

DISERTASI

PEMBENTUKAN SIKATRIK RETINA PERIFER PADA NONPROLIFERATIF RETINOPATI DIABETIK UNTUK MEMPERTAHANKAN SISTEM AUTOREGULASI RETINA SENTRAL

KRIORETINOPEKSI PARSIAL YANG MENGHASILKAN SIKATRIK
RETINA PERIFER PADA DIABETES MELLITUS TIDAK TERGANTUNG
INSULIN DENGAN NONPROLIFERATIF RETINOPATI DIABETIK

PENELITIAN *PRE – POST CONTROL GROUP DESIGN* DI RSUD DR.
SOETOMO DAN RS MATA UNDAAN SURABAYA



GATUT SUHENDRO

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1999

**PEMBENTUKAN SIKATRIK RETINA PERIFER
PADA NONPROLIFERATIF RETINOPATI DIABETIK
UNTUK MEMPERTAHANKAN
SISTEM AUTOREGULASI RETINA SENTRAL**



DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada tanggal 2 Nopember 1999**

Oleh :

**GATUT SUHENDRO
NIM. 099411521**

LEMBAR PERSETUJUAN

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 17 JANUARI 2005

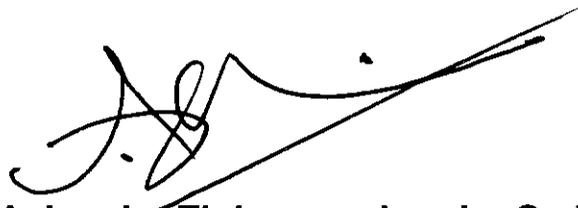
Oleh :

Promotor

almarhumah

(Prof. R. K. Tamin Radjamin, dr., Sp M)

Ko-Promotor



(Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp PD-KE)
NIP. 130238887

Telah dilakukan ujian tahap I

Tanggal : 20 September 1999

Panitia Penguji Disertasi :

Ketua : Prof. Dr.H. Redjani, drs.

Anggota : 1. Prof. R.K. Tamin Radjamin, dr., SpM
2. Prof. Dr.H. Askandar Tjokroprawiro, dr., SpPD – KE
3. Prof. Poernomo Soerjohoedojo, dr.
4. Prof. Sugana, dr., SpM
5. Dr. Salamun, dr., SpM
6. Dr. Harsono Notopuro, dr., SpPK
7. Widodo J Pudjirahardjo, dr., MS., MPH., Dr.PH

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur ke hadirat **Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang** atas segala rahmat dan karunia **Nya** sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan.

Dengan selesainya disertasi ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Prof. R.K. Tamin Radjamin dr, SpM sebagai promotor saya yang di tengah kesibukannya masih dapat memberikan perhatian, dorongan dan bimbingan serta saran yang sangat berharga dalam penyelesaian disertasi ini.

Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD – KE sebagai kopromotor saya yang selalu mendorong, membimbing serta memberi inspirasi dan saran yang sangat bermanfaat untuk penyelesaian disertasi ini.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. H. Soedarto, dr.DTM&H, PhD dan mantan rektor **Prof. H. Bambang Rahino, dr.** atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan program doktor.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga **Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr, DSTHT** atas kesempatan yang diberikan menjadi mahasiswa program doktor.

Direktur RSUD Dr. Soetomo **Prof. H. Muhammad Dikman Angsar, dr, DSOG** dan **Prof. H. Karjadi Wirjoatmodjo, dr, DSAn** selaku mantan

Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan untuk bekerja serta memberikan ijin untuk mengikuti pendidikan dan melakukan penelitian di rumah sakit.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. H.M.S. Wijadi, dr, DSTHT dan mantan dekan Prof. H.R. Soemarto, dr, SpPD-KGEH serta Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD-KE atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor.

Kepala Lab – SMF Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya Prof. Wisnujono Soewono, dr, SpM-K dan mantan Kepala Prof. R.K. Tamin Radjamin, dr, SpM atas kesempatan yang diberikan pada saya untuk mengikuti program doktor.

Rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada seluruh dosen bidang Ilmu Kesehatan Program S3 Pascasarjana Unair atas segala bimbingan dalam memberikan dasar-dasar keilmuan yang sangat bermanfaat untuk penyelesaian disertasi ini.

Prof. Poernomo Soerjohoedojo, dr atas kesediannya memberi saran untuk melengkapi disertasi ini.

Prof. Sugana, dr, SpM atas dorongan serta saran-saran sehingga disertasi ini dapat selesai.

menyelesaikan disertasi ini, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih sebesar-besarnya.

Kepada semua pihak yang belum sempat saya sebutkan namanya satu persatu dan telah memberikan bantuan moril maupun materiil sehingga disertasi ini dapat terwujud, saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga dan semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala kebaikan yang telah saya terima.

Terima kasih dan penghargaan yang tidak terhingga saya sampaikan kepada almarhum Ayah Soeradji dan almarhumah Ibu Oemi yang dengan penuh kasih sayang telah membesarkan, mendidik dan selalu mendorong saya untuk mencapai cita-cita yang tinggi.

Akhirnya ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada istriku Toestiah dan anak-anakku Lia, Hendrawan, Anna yang selalu memberi semangat dan kekuatan dalam mendampingi saya sehingga disertasi ini dapat selesai.

Saya selalu berdoa semoga penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh para dokter spesialis mata dan seluruh penderita retinopati diabetik di Indonesia.

Widodo J Pudjirahardjo, dr, MS, MPH, Dr.PH yang telah memberikan bimbingan dalam metode penelitian untuk memperoleh hasil yang sesuai dengan tujuan penelitian ini.

Dr. Harsono Notopuro, dr. SpPK yang telah memberikan bimbingan dalam metode pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini.

M. Badri, dr, SpM direktur RS Mata Undaan yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian di rumah sakit.

Terima kasih kepada staf pengajar program studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Airlangga atas segala bekal ilmu dan bimbingan yang diberikan, Prof. Abdulgani, SH; Prof. Sutandyo Wignjosubroto; Prof. Glinka; Prof. Eddy Pranowo Soedibyo, dr., MPH; Prof. Dr.Pitono Soeparto, dr., DSA; Prof. Dr. Thomas Kardjito, dr.; Prof. Dr. H.R. Soekarman, dr.; almarhum Prof. Dr. Noor Rachman, dr.; Prof. Dr. Redjani drs; Fuad Amsyari, dr., MPH., PhD.; Dr. M. Zaenudin, Apt.; Dr. Siti Pariani, dr.; Dr. Suhartono Taat Putra, dr.; Dr. Sarmanu, drh. dan staf pengajar yang lain yang selama ini telah dengan ikhlas memberikan tambahan bekal ilmu dan wawasan yang sangat berharga.

Kepada **Seluruh penderita serta** dalam penelitian ini atas kesediaan dan kerelaan untuk ikut berpartisipasi selama penelitian berlangsung, saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya.

Kepada semua **Teman Sejawat di Lab-SMF Ilmu Penyakit Mata** atas kerjasama dan kerelaan hati dalam membantu penelitian dan mengambil alih tugas saya sehingga saya dapat kesempatan

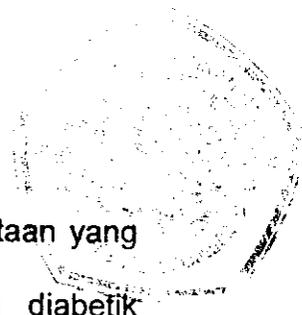
warna. Retina perifer digunakan untuk melihat di tempat yang agak gelap dan orientasi ruangan atau lapang pandang. Secara fungsional lebih penting dan lebih berguna retina sentral dibandingkan retina perifer.

Landasan teori terjadinya retinopati diabetik adalah :

1. kadar glukose darah yang tinggi dan lama
2. kelainan kapiler retina
3. reologi darah
4. kelainan hemodinamik darah retina yakni sistem autoregulasi retina

Krioretinopeksi parsial atau krioretinopeksi retina perifer yang menghasilkan sikatrik retina perifer sehingga sel retina perifer mati dan tidak membutuhkan aliran darah ke perifer retina lagi. Bola mata merupakan sistem aliran darah yang masuk dan keluar melalui satu pintu yakni arteri dan vena oftalmikus di dalam nerves optikus maka aliran darah akan mengalir ke retina sentral jika retina perifer tidak membutuhkan lagi. Sistem autoregulasi retina sentral akan tetap baik atau bertahan tetap normal jika aliran darah ke retina sentral tetap baik dan normal.

Kebutaan akibat retinopati diabetik diakibatkan oleh perdarahan retina dan vitreous serta ablasio retina akibat tarikan. Keadaan ini terjadi pada fase proliferaatif retinopati diabetik. Fase retinopati diabetik dimulai dengan nonproliferaatif → pre proliferaatif → proliferaatif. Jika perjalanan klinis



RINGKASAN

Kebutaan akibat retinopati diabetik merupakan suatu kebutaan yang tetap dan sukar disembuhkan. Kebutaan akibat retinopati diabetik merupakan penyebab utama kebutaan pada usia produktif di negara maju baik di Amerika Serikat dan Eropa. Di Indonesia buta akibat retinopati diabetik masih belum dapat ditanggulangi dengan baik, disebabkan kurangnya alat laser sebagai pengobatan baku (standar) pencegahan kebutaan pada retinopati diabetik. Selain kurangnya alat laser, tenaga ahli untuk melakukan pengobatan fotokoagulasi laser jumlahnya tidak memadai bagi seluruh masyarakat Indonesia, sehingga pengobatan retinopati diabetik kurang diperhatikan oleh penderita, dokter yang merawat dan dokter spesialis mata sendiri.

Krioretinopeksi atau krioterapi merupakan salah satu teknologi pengobatan penyakit retina yang sudah lama dipergunakan. Krioretinopeksi adalah salah satu teknik pengobatan yang baku pada ablasio retina. Hasil krioretinopeksi adalah sikatrik retina yang dapat menutup robekan retina pada ablasio retina.

Autoregulasi retina adalah suatu sistem yang mengatur mekanisme kontrol pembuluh darah retina. Sistem autoregulasi retina dipengaruhi oleh kontrol intrinsik, integritas otot polos, sel perisit, sel endotel pembuluh darah dan *blood retinal barrier*. Secara anatomis retina dibagi dua bagian, yakni retina perifer dan retina sentral. Retina sentral ini yang lebih banyak fungsinya yaitu untuk tajam penglihatan dan melihat secara rinci dan melihat

nonproliferatif retinopati diabetik dapat dicegah menjadi proliferasif retinopati diabetik maka kebutaan akibat retinopati diabetik dapat dihindarkan.

Maka dikemukakan suatu konsep penelitian yakni mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral dengan membuat sikatrik retina perifer sebagai hasil krioretinopeksi parsial.

Berdasar semua landasan teori di atas dikemukakan suatu hipotesis penelitian :

Sikatrik retina perifer yang diakibatkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferatif retinopati diabetik dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

Kohner (1994) menyatakan bahwa sistem autoregulasi retina yang baik dan normal tidak akan terjadi mikroaneurisma, perdarahan retina, hipoksia retina, edema makula dan edema retina.

Sampel penelitian berumur antara 40 – 65 tahun sebanyak 25 penderita serta DMTTI dengan NPRD kedua mata yang ada indikasi fotokoagulasi laser. Satu mata mendapat perlakuan KRP dengan mata sebelah dilakukan laser sebagai kontrol .

Metode penelitian adalah *pre - test post - test control group experimental design*. Untuk mengetahui pengaruh variabel bebas sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP terhadap variabel tergantung sistem autoregulasi retina sentral digunakan analisis statistik parametrik. Data parameter yang diperoleh dari sistem autoregulasi retina sentral dengan menghitung jumlah

mikroaneurisma, perdarahan retina, hipoksia retina, edema makula dan edema retina.

Data yang diperoleh dari pemeriksaan sikatrik retina perifer dan mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula, edema retina adalah berskala interval. Maka teknik analisis yang digunakan untuk menguji hipotesis penelitian adalah analisis *Independent Samples T- test* dan Regresi berganda dengan taraf signifikansi $\alpha = 0,05$ untuk mengetahui kelompok perlakuan KRP dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

Uji statistik dari 25 mata dengan perlakuan KRP dan 25 mata dengan fotokoagulasi laser menunjukkan hasil menerima semua hipotesis kerja di atas, maka hipotesis penelitian dapat diterima dan sikatrik retina perifer mempunyai pengaruh terhadap sistem autoregulasi retina sentral. Dengan diterimanya hipotesis penelitian dapat disimpulkan bahwa sikatrik retina perifer dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

Apabila fase nonproliferatif retinopati diabetik ini dapat dipertahankan dengan mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral, maka kebutaan akibat retinopati diabetik dapat dihindarkan. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP dapat mencegah kebutaan akibat retinopati diabetik.

Hipotesis sikatrik retina perifer dapat dipakai sebagai teknik pengobatan alternatif pengganti laser diterima maka di rumah sakit yang tidak mempunyai alat laser dapat melakukan pengobatan NPRD dengan

krioretinopeksi parsial yang menghasilkan sikatrik retina perifer untuk mencegah kebutaan akibat retinopati diabetik.

ABSTRACT

Blindness due to diabetic retinopathy is a major cause of blindness in USA and Europe, especially for those who are at the age of 40 – 65 years old. In Indonesia the management of diabetic retinopathy is still a big problem, because we have few laser machines and small number of retinal specialists.

The objective of this research is to study the influence of the peripheral retinal cicatrix due to cryoretinopexy to maintain the central autoregulation retina system in the non insulin dependent diabetes mellitus with non proliferative diabetic retinopathy.

Twenty five patients of non insulin dependent diabetes mellitus with nonproliferative diabetic retinopathy on both eyes, one eye was performed the peripheral retinal cicatrix by cryoretinopexy as an experiment and the other eye was photocoagulated by laser.

The research method was a pre - test post - test control group experimental design and the statistical analysis was the Independent samples T- test and the multiple regression with level of significant $\alpha = 0,05$ to proof the experiment of the peripheral retinal cicatrix due to cryoretinopexy to maintain the central autoregulation retina system.

The result of the study showed no significant difference between the pre cryoretinopexy group and the post cryoretinopexy group. Peripheral retinal

cicatrix due to cryoretinopexy was one of the variabel to influence the central autoregulation retina system.

The conclusion of this study is the peripheral retinal cicatrix which is caused by cryoretinopexy can maintain the central autoregulation retina system.

Key words : Non insulin dependent diabetes mellitus, nonproliferative diabetic retinopathy, cryoretinopexy, peripheral retinal cicatrix and central autoregulation retina system.

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	I
Sampul Dalam	II
Lembar pengesahan	III
Penetapan panitia	IV
Ucapan terima kasih	V
Ringkasan	VI
Abstract	XIV
DAFTAR ISI	XVI
DAFTAR TABEL	XXI
DAFTAR GAMBAR	XXI
DAFTAR SINGKATAN	XXIV
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	6
1.3 Rumusan Masalah	8
1.4 Tujuan Penelitian	9
1.5 Manfaat Penelitian	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Landasan Teori	12
2.1.1 Anatomi dan histologi	12
2.1.2 "Blood-Ocular Barrier"	15
2.2 Efek Biokimia Diabetes Mellitus Pada Retina	15
2.2.1 Jalur polioli (sorbitol)	16
2.2.2 Glikosilasi protein	17

2.6.4	Hasil metabolik yang merusak sel endotel dan sel perisit	41
2.6.5	Perubahan hemodinamik pada RD.....	42
2.7	Dilatasi Kapiler dan Kebocoran.....	43
2.8	Oklusi Pembuluh Darah.....	44
2.9	Pembentukan Neovaskularisasi.....	45
2.10	Krioretinopeksi.....	47
2.10.1	Prinsip krioretinopeksi.....	49
2.10.2	Mekanisme terbentuknya sikatrik pada krioretinopeksi.....	50
2.11	Fotokoagulasi Laser.....	51
2.11.1	Prinsip fotokoagulasi laser argon.....	51
2.11.2	Mekanisme terbentuknya sikatrik pada fotokoagulasi laser ..	52
2.12	Perbedaan Sikatrik Laser dan Krioretinopeksi.....	52
2.13	Perjalanan Klinis Retinopati Diabetik.....	53
2.14	Klasifikasi Retinopati Diabetik.....	59
2.15	Pengobatan Retinopati Diabetik.....	61
2.16	Kebutaan Akibat Retinopati Diabetik.....	64
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	67
3.1	Kerangka Konseptual.....	67
3.2	Hipotesis Penelitian.....	69
BAB 4	METODE PENELITIAN	75
4.1	Rancang Bangun Penelitian.....	75
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	75
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	76
4.4	Definisi Variabel Penelitian.....	78
4.5	Alat Ukur.....	81
4.6	Kriteria Hasil dan Skala Ukur.....	82
4.7	Tatalaksana Penelitian.....	94
4.8	Rancangan Analisis.....	95

2.2.3	Mekanisme komplikasi mikroangiopati diabetik	17
	2.2.3.1. Morfologi mikroangopati	18
	2.2.3.2. Metabolisme dan kimiawi membran basalis	19
	2.2.3.3. Perubahan pada sel pembuluh darah	19
	2.2.3.4. Kelainan pembuluh darah pada diabetes mellitus ...	21
	2.2.3.5. Mekanisme molekuler kerusakan akibat hiperglikemia	23
2.3	Regulasi Fungsi Mikroveskuler	27
	2.3.1 Kontrol ekstrinsik.....	27
	2.3.2 Kontrol instrinsik.....	28
	Sistem autoregulasi retina.....	29
	2.3.3 Homeostasis dan kontrol lokal sistem aliran darah... ..	29
2.4	Hubungan Perubahan Hemodinamik Dengan Mikroangiopati.....	30
	2.4.1 Perubahan awal.....	30
	2.4.2 Kecepatan perubahan RD saat pubertas.....	30
	2.4.3 Hubungan RD dengan lama penyakit.....	31
	2.4.4 Hubungan RD dengan kontrol glukose.....	31
	2.4.5 Eksaserbasi selama kehamilan.....	32
	2.4.6 Hubungan RD dengan penomena "glycaemic re-entry".....	32
	2.4.7 Kelompok yang mudah menderita RD.....	33
2.5	Teori Hemodinamik.....	33
	2.5.1 Hubungan kelainan hemodinamik dengan faktor yang terkait pada patogenesis RD.....	33
	2.5.2 Viskositas darah	34
	2.5.3 Viskositas plasma	35
	2.5.4 Tes Agregasi Trombosit	35
	2.3.5 Fibrinogen	35
2.6	Patogenesis Retinopati Diabetik.....	35
	2.6.1 Struktur dinding kapiler retina.....	36
	2.6.2 Lipoprotein (a)	39
	2.6.3 Hemoglobin A _{1c}	40

6.4	Umur	130
6.5	Keadaan Mata Sebelum KRP dan Laser	130
6.6	Sikatrik Retina Perifer	132
6.7	Konsep Sikatrik Retina Perifer Mempertahankan Sistem Autoregulasi Retina Sentral.....	134
	6.7.1 Variabel bebas	134
	6.7.2. Variabel tergantung	134
	6.7.2.1. Mikroaneurisma	134
	6.7.2.2. Perdarahan retina	138
	6.7.2.3. Hipoksia retina	140
	6.7.2.4. Neovaskularisasi retina	141
	6.7.2.5. Edema makula	141
	6.7.2.6. Edema retina	142
	6.7.3 Variabel perancu	143
6.8	Krioretinopeksi Parsial Yang Menghasilkan Sikatrik Retina Perifer Pada NPRD Sebagai Pengobatan Alternatif Pengganti Laser	147
	6.8.1 Mikroaneurisma	147
	6.8.2. Perdarahan retina	148
	6.8.3. Hipoksia retina	149
	6.8.4. Neovaskularisasi retina	149
	6.8.5. Edema makula	149
	6.8.6. Edema retina	150
6.9	Pengamatan Klinis Mata	151
	6.9.1. Tajam penglihatan	151
	6.9.2. Lapang pandang	152
	6.9.3. Daya membedakan warna	154
	6.9.4. Keluhan penderita serta saat dan sesudah KRP dan laser.....	155
6.10	Biaya Pengobatan Cara KRP dan Cara Laser	156
 BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN		159
	Daftar Pustaka	162

BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTK.....	98
5.1	Hasil Penelitian	98
5.1.1	Karakteristik umum penderita serta	98
5.1.2	Karakteristik mata penderita serta.....	99
5.1.3	Uji normalitas.....	104
5.1.4	Uji homogenitas	104
5.2	Sikatrik Retina Perifer	105
5.2.2	Fotokoagulasi laser	106
5.3	Variabel Tergantung	107
5.3.1	Mikroaneurisma	107
5.3.2	Perdarahan retina	110
5.3.3	Hipoksia retina atau eksudat lunak	112
5.3.4	Neovaskularisasi retina	114
5.3.5	Edema makula	114
5.3.6	Edema retina atau eksudat keras	116
5.4	Varabel Perancu	119
5.4.1	Viskositas plasma	120
5.4.2	Viskositas darah	120
5.4.3	Tes agregasi trombosit	120
5.4.4	Fibrinogen plasma	121
5.5	Pemeriksaan Klinis Mata	121
5.5.1	Tajam penglihatan	121
5.5.2	Lapang pandang	122
5.5.3	Buta warna	122
5.5.4	Keluhan sakit dan takut	122
BAB 6	PEMBAHASAN ..	124
6.1	Uji Normalitas	128
6.2	Uji Homogenitas	128
6.3	Jenis Kelamin	129

Tabel 5.11.B	Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c > 8,4%	116
Tabel 5.11.C.	Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) ≤ 20 mg/dl	116
Tabel 5.11.D	Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) > 20 mg/dl	116
Tabel 5.12.	Perbedaan jumlah mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula dan edema retina sebelum dan sesudah laser	118
Tabel 6.	Perbandingan harga – biaya KRP dan laser	156

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1. Distribusi umur dan jenis kelamin	100
Tabel 5.2. Distribusi umur bedasar kadar HbA1c	101
Tabel 5.3. Distribusi umur berdasar kadar Lp(a)	102
Tabel 5.4. Distribusi mata di KRP dan laser menurut kadar HbA1c	102
Tabel 5.5. Distribusi mata di KRP dan laser menurut kadar Lp(a)	103
Tabel 5.6. Jumlah SRP pada penderita serta	105
Tabel 5.7.A Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c \leq 8,4%	107
Tabel 5.7.B Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c $>$ 8,4%	107
Tabel 5.7.C Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl	108
Tabel 5.7.D Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) $>$ 20 mg/dl	108
Tabel 5.8.A Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP Dan laser kadar HbA1c \leq 8,4%	109
Tabel 5.8. B. Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP Dan laser kadar HbA1c $>$ 8,4%	109
Tabel 5.8.C. Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP Dan laser kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl	110
Tabel 5.8.D. Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP Dan laser kadar Lp(a) $>$ 20 mg/dl	110
Tabel 5.9.A. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c \leq 8,4%	111
Tabel 5.9.B. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c $>$ 8,4%	111
Tabel 5.9.C. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl	112
Tabel 5.9.D. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) $>$ 20 mg/dl	112
Tabel 5.10.A. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c \leq 8,4%	113
Tabel 5.10.B. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c $>$ 8,4%	114
Tabel 5.10.C. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl.....	114
Tabel 5.10.D. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar Lp(a) $>$ 20 mg/dl	115
Tabel 5.11.A. Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser kadar HbA1c \leq 8,4%	115

DAFTAR SINGKATAN

A G E	: Advanced Glycosylation End-product
A R S	: Autoregulation Retina System
B U N	: Blood Ureun Nitrogen
Chem EIA	: Chemilominecent Ezyme Immuno Assay
D M	: Diabetes Mellitus
D N A	: Deoxy ribose Nucleic Acid
D O	: Diskus Optikus
DAG	: Diacilglicerol
DMTI	: Diabetes Mellitus Tergantung Insulin
DMTTI	: Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin
Dr	: Dokter
EDRF	: Endothelium Derived Releasing Factor
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
F F A	: Fundal Fluorescein Angiography
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HbA_{1c}	: Hemoglobin A1c
IGF	: Insulin like Growth Factor
KRP	: Krio Retinopeksi Parsial
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
N V D	: New Vessel of the Disc
N V E	: New Vessel Elsewhere

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Komplikasi kronis diabetes mellitus	3
Gambar 2. Efek hiperglikemia pada sintesis Diasilgliserol dan aktivitas Protein kinase C	25
Gambar 3. Aspek klinis Lipoprotein (a)	39
Gambar 4. Kerangka konsep sistem autoregulasi retina sentral dan perifer	71
Gambar 5. Skema kerangka konseptual upaya mencegah kebutaan.....	72
Gambar 6. Konsep fotokoagulasi laser pada nonproliferatif retinopati diabetik dan proliferaatif retinopati diabetik	73
Gambar 7. Skema alur penelitian	96
Gambar 8. Sebelum KRP dan laser.....	lampiran B
Gambar 9. Sesudah KRP dan laser.....	lampiran C
Gambar 10. Alat kamera retina / FFA	lampiran D
Gambar 11. Alat fotokoagulasi Argon Laser	lampiran D
Gambar 12. Peralatan untuk melakukan KRP	lampiran E
Gambar 13. Alat Krioretinopeksi	lampiran E



DAFTAR SINGKATAN

A G E	: Advanced Glycosylation End-product
A R S	: Autoregulation Retina System
B U N	: Blood Ureun Nitrogen
Chem EIA	: Chemilominecent Ezyme Immuno Assay
D M	: Diabetes Mellitus
D N A	: Deoxy ribose Nucleic Acid
D O	: Diskus Optikus
DAG	: Diacilglicerol
DMTI	: Diabetes Mellitus Tergantung Insulin
DMTTI	: Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin
Dr	: Dokter
EDRF	: Endothelium Derived Releasing Factor
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
F F A	: Fundal Fluorescein Angiography
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HbA_{1c}	: Hemoglobin A1c
IGF	: Insulin like Growth Factor
KRP	: Krio Retinopeksi Parsial
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
N V D	: New Vessel of the Disc
N V E	: New Vessel Elsewhere

NAD	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NPRD	: Non Proliferatif Retinopati Diabetik
PKC	: Protein Kinase C
PRD	: Proliferatif Retinopati Diabetik
Pre PRD	: Pre Proliferatif Retinopati Diabetik
PRP	: Pan Retina Photocoagulation
PVD	: Posterior Vitreous Detachment
R S	: Rumah Sakit
RIA	: Radio Immuno Assay
RNA	: Ribose Nucleic Acid
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SRP	: Sikatrik Retina Perifer
T A T	: Tes Agregasi Trombosit
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor

BAB 1
PENDAHULUAN

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Penglihatan adalah salah satu pancaindra yang penting untuk meningkatkan sumberdaya manusia. Pada pembangunan jangka panjang tahap kedua peningkatan sumberdaya manusia merupakan sasaran utama pembangunan bangsa dan negara.

Pada tahun 1967 Menteri Kesehatan Republik Indonesia menetapkan bahwa kebutaan (tuna netra) merupakan bencana nasional sebab diduga terdapat 1,2 juta penderita tunanetra.

Pada tahun 1980 menurut data dari Direktorat Rehabilitasi Penderita Cacat Departemen Sosial Republik Indonesia, kebutaan menempati urutan pertama di antara penderita cacat yang lain.

Survei kebutaan dan morbiditas mata di negara Indonesia pada tahun 1982 menunjukkan bahwa angka kebutaan satu mata masih tinggi yakni 2,1%, kebutaan dua mata sebesar 1,2% dan kebutaan akibat kelainan retina menempati urutan ketiga yakni 0,8% (Marsetio, 1982). Menurut survei indra penglihatan dan pendengaran di 8 propinsi oleh dirjen binkesmas departemen kesehatan Republik Indonesia 1997 dilaporkan angka kebutaan dua mata meningkat menjadi sebesar 1,5%.

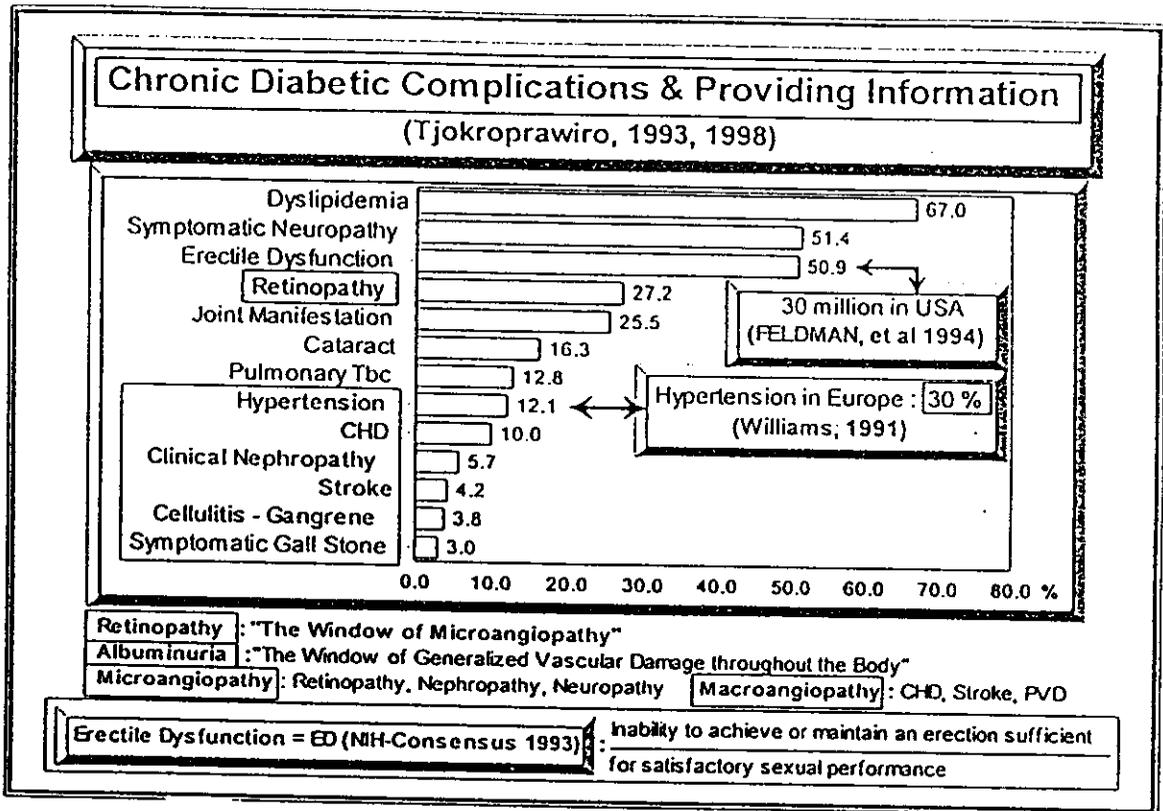
Kelainan retina yang terbanyak di poli mata RSUD Dr. Sutomo pada tahun 1993 adalah komplikasi kronis Diabetes Mellitus (DM) pada retina yang disebut Retinopati Diabetik (RD) yakni 38%. RD ini terdiri

dari 32% Nonproliferatif Retinopati Diabetik (NPRD) yakni suatu stadium awal RD yang ditandai dengan mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula, 5% Proliferatif Retinopati Diabetik (PRD) yakni stadium akhir RD yang ditandai dengan hipoksia (iskemia) retina, eksudat lunak, neovaskularisasi, 1% Makulopati diabetik yakni pembengkakan daerah makula retina yang bisa ditemukan pada stadium NPRD maupun PRD (Gatut Suhendro, 1994).

Prevalensi DM di Indonesia kurang lebih sekitar 1,5%, jadi pada saat ini diperkirakan terdapat 2,5 juta penderita DM (Tjokroprawiro, 1994). Menurut data dari *Regional Estimates of Diabetes Mellitus : 1994 – 2020* didapatkan penderita DM di Indonesia pada tahun 1998 sebanyak 3,5 juta. Komplikasi kronis retinopati diabetik yang merupakan jendela untuk mikroangiopati sebanyak 27,2% atau 952 000 retinopati diabetik, untuk lebih jelas lihat gambar1 (Tjokroprawiro, 1999).

