbaikan gaya hidup. Sesungguhnya Allah SWT berfirman dalam Alquran:

كُلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ فَيَحِلَّ عَلَيْكُمْ غَضَبِي وَمَنْ يَحْلُلْ

عَلَيْهِ غَضَبِي فَقَدْ هَوَى

Artinya: “Makanlah di antara rezeki yang baik yang telah Kami berikan kepadamu, dan janganlah melampaui batas padanya, yang menyebabkan kemurkaan-Ku menimpamu. Dan barangsiapa ditimpa oleh kemurkaan-Ku, maka sesungguhnya binasalah ia.”

Menurut Syaikh Dr. Muhammad Sulaiman Al Asyqar kata طَيِّبَاتٍ dapat diartikan sebagai makanan-makanan yang halal dan lezat. Sedangkan kata وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ dapat dimaknai dengan tidak memakan makanan secara berlebih-lebihan dan memakan makanan yang diperoleh dengan cara yang tidak halal. Sesungguhnya Allah tidak menyukai sesuatu yang berlebihan dan suatu yang berlebihan menyebabkan kemurkaan Allah (Ibrahim, n.d.). Selain itu berdasarkan kitab tafsir Ibnu Katsir disebutkan bahwa kalimat “Makanlah di antara rezeki yang baik yang telah Kami berikan kepada

kalian, dan janganlah melampaui batas padanya” dimaknai sebagai larangan untuk bersifat rakus dan tamak karena sesungguhnya kedua sifat tersebut dapat menyebabkan murka Allah terhadap orang yang berperilaku demikian. Adapun kalimat *“Dan barang siapa ditimpa oleh kemurkaan-Ku, maka sesungguhnya binasalah ia”* dimaknai bahwa seseorang yang ditimpa murka Allah akan menyesal dan termasuk orang-orang yang merugi. Dari ayat ini bisa diambil kesimpulan bahwa ayat ini sangat berhubungan dengan penyakit diabetes melitus dimana kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien diabetes melitus dipicu oleh pola hidup yang tidak sehat dengan mengkonsumsi makanan secara berlebihan. Sesungguhnya islam mengatur adab dan etika kita dalam mengonsumsi makanan maupun minuman, yang mana hal tersebut merupakan contoh perilaku hidup sehat. Seperti halnya Rasulullah SAW bersabda dalam haditsnya yang berbunyi *“Tiada tempat yang manusia isi yang lebih buruk ketimbang perut. Cukuplah bagi anak Adam memakan beberapa suapan untuk menegakkan punggungnya. Namun jika ia harus (melelebihinya) maka hendaknya sepertiga perutnya (diisi) untuk makanan, sepertiga untuk minuman, dan sepertiga lagi untuk bernapas”* dari hadits tersebut Rasulullah mengajarkan kita untuk senantiasa menjaga kesehatan dengan pola hidup yang seimbang dimana pada hadits tersebut disebutkan bahwa hendaknya menyisakan sepertiga perut untuk makanan, sepertiga untuk minuman, dan sepertiga untuk udara. Begitulah Rasulullah mengajarkan umatnya untuk menerapkan pola hidup sehat agar senantiasa terhindar dari berbagai penyakit termasuk DM. Pada penelitian ini ditemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum

dengan perubahan ketebalan lapisan retina penderita RD. Ureum merupakan senyawa sisa hasil metabolisme protein yang menjadi penanda dari fungsi ginjal manusia. Sementara penipisan lapisan retina merupakan suatu penanda keparahan dari RD. Dari penelitian ini ditemukan hasil bahwa Ketika terjadi peningkatan kadar ureum terjadi pula penipisan pada lapisan retina, yang mana hal tersebut menandakan bahwa kondisi RD pada pasien semakin parah. Salah satu penyebab kerusakan mata maupun ginjal adalah pola hidup yang tidak sehat seperti makan dan minum secara berlebihan. Penelitian ini diharapkan mampu menjadi sarana literasi bagi umat islam, khususnya masyarakat Indonesia untuk senantiasa menjaga pola hidup sehat sesuai apa yang diajarkan Rasulullah SAW agar selalu terhindar dari berbagai macam penyakit termasuk diabetes mellitus.

