



**PERBEDAAN LAMA PENCAPAIAN MIDRIASIS & UKURAN PUPIL
MAKSIMAL YANG DAPAT DICAPAI PADA BERBAGAI DERAJAT
NPDR (DIABETES MELLITUS TIPE 2)
SETELAH PEMBERIAN TETES MATA TROPICAMIDE 1%**

LAPORAN PENELITIAN

Diajukan guna melengkapi persyaratan dalam mengikuti

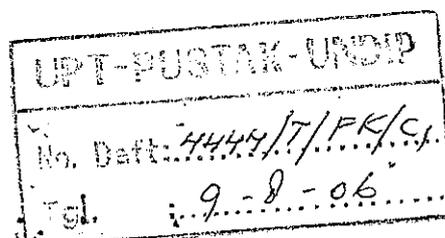
Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Ilmu Penyakit Mata

Oleh :

SWASTY

BAGIAN ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO/RSUP Dr. KARIADI
SEMARANG
2005



HALAMAN PENGESAHAN

Judul penelitian : Perbedaan lama pencapaian midriasis & ukuran pupil maksimal yang dapat dicapai pada berbagai derajat NPDR (diabetes mellitus tipe 2) setelah pemberian tetes mata tropicamide 1%

Nama peneliti : Dr. Swasty

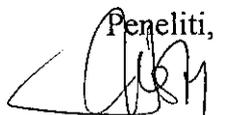
Nama pembimbing : Prof. Dr. H. Wilardjo, Sp.M(K)
Dr. Pramanawati, Sp.M

NIM : G3H001084

Bagian : Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang

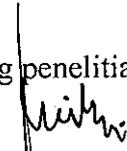
Tingkat : Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Semarang, Desember 2005

Peneliti,

Dr. Swasty

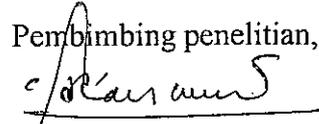
Menyetujui,

Pembimbing penelitian,


Prof. Dr. H. Wilardjo, Sp.M(K)

NIP: 130 237 472

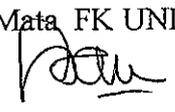
Pembimbing penelitian,


Dr. Pramanawati, Sp.M

NIP: 130 529 420

Kepala Bagian

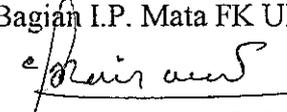
I.P Mata FK UNDIP


Dr. Suwido Magnadi, Sp.M

NIP: 140 105 992

Ketua Program Studi PPDS I

Bagian I.P. Mata FK UNDIP


Dr. Pramanawati, Sp.M

NIP: 130 529 420

HALAMAN PENGESAHAN

Judul penelitian : Perbedaan lama pencapaian midriasis & ukuran pupil maksimal yang dapat dicapai pada berbagai derajat NPDR (diabetes mellitus tipe 2) setelah pemberian tetes mata tropicamide 1%

Nama peneliti : Dr. Swasty

Nama pembimbing : Prof. Dr. H. Wilardjo, Sp.M(K)
Dr. Pramanawati, Sp.M

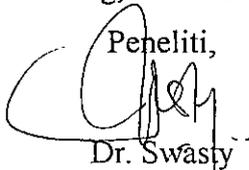
NIM : G3H001084

Bagian : Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang

Tingkat : Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Semarang, Desember 2005

Peneliti,



Dr. Swasty

Menyetujui,

Penguji penelitian,


Dr. H. Winarto, Sp.M(K), Sp.MK

NIP: 130 675 157

Penguji penelitian,

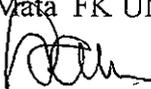

Dr. Suwido Magnadi, Sp.M

NIP: 140 105 992

Menyetujui,

Kepala Bagian

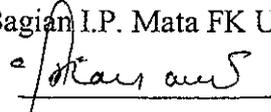
I.P Mata FK UNDIP


Dr. Suwido Magnadi, Sp.M

NIP: 140 105 992

Ketua Program Studi PPDS

Bagian I.P. Mata FK UNDIP


Dr. Pramanawati, Sp.M

NIP: 130 529 420

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan laporan penelitian ini, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh pengakuan keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit mata di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa penelitian ini dapat terlaksana karena bantuan dari berbagai pihak, karena itu saya ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih saya kepada:

1. Prof. Dr. H. Wilardjo, Sp.M(K); sebagai guru besar Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP sekaligus pembimbing penelitian ini. Beliau dengan sabar telah memberikan dorongan dan bimbingan selama penelitian dan penyusunan laporan ini.
2. Dr. Suwido Magnadi, Sp.M; sebagai Kepala Bagian Ilmu Penyakit Mata FK Semarang
3. Dr. Hj. Norma Djoko H, Sp.M(K); sebagai mantan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP Semarang yang banyak memberi bimbingan selama pendidikan.
4. Dr. Pramanawati Musrichan, Sp.M; sebagai Ketua Program Studi PPDS I Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP, sekaligus pembimbing penelitian ini. Beliau dengan sabar memberikan petunjuk dan bimbingan sampai terwujudnya laporan ini.
5. Dr. P.A. Dewi Sarjadi, Sp.M; sebagai ibu asuh saya selama masa pendidikan, yang selalu memberi semangat dan bimbingan dalam menyelesaikan pendidikan saya.

6. Dr. Sri Inakawati, Sp.M; sebagai Sekretaris Program Studi PPDS I Bagian Ilmu Penyakit Mata, yang dengan sabar selalu memberi saya semangat serta dorongan dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Dr. H.Winarto, Sp.M(K), Sp.MK; yang telah memberikan petunjuk dan bimbingannya hingga terlaksananya penelitian ini.
8. Dr. Siti Sundari S, Sp.M; Dr. H.Sukri Kardani, Sp.M; Dr.Hj. Fifin LR, Sp.M; Dr. Ari Kentar A, Sp.M; Dr. H. Arif Wildan, Sp.M; sebagai staf pengajar PPDS I Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP yang telah membimbing saya selama masa pendidikan.
9. Dr. Dharminto, M.Kes. (staf pengajar FKM UNDIP Semarang); yang telah memberikan bimbingan statistik dan dukungan moral dalam penelitian ini.
10. Orang tua saya; Dr. Soetadji N ,M.P.H. Sp.A, M.P.H dan Dra. Hj. Sri Moerwati, Apt.; Prof. Dr .H. Wilardjo, Sp.M(K) dan Hj. Endang Susilowati; serta saudara-saudara saya yang telah sungguh-sungguh mendoakan dan senantiasa memberikan dukungan moral dan materi selama pendidikan.
11. Suami dan anak saya tercinta; Suryo Aji W ,S.E, M.M dan Indra Adhim Karunia Aji. Terima kasih setulus-tulusnya atas kesabaran, pengertian, pengorbanan, serta dorongannya selama saya menjalani masa pendidikan.
12. Para pasien yang telah bersedia menjadi subjek/sampel penelitian ini
13. Teman-teman sejawat dan seluruh staf di Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP Semarang. Terima kasih setulus-tulusnya saya ucapkan atas segala dukungan, pengertian dan kerja samanya selama berlangsungnya penelitian ini.

14. Seluruh staf administrasi dan paramedik Bagian Ilmu Penyakit Mata/SMF Mata FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, khususnya Bapak Rochmad. Terima kasih atas segala dukungan, pengertian dan kerja samanya selama berlangsungnya penelitian ini.
15. Kepada semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada semua pihak yang dengan tulus telah membantu saya. Amin

Semarang, Desember 2005

Dr. Swasty

ABSTRAK

Tujuan : Mengetahui perbedaan lama pencapaian midriasis setelah pemberian 1 tetes tropicamide 1% dan mengetahui perbedaan diameter pupil, baik horisontal ataupun vertikal, sebelum dan sesudah pemberian 1 tetes tropicamide 1%; pada berbagai derajat retinopati diabetika non proliferasif DM tipe 2.

Metoda : Penelitian dilakukan dengan metode *cross sectional* terhadap 72 penderita retinopati diabetika non proliferasif DM tipe 2 dengan rentang usia 50 - <65 tahun. Lama pencapaian midriasis dicatat. Dicatat pula diameter pupil sebelum penetasan dan diameter pupil maksimal sesudah penetasan. Hasil yang diperoleh dilakukan uji statistik menggunakan test *ANOVA* dan tes *chi-square*.

Hasil : Dari 72 sampel yang diteliti, tidak ada perbedaan bermakna dalam hal umur pada berbagai derajat retinopati diabetika. Waktu yang diperlukan untuk mencapai midriasis maksimal, setelah diberi 1 tetes tropicamide 1%, pada retinopati diabetika non proliferasif derajat sedang sampai sangat berat terdapat kecenderungan lebih lama dibandingkan derajat ringan; dengan total rerata 20,42 menit ($SD \pm 7,54$). Diameter pupil maksimal pada derajat sedang sampai sangat berat lebih kecil secara bermakna ($p < 0.05$) dibandingkan derajat ringan.

Kesimpulan : Umur dan waktu pencapaian midriasis maksimal tidak ada perbedaan bermakna pada penderita retinopati diabetika dengan berbagai derajat yang berbeda. Diameter pupil maksimal menjadi lebih kecil secara bermakna pada retinopati diabetika non proliferasif derajat sedang sampai sangat berat. Diameter pupil maksimal 6 mm atau

kurang pada penderita diabetes mellitus tipe 2 kemungkinan terdapat retinopati diabetika.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 2, retinopati diabetika, parasimpatis, pupil.

ABSTRACT

Object : To determine a total time needed and diameter of non proliferative diabetic retinopathy patients pupil, either vertically or horizontally; after tropicamide 1% instillation.

Method : Cross sectional study on 72 non proliferative diabetic retinopathy patients, which is within age 50 - <65 years was done. After instillation of tropicamide 1%, a time needed recorded every 5 minutes to achieved a maximum mydriasis at which pupil diameter was measured. Analysis was done to compare the results with an every stages of diabetic retinopathy using ANOVA and chi-square test.

Result : From 72 patients studied, there were no significant differences found between age of the patients toward stages of non proliferative diabetic retinopathy. Time needed to achieved a maximal mydriasis after instillation of tropicamide 1% tend to become longer at later stages than a mild diabetic retinopathy, with mean of 20.42 minutes. Pupil diameter significantly decreased for moderate to very severe stages than a mild stage, which is a maximal diameter was 6 mm.

Conclusion : There were no difference found on age of non proliferative diabetic retinopathy. Time needed to achieved a maximum mydriasis tend to become longer and the pupil diameter smaller in advance stages than a mild stage. A maximum pupil size of 6 mm or less in diabetic patients may be used as indicator the presence of diabetic retinopathy.

Keywords: *diabetic mellitus type 2, diabetic retinopathy, parasimpatitis, pupil.*

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1-6
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	5
C. HIPOTESA	5
D. TUJUAN PENELITIAN	5
E. MANFAAT PENELITIAN	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7-31
A. PATOFISIOLOGI MIKROANGIOPATI DIABETIKA	7
B. SARAF OTONOM	8
C. PUPIL	17
D. REFLEK PUPIL	18

E. TROPICAMIDE	27
F. RETINOPATI DIABETIKA	28
BAB III KERANGKA TEORI	32
BAB IV KERANGKA KONSEP	33
BAB V METODOLOGI PENELITIAN	34 - 42
A. RUANG LINGKUP	34
B. JENIS PENELITIAN	34
C. POPULASI DAN SAMPEL	34
D. BAHAN DAN ALAT	36
E. DEFINISI OPERASIONAL	37
F. DATA YANG DIKUMPULKAN	39
G. ALUR PENELITIAN	40
H. CARA PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA	41
BAB VI HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43 - 50
A. JENIS KELAMIN DAN UMUR	43
B. LAMA PENCAPAIAN MIDRIASIS PADA BERBAGAI DERAJAT NPDR DM TIPE 2	46

C. DIAMETER PUPIL PADA BERBAGAI DERAJAT	
NPDR DM TIPE 2.....	47
BAB VII KESIMPULAN 51	
BAB VIII MANFAAT DAN SARAN 52	
A. MANFAAT	52
B. SARAN	52
DAFTAR PUSTAKA 53 - 59	
LAMPIRAN	
1. FORMULIR PERSETUJUAN PASIEN	
2. FORMULIR PENELITIAN	
3. DATA SAMPEL	

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Contoh neurotransmitter	12
Tabel 2. Distribusi kelompok umur penderita pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2	45
Tabel 3 Rerata pencapaian midriasis berbagai kelompok derajat NPDR DM tipe 2	46
Tabel 4. Diameter horisontal pupil pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2 sebelum penetasan tropicamide 1% (DH1)	47
Tabel 5. Diameter vertikal pupil pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2 sebelum penetasan tropicamide 1% (DV1).....	47
Tabel 6. Diameter horisontal pupil pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2 setelah penetasan tropicamide 1% (DH2)	48
Tabel 7. Diameter vertikal pupil pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2 setelah penetasan tropicamide 1% (DV2)	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Organisasi sistem saraf manusia	9
Gambar 2	Proses perambatan sinyal neuron prasinap ke neuron pascasinap	11
Gambar 3	Proses transmisi kolinergik	13
Gambar 4	Transmisi adrenergik	14
Gambar 5	Kelompok nukleus N III	18
Gambar 6	Bagan lintasan refleksi cahaya	19
Gambar 7	Fotoreseptor	20
Gambar 8	Proses fototransduksi	22
Gambar 9	Hubungan fotoreseptor dengan sel bipolar	23
Gambar 10	Perjalanan refleksi cahaya	24
Gambar 11	Jalur simpatis	26
Gambar 12	Skema perubahan bentuk vena	29
Gambar 13	<i>Mild NPDR</i>	29
Gambar 14	<i>Moderate NPDR</i>	30
Gambar 15	<i>Severe NPDR</i>	30
Gambar 16	<i>Proliferative diabetic retinopathy</i> disertai perdarahan badan kaca	31
Gambar 17	Proporsi jenis kelamin penderita NPDR DM tipe 2	43

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Pada tahun 2000 terdapat kurang lebih 154 juta penderita diabetes mellitus (DM) di dunia. Secara garis besar diabetes mellitus dibedakan menjadi 2 tipe, yaitu tipe 1 (*Insuline Dependent Diabetes Mellitus/IDDM*) dan tipe 2 (*Noninsuline Dependent Diabetes Mellitus/NIDDM*). Onset terjadinya diabetes mellitus tipe 1 biasanya terjadi pada usia kurang dari 30 tahun, sedangkan pada tipe 2 onset terjadinya pada umur 30 tahun atau lebih. Sebagian besar (90%) penderita diabetes mellitus termasuk DM tipe 2. ¹⁻⁵

Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolik yang bersifat kronik. Karena sifatnya yang kronik, setelah jangka waktu 5 tahun atau lebih, apabila tidak dikelola dengan baik maka DM sering diikuti oleh komplikasi vaskuler, baik makro maupun mikrovaskuler. Tingginya kadar gula darah menyebabkan kerusakan pembuluh darah, yang berfungsi mengalirkan oksigen dan nutrisi ke jaringan. Kerusakan vaskuler, yang dikenal dengan nama angiopati diabetika adalah khas untuk DM. Angiopati diabetika terbagi menjadi makroangiopati (komplikasi makrovaskuler) dan mikroangiopati (komplikasi mikrovaskuler). Mikroangiopati berakibat retinopati, nefropati dan neuropati. ^{3,8-10}

Retinopati diabetika merupakan komplikasi mikrovaskuler yang sering dijumpai dan dapat berakhir dengan kebutaan. Dalam kepustakaan dikatakan bahwa gambaran vaskuler di retina dapat mewakili gambaran vaskuler sistemik. Dengan

demikian pengamatan retinopati diabetika merupakan hal penting karena dapat mewakili gambaran vaskuler sistemik sehingga dapat untuk menilai progresivitas gangguan mikrovaskuler pada penderita diabetes mellitus. Namun demikian pemeriksaan ini seringkali mengalami kesulitan oleh karena terhalang kekeruhan lensa, yang sering terjadi pada penderita DM. Retinopati diabetika dibedakan menjadi retinopati diabetika non proliferasif (*non proliferative diabetic retinopathy* = *NPDR*) dan retinopati diabetika proliferasif (*proliferative diabetic retinopathy* = *PDR*). Berdasarkan tingkat keparahannya retinopati diabetika non proliferasif dikelompokkan menjadi ringan (*mild*), sedang (*moderate*), berat (*severe*), dan sangat berat (*very severe*) yang akan diuraikan pada bab II. ^{6,9,12-4}

Neuropati karena DM dikelompokkan menjadi dua, yaitu neuropati somatik dan otonom. Saraf somatik terdiri dari serabut-serabut motorik yang mempersarafi otot rangka dan berkaitan dengan fungsi yang disadari. Sistem saraf otonom mempersarafi otot polos, otot jantung dan kelenjar. Aktivasinya tidak dipengaruhi oleh kesadaran. Saraf otonom dibedakan lagi berdasarkan neurotransmiternya yaitu saraf simpatis yang menghasilkan adrenalin sebagai neurotransmiternya dan saraf parasimpatis yang menghasilkan asetilkolin sebagai neurotransmiternya. ^{16,19,20}

Sistem organ tubuh yang dipersarafi oleh saraf otonom antara lain adalah: sistem kardiovaskuler, sistem pencernaan, sistem genitourinaria, kulit dan mata. Komplikasi pada sistem kardiovaskuler diantaranya adalah kelainan *heart-rate*, *exercise intolerance*, hipotensi postural, memperbesar ketidakstabilan sistem kardiovaskular selama operasi, iskemia asimtomatik, infark miokardial yang

meningkatkan kematian. Komplikasi sistem gastrointestinal meliputi antara lain: disfagia, mual, muntah, diare, dan konstipasi. Pada sistem genitourinaria komplikasi meliputi antara lain gangguan ereksi, *retrograde ejaculation*, berkurangnya lubrikasi vagina. Komplikasi pada kulit diantaranya adalah kulit menjadi kering, kulit menjadi “pecah-pecah” (*cracks*) dan terbentuk celah-celah yang mempermudah masuknya mikroorganisme sehingga menyebabkan ulkus dan gangren. Pada mata menyebabkan pupil kecil serta memanjangnya waktu dilatasi pupil. Namun demikian, sulit untuk mengukur secara langsung aktivitas saraf otonom sehingga pengukuran dilakukan secara tidak langsung, yaitu melalui organ-organ yang dipersarafi oleh saraf otonom.^{14,21-26}

Dahulu dianggap bahwa pada DM saraf parasimpatis lebih awal mengalami kelainan fungsi. Akan tetapi seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan, beberapa penelitian yang dilakukan oleh peneliti yang berbeda, menunjukkan bahwa saraf simpatis lebih awal mengalami kerusakan. Beberapa contoh diantaranya adalah Ziegler, Benson WE, Nakayama dan Pittasch. Ziegler yang penelitiannya dilakukan dengan menggunakan *pupillometry* dan dipublikasikan tahun 1986, menemukan bahwa dilatasi pupil melambat pada penderita DM tipe 1. Benson WE, Brown GC, dan Tasman W dalam bukunya, yang diterbitkan tahun 1988, menulis bahwa kegagalan pupil untuk berdilatasi berkaitan dengan tingkat keparahan retinopati diabetika, neuropati, dan nefropati diabetika. Penelitian Nakayama terhadap penderita DM dengan atau tanpa neuropati, yang dipublikasikan pada tahun 2001, menemukan bahwa kerusakan simpatis pada pupil dapat menjadi petunjuk awal

terjadinya kerusakan saraf otonom. Pittasch D, Lobmann R, Baumann WB dan kawan-kawan melakukan penelitian dengan menggunakan cocain dan epinefrin pada penderita DM tipe 1 tanpa atau dengan komplikasi kronik yang dibandingkan dengan orang normal. Hasil penelitian ini menunjukkan dengan jelas bahwa pada penderita DM tersebut terjadi gangguan saraf simpatis. Hal ini ditunjukkan dengan lebih kecilnya pupil penderita DM tanpa komplikasi saraf otonom jantung daripada pupil orang normal; dan keadaan ini dapat menjadi tanda bahwa keterlibatan gangguan pupil dapat menjadi petunjuk awal terjadinya gangguan pada sistem saraf otonom. Apabila neuropati diketahui lebih awal maka dapat segera ditangani, agar dapat kembali ke fungsi semula dan supaya dapat dicegah agar tidak jatuh ke penyakit yang bersifat menetap. Pengelolaan dini memberikan peluang untuk menghambat progresivitas komplikasi vaskuler. Apabila neuropati otonom terlambat diketahui dan ditangani maka neuropati bersifat menetap.^{7,16,23-5}

Pada saat memeriksa penderita DM, pemeriksaan fundus sangat penting, yaitu untuk menilai retinopati diabetika. Pemeriksaan fundus yang ideal adalah dengan menggunakan midriatikum untuk mendapatkan pupil midriasis maksimal, dengan reflek pupil negatif, yang pada orang normal dapat mencapai 8-9 mm. Salah satu midriatikum yang mudah didapat dan sering digunakan adalah tropicamide 1%. tropicamide bekerja dengan cara mempengaruhi *neurotransmitter* pada saraf parasimpatis, yang akan diuraikan dalam tinjauan pustaka. Tropicamide mempunyai efek melebarkan pupil, dengan onset cepat dan masa kerja singkat.^{4, 12, 13, 19, 27-32}

Berdasarkan hal tersebut di atas maka penulis berminat untuk melakukan penelitian dengan judul “Perbedaan lama pencapaian midriasis & ukuran pupil

maksimal yang dapat dicapai pada berbagai derajat *NPDR* (diabetes mellitus tipe 2) setelah pemberian tetes mata tropicamide 1%”

B. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah ada perbedaan waktu mencapai midriasis maksimal (sampai refleks pupil menjadi negatif) pada berbagai derajat retinopati diabetika non proliferasif DM tipe 2 setelah pemberian tetes tropicamide 1%?
2. Apakah ukuran pupil maksimal berbeda pada berbagai derajat retinopati diabetika non proliferasif (*NPDR*) DM tipe 2?

C. HIPOTESA

1. Ada perbedaan waktu pencapaian midriasis maksimal (sampai refleks pupil negatif) diantara berbagai derajat *NPDR* pada DM tipe 2 setelah pemberian tetes tropicamide 1% .
2. Ada perbedaan pencapaian diameter maksimal pupil (sampai refleks pupil negatif) pada *moderate*, *severe*, dan *very severe NPDR*; pada DM tipe 2 setelah pemberian tetes tropicamide 1%

D. TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui perbedaan waktu pencapaian midriasis, sampai refleks pupil negatif, pada masing-masing derajat *NPDR* DM tipe 2 setelah pemberian tetes tropicamide 1%

2. Mengetahui diameter pupil maksimal pada berbagai derajat *NPDR* DM tipe 2 setelah pemberian tetes tropicamide 1%.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Dapat untuk memperkirakan waktu yang diperlukan untuk membuat midriasis sampai refleks pupil negatif, pada berbagai derajat *NPDR* DM tipe 2 setelah pemberian tetes tropicamide 1%
2. Dapat memperkirakan derajat retinopati diabetika pada media refrakta yang keruh.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PATOFISIOLOGI MIKROANGIOPATI DIABETIKA

Patofisiologi yang mendasari terjadinya mikroangiopati diabetika pada berbagai organ adalah sama, sebagai berikut^{2,33-6}:

A.1. Perubahan dinding pembuluh darah kapiler dan hemodinamika

Hiperglikemi mengakibatkan enzim aldose reduktase meningkat, sehingga semakin banyak glukosa yang diubah menjadi sorbitol. Terjadi akumulasi sorbitol di dalam sel, selanjutnya meningkatkan osmolaritas dalam sel, sehingga terjadi gangguan fungsi transpor sel dinding kapiler. Sorbitol selanjutnya akan dioksidasi menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehidrogenase (SDH)* dan terjadi kenaikan rasio NADPH /NAD. Kenaikan ini pada akhirnya akan meningkatkan aktivitas protein kinase C (PKC), yang merupakan mediator *vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Kondisi ini akan menyebabkan semakin tebalnya membran basal. Penebalan membran ini menyebabkan disfungsi perisit intramural dan endotel pembuluh darah. Dinding pembuluh darah menjadi lebih permeabel.^{2,33-6}

Melalui metabolisme glukosa non-enzimatik akan menghasilkan *advance glycosilation end products (AGEP)* yang menetap. Dengan meningkatnya glukosa maka terjadi pula peningkatan AGEP. *Advance glycosilation end products (AGEP)* akan mengakibatkan penurunan elastisitas dinding pembuluh

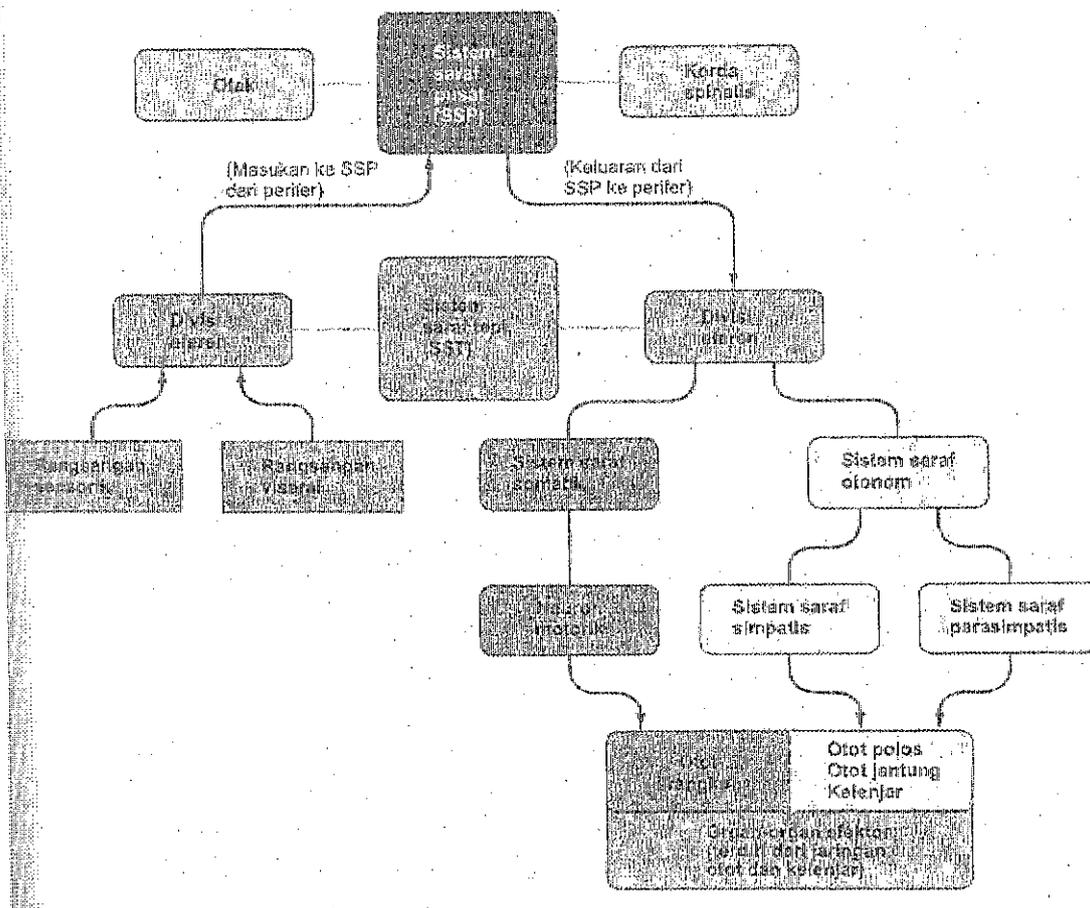
darah dan terikatnya protein plasma pada membran basalis, yang menyebabkan semakin tebalnya dinding pembuluh darah dan penyumbatan mikrovaskuler.^{2,33-6}

A.2. Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit

Pada penderita diabetes mellitus terjadi penurunan produksi prostasiklin (suatu vasodilator dan *antiplatelet aggregating agent*), penurunan produksi faktor-faktor fibrinolisis, dan peningkatan produksi *tromboxan A₂* (vasokonstriktor dan *platelet aggregating agent*). Keadaan ini memicu terbentuknya mikrotrombus dan penyumbatan mikrovaskuler.^{2,33-6}

B. SARAF OTONOM

Saraf otonom merupakan bagian dari sistem saraf, yang dapat dilihat pada gambar 1 pada halaman berikut. Saraf otonom mempersarafi otot polos, otot jantung, dan otot kelenjar. Saraf otonom selanjutnya dibagi menjadi sistem saraf simpatis dan parasimpatis.¹⁷



