

**PERUBAHAN PUPIL CYCLE TIME  
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS**

**NOVI WULANDARI**

**Bagian Ilmu Penyakit Mata  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Sumatera Utara**

**BAB I  
PENDAHULUAN**

**I.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN**

Saat ini penduduk Negara Republik Indonesia adalah ± 210 juta orang dengan usia harapan hidup 62 tahun untuk pria dan 65 tahun untuk wanita. Pertambahan penduduk adalah 1,6% pertahun maka pada akhir tahun 2010, penduduk Negara Republik Indonesia akan mencapai 250 juta orang <sup>(1,10)</sup>.

Menurut Slamet Suyono, pada tahun 2020 kelak akan timbul ledakan yang luar biasa besarnya dari penderita diabetes melitus khususnya penderita dengan usia 40 tahun keatas. Prevalensinya cenderung meningkat dengan bertambahnya usia. <sup>(1,10)</sup>

Diabetes melitus telah sejak lama diketahui dapat memberi berbagai komplikasi pada mata seperti katarak, glaukoma dan yang paling sering adalah kelainan retina. <sup>(4,10,24,27,31,32)</sup> Kelainan ini biasanya dikaitkan dengan kemunduran tajam penglihatan/kebutaan. Komplikasi dalam bidang Neuro-Oftalmologi sampai saat ini belum mendapat perhatian yang luas. <sup>(10,27,31,32)</sup>

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolisme yang cukup banyak dijumpai dan mengenai kurang lebih 2% - 4% populasi. Sebagian besar (90%) tergolong diabetes melitus tidak tergantung insulin ( Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM tipe II), sedangkan 10% adalah diabetes melitus tergantung insulin ( Insulin Dependent Diabetes Mellitus = IDDM tipe I). <sup>(3,5,10,19,20)</sup> Manifestasi DM disebabkan oleh karena defisiensi relatif atau absolut atau resistensi jaringan sasaran terhadap insulin. Insulin merupakan hormon anabolik yang merangsang sintesis glikogen, lemak dan protein. Insulin juga berperan dalam transport glukosa kedalam sel dan penggunaan glukosa oleh jaringan. Hormon ini juga menghambat pemecahan glikogen, lemak dan protein <sup>(3,5,10,19)</sup> Pengaruh insulin pada keadaan terakhir ini merupakan kebalikan dari pengaruh hormon antagonisnya, yaitu glukagon, epinefrin, kortisol dan hormon pertumbuhan. Pada defisiensi insulin, hormon antagonis insulin yang lebih dominan sehingga terjadi hiperglikemia <sup>(3,5,10,19)</sup>

Akibat hiperglikemia terjadi berbagai proses biokimia dalam sel yang berperan dalam terjadinya komplikasi pada diabetes melitus, seperti katarak, retinopati, nefropati, neuropati dan arterosklerosis. <sup>(3,5,18,19,20)</sup>

Kelainan neuro-oftalmologi pada diabetes melitus dapat terjadi bukan hanya akibat kelainan intracranial akan tetapi dapat juga terjadi pada daerah yang lebih luas didalam bidang neuro-oftalmologi. Kelainan neuro-oftalmologi akibat diabetes melitus walaupun mempunyai etiologi yang sama tetapi mempunyai bentuk klinik yang sangat bervariasi. Kelainan tersebut sering tidak hanya berhubungan dengan kemunduran tajam penglihatan akan tetapi dapat juga berhubungan dengan gangguan penglihatan lain. Diabetes melitus <sup>(32)</sup>

- *The afferent visual system*
- *Pupillary and accommodative reflexes*
- *The efferent system*
- *The orbit and its associated structures*

Neuropati diabetic merupakan salah satu komplikasi dari diabetes mellitus. Neuropati diabetik dibagi menjadi dua yaitu somatik dan autonomik neuropati. (5,16,18,20,21,26,31) Neuropati autonomik diabetik menyebabkan gangguan fungsi berbagai organ antara lain : kardiovaskular, gastrointestinal, genitourinari, metabolik dan disfungsi pupil. Dalam hal ini diagnosa dan terapi pada neuropati autonomik pada stadium dini sangat penting pada penderita diabetes melitus. (16,18,20,21,26) Fungsi pupil abnormal dapat dideteksi lebih dini dibandingkan dengan gangguan fungsi autonomik kardiovaskuler dan merupakan tanda dini terjadinya neuropati autonomik diabetik. Dalam hal ini, reflek pupil terhadap cahaya dapat digunakan untuk menilai neuropati autonomik diabetik, sehingga penelitian ini berguna bagi penelitian selanjutnya dan khususnya bagi penderita diabetes melitus itu sendiri. (16,18)

Masih sedikitnya data yang menunjukkan perubahan *Pupil cycle time* pada penderita diabetes melitus, membuat peneliti ingin melakukan suatu penelitian observasional analitik terhadap penderita diabetes melitus. Hal inilah yang menjadi latar belakang untuk penelitian ini.

## **1.2. IDENTIFIKASI MASALAH**

Apakah perubahan *pupil cycle time* dapat digunakan sebagai parameter untuk deteksi dini pada penderita diabetes mellitus

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan *pupil cycle time* pada penderita diabetes mellitus

## **1.4. MANFAAT PENELITIAN**

Manfaat dari penelitian ini adalah :

- a) Dapat diketahui perubahan *Pupil Cycle Time* pada penderita diabetes mellitus.
- b) Dengan diketahuinya perubahan *Pupil Cycle Time* pada penderita diabetes mellitus, dapat digunakan sebagai bahan untuk penelitian selanjutnya bagi penderita diabetes mellitus.

## **1.5. HIPOTESA**

Terjadinya pemanjangan *pupil cycle time* pada penderita diabetes mellitus.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **A. KERANGKA TEORI**

#### **II.1. DIABETES MELLITUS**

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit dimana terjadinya defisiensi produksi, sekresi, dan atau aksi dari insulin, suatu protein yang disekresi oleh sel beta dari pulau Langerhans pancreas dan menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme, termasuk regulasi konsentrasi glukosa darah. (5,6,10,19)

Siperstein pada tahun 1974 membuat definisi diabetes mellitus sebagai suatu penyakit genetic yang ditandai pertama oleh abnormal non spesifik relatif dari

metabolisme karbohidrat dan kedua oleh penyakit vaskuler berupa mikroangiopati (3,6,19).