6.7 Keterbatasan Penelitian

Penelitian tentang hubungan kadar ureum terhadap perubahan ketebalan lapisan retina penderita retinopati diabetik memang belum sempurna, terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini yang diantaranya:

1. Terdapat beberapa faktor yang dapat berpengaruh terhadap pengukuran ketebalan lapisan retina sehingga hal tersebut dapat menjadi faktor perancu dalam penelitian ini seperti lama terdiagnosa dan riwayat terapi.
2. Pada penelitian ini pengukuran lapisan retina yang dilakukan secara manual sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya kesalahan pada saat pengukuran.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai hubungan antara kadar ureum terhadap perubahan ketebalan lapisan retina penderita retinopati diabetik, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum terhadap perubahan ketebalan lapisan retina penderita diabetic retinopati. Adapun lapisan retina yang terdampak adalah lapisan RNFL. Sedangkan untuk lapisan lain tidak didapatkan hubungan yang signifikan.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

7.2.1 Saran Bagi penelitian Selanjutnya

1. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk dilakukan pengecekan progresifitas kerusakan ginjal mengingat pada penelitian ini ginjal memberikan pengaruh yang cukup besar.
2. Dapat dilakukan penentuan kriteria eksklusi dan inklusi yang lebih lanjut untuk menghindari kemungkinan terjadinya bias pada penelitian seperti usia, lama terdiagnosa, jenis kelamin, penyakit penyerta dan lama terapi.

7.2.2 Saran Bagi Masyarakat Umum

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi referensi bagi masyarakat umum agar senantiasa menjaga kesehatan sejak dini.

Kesehatan merupakan suatu hal yang penting dalam hidup dan menjaga kesehatan perlu dilakukan sejak dini salah satunya dengan cara menerapkan pola hidup sehat. Ketika kita menerapkan pola hidup sehat, hal tersebut dapat menghindarkan kita dari berbagai penyakit termasuk diabetes mellitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, L., & Tomayahu, M. B. (2019). Tingkat Stres Dengan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus. *Jambura Health and Sport Journal*, *1*(1), 1–5. <https://doi.org/10.37311/jhsj.v1i1.2047>
- Afridah, W., Firdausi, N. J., Kesehatan, F., Nahdlatul, U., & Surabaya, U. (2013). *Waspada Diabetes Melitus : Analisis Perilaku Berisiko Pada Peningkatan Kasus Diabetes*. 132–137.
- Alfadhli, E. M. (2015a). Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, *36*(4), 399–406. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>
- Alfadhli, E. M. (2015b). *Gestational diabetes mellitus*. *36*(4), 399–406. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>
- Analisis, J., Poltekkes, K., Analisis, J., & Denpasar, P. (2016). *Meditory 10. 1*, 145–153.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, *383*(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, *06*(05). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Behar-cohen, F., & Gelizé, E. (2020). *Anatomie de la rétine*. *36*(1).
- Bhatt, H., Saklani, S., & Upadhayay, K. (2016). Anti-oxidant and anti-diabetic activities of ethanolic extract of *Primula Denticulata* Flowers. *Indonesian Journal of Pharmacy*, *27*(2), 74–79.

<https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74>

Chalidyanto, D. (2021). Ecological Analysis of Diabetes Mellitus in Indonesia.

Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, June.

<https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i3.15905>

D’Apolito, M., Du, X., Zong, H., Catucci, A., Maiuri, L., Trivisano, T., Pettoello-

Mantovani, M., Campanozzi, A., Raia, V., Pessin, J. E., Brownlee, M., &

Giardino, I. (2010). Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *Journal of Clinical Investigation*, 120(1), 203–

213. <https://doi.org/10.1172/JCI37672>

DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The*

Lancet, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)

[6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)

Galicia-garcia, et al, 2020. (n.d.). *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. 1–

34.

Giacco, F., & Brownlee, M. (2014). *The online version of this article, along with*

updated information and services, is located on the World Wide Web at: 1058–

1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>

Giardino, I., D’Apolito, M., Brownlee, M., Maffione, A. B., Colia, A. L., Sacco,

M., Ferrara, P., & Pettoello-Mantovani, M. (2017). Vascular toxicity of urea,

a new “old player” in the pathogenesis of chronic renal failure induced cardiovascular diseases. *Turk Pediatri Arsivi*, 52(4), 187–193.

<https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.6314>

- Gillespie, K. M. (2006). Type 1 diabetes: Pathogenesis and prevention. *Cmaj*, 175(2), 165–170. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060244>
- Gong, X., Wang, W., Li, W., Jin, L., Wang, L., Meng, J., Xiong, K., Li, Y., Han, X., Liang, X., & Huang, W. (2021). Association between renal function and retinal neurodegeneration in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Translational Medicine*, 9(7), 560–560. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6957>
- Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). *Pathophysiology of Diabetes Mellitus*. 27(2), 113–125.
- Hayati, M., Hamzah, Z., & Wanodoyo H., A. T. (2020). Hubungan Kadar Insulin Pankreas dan Kadar Glukosa Darah Pada Model Tikus Wistar Jantan Setelah Diinduksi Bisphenol-A. *Stomatognatic (J.K.G Unej)*, 17(1), 4–7.
- Heng, L. Z., Comyn, O., Peto, T., Tadros, C., Ng, E., Sivaprasad, S., & Hykin, P. G. (2012). *Review Article Diabetic retinopathy : pathogenesis , clinical grading , management and future developments*. 640–650. <https://doi.org/10.1111/dme.12089>
- Heng, L. Z., Comyn, O., Peto, T., Tadros, C., Ng, E., Sivaprasad, S., & Hykin, P. G. (2013). Diabetic retinopathy: Pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabetic Medicine*, 30(6), 640–650. <https://doi.org/10.1111/dme.12089>
- Ibrahim, S. (n.d.). *MHIJL m*.
- Ilmu, B., Anak, K., Kedokteran, F., Sumatera, U., & Rsup, U. (2007). *Pemberian*

Insulin pada Diabetes Melitus Tipe-1. 9(1), 3–7.