Gambar 1. Organisasi sistem saraf manusia. ¹⁷

Secara umum sistem saraf tersusun oleh tiga macam neuron, yaitu neuron aferen, antar neuron, dan neuron eferen; yang masing-masing bentuknya berbeda. ¹⁷

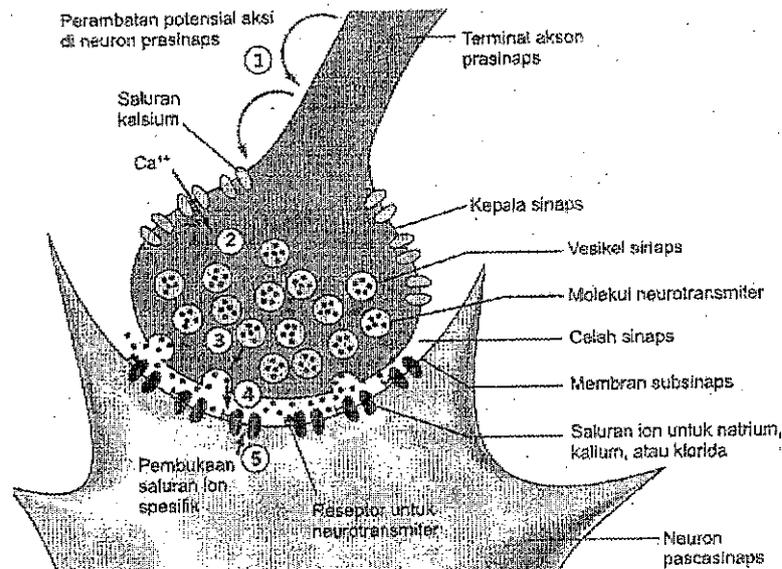
Pada neuron aferen, ujung periferinya memiliki reseptor sensorik yang memberitahu SSP mengenai adanya suatu rangsangan. Rangsangan dapat dalam berbagai bentuk energi, diantaranya cahaya. Karena satu-satunya cara yang dapat digunakan oleh neuron aferen adalah melalui penyaluran potensial aksi, maka reseptor harus mengubah energi tersebut menjadi energi listrik (potensial aksi).

Proses perubahan ini dikenal sebagai transduksi, yang garis besarnya akan diuraikan berikut ini.¹⁷

Stimulasi suatu reseptor akan mengubah permeabilitas membrannya. Perubahan ini dikenal sebagai potensial reseptor. Semakin kuat rangsangan semakin besar perubahan permeabilitas dan semakin besar potensial reseptor. Untuk transmisi jarak jauh, potensial reseptor harus diubah menjadi potensial aksi yang mampu menjalar sepanjang serabut aferen. Perubahan tersebut dilakukan dengan membuka saluran Na^+ di membran neuron aferen yang berdekatan dengan reseptor. Apabila influks Na^+ yang terjadi cukup, maka akan terjadi potensial aksi yang akan menjalar sendiri di sepanjang serabut aferen. Pada keadaan dimana reseptor merupakan sel yang terpisah dari neuron aferen, potensial reseptor mencetuskan pengeluaran suatu zat perantara kimiawi yang berdifusi melintasi ruang antara reseptor dan neuron tersebut, menyerupai suatu sinaps. Pengikatan zat perantara kimiawi ini dengan reseptor spesifiknya di neuron aferen menyebabkan saluran Na^+ gerbang – zat perantara kimiawi terbuka. Setelah sampai ke neuron aferen maka impuls diteruskan ke neuron berikutnya di SSP. Neuron antar-neuron terletak seluruhnya di SSP. Terminal akson prasinap yang menghantarkan potensial aksi menuju sinap berakhir di kepala sinap, yang mengandung vesikel-vesikel sinap. Vesikel ini menyimpan zat perantara kimiawi spesifik, yang disebut neurotransmitter, yang disintesis dan dikemas oleh neuron prasinap. Ruang antara neuron prasinap dan pascasinap disebut celah sinap. Sinap bekerja dalam satu arah saja, yaitu neuron prasinap mempengaruhi neuron pascasinap, dan neuron pascasinap tidak dapat mempengaruhi

neuron prasinap. Ketika potensial aksi telah sampai terminal akson, akan terjadi hal-hal sebagai berikut (lihat gambar 2):¹⁷

- langkah 1 : Mencetuskan pembukaan saluran-saluran Ca^{++} .
- langkah 2 : Konsentrasi Ca^{++} menjadi jauh lebih tinggi di cairan ekstraselular sehingga Ca^{++} akan masuk ke dalam kepala sinaps
- langkah 3 : Melalui proses eksitosis, Ca^{++} akan menginduksi penglepasan neurotransmitter dari sebagian vesikel sinaps ke celah sinaps
- langkah 4 : Neurotransmitter yang dibebaskan akan berdifusi melintasi celah dan berikatan dengan protein spesifik di membran subsinaps
- langkah 5 : Ikatan tersebut mencetuskan pembukaan ion di membran subsinaps, sehingga terjadi perubahan permeabilitas neuron pascasinaps



Gambar 2. Proses perambatan sinyal neuron prasinap ke neuron pascasinap¹⁷

Neurotransmitter perlu diinaktifkan atau disingkirkan setelah menimbulkan respon, sehingga lempeng pascasinap siap menerima pesan-pesan baru dari masukan neuron prasinap. Beberapa contoh neurotransmitter dapat dilihat pada tabel berikut ini.¹⁷

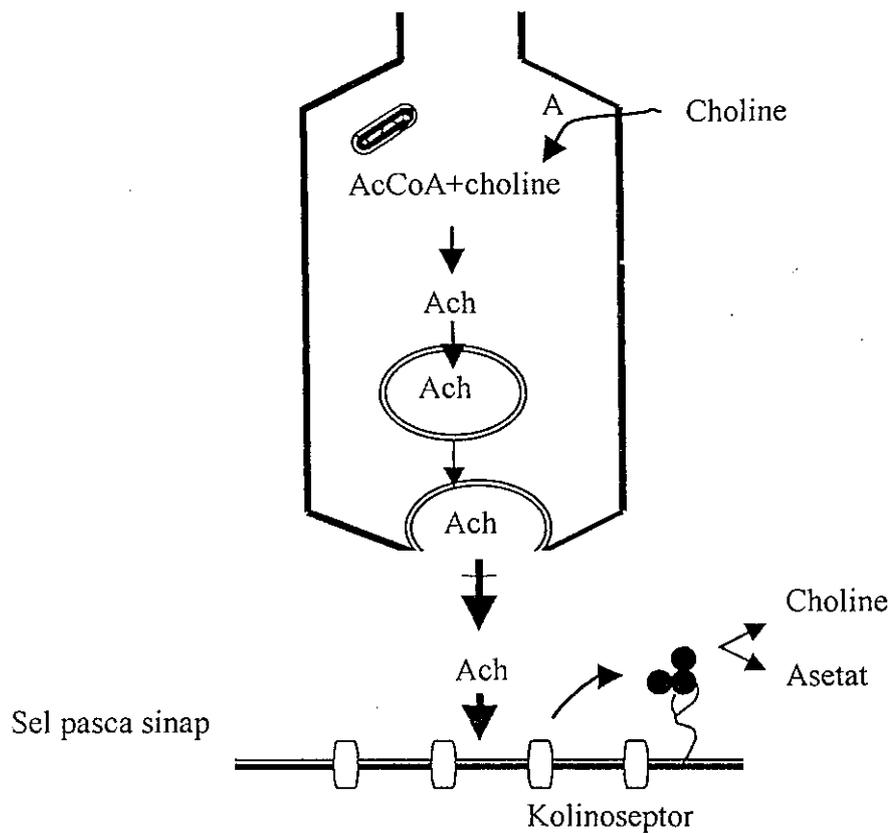
Tabel 1. Contoh neurotransmitter.¹⁷

Asetilkolin
Dopamin
Norepinefrin
Epinefrin
Serotonin
Glutamat
Asam gama-aminobutirat (GABA)

Saraf otonom, berdasarkan neurotransmitter yang dikeluarkannya, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu saraf simpatis dan parasimpatis. Neurotransmitter utama yang dihasilkan tersebut adalah *acetylcholine* dan *noradrenalin/norepinephrine*. Saraf simpatis, seringkali disebut sebagai *adrenergic*, pada serabut preganglioner-nya mengeluarkan *acetylcholine* dan serabut postganglioner-nya mengeluarkan *norepinephrine*. Saraf parasimpatis, yang seringkali disebut *cholinergic*, pada serabut preganglion ataupun postganglioner-nya mengeluarkan *acetylcholine*.^{17,20}

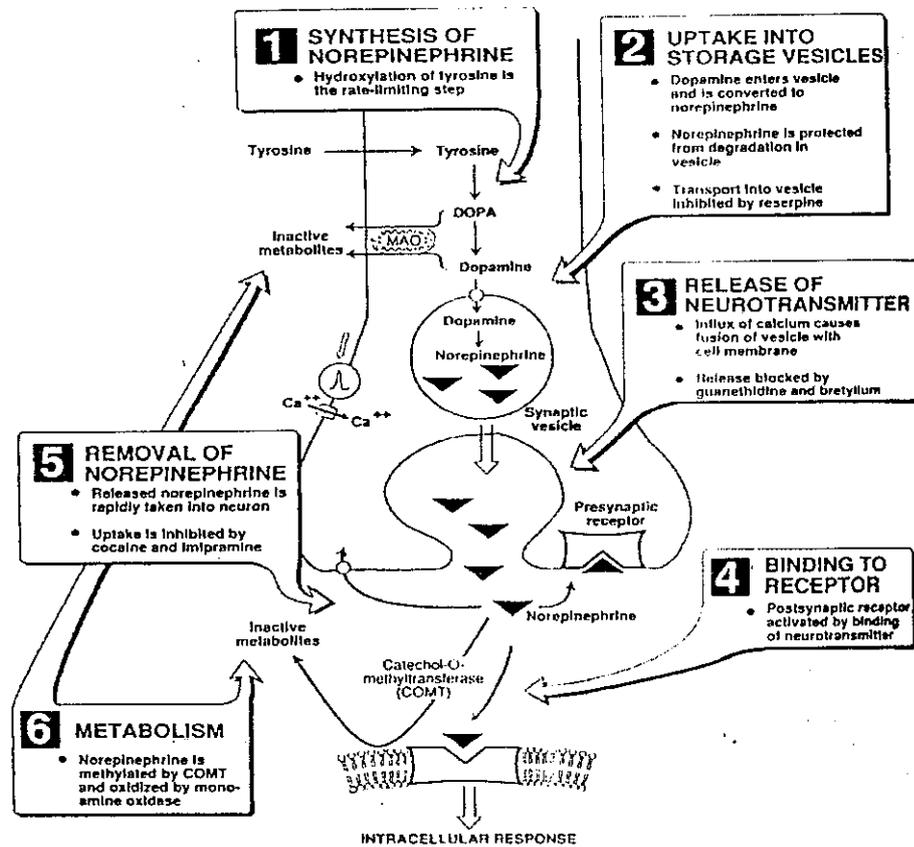
Neurotransmitter *acetylcholine* (*Ach*) disintesis dari *acetyl-CoA* dan *choline* di sitoplasma. *Choline* sendiri disintesis di mitokondria, yang banyak terdapat di ujung saraf. Sebelumnya *choline* ditransportasikan dari cairan ekstraselular ke dalam saraf oleh suatu pembawa yang bergantung pada natrium (A). Setelah disintesis,

acetylcholine dibawa oleh suatu pembawa (B) ke dalam vesikel-vesikel di sitoplasma. Membran vesikel akan bergabung dengan membran saraf, dan selanjutnya membran yang telah bergabung tersebut akan membuka dan mengeluarkan *acetylcholine*. Setelah lepas, *acetylcholine* berikatan dengan reseptor *acetylcholine* (kolinoseptor). Selain *acetylcholine* pada sel target post sinap terdapat *acetylcholinesterase* (*AchE*), yang akan mengurai *acetylcholine* menjadi *choline* dan *asetat*. Sampai di sini neurotransmitter berakhir. Proses ini dapat dilihat pada gambar 3.^{20,36,37}



Gambar 3. Proses transmisi kolinergik.²⁰

Pada neurotransmitter adrenergik, *Tyrosine* yang berasal dari ekstrasel, akan diubah menjadi DOPA dan selanjutnya diubah menjadi dopamin di sitoplasma. Dopamin akan dibawa oleh suatu pembawa (B) masuk ke dalam vesikel. Dopamin dikonversi menjadi *norepinephrine* (NE) di dalam vesikel oleh *dopamine- β -hidroxylase*. Fusi vesikel dengan membran permukaan menyebabkan ekspulsi *norepinephrine*. Setelah dilepaskan, *norepinephrine* menuju adreseptor dan sebagian ditranspor kembali ke dalam sitoplasma. Proses ini dapat dilihat pada gambar 4 di bawah ini.^{20,36,37}



Gambar 4. Transmisi adrenergik²⁰

Saraf simpatis dan parasimpatis ini bekerja secara seimbang, dengan fungsi yang saling berlawanan. Saraf otonom bekerja pada berbagai organ antara lain adalah jantung, sistem pencernaan, pembuluh darah, dan pupil.^{17,38}

Mekanisme terjadinya mikroangiopati sendiri belum diketahui secara pasti, namun pada dasarnya terjadi karena adanya penebalan membrana basalis, perubahan hemodinamik, dan perubahan viskositas darah seperti yang telah diuraikan sebelumnya. Perubahan ini terjadi pada seluruh kapiler pembuluh darah. Darah, yang mengisi pembuluh darah, berfungsi membawa oksigen dan nutrisi ke jaringan atau sel. Gangguan vaskuler ini akan mengurangi volume darah yang dikirim, dengan demikian jumlah nutrisi dan oksigen untuk jaringan atau sel yang bersangkutan akan berkurang. Jaringan menjadi iskemik dan fungsinya menjadi terganggu. Dengan demikian saraf otonom, termasuk sel yang membutuhkan energi tinggi untuk aktivitasnya, akan mudah terganggu bila terdapat gangguan suplai nutrisi dan oksigen.^{2,12,16,17}

