

**PERBEDAAN WAKTU PENCAPAIAN MIDRIASIS BERBAGAI
DERAJAT RETINOPATI DIABETIKA (NON PROLIFERATIF)
PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2
SETELAH PEMBERIAN TETES MATA TROPICAMIDE 1%**

Swasty, Wilarjo, Pramanawati

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui perbedaan waktu pencapaian midriasis, sampai refleks pupil negatif, pada masing-masing derajat NPDR DM tipe 2 setelah pemberian tetes mata Tropicamide 1% dan mengetahui perbedaan diameter pupil, baik horizontal ataupun vertikal sebelum dan sesudah penetasan 1 tetes Tropicamide 1%, pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2.

Metoda: Penelitian dilakukan dengan metode *cross sectional* terhadap 72 penderita retinopati diabetika non proliferasif (NPDR) DM tipe 2 dengan rentang usia 50 - < 65 tahun, yang terbagi menjadi 4 kelompok derajat NPDR (*mild, moderate, severe, very severe*). Masing-masing kelompok terdiri dari 18 sampel. Penghitungan statistik menggunakan test ANOVA.

Hasil: . Total rerata lama pencapaian midriasis 20.42 menit (SD 7.54). Uji statistik tes ANOVA tidak menunjukkan perbedaan bermakna untuk rerata diameter pupil yang dicapai, baik horizontal ataupun vertikal. Ukuran diameter pupil, baik horisontal ataupun vertikal, pada semua kelompok NPDR sebagian besar adalah 6 mm (79.2%). Tidak ada satu pun pupil yang dapat mencapai ukuran 8 mm. Tidak ada satupun sampel dari NPDR derajat ringan yang dapat mencapai diameter pupil sebesar 5 mm, baik horizontal ataupun vertical, sedangkan derajat lain yang lebih parah mampu mencapainya. Perbedaan ini terbukti bermakna dengan uji statistik *chi-square one sample*.

Kesimpulan : Lama pencapaian midriasis pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2 tidak ada perbedaan bermakna. Ukuran diameter pupil, baik horizontal ataupun vertikal, semakin kecil seiring semakin parahnya derajat NPDR DM tipe 2.

Kata kunci: diabete mellitus tipe 2, retinopati diabetika non proliferasif, simpatis, pupil.

PENDAHULUAN

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, 6-10}

Retinopati diabetika merupakan komplikasi mikrovaskuler yang sering dijumpai. 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. Retinopati diabetika dibedakan menjadi *non proliferative diabetic retinopathy (NPDR)* dan *proliferative diabetic retinopathy (PDR)*. Berdasarkan tingkat keparahannya *non proliferative diabetic retinopathy* dikelompokkan menjadi *mild, moderate, severe, dan very severe*.^{6,9,12-4}

Sistem organ tubuh yang dipersarafi oleh saraf otonom antara lain adalah: sistem kardiovaskuler, sistem pencernaan, sistem genitourinaria, kulit dan mata (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.¹⁵⁻²⁰

Komplikasi saraf otonom 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. Melihat pentingnya pengaruh saraf otonom dalam kelangsungan hidup manusia tersebut, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas saraf otonom. Namun demikian mengukur secara langsung aktivitas saraf otonom adalah sulit, sehingga pengukuran dilakukan secara tidak langsung yaitu melalui organ-organ yang dipersarafi oleh saraf otonom.^{14,20-25}

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 di berbagai negara, menunjukkan bahwa saraf simpatis lebih awal mengalami kerusakan. Hasil penelitian ini menunjukkan dengan jelas bahwa pada penderita DM tersebut terjadi gangguan saraf simpatis. Lebih kecilnya pupil penderita DM tanpa komplikasi saraf otonom jantung daripada pupil orang normal dapat menjadi tanda bahwa keterlibatan gangguan pupil dapat menjadi petunjuk awal terjadinya gangguan pada sistem saraf otonom.^{15,22-4}

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.^{7,22}

Dalam memeriksa penderita DM, pemeriksaan fundus adalah 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 (midriasis), dengan onset cepat dan masa kerja singkat.^{4, 12, 13, 15-19}

Berdasarkan hal tersebut di atas maka penulis berminat untuk melakukan penelitian dengan judul “Perbedaan waktu pencapaian midriasis maksimal berbagai derajat retinopati diabetika (non proliferasif) pada diabetes melitus tipe 2 setelah pemberian Tropicamide 1%”

METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian observasional dengan pengambilan data secara *cross sectional*, untuk mengetahui lama waktu yang dibutuhkan untuk dilatasi pupil, sampai reflek pupil negatif, pada kelompok sampel. Sampel meliputi penderita diabetes mellitus tipe 2 Penderita DM tipe 2 dengan NPDR, disertai atau tidak disertai retinopati hipertensi derajat 1-2 atau arteriosclerosis dengan usia 50- <65 tahun yang pernah/ sedang dikonsultasikan ke bagian ilmu penyakit mata di RS dr. Kariadi Semarang. penderita diabetes mellitus tipe 2 Penderita DM tipe 2 dengan NPDR, disertai atau tidak disertai retinopati hipertensi derajat 1-2 atau arteriosclerosis dengan usia 50- <65 tahun dengan tanda-tanda peradangan ataupun bekas peradangan pada iris, ada riwayat operasi intra okuli , pupil lebar, kekeruhan media refrakta yang menyebabkan fundus sulit dinilai, secara klinis ada tanda hemiplegi, tetraplegi, paraplegi ; tidak masuk sebagai sample (eksklusi)

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, yaitu penderita yang telah memenuhi kriteria dimasukkan dalam penelitian sampai

kurun waktu tertentu, sampai jumlah terpenuhi. Dipilih subjek memenuhi kriteria inklusi. Ukur diameter pupil sebelum ditetes tropicamide 1%. Teteskan 1 tetes tropicamide 1% di fornix inferior, pada mata dengan derajat NPDR paling berat. Lima belas menit kemudian dilihat refleksi pupil (RP). Apabila RP negatif, catat waktu dan diameter. Pengamatan dan pencatatan dilanjutkan 3 kali dengan selang waktu 5 menit dengan maksud untuk melihat pupil tidak melebar lagi. Catat diameter pupil dengan penggaris Kenrose (dengan satuan mm) dan melihat refleksi pupil dengan loupe dan senter. Apabila RP masih ada, pengamatan dilanjutkan tiap 5 menit sampai RP negatif. Apabila reflek pupil telah negatif, catat waktu dan diameter pupil. Pengamatan dan pencatatan dilanjutkan 3 kali dengan selang waktu 5 menit dengan maksud untuk melihat pupil tidak melebar lagi. Catat diameter pupil dengan penggaris Kenrose (dengan satuan mm) dan melihat refleksi pupil dengan loupe dan senter.

Data didapat melalui wawancara, pemeriksaan, dan pengukuran, yang dilaksanakan di poliklinik mata RSUP Dr. Kariadi Semarang sejak bulan Februari 2005 sampai September 2005 (7 bulan), dengan jumlah sampel sebanyak 72 orang.. Kemudian dilakukan tabulasi data, penghitungan nilai rerata dan standar deviasi (s) dan selanjutnya dilakukan uji uji ANOVA dan *chi-square*

HASIL PENELITIAN

Dari 72 kasus yang didapat, sebagian besar penderita adalah perempuan (62.5%). Setelah dilakukan uji statistik dengan *chi-square test* tidak terdapat perbedaan bermakna antara jenis kelamin dengan keparahan derajat NPDR. Penelitian Correa, Freitas, dan Marcon di Brasil, mengenai hubungan keparahan derajat retinopati diabetika dengan berbagai faktor risiko, menyatakan bahwa secara statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara sex dan derajat retinopati diabetika.²⁶

A. DISTRIBUSI JENIS KELAMIN

Tabel 1. Jenis kelamin penderita dan derajat NPDR

UMUR (tahun)	NPDR								TOTAL
	Mild		Moderate		Severe		Very severe		
	f	%	f	%	f	%	f	%	
Laki-laki	7	25.0	4	14.3	6	21.4	11	30.8	28
Perempuan	11	25.0	14	31.8	12	27.3	7	20.0	44

p=0.133

Tabel 2. Kelompok umur dan derajat NPDR

UMUR (tahun)	NPDR								TOTAL
	Mild		Moderate		Severe		Very severe		
	f	%	f	%	f	%	f	%	
50 - < 55	5	19.2	6	23.1	7	26.9	8	30.8	26
55 - < 60	6	30.0	4	20.0	6	30.0	4	20.0	20
60 - < 65	7	26.9	8	30.8	5	19.2	6	23.1	26