Indriani, V., Siswandari, W., & Lestari, T. (2017). Hubungan antara kadar ureum, kreatinin dan klirens kreatinin dengan proteinuria pada penderita diabetes mellitus. *Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Sumber Daya Perdesaan Dan Kearifan Lokal Berkelanjutan VII 17-18, 1*(November), 758–765.

International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas 2019*. In *International Diabetes Federation*.

Javeed, N. (2018). *Circadian Etiology of Type 2 Diabetes*. 51, 138–150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>

Kang, Q., & Yang, C. (2020). Redox Biology Oxidative stress and diabetic retinopathy : Molecular mechanisms , pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology*, xxxx, 101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>

Katkar, R. A., Tadinada, S. A., Amaechi, B. T., & Fried, D. (2018). Optical Coherence Tomography. *Dental Clinics of North America*, 62(3), 421–434. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.03.004>

Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>

Kementrian kesehatan republik indonesia. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementrian kesehatan RI*.

- Kementrian Kesehatan RI. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* (pp. 1–10).
- 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, Dm*, 41–50. <https://doi.org/10.34035/jk.v11i1.412>
- Lechner, J., O’Leary, O. E., & Stitt, A. W. (2017). The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Research*, 139, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
- Leung, C. K. S., Guo, P. Y., & Lam, A. K. N. (2022). Retinal Nerve Fiber Layer Optical Texture Analysis: Involvement of the Papillomacular Bundle and Papillofoveal Bundle in Early Glaucoma. *Ophthalmology*, 129(9), 1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2022.04.012>
- Manullang, Y. R., Rares, L., & Sumual, V. (2016). Prevalensi Retinopati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Di Balai Kesehatan Mata Masyarakat (Bkmm) Propinsi Sulawesi Utara Periode Januari – Juli 2014. *E-CliniC*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.4.1.2016.11024>
- Muller, J., & Madder, R. (2020). OCT-NIRS Imaging for Detection of Coronary Plaque Structure and Vulnerability. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7(June), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00090>
- Mwanza, J. C., Budenz, D. L., Godfrey, D. G., Neelakantan, A., Sayyad, F. E.,

- Chang, R. T., & Lee, R. K. (2014). Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology*, *121*(4), 849–854. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.044>
- Nurjana, M. A., & Veridiana, N. N. (2019). Hubungan Perilaku Konsumsi dan Aktivitas Fisik dengan Diabetes Mellitus di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, *47*(2), 97–106. <https://doi.org/10.22435/bpk.v47i2.667>
- Nwanyanwu, K. H., Talwar, N., Gardner, T. W., Wrobel, J. S., Herman, W. H., & Stein, J. D. (2013). Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, *36*(6), 1562–1568. <https://doi.org/10.2337/dc12-0790>
- Padhy, S. K., Kelgaonkar, A., Khalsa, A., & Sahu, S. (2021). ‘ Y ’ split of the outer plexiform layer: an optical coherence tomography illusion! *2*, 1–2. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242117>
- Parveen, N., Roy, A., & Prasad, P. (2017). *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences Available at www.ukjpb.com Diabetes Mellitus – Pathophysiology & Herbal Management*. *5*(5), 34–42. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/5/i5/166554>
- Patel, M., Herzlich, A. A., & Chan, C. (2016). *Retinal Anatomy and Pathology*. *55*, 7–17. <https://doi.org/10.1159/000431128>
- Press, D. (2014). *Diabetic nephropathy – complications and treatment*. 361–381.
- Puspitasari, A. D. (2011). Universitas Indonesia Universitas Indonesia Jakarta.

Fmipa Ui, 1–95.

Putri, A. E. S., & TA, L. (2013). ISSN 2337-3776 Hubungan Obesitas dengan Kadar HbA1c Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Provinsi Lampung Email : astica92@gmail.com Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung , 2) St. *Hubungan Obesitas Dengan Kadar HbA1C Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moelok Provinsi Lampung*, 2(4), 1–10.

Saberzadeh-Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Hajizadeh-Saffar, E., Farhadi, A., Shapiro, A. M. J., Tahamtani, Y., & Baharvand, H. (2018). Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell Journal*, 20(3), 294–301. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5513>

Septadina, I. S. (2015). Perubahan Anatomi Bola Mata pada Penderita Diabetes Mellitus. *Mks*, 47(2), 139–143.