Neuropati otonom menyebabkan gangguan berbagai organ tubuh, diantaranya adalah: sistem kardiovaskuler, sistem gastrointestinal, sistem genitourinaria, kulit dan mata. Komplikasi pada sistem kardiovaskuler diantaranya adalah kelainan kontrol *heart-rate*, *exercise intolerance*, hipotensi postural, memperbesar ketidakstabilan sistem kardiovaskular selama operasi, iskemia asimtomatik, infark miokardial yang meningkatkan kematian. Komplikasi sistem gastrointestinal meliputi antara lain: disfagia, nausea, vomitus, diare, dan konstipasi. Pada sistem genitourinaria komplikasi meliputi antara lain gangguan ereksi,

retrograde ejaculation, berkurangnya lubrikasi vagina. Komplikasi pada kulit diantaranya adalah kulit menjadi kering, kulit menjadi “pecah-pecah” (*cracks*) dan terbentuk celah-celah yang mempermudah masuknya mikroorganisme dan menyebabkan terjadinya ulkus dan gangren. Komplikasi pada mata menyebabkan pupil kecil serta memanjangnya waktu dilatasi pupil pada keadaan gelap.^{14,16, 21-5}

Dahulu dianggap bahwa pada DM saraf parasimpatis lebih awal mengalami kelainan fungsi. Akan tetapi seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan, beberapa penelitian yang dilakukan oleh peneliti yang berbeda, menunjukkan bahwa saraf simpatis lebih awal mengalami kerusakan. Beberapa contoh diantaranya adalah Ziegler, Benson WE, Nakayama dan Pittasch. Ziegler yang penelitiannya dilakukan dengan menggunakan *pupillometry* dipublikasikan tahun 1986, menemukan bahwa dilatasi pupil melambat pada penderita DM tipe 1. Benson WE, Brown GC, dan Tasman W dalam bukunya, yang diterbitkan tahun 1988, menulis bahwa kegagalan pupil untuk berdilatasi berkaitan dengan tingkat keparahan retinopati diabetika, neuropati, dan nefropati diabetika. Penelitian Nakayama terhadap penderita DM dengan atau tanpa neuropati, yang dipublikasikan pada tahun 2001, menemukan bahwa kerusakan simpatis pada pupil dapat menjadi petunjuk awal terjadinya kerusakan saraf otonom. Pittasch D, Lobmann R, Baumann WB dan kawan-kawan melakukan penelitian dengan menggunakan test cocain dan epinefrin pada penderita DM tipe 1 tanpa atau dengan komplikasi kronik yang dibandingkan dengan orang normal. Hasil penelitian ini menunjukkan dengan jelas bahwa pada penderita DM tersebut terjadi gangguan saraf simpatis, yang ditandai dengan lebih kecilnya pupil

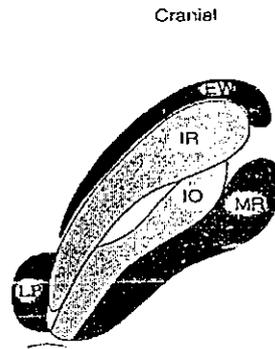
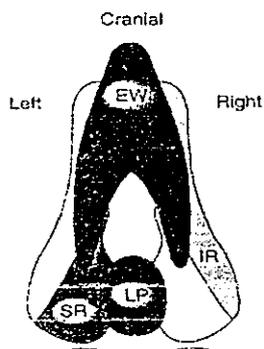
pada penderita DM tanpa komplikasi saraf otonom jantung, daripada pupil orang normal. Keadaan ini dapat menjadi tanda bahwa keterlibatan pupil dapat menjadi petunjuk awal terjadinya gangguan pada sistem saraf otonom.^{16,23-5}

Kerusakan saraf otonom bersifat reversibel apabila diatasi sejak dini. Namun bila terlambat teratasi, akan menetap dan kerusakan akan semakin luas.^{7,23}

C. PUPIL

Pupil adalah lubang bundar yang terdapat di tengah iris. Diameter pupil normal kurang lebih 3 – 5 mm, dengan rata-rata 3-3,5 mm. Diameter pupil kurang dari 3 mm disebut miosis dan bila lebih dari 5 mm disebut midriasis. Perbedaan diameter pupil mata kanan dan kiri sebesar 0,5 - 1 mm dianggap normal dan disebut anisokor fisiologik. Diameter pupil ditentukan oleh keseimbangan 2 otot pada iris yang bekerja berlawanan, yaitu otot sfingter pupil dan otot dilator pupil yang terdapat pada iris.^{19,27,29,31,32,40}

Otot sfingter pupil dan otot dilator pupil mendapat inervasi dari saraf cranialis III (*n. oculomotorius*). Nervus III merupakan kelompok nukleus. Masing-masing nukleus ini memberi inervasi pada daerah yang berbeda, seperti dapat dilihat pada gambar 5. Salah satu nukleusnya adalah nukleus *Edinger-Westphal*, yang memberi suplai serabut parasimpatis untuk otot sfingter iris dan berperan dalam reflek pupil terhadap cahaya.¹⁹



EW = nukleus Edinger-
Westphal
IO = nukleus untuk m.
oblique inferior
IR = nukleus untuk
m.rektus inferior
LP = nukleus untuk m.
levator palpebra
MR = nukleus untuk m.
rektus medialis
SR = nukleus untuk m.
rektus superior

Gambar 5. Kelompok nukleus N.III. ¹⁹

D. REFLEK PUPIL

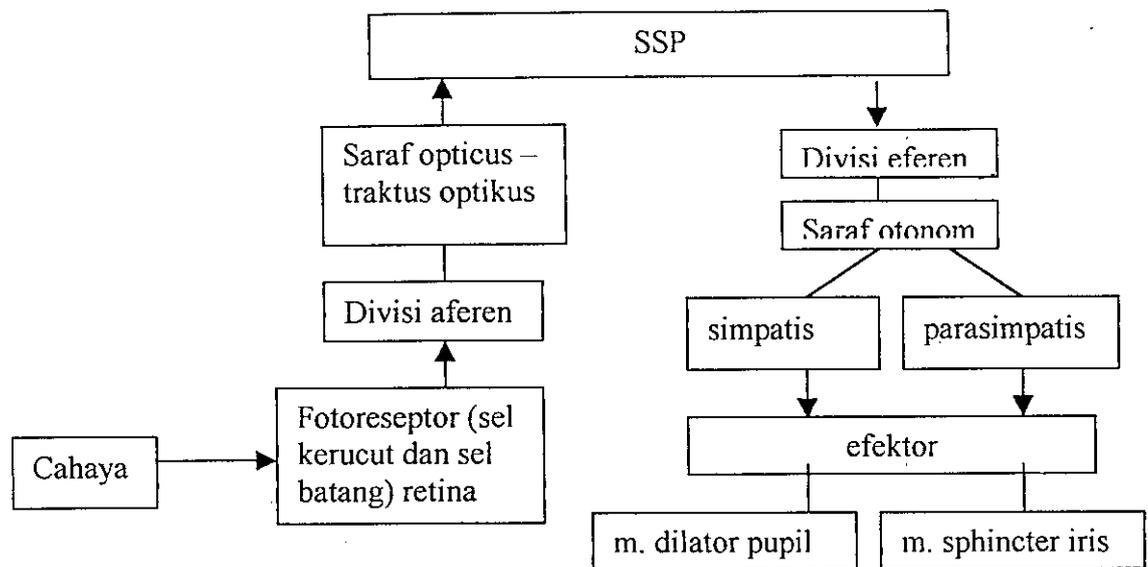
Refleks adalah reaksi yang ditimbulkan karena adanya rangsang yang terjadi diluar kehendak. Refleks terjadi karena adanya peranan dari komponen-komponen refleks sebagai berikut: ⁴¹

- rangsang atau stimulus
- reseptor (penerima rangsang)
- serabut aferen (pembawa rangsang ke pusat saraf untuk diolah)
- pengolah rangsang
- serabut eferen (pembawa rangsang ke sel efektor)
- sel efektor (otot atau kelenjar)

Reflek cahaya adalah reflek pupil terhadap rangsang cahaya. Komponen reflek ini adalah sebagai berikut (lihat gambar 6) ^{17,41}

- a. impuls/rangsang: cahaya
- b. reseptor: sel-sel kerucut dan batang di retina

- c. aferen: saraf optikus sampai traktus optikus
- d. pengolah impuls: SSP
- e. eferen: serabut parasimpatis dan simpatis nervus oculomotorius
- f. Sel efektor: otot sphincter iris dan dilator iris

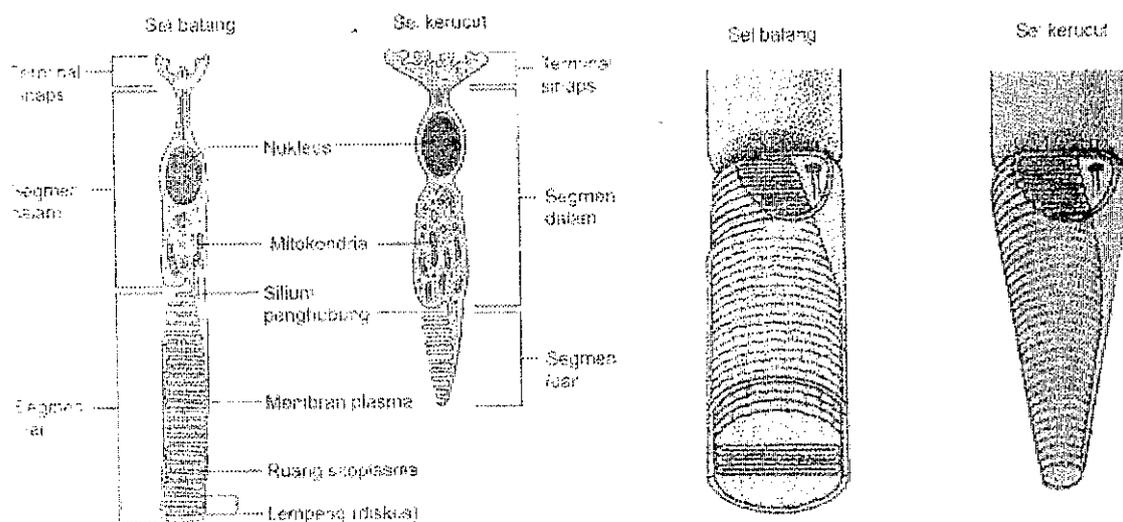


Gambar 6. Bagan lintasan refleksi cahaya. (dikutip dari 17,41)

Phototransduction

Phototransduction adalah proses pengubahan impuls cahaya menjadi sinyal listrik, agar dapat dijalarkan sepanjang serabut saraf. Cahaya, sebagai stimulus, akan diterima oleh fotoreseptor (reseptor peka cahaya), yaitu sel-sel kerucut dan batang yang berada di retina. Fotoreseptor di mata hanya peka terhadap cahaya dengan panjang gelombang antara 400-700 nm. Sel batang terdapat di bagian perifer retina, sedangkan sel kerucut terutama terdapat di makula lutea. Cahaya akan mengalami proses fototransduksi menjadi sinyal saraf, yang diuraikan berikut ini. Fotoreseptor terdiri dari 3 bagian (lihat gambar 7), yaitu: ^{17,19,42}

1. Segmen luar,
Fungsi mendeteksi rangsangan cahaya Segmen luar pada sel batang berbentuk batang, sedangkan pada sel kerucut berbentuk kerucut.
2. Segmen dalam, yang mengandung perangkat metabolik
3. Terminal sinaps, yang paling dekat dengan interior mata , dengan fungsi menyalurkan sinyal.



Gambar 7. Fotoreseptor.¹⁷

Rod phototransduction

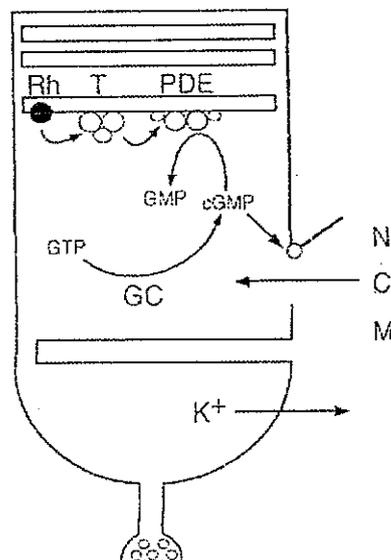
Segmen luar sel terdiri dari organel-organel , tempat dimana cahaya diubah menjadi sinyal saraf. Karena jumlah sel batang lebih banyak daripada sel kerucut, maka proses fototransduksi lebih bayak didominasi oleh sel batang. Selain itu sel batang mempunyai lebih banyak membran daripada sel kerucut, dimana sel membrane ini mempunyai sensitivitas tinggi terhadap cahaya.^{17,19,29}

Segmen luar terdiri dari fotopigmen-fotopigmen. Satu fotopigmen terdiri dari opsin (suatu protein enzimatis). Ketika menyerap cahaya, fotopigmen berdisosiasi menjadi retinen dan opsin. Retinen adalah turunan vitamin A yang terkandung pada retina. Retinen mengalami perubahan yang akhirnya mencetuskan aktivitas enzimatis opsin. Pada sel batang opsin ini dikenal sebagai rodopsin. Rodopsin terkonsentrasi di membrane segmen luar dan dapat berdifusi secara bebas melalui membrane protein. Aktivasi rodopsin mengawali terjadinya suatu reaksi, yang mengontrol aliran kation masuk ke dalam segmen luar sel batang. Sasaran reaksi ini adalah *cyclic guanosine monophosphate (cGMP)*, yaitu suatu zat perantara yang menjaga terbuka atau tertutupnya gerbang saluran kation yang berlokasi di membrane luar segmen. Saluran ini mengendalikan aliran ion-ion Na dan Ca masuk ke sel batang. Pada keadaan gelap konsentrasi GMP siklik tinggi, menjaga saluran tetap terbuka sehingga ion Ca dan Na dapat masuk dan keseimbangan ion-ion dijaga oleh pompa Na,K-ATP-ase yang membutuhkan energi tinggi. Masuknya ion-ion ini menyebabkan depolarisasi fotoreseptor dan menyebabkan lepasnya transmitter glutamate dari sinap terminal dan terjadi sinyal saraf. Apabila terpajan cahaya, terjadi pertukaran guanindifosfat (GDP) menjadi guanine trifosfat (GTP) dan menghasilkan transdusin. Satu rodopsin dapat menghasilkan seratus molekul transdusin, yang memperbesar reaksi. Aktivasi transdusin akan mengeluarkan *rod phosphodiesterase (rod PDE)*, yang mengurai (hidrolisis) cGMP menjadi 5-noncyclic GMP. Berkurangnya konsentrasi c-GMP mengakibatkan penutupan saluran, berhentinya aliran ion-ion dan selanjutnya terjadi hiperpolarisasi

membrane. Hiperpolarisasi akan menghentikan pelepasan glutamate (transmitter) dari sinap terminal (gambar 8).^{17,19,42}