Pada penelitian di negara maju diperkirakan 95%, penderita DMTI akan mengalami RD setelah menderita DM selama 15 tahun, sedangkan pada DMTTI akan terdapat 30% RD sesudah menderita DM selama 5 tahun dan terdapat 80% RD sesudah menderita DM selama 15 tahun atau lebih (Parke II, 1987). Berhubung dengan kemajuan teknik pengobatan DM yang lebih baik maka umur penderita DM akan lebih panjang. Jika diperkirakan menderita DM selama 15 tahun, maka akan terdapat kurang lebih 3 juta penderita RD di Indonesia.

Kebutaan akibat RD sebesar 10% pada semua umur (Khan dan Hiller, 1974), maka di Indonesia diperkirakan terdapat kurang lebih 300.000 penderita buta akibat RD.



Gambar 1. Komplikasi kronis diabetes mellitus (Tjokroprawiro, 1999)

Retinopati diabetik merupakan penyebab utama kebutaan di negara maju seperti di negara Amerika Serikat kebutaan akibat RD adalah 25 kali kebutaan bukan RD, sedangkan di negeri Belanda kebutaan akibat RD adalah 29 kali bukan RD (De Leeuw, 1991).

Pada penelitian retrospektif di poli mata RSUD Dr. Sutomo Surabaya selama satu tahun yakni periode Januari sampai dengan Desember 1993 didapatkan : (1) angka kebutaan akibat RD sebesar 5% dari semua penderita yang datang di poli mata RSUD Dr. Sutomo Surabaya, dan (2) 78,4% penderita RD ini tidak mendapat perawatan untuk mencegah kebutaan akibat RD dengan fotokoagulasi laser (Gatut Suhendro, 1994).

Di negara maju seperti Amerika Serikat terdapat sebanyak 55% penderita RD tidak mendapat perawatan yang baik (Aiello dan Cavallerano, 1991). Di Indonesia yang belum banyak tersedia alat fotokoagulasi laser, akan didapatkan lebih banyak jumlah penderita RD yang tidak mendapat perawatan yang baik dengan fotokoagulasi laser untuk mencegah kebutaan akibat RD.

Tujuan fotokoagulasi laser pada penderita RD adalah mencegah terbentuknya neovaskularisasi akibat hipoksia (iskemia) retina dan membuat regresi neovaskularisasi yang sudah terbentuk. Sehingga dapat mencegah perdarahan vitreous karena pecahnya neovaskularisasi retina dan diskus optikus, serta memperbaiki penglihatan akibat edema makula (Chatelineau, 1993). Dengan mencegah perdarahan vitreous maka dapat dicegah kebutaan akibat RD.

Krioretinopeksi (KRP) adalah suatu tindakan krioterapi pada retina. Mekanisme KRP adalah membuat beku sel retina dengan energi dingin -60° C. yang dihasilkan dari gas CO_2 dengan tekanan tinggi oleh alat

"cryoprobe". Krioretinopeksi menghasilkan jaringan sikatrik pada seluruh lapisan retina pada yang mendapat aplikasi KRP, sedangkan fotokoagulasi laser Argon hanya menghasilkan jaringan sikatrik pada lapisan eksterna retina (Haut, 1974). Fotokoagulasi laser Argon adalah suatu tindakan mematikan sel retina dengan energi kalor yang dihasilkan oleh alat laser. Mekanisme fotokoagulasi laser adalah membuat denaturasi protein sel retina dengan energi kalor sebesar 100° C. Energi kalor ini hanya terjadi bila sinar yang dihasilkan alat laser bereaksi dengan pigmen atau hemoglobin pada titik fokusnya.

Walaupun telah dilakukan perawatan dengan fotokoagulasi laser masih ditemukan angka kebutaan yang tinggi yakni 50% pada penderita RD di Amerika Serikat (Ivanisevic, 1992). Menurut data di atas masih diperlukan teknik perawatan lain yang dapat menurunkan angka kebutaan akibat RD. Retinopati Diabetik termasuk komplikasi kronis DM mikroangiopati yang tidak dapat disembuhkan tetapi hanya bisa dicegah (Unger, 1992), maka untuk menurunkan angka kebutaan hanya bisa dilakukan tindakan pencegahan sebelum buta.

Penglihatan yang baik ditentukan oleh tiga hal yakni (1) tajam penglihatan, (2) lapang pandang, dan (3) penglihatan warna. Tajam penglihatan dan penglihatan warna dilakukan oleh sel kerucut retina (cone) yang lebih banyak terdapat pada retina sentral, sedangkan lapang pandang penglihatan dilakukan oleh seluruh sel retina sentral dan perifer. Pada retina perifer lebih banyak mengandung sel batang retina (rod) yang berfungsi untuk melihat benda dalam suasana gelap.

Jadi untuk mempertahankan penglihatan adalah lebih baik menghidupkan sel retina sentral daripada menghidupkan sel retina perifer (Vaughan, 1992; Parr, 1982).

Sejauh manakah sel retina perifer boleh dirusak atau dimatikan, menurut Hersh (1988) dan L'Esperance (1983) daerah retina yang boleh dirusak atau dimatikan adalah retina perifer dan yang tidak boleh dirusak atau dimatikan adalah daerah "papillomacular bundle" yang terletak pada retina sentral. Sikatrik retina perifer akibat fotokoagulasi laser dan KRP dapat menyebabkan berkurangnya lapang pandangan dan gangguan penglihatan perifer pada waktu malam, tetapi penglihatan sentral yang diperlukan untuk membaca, melihat warna, dan tajam penglihatan tidak terganggu.

1.2 Identifikasi Masalah

Penyebab yang pasti RD sampai saat ini belum diketahui dengan tepat, tetapi tiga kelainan utama sudah dapat diketahui dengan jelas yakni (1) oklusi kapiler, (2) kebocoran pembuluh darah, dan (3) neovaskularisasi retina. Suatu hal yang sangat penting dari ketiga kelainan tersebut dan sering menimbulkan kebutaan adalah neovaskularisasi retina yang dapat mengakibatkan perdarahan vitreous dan glaukoma neovaskularisasi (Chathelineau, 1993). Oleh karena itu tindakan pencegahan kebutaan akibat RD yang tepat dan baik adalah mencegah terbentuknya neovaskularisasi retina dan mencegah pecahnya neovaskularisasi retina.

Sedangkan penyebab terbentuknya neovaskularisasi adalah terjadinya hipoksia retina (iskemia). Hipoksia retina disebabkan oleh kelainan hemoglobin (Hb), afinitas oksigen, kelainan pembuluh darah, dan kelainan yang mengatur aliran darah retina. Retina mempunyai sistem pengaturan darah sendiri yang disebut **sistem autoregulasi retina**. Sistem ini terdiri dari mekanisme kontrol intrinsik, integritas otot polos dengan sel endotel serta sel perisit, dan "blood – retinal barrier" interna. Menurut hipotesis hemodinamik, hilangnya sistem autoregulasi retina disebabkan oleh terbatasnya perfusi pembuluh darah retina (Tooke dan Shore, 1997).

Keadaan ini diakibatkan oleh menurunnya tekanan dan aliran darah kapiler retina. Oleh karena retina mempunyai suatu sistem autoregulasi sendiri, maka dengan mempertahankan sistem autoteregulasi ini pada retina sentral dengan tujuan agar sel retina sentral tetap hidup, maka dapat dicegah kebutaan total seluruh lapang penglihatan akibat RD. Hal tersebut dapat dilakukan dengan mengurangi jatah oksigen untuk retina perifer dengan cara mematikan sel retina perifer yang memang kurang diperlukan untuk penglihatan. Sebab dengan matinya sel retina perifer, maka oksigen yang tidak digunakan untuk metabolisme dapat dialihkan untuk mencukupi kebutuhan oksigen retina sentral. Mekanisme aliran darah retina diatur oleh sistem autoregulasi retina. Perlu diketahui bahwa retina tidak mendapat inervasi syaraf autonom (simpatis) maka tidak ada sistem kontrol ekstrinsik yang ada hanya sistem kontrol mikrovaskuler intrinsik.

Secara klinis terlihat bahwa sistem autoregulasi retina yang baik ditandai tidak akan terbentuk mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula dan edema retina (Chathelineau, 1993; Walker dan Viberti, 1994; Kohner, 1994).

Jadi dengan mematikan retina perifer dengan KRP parsial pada retina perifer dapat dikurangi jatah aliran darah retina perifer, dengan demikian sistem autoregulasi dapat mengatur aliran darah untuk retina sentral saja. Apabila sistem autoregulasi retina sentral dapat dipertahankan dalam kondisi baik, maka di daerah retina sentral tidak terjadi RD, dengan demikian dapat mempertahankan sebagian dari fungsi penglihatan dan dapat mencegah kebutaan akibat RD.

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan beberapa masalah dan teori yang telah dikaji tersebut di atas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan pokok sebagai berikut :

Apakah sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh tindakan KRP pada penderita NPRD dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral ?

Permasalahan selanjutnya jika permasalahan pokok dapat dijawab adalah :

Apakah KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer pada penderita NPRD dapat dipakai sebagai teknik pengobatan alternatif untuk pengganti fotokoagulasi laser ?

1. 4 Tujuan Penelitian

1. 4. 1 Tujuan umum

Tujuan penelitian adalah menemukan suatu konsep dalam upaya mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral dengan mengurangi aliran darah ke retina perifer dengan teknik KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer.

Apabila konsep mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral dengan cara mengurangi aliran darah ke retina perifer memakai teknik KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer dapat dibuktikan maka KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer ini dapat dipakai sebagai pengobatan alternatif pengganti laser untuk mencegah kebutaan akibat RD.

1. 4. 2 Tujuan khusus

- A. Menguji suatu konsep bahwa KRP pada penderita NPRD dapat menghasilkan sikatrik retina perifer.**
- B. Membuktikan suatu konsep bahwa sikatrik retina perifer hasil aplikasi teknik KRP penderita NPRD dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.**
- C. Membuktikan bahwa mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral dapat mencegah terbentuknya neovaskularisasi pada penderita NPRD yang menyebabkan kebutaan akibat retinopati diabetik.**

- D. Membandingkan hasil teknik pengobatan baku fotokoagulasi laser dengan KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer pada penderita NPRD.

1. 5 Manfaat Penelitian

1. 5. 1 Manfaat dalam mengembangkan teori

- a. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP terbukti dapat menghalangi terbentuknya neovaskularisasi retina oleh karena DM, maka konsep ini dapat digunakan untuk mengembangkan penelitian penyakit pembuluh darah retina yang disertai dengan neovaskularisasi retina.
- b. Penelitian jangka panjang perubahan kimia, fisika, fisiologi, dan patobiologi sel retina sesudah KRP.

1. 5. 2 Manfaat dalam aplikasi

Sikatrik retina yang dihasilkan KRP dapat mencegah terbentuknya edema makula dan neovaskularisasi retina. Kebutaan pada RD pada dasarnya disebabkan oleh edema makula dan neovaskularisasi retina, sehingga kebutaan akibat RD dapat dicegah dengan pembentukan sikatrik retina perifer hasil dari KRP. Konsep pengobatan ini dapat dikerjakan oleh semua dokter spesialis mata di seluruh Indonesia, sebab membuat sikatrik retina perifer dengan KRP ini, aman dan mudah dikerjakan kalau dilakukan dengan laser jauh lebih mahal. Dokter spesialis mata sudah tersebar hampir ke seluruh kabupaten di

Indonesia, sedangkan alat laser hanya terdapat di sebagian ibukota propinsi. Jika KRP bisa dikerjakan oleh seluruh dokter spesialis mata di Indonesia, maka pencegahan kebutaan akibat RD makin baik, makin lebih dini, dan makin lebih luas untuk dilaksanakan di seluruh Indonesia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Landasan Teori****2.1.1 Anatomi dan histologi retina**

Retina terdiri dari (a) lapisan reseptor yang terdiri sel Rod (sel batang) dan sel Cone (sel kerucut) dan (b) lapisan transmisi yang terdiri sel bipolar dan sel ganglion. Bagian luar retina dipisahkan dengan koroid oleh lapisan pigmen epitelium, sedangkan bagian dalam retina diselubungi oleh suatu membran pembatas dalam. Antara kedua lapisan ini terdapat suatu lapisan pleksiforma interna yang menghubungkan sel bipolar dan sel ganglion. Sel ganglion mengeluarkan suatu serat saraf yang disebut akson sel ganglion yang berkumpul menjadi satu ikatan membentuk serat saraf untuk penglihatan (Vaughan, 1992; Chathelineau, 1993; Federman, 1994).

Struktur penyokong dan nutrisi terletak di antara struktur sel, serat saraf dan sel saraf, sel pembatas dan sel Muller. Sel Muller mempunyai struktur arsitektur penting yang terletak antara membran pembatas interna sampai membran pembatas eksterna dan menyebar ke seluruh lapisan retina. Antara membrana basalis pembuluh darah dan sel Muller terdapat suatu rongga potensial. Rongga ini membentuk ruangan halus antar sel yang bisa berhubungan dengan badan vitreous dan rongga retro-retinal (Chathelineau, 1993).

Daerah makula retina mempunyai susunan khusus, yaitu setiap sel kerucut (cone) dihubungkan hanya oleh satu sel bipolar dengan satu sel ganglion. Makula tampak seperti daerah yang rendah yang dikelilingi oleh suatu batas, sehingga terbentuk suatu fovea dengan posisi paling rendah dan bagian tengah disebut foveola. Daerah ini hanya terdiri dari sel kerucut dengan struktur penyokong dan transmisi terdorong ke arah tepi. Lapisan pleksiforma luar menjadi horizontal dan disebut lapisan Henle, sedangkan serat sel Muller disusun secara miring. Keadaan ini menyebabkan terjadinya edema makula sistoid, di dalam edema makula sistoid ini terdapat suatu saluran kecil yang dibuat oleh ruangan bulat antara lapisan pleksiforma interna dan eksterna.

Kapiler Retina

Kapiler retina terletak pada stratum transmisi yakni suatu jaringan yang isinya sangat padat. Di daerah makula yang mempunyai lapisan lebih padat, sehingga terjadi lapisan yang saling tumpang tindih. Stratum transmisi dibentuk oleh lapisan interna yang terdiri dari serat optik dan sel ganglion, sedangkan lapisan eksterna yang terdiri lapisan pleksiforma interna dan sel bipolar. Kapiler retina pada daerah makula membentuk lingkaran yang mengelilingi fovea, disebut arkus terminal yang saling beranastomose dan membentuk suatu jaringan teratur seperti sarang laba-laba di atas suatu jaringan selapis. Mereka saling berhubungan sehingga di tengah daerah foveolar sentral tetap

avaskuler. Daerah ini dibatasi oleh cabang kapiler yang kontinyu dan saling membentuk anastomose yang mirip sarang laba-laba dan membentuk arkad peri-foveolar anastomose. Luas daerah avaskuler sentral ini berkisar antara 400 – 500 mikron (Chatelineau, 1993; Federman, 1994).

Kapiler retina berbeda dengan kapiler koroid, yaitu kapiler retina tidak berpori-pori, sedangkan kapiler koroid mempunyai pori-pori. Kapiler terdiri dari lapisan endotel yang dilapisi oleh membrana basalis dan di permukaan luar ada sel perisit. Pada pemeriksaan histologi anatomi jumlah sel perisit sama dengan jumlah sel endotel, sedangkan kapiler di luar retina jumlah sel perisit ini lebih sedikit dari pada sel endotel. Fungsi sel perisit ini belum diketahui secara jelas, tetapi sel ini sangat penting untuk mempertahankan integritas dinding kapiler (Schatz dan Yannuzzi, 1978; Federman, 1994).

Sel endotel mempunyai beberapa fungsi antara lain adalah : (1) membuat permukaan kapiler non-trombogenik dengan mencegah adhesi antara platelet dengan sel darah yang lain, (2) menghasilkan subtan vaso-aktif yakni prostasiklin mencegah agregasi platelet dan membentuk suatu lapisan tunggal yang berpegang erat dengan membran basal, sehingga lumen kapiler tetap terbuka, (3) memungkinkan komponen darah dapat lewat ke dalam jaringan retina, dan (4) merupakan penyelenggara "blood-retinal barrier" interna (Tooke dan Shore, 1994).

Tanpa hiperglikemia yang lama jarang ditemukan kelainan retina akibat DM. Kelainan biokimia yang terjadi adalah naiknya aktivitas jalur poliol, glikasilasi protein, terbentuknya *advanced glycosilation end-product* dari matriks suatu protein misalnya kolagen, asam nukleat dan nukleoprotein.

2. 2. 1 Jalur poliol (sorbitol)

Hiperglikemia adalah salah satu akibat metabolisme glukosa dari berbagai macam jalur reaksi kimia. Salah satu jalur reaksi kimia pada hiperglikemia adalah meningkatnya kadar enzim aldose reduktase di dalam jalur poliol (sorbitol) sehingga kadar sorbitol meningkat. Sel perisit ternyata banyak mengandung enzim aldose reduktase, sehingga hiperglikemia pada retina akan menaikkan aktivitas jalur poliol maka akumulasi sorbitol akan bertambah yang mengakibatkan penebalan membrana basalis pembuluh darah retina. Pada binatang percobaan telah terbukti bahwa makanan dengan kadar galaktose yang tinggi akan mempengaruhi penebalan membrana basalis, yakni terjadi penumpukan kolagen dan vakuolisasi. Perubahan ini akan bisa dicegah bila makanan dengan kadar galaktose yang tinggi dicampur dengan sorbinil; sorbinil adalah suatu enzim inhibitor aldose reduktase. Tetapi percobaan ini belum menunjukkan hasil yang baik pada manusia dalam kurun waktu percobaan selama tiga tahun (Kador dan Akagi dan Kinoshita , 1989).

2. 2. 2 Glikosilasi protein

Pada keadaan hiperglikemia yang lama protein dikelilingi oleh glukosa, sehingga terjadi ikatan antara glukosa dengan asam amino tertentu. Akibatnya terjadi perubahan struktur protein yang menghasilkan kerusakan yang permanen pada asam amino tersebut dengan akibat terjadi perubahan fungsi suatu sel. Kolagen merupakan jaringan yang rentan terhadap fenomena glikosilasi nonenzimatik, sebab kolagen mengandung banyak lisin dan hidroksilisina yang merupakan asam amino yang mudah berikatan dengan glukosa. Perubahan komponen kolagen ini dapat mengenai matriks ekstraseluler membrana basalis pembuluh darah retina, dan salah satu lapisan retina yang disebut limiting lamina interna, kolagen vitreous dan protein lensa (Sebag, 1993).

2. 2. 3 Mekanisme komplikasi mikroangiopati diabetik

Komplikasi DM secara garis besar dibagi menjadi dua yakni komplikasi makroangiopati dan mikroangiopati diabetik. Komplikasi DM pada retina termasuk di dalam komplikasi mikroangiopati diabetik yang merupakan salah satu penyakit serius. Walaupun demikian belum ada satu hipotesis atau teori yang dapat menerangkan dengan jelas semua kelainan patologis yang terlihat pada mikrovaskuler dan perubahan morfologis pada sel pembuluh darah pada organ yang berbeda (Herman dan Crofford, 1997).

2. 1. 2 Blood – ocular barrier

Rintangan yang memisahkan lingkungan intra okuler dengan sirkulasi darah adalah *blood-ocular barrier* (BOB), yang terdiri dari *blood-aqueous barrier* dan *blood-retinal barrier*. *Blood-retinal barrier* terdiri dari *blood-retinal barrier* eksterna yang terletak pada pigmen epitelium retina dan *blood-retinal barrier* interna yang terletak pada endotel kapiler. *Blood-retinal barrier* interna dibuat impermeabel oleh *close-knit inter-cellular junction* yang dilakukan oleh *zonulae occludentes*; sedangkan *blood-retinal barrier* eksterna bersifat *semi junction*. Pada keadaan normal pertukaran zat makanan dan sisa metabolisme secara selektif melalui jalur trans - selular; transfer secara difusi yang pasif dibatasi oleh transfer yang aktif yang lebih dominan. Dalam hal ini yang bertindak sebagai pompa regulasi yang menukar material dari retina dan koroid adalah pigmen epitelium retina; transportasi ini membawa glukosa dari koroid ke retina dan mengeluarkan ion dan cairan metabolisme dari retina ke dalam koroid. Fungsi BOB ini dapat dinilai secara kuantitatif dan kualitatif dengan pemeriksaan *fundal fluorescein angiography* (FFA) dan vitreous fluorofotometri (Cunha-Vas, 1978).

2. 2 Efek Biokimia Diabetes Mellitus Pada Retina

Kelainan retina akibat DM disebut RD. Faktor yang memegang peranan terjadinya RD adalah hiperglikemia yang terlalu lama. Pada kehamilan, hipertensi dan gagal ginjal terbentuknya RD bisa lebih cepat walaupun hiperglikemia hanya terjadi dalam waktu yang singkat (Ryan, 1989).

Fungsi utama pembuluh darah adalah menyediakan dan menyalurkan serta mengirim makanan yang dibutuhkan ke setiap jaringan, dan membuang material dari jaringan yang spesifik. Untuk melaksanakan tujuan yang penting ini sel pembuluh darah memerlukan suatu monitor untuk mengetahui kebutuhan jaringan secara kontinyu, maka diperlukan suatu sistem regulasi yang baik. Sistem regulasi pembuluh darah ini digunakan untuk koagulasi, aliran darah dan kontraksi pembuluh darah, mengatur permeabilitas pembuluh darah, dan regenerasi setelah mengalami jejas (Guyton, 1986)

2. 2. 3. 1 Morfologi mikroangiopati

Morfologi mikroangiopati yang klasik adalah penebalan membran basalis pada kapiler pembuluh darah. Penebalan membrana basalis juga terjadi jaringan non vaskuler, misalnya pada testis, duktus mammary, kelenjar keringat.

Komponen kimia membrana basalis adalah kolagen (kolagen tipe IV), kondroitin, heparan sulfat proteoglikan, dan glikoprotein. Membrana basalis membentuk batas antara sel dengan sel yang berbeda tipe, bertindak sebagai struktur pendukung, mempertahankan arsitektur, modifikasi fungsi sel untuk proliferasi, dan bertindak sebagai pembatas filtrasi. Maka bila terjadi perubahan morfologi membrana basalis dapat dibayangkan terjadi juga perubahan fungsi.

Membrana basalis kapiler retina akan menebal sesuai dengan umur penderita; pada retina penderita DM penebalan kapiler retina lebih banyak terjadi pada lapisan saraf dan ganglion(Ryan, 1989).

2. 2. 3. 2 Metabolisme dan kimiawi membrana basalis

Membrana basalis terdiri dari kolagen dan glikoprotein seperti fibronektin, heparan, kondroitin, dan dermatan. Kolagenous protein kaya asam amino glisin, hidroksiprolin, hidrosilisin, sedangkan nonkolagenous protein kaya asam amino hidrosiglisin dan sistein. Karbohidrat di dalam membrana basalis dibedakan menjadi dua tipe yakni heteropolisakarida yang terdiri dari galaktose, manose, fruktose, asam sialik, glukosamin dan glukosa – galaktose disakarida yang berikatan dengan hidrosilisin.

Komposisi membrana basalis pada penderita DM terdapat perubahan naiknya kadar protein, hidrosilisin, laminin; sedangkan kadar fibronektin tidak berubah. Perubahan komposisi membrana basalis ini disebabkan oleh perubahan sintesis dan degradasi atau keduanya. Pada percobaan kultur sel endotel dari umbilikus manusia pada media dengan kadar glukosa yang tinggi didapatkan kenaikan sintesis kolagen tipe IV dan kenaikan kadar mRNA untuk kolagen tipe IV (Harder, 1987).

2. 2. 3. 3 Perubahan pada sel pembuluh darah

Perubahan awal histologis pada RD adalah hilangnya sel perisit, pada keadaan normal rasio perbandingan sel endotel : sel perisit

adalah 1 : 1 tetapi setelah menderita DM selama beberapa saat rasio perbandingan berubah menjadi 4 : 1. Selain itu diikuti dengan perubahan naiknya diameter kapiler, penebalan membrana basalis, perubahan aliran darah retina, naiknya permeabilitas pembuluh darah dan pembentukan mikroaneurisma. Keadaan ini disebabkan hilangnya sel perisit, sebab ada hubungan regulasi yang erat antara sel perisit dan sel endotel. Pada percobaan terakhir telah ditunjukkan bahwa kontak antara sel endotel dan sel perisit adalah sangat penting untuk regulasi produksi sitokin oleh endotel, dalam mengatur fungsi dan pertumbuhan sel endotel.

Perubahan awal RD yang tersebut di atas terjadi pada saat stadium NPRD, dimana pembuluh darah retina kehilangan kontrol untuk regulasi aliran darah, dan kapiler kehilangan kemampuan menerima darah, kejadian ini diakibatkan oleh terbentuknya *ghost capillaries*. *Ghost capillaries* adalah kapiler yang mengalami penebalan membrana basalis, hilangnya sel perisit dan mengecilnya lumen kapiler. Dengan bertambah banyaknya perdarahan dan eksudasi dan terbentuknya *ghost capillaries* maka akan terjadi daerah hipoksia. Perdarahan retina akan terbentuk faktor pertumbuhan serum, sedangkan daerah hipoksia akan merangsang terbentuknya faktor pertumbuhan lokal atau hilangnya inhibitor untuk pertumbuhan pembuluh darah. Keadaan ini akan menimbulkan neovaskularisasi retina, maka stadium ini disebut PRD. Dimana neovaskularisasi ini mengandung sedikit sel perisit dan tidak membentuk *blood retinal barrier*, sehingga mudah berdarah dan

menyebabkan fibrosis pada retina dengan akibat memperbesar kemungkinan terjadinya ablasi retina dan kebutaan (Heng, 1990).

2. 2. 3. 4 Kelainan pembuluh darah pada Diabetes Mellitus

Kelainan endotel dan jaringan penyokong pembuluh darah pada penderita DM ada empat kategori yakni (1) koagulasi, (2) permeabilitas, (3) aliran darah dan kontraksi pembuluh darah, dan (4) regenerasi.

1. Koagulasi

Banyak perubahan koagulasi yang telah dilaporkan; pada endotel pembuluh darah yakni pada tingkat aktifitas faktor VIII, prostaglandins, fibrinolisis, TPA (*Tissue Plasminogen Activator*), PAI (*Tissue Plasminogen Activator Inhibitor*), vWF (*von Willebrand Factor antigen*). Semua produk di atas dihasilkan oleh endotel yang melibatkan pembentukan trombi dan adhesi dari platelet kepada subendotelium. Pada penderita DM semula hal di atas akan meningkat, tetapi dengan dinormalkannya kadar glukosa darah, semua hal di atas akan menjadi baik lagi. Kecuali prostaglandin I₂ (PGI₂) yang kadarnya turun, zat ini berfungsi untuk mencegah agregasi platelet dan adhesi serta merupakan vasodilator yang kuat. Kadar PGI₂ turun akan meningkatkan trombosis dan kontraksi pembuluh darah (Hanssen, 1994).

2. Permeabilitas

Meningkatnya permeabilitas pembuluh darah merupakan tanda yang sangat penting pada penyakit pembuluh darah akibat DM. Gejala ini lebih jelas dilihat pada retina dan glomerulus ginjal, pada retina dilihat dengan kebocoran fluorescein terutama pada mikroaneurisma dan

eksudasi pembuluh darah. Oleh karena molekul fluorescein sangat kecil, maka kebocoran fluorescein dapat dilihat terlebih dahulu sebelum patologi klinik terlihat. Keadaan ini terjadi disebabkan oleh kelainan sel endotel dan berkurangnya sel perisit. Pada penelitian kultur sel endotel dengan sel perisit, ternyata sel perisit dapat mengatur pertumbuhan sel endotel melalui TGFbeta (*Transforming Growth Factor*) (Harder, 1994).

3. Aliran Darah Dan Kontraksi Pembuluh Darah

Terdapat beberapa bahan vasoaktif yang dapat dievaluasi pada penderita DM yakni, renin, angiotensin, vasopresin, histamin, endotelin, atrial natriuretik peptida, aldosteron, katekolamin. Pada retina aliran darah menurun saat awal menderita DM, dan naik pada stadium NPRD, serta turun pada stadium PRD.

Kontraksi pembuluh darah retina diatur oleh endotelin untuk vasokonstriksi dan EDRF (*Endothelium Dependent Releasing Factor*) untuk vasodilator.

4. Regenerasi Sel

Proliferasi dan hilangnya sel adalah gambaran yang menonjol pada penyakit pembuluh darah penderita DM. Terbentuknya mikroaneurisma dan neovaskularisasi retina merupakan konsekuensi proses sel perisit menghilang dan proliferasi sel endotel. Pertumbuhan sel endotel akan dihambat oleh sel perisit pada kultur bersama, jadi kedua sel ini akan saling berinteraksi jika ada kontak fisik secara langsung. Sel endotel akan mengeluarkan TGF-beta jika ada kontak langsung dengan sel perisit yang mempunyai efek menghambat pertumbuhan sel endotel;

pada keadaan hiperglikemia sel perisit menghilang maka sel endotel tidak memproduksi TGF-beta sehingga pertumbuhan sel endotel tidak ada yang menghambat maka terbentuklah mikroaneurisma.

Hiperglikemia sendiri dapat meningkatkan proliferasi sel endotel secara langsung dengan meningkatkan aktivasi PKC (*Protein Kinase C*) yang mempunyai sifat memperbesar proliferasi sel (Harder, 1994).

2.2.3.5 Mekanisme molekuler kerusakan sel akibat hiperglikemia

Salah satu penyebab utama kerusakan fungsi pembuluh darah adalah hiperglikemia, tetapi mekanisme efek pengrusakan tidak jelas. Diduga efek pengrusakan ini melalui mekanisme yang multipel sesuai dengan metabolisme glukosa, di antaranya melalui : (1) jalur sorbitol (poliol), (2) perubahan potensial redoks, (3) jalur PKC, (4) nonenzimatik glikosilasi (Giardino dan Brownlee, 1997).

1. Jalur Sorbitol

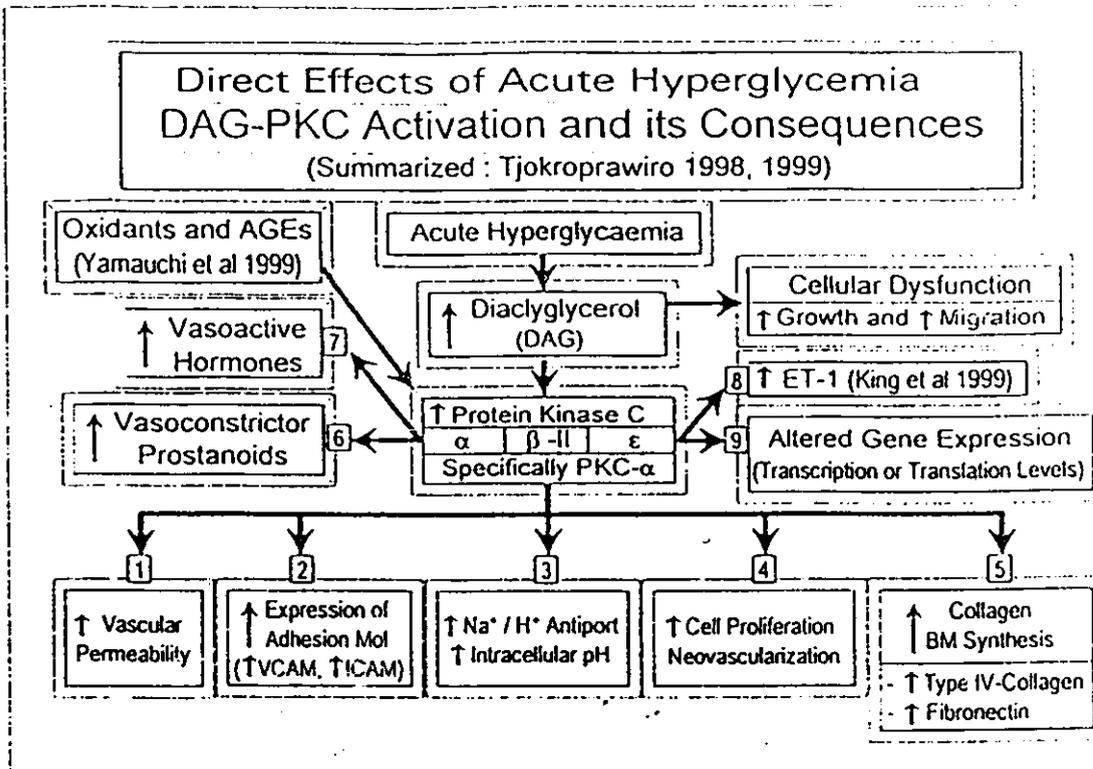
Pada keadaan hiperglikemia glukosa diubah oleh enzim aldose reduktase menjadi sorbitol, sorbitol akan diubah menjadi fruktose oleh enzim sorbitol dehidrogenase tetapi prosesnya sangat lambat, sedangkan sorbitol tidak mudah berdifusi ke luar melalui sel membran maka sorbitol akan menumpuk di dalam sel sehingga sel akan rusak.