Simó-servat, O. (2019). *Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes*. <https://doi.org/10.1159/000499541>

Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P. H., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>

Srivastav, K., Saxena, S., Mahdi, A. A., Kruzliak, P., & Khanna, V. K. (2015).

Increased serum urea and creatinine levels correlate with decreased retinal nerve fibre layer thickness in diabetic retinopathy. *Biomarkers*, 20(6–7), 470–473. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1094142>

Subramaniam, K. (2016). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keterlambatan Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Abang I, Kabupaten Karangasem Bali Tahun 2015. *Intisari Sains Medis*, 6(1), 83. <https://doi.org/10.15562/ism.v6i1.23>

Syahlani, A., & Nesy, A. (2016). Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kadar Ureum Kreatinin Di Poliklinik Geriatri RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Dinamika Kesehatan*, 7(2), 320–331.

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

Todd, J. A. (2010). Etiology of Type 1 Diabetes. *Immunity*, 32(4), 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.04.001>

Wang, H., & Ran, J. (n.d.). Urea. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-9343-8>

Wang, H., Ran, J., & Jiang, T. (2014). Urea. *Sub-Cellular Biochemistry*, 73, 7–29. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9343-8_2

Wang, W., & Lo, A. C. Y. (2018a). *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Protocol I*. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>

Wang, W., & Lo, A. C. Y. (2018b). Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>

- Wangko, S., & Mata, L. B. (2010). *HISTOFISIOLOGI RETINA*.
- Weiner, I. D., Mitch, W. E., & Sands, J. M. (2014). *Physiology Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion*. 1–15.
<https://doi.org/10.2215/CJN.10311013>
- Whitehead, M., Wickremasinghe, S., Osborne, A., Van Wijngaarden, P., & Martin, K. R. (2018). Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(12), 1257–1270. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1545836>
- Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. (2016). Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(April), 1–17.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>
- Wong, T. Y., Ming, C., Cheung, G., Larsen, M., & Sharma, S. (2016). *Diabetic retinopathy. March*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>
- Wu, M., Yiang, G., Lai, T., & Li, C. (2018). *Review Article The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. 2018*.
- Xie, Y., Bowe, B., Li, T., Xian, H., & Al-Aly, Z. (2018). Blood urea nitrogen and risk of insulin use among people with diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 15(5), 409–416. <https://doi.org/10.1177/1479164118785050>
- Xie, Y., Bowe, B., Li, T., Xian, H., Yan, Y., & Al-Aly, Z. (2018). Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus. *Kidney International*, 93(3), 741–752.

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.033>


Yusran, M. (2017). Retinopati Diabetik: Tinjauan Kasus Diagnosis dan Tatalaksana. *JK Unila* |, 1, 578–582.

Zhang, K. Y., & Johnson, T. V. (2021). The internal limiting membrane: Roles in retinal development and implications for emerging ocular therapies. *Experimental Eye Research*, 206(February), 108545. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108545>

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. Jaks 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 :

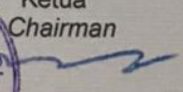
"Identifikasi Segmentasi Hasil Optical Coherence Tomography (OCT) Untuk Diskrimasi Keparahan Pada Pasien Retinopati Diabetik di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang Periode 2019-2020"

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

Pemerintah Provinsi Jawa Timur
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SAIFUL ANWAR