Cone Phototransduction

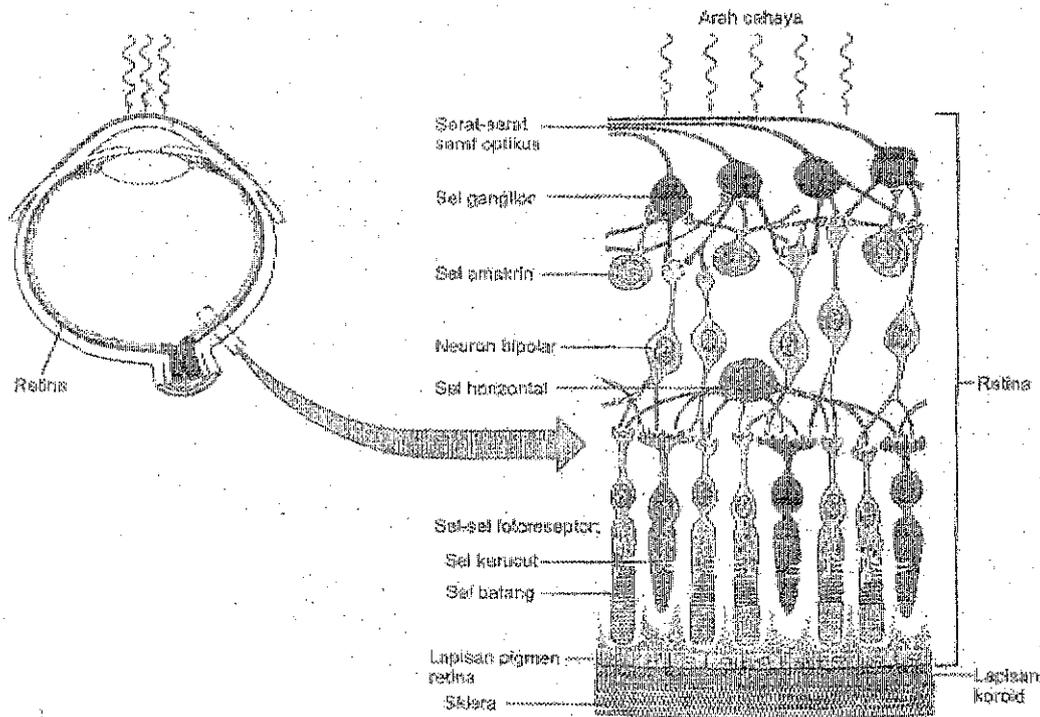
Fototransduksi pada sel kerucut menyerupai fototransduksi yang terjadi pada sel batang. Cahaya mengaktifkan opsin dan memulai terjadinya rantai enzimatik, yang menghidrolisis cGMP dan menutup gerbang saluran kation cGMP spesifik. Fototransduksi pada sel kerucut tidak sensitif tetapi lebih cepat dan mampu beradaptasi terhadap berbagai tingkat pencahayaan.^{17,19,42}



Gambar 8. Proses fototransduksi.¹⁹

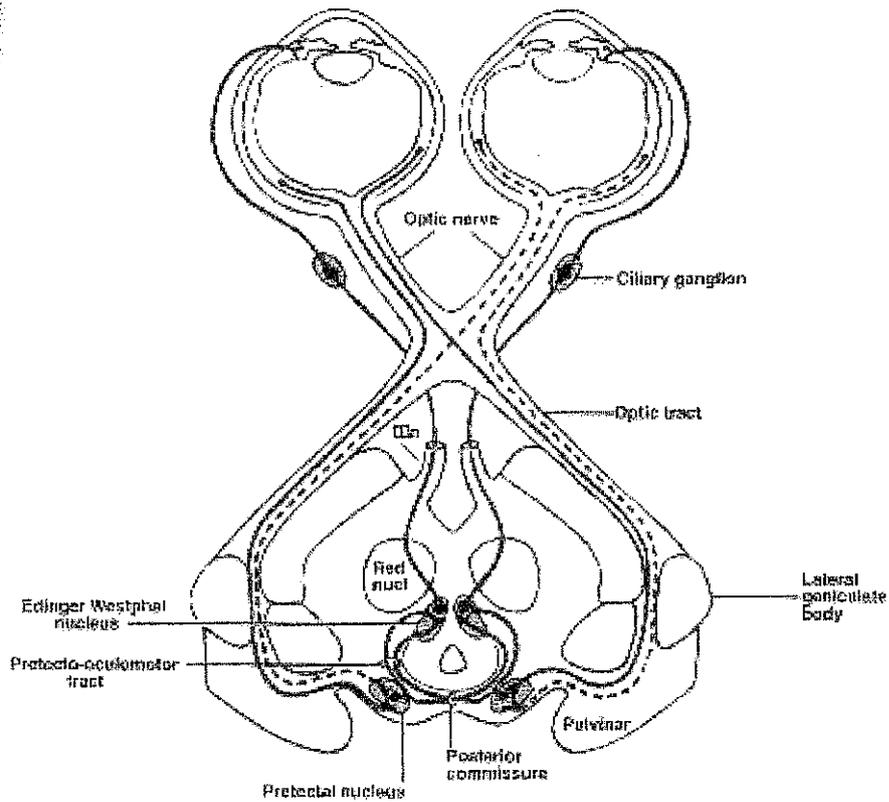
Fotoreseptor sel batang ataupun kerucut bersinap dengan sel bipolar (lihat gambar 9). Sel bipolar ini berhubungan dengan sel ganglion, yang aksonnya membentuk saraf optikus, sebagai penghantar impuls saraf. Fotopigmen yang telah

mengalami perubahan dipulihkan ke kondisi semula tanpa memerlukan rangsangan oleh mekanisme enzimatik.^{17,19,42}



Gambar 9. Hubungan fotoreseptor dengan sel bipolar.¹⁷

Stimulus diteruskan ke saraf optik. Serabut-serabut saraf optik bagian nasal, dari masing-masing mata, akan saling menyilang (*hemidecussatio*). Persilangan ini disebut *chiasma opticus*. Serabut-serabut yang menyilang ini akan bergabung lagi dalam traktus opticus pada sisi kontralateral, seperti tampak pada gambar 10 di halaman berikut.^{17,33,44}

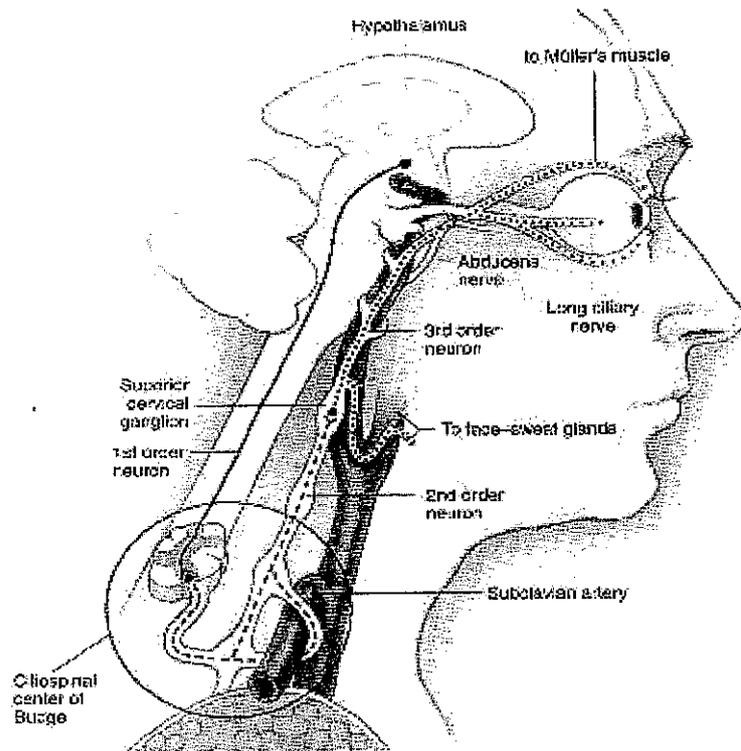


Gambar 10. Perjalanan refleks cahaya.³⁶

Terdapatnya serabut kontralateral menyebabkan terjadinya reflek pupil tidak langsung (konsensual). Serabut sisi lateral akan melanjutkan diri ke traktus optikus pada sisi ipsilateral. Selanjutnya traktus optikus berjalan mengitari *pedunculi cerebri*. Sebagian serabut dalam traktus menuju *corpus geniculatum laterale* dan menerus sampai ke *cortex cerebri*. Sedangkan sebagian kecil lainnya meninggalkan traktus menuju nukleus pretektalis. Keluar dari nukleus pretektal serabut menjadi bercabang. Cabang ipsilateral langsung menerus ke nukleus *Edinger-Westphal*, sedangkan cabang yang lain akan menuju nukleus *Edinger-Westphal* kontralateral. Sehingga terjadi persilangan di *comissura posterior*. Apabila terdapat impuls cahaya,

maka akan terjadi aktivasi nukleus *Edinger- Westphal*, selanjutnya terjadi aktivasi parasimpatis. Nukleus ini merupakan pusat serabut parasimpatis. Impuls diteruskan melalui serabut eferen parasimpatis *n.occulomotorius* (N.III) menuju ganglion ciliare, yang berada di orbita sisi lateral, dan bersinap di sini. Serabut postganglion berjalan bersama *n. ciliari brevis*, yang mempersarafi otot sfingter iris. Selanjutnya otot sfingter iris akan kontraksi dan pupil menjadi kecil (miosis). Apabila tidak ada cahaya atau cahaya berkurang, maka akan terjadi inhibisi parasimpatis dan aktivasi simpatis. Namun uraian mengenai aktivasi simpatis ini lebih rumit dan sebagian mekanisme belum diketahui dengan pasti. Komponen aferen tidak banyak diketahui. Eferen simpatis berasal dari hipotalamus bagian posterior. Serabut secara *descenden* menuruni batang otak, dan diduga bersinap di pons dan mesencephalon. Kemudian bergabung di medula oblongata sisi lateral dan berakhir di sel intermediolateral medula spinalis setinggi cervicalis ke-8 sampai dengan *thoracalis* ke-2 (*ciliospinal center of Budge*). Serabut pupilomotor keluar dari medula spinalis pada *thoracalis* pertama dan masuk ke rantai simpatis cervical setinggi ganglion cervicalis inferior. Kemudian naik (*ascending*) sepanjang rantai ini dan bersinap di ganglion cervicalis superior. Serabut post ganglion yang menuju pupil membentang sepanjang *a. carotis interna* lalu masuk ke sinus cavernosus melalui kanal carotis. Dalam sinus cavernosus, serabut ini bergabung dengan N.VI (*n. abducent*). Memasuki orbita melalui fisura orbitalis superior bersama cabang ophthalmica *n. trigeminus* (N.V). Lalu secara paralel menuju saraf nasosiliaris. Kemudian bersama cabang nasosiliaris, serabut memasuki bola mata. Dalam bolamata serabut berjalan bersama *n.ciliaris*

menuju otot dilator pupil, sebagai efekturnya. Otot akan kontraksi dan pupil dilatasi (lihat gambar 11).^{17,19,32,33,36,39,40,43}



Gambar 11. Jalur simpatis³⁶

Adanya gangguan di sepanjang perjalanan serabut saraf, pada otot sfingter pupil dan pada otot dilator pupil; akan menyebabkan terjadinya gangguan pada pupil. Dengan demikian pada DM tipe 2 reflek cahaya dapat terganggu, antara lain karena adanya kelainan pada retina (sebagai reseptornya) dan adanya neuropati (sebagai eferennya).⁴⁰

E. TROPICAMIDE

Tropicamide termasuk dalam obat yang mempengaruhi saraf otonom. Obat ini bekerja dengan cara berbeda, yang pada prinsipnya bekerja dengan cara mempengaruhi proses sintesis, penyimpanan, pengeluaran (*release*) neurotransmitter, atau mempengaruhi reseptornya. Oleh karena itu maka perlu dipahami garis besar proses tersebut, yang telah diuraikan secara singkat pada sub bab A di atas.^{20,31,34}

Obat yang mempengaruhi saraf otonom dikelompokkan menjadi dua. Pertama adalah obat kolinergik, yang bekerja dengan mempengaruhi proses transmisi *acetylcholine*. Kedua adalah obat adrenergik, yang bekerja dengan cara mempengaruhi proses transmisi *norepinephrine*.^{19,31,36}

Obat kolinergik dikelompokkan menjadi: *direct-acting agonist*, *indirect-acting agonist*, dan *antagonists block*. Tropicamide adalah obat kolinergik, yang termasuk dalam kelompok antagonis dan bekerja dengan cara kompetitif terhadap reseptor postsinap saraf parasimpatis. Obat ini dikelompokkan pula sebagai obat midriatikum-sikloplegik, karena menyebabkan dilatasi pupil (sebagai midriatikum) dan paralisis otot siliaris (sebagai sikloplegik). Namun efek tropicamide terutama adalah menyebabkan pupil dilatasi. Efek sikloplegi yang dimiliki tidak sekuat efeknya sebagai midriatikum. Efek sikloplegi, optimal dicapai pada tetesan kedua tropicamide 1%. Tropicamide di pasaran populer dengan nama *Midriatyl* atau *Mydriacyl*, dan tersedia dalam 2 kemasan, yaitu tropicamide 0,5% dan 1%. Tropicamide mempunyai onset cepat (20-40 menit) dan masa kerja singkat (4-6 jam), sehingga sering digunakan dalam klinis. Dengan tropicamide 1% , midriasis maksimal akan dicapai dalam waktu 30 menit setelah penetasan. Karena efek

sikloplegi yang lemah, onset cepat dan masa kerja yang singkat maka tropicamide banyak digunakan untuk melebarkan pupil saat akan dilakukan pemeriksaan fundus.^{19,31,37}