2. Perubahan Potensial Redoks

Metabolisme glukosa lewat glikolisis dan jalur sorbitol akan menaikkan rasio NADH : NAD, kenaikan rasio ini akan mempengaruhi jalur sintesis DAG, perbaikan DNA, oksidasi asam lemak.

3. Aktivasi Jalur Protein Kinase C Dan Jalur Diasilgliserol

Kemungkinan perubahan tingkat fosfolipid dan aktivitas PKC menarik perhatian para peneliti, sebab keduanya telah menunjukkan dapat mengatur fungsi pembuluh darah, misalnya permeabilitas, kontraksi, koagulasi, aliran darah, aksi dari hormon, efek faktor pertumbuhan, sintesis dan perubahan membrana basalis. Perubahan aktivasi PKC dan diasilgliserol (DAG) pada penderita DM tidak dapat terjadi pada semua jaringan, misalnya efek ini tidak terdapat pada otak jadi prosesnya sangat spesifik yang menyebabkan tidak diketahui. Proses ini hanya terlihat pada retina, jantung, glomerulus ginjal, dan aorta. Aktivasi PKC dari jalur DAG disebabkan oleh adanya translokasi aktivitas dari daerah sitosolik ke fraksi membran. Pada kultur sel endotel pembuluh darah retina pada keadaan hiperglikemia akan ditemukan kenaikan kadar DAG dan kenaikan aktivitas PKC pada daerah membran terutama bentuk beta II sehingga permeabilitas sel endotel meningkat, kadar hormon vasoaktif meningkat dan penebalan membran basalis sel endotel (Giardino et al.,1997; Tjokroprawiro, 1999) Keadaan ini dapat dijelaskan pada gambar 2 di bawah.



Gambar 2. Efek hiperglikemia pada sintesis Diasilgliserol dan aktivitas Protein kinase C (Tjokprawiro, 1999).

4. Jalur Nonenzimatik Glikosilasi

Glukosa dapat membuat produk nonenzimatik glikosilasi dengan menambahkan glukose kepada kelompok amino melalui adisi nukleopilik, misalnya pada hemoglobin glikosilasi. Reaksi ini berjalan lambat dan tergantung pada umur protein, dan dapat menunjukkan keseimbangan sampai beberapa minggu. Produk reaksi ini dapat menghasilkan suatu *advanced glycosylation end-product* (AGE) dan reaksi kimia ini ireversibel. Reaksi glikosilasi ini dapat menyebabkan perubahan fungsi sel, dan terbentuknya radikal bebas yang dapat

mengakibatkan reaksi silang dan perubahan fungsi sel. Keadaan ini timbul akibat adanya kadar glukosa yang tinggi dalam waktu yang lama. Produk AGE ini bisa menumpuk di dalam kolagen dan protein pada membrana basalis pembuluh darah dan jaringan syaraf. Konsekuensi terbentuknya AGE adalah penebalan membrana basalis yang tahan terhadap degradasi yang mengakibatkan perubahan fungsi dan metabolisme dan pertumbuhan sel pembuluh darah.

Produk AGE yang dilepas ke sirkulasi darah dapat mengubah fungsi pembuluh darah dengan cara berikatan dengan makrofag, yang mengandung reseptor spesifik untuk AGE. Ikatan ini dapat mengeluarkan "Tumor Necrosis Factor" (TNF), Interleukin-1 (IL-1) dan sitokin yang lain. TNF dan IL-1 ini mempunyai reseptor pada endotel yang dapat mengakibatkan kenaikan permeabilitas pembuluh darah dan efek koagulasi endotel yang menyebabkan disfungsi pembuluh darah.

Percobaan pada tikus diabetes dengan memberikan infus AGE dapat mengakibatkan efek nitrik oksida yang berfungsi untuk relaksasi dan vasodilatasi pembuluh darah. Pada penelitian lebih lanjut dengan memberikan suatu inhibitor nonenzimatik glikosilasi yakni aminoguanidin, dapat mencegah penebalan membrana basalis dan perubahan fungsi pembuluh darah (**Giardino dan Brownlee, 1997**).

2. 3 Regulasi Fungsi Mikrovaskuler

Retinopati diabetik termasuk komplikasi kronis DM golongan mikroangiopati; telah diterima secara umum bahwa komplikasi kronis DM terdiri dari kelainan mikroangiopati dan makroangiopati. Kelainan mikroangiopati berdasar pada perubahan pembuluh darah kecil atau mikrovaskuler (Tjokroprawiro, 1994; Hansen, 1994).

Proses terjadinya mikroangiopati tergantung dapat atau tidak dapat mempertahankan keadaan seimbang untuk melawan pengaruh luar yang menantang. Secara garis besar sistem kontrol mikrovaskuler terdiri dari :

- (A) kontrol ekstrinsik yang diperankan oleh faktor neural, dan
- (B) kontrol intrinsik yang diperankan oleh faktor humoral (Tooke dan Shore, 1994).

2. 3. 1 Kontrol ekstrinsik

Kontrol ekstrinsik adalah suatu mekanisme kontrol pembuluh darah yang dikendalikan dari luar pembuluh darah, yakni mengontrol penampang pembuluh darah oleh faktor neural. Derajat kontrol ekstrinsik suatu organ tergantung kebutuhan metabolisme dan kapasitas untuk melawan kekurangan aliran darah yang dirampas oleh organ lain. Faktor neural yang dikendalikan oleh saraf autonom untuk memenuhi fungsi kebutuhan metabolik dan kapasitas untuk menahan jika kehilangan sirkulasi ini tidak ada pada pembuluh darah retina, sebab retina mengandung syaraf otonom (Guyton, 1986),

2. 3. 2 Kontrol intrinsik

Kontrol intrinsik ini dikendalikan oleh faktor humoral yang dihasilkan oleh endotel pembuluh darah, terutama terdapat pada ginjal, retina dan kulit (Tooke dan Shore, 1994).

Sistem lokal yang mempengaruhi aliran darah melalui kapiler dengan cara mengubah resistensi pre – pasca kapiler ini sangat penting untuk memenuhi kebutuhan jaringan dan mempertahankan cairan jaringan, terutama terhadap perubahan tekanan darah. Suatu fakta yang sangat penting bahwa penumpukan lokal hasil metabolisme dapat mengubah tonus pembuluh darah dan aliran darah. Otot polos pembuluh darah menanggapi secara langsung terhadap keregangan dan tekanan pembuluh darah dengan cara berkontraksi, dengan demikian dapat membatasi segala pengaruh perubahan tekanan atau aliran darah (Johansson, 1989). Menurut penelitian terakhir yang mengatur proses di atas (sensor) adalah sel endotel (Harder, 1987). Sel endotel pembuluh darah menghasilkan mediator vasoaktif sebagai berikut :

1. *Endothelium derived relaxing factor* yang sekarang disebut sebagai nitrik oksida berfungsi sebagai vasodilator, dan
2. Endotelin, yang merupakan peptida vasokonstriktor yang sangat kuat. Reseptor endotelin telah dapat diidentifikasi oleh Takahashi (1989) yang terdapat pada sel perisit pembuluh darah kapiler retina.

Jadi mekanisme kontrol mikrovaskular tergantung pada kontrol ekstrinsik yakni sistem syaraf otonom dan kontrol intrinsik yaitu

endotelin dan nitrik oksida. Pada retina tidak ada inervasi syaraf otonom (simpatis), maka yang berperan pada pembuluh darah retina hanya sistem kontrol intrinsik yakni endotelin dan nitrik oksida. Selain kontrol intrinsik, mekanisme pengaturan pembuluh darah retina tergantung integritas otot polos pembuluh darah, sel perisit dan sel endotel pembuluh darah retina dan *blood retinal barrier* interna. Seluruh mekanisme kontrol pembuluh darah retina tersebut di atas disebut sebagai sistem autoregulasi retina.

2. 3. 3 Homeostasis dan kontrol lokal sistem aliran darah

Setiap fungsi organ tubuh mempunyai titik optimum dan batas toleransi tertentu. Suatu proses untuk mempertahankan fungsi organ tubuh agar tetap baik disebut proses homeostasis (Cunningham, 1983). Setiap proses homeostasis membutuhkan suatu sistem yang bertindak sebagai reseptor, moderator, dan efektor.

Kontrol lokal sistem aliran darah diselenggarakan oleh

- (1) respon terhadap kebutuhan jaringan (organ)
- (2) sistem regulasi saraf dan
- (3) sistem regulasi humoral.

Sistem respon lokal terhadap kebutuhan jaringan yang mengontrol aliran darah adalah (a) pelepasan oksigen ke jaringan, (b) pelepasan glukosa, asam amino, asam lemak ke jaringan, (c) pengambilan karbon dioksida dari jaringan, (d) pengambilan ion hidrogen dari jaringan, (e)

mempertahankan konsentrasi ion tertentu di jaringan, dan (f) transportasi hormon dan zat spesifik ke jaringan.

Sistem regulasi saraf yang mengatur kontrol lokal sistem aliran darah adalah sistem saraf autonom yang terdiri dari saraf simpatis dan parasimpatis.

Sedangkan sistem regulasi humoral yang mengatur kontrol lokal sistem aliran darah adalah substansi yang dialirkan lewat darah dan cairan tubuh yang bersifat vasokonstriktor dan vasodilator (Guyton, 1986).

2. 4 Hubungan Perubahan Hemodinamik Dengan Mikroangiopati

2. 4. 1 Perubahan awal

Perubahan awal hemodinamik retina pada penderita DMTI telah dapat dibuktikan oleh Kohner (1975) yakni terjadi peningkatan aliran darah basal pada retina. Sedangkan perubahan awal hemodinamik pada penderita DMTTI sukar ditunjukkan sebab saat yang tidak jelas kapan dimulainya penyakit ini.

2. 4. 2 Kecepatan perubahan retinopati diabetik saat pubertas

Dalam klinik tampak perbedaan yang jelas bahwa RD sangat jarang terlihat pada waktu sebelum pubertas, tetapi sesudah pubertas terjadinya RD jauh lebih cepat dibanding sebelum pubertas. Keadaan ini terbukti pada percobaan binatang menunjukkan bahwa hormon seks dan faktor pertumbuhan mempengaruhi aktivitas jalur poliol dan derajad

collagen cross-linking, kedua hal tersebut sangat mempengaruhi pertumbuhan mikroangiopati (**Wilson II FM, 1993**).

2. 4. 3 Hubungan hemodinamik retina dengan lama penyakit

Makin lama menderita DM semakin terbatas sirkulasi darah retina. Keadaan ini dapat diukur secara tidak langsung dengan memasukkan kontras Natrium Fluoresinat ke pembuluh darah retina lewat vena di lengan. Dengan alat Fundus Fluoresein Angiografi (FFA) dapat diukur perbedaan waktu masuk dan ke luar kontras antara arteri dan vena retina sentral (**Mogenson, 1983**).

2.4.4 Hubungan retinopati diabetik dengan kontrol glukosa darah

Walaupun hiperglikemia yang lama merupakan prasyarat untuk terjadinya RD, hubungan antara pertumbuhan RD dengan kontrol glukosa adalah tidak langsung. Penurunan kadar glukosa darah pada DM tidak bisa membalik atau memperbaiki RD. Makin lama waktu menderita DM semakin lemah hubungan antara kontrol glukosa dengan RD. selama sepuluh tahun menderita DM, dengan kontrol glukosa yang baik selama paling sedikit satu tahun menunjukkan perbaikan reaktivitas mikrovaskuler pada kulit, tetapi keadaan ini tidak terjadi pada retina (**Tooke, 1985**).

2. 4. 5 Eksaserbasi retinopati diabetik selama kehamilan

Retinopati diabetik dapat bertambah berat pada kehamilan, sebab terjadi perubahan hemodinamik mikrovaskuler. Pada kehamilan volume plasma darah bertambah sehingga terjadi kenaikan tekanan kapiler perifer termasuk kapiler retina. Keadaan ini bisa bersifat reversibel (sementara) atau bahkan bertambah berat.

2.4.6 Hubungan retinopati diabetik dengan penomena “glycaemic re-entry”

Perubahan reaktivitas mikrovaskuler dapat menerangkan peristiwa bertambah buruknya RD secara akut bila terjadi perbaikan kadar glukosa secara mendadak dan sangat besar, peristiwa ini disebut “glycaemic re-entry”. Peristiwa ini dapat diterangkan sebagai berikut, keadaan yang spesifik pada penderita DM adalah rusaknya mikrosirkulasi setelah menderita sakit yang lama (Frank, 1991). Kadar glukosa darah yang turun biasanya diikuti oleh perubahan volume plasma, aktivitas saraf simpatis dan fungsi sel endotel yang semuanya mempengaruhi tekanan dan aliran darah kapiler. Kadar glukosa yang rendah akan mempengaruhi reologi darah dan naiknya tekanan darah. Apabila sistem autoregulasi rusak naiknya tekanan darah sistemik akan diteruskan ke sistem mikrovaskuler, sehingga mengakibatkan kerusakan pada jaringan retina (Tooke dan Shore, 1994).



2. 4. 7 Kelompok yang mudah menderita retinopati diabetik

Suatu kemungkinan yang dapat menerangkan bahwa satu kelompok mempunyai retinopati yang berat dan yang lain sangat ringan walaupun sama menderita DM yang sudah lama dan kadar glukosa tinggi adalah faktor keturunan. Jadi ada kelompok yang mudah kena dan kelompok yang tidak mudah kena yang dipengaruhi oleh faktor keturunan (Askandar Tjokropawiro, 1994; Tooke dan Shore, 1994).

2. 5 Teori Hemodinamik

Menurut Henriksen terdapat data klinik yang menunjukkan bahwa perubahan hemodinamik mikrovaskuler mempunyai peranan kuat dengan patogenesis RD (Tooke dan Shore, 1997). Menurut teori hemodinamik tekanan dan aliran darah kapiler retina naik pada awal penyakit RD. Keadaan ini merangsang penebalan membrana basalis dan sklerose arterioler, hal ini merupakan gejala yang spesifik pada penderita DM yang sudah lama dan mengakibatkan terbatasnya perfusi maksimal dan kapasitas autoregulasi retina (Tooke, 1997).

2.5.1 Hubungan kelainan hemodinamik dengan faktor yang terkait pada patogenesis retinopati diabetik

Akibat hiperglikemia yang lama terjadi kenaikan aktivitas jalur sorbitol, protein kinase C dan non-enzimatik glikosilasi (Kinoshita, 1974). Selain itu juga ditemukan berkurangnya replikasi dan naiknya

kematian sel perisit, bertambahnya sintesis kolagen dan akumulasi *advanced glycosylation end-products* yang merusak fungsi autoregulasi retina dan penebalan membrana basalis (Klein, 1987; Grunwald, 1984). Salah satu akibatnya adalah diameter kapiler retina bertambah kecil, ditambah dengan adanya perubahan reologi darah dan hiperagregasi sel darah merah akan mengakibatkan tekanan tangensial pada endotel kapiler retina meningkat. Keadaan ini menimbulkan sintesis komponen membrana basalis meningkat dan merangsang sel endotel mengeluarkan nitrik oksida dan prostasiklin dengan akibat kapiler retina mengalami dilatasi (Tooke dan Shore, 1997). Selama sistem autoregulasi retina masih baik keadaan ini tidak menimbulkan kebocoran (leakage), mikroaneurisma, perdarahan retina, eksudat retina dan neovaskularisasi. Jika peristiwa tersebut terus berlanjut dapat mengakibatkan membrana basalis makin tebal sehingga sel perisit kehilangan kontak dengan sel endotel. Maka endotelin yang dihasilkan sel endotel pembuluh darah retina tidak dapat berfungsi baik dengan akibat sistem autoregulasi retina rusak atau fungsinya berkurang (Tooke dan Shore, 1997).

2. 5. 2 Viskositas darah

Viskositas darah mempengaruhi aliran darah yakni aliran akan lambat jika viskositas darah meningkat. Salah satu faktor yang mempengaruhi viskositas darah adalah viskositas plasma dan agregasi trombosit.

2. 5.3 Viskositas plasma

Viskositas plasma terutama ditentukan oleh fibrinogen dan protein dengan berat molekul tinggi yaitu globulin dan haptoglobin. Kedua protein ini yang mengakibatkan gerombolan eritrosit yang menyebabkan terjadi keadaan disebut *Rouleaux formation*, sehingga pengangkutan oksigen ke jaringan terganggu.

2. 5. 4 Tes agregasi trombosit

Agregasi trombosit terjadi akibat adanya hipoksia jaringan. Trombosit penderita DM bersifat lebih mudah mengalami adhesi, mudah terjadi agregasi dan berumur pendek. Keadaan ini memudahkan terjadi mikrotrombus dan terbentuknya *growth factor* yang merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah sehingga terjadi retinopati diabetik (Tjokroprawiro, 1994).

2. 5. 5 Fibrinogen

Fibrinogen merupakan glikoprotein besar dengan 3 pasang rantai polipeptida. Fibrinogen dan agregasi trombosit dapat meningkatkan viskositas darah dan plasma. Fibrinogen dapat mengalami agregasi dan berikatan dengan protein plasma lain sehingga terbentuk *fibrin clot* dan merupakan prediktor penyakit metabolik kardiovaskuler (Tjokroprawiro, 1994).

2. 6 Patogenesis Retinopati Diabetik

Secara histologi anatomi kelainan awal RD adalah (1) penebalan membran basal kapiler retina dan (2) hilangnya sel perisit yang mempunyai fungsi kontraksi kapiler retina (Kohner et al., 1994).

Pada pemeriksaan fundus fluorescein angiografi (FFA) kelainan awal RD adalah dilatasi kapiler retina yang disebabkan oleh naiknya aliran darah retina (fungsional) dan melebarnya diameter kapiler retina (anatomi). Jika dihubungkan pemeriksaan histologi anatomi dan FFA ternyata dilatasi kapiler retina yang terlebar letaknya sesuai dengan kapiler retina yang sel perisitnya hilang. Mikroaneurisma terletak pada kapiler yang mengalami dilatasi terlebar dan mungkin menimbulkan perdarahan apabila mikroaneurisma pecah atau eksudat jika mikroaneurisma mengalami kebocoran (Kohner, 1994).

Ada tiga prinsip kelainan pada RD yakni : (a) oklusi kapiler, (b) kebocoran kapiler, dan (c) pembentukan neovaskularisasi retina. Jika ditinjau dari sudut mekanisme dari patogenesis dan evolusi RD ketiga hal tersebut tidak berdiri sendiri tapi saling terkait satu dengan yang lain (Kohner et al., 1994).

2. 6. 1 Struktur dinding kapiler retina

Dinding kapiler retina mempunyai tiga perbedaan penting dengan dinding kapiler di jaringan tubuh yang lain, walaupun susunan utamanya sama yakni terdiri dari endotel, otot polos, membrana basalis, dan sel perisit. Perbedaan penting pertama adalah perbandingan sel endotel dengan sel perisit retina satu dibanding satu, sedangkan di jaringan lain sel endotel lebih banyak dibanding sel perisit (Tilton dan Williamson, 1985). Perbedaan penting kedua adalah kapiler retina tidak mendapat inervasi syaraf otonom (simpatis), maka hanya

mekanisme kontrol intrinsik yang mempengaruhi kapiler retina. Perbedaan penting ketiga adalah sel endotel pembuluh darah retina mempunyai susunan berbeda dengan sel endotel pembuluh darah jaringan lain (kecuali endotel pembuluh darah otak). Pada endotel pembuluh darah retina mempunyai ikatan yang kuat dengan sel endotel disebelahnya yang diperankan oleh *zonae occludentes*, sehingga mencegah kebocoran dari intravaskuler ke ruang ekstravaskular. Apabila terjadi kebocoran kapiler retina berarti kapiler kapiler retina ini tidak normal, sebaliknya jika kapiler koroid bocor adalah keadaan yang normal (Schatz dan Yanuzzi, 1978). Perbedaan penting keempat adalah tidak terdapat sphinkter prekapiler pada pembuluh darah retina (Soudijn, 1992).

Sel endotel mempunyai banyak fungsi, menurut Petty dan Pearson (1989) sel endotel dapat mencegah terjadinya trombose dan dapat bertindak sebagai antikoagulan dan antiplatelet, bersifat fibrinolitik, terlibat dalam proses imunologi, sekresi bahan untuk membentuk membrana basalis, menghasilkan faktor pertumbuhan dan zat yang bersifat vasoaktif. Sel endotel dan membrana basalis bertanggung jawab terhadap permeabilitas kapiler.

Dengan teknik menghancurkan elemen syaraf retina tanpa merusak pembuluh darah retina, maka dapat diketahui fungsi sel perisit terhadap pembuluh darah retina.

Pada tahun 1960, Cogan dan Kuwabara dapat menunjukkan bahwa pada penderita RD terjadi sebagian sel perisit menghilang secara

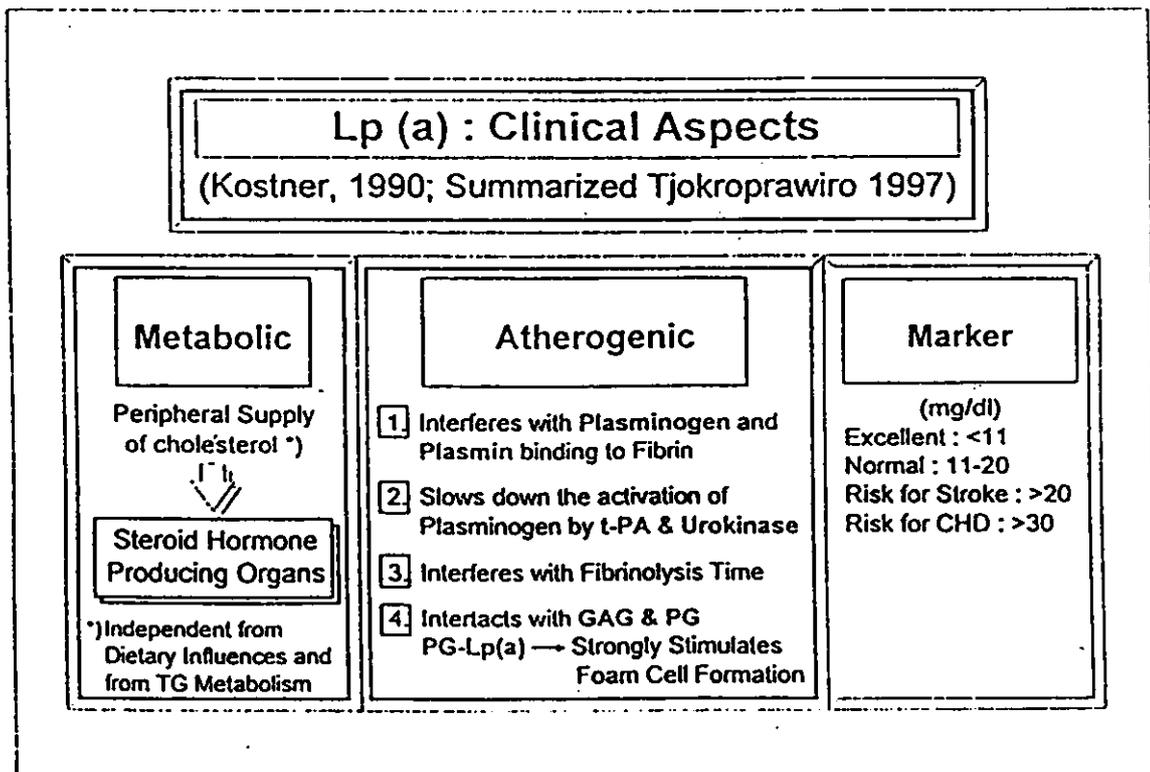
selektif, di atasi kapiler, dan hilangnya sel endotel kapiler retina. Keadaan ini mengakibatkan kapiler tampak seperti tabung membrana basalis. **Ashton (1950)** dalam percobaan dengan tinta India yang disuntikan ke dalam pembuluh darah retina pada penderita RD yang mengalami pengambilan bola mata, menemukan daerah nonperfusi retina (hipoksia retina) yang luas. Ternyata daerah nonperfusi retina ini sesuai dan sama dengan kapiler retina yang bentuknya seperti tabung membrana basalis yang ditemukan oleh **Cogan dan Kuwabara (1960)**. Maka **Cogan dan Kuwabara (1960)** menduga fungsi sel perisit adalah mengontrol diameter kapiler sebab sel perisit mempunyai gerakan seperti sel otot. Pada pembuluh darah retina relatif mengandung sedikit sel otot. Endotelin adalah vasoaktif peptida yang dihasilkan oleh sel endotel merangsang otot polos untuk berkontraksi (**Tooke dan Shore, 1997**). Pada percobaan in vitro di rumah sakit Hammersmith menunjukkan bahwa reseptor endotelin terletak pada sel otot polos yang mempunyai sel perisit (**Takahashi, 1989**). Jadi sel perisit mengontrol tonus pembuluh darah kecil dan kapiler retina.

Pada penelitian dari **D'Amore dan Orlidge (1989)** dengan persemaian bersama antara sel endotel, sel perisit dan sel otot polos disertai terdapat kontak antar sel, akan terjadi hambatan pertumbuhan dan multiplikasi sel endotel. Tetapi apabila kontak langsung ini dihilangkan hambatan pertumbuhan dan multiplikasi sel endotel juga hilang. Sedangkan sel epitel dan sel fibroblas tidak mempunyai efek ini. Maka

dapat diidentifikasi bahwa kapiler retina akan tidak normal jika sel perisit hilang atau berkurang.

2. 6. 2. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) merupakan faktor resiko penyakit pembuluh darah yang berdiri sendiri dan tidak berkaitan dengan fraksi lipid atau lipoprotein yang lain tetapi dipengaruhi oleh faktor genetik. Lipoprotein (a) atau Lp(a) terdiri dari LDL dan Apoprotein(a) yang mirip dengan plasminogen. Peningkatan kadar Lp(a) dapat meningkatkan aktifitas aterogenik dan trombogenik dan dapat menghambat proses fibrinolisis dan menghambat aktivasi plasminogen pada permukaan fibrin (lihat gambar 3). Ikatan Lp(a) – fibrin akan menyatu dengan intima pembuluh darah sehingga terbentuk kerak aterosklerotik (*plaque*).



Gambar 3. Aspek Klinik Lipoprotein (a) (Tjokprawiro, 1998).

Kadar Lp(a) > 20mg/dl merupakan resiko tinggi terjadinya *stroke* dan kadar Lp(a) > 30mg/dl mempunyai resiko tinggi terhadap terjadinya penyakit jantung koroner(Tjokroprawiro, 1994). Kadar Lp(a) tinggi mempunyai kemungkinan terjadinya penyakit pembuluh darah retina yang besar.

2.6.3 Hemoglobin A_{1c}

Hemoglobin terdiri dari 4 rantai polipeptida, setiap rantai mengandung satu gugus heme. Pada orang normal hemoglobin yang terbanyak adalah HbA₁ = > 90% dan sebagian kecil HbA₂ dan HbF.

Hb A₁ dapat bereaksi dengan glukosa atau karbohidrat yang lain dan membentuk hemoglobin terglukosilasi yang terdiri dari :

1. HbA₁ + heksosamonofosfat = HbA_{1a}
2. HbA₁ + tidak tahu jenis karbohidrat = HbA_{1b}
3. HbA₁ + glukosa = HbA_{1c}

HbA_{1c} merupakan fraksi terbanyak jumlahnya kurang lebih 70% dari seluruh HbA₁. Pada orang normal 3 – 6% HbA₁ terglukosilasi sedangkan pada penderita DM kadar HbA_{1c} dapat meningkat sampai tiga kali lipat tergantung derajat hiperglikemi. Sel eritrosit yang ada dalam sirkulasi darah dapat hidup 120 hari maka kadar HbA_{1c} tidak mudah berubah selama 120 hari.

Hingga sekarang masih ada dua kriteria interpretasi kadar HbA_{1c}.

Menurut Hayaranda (1993) interpretasi kadar HbA_{1c} adalah :

- 1 HbA_{1c} > 10% berarti pengendalian glukosa jelek

2. HbA_{1c} 9 – 10% berarti pengendalian glukosa sedang
3. HbA_{1c} 8 – 9% berarti pengendalian glukosa baik
4. HbA_{1c} 7 – 8% berarti pengendalian glukosa sangat baik
5. HbA_{1c} 6 – 7% berarti pengendalian glukosa normal
6. HbA_{1c} < 6% bukan penderita DM

Menurut kriteria pengendalian DM dari **Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia (1993)** didapatkan nilai HbA_{1c} sebagai berikut :

1. HbA_{1c} 4 - 6 % berarti pengendalian DM baik
2. HbA_{1c} 6 - 8% berarti pengendalian DM sedang
3. HbA_{1c} > 8% berarti pengendalian DM buruk

Pada penelitian dipakai kriteria konsensus pengelolaan DM di Indonesia karena bersifat nasional.

2.6.4 Hasil metabolik yang merusak sel endotel dan sel perisit

Hilangnya sel perisit dan penebalan membrana basalis merupakan kelainan awal pada pemeriksaan histologis RD. Percobaan Buzney (1977) pada kultur sel menunjukkan adanya jalur poliol pada sel perisit. Pada tahun 1984, Engerman dan Kerman melaporkan bahwa anjing yang diberi makanan dengan kadar galaktose tinggi terdapat gejala seperti RD yakni ditemukan mikroaneurisma, sel perisit menghilang dan tidak didapatkan sel yang berinti pada dinding kapiler. Williamon (1987) dalam percobaan yang sama menunjukkan penebalan membrana basalis pada tikus yang dibuat menderita DM. Keadaan ini bisa dicegah bila diberikan inhibitor aldose reduktase. **Kador dan**

Kinoshita (1989) menunjukkan bahwa selain terjadi penebalan membrana basalis juga terbentuk mikroaneurisma setelah 3 – 6 bulan percobaan anjing yang diberi makanan dengan kadar galaktose tinggi dan dapat dicegah oleh inhibitor aldose reduktase. **Lauritzen et al.(1983)** menemukan berkurangnya replikasi dan meningkatnya kematian sel endotel pada kultur vena tali pusat dengan kadar glukosa yang tinggi.