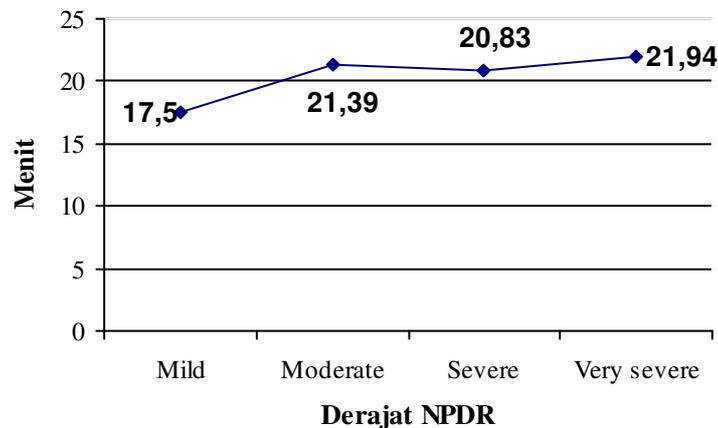
p=0.886

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pada derajat NPDR *moderate* hingga *very severe* menunjukkan semakin parah derajat retinopati umur cenderung semakin muda. Kasus NPDR derajat *moderate* terbanyak pada kelompok umur 60 - <65 tahun, derajat *severe* terbanyak pada kelompok umur 55 - <60 tahun, dan derajat *severe* terbanyak pada kelompok umur 55 - <60 tahun. Pada kasus NPDR derajat ringan tidak mengikuti kecenderungan tersebut dimungkinkan karena pada NPDR derajat ringan kelainan pada retina seringkali tidak menimbulkan keluhan, sehingga penderita tidak segera datang memeriksakan diri. Meskipun demikian setelah dilakukan uji statistik *chi-square test* tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok umur dengan keparahan derajat NPDR.

B. PENCAPAIAN MIDRIASIS PADA MASING-MASING DERAJAT NPDR DM TIPE 2

Tabel 3. Perbedaan lama pencapaian midriasis pada masing-masing derajat NPDR DM tipe 2

Derajat NPDR	n	Rerata pencapaian midriasis (menit)	SD	ANOVA
Mild	18	17.78	3.08	p = 0.891
<i>Moderate</i>	18	21.39	10.96	
<i>Severe</i>	18	21.11	7.58	
<i>Very severe</i>	18	21.39	6.37	
TOTAL	72	20.42	7.54	



Gambar 1. Lama midriasis pada berbagai derajat NPDR

Pada grafik di atas (gambar 1) tampak adanya kecenderungan waktu yang semakin lama dengan semakin parahnya derajat NPDR. Pada derajat *moderate*, *severe*, dan *very severe* tampak waktu lebih lama dibandingkan dengan derajat *mild*. Namun demikian, setelah dilakukan uji tes ANOVA, perbedaan-perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. 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

Tabel 4. Diameter horisontal pupil pada berbagai derajat NPDR sebelum penetasan Tropicamide 1 %

Derajat NPDR	Rerata diameter pupil dalam mm (%)				
	<3	3	4	5	6
<i>Mild</i>	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Moderate</i>	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Severe</i>	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Very severe</i>	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 sebelum penetasan Tropicamide 1 %

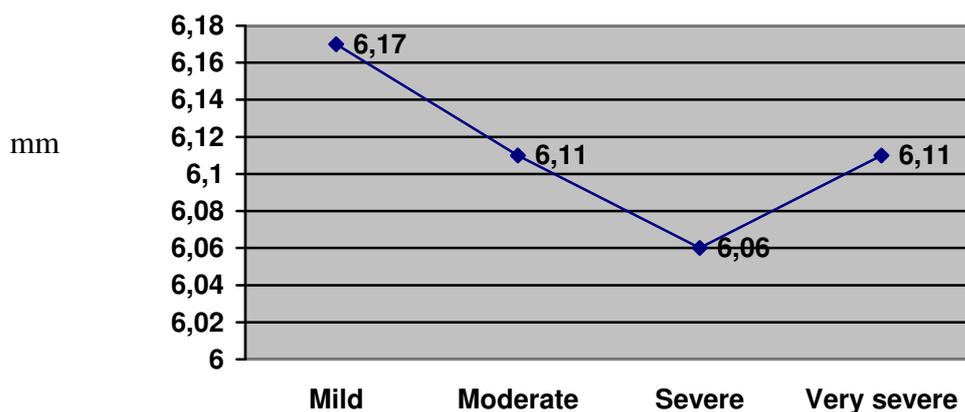
Derajat NPDR	Diameter horisontal pupil dalam mm (%)				
	<3	3	4	5	6
Mild	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Moderate</i>	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Severe</i>	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Very severe</i>	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	0 (0%)	72 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Diameter awal pupil, baik horisontal ataupun vertikal, pada semua kasus adalah sebesar 3 mm (tabel 4 dan 5) sehingga tidak dapat dilakukan uji beda. Besar diameter 3 mm ini sama dengan rata-rata pada orang normal. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Pittasch D dan kawan-kawan yang meneliti respon pupil dengan menggunakan epinephrine