***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. Data Penelitian

Nama	Usia	Stadium	Durasi	P/L	Urea							
						RNFL	GCL	IPL	INL	OPL	ONL	PRL
TUMINI	55	NPDR		P	30.08	23.121	33.032	34.970	35.250	17.621	44.837	47.919
HARDIANTHY	48	NPDR	26 th	P	67.05	22.412	42.218	49.166	54.794	24.347	63.555	48.840
HARSITO	43	NPDR	4 th	L	11.10	19.059	49.895	43.616	63.272	23.843	117.661	86.983
SLAMET SUTIKNO	61	NPDR	5 th	L	17.00	27.104	58.221	75.517	79.571	29.485	80.064	73.123
SRI ACHMAWATI	59	NPDR		P	19.06	36.453	61.040	64.068	65.905	28.554	87.651	85.069
SRI DEWI TULUS ATI	50	NPDR	5 th	P	38.07	17.076	53.436	59.255	50.546	54.504	76.767	84.216
JUMAIKAH	38	NPDR	20 th	P	12.02	22.855	52.625	57.620	56.191	14.824	108.513	39.734
JUMAIKAH	38	NPDR	21 th	P	12.02	24.511	63.368	54.286	67.698	15.728	91.271	49.629
HENDAYANI TRISNI	54	NPDR	11 th	P	77.10	19.641	43.983	48.124	64.864	20.221	86.128	48.302
HENDAYANI TRISNI	54	NPDR	12 th	P	77.10	16.227	52.322	57.610	72.057	17.042	111.725	41.843
SRI REJEKI	53	NPDR	23 th	P	74.02	24.068	64.998	64.287	48.076	57.200	100.852	74.171
SRIYATUN	48	NPDR	10 th	P	39.80	14.048	65.792	68.853	50.356	53.354	97.770	87.679
ISWARI PUDJI	52	NPDR		P	42.02	25.313	60.257	59.153	68.729	19.461	112.739	77.101
SANIK ATI	69	NPDR		P	54.40	34.120	45.159	50.095	61.246	26.141	96.174	69.687
SUDARTO	56	NPDR	1,5 th	L	36.40	21.029	61.032	65.159	49.074	45.519	64.702	81.514
NUR MUHAMAD RIFAI	52	NPDR	2 th	L	30.40	23.011	74.006	72.287	71.285	34.905	84.197	92.961
NURIYAH	51	NPDR	12 th	p	18.90	24.160	65.857	59.193	63.646	32.295	73.878	84.653
SIRAN	54	NPDR	1 th	L	28.40	23.502	33.478	31.575	55.851	30.042	90.234	77.855
SIRAN	54	NPDR	1 th	L	28.40	27.603	49.481	48.810	55.910	35.750	105.283	89.587
AZIZAH	58	NPDR		P	62.10	15.547	43.087	49.171	50.205	24.270	57.774	33.789
MEI KUSMININGSIH	57	NPDR	12 th	P	42.60	24.257	75.246	77.784	76.854	34.488	89.372	91.535
MUSYAROFAH	61	NPDR	>5 th	P	20.05	22.102	59.047	54.306	53.305	30.623	66.418	71.758
MUSYAROFAH	61	NPDR	>5 th	P	20.05	22.464	49.023	46.400	52.702	30.318	61.069	64.714
NAFSIAH	59	NPDR	10 th	P	52.20	21.555	61.774	65.854	63.264	32.559	75.174	81.145
NURUL BADRIYAH	48	NPDR	2 th	P	96.00	23.033	65.688	62.461	68.159	32.499	78.160	84.745
SUTANI	68	PDR		P	15.70	18.751	40.858	46.233	55.465	51.499	71.717	80.015
SUTANI	68	PDR		P	15.70	18.045	32.149	27.278	59.370	39.134	88.563	81.606
ABDUL ADIM	54	PDR		L	54.04	23.616	81.926	93.417	83.943	44.516	82.737	74.032
WAHYU WIYANI	52	PDR	4 th	P	46.80	20.342	53.305	90.792	58.635	44.665	71.845	62.727
TUTIK	53	PDR	13 th	P	26.00	28.235	67.113	64.837	52.532	33.602	114.455	77.179
ADRI INDRA	88	PDR		L	169.02	19.142	67.236	84.579	75.287	38.930	100.043	78.685
WARUJU RATMOKO	95	PDR		L	16.01	27.200	79.429	57.908	52.517	46.163	122.131	73.949
PUANAN	52	PDR	7 th	P	48.50	29.489	56.033	55.667	70.324	41.206	92.777	78.370
WIJI	55	PDR	1 th	P	112.70	26.152	66.742	56.792	55.328	57.205	67.489	63.482
WARUJU RATMOKO	95	PDR		L	16.01	24.447	70.990	64.444	58.638	43.622	76.710	64.081
KHASANAH UMUL	49	PDR	10 th	P	61.06	19.745	63.727	55.841	75.113	20.127	101.485	48.328
KHASANAH UMUL	49	PDR	11 th	P	61.06	18.632	47.086	40.745	61.195	16.485	103.814	80.559
KHOIRIYAH	45	PDR	12 th	P	63.40	30.862	64.794	63.103	76.427	43.981	69.220	64.731
KUSNADI	50	PDR	18 th	L	27.04	23.509	51.885	63.957	92.818	29.463	128.259	58.780
SUWARNIK	57	PDR	2 th	P	34.70	37.082	36.417	26.379	44.415	19.506	73.768	42.397