Secara klinis, diabetes mellitus mempunyai gambaran trias : polidipsi ( selalu haus), polifagi ( selalu lapar) dan poliuri ( banyak urin). Diagnosis ditegakkan dengan tes toleransi glukosa. (3,19)

### Patogenesis

Molekul insulin manusia mengandung 51 asam amino dan terdiri dari 2 rantai polipeptida yang berikatan satu sama lain dengan 2 rantai disulfide. Insulin diproduksi oleh sel beta pancreas sebagai proinsulin dan secara cepat dirubah menjadi proinsulin. Proteolitik memecah proinsulin pada granula sekretori sel beta menjadi insulin dan C peptide. (3,10,19)

Regulasi sekretori insulin meliputi neural, hormonal dan perubahan secretagogoe asam amino, tetapi stimulus utama pelepasan insulin adalah glukosa. Glukosa meningkatkan sintesis proinsulin pada tingkat translational, meningkatkan jumlah proinsulin yang tersedia untuk konversi. Insulin beredar dan berikatan dengan reseptor insulin membrane sel hepatic. Setelah berikatan, insulin meningkatkan pengangkutan (*uptake*) glukosa perifer dan menghambat produksi glukosa hepatic, menyebabkan penurunan glukosa plasma. Sejumlah hormon regulator seperti glukagon, growth hormon, kortisol dan katekolamin menyebabkan peningkatan glukosa plasma. Hormone utama yaitu glukagon, menyebabkan glikogenolisis, glukoneogenesis dan ketogenesis. Pelepasan glukagon distimulasi oleh hipoglikemi, asam amino, gangguan neural dan stress. (3,10,19)

### Diagnosa Diabetes mellitus

Diagnosa diabetes mellitus ditegakkan bila terdapat : (1,19)

1. Gejala klasik (polidipsi, polifagi, poliuri, penurunan berat badan) dan perubahan kadar glukosa plasma.
2. Kadar glukosa plasma puasa  $\geq 140$  mg/dL
3. Kadar glukosa darah kapiler adrandom  $> 200$  mg/dL

Bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, perlu dilakukan Test Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Pemeriksaan TTGO hanya dilakukan bila didapatkan gejala klinis dengan kadar gula darah puasa kurang dari 140 mg/dL. (1,14,19,26)

Nilai diagnostik test toleransi glukosa oral (1,28)

	Kadar glukosa mg/dL			
	Darah lengkap		Plasma	
	Vena	Kapiler	Vena	Kapiler
<u>Diabetes Mellitus</u>				
Puasa	$> 120$	$>120$	$>140$	$> 140$
2 jam post glukosa	$>180$	$>200$	$>200$	$>200$
<u>Gangguan toleransi glukosa</u>				
Puasa	$<120$	$<120$	$<120$	$< 140$
2 jam post glukosa	120 – 180	140 - 200	140 - 200	160 – 220

Dikutip dari : Soegondo S, Diabetes Mellitus, Klasifikasi dan Diagnosa Baru dan panatalaksanaannya di Indonesia)

Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut WHO (1985) (1,36)

1. Diabetes Mellitus

- a. Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) – DM tipe 1
  - b. Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) = DM tipe 2
    - ✓ Non-obese
    - ✓ obese
  - c. Malnutrition-Related Diabetes Mellitus (MRDM)
  - d. Tipe Diabetes lain yang berhubungan dengan kondisi dan sindrom tertentu yaitu penyakit pancreas, penyakit akibat hormonal, keadaan akibat pengaruh obat atau zat kimia, kelainan insulin atau reseptor, sindrom genetic tertentu.
2. Gangguan Toleransi Glukosa
    - a. Non obese
    - b. obese
  3. Gestasional Diabetes Melitus : Diabetes kehamilan (GDM)
  4. Kelas dengan resiko statistik tinggi (penderita dengan toleransi glukosa normal, tetapi mempunyai resiko untuk menjadi DM)

### Komplikasi

Komplikasi jangka panjang pada diabetes adalah vaskulopati. Tiga mekanisme utama gangguan vaskuler adalah : gangguan membran basement, gangguan blood flow dan abnormalitas platelet. <sup>(5,19)</sup> Penembalan membran basement dan hilangnya perisit merupakan penyebab dini pada komplikasi diabetes mellitus. <sup>(5,19)</sup> Pada mata, hilangnya perisit dan penebalan membran basement, dapat dilihat pada stadium dini diabetik retinopati. <sup>(4,5,19)</sup> Pada pasien diabetes, terjadi peningkatan agregasi sel darah merah dan perlambatan penghancuran agregasi. Pada penghancuran agregasi, terjadi kerusakan vaskuler. Kerusakan sel endothelial menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler.

Akibatnya terjadi mikroangiopati dan aterosklerosis. <sup>(5,10)</sup>

- a) Penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian tersering pada pasien diabetes. Prevalensi coronary artery disease (CAD) pada pasien diabetes dua kali besar dibandingkan pasien non diabetes. Onset penyakit ini lebih cepat dan manifestasinya lebih berat. Faktor resiko terjadinya CAD meliputi : merokok, umur, hipertensi, kadar kolesterol dan trigliserid <sup>(19)</sup>
- b) Penyakit ginjal. Pasien diabetes mempunyai resiko 20 kali lebih besar untuk menderita gagal ginjal dibanding dengan populasi orang normal. Progresivitas terjadinya nefropati diabetik berhubungan dengan tekanan darah dan terkontrolnya kadar gula merah. Evaluasi oleh Diabetes Control and Complication Trial menunjukkan bahwa ada hubungan antara kadar gula darah pada pasien insulin dependent dengan timbulnya nefropati. <sup>(19)</sup>
- c) Penyakit neurology. Neuropati diabetik merupakan penyebab tersering terjadinya neuropati perifer <sup>(5,19)</sup> Neuropati diabetik umumnya dibagi menjadi <sup>(5,19,20,21)</sup>
  - a. *Symmetric distal polyneuropathy*
  - b. *Asymmetric neuropathy (cranial mononeuropathy, peripheral neuropathy, neuromuscular syndromes)*
  - c. *Autonomic neuropathy*

Patofisiologi terjadinya neuropati diabetik berawal dari demyelinasi dan remyelinasi, hilangnya "endothelial cell tight junctions", vasculopathy endoneural dengan penebalan membrane basement. Mononeuropati asimetrik diabetik biasanya meliputi N.III, N.IV, N.VI. pada gangguan N.III, yang tersering didapat adalah penurunan waktu 'pupillary sparing' 80%. Mononeuropati N.perifer mengakibatkan terjadinya foot atau wristdrop <sup>(19)</sup>