2.6.5 Perubahan hemodinamik pada retinopati diabetik

Beberapa peneliti menunjukkan bahwa pada DM yang tidak terkontrol kadar glukosa darahnya, pada saat permulaan kadar glukosa darah naik akan mengakibatkan aliran darah di retina naik (**Tooke dan Shore, 1994**). Sebaliknya menurut **Kohner (1994)** pada saat kadar glukosa darah menurun ke arah hipoglikemia aliran darah ke retina juga naik, hal ini disebabkan oleh efek kompensasi sistem autoregulasi untuk memenuhi metabolisme yang tinggi dengan menaikkan aliran darah ke retina. Dengan cara "blue light entopic" **Fallon (1986)** menunjukkan bahwa pada saat permulaan RD aliran darah ke retina naik dibandingkan dengan kontrol pada penderita yang normal. Keadaan ini dibenarkan oleh para ahli dari klinik Joslin.

Menurut **Kohner (1976)** dan **Grunwald (1986)** jika RD telah terjadi akan selalu diikuti oleh aliran darah ke retina perifer menurun, dan keadaan ini untuk mempertahankan aliran darah di retina sentral yakni daerah perifoveal retina yang mempunyai fungsi lebih penting. Tetapi bila terdapat daerah nonperfusi retina yang sangat luas, aliran

darah di daerah perifoveal akan menurun dengan bermakna (Fallon, 1986).

Pada percobaan dengan infus insulin subkutan secara kontinyu pada DM tipe I, sehingga menghasilkan kontrol glukosa darah yang normal menunjukkan perbaikan RD (Lauritzen, 1983). Bila ada kerusakan pembuluh darah yang berat dan aliran darah retina berkurang akan menambah buruk RD, dengan ditandai bertambahnya iskemia retina yang berupa mikroaneurisma, perdarahan retina dan eksudat lunak atau *cotton wool spot* (Kohner et al., 1994).

2.7 Dilatasi Kapiler Dan Kebocoran

Dilatasi kapiler merupakan manifestasi awal RD yang dapat dilihat dengan fundal fluorescein angiografi (Oosterhuis, 1967). Pada tahun 1972, Sosula dengan percobaan pada tikus dengan DM menegaskan dilatasi kapiler memang terjadi pada saat awal RD. Pada saat ini sel endotel tidak pipih, jadi diameter kapiler memang melebar dan diduga suatu dilatasi yang disertai kelainan anatomis. Sebelum terjadi kelainan anatomis, dapat terjadi dilatasi fungsional jika ada kenaikan aliran darah dengan kadar glukosa yang tinggi. Keadaan ini dapat terjadi sebelum hilangnya sel perisit, yakni ketika membrana basalis menebal sehingga kontrol sel perisit terhadap sel endotel menghilang, keadaan ini mengakibatkan kebocoran sementara. Kebocoran sementara ini dibuktikan oleh Parving (1994) dengan alat vitreous fluorofotometri yakni suatu alat yang dapat mengukur kebocoran fluoresin dari kapiler

retina ke vitreous, kebocoran kapiler menurun setelah diberikan obat *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, karena obat ini mempunyai efek terhadap sel endotel. Sesudah lama menderita DM akan terjadi kerusakan pada ikatan kuat antar sel endotel (*zonae occludentes*) sehingga terbentuk ikatan sel endotel yang berlubang dengan akibat terjadi kebocoran pembuluh darah retina yang menetap. Keadaan ini mengakibatkan terjadi eksudasi cairan darah keluar ke jaringan retina sehingga terjadi edema retina. Jika terjadi di daerah makula disebut edema makula.

2.8 Oklusi Pembuluh Darah

Oklusi kapiler pada retina belum dapat diketahui penyebabnya, tetapi hemostasis dan koagulasi platelet darah sebagai penyebab utama. Pembentukan mikrotombus dapat dipercepat oleh berkurangnya aktivitas antitrombin dan fibrinolitik dinding pembuluh darah, sebagai hasil langsung kerusakan sel endotel, akibat naiknya aliran darah dan viskositas darah serta berkurangnya deformabilitas sel darah merah (Kohner et al., 1994). Pada percobaan terakhir, di antaranya oleh (Giardino dan Brownlee, 1997) yang mengukur kadar tromboksan dan prostasiklin dalam urine, yang mana tromboksan yang bertindak sebagai promotor dan prostasiklin bertindak sebagai inhibitor, hasilnya tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara penderita DM dan non DM. Hasil tersebut tidak mendukung

hipotesis bahwa platelet ikut berperan dalam proses oklusi retina. Pada percobaan dengan aspirin pada penderita DM tidak menghasilkan perbedaan berat ringannya RD. Pada pemeriksaan klinis oklusi pembuluh darah retina mengakibatkan perdarahan retina dan terbentuknya eksudat lunak atau daerah hipoksia atau daerah non perfusi pada pemeriksaan FFA.

2.9 Pembentukan Neovaskularisasi.

Pembentukan neovaskularisasi retina pada RD bukan hal yang aneh sebab neovaskularisasi retina bisa terjadi pada oklusi vena retina sentral, vaskulitis retina, dan sickle cell anemia yang semuanya menyebabkan oklusi pembuluh darah yang tidak cukup kuat untuk mematikan sel retina. Semua keadaan ini selalu didahului oleh oklusi arteriol, venul dan kapiler sebelum terjadi neovaskularisasi. Urutan terbentuknya neovaskularisasi adalah penghancur matriks ekstramakular, diikuti dengan migrasi dan proliferasi sel endotel, kemudian diakhiri dengan pembentukan lumen. Proteoglikans yang disekresi oleh sel endotel menyebabkan hancurnya membrana basalis yang diikuti oleh migrasi sel endotel. Pada tahun 1948, Michaelson menduga ada faktor angiogenik yang berperan dalam proses pembentukan neovaskularisasi retina (American Academy of Ophthalmology, 1997). Pada percobaan dari Baird tahun 1985 ditemukan faktor angiogenik yang disebut *retina-derived angiogenic factor* dan *retina-derived*

growth factor yang keduanya ternyata sama (homolog) dengan *Fibroblast Growth Factor* (FGF). FGF terdiri dari dua bentuk yakni asam FGF dan basa FGF (bFGF), bFGF ini dihasilkan oleh sel endotel yang disimpan di dalam matriks ekstraseluler yang akan dilepas pada saat sel mati (D'Amore, 1989).

Gardiner dan Anderson (1993) telah menunjukkan bahwa FGF dapat mengubah sel endotel dari sel yang stasioner menjadi sel yang berbentuk kumpanan serta bisa bergerak. FGF merangsang sel endotel berproliferasi (Sivalingam, 1990). Ada faktor angiogenik lain yakni *Insulin Like Growth Faktor 1* (IGF 1) yang didapatkan di dalam vitreous penderita DM dengan PRD. Pigmen epitelium retina menghasilkan suatu faktor inhibitor yang dapat menghalangi pembentukan neovaskularisasi retina (Glaser, 1985). Dalam keadaan sehat terjadi keadaan seimbang antara *growth inhibiting* disebut inhibitor yang dikeluarkan oleh pigmen epitelium retina (Glaser et al., 1985).

Masih ada peptida regulator lain yang mempengaruhi neovaskularisasi retina yakni *growth hormon* (GH). Hal ini berdasarkan laporan dari Poulsen (1953) bahwa terjadi regresi RD setelah melahirkan akibat perdarahan hipofise; maka diduga regresi RD disebabkan oleh rusaknya kelenjar hipofise; maka salah satu pengobatan PRD adalah hipofisektomi. Juga laporan dari Sharp (1987) yang melakukan implantasi Yttrium-90 pada hipofise untuk pengobatan PRD dan hasilnya terjadi regresi dari

RD. Dengan rusaknya hipofise produksi GH berkurang dan diikuti hilangnya neovaskularisasi retina sehingga diduga GH ikut berperan dalam terjadinya neovaskularisasi retina (Ryan, 1989).

Secara garis besar landasan teori terjadinya RD adalah

- 1. Kadar glukosa darah tinggi dalam waktu lama,**
- 2. Kelainan pembuluh darah kapiler retina,**
- 3. Kelainan reologi darah,**
- 4. Kelainan hemodinamik pembuluh darah retina yakni sistem autoregulasi retina .**

Retinopati diabetik dimulai dengan NPRD (mikroaneurisma, perdarahan retina , edema makula, edema retina) , diikuti dengan Pre PRD (eksudat lunak atau hiposia (iskemia) retina) , dan diakhiri dengan PRD (neovaskularisasi, perdarahan vitreous, dan ablasio retina).

2.10 KRIORETINOPEKSI

Operasi Dengan Krio

Energi dingin telah lama digunakan dalam dunia kedokteran dengan berbagai tujuan . Energi dingin berasal dari suhu yang sangat rendah yang disalurkan kepada tempat tertentu, daerah ini disebut *cryogenic region* . Krio berasal dari bahas Yunani *kryos* yang berarti amat dingin. Kriogenik adalah suatu ilmu pengetahuan

dan teknologi yang menghasilkan dan menggunakan suhu yang sangat rendah. Sedangkan ilmu yang mempelajari efek biologik dan kedokteran akibat suhu yang rendah disebut kriobiologi. Apabila dipakai untuk operasi disebut operasi dengan krio (*cryosurgery*), sedangkan untuk operasi pada retina disebut krioretinopeksi (KRP).

Metode kriogenik sudah sering dipakai untuk preservasi (menyimpan) darah, sperma, susunan tulang, dan jaringan untuk donor. Bahan yang sering dipakai untuk kriogenik adalah cairan Nitrogen yang dapat mencapai suhu -196°C dan gas karbon dioksida (CO_2) yang dapat mencapai suhu -79°C .

Suatu peristiwa yang penting dalam proses krioretinopeksi adalah proses siklus pembekuan dan pencairan atau *freeze – thaw cycle* (Cameron dan Skofronick, 1978).

Tindakan operasi dengan krio dapat dilakukan pada semua jaringan antara lain operasi otak untuk penyakit parkinson, tumor kulit, operasi katarak, operasi glaukoma dan operasi retina yang disebut krioretinopeksi. Operasi dengan krio mempunyai beberapa keuntungan antara lain adalah (1) Perdarahan sedikit; (2) Daerah yang dirusak dapat diatur dengan mengatur suhu pada ujung pasak alat kriogenik; (3) Rasa sakit sedikit sebab suhu yang rendah mengakibatkan desensitisasi serat saraf sakit.

Untuk memakai alat kriogenik (probe) harus menggunakan regulator yang dapat mengatur tekanan supaya tidak terjadi

ledakan . Suhu pada ujung pasak alat kriogenik (probe) dapat diatur mengatur regulor suhu mulai dari suhu 0° C sampai -70° C. Pada krioretinopeksi diperlukan suhu -60° C supaya dapat membuat sel retina mengkristal sehingga sel retina mati (Haut, 1974; Cotran et al., 1994).

Dalam operasi ablasio retina dilakukan tindakan untuk membuat perlekatan koroid dan retina, untuk menyumbat robekan retina dengan jaringan ikat. Tindakan ini dapat dilakukan dengan diatermi, krioretinopeksi, dan fotokoagulasi laser.

Krioterapi atau kriopeksi yang lebih dikenal dengan krioretinopeksi yakni tindakan krioterapi pada retina. Krioretinopeksi (KRP) pertama kali diperkenalkan oleh Bietti pada 1933 untuk operasi ablasio retina dan pengobatan kelainan degenerasi retina perifer (Hilton, 1981). Krioretinopeksi dipakai secara luas sejak tahun 1960 dan di bagian mata RSUD dr. Soetomo dipakai untuk operasi ablasio retina sejak tahun 1975.

Sampai saat ini KRP hanya dipakai untuk operasi ablasio retina, glaukoma, dan PRD dengan perdarahan vitreous (Benson et al., 1988).

2.10.1 Prinsip krioretinopeksi

Suatu batangkrio (cryoprobe) yang terdiri dari metal yang dapat didinginkan -60° C, dengan membuka konjungtiva 4 mm dari limbus sampai ekuator dan ditempelkan pada jaringan sklera, agar

menghasilkan suatu ikatan yang solid antara batang krio dengan jaringan dan menghantarkan suhu dingin sampai di retina. Maka terbentuk bola es dan mengakibatkan pembekuan jaringan di sekitarnya. Efek beku ini akan mudah melalui jaringan mata, makin lama aplikasi KRP semakin banyak pula jaringan mata yang dibekukan. Efek beku ini menjalar dari sklera ke koroid, retina, dan vitreous. Pada KRP di daerah ekuator akan memberikan suhu $16,3^{\circ}\text{C}$ di dalam vitreous di depan makula retina (Haut, 1974). Jadi tindakan KRP di daerah ekuator sampai ora serrata retina perifer sampai terbentuk kristal es sebesar 2 mm dari batang krio tidak merusak vitreous dan makula retina. Menurut penelitian klinik terjadi pembekuan sel koroid dan retina sehingga sel retina adalah sel permanen dan sel koroid adalah sel yang stabil, sehingga terbentuk suatu ikatan yang solid antara retina dan koroid oleh sikatrik (Haut, 1974).

2.10.2 Mekanisme terbentuknya sikatrik pada krioretinopeksi

Pada krioretinopeksi terjadi pembekuan sel dan jaringan yang mengakibatkan pembentukan kristal es di dalam dan luar sel. Keadaan ini mengakibatkan kerusakan yang tidak bisa sembuh normal dari sistem membran sel, sehingga menyebabkan konsentrasi elektrolit yang tidak normal dan perubahan pH. Hal ini mengakibatkan denaturasi lipoprotein oleh karena pembentukan ikatan disulfida yang

irreversibel dan ikatan hidrofobik yang tidak stabil yang menyebabkan denaturasi protein, kemudian sel mati (Haut, 1974).

Pada krioretinopeksi jaringan kolagen tidak menunjukkan perubahan yang berarti. Sedangkan pada pembuluh darah terjadi perubahan permeabilitas pada sel endotel sehingga terjadi vasodilatasi dan eksudasi dan trombosis kapiler yang mengakibatkan nekrosis iskemik dan reaksi inflamasi dengan diakhiri terbentuknya jaringan sikatrik fibroglial pada koroid dan retina. (Haut, 1974).

2.11 Fotokoagulasi Laser

Laser adalah singkatan dari Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, merupakan gelombang elektromagnetik yang bersifat monokromatik dan koheren. Dalam sistem gelombang cahaya Laser argon terletak dalam spektrum warna biru dan hijau dengan panjang gelombang antara 4.880 – 5.145 Angstrom.

2.11.1 Prinsip fotokoagulasi Laser Argon.

Berdasar teori kuantum Einstein (L'Esperance, 1983) dengan suatu mesin pembangkit Laser dengan gas mulia argon, kemudian laser ini disalurkan melalui serat optik dan lampu celah dengan mikroskop (*slit lamp*), kemudian laser dialirkan ke dalam mata lewat tiga cermin Goldmann, melalui kornea, humor aqueous, pupil, lensa dan vitreous dengan difokuskan pada retina. Efek maksimal laser hanya

didapatkan di titik fokus pertemuan gelombang elektromagnetik, oleh karena suatu cahaya maka jaringan yang dilalui oleh laser harus tembus cahaya. Maka untuk mendapatkan efek laser yang maksimal di retina, jaringan di depan retina harus tembus cahaya. Jadi kornea, humor aqueous, pupil, lensa dan vitreous harus tembus cahaya. Dalam keadaan normal semua jaringan ini memang tembus cahaya. Apabila terdapat kekeruhan pada salah satu jaringan yang dilalui laser, maka tidak terjadi efek maksimal di retina, bahkan bila kekeruhan tersebut tidak dapat ditembus cahaya tidak terjadi efek laser pada retina.

2.11.2 Mekanisme terbentuknya sikatrik pada fotokoagulasi Laser.

Efek laser pada jaringan adalah efek kalor, efek kalor terjadi bila foton laser diserap oleh pigmen, melanin dan hemoglobin. Kalor yang ditimbulkan dapat mengakibatkan koagulasi protein sel sehingga menyebabkan nekrosis. Oleh karena sel retina adalah sel permanen maka sel yang nekrosis diganti oleh jaringan ikat fibrous dan terbentuklah sikatrik fibroglial di koroid dan retina (**L' Esperance, 1983**)

2.12 Perbedaan Sikatrik Laser Dan Krioretinopeksi.

Pada fotokoagulasi laser jaringan yang hanya jaringan yang mengandung pigmen dan hemoglobin, maka sikatrik hanya terjadi pada jaringan koroid, pigmen epitelium retina, dan retina lapisan luar. Akibat fotokoagulasi laser Argon retina lapisan dalam masih hidup dan pembuluh darah retina masih berfungsi sebagian. Pada krioretinopeksi

seluruh sel dan jaringan matriks mati sehingga tidak ada pembuluh darah yang berfungsi (Haut, 1974).

2.13 Perjalanan Klinis Retinopati Diabetik

Retina adalah jaringan yang mempunyai metabolisme yang tinggi di dalam tubuh setiap gram berat badan. Kenyataan ini merupakan pengertian yang penting untuk dimengerti tentang mekanisme terbentuknya RD dan bertambah beratnya RD. Spektrum klinis RD dapat dibagi menjadi tiga kategori yakni : (A) Nonproliferasif (background) RD (NPRD), (B) preproliferasif RD (PRE PRD), dan (C) proliferasif RD (PRD).

2.13.1 Nonproliferasif Retinopati Diabetik

Nonproliferasif RD ditandai dengan fasodilatasi kapiler retina, sebagai konsekwensi metabolisme yang tinggi pada retina yang diakibatkan oleh mekanisme kompensasi stimulus abnormal baik sistemik dan lokal pada DM.

Beberapa penelitian telah mengidentifikasi hilangnya sel terisi kapiler retina pada RD. Klein et al. (1987) menunjukkan pada percobaan invitro pada kadar glukosa yang tinggi menurunkan proliferasi sel perisit; sedangkan Frank (1991) menduga bahwa menurunnya kadar insulin dan hiperglikemia in vivo bisa mengubah fungsi perisit yakni kontraksi pembuluh darah retina. Hilangnya kontraksi ini menyebabkan sistem autoregulasi menjadi abnormal dan mengganggu oksigenasi retina. Pada percobaan lebih lanjut jika sel perisit dan sel endotel

dibiakan bersama maka sel perisit akan menghambat pertumbuhan sel endotel. Pada penderita RD sel perisit menghilang maka akan terjadi proliferasi yang hebat pada sel endotel sehingga terbentuk neovaskularisasi yang mengakibatkan terjadinya proliferasi RD.

2.13.2 Preproliferatif Retinopati Diabetik.

Sebelum terjadi stadium proliferasi RD yang mengakibatkan kebutaan akan didahului oleh stadium preproliferatif RD yang diakibatkan oleh perubahan biokimia pada membrana basalis pembuluh darah retina dan koroid. Perubahan ini akan mempengaruhi daya kontraksi kapiler retina dan fungsi sistem autoregulasi retina.

Selama pembuluh darah retina masih dapat memberikan kompensasi tidak akan terjadi gejala RD yang lebih berat, tetapi jika proses penebalan membrana basalis dan degenerasi sel perisit terus berlanjut yang mengakibatkan kompensasi pembuluh darah retina tidak cukup untuk memberikan oksigenasi kepada jaringan retina. Maka akan terjadi keadaan hipoksia retina, sedangkan retina adalah suatu jaringan yang mempunyai metabolisme yang tinggi sehingga sangat sensitif pada keadaan hipoksia, dengan akibat gejala RD semakin bertambah berat bila hipoksia tetap ada.

Pada keadaan hiperglikemia akan terjadi gangguan fibrinolisis, hal ini akan mempermudah terjadi thrombosis, menaikkan viskositas darah dan menurunkan deformabilitas sel darah merah. Keadaan ini

mengakibatkan aliran darah ke dalam retina sehingga oksigenasi ke retina berkurang.

Metabolisme retina sebelah luar terdapat fotoreseptor adalah sangat tinggi dan ini dilayani oleh pembuluh darah koroid; di mana pada DM terjadi penurunan aliran darah ke arah koroid, sehingga oksigenasi ke retina berkurang.

Pada penderita DM didapatkan kenaikan afinitas oksigen dengan sel darah merah yang disebabkan oleh glikasi nonenzimatik dari hemoglobin dan menurunnya kadar serum 2,3 difosfoglisarat (2,3-DPG), dengan akibat oksigenasi retina berkurang.

Ketiga keadaan di atas menyebabkan sistem autoregulasi retina tidak mampu melakukan kompensasi untuk memberikan oksigen ke retina yang cukup, sehingga retina mengalami hipoksia (iskemia) yang sangat berat.

Gejala klinis Pre PRD yang dapat dilihat pada fundus okuli adalah mikroaneurisma, perdarahan retina, venous beading, intraretinal microvaskular abnormalities dan hipoksia retina yang dapat dilihat sebagai *cotton wool spot* (eksudat lunak) pada oftalmoskopi dan daerah nonperfusion pada FFA.

2.13.3 Proliferatif Retinopati Diabetik

Tanda yang patonomonik adalah terdapatnya neovaskularisasi dan jaringan ikat yang berproliferasi. Ada beberapa mekanisme terjadinya neovaskularisasi retina di antaranya adalah :

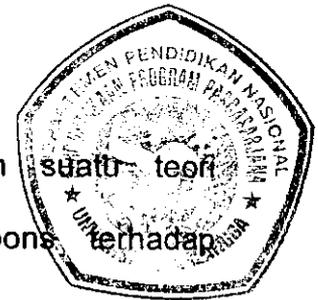
2.13.3.1 Pembuluh darah

Vasodilatasi dan kebocoran

Wolbarsht pada tahun 1980 mengemukakan suatu teori vasodilatasi pembuluh darah retina sebagai respons terhadap hiperglikemia. Vasodilatasi yang kronis ini menyebabkan peregangan dinding pembuluh darah retina yang menyebabkan kebocoran, proliferasi sel endotel, penebalan membran basalis, mikroaneurisma dan neovaskularisasi. Mereka percaya bahwa efek pengobatan fotokoagulasi panretinal adalah menaikkan oksigenisasi dari lapisan retina sebelah dalam, dengan konsekuensi hilangnya vasodilatasi pembuluh darah retina.

Hayreh (1980) mengemukakan korelasi positif antara kebocoran kronis dengan neovaskularisasi, bahkan mengemukakan suatu postulat apabila terdapat kerusakan yang kronis dari *blood-retinal barrier* akan menimbulkan neovaskularisasi retina. Walaupun **Benson et al. (1988)** menyitir bahwa prostaglandin sebagai salah satu kandidat komposisi angiogenik, sebagai salah satu kemungkinan penyebab terbentuknya neovaskularisasi retina.

Penderita DM tipe I dengan penglihatan menjadi buta dengan cepat didapatkan peningkatan kadar *insulin like growth factor (IGF) 1* dan 2 pada serum dan vitreous. Menurut **Margo (1994)** IGF 1 memegang peranan yang penting dalam proses neovaskularisasi. Hal ini didukung oleh **Kohner (1994)** bahwa sel perisit dan endotel mempunyai reseptor untuk IGF 1 dan 2 dan dapat menunjukkan bahwa



IGF ini dapat merangsang DNA untuk mensintesis *growth hormon* oleh sel perisit dan endotel , di dalam percobaan in vitro .

Baudouin (1990) mengemukakan bahwa kebocoran pembuluh darah retina dapat menghasilkan *Growth factor* seperti ditemukan pada cairan luka. Sedangkan **Sivalingam (1990)** mengemukakan bahwa kebocoran pembuluh darah retina mengeluarkan *fibroblast growth factor* yang asam dan basa serta *transforming growth factor* alfa dan beta.

2.13.3.2 Retina

Iskemia (hipoksia) retina

Pada penderita DM seluruh jaringan tubuh terutama retina dan pembuluh darah mudah sekali dipengaruhi semua factor tersebut di atas. Tetapi berbeda dengan pembuluh darah retina dimana di sekitarnya dikelilingi oleh sel glial dan neuron yang mempunyai metabolisme yang tinggi. Sehingga kebutuhan aliran darah dan oksigenasi retina lebih besar daripada jaringan tubuh yang lain . Maka jika terjadi penurunan supli aliran darah dan gangguan oksigenasi ke retina akan mengakibatkan suatu hipoksia (iskemia) retina yang relatif. Menurut penelitian **Sebag (1993)** *fibroblast growth factor* (FGF) yang basa merupakan suatu agen yang bertanggung jawab untuk menginduksi terbentuknya neovaskularisasi retina. Pemikiran adanya faktor pertumbuhan ini sudah dimulai sejak **Michaelson (1948)** mengusulkan suatu faktor kimia di dalam retina yang mengontrol

pertumbuhan dan perkembangan pembuluh darah retina. Kemudian penelitian ini dilanjutkan oleh **Ashton (1950)**, **Walker (1994)** , **Hersh (1988)**, **Parr (1982)** mengemukakan bahwa pertumbuhan yang wajar pembuluh darah retina, akan menjadi pembuluh darah retina yang patologis yakni neovaskularisasi untuk memberikan respon terhadap hipoksida (iskemia) retina.

Maka suatu rangsangan yang menginduksi Iskemia retina adalah suatu pemicu untuk timbulnya sifat hereditier dari pembuluh darah untuk memberikan respon homeostasis terhadap rangsangan dengan membentuk pembuluh darah baru. Rangsangan yang berlebihan dan reaksi kontrol yang jelek akan menghasilkan suatu perbaikan yang salah dan patologis yakni neovaskularisasi retina. Peristiwa klinik yang mendukung hipotesis ini selain PRD adalah oklusi vena retina sentralis, retinopati prematuritas dan sickle sel retinopati. Pemikiran yang lazim tentang mekanisme terbentuknya neovaskularisasi intraokuler adalah fenomena tidak seimbang antara faktor stimulator dan inhibitor . Faktor stimulator yang timbul dari reaksi iskemia retina yakni FGF dan keadaan ini di dukung oleh tingginya kadar FGF di vitreous penderita DM dibanding penderita bukan DM (**Sivalingam, 1990**) . Sedangkan faktor inhibitor terletak pada sel perisit ,pada hal sel perisit ini menghilang atau berkurang pada penderita DM. Tingginya faktor stimulator yakni FGF yang dibentuk oleh sel retina (**Baudouin, 1990**) dan berkurangnya faktor inhibitor yang dihasilkan oleh sel perisit maka akan mudah terjadi neovaskularisasi retina.

2.13.3.3 Vitreous

Vitreous terdiri dari air, kolagen dan asam hialuronik. Hanya asam hialuronik dapat mencegah migrasi dan proliferasi suatu sel. Pada penderita DM terjadi glikasi nonenzimatik kolagen dari vitreous dan secara alami terjadi perlunakan vitreous yang mengakibatkan perubahan badan vitreous, sehingga memudahkan pembentukan neovaskularisasi retina. Menurut Davis (1965) pada pengamatan klinik pada penderita DM dengan neovaskularisasi retina yang menjalani operasi vitrektomi, ditemukan prognosis yang lebih baik pada kelompok penderita dengan total *posterior vitreous detachment* (PVD) dibandingkan dengan kelompok penderita dengan PVD parsial.

2.14 Klasifikasi Retinopati Diabetik

Terdapat banyak klasifikasi RD yang diutarakan oleh para ahli, maka kami akan mengemukakan klasifikasi yang berhubungan dengan diagnose, pengobatan dan prognose kebutaan penderita. Berdasar pemeriksaan dengan oftalmoskop dan fundal fluorescein angiography (FFA) dibagi menjadi :

2.14.1 Nonproleferatif Retinopati Diabetik (NPRD) atau *Background Diabetic Retinopathy* yang ditandai dengan :

Oftalmoskop	FFA
1. mikroaneurisme kebocoran/leakage	1. mikroaneurisma lebih banyak hiperfluorescein yang difus

- | | |
|----------------------|------------------------------|
| 2. tampak normal | 2. dilatasi kapiler |
| 3. dilatasi vena | 3. tampak jelas |
| 4. perdarahan retina | 4. hipofluorescein |
| 5. eksudat keras | 5. tidak tampak |
| 6. edema makula | 6. hipofluorescein di makula |

Gejala 1 sampai 6 adalah gejala NPRD.

2. 14. 2 Preproliferasif Retinopati Diabetik

- | Oftalmoskop | FFA |
|--|--|
| 7. cotton-wool spot
(eksudat lunak) | 7. daerah non perfusi
(daerah hipoksia) |
| 8. kelainan vena spesifik | 8. tampak jelas |
| 9. kelainan arteri | 9. Irregular, besar lumen < |

Gejala 7 sampai dengan 9 adalah Pre PRD.

2. 14. 3 Proliferasif Retinopati Diabetik

- | Oftalmoskop | FFA |
|---|--|
| 10. neovaskularisasi | 10. kebocoran dari pembuluh
darah yang abnormal |
| 11. jaringan fibrous
perdarahan preretina
perdarahan vitreous | 11. tidak tampak
gambaran pembuluh
retina |
| 12. ablasio retina | 12. kebocoran yang difus |

Gejala 10 sampai dengan 12 adalah PRD.

2. 15 Pengobatan Retinopati Diabetik

Pada pengamatan retrospektif dan prospektif menunjukkan korelasi yang kuat antara kontrol dan regulasi kadar gula darah dengan derajat RD. Jika digunakan HbA_{1C} sebagai indeks kontrol dan regulasi kadar gula darah, menunjukkan kenaikan resiko RD pada penderita dengan kadar HbA_{1C} > 10%. Janka (1989) mendapatkan angka 2,9% RD tipe berat, jika HbA_{1C} ≤ 8,4%; RD tipe berat sebesar 12,5% jika HbA_{1C} 8,5 – 9%; dan RD tipe berat sebesar 44% jika HbA_{1C} > 9,9%. Dari data ini jelas bahwa kontrol dan regulasi kadar glukosa darah yang baik adalah suatu usaha yang potensial untuk mencegah dan mengurangi derajat RD.

Secara garis besar pengobatan RD dibagi menjadi tiga cara yakni :

2. 15. 1 Obat (*Medical Treatment*)

- A. Sorbinil suatu inhibitor aldose reduktase telah menunjukkan hasil yang efektif pada binatang percobaan, walaupun belum menunjukkan hasil yang baik pada manusia.
- B. Aminoguanidin yang diperkirakan dapat mengikat protein yang mengalami glikosilasi, sehingga dapat mencegah proses degradasi ke dalam keadaan yang lebih reaktif. Obat ini diharapkan dapat mencegah degenerasi vitreous dengan menghambat terbentuknya *Advanced glycation endproduct* dan *enzyme-mediated crosslinking*

dari kolagen vitreous. Secara klinis tidak menunjukkan hasil yang memuaskan. (Duane, 1988; Sebag, 1993).

- C. **Aspirin** suatu obat yang diharapkan dapat mengurangi terjadinya RD. Ternyata obat yang dapat mengurangi viskositas darah ini tetap tidak menunjukkan hasil yang berbeda dengan kelompok kontrol (ETDRS, 1987).
- D. **Pentoxifilin** telah digunakan untuk memperbaiki sirkulasi perifer penderita DM, dan menunjukkan kenaikan aliran darah ke koroid setelah pengobatan selama 9 bulan; juga didapatkan kenaikan aliran darah di makula retina setelah pengobatan selama 3 bulan. Sampai saat ini belum ada laporan hasil penelitian tentang pentoxifilin pada RD (Sebag, 1993). Jadi sampai saat ini tingkat keberhasilan pengobatan RD dengan obat belum memuaskan.

2. 15.2 Laser

Menurut “**Diabetic Retinopathy Study (1981)**” telah menunjukkan bahwa panretinal fotokoagulasi (PRP) adalah tindakan yang efektif untuk mencegah kebutaan akibat proliferasi RD, walaupun hanya 50% kebutaan akibat RD yang dapat dicegah. Mekanisme pengobatan ini belum diketahui dengan jelas, hipotesis yang pertama diutarakan adalah PRP merusak retina sebelah luar yakni pigmen epitelium retina dan fotoreseptor, sehingga menurunkan konsumsi oksigen retina sebelah luar, dengan demikian akan menaikkan level oksigen pada

retina sebelah dalam dengan akibat sel retina sebelah dalam tetap hidup (Wolbarsht, 1980). Sedangkan hipotesis yang kedua memproduksi inhibitor neovaskularisasi. PRP mematikan sel retina yang hipoksia sebab sel ini memproduksi faktor vasoproliferatif yang bertindak sebagai stimulator neovaskularisasi. Sehingga faktor inhibitor lebih besar daripada faktor stimulator, dengan akibat tidak terbentuk neovaskularisasi retina (Glaser, 1985). Hipotesis yang ketiga adalah PRP menginduksi terjadinya "posterior vitreous detachment" sehingga terjadi runtuhnya pertumbuhan pembuluh darah baru retina (Sebag, 1990).