TUMINI	55	PDR		P	30.08	25.423	58.206	39.736	52.987	30.058	62.105	35.886
SUTOMO	43	PDR	10 th	L	19.08	34.322	82.226	41.276	61.310	32.868	76.226	80.046
SOETRISNO	55	PDR		L	40.06	28.227	71.249	70.467	83.222	29.987	116.272	81.518
ATIMAH	52	PDR		P	74.01	15.251	40.712	46.569	53.733	27.626	55.962	35.078
SUTOMO	43	PDR	10 th	L	19.08	33.162	57.013	55.295	76.281	39.393	80.092	88.465
SITI QOMARIYAH	47	PDR	>10 th	P	30.02	21.489	43.539	45.465	77.081	28.297	127.249	62.757
BOEDIONO	65	PDR		L	44.04	18.042	41.302	45.789	58.348	33.007	59.911	47.082
DODIK PRIAMBODO	48	PDR	6 th	L	55.00	15.390	40.445	46.896	45.940	20.924	57.247	33.035
ENDAH MULANDARI	66	PDR	20 th	P	62.04	17.389	53.208	61.830	61.672	30.141	64.754	34.048
SUGIHARTINI	56	PDR	8 th	P	58.01	20.986	54.516	54.478	48.310	59.320	67.432	64.072
SUITBERTA	64	PDR	2 th	P	35.03	19.906	79.289	86.681	76.396	73.336	100.846	77.243
SUITBERTA	64	PDR	2 th	P	35.03	21.963	83.092	79.532	70.002	73.932	106.572	83.778
SULIYANTO	50	PDR	1 th	L	36.03	20.459	55.959	53.660	44.523	48.359	78.012	85.383
SUMARDIONO	54	PDR		L	53.05	14.468	38.900	40.495	37.553	34.657	49.410	46.635
SUMARDIONO	54	PDR		L	53.05	15.029	47.288	55.281	44.113	40.727	69.851	49.087
SUMINI	47	PDR	15 th	P	24.00	18.904	51.678	50.238	39.296	43.657	66.241	62.133
PURWATI	38	PDR	2 th	P	21.06	22.002	48.058	51.967	67.335	28.267	92.210	57.410
RUDY TRISNANDI	60	PDR	10 th	L	38.01	19.517	62.520	60.556	70.951	38.543	96.888	66.825
SAID MUHAMMAD	42	PDR	15 th	L	68.06	23.757	47.351	50.551	59.410	33.594	81.164	62.756
SAMIYAH	43	PDR		P	38.01	28.638	55.594	57.345	69.218	34.871	82.723	49.695
ENI SULISTYAWATI	43	PDR		P	179.02	17.611	49.636	60.069	67.597	34.103	72.339	38.323
ERNA YULIA	42	PDR	10 th	P	32.09	17.946	41.240	49.938	48.159	24.757	60.305	36.700
SITI KALIYAH	38	PDR		P	25.07	29.708	87.908	74.758	85.717	40.720	82.244	45.452
SITI KHOIRIYAH	51	PDR	10 th	P	49.00	24.320	45.292	58.641	75.419	27.166	107.283	54.743
SOEBAGIJO BAMBANG	60	PDR	5 th	L	34.80	18.362	40.293	44.514	55.445	25.439	62.785	47.238
SRI ASTUTIK	52	PDR	10 th	P	56.08	22.152	40.890	48.891	55.396	31.897	60.703	54.339
FADLA	49	PDR	7 th	L	72.50	20.011	56.294	63.691	67.208	36.501	68.470	39.957
FADLA	49	PDR	8 th	L	72.50	21.879	47.480	56.848	58.195	31.010	60.792	36.446
MARKUNAH	61	PDR	9 th	P	39.70	24.510	80.866	84.957	84.680	35.888	100.111	98.848
ANAH	52	PDR		P	24.09	23.272	61.133	69.611	63.754	47.394	70.819	50.203
NING SUPATEMI	51	PDR	10 th	P	31.60	21.338	67.280	68.817	73.931	32.049	83.868	92.355
MUDHORI	61	PDR	6 th	L	20.09	24.559	70.422	74.782	73.341	33.750	86.956	88.407
NUR MUHAMAD RIFAI	52	PDR	2 th	L	30.40	23.011	74.006	72.287	71.285	34.905	84.197	87.961
NURYANTI TANTI	38	PDR	1 th	P	51.00	24.671	85.412	81.824	76.107	33.767	92.026	92.987
NURYANTI TANTI	38	PDR	2 th	P	51.00	24.123	73.554	67.663	74.824	34.201	86.100	87.940
PONIDI	48	PDR		L	59.09	22.845	69.004	61.613	68.037	32.545	79.145	88.460
PONIDI	48	PDR		L	59.09	23.513	76.039	76.092	76.393	34.068	81.142	85.766
POSYA C	48	PDR	10 th	L	49.90	23.086	75.501	65.867	65.289	29.787	80.319	85.111
PERMATA SARI RATIH	26	PDR	2 bulan	P	51.06	19.726	70.267	65.644	67.102	33.078		88.470
PERMATA SARI RATIH	26	PDR	2 bulan	P	51.06	22.935	73.388	70.156	69.968	33.789	81.824	85.377
TURIPAN	62	PDR		L	21.07	25.060	62.092	43.319	38.046	40.271	60.508	54.938
WINARSIH	44	PDR		P	27.02	27.363	75.694	74.863	56.585	49.296	73.327	88.415
HADI PURWANTO	50	PDR		L	46.05	26.839	37.452	42.302	51.971	27.483	112.508	47.113
HADI DARSONO	56	PDR	3 th	L	50.40	14.711	65.867	63.730	68.050	20.155	98.562	50.554
AZIZAH	58	PDR		P	62.10	16.204	42.326	45.965	37.449	22.045	44.362	33.098