- d) Penyakit mata. Manifestasi diabetes mellitus pada mata yang tersering adalah retinopati diabetic macular edem yang menyebabkan terjadinya penurunan tajam penglihatan. <sup>(4,6,15,19,24,25)</sup>

Patogenese komplikasi diabetes mellitus

Mekanisme terjadinya komplikasi pada diabetes mellitus dapat diterangkan melalui :  
<sup>(10)</sup>

1. Peningkatan aktivitas aldosa reduktase
  2. Glikosilasi non enzimatik
  3. Pembentukan senyawa dikarbonil
  4. Strees oksidatif
- 1) Peningkatan aktivitas aldosa reduktase. Akibat hiperglikemia, dalam jaringan terjadi peningkatan kadar glukosa. Oleh aldosa reduktase, glukosa akan dirubah menjadi sorbitol, yang berakibat meningkatnya kadar sorbitol didalam sel. Akumulasi sorbitol akan meningkatkan osmolaritas didalam sel, sehingga terjadi perubahan fisiologi sel. Sel dengan kadar sorbitol yang tinggi menunjukkan aktivitas penurunan aktivitas protein kinase C dan  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - ATPase membran.<sup>(10)</sup>
- 2) Glikosilasi non enzimatik. Glukosa adalah suatu aldehid yang bersifat reaktif, yang dapat bereaksi secara spontan, walaupun lambat dengan protein. Melalui proses yang disebut dengan glikosilasi non enzimatik, protein mengalami modifikasi. Gugus aldehid glukosa bereaksi dengan gugus amino yang terdapat pada suatu protein, membentuk produk glikosilasi yang bersifat reversible. Produk ini mengalami serangkaian reaksi dengan gugus  $\text{NH}_2$  dari protein dan mengadakan ikatan silang membentuk advanced glycoliation end-product (AGE). Akumulasi AGE pada kolagen dapat menurunkan elastisitas jaringan ikat sehingga menimbulkan perubahan pada pembuluh darah dan membrane basalis.<sup>(8,10)</sup>
- 3) Pembentukan senyawa dikarbonil. Monosakarida seperti glukosa dapat mengalami oksidasi yang dikatalis oleh Fe dan Cu, membentuk radikal OH,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  dan senyawa dikarbonil toksik. Senyawa dikarbonil yang terbentuk dapat bereaksi dengan gugus  $-\text{NH}_2$  protein membentuk AGE.<sup>(8,10)</sup>
- 4) Strees oksidatif. Strees oksidatif timbul bila pemebentukan reactive oxygen species (ROS) melebihi kemampuan mekanisme seluler dalam mengatasi yang melibatkan sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan. Strees oksidatif diabetes mellitus dapat disebabkan karena gangguan keseimbangan redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid, peningkatan reactive oxygen species akibat proses glikosilasi/glikoksidasi lipid dan penurunan kapasitas antioksidan.<sup>(10,29)</sup>

## II.2. PUPIL

Pupil merupakan indikator kinetic dari fungsi sensorik dan motorik mata dengan retina hubungan keduanya. <sup>(2,11,12,23,30)</sup>

Fungsi pupil tergantung dari struktur "pupillomotor pathway" : <sup>(2,11,12,23,30,34)</sup>

1. Reseptor retina
2. Akson sel ganglion pada N.Optikus
3. Kiasan optikum
4. Traktus optikum (tetapi bukan lateral geniculate body)
5. Branchium dari colliculus superior
6. Area pretectal pada mesensefalon
7. Interconnecting neuron untuk pupilkonstriktor pada oculomotor nuclear complex
8. Jalur eferen parasimpatis N.III



: kardiovaskuler, gastrointestinal, genitourinari, metabolik dan disfungsi pupil. Diantara hal-hal tersebut, kardiovaskuler otomatis neuropati meningkatnya resiko kematian pada pasien diabetes. Dalam hal ini diagnosa dan terapi pada autonomik neuropati pada stadium dini sangat penting pada penderita diabetes mellitus. (16,18,20,21,26)

Autonomik neuropati diabetik dapat terjadi pada penderita diabetes melitus jangka pendek tanpa terjadi somatik neuropati. Selanjutnya fungsi pupil abnormal dapat dideteksi lebih dini dibandingkan dengan gangguan fungsi autonomik kardiovaskuler dan merupakan tanda dini terjadinya neuropati otomatis diabetik. Dalam hal ini, reflek pupil terhadap cahaya dapat digunakan untuk menilai neuropati autonomik diabetik. (16,18)

Patofisiologi terjadinya neuropati diabetik belum jelas. Namun ada beberapa teori yang menyebabkan terjadinya neuropati diabetik :

1. Teori metabolik. Teori ini menerangkan gangguan metabolik akibat dari hiperglikemia dan atau defisiensi insulin pada satu atau lebih komponen seluler pada saraf menyebabkan terjadinya gangguan fungsi dan struktural. Gangguan ini akan menyebabkan kerusakan jaringan saraf dan mengakibatkan defisit neurologi. <sup>(16)</sup>
2. teori vaskuler . teori ini menerangkan bahwa neuropati, nefropati dan retinopati terjadi akibat demyelinasi multifokal dan hilangnya akson ( axonal loss). Pada kapiler pasien diabetes terjadi penebalan membran basement dan peningkatan ukuran dan jumlah sel endotel kapiler yang menyebabkan diameter lumen pembuluh darah menjadi kecil. <sup>(16)</sup>
3. Teori sorbitol-osmotik. Teori ini menerangkan bahwa kerusakan jaringan saraf disebabkan oleh akumulasi sorbitol intraseluler, yang berasal dari stress hiperglikemik isotonic pada diabetes. Myoinositol akan menetralkan efek ini, namun proses ini akan menjadi hilang, yang mengakibatkan sintesis phosphatidylinositol menjadi terbatas dan dibentuk phosphatidylinositol generasi ke dua. Dengan demikian merubah aktivitas  $[Na.sup+]/[K.sup+]ATPase$  pada saraf. (16)

## II.5. PEMERIKSAAN "PUPIL CYCLE TIME"

Pemeriksaan *pupil cycle time* dilakukan dengan rangsangan sinar vertical ditepi pupil maka akan terjadi konstiksi pupil dan kemudian dilatasi pupil tersebut. Pada saat retina terangsang akan terjadi konstiksi pupil yang akan mengakibatkan sinar akan tertutup pada bagian pupil yang konstriksi, akibatnya terjadi dilatasi pupil kembali. (9)