F. RETINOPATI DIABETIKA

Retinopati diabetika adalah salah satu akibat komplikasi mikrovaskuler DM. Risiko terjadinya retinopati diabetika akan semakin meningkat seiring makin lamanya menderita DM dan makin tingginya kadar gula darah (hiperglikemi).^{6,14,35, 44-53}

Terjadinya hiperglikemi akan terjadi perubahan-perubahan biokimia, seperti telah diuraikan di depan; yang mengakibatkan menebalnya membran basalis, sel endotel berubah bentuk menjadi lebih panjang dan akhirnya menghilang, viskositas darah meningkat, serta tersumbatnya pembuluh darah oleh trombus menyebabkan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah terhadap protein dan substansi lain, sehingga terbentuk eksudat pada retina.³³⁻⁵

Retinopati diabetika dikelompokkan menjadi retinopati diabetika tipe nonproliferasif (*Nonproliferative diabetic retinopathy/NPDR/background diabetic retinopathy*) dan tipe proliferasif (*Proliferative diabetic retinopathy/PDR*).⁴⁴⁻⁵³

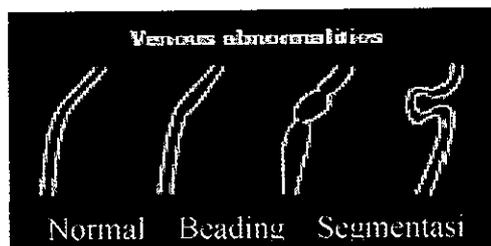
1. Retinopati diabetika nonproliferatif (*Nonproliferative diabetic retinopathy/NPDR/ background diabetic retinopathy*)

Retinopati diabetika non proliferasif terdiri dari beberapa kelompok, yaitu:⁴⁴⁻⁵³

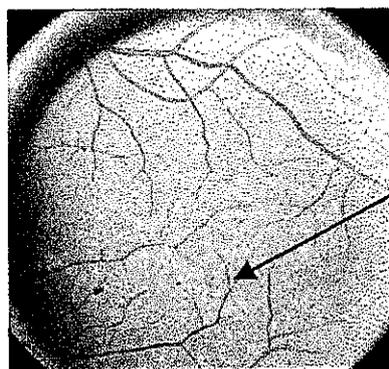
a. *Mild NPDR*

Pada fundus tampak salah satu atau lebih tanda-tanda sebagai berikut:

- Mikroaneurisma (gambar 13)
- *Venous beading, hard exudate* atau perdarahan retina (dot, blot, atau keduanya)



Gambar 12. Skema perubahan bentuk vena⁵¹

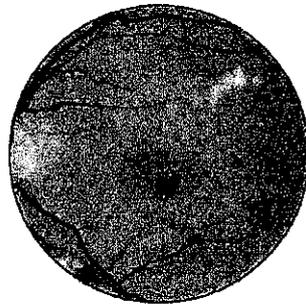


Gambar 13. *Mild NPDR*⁵²

b. Moderate NPDR

Pada fundus terdapat kriteria *mild NPDR* disertai salah satu tanda sebagai berikut:

- *soft exudate (cotton wool spot)*
- *intra retinal microvascular abnormalities (IRMA)*

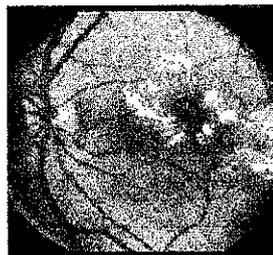


Gambar 14. *Moderate NPDR*.⁵⁰

c. Severe NPDR

Pada fundus ditemukan salah satu tanda-tanda sebagai berikut:

- Perdarahan, mikroaneurisma atau keduanya pada 4 kwadran
- *Venous beading* pada atau lebih dari 2 kwadran
- *Intra retinal microvascular abnormalities* paling sedikit dalam 1 kwadran



Gambar 15. *Severe NPDR*.⁴⁹

d. **Very severe NPDR**

- Terdapat 2 atau lebih kriteria *severe NPDR*.

2. **Retinopati diabetika proliferasif (*Proliferative diabetic retinopathy/PDR*)**

Merupakan stadium lanjut dan dibedakan menjadi *early* dan *high-risk*.⁴⁴⁻⁵³

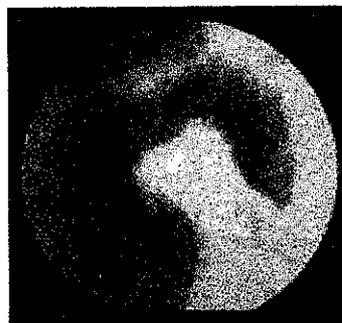
a. **Early PDR**

- Ada pembuluh darah baru (neovaskularisasi)
- Tidak termasuk dalam kriteria *high risk PDR*

b. **High risk PDR**

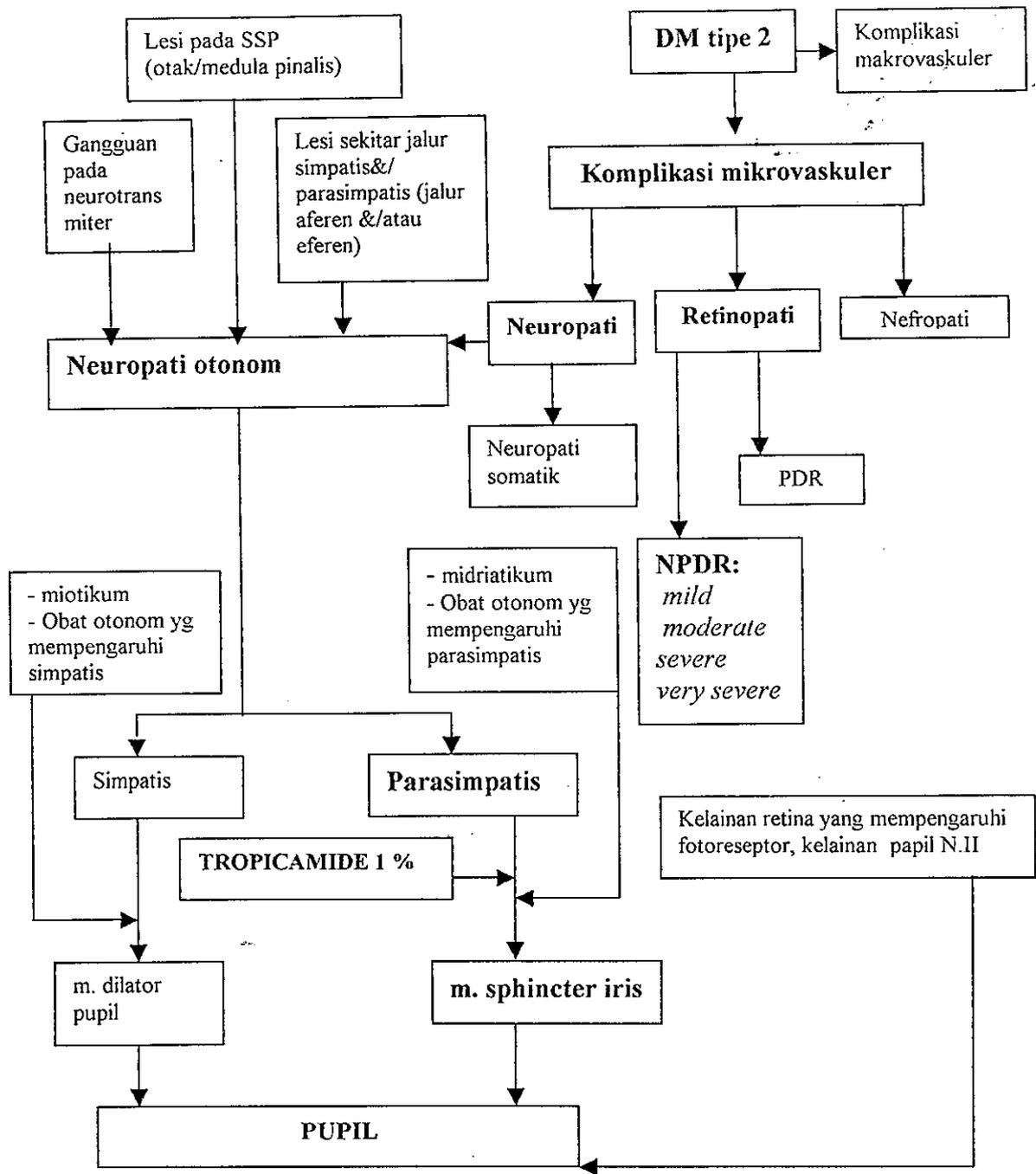
Salah satu dari tanda sebagai berikut:

- Neovaskularisasi pada atau dalam 1 *disk diameter (NVD)* $\geq 1/3 - 1/2$ area disk
- NVD dan perdarahan badan kaca atau perdarahan preretinal
- Neovaskularisasi retina di luar area *NVD (NVE)* $\geq 1/2$ area disk dan disertai perdarahan badan kaca

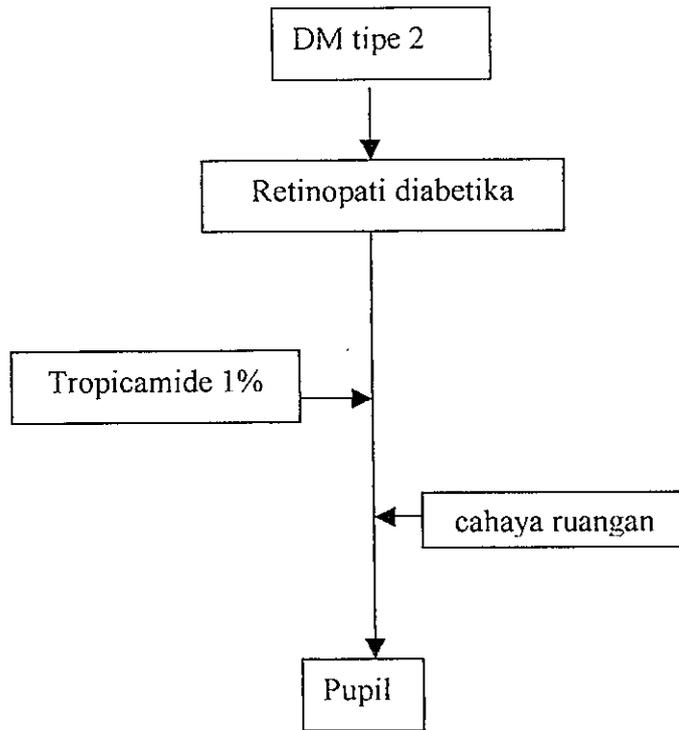


Gambar 16. *Proliferative diabetic retinopathy* disertai perdarahan badan kaca.⁴⁷

BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



BAB V

METODOLOGI PENELITIAN

A. RUANG LINGKUP

A.1. Ruang lingkup ilmu

- Ilmu penyakit mata
- Ilmu penyakit dalam

A.2. Ruang lingkup tempat

Penelitian dilakukan di poliklinik mata RSUP Dr. Kariadi Semarang.

B. JENIS PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan studi *cross sectional*, untuk mengetahui lama waktu yang dibutuhkan untuk dilatasi pupil, sampai refleksi pupil negatif; pada kelompok sampel.

C. POPULASI dan SAMPEL

C.1. POPULASI

C.1.a. Populasi target:

Penderita yang berobat ke RSUP Dr. Kariadi Semarang.

C.1.b. Populasi terjangkau:

Penderita yang berobat ke poliklinik mata RSUP Dr. Kariadi Semarang dan penderita poliklinik khusus diabetes RSUP Dr. Kariadi Semarang bulan Februari 2005 sampai jumlah sampel terpenuhi.

C.2. SAMPEL

Sampel adalah penderita dalam populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi:

1. Penderita bersedia mengikuti penelitian
2. Penderita DM tipe 2 dengan NPDR, disertai atau tidak disertai retinopati hipertensi derajat 1-2 atau arteriosklerosis
3. Penderita dengan usia 50- <65 tahun

Kriteria eksklusi:

1. Ada tanda-tanda peradangan ataupun bekas peradangan pada iris
2. Ada riwayat operasi intra okuli
3. Pupil lebar
4. Kekeruhan media refrakta yang menyebabkan fundus sulit dinilai
5. Secara klinis ada tanda hemiplegi, tetraplegi, paraplegi

Jumlah sampel didapat sesuai perhitungan rumus sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta)s}{\sqrt{X_1 - X_2}} \right]^2$$

n : besar sampel

$$\rightarrow n_1 = 72$$

z_α dan z_β : angka baku

$$\rightarrow z_\alpha = 1,96$$

$$\rightarrow z_\beta = 0,842$$

$$(x_1 - x_2) = 10$$

$$s \text{ (standar deviasi)} = 20,96$$

D. BAHAN dan ALAT

1. Formulir *informed consent*
2. Formulir penelitian
3. Optotipe Snellen
4. Loupe-binocular
5. Lampu senter
6. Slit lamp
7. Tetes mata Tropicamide 1 % (C-Mydriatyl 1%)
8. Jam tangan
9. Penggaris
10. Oftalmoskop direk merek *Keeler*

E. DEFINISI OPERASIONAL

1. DM tipe 2

Penderita yang telah ditegakkan diagnosa DM tipe 2 oleh bagian ilmu penyakit dalam

2. NPDR

Penderita DM tipe 2 yang telah didiagnosa NPDR

3. Diagnosis NPDR dan derajatnya

- Diagnosis NPDR adalah sebagai berikut:

a. *Mild NPDR*

Ada salah satu atau lebih tanda-tanda sebagai berikut:

- Mikroaneurisma
- *Venous beading, hard exudate* atau perdarahan retina (dot, blot, atau keduanya)

b. *Moderate NPDR*

Kriteria *mild NPDR* disertai salah satu tanda sebagai berikut:

- *soft exudate (cotton wool spot)*
- *intra retinal microvascular abnormalities (IRMA)*

c. *Severe NPDR*

Ada salah satu tanda-tanda sebagai berikut:

- Perdarahan, mikroaneurisma atau keduanya pada 4 kwadran
- *Venous beading* pada atau lebih dari 2 kwadran