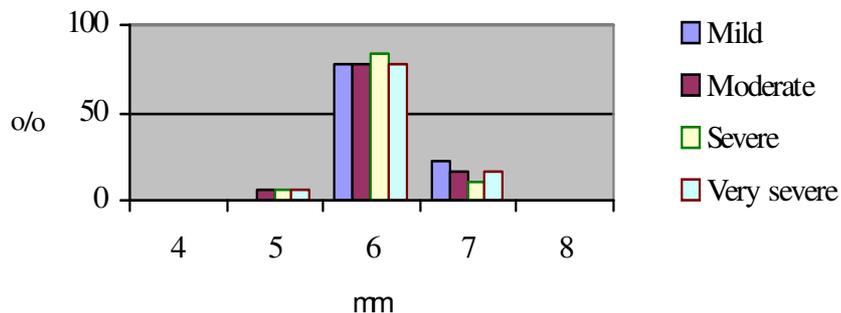
1% antara penderita DM tipe 1 dan non DM, menyatakan bahwa diameter pupil awal secara statistik tidak ada perbedaan bermakna. Penelitian oleh Zaczek A yang dipublikasikan tahun 1998; juga menyatakan ukuran pupil penderita diabetes tidak berbeda dengan pupil penderita bukan diabetes
22,24

Tabel 6. Diameter horisontal pupil pada berbagai derajat NPDR setelah penetasan Tropicamide 1 %

Derajat NPDR	Diameter horisontal pupil akhir dalam mm (%)					
	4	5	6	7	8	Rerata \pm SD
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



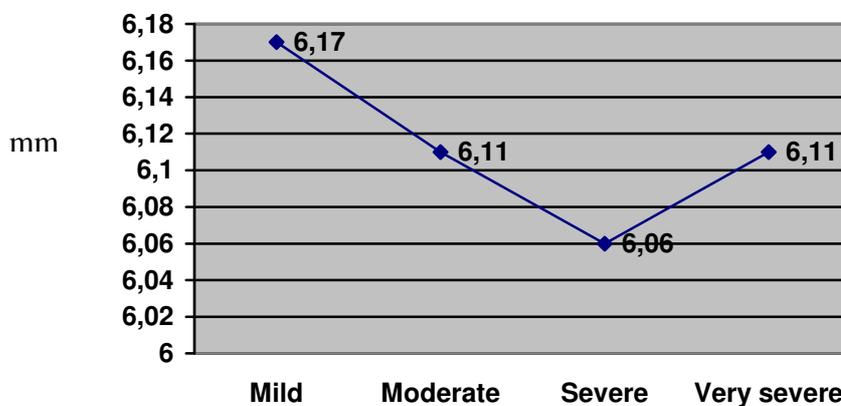
Gambar 2. Rerata diameter horisontal pupil akhir (DH2)



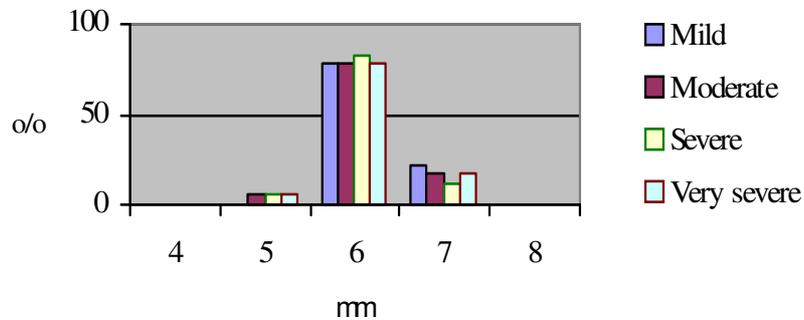
Gambar 3. Diameter horisontal pupil akhir (DH2)

Tabel 7. Diameter vertikal pupil pada berbagai derajat NPDR setelah penetesan Tropicamide 1 %

Derajat NPDR	Diameter vertikal pupil dalam mm (%)					Rerata ± 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