Alat : - stopwatch

- Slitlamp

Teknik : <sup>(9)</sup>

- seberkas sinar difokuskan ditepi pupil, digeser perlahan-lahan dari arah limbus ke sentral (pupil)
- dilihat konstiksi pupil
- sinar dipertahankan pada posisi ini yaitu posisi sinar terhalang masuk akibat miosis
- akibatnya pupil dilatasi ( retina tidak disinari)
- sinar akan mengenai retina lagi, demikian terjadi seterusnya berulang-ulang ( osilasi pupil)

Nilai : osilasi pupil terjadinya setiap 752 milidetik – 900 milidetik. Bila pupil cycle time memanjang (950 milidetik) atau berbeda 70 milidetik antara kedua mata, berarti ada gangguan hantaran saraf optik. <sup>(9)</sup>

## B. KERANGKA KONSEPSIONAL

→ Diabetes melitus merupakan penyakit sistemik yang ditandai oleh meningkatnya kadar glukosa darah.

→Keadaan hiperglikemia memudahkan terjadinya komplikasi pada penderita diabetes melitus, berupa : neuropati, nefropati, kardiovaskuler, retinopati.

→Neuropati diabetik sulit dideteksi secara dini oleh karena sering tidak memberikan gejala

→Pupil cycle time merupakan pemeriksaan dini terjadinya neuropati diabetik pada penderita diabetes melitus.

## BAB III METODOLOGI PENELITIAN

### III.1. BENTUK PENELITIAN

Penelitian ini adalah suatu penelitian yang bersifat deskriptif analitik dengan metode observasi klinik non randomize untuk melihat perubahan pupil cycle time pada penderita diabetes mellitus.

### III.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di SMF Mata RS Pirngadi Medan pada setiap hari Senin-Jum'at pukul 9.00- 12.00 WIB. Penelitian dimulai bulan Mei – Juni 2002.

### III.3. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi : semua penderita yang sudah didiagnosa diabetes mellitus dari Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan

### III.4. BAHAN DAN ALAT YANG DIGUNAKAN

- Snellen chart
- Senter
- Binocular loupe
- Ophthalmoscopy direct
- Stopwatch
- Slitlamp merk Inami-Japan L-0185 dengan lampu 6V, 30W halogen

### III.5. BESAR SAMPEL

Jumlah sampel yang diambil ditentukan berdasarkan rumus :

$$n \geq \frac{(Z\alpha)^2 PQ}{d^2}$$

$Z\alpha$  adalah nilai baku normal yang besarnya tergantung pada nilai  $\alpha$  yang ditentukan. Untuk  $\alpha = 0,05$ , maka  $Z\alpha$  adalah 1,96. P adalah jumlah penderita DM yang berobat ke bagian mata dan diasumsi 0,25.  $Q=1-0,25=0,75$ . D adalah tingkat ketepatan yang diinginkan =15%. Maka jumlah sampel minimal adalah : 32 untuk masing-masing kelompok ( kelompok DM dan kelompok kontrol).

### III.6. CARA PENGUMPULAN DATA

Terhadap semua subjek penelitian dilakukan pemeriksaan sebagai berikut :

- 1) Identitas dicatat pada formulir meliputi : nomor MR, nomor penelitian, nama lengkap, jenis kelamin, umur.
- 2) Dilakukan pemeriksaan tajam penglihatan

- 3) Dilakukan pemeriksaan segmen anterior dengan slitlamp, funduskopi dengan menggunakan ophthalmoscopy direct. (Komplikasi retinopati ditegakkan berdasarkan funduskopi oleh karena FFA rusak)
- 4) Dilakukan pemeriksaan *pupil cycle time* dengan menggunakan slitlamp merk Inami – Japan L-0185 dan stopwatch pada kedua mata. *Pupil cycle time* dilakukan sebanyak 5 kali osilasi pupil. Hasil yang didapat dibagi 5 untuk mendapatkan nilai *pupil cycle time*.

### **III.7. MANAJEMEN DATA**

Setelah data didapat lalu dikumpulkan dan kemudian ditabulasi. Untuk menilai perubahan *pupil cycle time* pada penderita DM disbanding dengan kelompok control dilakukan uji-test. Sedangkan untuk membandingkan *pupil cycle time* menurut komplikasi, lama DM dan tipe DM, digunakan uji Anova.

### **III.8. DEFINISI OPERASIONAL**

Kriteria inklusi :

- Semua penderita yang didiagnosa diabetes mellitus oleh Bagian Penyakit Dalam
- Bersedia diikutsertakan dalam penelitian

Kriteria eksklusi :

- penderita hipertensi
- penderita DM dengan komplikasi gangguan ginjal yang disertai dengan hipertensi
- penyakit infeksi mata segmen anterior dan atau posterior
- glaucoma
- oftalmoplegi
- kekeruhan media refraksi

### **III.9. PERSONALIA PENELITIAN**

Peneliti : dr. Novi Wulandari

Pembantu peneliti : PPDS Bagian Ilmu Penyakit Mata FK USU  
Paramedis SMF Mata RS Pirngadi Medan

Biaya Penelitian : ditanggung peneliti

## **BAB IV HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini telah dilaksanakan mulai tanggal 1 Mei 2002 sampai dengan 10 Juli 2002 di SMF Mata Rumah Sakit Dr. Pirngadi Medan. Subjek yang diamati sebanyak 48 penderita diabetes mellitus yang datang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan dan 32 orang sehat sebagai kelompok control / pembanding. Dari 48 penderita DM, 5 orang adalah penderita DM tipe 1 dan 43 orang adalah penderita DM tipe 2.

Tabel 1. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan umur

	Jumlah	%
30 – 39 tahun	1	2,0
40 – 49 tahun	8	16,7
50 – 59 tahun	13	27,1
60 – 69 tahun	20	41,7
= 70 tahun	6	12,5
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 1 memperlihatkan jumlah penderita DM yang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan yang diamati berdasarkan umur. Umur rata-rata penderita DM adalah 60,33 tahun. Umur termuda yang didapati adalah 37 tahun, dan umur tertua adalah 76 tahun.

Tabel 2. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan jenis kelamin

	Jumlah	%
Laki-laki	25	52,1
Perempuan	23	47,9
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 2 memperlihatkan jumlah penderita DM yang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan yang diamati berdasarkan jenis kelamin. Rata-rata penderita DM adalah pria.