Indikasi fotokoagulasi Laser Argon :

- a. edema makula → "grid" fotokoagulasi Laser
- b. proliferasi RD → PRP (panretinal photocoagulation)

(sebelum terjadi perdarahan vitreous, ablasio retina dan glaukoma neovaskuler)

2. 15.3 Operasi (Vitrektomi)

Vitrektomi merupakan suatu tindakan operasi yang memerlukan kecermatan dan alat khusus serta dikerjakan dengan mikroskop.

Indikasi vitrektomi adalah :

- a. perdarahan vitreous yang lama (3 – 6 bulan)
- b. ablasio retina yang rhegmatogenous dan tarikan
- c. proliferasi RD yang aktif dengan visus yang masih baik

d. kemungkinan untuk menghasilkan visus yang baik

Keberhasilan vitrektomi sangat tergantung pada berat ringannya PRD dan alat yang dipakai, menurut Parke (1987) angka keberhasilan vitrektomi berkisar 60%. Pada tahun 1990, Heng melaporkan bahwa visus dapat dipertahankan dengan KRP, pada penderita PRD yang tidak bisa dilakukan fotokoagulasi laser.

Pada penelitian awal Gatut Suhendro (1994) melakukan KRP parsial penderita RD, didapatkan hasil : (a) kelompok NPRD visus yang bisa dipertahankan sesudah KRP sebanyak 75% dan (b) kelompok PRD visus yang bisa dipertahankan sebanyak 75%.

2. 16 Kebutaan Akibat Retinopati Diabetik

Berdasar pengamatan klinik buta dibagi menjadi dua bentuk yang pertama buta yang permanen (buta absolut) adalah buta yang tidak dapat disembuhkan dengan obat atau operasi. Contoh kebutaan permanen adalah buta yang disebabkan oleh tekanan intra okuler yang tinggi (glaukoma), atrofi nerves optikus, kelainan retina (ablasio retina, retinopati) dan kelainan di otak. Kebutaan yang kedua adalah buta sementara yaitu buta yang dapat disembuhkan dengan obat atau operasi; misalnya buta yang disebabkan oleh kekeruhan kornea, katarak, kekeruhan vitreous, infeksi iris (uvea), inflamasi nerves optikus dan trauma mata (hanya sebagian).

Kebutaan secara sosial dibedakan menjadi (A) buta sosial yakni visus terbaik kedua mata $< 3/60$; (B) buta permanen (absolut) bila visus penderita = 0, berarti tidak bisa melihat cahaya atau goyangan tangan. Kebutaan akibat RD bisa bersifat buta sosial bila terjadi pada stadium NPRD, sedangkan buta absolut bisa terjadi pada stadium PRD. Kebutaan akibat RD termasuk kebutaan yang permanen sebab retina adalah sel yang permanen, bila terjadi kerusakan sel retina tidak diganti dengan sel retina tetapi diganti oleh jaringan ikat (sikatrik). Penyebab kebutaan pada RD adalah edema makula, perdarahan vitreous, proliferasi retina dan vitreous serta ablasi retina akibat tarikan (Aiello, 1989).

Sejak tahun 1974 retinopati diabetik telah dikenal sebagai penyebab utama kebutaan di negara Amerika Utara dan Eropa. Terutama di Amerika Serikat RD adalah penyebab terbesar kasus kebutaan baru pada penderita yang berumur kurang dari 65 tahun (Morse, 1985; Ryan, 1989). Maka kita harus berusaha mencari pengobatan yang efektif dan lebih murah untuk mencegah kebutaan akibat RD. Sudah diketahui bahwa RD adalah suatu penyakit yang bersifat multifaktorial dan mekanisme yang berbeda pada setiap stadium dari penyakit (Sebag, 1993). Gejala RD akan bertambah berat dan kebutaan akibat RD akan meningkat jika penderita DM disertai dengan kehamilan, gagal ginjal, dan glaukoma (Aiello, 1989; Ryan, 1989). Sedangkan pada penderita Diabetes Mellitus disertai miopia yang tinggi (> 7.00 Dioptri) dengan kelainan degenerasi miopia berat

dan korioretinopati yang sudah tidak aktif serta luas ditemukan gejala retinopati diabetik hanya kelihatan sedikit sekali (Ben Hur, 1987).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

BAB 3**KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN****3. 1 Kerangka Konseptual**

Dari semua teori di atas dapat disimpulkan penyebab terjadinya retinopati diabetik adalah kadar glukosa darah yang tinggi dalam waktu yang lama, sehingga mengakibatkan kelainan berupa : (a) endotel, membrana basalis, dan sel perisit pembuluh darah retina, (b) reologi darah dan (c) hemodinamik pembuluh darah retina. Hemodinamik pembuluh darah retina diatur oleh suatu sistem autoregulasi retina yang terdiri dari mekanisme intrinsik dan *blood retinal barrier* interna (endotel) dan eksterna (pigmen epitelium retina).

Menurut beberapa teori di atas bahwa kebutaan pada RD adalah akibat perdarahan vitreous dan ablasi retina oleh karena tarikan. Seperti diketahui bahwa perjalanan klinis RD adalah dimulai dengan nonproliferasif RD, kemudian diikuti oleh preproliferasif RD dan diakhiri dengan proliferasif RD yang sering disertai kebutaan yang menetap.

Maka untuk mencegah kebutaan akibat RD perlu dilakukan suatu tindakan sebelum terjadi proliferasif RD. Tindakan ini dilakukan pada stadium nonproliferasif RD, dengan cara mempertahankan sistem autoregulasi pembuluh darah retina dengan tindakan KRP. Sistem regulasi pembuluh darah retina berbeda dengan sistem regulasi pembuluh darah di jaringan dan organ tubuh yang lain, sebab retina mempunyai suatu sistem perlindungan yang disebut *blood retinal*

barrier (BRB) yang terdiri dari internal BRB yang dilakukan oleh endotel pembuluh darah retina dan eksternal BRB yang dikerjakan oleh pigmen epitelium retina. Sedang mekanisme kontrol pembuluh darah retina hanya dikerjakan oleh kontrol intrinsik sebab pembuluh darah retina tidak mengandung sistem syaraf otonom (simpatis). Seperti diketahui bahwa kontrol intrinsik adalah kontrol setempat yang terdiri dari endotelin (vasokonstriktor) dan nitrous oksida (vasodilatator). Jadi retina merupakan suatu jaringan yang mempunyai sistem regulasi pembuluh darah kusus dan tersendiri. Maka untuk mempertahankan dan memperbaiki sistem regulasi harus dilakukan dengan tindakan pada retina saja. Menurut penemuan Kohner (1976) dan Grunwald (1986) diketahui bahwa pada awal RD terjadi penurunan aliran darah di retina perifer, supaya dapat mempertahankan aliran darah retina sentral yang mempunyai fungsi lebih penting. Maka untuk mencegah kebutaan akibat RD, diusahakan mempertahankan sistem autoregulasi regulasi pembuluh darah retina sentral. Pada penderita NRPD dilakukan dengan mengurangi aliran darah ke retina perifer. Fungsi sistem autoregulasi retina perifer dialihkan ke retina sentral, dengan mematikan sebagian sel retina perifer. Salah satu teknik mematikan sel retina perifer adalah dengan KRP pada ke empat kuadran retina perifer menjadi sikatrik (jaringan parut). Tindakan krioretinopeksi ini sudah sering dikerjakan pada operasi ablasio retina, robekan retina dan PRD dengan perdarahan vitreous yang tidak bisa ditembus oleh laser.

Jika kemampuan sistem autoregulasi retina sudah berkurang, maka kemampuan yang masih ada harus dipertahankan dengan mengurangi atau mengalih fungsi sistem autoregulasi retina untuk retina perifer ke retina sentral. Sehingga keadaan homeostasis sistem autoregulasi retina sentral tetap baik dan kebutuhan aliran darah retina sentral tetap bisa dipertahankan normal. Kohner (1994) menyatakan bahwa sistem autoregulasi retina yang baik akan mencegah terbentuknya mikroaneurisma, perdarahan retina, hipoksia retina, edema makula dan edema retina.

3.2 Hipotesis Penelitian

Sistem autoregulasi retina sentral yang rusak akan menimbulkan keadaan iskemia (hipoksia) retina yang ditandai dengan mikroaneurisma, perdarahan retina dan eksudat lunak. Bila proses terus berlanjut akan terjadi neovaskularisasi retina.

Dasar pemikiran hipotesis adalah bahwa dengan mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral, akan dapat dicegah terjadinya mikroaneurisma, perdarahan retina, hipoksia retina (eksudat lunak), edema makula, edema retina (eksudat keras) dan neovaskularisasi retina. Dengan demikian dapat dipertahankan pula fungsi retina sentral untuk melihat warna dan tajam penglihatan secara optimal, karena daerah retina sentral berfungsi untuk melihat warna dan tajam penglihatan.

Berdasar latar belakang teori, perumusan masalah, dan tujuan penelitian, maka dapat dirumuskan suatu hipotesis penelitian, yang terdiri dari hipotesis dan hipotesis kerja sebagai berikut :

Hipotesis penelitian

Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferatif retinopati diabetik mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

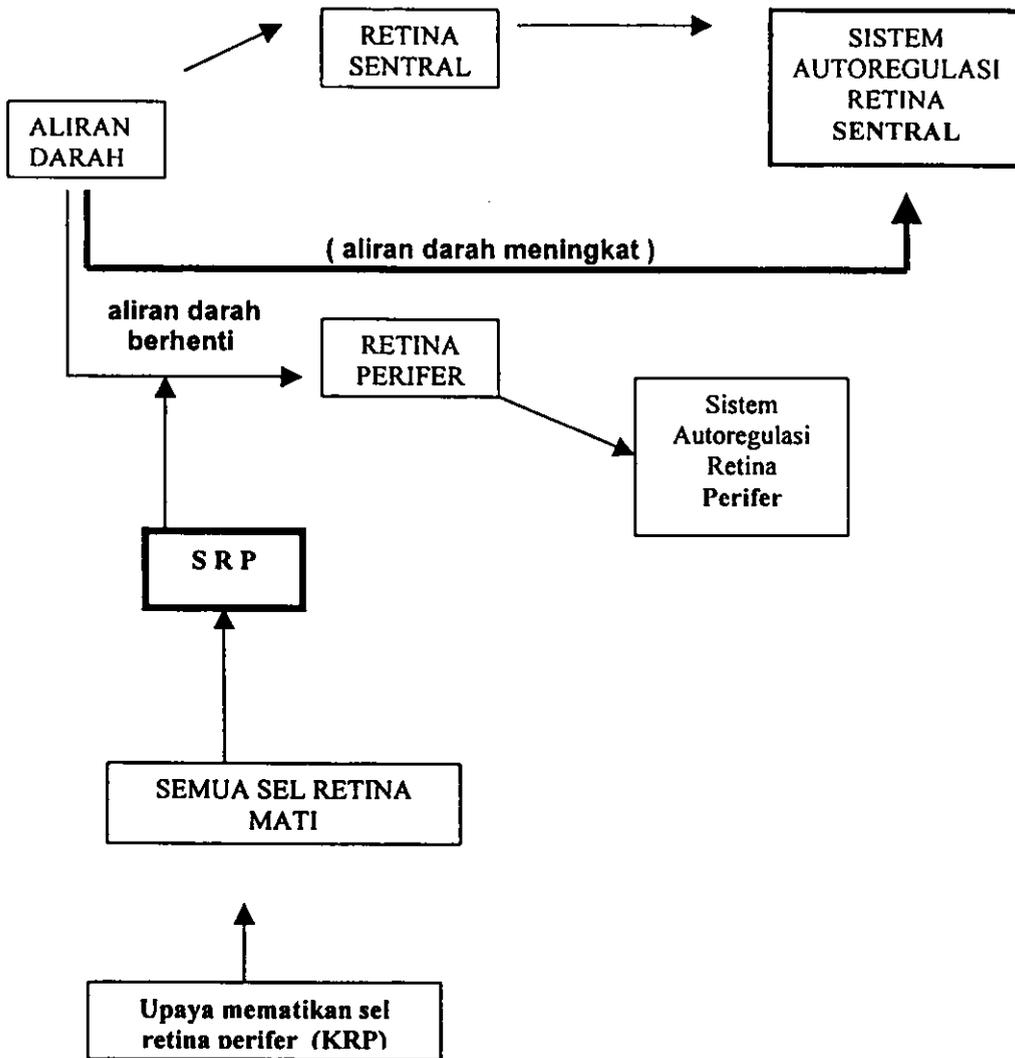
Untuk memenuhi syarat hipotesis yang baik supaya dapat menghubungkan satu variabel bebas dan satu variabel tergantung, dapat diuji secara empiris, dan mempermudah membuat variabel penelitian maka diajukan suatu hipotesis kerja sebagai berikut :

1. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferatif retinopati diabetik mencegah bertambahnya jumlah mikroaneurisma retina.
2. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferatif retinopati diabetik mencegah bertambahnya jumlah perdarahan retina.
3. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferatif retinopati diabetik mencegah bertambahnya jumlah hipoksia retina (iskemia retina).

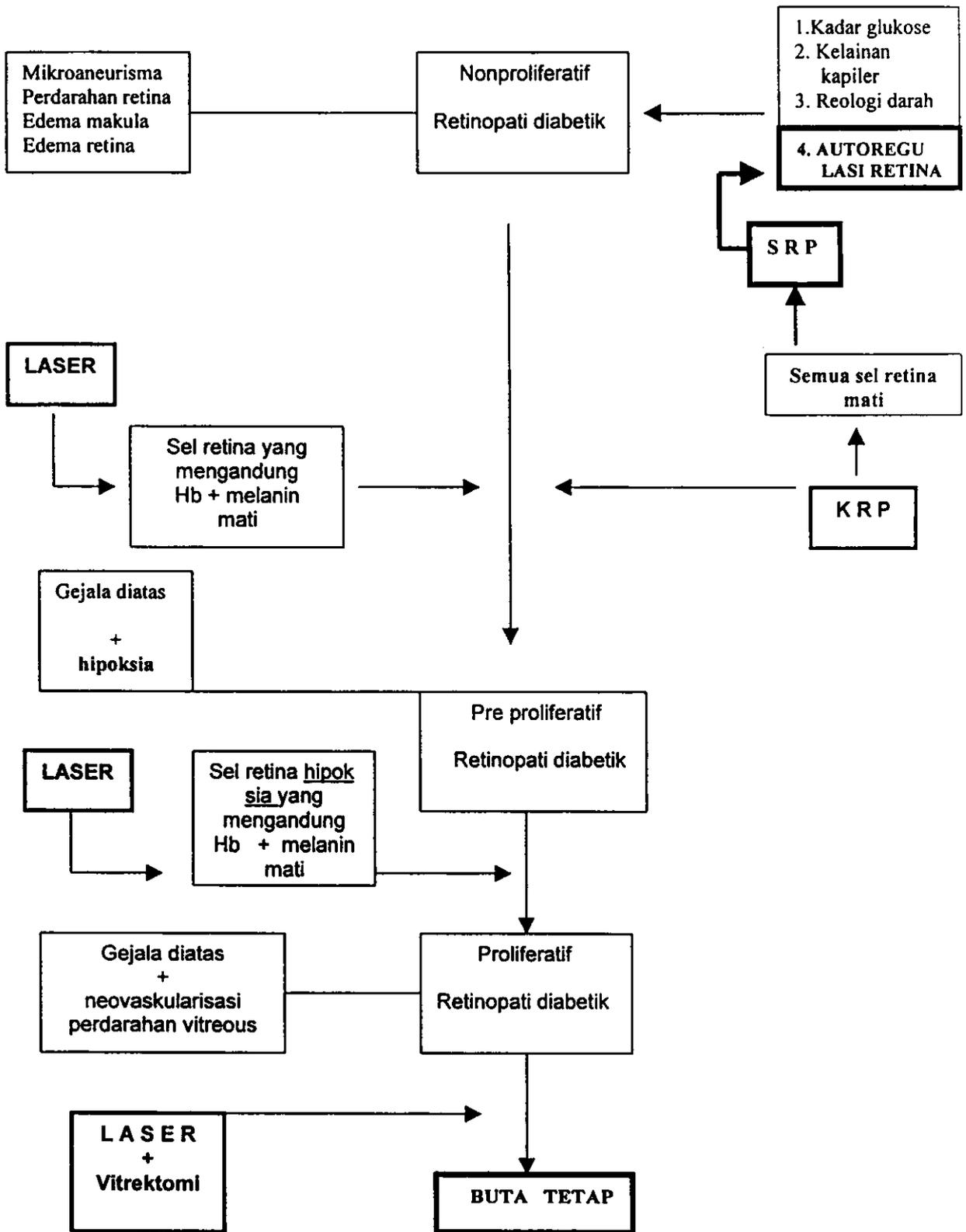
4. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferasif retinopati diabetik mencegah bertambahnya jumlah edema makula.
5. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada nonproliferasif retinopati diabetik mencegah bertambahnya jumlah edema retina.

Setelah semua hipotesis diatas dapat dibuktikan maka diajukan suatu hipotesis penelitian sebagai berikut :

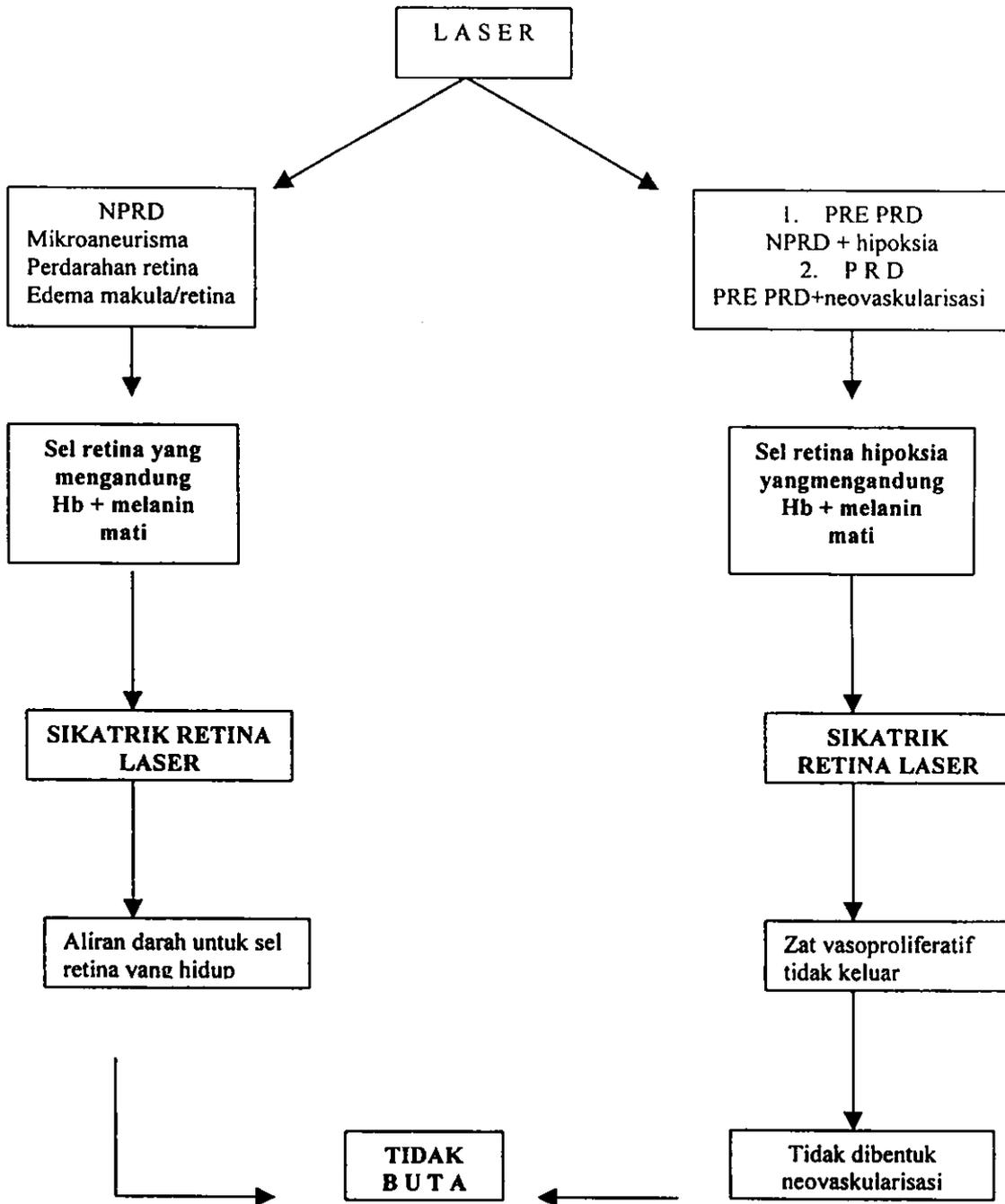
6. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan cara KRP pada penderita NPRD sama baiknya dengan pengobatan yang dihasilkan dengan cara fotokoagulasi laser.



Gambar 4. Kerangka konsep sistem autoregulasi retina sentral dan perifer



Gambar 5. Skema Kerangka Konseptual upaya Mencegah Kebutaan



Gambar 6. Konsep fotokoagulasi Laser pada nonproliferatif retinopati diabetik dan proliferaatif retinopati diabetik

BAB 4

METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancang Bangun Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan adalah untuk menemukan konsep pengobatan baru dalam upaya mencegah kebutaan akibat RD, dengan cara melakukan tindakan krioretinopeksi parsial pada retina perifer untuk mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral. Maka rancangan penelitian yang akan dikerjakan adalah penelitian eksperimental acak yang dilakukan pada penderita DM Tidak Tergantung Insulin yang lebih dikenal dengan nama **uji eksperimen acak dengan pengukuran berulang pra tes dan pasca tes** atau menurut Campbell dan Stanley (1963) disebut "pre test post test control group experimental design".

4.2 Tempat Dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian adalah poli mata RSUD DR. Sutomo Surabaya dan RS Mata Undaan Surabaya .

Waktu penelitian dimulai awal April 1997 sampai dengan akhir Maret 1999.

4.3 Populasi Dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi penelitian adalah penderita DM Tidak Tergantung Insulin (DMTTI) dengan NPRD kedua mata dan ada indikasi fotokoagulasi laser.

DM Tergantung Insulin lebih sukar menstabilkan kadar glukosa darah dan mudah terjadi komplikasi akut, sehingga menimbulkan kesukaran dalam evaluasi.

4.3.2 Sampel dipilih dari populasi penelitian yang memenuhi syarat (kriteria) inklusionum.

4.3.2.1 Kriteria inklusionum.

Kriteria penderita yang akan dimasukkan penelitian adalah :

- a. penderita DMTTI
- b. berumur antara 40 – 65 tahun
- c. pada funduskopi didapatkan NPRD pada kedua mata minimal 3 mikroaneurisma menurut Klein et al (1987).
- d. Kedua mata mempunyai indikasi fotokoagulasi laser

4.3.2.2 Kriteria eksklusionum

Kriteria penderita yang tidak dimasukkan penelitian adalah :

- a. penderita glaukoma tidak (tekanan bola mata >24 mmHg)
Glaukoma akan menurunkan autoregulasi retina (Hayreh, 1992)
- b. penderita miopia tinggi (minus > 7 dioptri)

Degenerasi miop retina menunjukkan gambaran sikatrik retina sehingga menyulitkan pemeriksaan.

- c. kelainan retina dan pernah fotokoagulasi laser

Fotokoagulasi laser menghasilkan sikatrik retina sehingga menyulitkan pemeriksaan.

- d. menderita kelainan darah (Hb < 10 g/dl)

Kelainan darah akan mengubah autoregulasi retina

- e. kelainan pembuluh darah retina (fundus okuli sklerose) dan hipertensi retinopati

Sklerotik pembuluh darah mengubah autoregulasi retina.

- f. menderita gagal ginjal (serum kreatinin > 4 mg%)

Gagal ginjal akan mempercepat proses proliferasi retina.

- g. penderita hamil (GM +)

Kehamilan akan memperberat retinopati diabetik

- h. kekeruhan kornea, lensa, dan vitreous, sehingga dapat mengganggu pemeriksaan retina.

- i. Penderita yang menolak prosedur penelitian

4.3.3 Besar sampel

Besar sampel untuk penelitian eksperimental dengan populasi yang tidak diketahui untuk kelompok yang berpasangan, dihitung berdasarkan rumus :

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 QD^2}{d^2}$$

Untuk kelompok yang berpasangan (matching) $QD^2/d^2 = 1$, sehingga besar sampel setiap kelompok adalah :

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2$$

Jika dalam uji hipotesis menggunakan alfa = 0,05 dan beta = 0,10 berarti mempunyai kekuatan (power) 90%.

Menurut tabel alfa = 0,05 \longrightarrow nilai $Z_{\alpha} = 1,67$

beta = 0,10 \longrightarrow nilai $Z_{\beta} = 1,282$

Jadi besar sampel setiap kelompok adalah

$n = (1,67 + 1,282)^2 = 8,73$ dengan kemungkinan drop out 10 %, maka besar sampel setiap kelompok = 9,60 dibulatkan $n = 10$ sampel.

4. 4 Definisi Variabel Penelitian

a. Perlakuan atau tindakan untuk pengujian adalah **Krioretinopeksi parsial.**

Krioretinopeksi parsial adalah tindakan pendinginan -60° C. dengan es beku yang ditujukan sel retina melalui sklera dengan membuka konjungtiva, sampai terbentuk bola es sekitar "probe" sebesar 2 mm.

Dilakukan pada retina perifer mulai dari ora serrata sampai ekuator retina, pada keempat kuadran retina perifer (5 - 14 mm dari limbus).

b. Sebagai perlakuan pengobatan standar (baku) adalah **laser.**

Fotokoagulasi laser argon adalah pengobatan standar (baku) untuk RD dengan membakar retina yang hipoksia (iskemia), mikroaneurisma yang bocor, edema makula dan retinal perifer jika sudah ada neovaskularisasi diskus optikus atau retina. Laser hanya bereaksi

dengan sel retina yang mengandung melanin dan hemoglobin, jadi sel retina yang mati hanya sel retina yang mengandung melanin atau hemoglobin.

c. Variabel bebas ("predictor variable") adalah :

Sikatrik retina perifer (SRP) akibat KRP

Akibat tindakan krioretinopeksi retina perifer (KRP) adalah terbentuknya jaringan sikatrik retina perifer (SRP). Sikatrik retina perifer dapat dilihat dengan alat oftalmoskop indirek atau lensa kontak tiga cermin Goldmann (*Goldmann three mirror*).

Sikatrik retina perifer adalah suatu bercak pada retina yang berwarna lebih pucat dibanding dengan retina sekitarnya, berbatas jelas dan terdapat bercak pigmen yang berwarna hitam. Warna retina normal adalah merah muda, sedangkan SRP berwarna putih sampai kuning kemerahan.

Pada pemeriksaan dengan FFA terlihat sebagai bercak hiperfluorescein, akibat pengecatan (staining) fluoresein pada jaringan sikatrik (jaringan ikat).

Keberhasilan SRP diukur pada ke empat kuadran retina dan setiap kuadran mempunyai nilai = 0 bila tidak terbentuk sikatrik, diberi nilai = 1 jika terbentuk sikatrik $\leq \frac{1}{2}$ kuadran retina, diberi nilai = 2 jika terbentuk sikatrik $> \frac{1}{2}$ kuadran retina. Nilai SRP terendah = 0 dan nilai tertinggi adalah $2 \times 4 = 8$. Dengan asumsi kegagalan pengobatan kedokteran sebesar 5% maka SRP yang berhasil mempunyai nilai $95\% \times 8 = 7,6$.

d. Variabel tergantung ("outcome variable") adalah :

Menurut Kohner (1994) sistem autoregulasi retina mempengaruhi pembentukan dan bertambahnya mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula/retina, eksudat lunak, hipoksia retina, dan neovaskularisasi retina. Maka variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sistem autoregulasi retina sentral dengan indikator :

d.1. **mikroaneurisma** adalah bercak merah pada retina sentral yang terlihat pada oftalmoskopi dan bercak hiperfluorescein pada FFA yang berdekatan dengan pembuluh darah retina.

d.2. **perdarahan retina** adalah bercak merah di retina sentral yang terlihat dengan oftalmoskopi, sedang pada FFA terlihat sebagai bercak hipofluorescein.

d.3. **edema makula dan retina / eksudat keras** adalah suatu elevasi daerah makula retina pada pemeriksaan oftalmoskop, sedangkan pada FFA terlihat sebagai bercak hiperfluorescein di daerah makula retina.

d.4. **eksudat lunak / hipoksia retina** adalah bercak putih kekuningan pada retina sentral dengan batas kabur yang terlihat pada oftalmoskop, sedangkan pada FFA tampak sebagai daerah hipofluorescein.

d.5. **neovaskularisasi retina** adalah suatu pembuluh darah baru di retina sentral dan diskus optikus pada pemeriksaan oftalmoskop dan terlihat sebagai pembuluh darah yang bocor dan tampak sebagai bercak hiperfluorescein pada FFA.

Keberhasilan mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral diukur dengan membandingkan jumlah variabel tergantung sebelum dan sesudah KRP dan laser. Keberhasilan dinyatakan dengan tidak ada perubahan dan tidak ada perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah KRP dan laser dengan signifikansi $\alpha = 0,05$.

e. Variabel perancu ("confounding variable") adalah :

e.1. **reologi darah** adalah viskositas plasma dan darah serta tes agregasi trombosit (TAT) dan fibrinogen.

e.2. **Hb A_{1c}** adalah hemoglobin yang mengalami glikosilasi, diukur setiap 3 bulan dengan penilaian normal atau tidak normal (harga normal = 4 – 8 %).

e.3. **Lipoprotein a (Lp a)** adalah petanda (marker) genetik kualitas pembuluh darah dengan penilaian normal atau tidak normal (harga normal = 12 – 20 mg/dl).

4.5 Alat Ukur

4.5.1. Untuk mengukur variabel bebas dan tergantung digunakan alat oftalmoskop direk, indirek dan tiga cermin dari Goldmann serta fundus fluorescein angiografi (alat foto retina).

4.5.2. Untuk menilai fungsi mata dipakai tes visus dari Snellen, pemeriksaan lapang pandang dengan perimeter Goldmann, tonometer dari Schiottz dan tes buta warna dengan buku Ishihara.

4.5.3. Alat ukur variabel perancu glukosa darah, HbA_{1c} dan reologi darah adalah pemeriksaan laboratorium, tekanan darah dengan tensimeter air raksa.

Semua pengukuran dikerjakan pada saat awal penelitian, tiga bulan sesudah KRP dan fotokoagulasi laser, dan enam bulan sesudah KRP dan fotokoagulasi laser (akhir penelitian).

4.6 Kriteria Hasil Dan Skala Ukur

4.6.1 Variabel bebas

Variabel bebas adalah sikatrik retina perifer (SRP) akibat KRP.

Sikatrik retina perifer adalah bercak putih atau bercak putih kekuningan pada retina yang disertai pikmen di sekitarnya pada pemeriksaan funduskopi, sedangkan pada pemeriksaan FFA tampak sebagai bercak hiperfluoresein akibat pengecatan (staining).

Kriteria positif SRP adalah terdapatnya bercak putih atau bercak putih kekuningan pada pemeriksaan funduskopi.