- *Intra retinal microvascular abnormalities* paling sedikit dalam 1 kwadran

d. ***Very severe NPDR***

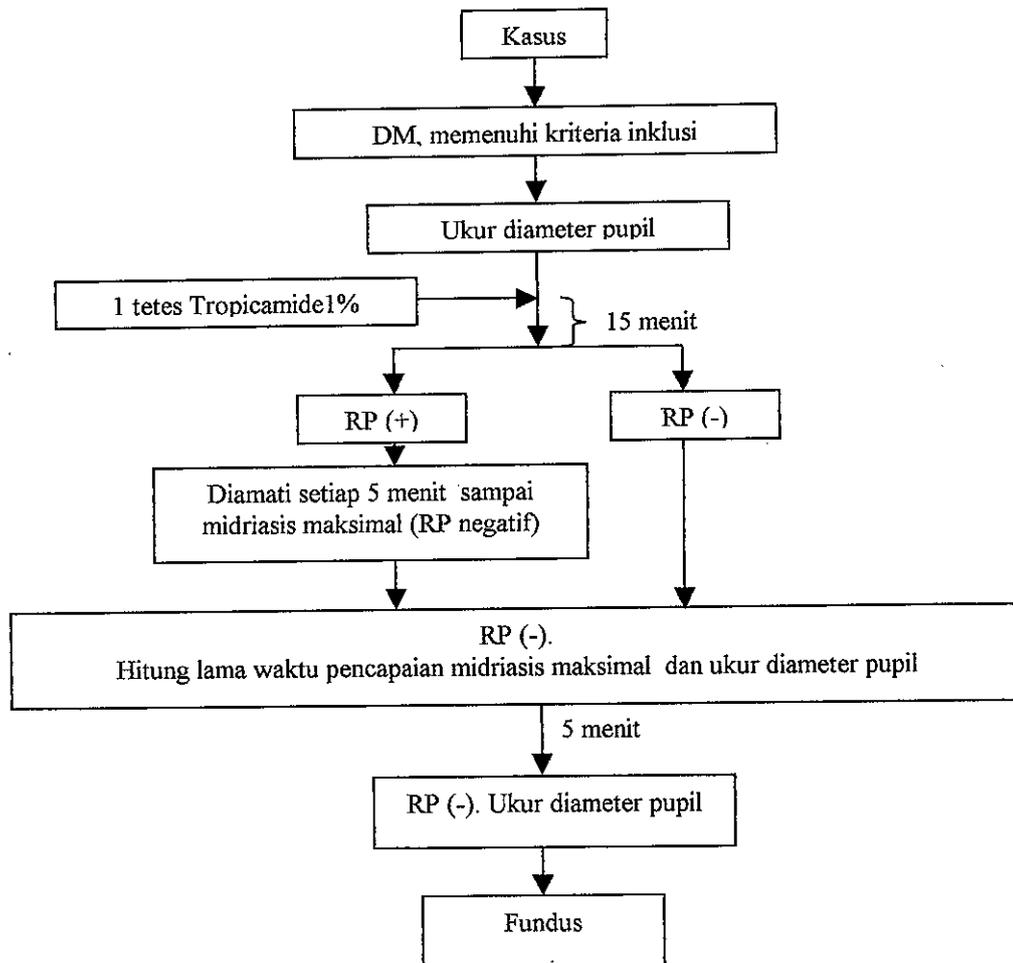
Terdapat 2 atau lebih kriteria *severe NPDR*.

- Diagnosis yang digunakan adalah diagnosis terakhir. Apabila kedua mata terdapat NPDR, maka yang diambil untuk sampel adalah mata dengan derajat NPDR yang lebih berat.
4. Midriasis maksimal
Pupil dilatasi sampai reflek pupil menjadi negatif
 5. Pencapaian midriasis
Waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan midriasis maksimal
 6. Diameter horizontal awal (DH 1)
Ukuran diameter horizontal pupil sebelum diberi 1 tetes Tropicamide 1%
 7. Diameter horizontal akhir (DH 2)
Ukuran diameter horizontal pupil dengan RP negatif, setelah diberi 1 tetes tropicamide 1%
 8. Diameter vertikal awal (DV 1)
Ukuran diameter vertikal pupil sebelum diberi 1 tetes tropicamide 1%
 9. Diameter vertikal akhir (DV 2)
Ukuran diameter vertikal pupil dengan RP negatif, setelah diberi 1 tetes tropicamide 1%

F. DATA YANG DIKUMPULKAN

1. Identitas pasien subjek penelitian, meliputi:
nama, usia, jenis kelamin
2. Waktu yang dibutuhkan untuk midriasis sampai refleks pupil (RP) negatif
 - a. Waktu dihitung sejak penetasan sampai RP negatif dalam satuan menit.
 - b. Pengamatan dilakukan 15 menit setelah penetasan (1 tetes) tropicamide 1% dan pengamatan diulang setiap 5 menit.
3. Diameter pupil (horisontal dan vertikal)
 - a. Diameter pupil diukur 2 kali. Pertama, diukur sebelum mata diberi tetes tropicamide 1% dan kedua setelah penetasan pada saat reflek pupil sudah negatif
 - b. Satuan yang digunakan adalah milimeter
 - c. Pengukur adalah residen atau paramedik terlatih (1 orang)
4. Diagnosis NPDR dan derajatnya
 - a. Oleh peneliti
 - b. Diagnosis NPDR berikut derajatnya adalah diagnosis yang terakhir ditetapkan
 - c. Apabila kedua mata terdapat NPDR, maka hasil pengamatan yang diambil adalah pada mata dengan derajat NPDR terberat.

G. ALUR PENELITIAN



Keterangan alur penelitian:

- Subjek memenuhi kriteia inklusi
- Ukur diameter pupil, horisontal dan vertikal, sebelum ditetes tropicamide 1%
- Teteskan 1 tetes tropicamide 1% di forniks inferior, pada mata dengan derajat *NPDR* paling berat.
- Lima belas menit kemudian dilihat RP.

- e. Apabila RP negatif, catat waktunya dan diameter pupil (horisontal dan vertikal). Pengamatan dan pencatatan diulang 1 kali dengan selang waktu 5 menit dengan maksud untuk melihat pupil tidak melebar lagi. Pengukuran diameter pupil dengan penggaris (dengan satuan mm) dan melihat refleks pupil dengan loupe dan senter. Yang diambil sebagai data adalah pengukuran pertama kali dimana reflek pupil sudah negatif.
- f. Apabila RP masih ada, pengamatan dilanjutkan tiap 5 menit sampai RP negatif. Apabila reflek pupil telah negatif, catat waktunya dan diameter pupil (horisontal dan vertikal). Pengamatan dan pencatatan diulang 1 kali dengan selang waktu 5 menit dengan maksud untuk melihat pupil tidak melebar lagi. Pengukuran diameter pupil dengan penggaris (dengan satuan mm) dan melihat refleks pupil dengan loupe dan senter. Yang diambil sebagai data adalah pengukuran pertama kali dimana reflek pupil sudah negatif.

H. CARA PENGOLAHAN dan ANALISA DATA

Pengumpulan data penelitian diperoleh melalui wawancara, pemeriksaan, dan pengukuran. Kemudian dilakukan tabulasi data dan uji statistik. Data yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin, usia, lama pencapaian midriasis setelah diberi 1 tetes tropicamide 1%, diameter pupil (horisontal dan vertikal) sebelum diberi 1 tetes tropicamide 1% dan diameter pupil dengan reflek pupil negatif (horisontal dan vertikal) setelah diberi 1 tetes tropicamide 1%.

Kelompok jenis kelamin dibedakan laki-laki dan perempuan, yang selanjutnya dibedakan lagi berdasarkan derajat NPDR. Usia dikelompokkan menjadi 3 kelompok

yaitu usia 50-<55 tahun, usia 55-<60 tahun dan 60-<65 tahun. Masing-masing kelompok umur dibedakan menurut derajat NPDR (*mild*/ringan, *moderate*/sedang, *severe*/berat, *very severe*/sangat berat). Uji statistik untuk jenis kelamin dan umur menggunakan tes *chi-square*.

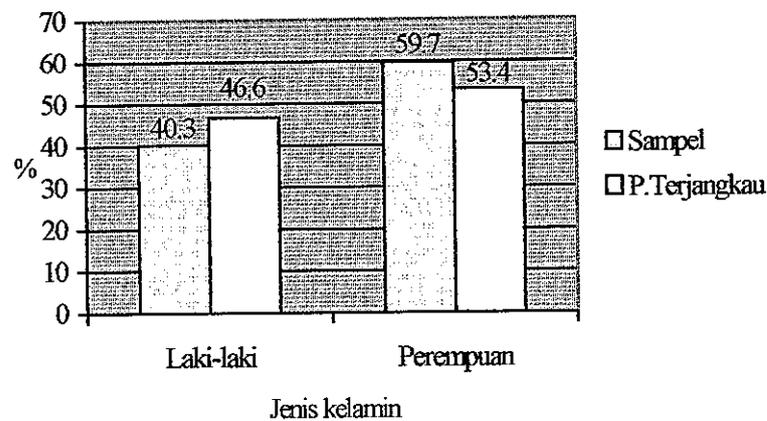
Lama pencapaian midriasis dan ukuran diameter pupil yang diperoleh selanjutnya dicari rata-ratanya. Hasil rata-rata yang didapat pada setiap derajat retinopati diabetika dilakukan uji beda dengan menggunakan tes ANOVA.

BAB VI

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilaksanakan di poliklinik mata RSUP Dr. Kariadi Semarang sejak bulan Februari 2005 sampai September 2005 (8 bulan), dengan jumlah sampel sebanyak 72 orang.

A. JENIS KELAMIN dan UMUR



Gambar 17. Proporsi jenis kelamin penderita NPDR DM tipe 2

Pada gambar 17 tampak bahwa dari 72 sampel yang diambil didapatkan laki-laki 29 orang (40,3%) dan perempuan 43 orang (59.7%). Keadaan ini sesuai dengan distribusi jenis kelamin populasi terjangkau (pasien yang berobat di poliklinik mata dan poliklinik khusus diabetes RSUP Dr. Kariadi Semarang, bulan Februari – September 2005), dimana jenis kelamin laki-laki sebanyak 8574 orang

(46.6%) dan perempuan sebanyak 9814 orang (53.4%). Hal ini didukung oleh hasil statistik tes *chi-square* antara distribusi jenis kelamin pada sampel dan populasi terjangkau, dimana didapatkan perbedaan tidak bermakna. ($p=0.276$). Hal ini berarti bahwa distribusi jenis kelamin pada sampel setara dengan yang terdapat pada populasi. Penelitian *Harris EL* di Amerika Serikat, yang telah dipublikasikan dalam majalah *Diabetes Care* pada tahun 1999; tentang perbedaan jenis kelamin dan ras sebagai faktor risiko terjadinya retinopati diabetika menyebutkan bahwa kulit berwarna secara bermakna lebih sering mengalami retinopati diabetika ($p=0.002$) dibandingkan ras yang lain; dimana diantara kulit berwarna tersebut perempuan lebih banyak dari laki-laki. Pada penelitian yang sama Harris menyebutkan kadar *glycosylated hemoglobin* pada perempuan kulit berwarna yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan jenis kelamin dan ras yang lain; dimana hal ini terkait dengan terjadinya retinopati diabetika. Redhono D yang meneliti tentang faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 di Pekajangan-Pekalongan pada tahun 2003 menyebutkan bahwa perempuan menjadi faktor risiko terjadinya DM tipe 2. Salah satu kepustakaan menyebutkan bahwa pada DM tipe 2 perempuan lebih sering mengalami retinopati diabetika sedangkan pada DM tipe 1 laki-laki lebih sering.⁵⁴⁻⁶

Tabel 2. Distribusi kelompok umur penderita pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2

UMUR (tahun)	NPDR							
	Mild		Moderate		Severe		Very severe	
	f	%	f	%	f	%	f	%
50 - < 55	5	19.2	6	23.1	7	26.9	8	30.8
55 - < 60	6	30.0	4	20.0	6	30.0	4	20.0
60 - < 65	7	26.9	8	30.8	5	19.2	6	23.1

p=0.886

Tabel 2 memperlihatkan distribusi kelompok umur pada berbagai derajat NPDR. Kasus NPDR derajat *moderate* terbanyak pada kelompok umur 60 - <65 tahun, derajat *severe* terbanyak pada kelompok umur 55 - <60 tahun, dan derajat *very severe* terbanyak pada kelompok umur 50 - <55 tahun. Setelah dilakukan uji statistik *chi-square* tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok umur pada berbagai derajat NPDR. Penelitian *Correa, Freitas, dan Marcon* di Brasil, mengenai faktor risiko keparahan derajat retinopati diabetika, menyatakan bahwa secara statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara umur dan derajat retinopati diabetika.⁵⁷

B. LAMA PENCAPAIAN MIDRIASIS PADA BERBAGAI DERAJAT *NPDR* DM TIPE 2

Tabel 3. Rerata pencapaian midriasis berbagai kelompok derajat *NPDR* DM tipe 2

Derajat <i>NPDR</i>	Rerata pencapaian midriasis (menit)	SD
Mild	17.78	3.08
Moderate	21.39	10.96
Severe	21.11	7.58
Very severe	21.39	6.37
Total	20.42	7.54

p=0.891

Total rata-rata lama pencapaian midriasis penderita *NPDR* DM tipe 2 adalah sebesar 20.42 menit ($SD \pm 7.54$). Pada tabel 3 tampak adanya kecenderungan waktu lebih lama pada derajat *NPDR* yang lebih parah dari *NPDR* mild. Namun demikian setelah dilakukan uji tes ANOVA, perbedaan-perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0.891$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Pittasch D dan kawan-kawan yang meneliti respon pupil antara penderita DM tipe 1 dan non DM dengan menggunakan epinephrine 1%, menyatakan bahwa respon pupil terhadap midriatikum secara statistik tidak ada perbedaan bermakna.²²

C. DIAMETER PUPIL PADA BERBAGAI DERAJAT NPDR DM TIPE 2

Tabel 4. Diameter horisontal pupil pada berbagai derajat *NPDR* DM tipe 2 sebelum penetasan tropicamide 1 % (DH1)

Derajat NPDR	DH1 dalam mm (%)				
	<3	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)
Mild	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Moderate	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Severe	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Very severe	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	0 (0%)	72 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabel 5. Diameter vertikal pupil pada berbagai derajat *NPDR* DM tipe 2 sebelum penetasan tropicamide 1 % (DV1)