Tabel 3. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan suku

	Jumlah	%
Batak	14	29,2
Mandailing	10	20,8
Minang	9	18,7
Karo	8	16,7
Jawa	5	10,4
Melayu	2	4,2
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 3 memperlihatkan jumlah penderita DM yang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan yang diamati berdasarkan suku. Rata-rata penderita DM adalah suku Batak.

Tabel 4. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan tipe DM

	Jumlah	%
Tipe 1	5	10,4
Tipe 2	43	89,6
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 4 memperlihatkan jumlah penderita DM yang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan yang diamati berdasarkan tipe DM. Rata-rata penderita DM adalah tipe 2.

Tabel 5. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan lamanya menderita DM

	Jumlah	%
< 1 tahun	5	10,4
1 – 5 tahun	18	37,5
6 – 9 tahun	14	29,2
> 10 tahun	11	22,9
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 5 memperlihatkan jumlah penderita DM yang datang ke SMF Mata RS Pirngadi Medan yang diamati berdasarkan lamanya menderita DM. lama rata-rata menderita DM adalah 6,92 tahun.

Tabel 6. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan komplikasi

	Jumlah	%
Retinopati	18	37,5
Retinopati + ggn ginjal	6	12,5
Retinopati + ggn ginjal + ggn jantung	3	6,3
Tanpa Komplikasi	21	43,8
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 6 memperlihatkan jumlah penderita DM yang datang ke SMF Mata Pirngadi Medan yang diamati berdasarkan komplikasi. Sebanyak 21 penderita DM (43,8%) yang diamati tidak mengalami komplikasi. Sedangkan 18 penderita (37,5%) hanya mengalami retinopati, 6 penderita (12,5%) mengalami retinopati dan gangguan ginjal, 3 penderita (6,3%) mengalami retinopati, gangguan ginjal dan gangguan jantung.

Tabel 7. Distribusi penderita diabetes mellitus berdasarkan kontrol Rumah Sakit

	Jumlah	%
1 bulan	23	47,9
2 bulan	19	39,6
3 bulan	6	12,5
<b>JUMLAH</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Pada tabel 7 memperlihatkan jumlah penderita DM yang diamati berdasarkan kontrol ke Rumah Sakit. Rata-rata penderita DM kontrol ke Rumah Sakit setiap 1 bulan.

Tabel 8. Hasil uji Anova *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri berdasarkan lamanya menderita DM

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
< 1 tahun	5	965,60	216,32	5	965,80	217,93
1 – 5 tahun	18	1036,39	241,35	18	1038,33	240,58
6 – 10 tahun	14	1248,07	274,75	14	1221,71	305,86
> 10 tahun	11	1260,91	238,89	11	1262,27	239,35
	P=0,21 <sup>*)</sup>			P=0,043 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan bermakna / signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 8 menunjukkan bahwa hasil uji Anova *pupil cycle time* penderita DM berdasarkan lamanya menderita DM menunjukkan perbedaan yang bermakna. Semakin lama menderita DM semakin panjangnya *pupil cycle time*.

Tabel 9. Hasil Uji t-test *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri berdasarkan tipe DM

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
DM tipe 1	5	1568,40	97,73	5	1569,20	92,62
DM tipe 2	43	1092,65	236,54	43	1085,16	242,70
	P=0,001 <sup>*)</sup>			P=0,001 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan bermakna / signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 9 menunjukkan bahwa hasil uji t-test *pupil cycle time* penderita DM berdasarkan tipe DM menunjukkan perbedaan yang bermakna. Penderita DM tipe 1 memiliki *pupil cycle time* yang lebih panjang dibandingkan dengan penderita DM tipe 2.

Tabel 10. Hasil Uji Anova *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri berdasarkan komplikasi

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
Retinopati	18	1200,50	194,10	18	1201,61	193,84
Retinopati + ggn ginjal	6	1406,33	131,30	6	1408,33	132,31
Retinopati + ggn ginjal + ggn jantung	3	1608,67	5,03	3	1607,33	5,13
Tanpa komplikasi	21	950,14	195,49	21	933,67	197,83
	P=0,001 <sup>*)</sup>			P=0,001 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan bermakna / signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 10 menunjukkan bahwa hasil uji Anova *pupil cycle time* penderita DM berdasarkan komplikasi yang terjadi menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Tabel 11. Hasil Uji Anova *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri berdasarkan control ke Rumah Sakit

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
1 bulan	23	1108,78	319,61	23	1110,61	319,15
2 bulan	19	1205,37	221,66	19	1186,11	246,72
3 bulan	6	1070,33	163,71	6	1071,33	163,47
	P=0,409 <sup>*)</sup>			P=0,571 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan tidak bermakna / tidak signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 11 menunjukkan bahwa hasil uji Anova *pupil cycle time* penderita DM berdasarkan control ke Rumah Sakit menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna pada kedua mata.

Tabel 12. Hasil uji t-test *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri penderita DM dengan retinopati dibandingkan dengan penderita DM tanpa retinopati.

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
Penderita DM dengan retinopati	27	1291,59	1219,85	27	1292,63	219,52
Penderita DM tanpa retinopati	21	950,14	195,14	21	933,67	197,83
	P=0,001 <sup>*)</sup>			P=0,001 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan bermakna / signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 12 menunjukkan bahwa hasil uji t-test *pupil cycle time* antara penderita DM dengan retinopati dan penderita DM tanpa retinopati menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini memperlihatkan bahwa *pupil cycle time* pada penderita DM dengan retinopati lebih panjang dibandingkan dengan penderita DM tanpa retinopati.

Tabel 13. Hasil uji t-test *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri penderita DM tanpa retinopati dibandingkan dengan kelompok control.

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
Penderita DM tanpa retinopati	21	950,14	195,49	21	933,67	197,83
Non DM	32	844,00	57,20	32	840,56	56,13
	P=0,024 <sup>*)</sup>			P=0,047 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan bermakna / signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 13 menunjukkan bahwa hasil uji t-test *pupil cycle time* antara penderita DM tanpa retinopati dan bukan penderita DM menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini memperlihatkan bahwa pada penderita DM walaupun belum terjadi retinopati, namun telah terjadi pemanjangan *pupil cycle time*.

Tabel 14. Hasil uji t-test *pupil cycle time* mata kanan dan mata kiri penderita DM dibandingkan dengan kelompok control.