Kriteria negatif SRP adalah tidak ada bercak putih atau putih kekuningan pada pemeriksaan funduskopi, dan tidak ada bercak hiperfluoresein oleh karena pengecatan pada pemeriksaan FFA.

Untuk memeriksa retina dilakukan dengan menggunakan alat oftalmoskop, tiga cermin Goldmann, foto berwarna retina, foto dengan kontras retina (FFA) dalam keadaan pupil lebar maksimal.

Obat tetes mata yang dipakai untuk melebarkan pupil secara maksimal adalah tetes mata tropikamid 1 % dan penilefrin 10% yang diteteskan secara bergantian setiap 10 – 15 menit sebanyak 5 kali.

Alat ukur funduskopi terdiri dari oftalmoskop direk dari Neitz tipe BX alfa atau Keeler tipe vista, oftalmoskop indirek dari Schepens, dan pemeriksaan tiga cermin Goldmann dengan lampu celah (slit lamp), kamera retina dari Kowa FX 500S untuk foto berwarna retina dan foto dengan kontras retina Natrium Fluoresinat (FFA).

Skala ukur pemeriksaan SRP adalah interval yang terdiri dari funduskopi dan tiga cermin dari Goldmann (TCG) suatu pemeriksaan yang bersifat objektif. Maka pemeriksaan objektif diberi bobot 2 kali pemeriksaan subjektif. Tetapi untuk memeriksa retina perifer lebih mudah dengan oftalmoskop indirek dan TCG dibanding dengan oftalmoskop direk, foto berwarna retina dan FFA. Maka pemeriksaan objektif FFA dan foto berwarna retina diberi bobot sama dengan pemeriksaan subjektif funduskopi direk, indirek, dan TCG. Semua pemeriksaan dilakukan oleh peneliti dan seorang spesialis mata yang bekerja di bagian klinik retina, hasil pemeriksaan seorang penderita (sampel) dibaca dan dilihat oleh dua orang; hasil skala pemeriksaan diambil dari hasil pemeriksaan dari peneliti dan seorang spesialis mata dibagi dua.

Oleh karena KRP dilakukan pada ke empat kuadran retina perifer, dan setiap kuadran diberikan 9 – 12 aplikasi KRP dan setiap aplikasi akan menghasilkan SRP yang baik berwarna putih atau putih kekuningan, atau bahkan KRP tidak menghasilkan SRP. Setiap kuadran akan

memberikan beberapa kemungkinan yakni terdapat 0 – 2 SRP dengan kualitas yang berbeda. Kualitas SRP yang baik yakni berwarna putih dan terdapat pigmen diberi nilai 2 dan kualitas kurang baik berwarna putih kekuningan dan terdapat pigmen diberi nilai 1, jika tidak terbentuk bercak dan pigmen disebut tidak ada SRP diberi nilai 0. Maka dibuat suatu kisi² atau matrik untuk menentukan skala ukur rasio. Jadi setiap mata yang terdiri empat kuadran retina dimana setiap kuadran retina bisa mengandung 0 – 2 SRP, yang kualitasnya berbeda jika baik diberi nilai 2, dan yang kualitasnya kurang baik diberi nilai 1, bila tidak ada SRP diberi nilai 0.

SRP SATU MATA

kualitas SRP				
kualitas baik	kurang baik	tak ada SRP	Total	
	(x 2)	(x 1)	(x 0)	
jumlah SRP				
supero temporal	n x 2	n x 1	0	0 – 2
infero temporal	n x 2	n x 1	0	0 – 2
infero nasal	n x 2	n x 1	0	0 – 2
supero nasal	n x 2	n x 1	0	0 – 2
TOTAL				0 – 8

Catatan : n = jumlah aplikasi KRP

Jadi skala ukur SRP adalah rasio dengan nilai 0 – 8, yang telah diperiksa oleh peneliti dan seorang spesialis mata.

Untuk pemeriksaan objektif dengan kamera retina yakni foto berwarna retina dan FFA, diberi bobot sama sebab foto retina dan FFA tidak dapat mencapai daerah retina perifer. Foto berwarna retina penilaian sama dengan pemeriksaan subjektif, sedangkan FFA hanya dilakukan bila ada keraguan pada kedua pemeriksa.

Bila terdapat pemeriksaan subjektif yakni dengan oftalmoskop indirek dan TCG, dan pemeriksaan objektif dengan foto berwarna dan FFA maka masing hasil pemeriksaan objektif ditambah hasil pemeriksian subjektif dibagi dua, jadi nilai skor terletak antara 0 – 8.

Contoh penilaian SRP

Daerah	jumlah	subjektif		objektif		total
		O I	TCG	foto	FFA	
Aplikasi	aplikasi					
ST	11	2	2	2	2	2
IN	10	2	1	2	1	1,5
SN	9	1	1	1	1	1
IT	10	2	2	0	2	1,5
TOTAL =						6

4.6.2 Variabel tergantung

Menurut Kohner (1994) sistem autoregulasi retina sentral yang baik akan mengakibatkan tidak terbentuknya: (a) mikroaneurisma, (b) perdarahan retina, (c) edema retina atau makula, (d) eksudat lunak atau

daerah hipoksida (iskemia) retina, dan (e) neovaskularisasi retina atau diskus optikus.

Maka variasi tergantung adalah A R S dengan indikator pemeriksaan (a) mikroaneurisma, (b) perdarahan retina, (c) edema retina / eksudat keras (d) edema makula, (e) eksudat lunak atau daerah hipoksia (iskemia) retina, dan (f) neovaskularisasi retina atau diskus optikus.

A. **Mikroneurisma** adalah bercak bulat kecil berwarna merah berdekatan dengan kapiler retina pada pemeriksaan oftalmoskopi direk (foto berwarna retina); sedangkan pada pemeriksaan FFA tampak sebagai bercak kecil hiperfluoresein yang tampak sejak fase tengah ("mid phase") sampai fase akhir bisa bertambah luas jika terjadi kebocoran dan tidak bertambah luas jika tidak ada kebocoran

Kriteria positif mikroaneurisma adalah terdapatnya bercak kecil bulat berwarna merah pada pemeriksaan oftalmoskop direk (foto berwarna retina) dan bercak kecil hiperfluoresein pada pemeriksaan Ffa.

Kriteria negatif mikroaneurisma adalah tidak ada bercak kecil bulat berwarna merah pada pemeriksaan oftalmoskop (foto berwarna retina) dan tidak ada bercak kecil hiperfluoresein pada pemeriksaan FFA.

Ada empat macam mikroaneurisma (**Stitt dan Gardiner, Archer, 1995**) yakni mikroneurisma tipe I dimana terdapat banyak akumulasi sel polimorfonuklear dan endotel masih intak serta sel perist kadang masih

ada; mikroneurisma tipe II terdapat di dalamnya banyak sel darah merah dan sel endotel dan sel perisit sudah hilang; mikroneurisma tipe III terdapat banyak agregasi sel darah merah; mikroaneurisma tipe IV yakni terjadi jaringan fibrosis dan infiltrasi sel lemak sehingga sklerotik total. Maka pada pemeriksaan oftalmoskop ada mikroaneurisma yang tidak terlihat yakni mikroaneurisma tipe 1, sedangkan tipe yang lain terlihat, sebaliknya mikroneurisma tipe I, II, III mudah terlihat dengan FFA, sedangkan tipe IV tidak terlihat dengan FFA. Jadi ada mikroaneurisma yang dapat dilihat dengan oftalmoskop dan FFA, ada mikroaneurisma yang hanya dapat dilihat oftalmoskop dan ada mikroaneurisma yang hanya terlihat dengan FFA (Gatut Suhendro, 1979). Pada tahun 1995 Gatut Suhendro dan Suhenny melakukan pemeriksaan mikroaneurisma pada penderita NPRD dengan membandingkan pemeriksaan FFA dengan oftalmoskop direk (foto retina); hasilnya menunjukkan bahwa mikroaneurisma yang terlihat dengan FFA 3 kali lebih banyak dibandingkan dengan pemeriksaan oftalmoskop direk. Pemeriksaan mikroaneurisma dilakukan dengan foto berwarna retina dan FFA.

PENILAIAN JUMLAH MIKROANEURISMA SETIAP MATA

Retina	foto warna	FFA (x 3)	TOTAL
supero temporal	mw	mF x 3(mw + mF x 3) : 2	
infero temporal	mw	mF x 3(mw + mF x 3) : 2	
infero nasal	mw	mF x 3(mw + mF x 3) : 2	

$$\text{supero nasal} \quad \text{mw} \quad \text{mF} \times 3(\text{mw} + \text{mF} \times 3) : 2$$

$$\text{TOTAL} \quad \quad \quad \text{N}$$

Catatan : mw = jumlah mikroaneurisma di foto retina

mF = jumlah mikroaneurisma di FFA

Jadi nilai jumlah mikroaneurisma berkisar dari 0 – 100

Mikroaneurisma dihitung jumlahnya setiap kuadran seluruh retina, hasil dinilai dengan angka 0 sampai tidak terhingga; jadi skala ukur adalah rasio.

B. Perdarahan retina dihitung jumlahnya setiap kuadran seluruh retina, hasil dinilai dengan angka 0 sampai tidak terhingga; alat ukur foto berwarna retina dan FFA jadi skala ukur adalah rasio.

Kriteria positif perdarahan retina adalah suatu bercak merah berbentuk bulat, lonjong, bulat lonjong (flame shape) pada foto berwarna retina, sedangkan pada pemeriksaan FFA terlihat sebagai bercak hipofluoresein yang berbentuk bulat, lonjong, bulat lonjong.

Kriteria negatif perdarahan retina adalah bila tidak ada bercak merah pada foto berwarna retina dan tidak ada bercak hipofluoresein pada FFA.

Pemeriksaan perdarahan retina dengan foto berwarna retina tidak ada beda ketelitian dengan FFA, jadi tidak ada perbedaan skor. Maka cara penilaian perdarahan retina adalah jumlah perdarahan retina setiap kuadran retina pada foto berwarna retina ditambah FFA dibagi dua.

PENILAIAN PERDARAHAN RETINA PADA SATU MATA

	FOTO WARNA RETINA	FFA	TOTAL
retina			

supero temporal	pw	pF	(pw + pF) : 2
infero temporal	pw	pF	(pw + pF) : 2
infero nasal	pw	pF	(pw + pF) : 2
supero nasal	pw	pF	(pw + pF) : 2
TOTAL			N

Catatan : pw = jumlah perdarahan retina di foto berwarna retina.

pF = jumlah perdarahan retina di FFA

Perdarahan retina bisa lebih kecil dari diskus optikus (DO), dan lebih besar dari DO. Perdarahan retina < DO diberi skor 1, sedangkan perdarahan retina > DO diberi skor 2. Jadi nilai perdarahan retina $n = 1$, jika perdarahan > DO, nilainya = $2 \times n$; yakni antara 0 – 100.

C. Edema makula dan retina dilihat dengan foto berwarna retina dan FFA dihitung jumlahnya; jadi skala ukur adalah rasio.

Kriteria positif edema makula dan retina adalah adanya elevasi retina pada foto berwarna retina dan adanya bercak hiperfluoresein batasnya tidak jelas pada FFA.

Kriteria negatif edema makula dan retina adalah bila tidak elevasi retina pada foto berwarna retina dan tidak ada bercak hiperfluoresein pada FFA.

Oleh karena melihat edema makula dan retina sangat sukar dengan foto berwarna retina dan sangat mudah terlihat dengan FFA, maka edema makula dan retina hanya dinilai dari pemeriksaan FFA. Penilaian edema

makula dan retina diberi tingkatan : a. tidak ada diberi nilai 0, b. ada diberi nilai 1, c. ada dan lebih besar daripada DO diberi nilai 2.

PENILAIAN EDEMA MAKULA DAN RETINA SATU MATA

makula dan retina	jumlah (x0; x1; x2)	TOTAL
supero temporal	e	et
infero temporo	e	et
infero nasal	e	et
supero nasal	e	et
TOTAL		N

Catatan : e = jumlah edema makula dan retina di FFA

et = jumlah edema makula dan retina setiap kuadran di FFA

Jadi nilai edema makula dan retina adalah 0 – 50 ; maka skala ukur edema makula dan retina adalah rasio.

D. Eksudat lunak retina (hipoksia retina) dapat diperiksa dengan foto berwarna retina dihitung jumlahnya setiap kuadran seluruh retina, tidak ada eksudat lunak diberi nilai 0, ada eksudat lunak diberi nilai 1, dan eksudat lunak lebih besar dari DO dinilai 2, hasil dinilai dengan angka 0 sampai tidak terhingga; pemeriksaan dilakukan oleh dua orang, hasil dijumlah kemudian dibagi dua, jadi skala ukur adalah rasio.

Kriteria positif eksudat lunak retina adalah bila pada foto berwarna retina tampak bercak putih kekuningan dengan batas yang kabur, tanpa ada pigmen.

Kriteria negatif eksudat lunak retina adalah bila pada foto berwarna retina tidak ada bercak putih kekuningan pada retina.

PENILAIAN EKSUDAT LUNAK PADA SATU MATA

retina	jumlah eksudat lunak (x0; x1; x2)	TOTAL
supero temporal	s	st
infero temporo	s	st
infero nasal	s	st
supero nasal	s	st
TOTAL		N

Catatan : s = jumlah eksudat lunak di foto berwarna retina

st = jumlah eksudat lunak setiap kuadran di foto berwarna retina.

E. hipoksia / iskemia retina (daerah nonperfusi) hanya dapat diperiksa dengan FFA, hasilnya dinilai tidak ada diberi nilai 0, ada diberi nilai 1, ada dan lebih besar dari DO diberi nilai 2, jadi skala ukur adalah rasio.

Kriteria positif hipoksia retina adalah pada pemeriksaan FFA pada fase tengah dan akhir tampak daerah hipofluoresin, tanpa ada penghalang (Fluorescein block).

Kriteria negatif hipoksia retina adalah tidak ada daerah hipofluoresin tanpa penghalang pada pemeriksaan FFA.

PENILAIAN HIPOKSIA RETINA PADA SATU MATA

retina	jumlah (x0; x1; x2)	TOTAL
supero temporal	h	ht
infero tempero	h	ht
infero nasal	h	ht
supero nasal	h	ht
TOTAL		N

Catatan : h = jumlah daerah hipoksia di FFA

ht = jumlah daerah hipoksia setiap kuadran di FFA

F. Neovaskularisasi retina diperiksa dengan FFA sebab neovaskularisasi retina yang tidak terlihat dengan foto berwarna retina pasti dapat dengan FFA, tetapi yang terlihat dengan FFA belum tentu dapat dilihat dengan foto berwarna retina. Hasilnya dinilai tidak ada diberi nilai 0, ada neovaskularisasi diberi nilai 1, apabila neovaskularisasi lebih besar daripada DO diberi nilai 2 harus ditentukan neovaskularisasi diskus optikus dan retina. Setiap mata dibaca oleh peneliti dan seorang dokter spesialis mata, kemudian hasilnya dijumlah lalu dibagi dua.

Kriteria positif neovaskularisasi retina adalah adanya bercak hiperfluoresein yang berasal dari kebocoran (leakage) pembuluh darah baru, yang makin lama makin bertambah luas dengan batas yang tidak jelas pada fase akhir FFA.

Kriteria negatif neovaskularisasi retina adalah tidak ada bercak hiperfluoresein dari pembuluh darah baru pada fase akhir FFA.

PENILAIAN NEOVASKULARISASI RETINA DAN DISKUS OPTIKUS

retina + DO	jumlah (x0; x1; x2)	TOTAL
supero temporal	v	vt
infero tempero	v	vt
infero nasal	v	vt
supero nasal	v	vt
TOTAL		N

catatan : v = neovaskularisasi retina dan diskus optikus di FFA

vt = neovaskularisasi retina dan diskus optikus setiap kuadran di FFA

Maka skor neovaskularisasi retina mempunyai nilai 0 – 50, jadi skala ukur neovaskularisasi retina dan diskus optikus (DO) adalah rasio.

4.6.3 Variabel perancu

a. **glukosa darah** diperiksa dengan laboratorium yang hasilnya dinyatakan dengan angka yang mempunyai nilai batas (cut off point),

yakni normal (puasa < 90 mg% dan 2 jam sesudah makan < 200 mg%) dan dinilai sesuai dengan angka yang diperoleh jadi skala ukur interval

B. reologi darah yang diukur adalah (1) viskositas darah (harga normal : 3,5 – 5,1 cp) dan viskositas plasma (1,4 – 1,8 cp); (2) tes agregasi trombosit dengan pencetus adrenalin 2,5 uM (nilai ada atau tidak ada); (3) 2,3 difosfo gliserat (harga normal : 4,83 Mmol/l); jadi skala ukur nominal.

c. tekanan darah dengan nilai batas diastolik = 90 mmHg dan sistolik = 140 mmHg, dinilai ada hipertensi atau tidak; jadi skala ukur adalah nominal.

d. HbA_{1c} diperiksa dengan laboratorium dengan batas nilai normal 4 – 8,0 %, dinilai menurut angka yang diperoleh jadi skala ukur interval.

e. Lipoprotein a (Lp(a)) diperiksa dengan laboratorium dengan batas nilai < 20 mg/dl, penilaian normal dan di atas normal jadi skala ukur interval.

f. hormon pertumbuhan (growth hormon) diperiksa dengan laboratorium dengan batas normal, jadi skala ukur interval.

4.7 Tata Laksana Penelitian

Sampel dipilih dari penderita DM dengan NPRD kedua mata minimal terdapat tiga mikroaneurisma pada pemeriksaan oftalmoskop direk, foto berwarna retina dan FFA yang datang di poli mata RSUD Dr. Sutomo Surabaya dan RS Mata Undaan Surabaya.

Penderita yang termasuk dalam kriteria sampel dilakukan pemeriksaan mata secara lengkap dan pemeriksaan laboratorium yang diperlukan dalam penelitian. Setelah diberi penjelasan prosedur dan tujuan penelitian dan penderita setuju dan telah menandatangani surat pernyataan ("informed consent"), baru dilakukan pemeriksaan kusus dan tindakan penelitian.

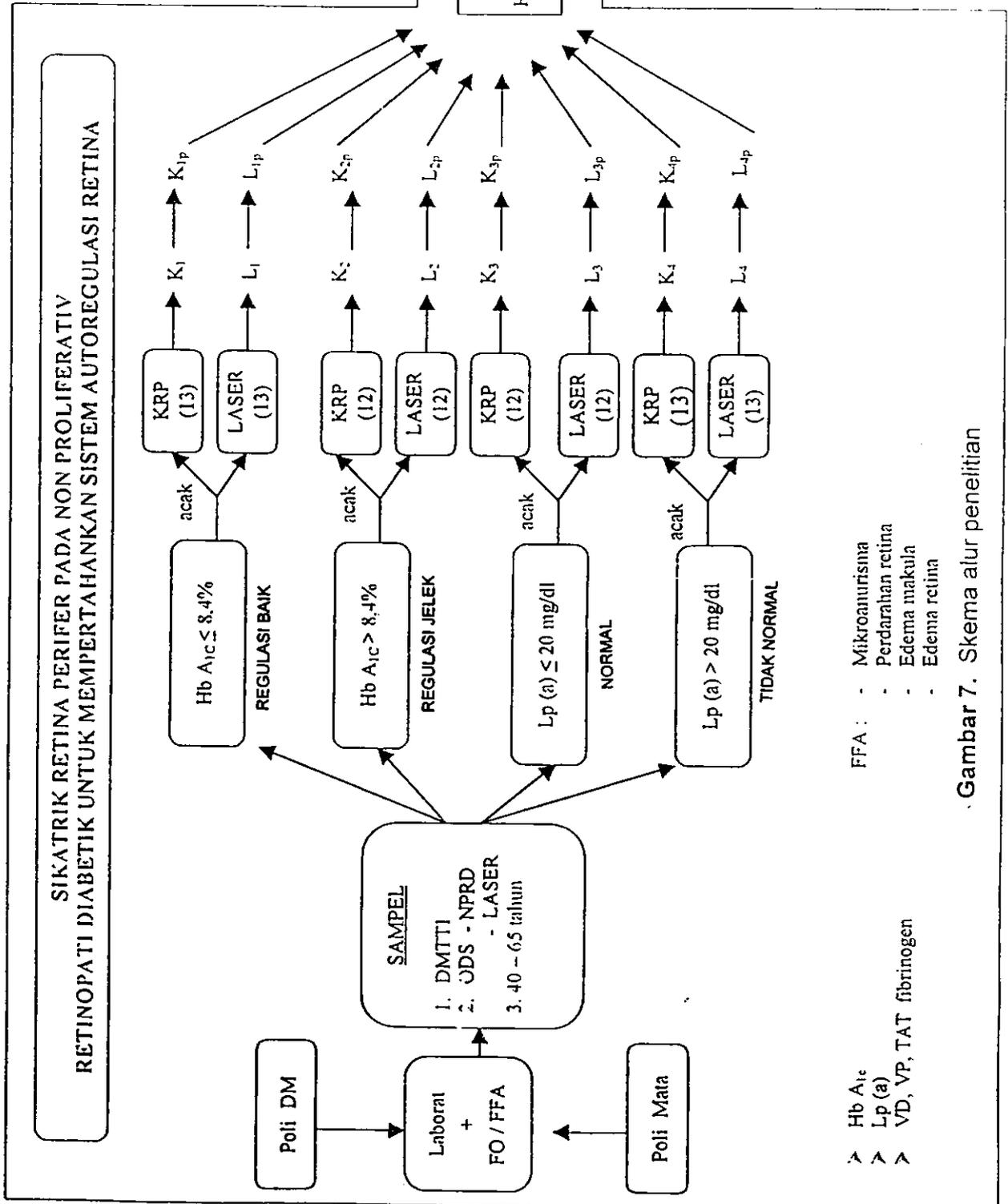
Setelah pemeriksaan diagnostik dilakukan pemilihan acak menentukan tindakan perlakuan pada mata yang terpilih kanan atau kiri, sedangkan kontrol dilakukan tindakan pengobatan standar dengan fotokoagulasi laser sesuai dengan indikasi laser pada mata yang sebelah. Sesudah perlakuan dilakukan pemeriksaan mata secara teratur dengan jadwal satu minggu, dua minggu, satu bulan, tiga bulan dan enam bulan. Sedangkan pemeriksaan FFA dan Hb A_{1c} setiap tiga bulan; Lp(a), kadar glukosa darah dan reologi darah dan tekanan darah dikerjakan setiap 3 bulan selama enam bulan.

Periode keberhasilan dibandingkan antara pada saat dilakukan KRP dan laser dengan 4 – 6 bulan sesudah KRP dan laser (Kinoshita, 1974 dan ETDRS, 1991).

4.8 Rancangan Analisis

Suatu penelitian eksperimental dengan pengukuran berulang pra dan pasca tes, dengan perlakuan KRP dipilih secara acak ("randomized permuted blocks"), dengan kontrol perlakuan Laser pada mata sebelah pada orang yang sama. Oleh karena mempunyai enam variabel

tergantung tidak saling berinteraksi dan empat variabel perancu, maka data penelitian dianalisis dengan uji T sampel bebas dan analisis regresi berganda. Sebelum dianalisis dilakukan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov. Uji hipotesis (statistik) lain untuk membandingkan pre dan pasca perlakuan dan perlakuan mata kanan dan kiri adalah uji T, chi-square dan Anova. Semua perhitungan statistik dikerjakan komputer dengan program *SPSS 7.5 for Windows 95*.



Gambar 7. Skema alur penelitian

B A B 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK

B A B 5**HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK****5.1 Hasil Penelitian****5.1.1 Karakteristik umum penderita serta**

Selama penelitian dikumpulkan 25 penderita serta yang terdiri dari 6 pria dan 19 wanita, yang berumur dari 40 tahun sampai dengan 65 tahun yang memenuhi kriteria sampel penelitian. Sebelum dilakukan penelitian semua penderita serta ditanya dan diterangkan sampai mengerti maksud dan tujuan penelitian dan tanpa paksaan penderita serta dan keluarga setuju ikut serta dalam penelitian ini. Sesudah mengerti dan setuju penderita serta dimohon tanda tangan pada *informed consent* yang dikerjakan oleh penderita serta dan suami atau penderita serta pria dan salah seorang keluarga terdekat. Penderita serta ini berasal dari 30 penderita yang memenuhi persyaratan umum dan khusus, kecuali lima penderita tidak dapat memenuhi syarat penelitian dan dikeluarkan dari penelitian disebabkan 2 kasus menderita katarak, 1 kasus menderita stroke, 1 penderita mendapat kecelakaan dan 1 penderita tidak dapat kontrol ulang. Selama penelitian tidak didapatkan kebutaan akibat kelainan retinopati diabetik, dan seorang penderita meninggal disebabkan sepsis akibat kecelakaan.

Sebelum dilakukan penelitian semua penderita diperiksa kadar c-peptida puasa dan penderita serta menunjukkan hasil kadar c-peptida di atas 0.8 ng/ml, keadaan ini dapat disimpulkan bahwa semua penderita serta termasuk dalam Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI).

Selain c-peptida puasa sebelum penelitian diperiksa kadar *growth hormon* puasa, semua penderita menunjukkan hasil < 15 IU/L menurut pemeriksaan RIA atau < 7 ng/ml menurut Chem EIA, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua penderita tidak ada yang menderita kelainan hormonal. Untuk menghindari penderita yang kekurangan oksigen akibat anemia maka diperiksa kadar hemoglobin, semua penderita serta menunjukkan hasil > 10 g/dl, sehingga dapat diambil kesimpulan semua penderita tidak ada yang anemia.

Selain pemeriksaan laboratorium semua penderita diperiksa tekanan darah dengan manometer air raksa, semua penderita serta mempunyai tekanan darah diastolik < 90 mmHg dan sistolik < 160 mmHg pada posisi tidur dan diukur pada lengan kanan. Untuk melihat tidak ada komplikasi pada retina semua penderita serta diperiksa retina dengan pupil yang dilebarkan dan funduskopi dengan alat oftalmoskop direk dan tidak ditemukan retinopati hipertensi.

5.1.2 Karakteristik mata penderita serta

Penderita serta dipilih kasus nonproliferasif retinopati diabetik pada kedua mata dan ada indikasi fotokoagulasi laser.

Retinopati diabetik dapat dipengaruhi oleh hipertensi yakni hipertensi retinopati dan kelainan ginjal, maka semua penderita serta diperiksa serum kreatinin yang hasilnya $< 2 \text{ mg/dl}$ dan $\text{BUN} < 20 \text{ mg/dl}$, jadi dapat disimpulkan bahwa semua penderita serta mempunyai fungsi ginjal yang cukup baik. Selain pemeriksaan fungsi ginjal selama kurun waktu penelitian tidak ada penderita serta yang hamil.

Perjalanan retinopati diabetik dapat dipengaruhi oleh penyakit retina yang lain. Selama penelitian tidak ditemukan glaukoma pada penderita serta dan tidak ada penderita miopia tinggi atau tidak ada sikatrik retina akibat miopia tinggi. Pada pemeriksaan retina dengan oftalmoskop tidak ditemukan kelainan pembuluh darah arteriosklerosis dan sebelum penelitian penderita serta tidak pernah mengalami operasi retina maupun fotokoagulasi laser pada retina.

Semua penderita serta dipilih yang tidak menderita kelainan kornea, kelainan lensa dan kekeruhan vitreous sehingga akan mempermudah pemeriksaan retina dengan oftalmoskop maupun "fundal fluorescein angiography". Sehingga dapat disimpulkan semua penderita serta memenuhi syarat untuk dilakukan pemeriksaan retina.

Distribusi umur dan jenis kelamin penderita serta ditunjukkan pada tabel 5.1 di bawah ini. Pada tabel 5.1 di bawah menunjukkan bahwa penderita serta wanita lebih banyak dibandingkan pria (6 penderita serta pria dan 19 penderita serta wanita). Apabila dilakukan uji statistik *Chi-*

Square terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok pria dan wanita ($p > 0,01$).

TABEL 5.1. Distribusi Umur dan Jenis Kelamin

Umur (tahun)	Pria	Wanita	Jumlah	Persentase (%)
41 – 45	0	1	1	4
46 – 50	2	6	8	32
51 – 55	2	7	9	36
56 – 60	2	2	4	16
61 – 65	0	3	3	12
Total	6	19	25	100 %

Rentang umur penderita serta antara umur termuda 44 tahun dan yang tertua 65 tahun, dengan umur rerata $52,12 \pm 4,45$ tahun. Pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok menurut penelitian **Janka (1989)** yakni kelompok I. yang mempunyai kadar $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ dan kelompok II dengan kadar $Hb A_{1c} > 8,4\%$. Untuk lebih jelas pembagian kelompok ini akan ditunjukkan dalam tabel 5.2.

Menurut tabel 5.2 penderita serta yang terbanyak di dalam golongan umur 46 – 50 tahun dan golongan umur 51 – 55 tahun. Jumlah penderita serta yang mempunyai kadar HbA_{1c} lebih kecil dari 8,4% hampir sama dengan penderita serta dengan kadar HbA_{1c} lebih besar dari 8,4%.

TABEL 5.2 Distribusi umur berdasarkan kadar HbA_{1c}

Umur (Tahun)	HbA _{1c} ≤ 8,4%	HbA _{1c} > 8,4%	Jumlah
41 – 45	0	1	1 (4%)
46 – 50	6	2	8 (32%.)
51 – 55	2	7	9 (36%)
56 – 60	3	1	4 (16%)
61 – 65	2	1	3 (12%)
Jumlah	13 (52%)	12 (48%)	25 (100%)

Lipoprotein (a) / Lp(a) merupakan salah satu petanda (marker) faktor risiko genetik pembuluh darah tubuh, terutama untuk terjadinya stroke jika kadar lipoprotein (a) > 20 mg/dl dan penyakit jantung koroner jika kadar lipoprotein (a) > 30 mg/dl.

Pada penelitian ini penderita serta dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok I yang mempunyai kadar lipoprotein(a) ≤ 20 mg/dl dan kelompok II dengan kadar lipoprotein(a) > 20 mg/dl, untuk lebih jelas pembagian ini akan ditunjukkan pada tabel 5.3.

Menurut tabel 5.3 menunjukkan jumlah penderita serta terbanyak terdapat pada kelompok umur 46 – 55 tahun, dan jumlah penderita serta yang mempunyai kadar Lp(a) ≤ 20 mg/dl hampir sama dengan penderita serta dengan kadar Lp(a) > 20 mg/dl.

TABEL 5.3 Distribusi umur berdasarkan kadar lipoprotein (a)

Umur(tahun)	Lp(a) \leq 20 mg/dl	Lp(a) $>$ 20 mg/dl	Jumlah
41 – 45	0	1	1 (4%)
46 – 50	3	5	8 (32%)
51 – 55	3	6	9 (36%)
56 – 60	4	0	4 (16%)
61 – 65	2	1	3 (12%)
Jumlah	12 (48%)	13 (52%)	25 (100%)

Menurut tabel 5.4 terdapat 25 mata dilakukan krioretinopesi parsial (KRP) yang terdiri 14 mata kanan dan 11 mata kiri, terdapat 25 mata dilakukan fotokoagulasi Argon laser yang terdiri dari 11 mata kanan dan 14 mata kiri.

TABEL 5.4 Distribusi mata di K R P dan Laser menurut kadar HbA1c

Kadar HbA1c	K R P		Laser		Jumlah Mata
	OD	OS	OD	OS	
\leq 8,4%	8	5	5	8	26
$>$ 8,4%	6	6	6	6	24
Jumlah	14	11	11	14	50

Jumlah mata yang mempunyai kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl sebanyak 26 mata yang mendapat perlakuan KRP sebanyak 13 mata sedangkan dilakukan

laser sebanyak 13 mata. Sedangkan mata dengan kadar Lp(a) > 20 mg/dl sebanyak 24 mata dengan 12 mendapat perlakuan KRP dan 12 mata dilakukan laser. Mata kanan dan mata kiri yang dilakukan KRP sebanyak 25 mata, sedangkan yang mendapat perlakuan laser sebanyak 25 mata juga.