ROCHMA	47	PDR	14 th	P	53.10	31.075	53.889	61.614	69.580	48.085	90.246	48.267
SOLEH	69	PDR		L	28.04	33.994	48.647	58.543	78.208	39.221	101.865	53.737
WINANTI	63	PDR	20 th	P	31.02	38.019	85.096	64.342	74.332	74.554	113.393	94.330
WINANTI	63	PDR	20 th	P	31.02	34.609	54.939	31.898	38.499	26.227	69.532	60.786
TURIPAN	62	PDR		L	21.07	14.640	59.083	58.229	46.549	49.845	67.882	63.968
TUTUT SUGIARTI	61	PDR	5 th	P	22.80	28.989	72.918	58.627	74.734	50.284	173.290	69.810
DIENA MARTIKASARI	36	PDR	23	P	34.06	16.930	49.298	57.892	48.155	23.781	49.062	35.255
DIENA MARTIKASARI	36	PDR	23	P	34.06	17.617	48.453	57.797	60.057	34.262	61.311	34.152
DJUWARIYAH	45	PDR	10 th	P	27.07	20.221	65.376	69.957	78.670	40.390	96.683	44.342
DJUWARIYAH	45	PDR	10 th	P	27.07	19.134	47.836	60.793	67.247	31.422	80.294	38.593
ROCHMA	47	PDR	14 th	P	53.10	25.375	61.270	57.813	65.631	26.488	87.719	63.331
SITI QOMARIYAH	47	PDR	>10 t	P	30.02	22.781	55.771	58.170	57.793	25.898	123.045	70.923
ROBINI	52	PDR		P	26.09	20.654	77.431	63.508	73.693	46.825	108.590	68.710
ROBINI	52	PDR		P	26.09	30.617	49.747	66.285	73.445	38.043	91.885	58.571
SITI KHOFSAH	51	PDR	10 th	P	49.00	21.646	56.391	57.993	73.755	29.832	124.812	63.697
SITI KHOFSAH	51	PDR	10 th	P	49.00	16.733	43.431	44.730	62.499	21.623	86.737	38.006
SOETRISNO	55	PDR		L	40.06	24.626	81.691	80.739	77.941	36.251	115.397	58.715
SULIH HARTATIK	51	PDR	10 th	P	27.2	18.585	59.073	65.193	56.957	50.992	81.263	73.644
SULIH HARTATIK	51	PDR	10 th	P	27.2	20.865	54.818	58.319	47.013	49.835	85.496	65.492
SUNARMI	47	PDR	47 th	P	74.02	18.851	60.082	66.841	51.883	53.767	71.348	78.469
SUNDARI	66	PDR	>10 th	P	21.05	15.856	36.295	36.383	30.208	34.564	48.414	57.930
SUNDARI	66	PDR	>10 th	P	21.05	17.237	40.593	37.006	31.960	32.754	54.178	57.739
SURIPAH	51	PDR		P	12.08	17.706	50.786	55.613	37.116	48.055	72.935	66.090
MEI KUSMININGSIH	57	PDR	12 th	P	42.6	25.611	84.916	84.156	80.066	35.108	95.327	98.113
NING SUPATEMI	52	PDR		P	24.09	23.601	70.438	71.370	74.356	33.261	87.680	94.914
NURUL QONIAH	56	PDR	8 th	P	31.09	22.493	61.473	55.959	60.317	31.087	71.939	80.601
NURUL QONIAH	56	PDR	8 th	P	31.09	23.201	59.186	55.262	62.767	31.979	72.192	80.237
NURUL BADRIYAH	48	PDR	2 th	P	96.00	23.401	75.686	70.208	78.299	34.050	87.603	95.722
NYONO	60	PDR	6 bln	L	26.50	23.346	69.689	65.873	68.712	33.688	77.118	87.377
NYONO	60	PDR	6 bln	L	26.50	24.453	71.883	67.306	70.040	34.030	85.456	91.632
POSYA C	48	PDR	10 th	L	49.9	22.935	74.389	71.417	72.872	31.311	88.538	89.285

Lampiran 3. Hasil Penelitian

1. Hubungan Ureum Dengan RD Total

Correlations

			Ureum	RNFL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.204*
		Sig. (2-tailed)	.	.028
		N	116	116
	RNFL	Correlation Coefficient	-.204*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.028	.
		N	116	116

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

		Ureum	GCL
Ureum	Pearson Correlation	1	-.021
	Sig. (2-tailed)		.820
	N	116	116
GCL	Pearson Correlation	-.021	1
	Sig. (2-tailed)	.820	
	N	116	116