	Mata kanan (milidetik)			Mata kiri (milidetik)		
	n	X	SD	n	X	SD
Penderita DM	48	1142,21	268,89	48	1135,58	275,13
Non DM	32	844,00	57,20	32	840,56	56,13
	P=0,001 <sup>*)</sup>			P=0,001 <sup>*)</sup>		

\*) perbedaan bermakna / signifikan

n=jumlah sampel

Tabel 14 menunjukkan bahwa hasil uji t-test *pupil cycle time* antara penderita DM dan bukan penderita DM menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kedua mata. Hal ini memperlihatkan bahwa pada penderita DM terjadi pemanjangan *pupil cycle time*, dimana hal ini tidak terjadi pada orang normal.

## BAB V DISKUSI DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perubahan *pupil time cycle time* pada penderita diabetes mellitus. Adanya perubahan *Pupil Cycle time* pada penderita diabetes mellitus akan digunakan sebagai parameter untuk deteksi dini adanya neuropati diabetic.

Penelitian ini bersifat observasional analitik. Penelitian ini telah dilaksanakan mulai tanggal 1 Mei 2002 sampai dengan 10 Juli 2002 di SMF Mata RS Dr. Pirngadi Medan. Subjek yang diamati sebanyak 48 penderita diabetes mellitus yang datang berobat ke SMF Mata RS Dr. Pirngadi Medan dan 23 orang sehat sebagai kelompok control atau pembanding.

Nilai rata-rata *pupil cycle time* pada kelompok control adalah OD (mata kanan) 844,00 milidetik dan OS (mata kiri) 840,56 milidetik. Adapun nilai normal osilasi pupil terjadi setiap 752 milidetik – 900 milidetik. <sup>(9)</sup>

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit metabolic, sering disebut juga sebagai *The Great Imitator*, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Diabetes mellitus dapat mengenai semua orang, terutama umur diatas 40 tahun dan obesitas. Prevalensi penderita diabetes mellitus cenderung meningkat dengan bertambahnya usia. <sup>(7,13,14,22)</sup> Pada penelitian ini ( tabel 1) didapatkan penderita diabetes mellitus yang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan termuda berumur 37 tahun dan penderita diabetes mellitus tertua berumur 76 tahun. Rata-rata umur penderita diabetes mellitus adalah 60,33 tahun. Penderita diabetes mellitus terbanyak berumur 60 – 69 tahun. Hal ini disebabkan oleh karena sebagian besar penderita DM yang berobat ke RS Pirngadi Medan adalah peserta ASKES yang telah pension, sehingga sebagian besar penderita DM yang didapat adalah berumur lebih dari 50 tahun. Sedangkan berdasarkan jenis kelamin, didapatkan 23 penderita diabetes mellitus adalah perempuan dan 25 laki-laki ( tabel 2). Penderita diabetes mellitus lebih banyak pada wanita oleh karena umur harapan hidup wanita lebih panjang dari pria. <sup>(1)</sup>

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolisme yang cukup banyak dijumpai dan mengenai kurang lebih 2% - 4% populasi. Sebagian besar (90%) tergolong Diabetes mellitus tidak tergantung insulin ( Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM tipe II), sedangkan 10% adalah Diabetes mellitus tergantung insulin ( Insulin Dependent Diabetes Mellitus = IDDM tipe I) <sup>(3,5,10,19,20)</sup> Manifestasi DM disebabkan oleh karena defisiensi relatif atau absolute atau resistensi jaringan sasaran terhadap insulin. Insulin merupakan hormone anabolic yang merangsang sintesis glikogen, lemak dan protein. Insulin juga berperan dalam transport glukosa kedalam sel dan penggunaan glukosa oleh jaringan. Hormon ini jug menghambat pemecahan glikogen, lemak dan protein. <sup>(3,5,10,19)</sup> Pengaruh insulin pada keadaan terakhir ini merupakan kebalikan dari pengaruh hormon antagonisnya, yaitu glukagon, epinefrin, kortisol dan hormon pertumbuhan. Pada defisiensi insulin, hormon antagonis insulin yang lebih dominan sehingga terjadi hiperglikemia. <sup>(3,5,10,19)</sup>

Diabetes mellitus tipe 2 atau NIDDM merupakan suatu jenis diabetes yang tidak tergantung kepada pengobatan insulin untuk mempertahankan hidupnya. Perbedaannya dengan IDDM atau diabetes mellitus tipe 1 kadang-kadang secara klinis tidak mudah,meningat pasien diabetes mellitus tipe 2 juga kadang-kadang memerlukan insulinpada pengobatannya. Tetapi berbeda dengan diabetes mellitus tipe 1, pasien diabetes mellitus tipe 2 masih bisa diobati dengan obat hipoglikemik oral. Penyebab atau faktor resiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2 adalah faktor genetic dan lingkungan. Faktor genetik pada diabetes mellitus tipe 2 sangat kuat tetapi sampai sekarang masih belum dapat diketahui patogenesisnya. Sedangkan faktor lingkungan yang sangat berperan adalah *excessive energy intake* berupa cara

hidup kebarat-baratan dengan konsumsi makanan yang berlebihan disertai kurang olah raga. <sup>(7,13,14,22)</sup> Diabetes mellitus tipe 1 banyak terjadi pada umur muda, kadang-kadang terjadi pada umur dewasa muda, khususnya non obese. Diabetes mellitus tipe ini sering kali berhubungan dengan ketosis. Diabetes mellitus tipe 2 banyak terjadi pada umur dewasa dibandingkan dengan usia muda. <sup>(7,13,14)</sup> pada penelitian ini (tabel 3) didapat sebanyak 5 orang (10,4%) adalah penderita DM tipe 1 dan 43 orang (89,6%) adalah penderita DM tipe 2. Sedikitnya jumlah penderita DM tipe 1 yang didapat oleh karena pada umumnya penderita tipe 1 adalah usia muda. Sedangkan penderita DM yang datang berobat ke RS Pirngadi Medan umumnya adalah peserta ASKES yang telah pensiun. Sedangkan berdasarkan lamanya menderita DM, pada penelitian ini didapatkan (tabel 5) rata-rata menderita DM adalah 6,92 tahun. Dan sebanyak 47,9% dari subjek yang diamati, kontrol ke Rumah Sakit setiap 1 bulan ( tabel 7).