TABEL 5.5 Distribusi mata di K R P dan Laser menurut kadar Lp(a)

Kadar Lp(a)	K R P		Laser		Jumlah
	OD	OS	OD	OS	
Lp(a) ≤ 20 mg/dl	8	5	5	8	26
Lp(a) > 20 mg/dl	6	6	6	6	24
Jumlah	14	11	11	14	50

5.1.3 Uji normalitas

Uji normalitas pada penderita serta menunjukkan bahwa semua variabel mempunyai distribusi yang normal kecuali hipoksia retina dan neovaskularisasi retina yang memang tidak ditemukan dalam penelitian ini. Uji statistik dilakukan dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* (lihat lampiran 1).

5.1.4 Uji homogenitas

Uji homogenitas pada penderita serta penelitian menunjukkan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada semua variabel penelitian,

jadi dapat disimpulkan bahwa semua variabel adalah homogen.(lihat lampiran 2).

5.2 Variabel Bebas

5.2.1 Sikatrik retina perifer

Variabel bebas pada penelitian ini adalah sikatrik retina perifer (SRP) yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial (KRP) pada retina perifer. SRP merupakan variabel bebas penelitian eksperimental murni, dengan metode “pre-post test control group design”. Pada penelitian ini kelompok KRP yang menghasilkan SRP disebut sebagai kelompok perlakuan (eksperimental), sedangkan kelompok laser disebut sebagai kelompok pengobatan baku (*gold standard*). Penderita serta yang sudah memenuhi syarat sampel penelitian dengan secara acak dipilih satu mata mendapat pelakuan yakni KRP, sedangkan mata sebelah dilakukan laser (pengobatan baku) sebagai kelompok kontrol pada penderita yang sama.

Penilaian SRP berdasar adanya sikatrik yang terbentuk, jika terbentuk sikatrik < ½ kuadran diberinilai = 1 ,jika > ½ kuadran = 2, jika tidak terbentuk sikatrik = 0. Penilaian SRP dilakukan oleh pemeriksa I dengan nilai rerata = 7,72 dan pemeriksa II = 7,82. Analisis korelasi Pearson $r = 0,5909$ dan $p = 0,002$ dengan koefisien reliabiliti $\alpha = 0,7135$ jadi kesepakatan dua pemeriksa tinggi.

TABEL 5.6 Jumlah SRP pada penderita serta

Penderita serta	Nilai SRP HbA1c		Nilai SRP Lp(a)	
	≤ 8,4%	> 8,4%	≤ 20 mg/dl	> 20mg/dl
1.Ny. Er (44)		8		8
2.Ny. Ek (47)	8			8
3.Ny.Sun (47)	8			8
4.Tn.Sur (48)	8			8
5.Tn Mat (48)		8		8
6.Ny.Sut (49)	7,25			7.25
7.Ny.Sri (51)		7.75		7.75
8.Tn Kat (51)		8		8
9.Ny Su (52)	7			7
10.Ny Si (53)		8		8
11.Ny. Us (54)		8		8
12.Ny.Rus (65)		8		8
13.Ny.Sup (47)		7	7	
14.Ny.Kis (47)	8			8
15.Ny.Hal (48)	8			8
16.Ny.Har (52)		8		8
17.Ny.Si (52)		8		8
18.Ny.Su (54)	8			8
19.Tn.Mu (54)		7,75	7,75	
20.Ny.Su (56)	7,5			7,5
21.Tn.Fa (58)		6,75	6,75	
22.Ny.Ro (58)	7,5			7,5
23.Tn.Ach (60)	7.75			7,75
24.Ny End (63)	8			8
25.Ny.Sun (65)	8			8

Dari tabel 5.6 dapat dipastikan bahwa variabel bebas SRP hampir semua mempunyai nilai sempurna yakni antara 6,75 – 8,00 rerata SRP = 7,78 dengan SD = 0,3841. jika dibuktikan secara statistik variabel bebas SRP sangat homogen. Nilai keberhasilan SRP dengan taraf signifikansi $\alpha = 0,05$ adalah $95\% \times 8 = 7,6$.

5.2.2 Fotokoagulasi laser

Fotokoagulasi laser pada retina pada kasus nonproliferatif retinopati diabetik ditujukan pada edema makula, edema retina dan mikroaneurisma

yang mengalami kebocoran. Fotokoagulasi laser merupakan kelompok kontrol. Bagian retina yang dilakukan fotokoagulasi laser terletak di bagian sentral retina dan yang terjadi adalah sikatrik retina laser (SRL). Nilai SRL diukur dengan melihat foto retina dengan kontras (FFA) dengan perincian : nilai 0 = tidak ada SRL, nilai 1 = $SRL \leq \frac{1}{2}$ kuadran retina sentral dan nilai 2 = $SRL > \frac{1}{2}$ kuadran retina sentral. Retina sentral ada 4 kuadran maka maksimal SRL = 8 dan nilai minimal = 0. Pada penelitian ini ditemukan nilai SRL terkecil adalah 6,75 dan terbesar 8,00 dengan rerata = 7,78 dengan SD = 0,3742.

5.3 Variabel Tergantung

5.3.1. Mikroaneurisma

Pada penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok yakni kelompok I penderita serta dengan $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ dan kelompok II dengan $HbA_{1c} > 8,4\%$ (Janka, 1989). Dari tabel 5.7.A. dapat diambil kesimpulan bahwa jumlah mikroneurisma sesudah KRP berkurang walaupun perbedaan ini tidak bermakna, tetapi jumlah mikroaneurisma sesudah laser malah bertambah walaupun perbedaan ini tidak bermakna. Jika dibandingkan jumlah mikroaneurisma sesudah KRP dan laser menunjukkan bahwa mikroaneurisma sesudah KRP jumlahnya lebih sedikit dibandingkan laser dan perbedaan ini tidak bermakna ($p = 0,218$). Nilai signifikansi $\alpha = 0,05$.

TABEL 5.7 A Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser**KADAR HbA_{1c} ≤ 8,4%**

Tindakan	Sebelum	Sesudah	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	20.46	19.46	0.121	NS
Laser	22.08	24.92	0.183	NS
Uji p	0,686	0.218		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel di bawah menunjukkan bahwa HbA_{1c} > 8,4% tidak ada perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser.

TABEL 5.7.B. Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser**Kadar HbA_{1c} > 8,4%**

Tindakan	Sebelum	Sesudah	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	29.67	29.00	0.347	NS
Laser	28,67	29,50	0,339	NS
Uji p	0,884	0,941		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel 5.7.C. menunjukkan tidak ada perbedaan jumlah mikroaneurisma yang bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, serta antara KRP dan laser.

TABEL 5.7.C. Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser

Lp(a) ≤ 20 mg/dl

Tindakan	Sebelum	Sesudah	Uji statistik	
			p.	NS / S
KRP	26,08	24,38	0,041	S
Laser	25,38	26,38	0,500	NS
Uji Statistik	p	0,879	0,688	
	NS/S	NS	NS	

Keterangan $\alpha = 0,05$

Pada tabel 5.7.D menunjukkan tidak ada perbedaan jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP maupun laser, tidak ada perbedaan yang bermakna sesudah KRP dan laser pada KRP jumlah mikroaneurisma lebih sedikit dibanding laser ($p = 0,527$).

TABEL 5.7.D. Jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP dan Laser

Lp(a) > 20 mg/dl

Tindakan	Sebelum	Sesudah	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	23,58	23,67	0,795	NS
Laser	25,08	27,92	0,134	NS
Uji Statistik	p	0,827	0,527	
	NS/S	NS	NS	

Keterangan : $\alpha = 0,05$

5.3.2 Perdarahan retina

Dari tabel 5.8.A. dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan jumlah perdarahan sebelum dan sesudah KRP maupun laser, tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah perdarahan sesudah KRP dan laser dimana pada KRP jumlahnya lebih kecil dibanding laser ($p < 0,43$).

TABEL 5.8.A. Perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

$HbA_{1c} \leq 8,4\%$

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	4,08	3,62	0,121	NS
Laser	5,08	5,85	0,137	NS
Uji Statistik	p. NS/S	0,712 NS	0,43 NS	

Dari tabel 58.B dapat disimpulkan bahwa jumlah perdarahan sebelum dan sesudah KRP dan laser tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, juga antara kelompok sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.8.B. Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

$HbA_{1c} > 8,4\%$

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji Statistik	
			p.	NS/S
KRP	9,67	10,58	0,413	NS
Laser	6,92	9,58	0,71	NS
Uji Statistik	p NS/S	0,547 NS	0,84 NS	

Dari tabel 5.8.C.dapat disimpulkan bahwa jumlah perdarahan tidak berbeda bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, tidak terdapat perbedaan bermakna antara sesudah KRP dan Laser dimana jumlah perdarahan pada KRP lebih sedikit dibanding laser ($p < 0,326$).

TABEL 5.8.C. Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

$Lp(a) \leq 20 \text{ mg/dl}$

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	5,31	6,00	0,492	NS
Laser	7,46	9,54	0,052	NS
Uji p	0,516	0,326		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan : $\alpha = 0,05$

Tabel 5.8.D. menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP dan laser, juga antara sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.8.D. Jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

$Lp(a) > 20\text{mg/dl}$

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	8,33	8,00	0,578	NS
Laser	4,33	5,58	0,257	NS
Uji p	0,340	0,596		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan : $\alpha = 0,05$

5.3.3 Hipoksia retina atau Eksudat lunak

Tabel 5.9.A. menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP dan laser, juga antara sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.9.A. Jumlah Hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

$HbA_{1c} \leq 8,4\%$

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	0,15	0,15	1,00	NS
Laser	0,15	0,15	1,00	NS
Uji p.	1,00	1,00		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel 5.9.B. menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna jumlah hipoksia retina antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, dan tidak ada perbedaan antara sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.9.B. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

$HbA_{1c} > 8,4\%$

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	0,50	0,58	0,339	NS
Laser	0,25	0,42	0,339	NS
Uji p.	0,573	0,775		
Statistik NS/S	NS	NS		

Dari tabel 5.9.C. hanya ditemukan kasus hipoksia retina pada pada kelompok KRP (perlakuan), dan menunjukkan hasil yang sama sebelum dan sesudah KRP.

TABEL 5.9.C. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan laser

Lp(a) \leq 20mg/dl

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	0,31	0,31	1	NS
Laser	0	0	TIDAK ADA	
Uji statistik	TIDAK ADA	TIDAK ADA		

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel 5,9.D. menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan antara sebelum dan sesudah KRP dan laser, dan tidak ada perbedaan bermakna antara KRP dan laser.

TABEL 5.9.D. Jumlah hipoksia retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

Lp(a) $>$ 20mg/dl

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	0,33	0,42	0,339	NS
Laser	0,42	0,58	0,339	NS
Uji statistik	0,822	0,752		
NS/S	NS	NS		

Keterangan : $\alpha = 0,05$

5.3.4 Neovaskularisasi retina

Selama penelitian tidak ditemukan kasus neovaskularisasi baik pada kelompok KRP maupun kelompok laser.

5.3.5 Edema makula dan edema makula yang jelas secara klinis.

(*Macular edema dan Clinically Significant macular edema*)

Pada tabel 5.10.A. menunjukkan bahwa jumlah edema makula tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, juga tidak ada perbedaan sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.10.A. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser

HbA1c \leq 8,4%

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	2,31	2,15	0,165	NS
Laser	1,31	1,31	1,00	NS
Uji Statistik	p. NS/S	0,147 NS	0,207 NS	

Keterangan : $\alpha = 0,05$

Tabel 5.10.B. menunjukkan bahwa jumlah edema makula tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, serta tidak ada perbedaan bermakna sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.10.B. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser**HbA1c > 8,4%**

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	1.50	1.17	0,305	NS
Laser	1.33	1,92	0,171	NS
Uji Statistik	p. NS/S	0,386 NS	0,380 NS	

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel 5.10.C. menunjukkan bahwa jumlah edema makula tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, serta tidak ada perbedaan bermakna antara sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.10.C. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser**Lp(a) \leq 20mg/dl**

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	1,92	1,46	0,53	NS
Laser	1,15	1,31	0,760	NS
Uji Statistik	p. NS/S	0,283 NS	0,818 NS	

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel 5.10.D. menunjukkan bahwa jumlah edema makula tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP dan laser, maupun sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.10.D. Jumlah edema makula sebelum dan sesudah KRP dan Laser

Lp(a) > 20mg/dl

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	1,92	1,92	1,000	NS
Laser	1,50	1,92	0,210	NS
Uji p.	0,598	1,000		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan $\alpha = 0,05$ **5.3.6 Edema retina atau Eksudat keras**

Tabel 5.11.A. dan tabel 5.11.B. menunjukkan bahwa jumlah edema retina tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, serta tidak ada perbedaan bermakna sesudah KRP (perlakuan) dan laser.

TABEL 5.11 A. Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan LaserHbA1c \leq 8,4%

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	2,85	2,77	0,753	NS
Laser	3,62	3,31	0,642	NS
Uji p.	0,717	0,814		
Statistik NS/S	NS	NS		

Keterangan : $\alpha = 0,05$

TABEL 5.11.B. Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

HbA1c > 8,4%

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	5,42	4,83	0,538	NS
Laser	4,50	5,67	0,067	NS
Uji Statistik	p. NS/S	0,676 NS	0,718 NS	

Keterangan $\alpha = 0,05$

Tabel 5.11.C dan Tabel 5.11. D. menunjukkan bahwa jumlah edema retina tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP maupun laser, juga tidak ada perbedaan antara sesudah KRP dan laser.

TABEL 5.11.C. Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan LaserLp(a) \leq 20mg/dl

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	4,39	3,39	0,217	NS
Laser	4,62	5,08	0,461	NS
Uji Statistik	p. NS/S	0,926 NS	0,527 NS	

Keterangan $\alpha = 0,05$

TABEL 5.11.D. Jumlah edema retina sebelum dan sesudah KRP dan Laser

Lp(a) > 20mg/dl

Tindakan	Sebelum (mean)	Sesudah (mean)	Uji statistik	
			p.	NS/S
KRP	3,75	4,17	0,269	NS
Laser	3,42	3,75	0,643	NS
Uji Statistik	p. 0,848 NS	p. 0,823 NS		

Keterangan $\alpha = 0,05$

Apabila dibandingkan parameter autoregulasi retina sentral yakni mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula dan edema retina sebelum dan sesudah KRP dan laser maka hasilnya ditunjukkan pada tabel 5.12. Tabel 5.12 menunjukkan beda jumlah mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula, edema retina sebelum dan sesudah KRP dan laser, dengan uji statistik T (*T-test Independent samples test*).

Dari tabel 5.12 dapat terlihat dengan mudah jumlah mikroaneurisma sesudah KRP turun -0,84 dan perbedaan ini bermakna ($p=0,028$). Sedangkan jumlah mikroaneurisma sesudah laser naik +1,88 dengan beda yang bermakna ($p=0,031$). Parameter sistem autoregulasi yang lain tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Analisis regresi berganda dilakukan untuk melihat pengaruh variabel penyerta terhadap sistem autoregulasi retina sentral. Sistem autoregulasi retina sentral terdiri empat parameter yakni mikroaneurisma, perdarahan

retina, edema makula dan edema retina. Terdapat dua variabel penyerta yang mempengaruhi sistem autoregulasi retina sentral yakni TAT dengan $p=0,003$ dan Sikatrik Retina Perifer.dengan $p= 0,04$.

TABEL 5.12 Perbedaan jumlah mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula, edema retina sebelum dan sesudah KRP dan laser.

Parameter Auto Regulasi Retina	Rerata	Simpang baku	Uji statistik	
			p.	NS
Beda mikro- KRP	- 0,84	2,21	0,028	S
aneurisma laser	+ 1,88	5,59	0,031	S
Beda perda - KRP	+ 0,20	2,89	0,109	NS
rahan retina laser	+ 1,68	3,50	0,109	NS
Beda Edema KRP	- 0,24	0,78	0,122	NS
Makula laser	+ 0,28	1,46	0,124	NS
Beda edema KRP	- 0,32	2,25	0,264	NS
Retina laser	+ 0,40	2,25	0,264	NS

Keterangan : $\alpha = 0,05$ - = jumlah sesudah KRP & laser berkurang
+ = jumlah sesudah KRP & laser bertambah

5.4 Variabel Perancu

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah HbA_{1c}, Lp(a), dan reologi darah. Reologi darah yang diperiksa adalah viskositas plasma, viskositas darah, tes agregasi trombosit dan kadar fibrinogen plasma.

5.4.1 Viskositas plasma

Viskositas plasma dari 25 penderita serta mempunyai angka rerata = 1,78 centipoise(cp) dengan SD = 0,12 sedangkan nilai terkecil = 1,57 centipoise dan nilai terbesar = 1,99 centipoise. Angka normal viskositas plasma adalah 1,4 – 1,8 centipoise jadi sebagian besar penderita serta mempunyai viskositas plasma yang mendekati normal.

5.4.2 Viskositas darah

Viskositas darah 25 penderita serta mempunyai angka rerata = 4,86 cp dengan SD = 0,84 sedangkan angka terkecil = 2,90 cp dan angka terbesar = 6,80 cp. Nilai normal viskositas darah adalah 3,5 – 5,1 cp jadi sebagian besar penderita serta mempunyai kadar viskositas darah yang mendekati normal. Satuan viskositas darah adalah poise atau *dyne second/cm* yang berasal dari *Shear stress* dibagi *shear rate*.

5.4.3 Tes Agregasi Trombosit

Tes agregasi trombosit (TAT) dilakukan terhadap epinefrin (E) $1,5 \times 10^{-7}$, ADP (A) $0,5 \mu\text{M}$ dan kolagen (K) $4 \mu\text{g/ml}$. Dengan penilaian tendesi tidak ada/hipo, normo, hiper agregasi. Nilai = 1 untuk positif 1 berarti 1 TAT ada agregasi (E, A, K), nilai = 2 untuk positif 2 berarti ada 2 TAT ada agregasi (EA, EK, AK) dan nilai = 3 untuk positif 3 berarti 3 TAT ada agregasi (EAK) (Tjokroprawiro, 1998). Nilai rerata TAT = 1,72 dengan SD 0,98, sedangkan nilai terendah 1 dan tertinggi 3. Penderita normal tidak ada agregasi, semua penderita serta mengalami agregasi trombosit.

5.4.4 Fibrinogen plasma

Kadar fibrinogen plasma normal adalah antara 150 – 450 mg/dl. Rerata fibrinogen plasma penderita serta adalah 452,04 mg/dl dengan SD = 146,94. Kadar fibrinogen plasma paling rendah = 224 mg/dl dan kadar tertinggi = 773 mg/dl, sebagian besar penderita serta hampir normal.

5.5 Pemeriksaan Klinis Mata

Pemeriksaan klinis mata yang dilakukan adalah pemeriksaan penglihatan. Pemeriksaan penglihatan terdiri dari tajam penglihatan (visus), lapangan pandang (kampimeter) dan daya membedakan warna (buta warna).

5.5.1 Tajam penglihatan

Tajam penglihatan (visus) diperiksa sebelum dan sesudah KRP dan fotokoagulasi laser. Nilai rerata tajam penglihatan sebelum KRP = $0,90 \pm 0,16$ dengan nilai terendah = 0,40 nilai tertinggi = 1,00. Sesudah KRP rerata tajam penglihatan = $0,91 \pm 0,13$ dengan nilai terendah = 0,50 dan nilai tertinggi = 1,00. Setelah dilakukan uji statistik tidak ada perbedaan bermakna antara tajam penglihatan sebelum dan sesudah KRP ($p = 0,574$). Nilai rerata tajam penglihatan sebelum laser = $0,89 \pm 0,16$ dengan nilai terendah = 0,50 dan nilai tertinggi = 1,00. Sesudah laser rerata tajam penglihatan = $0,87 \pm 0,21$ dengan nilai terendah = 0,10 dan tertinggi = 1,00. Tajam penglihatan sebelum dan sesudah laser tidak ada perbedaan yang bermakna ($p = 0,41$). Jika dibandingkan tajam penglihatan sesudah

KRP dan fotokoagulasi laser tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,266$)

5.5.2 Lapang pandang

Lapang pandang sebelum dan sesudah laser tidak ada perbedaan dengan nilai rerata = 472,20. Lapang pandang sebelum KRP nilai rerata = $472,60 \pm 10,62$ sedangkan sesudah KRP nilai rerata = $472,60 \pm 10,72$. Rerata lapang pandang sebelum dan sesudah KRP tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 1,00$).

Jika dibandingkan lapang pandang sesudah KRP dan sesudah fotokoagulasi laser tidak ada perbedaan yang bermakna ($p = 0,753$).

5.5.3 Daya membedakan warna (Buta Warna)

Selama penelitian tidak ditemukan penderita serta yang mengalami buta warna sebelum dan sesudah KRP maupun fotokoagulasi laser.

5.5.4 Keluhan sakit dan takut saat KRP dan Laser

Secara anamnesa dibuat suatu matriks dan tabulasi untuk rasa sakit dan rasa takut dengan gradasi tidak sakit (tidak takut) = 0 , rasa sakit (rasa takut) = 1 dan sakit sekali (takut sekali) = 2 . Dihitung secara statistik didapatkan nilai rerata rasa sakit + takut saat KRP = $1,64 \pm 0,49$ sedangkan saat fotokoagulasi laser = $1,96 \pm 0,54$. Rasa sakit + takut saat laser lebih besar dibandingkan saat KRP ($p = 0,008$).

Apabila dihitung hilangnya keluhan mata merah dan kemosis konjungtiva sesudah KRP dalam hitungan minggu ditemukan rerata = 1,68

$\pm 0,69$ minggu. Keluhan kabur dan silau sesudah fotokoagulasi laser = $2,44 \pm 0,96$ minggu. Hilangnya keluhan sesudah laser lebih lama dibandingkan sesudah KRP dan ini adalah perbedaan yang bermakna ($p=0,003$).

Pada krioretinopeksi tidak ada keluhan kabur dan silau sebab tidak ditetesi obat midriatikum dan daerah yang dirusak adalah retina perifer. Pada fotokoagulasi laser penderita ditetesi obat midriatikum dan daerah yang dirusak adalah retina sentral.

B A B 6
P E M B A H A S A N

B A B 6

P E M B A H A S A N

Kebutaan akibat komplikasi retinopati diabetik merupakan penyebab kebutaan yang paling sering dijumpai pada penderita dengan usia yang masih produktif. Pada saat ini belum ada teknik pengobatan retinopati diabetik yang dapat menyembuhkan dan menghilangkan kelainan retina akibat Diabetes Mellitus ini dengan sempurna. Sedangkan pengobatan fotokoagulasi laser hanya bersifat menghambat proses retinopati diabetik dan mempertahankan penglihatan penderita untuk mencegah kebutaan akibat retinopati diabetik. Telah diciptakan beberapa teknik fotokoagulasi laser yang ditujukan untuk edema makula yang dapat memperbaiki penglihatan walaupun belum sempurna. Di Indonesia pengobatan laser untuk mata telah sejak tahun 1980, saat itu hanya dapat dikerjakan di Jakarta dan Surabaya saja. Dengan membaiknya keadaan perekonomian di Indonesia maka laser dapat dikerjakan di kota lain yakni Medan, Bandung, Semarang, Jogjakarta, Malang dan Ujung Pandang. Meskipun demikian kebutaan akibat retinopati diabetik tetap tinggi dan semakin bertambah banyak, keadaan ini disebabkan oleh belum memadainya alat laser yang harga dan pemeliharaannya sangat mahal, serta belum cukup tenaga ahli dokter spesialis mata yang dapat pendidikan melakukan fotokoagulasi laser.

Maka peneliti ingin mendapatkan suatu teknologi tepat guna dan mudah cara melakukannya serta murah harga dan pemeliharanya yaitu dengan teknik yang sudah dikenal lama oleh para dokter spesialis mata yakni krioretinoterapi atau lebih dikenal dengan nama krioretinopeksi. Sudah diketahui sejak tahun 1960 bahwa krioretinopeksi ini sudah dikenal sebagai salah satu pengobatan ablasio retina, bahkan alat ini masih dipakai sebagai tehnik utama pada operasi ablasio retina jadi tentu masih banyak alat krioterapi di pusat pendidikan dokter dan rumah sakit yang mempunyai dokter spesialis mata. Dampak yang ditimbulkan krioretinopeksi adalah terbentuk jaringan ikat pada retina yakni sikatrik retina yang berfungsi untuk menutup robekan retina pada operasi ablasio retina. Peneliti ingin menggunakan sikatrik retina ini untuk pengobatan retinopati diabetik dengan menggunakan paradigma ilmu fisiologi dengan memandang dari sudut sistem autoregulasi pembuluh darah retina. Pembuluh darah retina adalah pembuluh darah arteriol dan kapiler dan aliran darah yang masuk ke mata berasal dari satu pembuluh darah arteri oftalmikus yang merupakan cabang dari arteri carotis. Sedangkan aliran darah yang ke luar dari mata hanya melalui satu pembuluh darah yakni vena oftalmikus. Kedua pembuluh darah ini yakni ateri oftalmikus dan vena oftalmikus masuk dan keluar dari bola mata melalui satu pintu yakni pada nerves optikus. Jadi dapat disimpulkan bahwa sistem aliran darah dalam bola mata merupakan sistem yang khusus. Apabila

dipertimbangkan dengan bentuk bola mata yang bulat dan tertutup, serta terdapatnya perbedaan anatomi pembuluh darah kapiler retina dengan kapiler di organ yang lain dan terdapatnya sistem autoregulasi retina serta didapatkannya *blood – ocular barrier* maka dapat disimpulkan bahwa sistem aliran darah retina merupakan suatu sistem khusus.

Fungsi utama bola mata adalah untuk penglihatan, untuk melihat dengan baik berdasar bentuk anatomi bola mata dan fisiologi cahaya yang masuk ke dalam bolamata diperlukan keadaan retina sentral yang baik. Maka peneliti ingin mempertahankan fungsi retina sentral pada penderita retinopati diabetik tetap berfungsi baik, dengan mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral tetap normal dan baik. Salah satu alternatif adalah mengurangi aliran darah ke retina perifer dengan mematikan sel retina perifer untuk menambah aliran darah retina ke retina sentral. Sel retina perifer dimatikan dengan cara krioretinopeksi perifer (KRP) yang menghasilkan sikatrik retina perifer (SRP).

Sistem autoregulasi retina adalah suatu sistem mekanisme kontrol pembuluh darah retina. Sistem ini dipengaruhi oleh kontrol intrinsik dan integritas otot polos, sel perisit, endotel pembuluh darah retina dan *blood retinal barrier* interna. Apabila sistem autoregulasi retina masih baik maka fungsi retina tetap bertahan baik walaupun ada pengaruh dari luar yang mengganggu pembuluh darah retina. Menurut Kohner (1994) pada penderita Diabetes Mellitus yang mempunyai sistem autoregulasi yang

baik tidak terbentuk mikroaneurisma, tidak terjadi perdarahan retina, tidak timbul edema makula dan retina. Berdasarkan pernyataan di atas peneliti ingin membuktikan bahwa dengan melakukan KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer akan dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

Selama kurun waktu bulan April 1997 sampai dengan bulan Maret 1999 telah dapat dilakukan penelitian sebanyak 30 penderita serta yang memenuhi syarat penelitian. Penderita serta dipilih yang mengidap nonproliferatif retinopati diabetik pada kedua matanya dan ada indikasi fotokoagulasi laser. Mata penderita serta dipilih secara acak satu mata mendapat pengobatan baku yakni fotokoagulasi laser sebagai kontrol sedangkan mata sebelah dipilih untuk perlakuan yakni krioretinopeksi parsial yang menghasilkan sikatrik retina perifer. Maka perubahan di luar mata yang mempengaruhi kelainan retina di dalam mata baik yang mendapat perlakuan dan mata sebelah sebagai kontrol adalah sama. Selama penelitian hanya ditemukan 25 penderita serta yang memenuhi syarat penelitian, sedangkan 5 penderita serta dikeluarkan dari sampel penelitian disebabkan oleh katarak sebanyak 2 orang karena katarak menghalangi pemeriksaan fundus okuli sehingga menyukarkan penilaian variabel. Seorang penderita serta mengalami stroke sehingga menyukarkan pemeriksaan *fundal fluorescein angiography*. Seorang penderita serta yang lain mengalami kecelakaan dan meninggal dunia

disebabkan sepsis, dan seorang lagi data catatan medik tidak lengkap disebabkan penderita tidak datang untuk kontrol ulang. Selama penelitian tidak ditemukan kebutaan akibat retinopati diabetik dan tidak ditemukan penderita nonproliferatif retinopati diabetik menjadi keadaan yang lebih parah yaitu proliferatif retinopati diabetik.

6.1 Uji Normalitas

Untuk menentukan uji statistik parametrik atau nonparametrik dilakukan uji normalitas (*Kolmogorov – Smirnov*) yang hasilnya menunjukkan bahwa semua data penelitian variabelnya mempunyai distribusi normal, kecuali hipoksia retina dan neovaskularisasi retina. Kedua variabel ini kebutulan bukan termasuk dalam klasifikasi nonproliferatif retinopati diabetik, jadi dapat diambil kesimpulan bahwa semua variabel penelitian mempunyai distribusi yang normal.

6.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan antara kelompok yang dibandingkan dengan menggunakan anova, dan semua variabel tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Variabel yang dilakukan uji homogenitas adalah sikatrik retina perifer, mikroaneurisma KRP dan laser, perdarahan retina KRP dan laser, edema makula KRP dan laser, edema retina KRP dan laser. Selain

itu juga dibandingkan antara sebelum dan sesudah KRP dan laser, dan semua hasilnya tidak ada perbedaan yang bermakna dengan batas kemaknaan yang dipersyaratkan adalah 0,05. Jadi dapat disimpulkan bahwa semua variabel adalah homogen.

6.3 Jenis kelamin

Penderita serta pada penelitian ini terdiri dari 6 orang pria dan 19 orang adalah wanita, yang mempunyai perbedaan bermakna ($p=0,003$) jadi penderita wanita lebih banyak dibanding pria. Keadaan ini bellawanan dengan kasus retinopati diabetik di Amerika Serikat (ETDRS. 1991) maupun data yang diungkapkan oleh penelitian *diabetic control and complication treatment* (DCCT, 1988) dimana penderita pria lebih banyak dibanding wanita. Tetapi bila hasil ini dibandingkan dengan kasus komplikasi diabetes yang lain misalnya penderita kaki diabetes yang mengalami rawat inap di RSUD Dr Soetomo selama kurun waktu 5 tahun (1991–1995) penderita wanita (53,5%) lebih banyak dibanding penderita pria (Sutjahjo Ari, 1998). Menurut penelitian Rusdi et al.(1989) di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta yang mencatat jumlah penderita kaki diabetes wanita 3 kali lebih banyak dibanding dengan penderita pria. Sedangkan data statistik kependudukan di Jawa timur menunjukkan angka jumlah penduduk wanita (55%) lebih banyak dibanding pria. Jadi

dapat diambil kesimpulan sementara bahwa penderita retinopati diabetik di Jawa Timur lebih banyak wanita dari pada pria.

6.4 Umur

Pada penelitian ditemukan umur termuda adalah 44 tahun dan umur tertua adalah 65 tahun dengan umur rerata $52,92 \pm 5,87$ tahun. Penderita serta yang terbanyak pada rentang umur 51 – 55 tahun yakni sebesar 36%, keadaan ini sesuai dengan penelitian di Amerika Serikat yakni 57% penderita retinopati diabetik berumur ≥ 50 tahun (EDTRS, 1991). Semakin bertambah usia frekwensi makin berkurang ini berarti retinopati diabetik sering terjadi pada usia produktif. Berbeda dengan kebutaan akibat katarak dengan semakin bertambah usia makin bertambah kasusnya. Jika dibandingkan dengan umur penderita komplikasi lain dari Diabetes Mellitus, misalnya kaki diabetes di RSUD Dr.Soetomo dimana semakin bertambah tua makin meningkat jumlahnya (Hendro Martono, 1999). Jadi dapat disimpulkan bahwa penderita retinopati diabetik sangat mengganggu produktivitas kerja dan dapat mengakibatkan seorang yang masih dalam usia produktif tidak dapat bekerja lagi.