Correlations

			Ureum	IPL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	.098
		Sig. (2-tailed)	.	.295
		N	116	116
	IPL	Correlation Coefficient	.098	1.000
		Sig. (2-tailed)	.295	.
		N	116	116

Correlations

			Ureum	INL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	.072
		Sig. (2-tailed)	.	.443
		N	116	116
	INL	Correlation Coefficient	.072	1.000
		Sig. (2-tailed)	.443	.
		N	116	116

Correlations

			Ureum	OPL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.107
		Sig. (2-tailed)	.	.254
		N	116	116
	OPL	Correlation Coefficient	-.107	1.000
		Sig. (2-tailed)	.254	.
		N	116	116

Correlations

			Ureum	ONL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.097
		Sig. (2-tailed)	.	.303
		N	116	115
	ONL	Correlation Coefficient	-.097	1.000
		Sig. (2-tailed)	.303	.
		N	115	115

Correlations

			Ureum	PRL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.153
		Sig. (2-tailed)	.	.101
		N	116	116
	PRL	Correlation Coefficient	-.153	1.000
		Sig. (2-tailed)	.101	.
		N	116	116

2. Hubungan Ureum Dengan PDR

Correlations

			Ureum	RNFL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.173
		Sig. (2-tailed)	.	.102
		N	91	91
	RNFL	Correlation Coefficient	-.173	1.000
		Sig. (2-tailed)	.102	.
		N	91	91

Correlations

			Ureum	GCL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.047
		Sig. (2-tailed)	.	.657
		N	91	91
	GCL	Correlation Coefficient	-.047	1.000
		Sig. (2-tailed)	.657	.
		N	91	91

Correlations

			Ureum	IPL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	.102
		Sig. (2-tailed)	.	.334
		N	91	91
	IPL	Correlation Coefficient	.102	1.000
		Sig. (2-tailed)	.334	.
		N	91	91

Correlations

			Ureum	INL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	.101
		Sig. (2-tailed)	.	.342
		N	91	91
	INL	Correlation Coefficient	.101	1.000
		Sig. (2-tailed)	.342	.
		N	91	91

Correlations

			Ureum	OPL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.225*
		Sig. (2-tailed)	.	.032
		N	91	91
	OPL	Correlation Coefficient	-.225*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.032	.
		N	91	91

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

			Ureum	ONL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.113
		Sig. (2-tailed)	.	.287
		N	91	90
	ONL	Correlation Coefficient	-.113	1.000
		Sig. (2-tailed)	.287	.
		N	90	90

Correlations

			Ureum	PRL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.150
		Sig. (2-tailed)	.	.155
		N	91	91
	PRL	Correlation Coefficient	-.150	1.000
		Sig. (2-tailed)	.155	.
		N	91	91

3. Hubungan Ureum Dengan NPDR

Correlations

			Ureum	RNFL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.280
		Sig. (2-tailed)	.	.175
		N	25	25
	RNFL	Correlation Coefficient	-.280	1.000
		Sig. (2-tailed)	.175	.
		N	25	25

Correlations

			Ureum	GCL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.039
		Sig. (2-tailed)	.	.852
		N	25	25
	GCL	Correlation Coefficient	-.039	1.000
		Sig. (2-tailed)	.852	.
		N	25	25

Correlations

			Ureum	IPL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	.118
		Sig. (2-tailed)	.	.575
		N	25	25
	IPL	Correlation Coefficient	.118	1.000
		Sig. (2-tailed)	.575	.
		N	25	25

Correlations

			Ureum	INL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.049
		Sig. (2-tailed)	.	.817
		N	25	25
	INL	Correlation Coefficient	-.049	1.000
		Sig. (2-tailed)	.817	.
		N	25	25

Correlations

			Ureum	OPL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	.175
		Sig. (2-tailed)	.	.402
		N	25	25
	OPL	Correlation Coefficient	.175	1.000
		Sig. (2-tailed)	.402	.
		N	25	25

Correlations

			Ureum	ONL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.080
		Sig. (2-tailed)	.	.702
		N	25	25
	ONL	Correlation Coefficient	-.080	1.000
		Sig. (2-tailed)	.702	.
		N	25	25

Correlations

			Ureum	PRL
Spearman's rho	Ureum	Correlation Coefficient	1.000	-.147
		Sig. (2-tailed)	.	.483
		N	25	25
	PRL	Correlation Coefficient	-.147	1.000
		Sig. (2-tailed)	.483	.
		N	25	25

4. Perbedaan Ureum Pada PDR Dan NPDR

Kruskal-Wallis Test

Ranks					
	Keparahan DR	N	Mean Rank	Ureum	
Ureum	PDR	91	59.41	Kruskal-Wallis H	.307
	NPDR	25	55.20	df	1
	Total	116		Asymp. Sig.	.580

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Keparahan DR