Komplikasi jangka panjang pada diabetes melitus adalah vaskulopati. Tiga mekanisme utama gangguan vaskular adalah : gangguan membran basement, gangguan blood flow dan abnormalitas platelet. <sup>(5,19)</sup> Penebalan membran basement dan hilangnya perisit merupakan penyebab dini pada komplikasi diabetes melitus. <sup>(5,19)</sup> Pada mata, hilangnya perisit dan penebalan membran basement, dapat dilihat pada stadium dini diabetik retinopati. <sup>(4,5,19)</sup> Pada pasien diabetes, terjadi peningkatan agregasi sel darah merah dan perlambatan penghancuran agregasi. Pada penghancuran agregasi, terjadi kerusakan vaskuler. Kerusakan sel endothelial menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler. Akibatnya terjadi mikroangiopati dan aterosklerosis. <sup>(5,19)</sup> Komplikasi yang dapat terjadi adalah penyakit kardiovaskuler, penyakit ginjal, penyakit neurologi dan penyakit mata. Pada penelitian ini didapatkan dari 48 subjek yang diamati, sebanyak 18 penderita (37,5%) mengalami retinopati, 6 penderita (12,5%) mengalami retinopati dan gangguan ginjal, 3 penderita (6,3%) mengalami retinopati, gangguan ginjal dan gangguan jantung. Sedangkan 21 orang (43,8%) tidak dapat komplikasi. (tabel 6)

Pada tabel 8, terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna *Pupil Cycle Time* pada penderita DM berdasarkan lamanya menderita DM. Semakin lama menderita DM, maka *Pupil Cycle Time* akan memanjang. Sedangkan pada tabel 10 terlihat bahwa semakin banyak komplikasi yang terjadi, *Pupil Cycle Time* akan semakin memanjang. Hasil uji Anova menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Bruce Perkin pada penelitiannya menyatakan bahwa ada hubungan antara kadar gula darah dengan timbulnya komplikasi. <sup>(20)</sup> Namun Mikihiro Nakayama pada penelitiannya menyatakan bahwa timbulnya komplikasi pada penderita DM tidak hanya berhubungan dengan kadar gula darah. Hal ini didasari bahwa pemberian terapi obat hipoglikemik yang mempertahankan kadar gula darah tidak dapat mencegah timbulnya komplikasi. Pernyataan ini didasarkan pada hipotesis bahwa komplikasi diabetes terjadi selain akibat peningkatan *polyol pathway activity*, namun juga merubah *protein kinase C activity*, peningkatan *strees oxidative* dan akselerasi glikasi non enzimatik. Akibat dari hal ini neuropati diabetic merupakan komplikasi yang pertama timbul dalam jangka waktu yang pendek. <sup>(18)</sup>

Pada tabel 9, terlihat bahwa rata-rata penderita DM tipe 1 mempunyai *Pupil Cycle Time* 1568,40 milidetik untuk mata kanan dan 1569, 20 milidetik untuk mata kiri. Sedangkan pada penderita DM tipe 2 mempunyai rata-rata *pupil Cycle Time* 1092,65 untuk mata kanan dan 1085,60 untuk mata kiri. Dengan uji t-test dapat dilihat bahwa ada perbedaan yang bermakna *pupil Cycle Time* antara penderita DM tipe 1 dan penderita DM tipe 2 dimana pada penderita DM tipe 1 *Pupil Cycle Time* lebih panjang. The diabetes Control and Complications Trial ( DCTT) pada tahun 1993 menyatakan bahwa pada diabetes mellitus tipe 1 mudah terjadi komplikasi makrovaskuler dan neuropati oleh karena pada diabetes mellitus tipe 1 dimana menggunakan injeksi insulin lebih mudah terjadi hipoglikemia dan lebih mudah pula

terjadi hiperglikemia mendadak yang lebih besar. Selain itu juga bahwa pada penggunaan injeksi insulin, kadar gula darah yang mendekati normal sangat lambat terjadi.<sup>(7,13,14)</sup>

Pada penelitian ini didapat rata-rata *Pupil Cycle Time* pada penderita diabetes mellitus adalah 1142,21 milidetik untuk mata kanan dan 1135,58 milidetik untuk mata kiri. Sedangkan pada kelompok kontrol didapat *Pupil Cycle Time* 844,00 milidetik untuk mata kanan dan 840,56 untuk mata kiri. Dari hasil uji t-test, didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok penderita diabetes mellitus dan kelompok kontrol. Hal ini memperlihatkan bahwa pada penderita diabetes mellitus terjadi pemanjangan *Pupil Cycle Time*. Bila dilihat dari jalur refleksi cahaya, maka pemanjangan *Pupil Cycle Time* ini dapat dikarenakan oleh gangguan pada fotoreseptor retina, akson sel ganglion N. optikus, kiasma optikum, traktus optikum, area pretektal mesensefalon, interconnecting neuron jalur eferen simpatis dan para simpatis sampai dengan gangguan m.dilator pupil dan m.sfinger pupil.<sup>(11,30,34,35)</sup> Meskipun demikian, pemanjangan *Pupil Cycle Time* pada penderita diabetes mellitus merupakan pertanda dini adanya gangguan neuro-oftalmologi.

## **BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN**

### **KESIMPULAN**

Pada penelitian yang telah dilakukan terhadap penderita diabetes mellitus yang datang berobat ke SMF Mata RS Pirngadi Medan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terjadi pemanjangan *Pupil Cycle Time* pada penderita diabetes mellitus
2. Pemanjangan *Pupil Cycle Time* berhubungan dengan lamanya menderita DM

### **SARAN**

Dengan adanya pemanjangan *pupil cycle time* pada penderita diabetes mellitus maka data ini dapat dipergunakan untuk menegakkan diagnosa DM serta dapat digunakan sebagai bahan penelitian selanjutnya.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Ardjo SM, Glaukoma pada penderita diabetes melitus. Dalam : Understanding Ocular Diabetic – Basic Science, Clinical Aspects and Didactic Course. FKUI, Jakarta, 1999,h 53-9.
2. Bienfang DC. Neuroophthalmology of the pupil and accommodation. Dalam : Albin DM, Jacobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Saunders, Philadelphia, 1994,h 2470-529.
3. Bloch RS, Henkind L. Ocular manifestation of endocrine and metabolic diseases. Dalam : Tasman W, Jaeger EA. Duane's clinical ophthalmology. Lippincot – raven, Philadelphia, 1997,h : 1-21.
4. Bursell SE at al. Stereo non mydriatic digital-video color retinal imaging compared with early treatment diabetic retinopathy study even standard field 35- mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. Ophthalmology, vol 108, number 3, march 2001,h:572-85.
5. Davis MD. Diabetes mellitus. Dalam : The eye and systemic disease. JP Lippincot, Philadelphia, 1996, h 79-85.