Derajat NPDR	DH1 dalam mm (%)				
	<3 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)
Mild	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Moderate	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Severe	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Very severe	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	0 (0%)	72 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Diameter awal pupil, baik horisontal (DH1) ataupun vertikal (DV1), pada semua kasus adalah sama, yaitu sebesar 3 mm (lihat tabel 4 dan 5); sehingga tidak perlu dilakukan uji beda. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh *Pittasch D* dan kawan-kawan yang meneliti respon pupil dengan menggunakan epinephrine 1% antara penderita DM tipe 1 dan non DM, menyatakan bahwa diameter pupil awal secara statistik tidak ada perbedaan bermakna. Penelitian oleh *Zaczek A* yang dipublikasikan tahun 1998 juga menyatakan ukuran pupil penderita diabetes tidak berbeda dengan pupil penderita bukan diabetes^{22,58}

Tabel 6. Diameter horisontal pupil pada berbagai derajat *NPDR* DM tipe 2 setelah penetesan tropicamide 1 % (DH2)

Derajat NPDR	DH2 dalam mm (%)					Rerata \pm SD
	4	5	6	7	8	
Mild	0 (0%)	0 (0%)	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0 (0%)	6.17 \pm 0.38
Moderate	0 (0%)	1 (5.6%)	14 (77.8%)	3 (16.7%)	0 (0%)	6.11 \pm 0.47
Severe	0 (0%)	1 (5.6%)	15 (83.3%)	2 (11.1%)	0 (0%)	6.06 \pm 0.42
Very severe	0 (0%)	1 (5.6%)	14 (77.8%)	3 (16.7%)	0 (0%)	6.11 \pm 0.47

Tabel 7. Diameter vertikal pupil pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2 setelah penetasan tropicamide 1 % (DV2)

Derajat NPDR	DV2 dalam mm (%)					Rerata DV2 (mm) ± SD
	4	5	6	7	8	
Mild	0 (0%)	0 (0%)	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0 (0%)	6.17 ± 0.38
Moderate	0 (0%)	1 (5.6%)	14 (77.8%)	3 (16.7%)	0 (0%)	6.11 ± 0.47
Severe	0 (0%)	1 (5.6%)	15 (83.3%)	2 (11.1%)	0 (0%)	6.06 ± 0.42
Very severe	0 (0%)	1 (5.6%)	14 (77.8%)	3 (16.7%)	0 (0%)	6.11 ± 0.47

Hasil pengukuran diameter pupil setelah pemberian tetes mata tropicamide 1% dapat dilihat pada tabel 7 dan 8. Rata-rata DH2 dan DV2 total berkisar 6 mm. Setelah dilakukan tes ANOVA, rata-rata DH2 dan DV2 pada berbagai derajat NPDR tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0.900$). Namun demikian pada tabel 7 dan 8 tampak bahwa DH2 ataupun DV2 terkecil (5 mm) yang terdapat pada kelompok NPDR derajat sedang sampai sangat berat, tidak terdapat pada kelompok NPDR derajat ringan. Perbedaan ini setelah dihitung satu persatu dengan tes *chi-square one sample* terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh *Pittasch D* dan kawan-kawan yang meneliti respon pupil antara penderita DM tipe 1 dan non DM dengan menggunakan epinephrine 1%, menyatakan bahwa terdapat

perbedaan bermakna dalam hal diameter pupil setelah ditetes dengan epinephrine 1%. *Hayashi*, yang pada tahun 2003 meneliti diameter pupil sebelum dan sesudah operasi katarak pada penderita diabetes dan non diabetes, menyatakan bahwa diameter pupil semakin kecil seiring dengan semakin parahnya derajat retinopati diabetika.⁵⁹

BAB VII

KESIMPULAN

1. Tidak ada perbedaan umur pada berbagai derajat retinopati diabetika DM tipe 2
2. Lama pencapaian midriasis pada retinopati diabetika derajat sedang sampai sangat berat cenderung lebih lama daripada derajat ringan.
3. Diameter pupil maksimal, setelah penetasan tropicamide 1%, secara bermakna lebih kecil pada retinopati diabetika sedang sampai sangat berat dibandingkan derajat ringan.
4. Diameter pupil maksimal 6 mm atau kurang, setelah penetasan tropicamide 1%, pada penderita diabetes mellitus tipe 2 kemungkinan terdapat retinopati diabetika.

BAB VIII

MANFAAT dan SARAN

A. MANFAAT

- Untuk memperkirakan lama pencapaian midriasis pada retinopati diabetika DM tipe 2
- Dengan memperhatikan ukuran pupil, setelah penetasan tropicamide 1%, dapat untuk memperkirakan derajat NPDR pada penderita DM tipe 2 yang disertai kekeruhan media refrakta.
- Dapat untuk memperkirakan telah terjadi neuropati otonom di bagian tubuh yang lain

B. SARAN

Menyarankan kepada penderita dan dokter ahli penyakit dalam untuk deteksi awal kemungkinan komplikasi DM tipe 2 yang lain, sebelum muncul keluhan. Dengan demikian diharapkan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bennet PH. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olerfsky JM. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. 2-nd ed.. Philadelphia. 2000: Lippincott Williams & Wilkins, 544-48.
2. Jusman SW. Basic concepts of biochemistry in diabetes mellitus. In: Kadarisman RS. Understanding ocular diabetics. Basic science, clinical aspects and didactic course. University of Indonesia, Faculty of medicine, Perdami Jaya. Jakarta: 1999, 2-15.
3. Votey SR. Diabetes mellitus, type 2. A review. <http://www.emedicine.com/emerg/topic134.htm>.
4. Aiello LP, Gardner TW, King GL et.all. Diabetic retinopathy. In: American diabetes association. Clinical practice recommendations 2002. Vol.25. Jan 2002
5. Taim H. Retinopati. Dalam: Pertemuan Ilmiah Tahunan XXIII Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia. Topik Retina. 1995: Denpasar.2-6
6. Valero SO, Drouilhet JH. Retinopathy, diabetic, background. <http://www.emedicine.com/oph/topic414.htm>. 2001.
7. Martin PF. Diabetic neuropathy: The nerve damage of diabetes. <http://diabetes.about.com/library/bi.nih/neuropathy.htm>. 2003: About Inc.
8. Wilardjo. Kebutaan sebagai akibat dari retinopati diabetik dan upaya pencegahannya. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2001.

9. Schwartz DM, Stewart JM. Retinopathy.
<http://www.endotext.org/diabetes/diabetes26/diabetes26.htm>
10. Henry R, Mudaliar SR. Management and prevention of diabetic complications. In: Kahn CR. Atlas of diabetes. Massachusetts. Servier: 83 - 94
11. Martin PF. Diabetes. Autonomic neuropathy..
<http://diabetes.about.com/library/weekly/aa031901a.htm>. 2003: About Inc.
12. Chew EY. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. 2-nd ed.. Philadelphia. 2000: Lippincott Williams & Wilkins.,890-98
13. Nover A. Alih bahasa: Waliban. Fundus okuli. Edisi ke 4. 1995, Jakarta: Penerbit buku kedokteran Hipokrates.
14. Soliman E. Diabetic neuropathy. <http://www.emedicine.com/neuro/topic88.htm>
15. Zaczek A, Olivstedt G, Zetterstrom C. Visual outcome after phacoemulsification and IOL implantation in diabetic patients. British Journal Ophthalmology. Vol 83.1999:1036-41
16. Vinik AI, Pittenger GL, McNitt P, et all. Diabetic neuropathies. An overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. 2-nd ed.. Philadelphia. 2000: Lippincott Williams & Wilkins, 910-34
17. Sherwod L. Fisiologi manusia. Dari sel ke sistem. Alih bahasa: Pendit BU. Edisis ke-2. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1994.
18. Mardjono M, Sidharta P. Neurologi klinis dasar. Ed ke-5.1989, Jakarta: PT Dian Rakyat.

19. Liesegang TJ, Deustch TA, Grand MG. Fundamentals and principles of ophthalmology. Basic and clinical science course. 2001-2002. San Fransisco, The Foundation of the America Academy of Ophthalmology: 2001
20. Vinik A. Diabetic neuropathies. In: Kahn CR. Atlas of diabetes. Massachusetts. Servier.
21. Katzung BG. Pengantar farmakologi umum. Dalam: Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. Alih bahasa: Bagian farmakologi. Fakultas kedokteran Universitas Airlangga. 2001:157-182
22. Vinik A. Diabetic neuropathies. In: Kahn CR. Atlas of diabetes. Massachusetts servier.
23. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Cleveland clinic journal of medicine. 2001.68;11
24. Pittasch D, Lobmann R, Baumann WB, et all. Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. In: American diabetes association. Diabetes care. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/25/9/1545>. 2002
25. Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y, et all. Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic retinopathy. In: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/24/6/1093>. American diabetes association. Diabetes care. 2001
26. Benson WE, Brown GC, tasman W. Diabetes and its ocular complication. Philadelphia: 1988,W.B. Saunders company.
27. Yamaji .K, Hirata Y, Usui S. The pupil as a possible monitor of yhe autonomic nervous system. 1997

27. Gurland JE, Hamed LM, Johns KL, et al. Practical ophthalmology. A manual for beginning residents. 4-th ed. American Academy of Ophthalmology. 1996: San Fransisco,125-41
28. Kadarisman RS, Elvioza, Azhar Z dkk. Fotokoagulasi laser pada retinopati diabetik. Dalam: Understanding ocular diabetics. Basic science, clinical aspects and didactic course. Department of ophthalmology faculty of medicine university of Indonesia, Jakarta.1999
29. Berson FG. Basic ophthalmology for medical student and primary care residents. 6-th ed. American Academy of Ophthalmology. 1993: San Fransisco,134-43
30. Bartlett JD, Fiscella RG, Bennett E, et al. Ophthalmic drugs facts 2002. St.Louis. 2002: Facts and comprisons.
31. Havener WH. Ocular pharmacology. 5-th edition. St. Louis. 1983. The C.V. Mosby company: 1983: 261- 417
32. Arieu ML, Chesnutt DA. Diagnosing pupil abnormalities. American Academy of Ophthalmology. <http://www.aaopt.org/aaopt/news/eyenet/archive/04-02/perls.html>. 2002
33. Darmono. Resistensi insulin dan gangguan vaskuler. Dalam: Perkumpulan endokrinologi Indonesia cabang Semarang. Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan V endokrinologi 2004.2004:69-85
34. Waspadji S. Cellular immune response among diabetics and factor affecting the development of diabetic retinopathy. In: Perdamy Jaya. Understanding ocular diabetics. Basic science, clinical aspects and didactic course. 1999. Perdami Jaya: 16-25

35. Djokomoeljanto R. Komplikasi mikro dan makroangiopati pada diabetes tipe 2. Dalam: Djokomoeljanto R. Kumpulan makalah tahun 2001. 2001.
36. Liesegang TJ, Deutch TA, Grand MG. Basic and clinical science course. Neuroophthalmology. 2001-2002. United State of America. The Foundation of the America Academy of Ophthalmology: 2001
37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4-th ed. 1999: Harcourt Brace and company limited, 2-18
38. Wilson LM. Sistem saraf. Dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi. Konsep klinis proses-proses penyakit. Alih bahasa: Anugerah P. Edisi ke-4. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1994: 901-41.
39. Pratley RE, Weyer C, Bogardus C. Metabolic abnormalities in the development of type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky Jm. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. 2-nd ed. Philadelphia. 2000: Lippincott Williams & Wilkins, 544-48
40. Ibrahim S. Refleks pupil dan gangguannya. Dalam: Pertemuan ilmiah Perdami (PIP ke XVIII) dan seminar neuro-oftalmologi. Perhimpunan dokter ahli mata Indonesia Cabang Sulawesi Selatan. Ujung Pandang 1990.20-34
41. Sukardi E. Neuroanatomica medica. 1984. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia(UI-Press)
42. Carpenter R. Neurophysiology. 2-nd edition.
43. Elder SD, Scott. Neuroophthalmology. Henry Kimpton. London.1971.

44. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, et al. Retina and vitreous. Basic and clinical science course. Section 12. 2001-2002. San Francisco, The Foundation of the America Academy of Ophthalmology: 2001
45. Niffegger JH, Fong D, Cavallerano J, et al. Diabetes mellitus. In: Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Vol. 2. Philadelphia. W.B. Saunders company, 1994: 747-60
46. Aiello LM. Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Vol. 2. Philadelphia. W.B. Saunders company, 1994: 747-60.
47. International council of ophthalmology. International standards: International clinical diabetic retinopathy disease severity scale, detailed table. 2002: <http://www.icoph.org/standards/pdrclass.html>
48. Porta M. Management options for diabetic retinopathy.2001:: <http://www.takedacardio.net/aiaa/trans/porta.html>. Takeda chemical industries, Ltd. And Prous science.
49. North Carolina Board of Optometry. Diseases of retina. 2002: <http://www.ncoptometry.com/Retina/NonproliferativeDiabeticRetinopathy.asp>
50. Continuing medical education. Diabetic retinopathy. 2001: <http://www-cme.erep.uab.edu/onlineCourses/DiabeticRetinopathy/IJ0006.html>
51. John A Moran Eye Center. Diabetic retinopathy (background). http://insight.med.utah.edu/opatharch/retina/diabetic_retinopathy_background.htm
52. Bain S, Gibson J, Dodson P, et al. Diabetic retinopathy. <http://medweb2.bham.ac.uk/staff/bain/retinopathy/tour/aims.htm>

53. Miller JW, D'Amico DJ. Proliferative diabetic retinopathy. In: Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Vol. 2. Philadelphia. W.B. Saunders company, 1994: 760-82
54. Harris E, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. Diabetes care. Vol 22. No.5.1999.: 779-83
55. Redhono D, Suhartono T, Djokomoeljanto R. Faktor-faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 di Pekajangan Pekalongan. Dalam: Djokomoeljanto, Darmono, Suhartono T. Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan V endokrinologi. 2004:387-88.
56. Allinson RW. Retinopathy, diabetic.
<http://www.5mcc.com/assets/summary/TP0798.html>
57. Correa S, Freitas AM, Marcon HM. Risk factors related to severity of diabetic retinopathy. Arq Bras Oftalmol 66.2003:739-43.
58. Zaczek A, Zetterstrom C. The effect of phenylephrine and pilocarpine on pupil size and aqueous flare intensity in patients with diabetes mellitus. Acta Ophthalmol.Scand. 1998;76: 413-16
59. Lipner M. Post-op pupil size from pe-op valves. 2005.
<http://www.eweworld.org/article.php?sid=2578>