Gambar 4. Diameter pupil pada berbagai derajat NPDR



Gambar 5. Diameter pupil pada berbagai derajat NPDR

Tampak grafik rerata diameter pupil akhir (gambar 4 dan 5) setiap derajat NPDR. Ukuran diameter pupil terlebar dicapai oleh NPDR derajat mild (6.17 ± 0.38). Semakin parah derajat NPDR diameter pupil semakin kecil. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dipublikasikan di *EyeWorld magazine* Juni 2005, yang menyebutkan bahwa semakin parah derajat NPDR semakin kecil pupil. Tetapi pada NPDR very severe grafik menunjukkan diameter pupil lebih lebar daripada derajat severe. Hal ini dapat terjadi karena sebagian populasi pada NPDR derajat very severe sebagian besar berusia lebih muda. Dalam kepustakaan disebutkan bahwa pupil usia tua cenderung lebih kecil daripada usia muda. Setelah dilakukan tes ANOVA perbedaan rerata DH2 ataupun DV2 pada setiap derajat NPDR tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Namun demikian pada gambar 21 dan 23 tampak NPDR derajat ringan tidak ada satupun pupil yang dapat mencapai diameter 5 mm (baik horizontal ataupun vertikal) seperti halnya derajat NPDR yang lebih parah. Perbedaan ini setelah dihitung satu persatu dengan tes *chi-square one sample* tampak ada perbedaan bermakna ($p < 0.05$). Diameter pupil sebesar 5 mm terjadi pada NPDR dengan derajat yang lebih berat. Perbedaan besar diameter pupil setelah diberi tetes Tropicamide 1% telah dilakukan uji *chi square* satu per satu yang semuanya menunjukkan 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. Penelitian oleh Hayashi tersebut telah dipublikasikan di *Journal of Cataract & Refractive Surgery* dan di *EyeWorld Magazine*.^{22, 27}

KESIMPULAN

1. Tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan terhadap terjadinya NPDR DM tipe 2
2. Tidak ada perbedaan umur terhadap terjadinya NPDR DM tipe 2
3. Tidak ada perbedaan dalam hal lama waktu pencapaian midriasis pada berbagai derajat NPDR DM tipe 2
4. Semakin parah derajat NPDR diameter pupil cenderung lebih kecil. Semua derajat NPDR tidak ada yang mencapai pupil 8 mm.

MANFAAT dan SARAN

1. MANFAAT

- Untuk memperkirakan lama pencapaian midriasis pada NPDR DM tipe 2
- Dengan memperhatikan besar diameter pupil dapat untuk memperkirakan derajat NPDR pada penderita DM tipe 2 dengan kekeruhan media refrakta, yang menyebabkan fundus tidak jelas terlihat. Selanjutnya hal ini bermanfaat dalam menentukan tehnik ekstraksi katarak yang akan dilakukan, jenis lensa tanam, diameter optik lensa tanam, terapi sebelum dan sesudah operasi katarak, dan prognosis penyakit.
- Dapat untuk memperkirakan telah terjadi neuropati otonom di bagian tubuh yang lain

2. 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, Olefsky 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.al. 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/bINIHneuropathy.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. Liesegang TJ, Deutstch 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 Vinik A. Diabetic neuropathies. In: Kahn CR. Atlas of diabetes. Massachusetts. Servier.
16. Gurland JE, Hamed LM, Johns KL, et all. Practical ophthalmology. A manual for beginning residents. 4-th ed. American Academy of Ophthalmology. 1996: San Fransisco,125-41
17. Berson FG. Basic ophthalmology for medical student and primary care residents. 6-th ed. American Academy of Ophthalmology. 1993: San Fransisco,134-43
18. Havener WH. Ocular pharmacology. 5-th edition. St. Louis. 1983. The C.V. Mosby company: 1983: 261- 417

19. Arieu ML, Chesnutt DA. Diagnosing pupil abnormalities. American Academy of Ophthalmology. <http://www.aao.org/aao/news/eyenet/archive/04-02/perls.html>. 2002
20. 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
21. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Cleveland clinic journal of medicine. 2001.68;11
22. 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
23. 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
24. Benson WE, Brown GC, Tasman W. Diabetes and its ocular complication. Philadelphia: 1988,W.B. Saunders company.
25. Yamaji K, Hirata Y, Usui S. The pupil as a possible monitor of yhe autonomic nervous system. 1997
26. Correa S, Freitas AM, Marcon HM. Risk factors related to severity of diabetic retinopathy. Arq Bras Oftalmol 66.2003:739-43Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4-th ed. 1999: Harcourt Brace and company limited, 2-18
27. Zaezek 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