6. Diabetic retinopathy.  
[http://www.findarticle.com/cf\\_0/m0CUH/1\\_25/82270404/p1/article.jhtml](http://www.findarticle.com/cf_0/m0CUH/1_25/82270404/p1/article.jhtml)  
 January, 2002
7. Foster DW et al. Diabetes Mellitus. Dalam : Fauci AS. Harrison's Principles of internal medicine. 14<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Companies, New York, 1998, h 2060-80.
- Hamada Y. Epalrestat, an Aldose Reductase Inhibitor, Reduces the Levels of [N.sup.[epsilon]]-(Carboxymethyl) lysine Protein Adducts and Their Precursor in Erythrocytes from Diabetic Patients.  
[http://www.findarticles.com/cf\\_0/m0CUH/10\\_23/66450500/p1/article.jhtml](http://www.findarticles.com/cf_0/m0CUH/10_23/66450500/p1/article.jhtml)  
 October 200.
9. Ilyas s. Dasar teknik pemeriksaan. Dalam : Ilmu Penyakit Mata. Balai penerbit FKUI, Jakarta, 2000, h. 99.
10. Jusman SWA. Konsep-konsep dasar biokimia dalam diabetes mellitus. Dalam : understanding icular diabetic-basic science, clinical aspect and didactic course. FKUI, 1999,h.1-15.
11. Kanski JJ. Abnormal papillary reactions. Dalam : Clinical Ophthalmology, third edition, Butterworth Heinemann, Oxford, 1994,h 465-7.
12. Khurana AK. Vision and Neuro-Ophthalmology. Dalam : Ophthalmology, New age international publisher, 1998,h 282-6.
13. Karam JH. Salter PR, Forsham PH. Pancreatic hormones and Diabetes Melitus. Dalam : Greenspan FS, Forsham PH. Basic and Clinical Endocrinology, second edition, Lange Medical Publications, California, 1986,h 536-71.
14. Karam JH. Diabetes mellitus. Dalam : Current medical diagnosis and treatment, 34<sup>th</sup> edition, Prentice-Hall International, 1995, h 1004-30.
15. Maar N et al. New color vision arrangement test to detect function changes in diabetic macular edema. Br J ophthalmology, vol 85, 2001, 47-51.
16. Mangan MM. Diabetic neuropathy.  
[http://www.findarticles.comcf\\_0/.../article.jhtml](http://www.findarticles.comcf_0/.../article.jhtml) September 1999.
17. Moses RA. Accommodation. Dalam : Moses RA, Hart WM. Adler's Physiology of the eye. CV Mosby Company. Toronto, 1987, h 292-310.
18. Nakayama M. Aldose reductase inhibition ameliorates papillary light reflex and F-wave latency in Patient with mild diabetic neuropathy.  
[http://www.findarticle.com/cf\\_0/m0OUH/6-24/76610121/p1/article/jhtml](http://www.findarticle.com/cf_0/m0OUH/6-24/76610121/p1/article/jhtml) June 2001.
19. Niffenegger JH, Fong D, Carallerano J. Diabetes Melitus. Dalam : Jacobiec FA, Principles and practice of ophthalmology, WB Saunders Company, Philadelphia, 1994,2925-36.
20. Perkins BA. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy.  
[http://www.findarticle.com/cf\\_0/m0CUH/4\\_24/3086965/p1/article.jhtml](http://www.findarticle.com/cf_0/m0CUH/4_24/3086965/p1/article.jhtml) April 2001.
21. Pittenger GL. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblasma cell of sera from patient with diabetes. [http://www.findarticle.com/cf\\_0/m0CUH/11\\_22/57.../article.jhtml](http://www.findarticle.com/cf_0/m0CUH/11_22/57.../article.jhtml) November 1999.
22. Porte DJ, Halter JB. The endocrine pancreas and diabetes mellitus. Dalam : William R, Textbook of endocrinology, sixth edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1981, h 784-806.
23. Sadun AA, Glaser JS. Anatomy of the visual sensory system. Dalam : Tasman W, Duane's clinical ophthalmology, Ippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, h 1-14.

24. Schoenfeld ER et al. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines, *Ophthalmology*, vol 108, number 3, March 2001, h 563-71.
25. Shimada Y et al. Assesment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol, *Br J Ophthalmology*, vol 85, 2001,h 414-19
26. Singleton JR. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy.
27. Sjolie AK. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe, *Ophthalmology*, vol 104, Number 2, February, 1997, h 252-60.
28. Soegondo S, Diabetes Melitus. Klasifikasi dan diagnosis baru dan penatalaksanaan di Indonesia, sub bagian endokrin, bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UI/RSCM, Jakarta.
29. Stevens MJ. Effects of DL -[alpha]-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy.  
[http://www.findarticle.com/cf\\_0/m0922/6\\_49/62893093/p1/article.jhtml](http://www.findarticle.com/cf_0/m0922/6_49/62893093/p1/article.jhtml) June 2000.
30. Slamovits TL, Glaser JS. The pupils and accommodation. Dalam : Tasman W, Jaeger EA, Duane's clinical ophthalmology, lippincot-Raven publisher, Philadelphia, 1997, 1-26.
31. Taim H. Ocular Diabetes. Dalam : Understanding ocular diabetes-Basic Science, clinical aspect and didactic course, FKUI, Jakarta, 199,h27-31.
32. Tanzil M. Komplikasi neuro-ophthalmology diabetes mellitus. Dalam : Understanding ocular diabetes-basic science, clinical aspects and didactic corse, FKUI, Jakarta, 1999, h 65-72.
33. Takayama S et al. A possible involvement of parasympathetic neuropathy on insulin resistance in patients with type 2 diabetes.  
[http://www.findarticle.com/cf\\_0/m0CUH/5\\_24/75212150/p1/article.jhtml](http://www.findarticle.com/cf_0/m0CUH/5_24/75212150/p1/article.jhtml) May 2001.
34. Thompson HS. The pupil. Dalam : Moses RA, Hart WM, Adler's physiology of the eye, CV Mosby Company, Toronto, 1987,h 311-38.
35. Walsh FB, Hoyt WF. The autonomic nervous system : the pupil, accommodation and tear secretion. Dalam : Clinical neuro-ophthalmology, third edition, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1969, h 481-8
36. WHO technical report series, No. 727, 1985 ( Diabetes mellitus report of a WHO study group).
37. Williams RH. The Pancreas. Dalam : Williams RH, Texbook of endocrinology. WB Saunders Company, Philadelphia. 1996, h 667-94.