6.5 Keadaan Mata Sebelum KRP dan Laser

Pada penelitian dipilih mata yang sesuai dan tepat untuk penelitian. Perlakuan pada penelitian ini adalah krioretinopeksi parsial (KRP) dan

sebagai kelompok kontrol adalah fotokoagulasi laser pada mata sebelah pada penderita serta yang sama. Untuk memenuhi persyaratan eksperimental murni dibuat alokasi acak sebelum dilakukan KRP dan mata sebelahnya dipakai sebagai kontrol yakni fotokoagulasi laser. Fotokoagulasi laser merupakan pengobatan baku (*gold standard*) pada retinopati diabetik, sedangkan KRP sebagai pengobatan eksperimental.

Penderita serta dipilih yang mempunyai kornea, lensa dan vitreous jernih sehingga tidak menghalangi pemeriksaan dengan demikian akan menghasilkan nilai dan harga variabel yang baik dan jelas. Selain persyaratan di atas dipilih penderita serta dengan kedua mata mempunyai kondisi retina yang sama yakni menderita nonproliferatif retinopati diabetik.

Penelitian ini dilakukan pada 50 mata yang berasal dari 25 penderita serta, sepasang matanya digunakan untuk penelitian, mata yang satu diambil secara acak untuk perlakuan KRP sedangkan mata sebelahnya dilakukan fotokoagulasi laser pada penderita yang sama. Secara acak didapatkan 14 mata kanan dan 11 mata kiri mendapat perlakuan KRP, jadi jumlah mata yang mendapat perlakuan KRP sebanyak 25 biji mata. Sedangkan 11 mata kanan dan 14 mata kiri bertindak sebagai kontrol jadi ada 25 biji mata yang mendapat fotokoagulasi laser (kontrol).

6.6 Sikatrik Retina Perifer

Variabel bebas penelitian ini adalah sikatrik retina perifer (SRP) yang dihasilkan oleh perlakuan krioretinopeksi (KRP). Krioretinopeksi merupakan salah satu alat kedokteran yang sering dipakai untuk operasi ablasio retina dan robekan retina. Secara teknis untuk melakukan KRP dijalankan melalui conjunctiva (*trans conjunctival*) dan langsung melalui sklera (*trans scleral*) dengan mengiris conjungtiva 4mm dari limbus sehingga terbentuk *conjunctival flap*. Krioretinopeksi pada penelitian ini adalah krioretinopeksai parsial melalui sklera yang hanya dikerjakan di daerah perifer retina yakni dari ekuator retina ke arah depan sampai ora serata kurang lebih 5 mm sampai 14 mm dari limbus. Keuntungan melakukan KRP melalui conjungtiva adalah operasinya cepat dan mudah tetapi akan mengakibatkan pembengkakan conjungtiva. Conjungtiva yang bengkak ini akan memberikan rasa sakit, pedih dan rasa sensasi benda asing pada mata. Untuk menghindari keluhan sakit dan pedih ini dilakukan KRP dengan membuka conjungtiva 4 mm dari limbus dan jaringan tenon serta langsung melakukannya di sklera. Krioretinopeksi parsial yang langsung ke sklera ini sedikit sekali menimbulkan rasa sakit dan tidak mengakibatkan pedih maupun sensasi benda asing pada mata. Keadaan ini disebabkan jaringan sklera, khoroid dan retina tidak mengandung saraf untuk rasa nyeri, jadi untuk melakukan KRP melalui sklera cukup dengan pembiusan lokal. Kerugian KRP melalui sklera adalah harus melakukan

irisan pada konjungtiva dan memisahkan sklera dari jaringan tenon pada 4 kuadran retina. Konjungtiva merupakan jaringan mata yang kaya pembuluh darah dan sangat mudah untuk tumbuh dan menyatu kembali maka tidak dibutuhkan jahitan konjungtiva. Jadi teknik KRP ini sangat mudah dan murah serta tidak dibutuhkan alat yang mahal dan sangat sederhana yang dapat dilakukan oleh setiap dokter spesialis mata.

Krioretinopeksi parsial menghasilkan sikatrik retina perifer, yang harus diperiksa dengan dua macam alat yakni oftalmoskop indirek dan alat tiga cermin dari Goldmann. Untuk menghindari kesalahan subjektif masing masing dikerjakan sebanyak dua kali oleh seorang spesialis mata yang berbeda. Untuk menghitung derajat perbedaan estimasi kedua pemeriksa dilakukan uji statistik, mengingat datanya berskala interval maka dilakukan analisis korelasi Pearson dengan $r = 0,5909$ dan $p = 0,002$ dan koefisien *reliability alpha* 0,7135 ini berarti kedua pemeriksa mempunyai kesepakatan yang tinggi. Nilai SRP tertinggi ke 4 kuadran jika terjadi sempurna adalah 8, nilai keberhasilan SRP disesuaikan dengan derajat signikansi $\alpha = 0,05$ yakni $95\% \times 8 = 7,6$. Menurut uji T rerata SRP adalah 7,78 dengan simpang baku 0,3841 sedangkan pemeriksa I mempunyai nilai rerata = 7,72 dan pemeriksa ke II = 7,82. SRP yang terbentuk akibat KRP lebih besar dari 7,6 (derajat keberhasilan SRP) jadi dapat disimpulkan bahwa SRP yang terbentuk cukup sempurna.

6.7 Konsep Sikatrik Retina Perifer Mempertahankan Sistem Autoregulasi Retina Sentral

Untuk memudahkan pembahasan maka pada tahap pertama dibahas dan dibuktikan bahwa konsep sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh KRP dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

6.7.1 Variabel bebas

Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh KRP dengan nilai derajat keberhasilan = 7,6 pada penelitian ini mempunyai nilai rerata = 7,78 dengan simpang baku = 0,3841. Jadi variabel bebas sikatrik retina perifer mempunyai nilai hampir sempurna.

6.7.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung penelitian adalah sistem autoregulasi retina sentral yang dinilai dari perubahan jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP, perubahan jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP, perubahan jumlah edema makula dan edema retina sebelum dan sesudah KRP.

6.7.2.1 Mikroaneurisma

Mikroaneurisma merupakan salah satu gejala klinis pada retinopati diabetik yang patognomomis, walaupun jarang gejala ini dapat ditemukan

pada kelainan retina akibat oklusi vena retina. Misalnya pada penyakit retina akibat kelainan darah dan hipertensi; semua kelainan ini sudah disingkirkan pada saat pemilihan penderita serta sehingga semua kasus penelitian tidak ada yang menderita kelainan darah dan tekanan darah yang tinggi (hipertensi).

Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikroangiopati Diabetes Mellitus yang dalam perjalanan klinis sangat dipengaruhi oleh kadar glukosa darah (Janka, 1989). Penelitian ini mikroaneurisma dibagi menjadi dua kelompok sesuai dengan pembagian penelitian Janka (1989) yakni kelompok I dengan $HbA_{1c} \leq 8,4 \%$ dan kelompok II dengan $HbA_{1c} > 8,4 \%$.

Penderita serta dengan kadar $HbA_{1c} \leq 8,4 \%$

Sikatrik retina perifer yang terbentuk akibat KRP apa betul dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral. Pertanyaan ini akan dijawab dan dibuktikan dengan uji statistik bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP.

Pada tabel 5.7.A. dapat dilihat bahwa jumlah mikroaneurisma pada sesudah KRP lebih sedikit dibanding sebelum KRP walaupun perbedaan ini tidak bermakna. Pada uji statistik mikroaneurisma di atas terbukti bahwa pada tindakan sebelum dan sesudah KRP tidak ada perbedaan yang bermakna, maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis kerja nomer 1

dapat diterima. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada penderita nonprolifertif retinopati diabetik dengan $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ dapat mencegah bertambahnya jumlah mikroaneurisma retina.

Penderita serta dengan kadar $HbA_{1c} > 8,4 \%$

Pada tabel 5.7.B. menunjukkan antara sebelum dan sesudah KRP jumlah mikroaneurisma tidak ada perbedaan yang bermakna. Keadaan ini membuktikan bahwa hipotesis kerja nomer 1 dapat diterima. Sikatrik retina perifer akibat KRP pada penderita nonprolifertif retinopati diabetik dengan kadar $HbA_{1c} > 8,4\%$ dapat mencegah bertambahnya jumlah mikroaneurisma retina.

Dari dua pernyataan di atas bahwa sikatrik retina perifer akibat KRP pada penderita nonprolifertif retinopati diabetik dengan kadar $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ dan $> 8,4\%$ dapat mencegah bertambahnya mikroaneurisma retina.

Salah satu penyebab terjadinya retinopati diabetik adalah kelainan pada pembuluh darah retina. Untuk membedakan keadaan pembuluh darah retina diukur petanda genetik pembuluh darah retina yaitu lipoprotein a { Lp(a)} dan dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok I yang normal dengan kadar $Lp(a) \leq 20$ mg/dl dan kelompok II yang tidak normal dengan kadar $Lp(a) > 20$ mg/dl (> 20 mg/dl mudah serangan stroke dan > 30 mg/dl mudah terserang penyakit jantung koroner).

Penderita serta dengan kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl

Dari tabel 5.7.C.dapat dibuktikan bahwa jumlah mikroaneurisma sesudah KRP lebih kecil dari pada sebelum KRP dan berbeda secara bermakna ($p = 0,041$). Krioretinopeksi parsial dapat mempertahankan dan bahkan dapat mengurangi jumlah mikroaneurisma jadi hipotesis kerja nomer 1 dapat diterima. Sikatrik retina perifer akibat KRP pada penderita nonproliferatif retinopati diabetik dengan kadar Lp(a) \leq 20 mg/dl dapat mencegah bertambahnya jumlah mikroaneurisma retina.

Pada kelompok penderita serta dengan kadar lipoprotein yang normal (Lp(a) \leq 20mg/dl) KRP dapat mengurangi jumlah mikroaneurisma retina, keadaan hilangnya mikroaneurisma retina sesudah pengobatan DM merupakan hal yang sangat jarang, keadaan ini pernah dilaporkan oleh Freeman (1993).

Penderita serta dengan kadar Lp(a) $>$ 20mg/dl

Tabel 5.7.D. menunjukkan bahwa jumlah mikroaneurisma sebelum dan sesudah KRP tidak ada perbedaan yang bermakna. Dengan demikian hipotesis kerja nomer 1 dapat diterima yakni sikatrik retina perifer akibat KRP pada nonproliferati retinopati diabetik dengan kadar Lp(a) $>$ 20mg/dl dapat mencegah bertambahnya jumlah mikroaneurisma retina.

Dari 4 uji statistik di atas dapat diambil kesimpulan bahwa **sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada penderita**

Penderita Serta dengan kadar Lp(a) > 20mg/dl

Tabel 5.8.D. menunjukkan bahwa jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP tidak ada perbedaan bermakna. Jadi hipotesis kerja nomer 2 dapat diterima, sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP pada penderita

Penderita Serta dengan kadar Lp(a) ≤ 20mg/dl

Perdarahan retina dipengaruhi dinding pembuluh darah, salah satu petanda genetik pembuluh darah retina adalah Lp(a) dimana harga normalnya ≤ 20mg/dl. Tabel 5.8.C menunjukkan bahwa jumlah perdarahan retina sebelum dan sesudah KRP tidak ada perbedaan yang bermakna, maka hipotesis kerja nomer 2 dapat diterima. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP pada penderita nonproliferasif retinopati diabetik dapat mencegah bertambahnya perdarahan retina.

Penderita Serta dengan kadar HbA_{1c} > 8,4%

Tabel 5.8.B menunjukkan bahwa jumlah perdarahan retina tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP. Berdasarkan uji statistik di atas dapat diterima hipotesis kerja nomer 2. Sikatrik retina perifer hasil KRP pada penderita nonproliferasif retinopati diabetik dengan kadar HbA_{1c} > 8,4% dapat mencegah bertambahnya perdarahan retina.

Penderita Serta dengan kadar HbA_{1c} ≤ 8,4%

krioretinopoksi parsial pada nonproliferasif retinopati diabetik dengan kadar

Perdarahan retina merupakan salah satu tanda klinis yang penting pada retinopati diabetik, sebagai manifestasi salah satu prinsip kelainan pada retinopati diabetik yakni oklusi kapiler retina. Pada kelompok dengan kadar $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP (tabel 5.8.A). Menurut uji statistik tersebut di atas hipotesis kerja nomer 2 dapat diterima. Sikatrik retina perifer yang diakibatkan

Penderita serta dengan kadar $HbA_{1c} \leq 8,4\%$

6.7.2.2 Perdarahan retina

jumlah mikroaneurisma retina. Uji statistik telah menerima hipotesis kerja nomer 1, selain itu ditunjukkan pada tabel 5.7.A dan 5.7.D jumlah mikroaneurisma sesudah KRP lebih sedikit walaupun tidak bermakna dari pada sebelum KRP. Mikroaneurisma yang berkurang dilaporkan pertama kali oleh Freeman (1993) yang diduga semakin normalnya kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Mellitus yang tidak dilakukan fotokoagulasi laser pada retina. Pada penelitian yang jumlah mikroaneurisma berkurang secara bermakna adalah di dalam kelompok sesudah KRP dengan kadar $Lp(a)$ yang normal ($Lp(a) \leq 20\text{mg/dl}$) Peristiwa ini diduga akibat bertambah baiknya sistem autoregulasi retina sentral pada penderita NPRD dengan pembuluh darah retina secara genetik baik.

nonproliferatif retinopati diabetik dapat mencegah bertambahnya

nonproliferatif retinopati diabetik dengan kadar Lp(a) > 20mg/dl dapat mencegah bertambahnya perdarahan retina.

Dari 4 uji statistik di atas menghasilkan suatu kesimpulan bahwa hipotesis kerja nomer 2 dapat diterima yakni **sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP pada penderita nonproliferatif retinopati diabetik dapat mencegah bertambahnya perdarahan retina.**



6.7.2.3 Hipoksia retina atau eksudat lunak

Hipoksia retina pada pemeriksaan dengan oftalmoskop tampak bercak putih kekuningan yang disebut eksudat lunak (*cotton wool spot*), sedangkan pada *fundal fluorescein angiography* sebagai daerah non perfusi. Hipoksia retina atau disebut iskemia retina merupakan tanda awal dari proliferasi retinopati diabetik, bahkan pada klasifikasi terbaru dimasukkan dalam nama pre proliferasi retinopati diabetik. Pada penelitian ini jumlah hipoksia retina sangat sedikit yakni kurang dari nilai 1. Pada tabel 5.9.A dan 5.9.B. kelompok penderita serta dengan kadar HbA1c lebih besar dan lebih kecil dari 8,4% tidak ada perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah KRP. Sedangkan tabel 5.9.C dan 5.9.D. yakni kelompok penderita serta dengan kadar Lp(a) lebih besar dan lebih kecil 20mg/dl hanya didapatkan kasus yang mendapat KRP dan hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP. Jika melihat uji statistik di atas dapat disimpulkan bahwa hipotesis

kerja nomer 3 dapat diterima. Sikatrik retina perifer yang dihasikan KRP pada penderita nonproliferatif retinopati diabetik dapat mencegah bertambahnya hipoksia retina.

6.7.2.4 Neovaskularisasi retina

Neovaskularisasi retina bisa berasal dari retina disebut *NVE (new vessel elsewhere)* dan diskus optikus disebut *NVD (new vessel of the disc)*. Neovaskularisasi retina merupakan gejala utama penderita proliferasif retinopati diabetik yang selalu didahului oleh daerah hipoksia yang luas (Fallon, 1986). Pada pengamatan selama penelitian tidak didapatkan penderita serta yang mengalami terbentuknya neovaskularisasi retina.

Penelitian tidak dapat membuktikan secara statistik karena tidak terbentuknya neovaskularisasi selama penelitian. Sikatrik retina perifer dapat mencegah bertambahnya hipoksia retina, sedangkan terbentuknya neovaskularisasi dibutuhkan hipoksia retina yang luas maka sikatrik retina perifer akibat KRP diharapkan dapat mencegah terjadinya neovaskularisasi retina.

6.7.2.5 Edema makula

Edema makula adalah edema makula yang tampak pada *fundal fluorescein angiography* dan edema makula yang terlihat jelas secara

klinis dengan oftalmoskop. Pada kelompok penderita serta dengan $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ (tabel 5.10.A) dan $HbA_{1c} > 8,4\%$ (tabel 5.10.B.) menunjukkan bahwa jumlah edema sebelum dan sesudah KRP tidak ada perbedaan bermakna. Pada kelompok penderita serta dengan kadar Lp(a) lebih kecil (tabel 5.10.C) dan lebih besar (tabel 5.10.D) dari 20mg/dl menunjukkan bahwa jumlah edema makula tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP. Dari uji 4 statistik di atas menyimpulkan bahwa hipotesis kerja nomer 4 dapat diterima. **Sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP pada penderita nonproliferatif retinopati diabetik dapat mencegah bertambahnya edema makula.**

6.7.2.6 Edema retina

Edema retina merupakan salah satu manifestasi klinik dari kebocoran pembuluh darah retina. Edema retina dapat dilihat dengan pemeriksaan oftalmoskop berupa eksudat keras dan dengan FFA berupa bercak hiperfluoresen.

Pada kelompok penderita serta dengan kadar $HbA_{1c} \leq 8,4\%$ (Tabel 5.11.A) dan $HbA_{1c} > 8,4\%$ (Tabel 5.11.B) menunjukkan bahwa sebelum dan sesudah KRP jumlah edema retina tidak berbeda secara bermakna. Uji statistik pada kelompok penderita serta dengan kadar Lp(a) $\leq 20\text{mg/dl}$ (Tabel 5.11.C) dan Lp(a) $> 20\text{mg/dl}$ (Tabel 5.11.D) jumlah edema retina tidak ada perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah KRP.

Empat uji statistik di atas menyatakan bahwa hipotesis kerja nomer 5 dapat diterima. **Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh KRP pada nonproliferatif retinopati diabetik dapat mencegah bertambahnya edema retina.**

6.7.3 Variabel perancu

Secara teoritis variabel perancu yang mempengaruhi mekanisme terjadinya retinopati diabetik adalah kadar glukosa darah yakni HbA_{1c} dan petanda kelainan genetik pembuluh darah retina yakni lipoprotein (a), tekanan darah dan reologi darah. HbA_{1c} ini baru berubah sesudah tiga bulan walaupun perubahannya sangat sulit dan lipoprotein (a) juga hampir tidak berubah jika tanpa pengobatan. Tekanan darah sudah disingkirkan saat pemilihan kasus yakni penderita inklusif tidak boleh ada hipertensi maupun hipertensif retinopati. Maka variabel perancu yang masih diperlakukan adalah HbA_{1c}, Lp(a), viskositas plasma, viskositas darah, TAT dan fibrinogen. Meskipun terjadi kelainan di dalam tubuh penderita serta tidak akan mempengaruhi hasil penelitian secara bermakna sebab penelitian ini dikerjakan pada satu mata dilakukan perlakuan yakni KRP sedang mata sebelah sebagai kontrol yakni fotokoagulasi laser pada penderita yang sama.

Pemeriksaan reologi darah yang terdiri dari viskositas darah, viskositas plasma, TAT dan fibrinogen pada penderita Diabetes Mellitus sangat

diperlukan untuk mendeteksi komplikasi mikroangiopati. Pembuluh darah kapiler retina tidak sama dengan kapiler pada organ di luar mata.

Perbedaan yang terpenting adalah :

1. sel perisit kapiler retina empat kali lebih banyak dibanding sel perisit kapiler organ di luar retina
2. kapiler retina tidak mendapat inervasi syaraf otonom (simpatis)
3. endotel kapiler retina saling mempunyai ikatan kuat yang diperankan oleh *zonae occludentes*.
4. Tidak ada sphinkter pre kapiler

Selain empat perbedaan penting di atas aliran darah retina diatur oleh sistem autoregulasi retina salah satu mekanisme yang ikut mengatur adalah *blood retinal barrier* interna.

ETDRS (1987) menyatakan bahwa pemakaian aspirin 650 mg perhari tidak dapat memperbaiki keadaan retinopati diabetik dan juga tidak menambah terjadinya perdarahan vitreous. Keadaan ini diduga molekul aspirin tidak dapat masuk kedalam retina sebab sistem autoregulasi retina masih baik.

Lima hipotesis kerja yang diajukan dapat diterima semua dengan uji statistik yang bermakna, maka dapat diambil kesimpulan bahwa hipotesis penelitian dapat diterima. **Sikatrik retina perifer yang dihasilkan krioretinopeksi parsial pada penderita nonproliferatif retinopati diabetik dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.**

Sebag (1993) dan Kohner (1994) menyatakan bahwa kebutaan akibat retinopati diabetik adalah kelainan perdarahan vitreous dan ablasi retina karena tarikan. Kedua keadaan ini hanya terjadi pada fase proliferasi retinopati diabetik. Semua ahli telah mengakui bahwa fase proliferasi selalu didahului oleh fase nonproliferasi retinopati diabetik, maka dengan dapat dipertahankan fase nonproliferasi retinopati diabetik berarti dapat mencegah terjadinya kebutaan akibat proliferasi retinopati diabetik.

Kebutaan akibat retinopati diabetik ini bersifat menetap dan tidak dapat disembuhkan (**Kahn, 1974 dan Klein, 1987**). Hanya gangguan penglihatan akibat edema makula yang dapat diperbaiki dengan fokal atau grid fotokoagulasi laser (**ETDRS, 1987**).

Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial pada penderita nonproliferasi retinopati diabetik dapat mencegah terjadinya kebutaan akibat proliferasi retinopati diabetik.

Pada tabel 5.12. menunjukkan hasil uji T sampel independen yang membandingkan sebelum dengan sesudah KRP seluruh penderita. Penilaian adalah beda jumlah mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula, edema retina sebelum dengan sesudah KRP. Jumlah sesudah KRP bertambah diberi nilai + jika berkurang diberi nilai - . Ternyata hanya jumlah mikroaneurisma sesudah KRP turun dibandingkan sebelum KRP dengan perbedaan yang bermakna ($p=0,028$). Sedangkan parameter

sistem autoregulasi retina sentral yang lain tidak ada perbedaan yang bermakna walaupun ditemukan jumlah edema makula dan retina berkurang. Keadaan di atas kemungkinan disebabkan sistem autoregulasi retina sentral yang semakin baik atau tetap bertahan baik.

Jika dibandingkan pengaruh variabel penyerta terhadap sistem autoregulasi retina sentral dengan uji statistik regresi berganda ditemukan TAT (salah satu variabel reologi darah) dan sikatrik retina perifer (SRP) yang mempunyai pengaruh terhadap sistem autoregulasi retina sentral.

Pada penelitian penggunaan Aspirin 650 mg setiap hari pada kasus nonproliferatif dan preproliferatif dan proliferatif retinopati diabetik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Aspirin dan kelompok placebo (ETDRS, 1991). Aspirin diharapkan dapat memperbaiki reologi darah seperti penderita jantung koroner, sehingga dapat memperbaiki atau mempertahankan retinopati diabetik. Aspirin tidak dapat memperbaiki retinopati diabetik juga tidak menambah perdarahan retina dan vitreous pada penderita retinopati diabetik walaupun dapat memperbaiki kondisi jantung koroner (ETDRS, 1991. AAO,1997). Keadaan ini diduga terdapat perbedaan sistem regulasi pembuluh darah retina dan jantung. Untuk menerangkan pengaruh TAT terhadap sistem autoregulasi retina sentral diperlukan penelitian lebih lanjut .

Pengaruh sikatrik retina perifer terhadap sistem autoregulasi retina sentral sudah terbukti menurut pembuktian hipotesis di atas yakni sikatrik retina

perifer akibat KRP dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.

6.8 Krioretinopeksi Parsial Yang Menghasilkan Sikatrik Retina Perifer Pada NPRD Sebagai Pengobatan Alternatif Pengganti Laser

Krioretinopeksi parsial yang menghasilkan sikatrik retina perifer telah terbukti dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral. Maka pada pembahasan tahap ke dua dibahas dan dibuktikan bahwa KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer dapat mengganti pengobatan NPRD dengan fotokoagulasi laser. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan KRP dikatakan berhasil mengganti laser jika jumlah mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula dan edema retina tidak berbeda bermakna sesudah laser dan KRP. Selain kriteria di atas hasil klinis mata yakni penglihatan dan keluhan penderita harus diperhatikan.

6.8.1 Mikroaneurisma

Pada Tabel 5.7 A, 5.7.B, 5.7C. dan 5.7D. menunjukkan bahwa jumlah mikroaneurisma sesudah fotokoagulasi laser bertambah dibanding sebelum laser tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Sedangkan jumlah mikroaneurisma sesudah KRP berkurang dibanding sebelum KRP walaupun yang berbeda bermakna hanya pada kelompok penderita serta dengan kadar lipoprotein (a) normal. Jumlah mikroaneurisma sebelum

KRP dibandingkan dengan sebelum fotokoagulasi laser tidak ada perbedaan yang bermakna. Sedangkan jumlah mikroaneurisma sesudah KRP tidak berbeda secara bermakna dibanding dengan sesudah fotokoagulasi laser. Dengan memperhatikan variabel perancu dan setelah dilakukan analisis regresi berganda terhadap variabel penyerta hanya sikatrik retina perifer dan TAT yang mempengaruhi sistem autoregulasi retina sentral. Dari Tabel 5.12. dapat disimpulkan bahwa jumlah mikroaneurisma sesudah KRP berkurang ($p=0,028$) dan sesudah fotokoagulasi laser bertambah ($p=0,031$), kedua perbedaan ini berbeda secara bermakna. Dari 6 uji statistik di atas dapat disimpulkan bahwa KRP dapat mempertahankan jumlah mikroaneurisma seperti fotokoagulasi laser dan dapat mengurangi jumlah mikroaneurisma pada penderita NPRD.

6.8.2 Perdarahan retina

Pada Tabel 5.8.A, 5.8.B, 5.8.C, dan 5.8.D menunjukkan bahwa jumlah perdarahan sebelum KRP tidak berbeda bermakna dengan sebelum fotokoagulasi laser. Sedangkan sesudah KRP jumlah perdarahan retina tidak berbeda bermakna dengan sesudah fotokoagulasi laser. Dari Tabel 5.12 dapat dikemukakan bahwa sesudah KRP dan sesudah laser jumlah perdarahan bertambah walaupun tidak berbeda bermakna. Uji statistik di atas menyimpulkan bahwa KRP yang

menghasilkan sikatrik retina perifer dapat mempertahankan jumlah perdarahan retina seperti fotokoagulasi laser pada penderita NPRD.

6.8.3 Hipoksia retina

Pada tabel 5.9.A., 5.9.B., 5.9.C. dan 5.9.D memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah hipoksia retina sebelum KRP dan sebelum laser serta sesudah KRP dan sesudah laser. Maka disimpulkan bahwa KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer dapat mencegah bertambahnya hipoksia seperti fotokoagulasi laser (pengobatan baku) pada penderita NPRD.

6.8.4 Neovaskularisasi retina

Selama penelitian tidak ditemukan neovaskularisasi retina pada kelompok KRP maupun kelompok fotokoagulasi laser.

6.8.5 Edema makula

Pada Tabel 5.10.A., 5.10.B.,5.10.C. dan 5.10.D. menunjukkan bahwa jumlah edema makula sebelum KRP dan sebelum laser serta sesudah KRP dan sesudah laser tidak berbeda bermakna. Tabel 5.12. memperlihatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah edema makula sesudah KRP dan sesudah fotokoagulasi laser, walaupun pada sesudah KRP jumlah edema makula berkurang.

Jadi dapat disimpulkan KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer dapat mempertahankan jumlah edema makula seperti laser pada penderita NPRD

6.8.6 Edema retina

Pada Tabel 5.11.A., 5.11.B., 5.11.C. dan 5.11.D. menunjukkan bahwa jumlah edema retina antara sebelum KRP dan sebelum laser serta sesudah KRP dan sesudah laser tidak berbeda bermakna. Tabel 5.12. memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna jumlah edema retina sesudah KRP dan sesudah laser, walaupun pada KRP jumlah edema retina berkurang. Maka dapat disimpulkan bahwa KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer dapat mempertahankan jumlah edema retina seperti fotokoagulasi laser pada penderita NPRD.

Tabel 5.12 menunjukkan bahwa sesudah KRP jumlah edema retina, edema makula dan mikroaneurisma berkurang hanya perdarahan retina saja yang menunjukkan jumlahnya bertambah. Sedangkan sesudah laser jumlah edema retina, edema makula, perdarahan retina dan mikroaneurisma semuanya bertambah. Dari keadaan di atas dapat diharapkan bahwa cara pengobatan NPRD dengan KRP mungkin lebih baik dari pada cara pengobatan dengan laser.

Dari semua uji statistik di atas dapat diambil kesimpulan hipotesis nomer 6 dapat diterima yakni **sikatrik retina perifer yang dihasilkan cara KRP**

pada penderita NPRD sama baiknya dengan pengobatan yang dihasilkan dengan cara fotokoagulasi laser. Pengobatan untuk mencegah kebutaan akibat retinopati diabetik dengan cara fotokoagulasi laser pada penderita NPRD dapat dilakukan pengobatan alternatif dengan cara KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer.

6.9 Pengamatan Klinis Mata

Walaupun secara patofisiologis telah terbukti dengan uji statistik bahwa KRP pada nonproliferatif retinopati diabetik dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral, kita harus tetap memperhatikan fungsi klinis dari mata yakni penglihatan. Fungsi utama mata adalah melihat yang terdiri dari tajam penglihatan (visus), lapang pandang dan daya membedakan warna (buta warna).

6.9.1 Tajam penglihatan

Nilai rerata tajam penglihatan (visus) sebelum KRP = $0,90 \pm 0,16$ sedangkan sesudah KRP = $0,91 \pm 0,13$. Tajam penglihatan sesudah KRP menunjukkan hasil yang lebih baik walaupun perbedaan ini tidak bermakna ($p=0,574$). Sedangkan tajam penglihatan sesudah laser lebih jelek dibandingkan sebelum laser meskipun perbedaan ini tidak bermakna ($p=0,41$).

Nilai rerata tajam penglihatan sebelum fotokoagulasi laser = $0,89 \pm 0,16$ dan sesudah fotokoagulasi laser = $0,87 \pm 0,21$.

Jika dibandingkan tajam penglihatan sesudah KRP dan laser tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,266$).

Selama penelitian pada penderita nonproliferatif retinopati diabetik yang mengidap edema makula dengan pengobatan fotokoagulasi laser hanya didapatkan penurunan tajam penglihatan satu baris optotip sebanyak 52%. Sedangkan tajam penglihatan tetap sebanyak 42%, dan 6% menunjukkan tajam penglihatan membaik satu baris optotip (**ETDRS, 1991**).

Pada penelitian ini ditemukan penurunan tajam penglihatan 0,1 pada kelompok kontrol (fotokoagulasi laser), keadaan ini sesuai dengan hasil penelitian **ETDTRS (1991)**.

Pada kelompok perlakuan yakni KRP didapatkan perbaikan tajam penglihatan 0,1 keadaan ini kemungkinan disebabkan oleh tindakan KRP di bagian retina perifer. Seperti telah disebutkan di atas bahwa bagian retina sentral lebih penting untuk melihat, karena KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer tidak merusak daerah retina sentral, sehingga tajam penglihatan atau visus tidak terganggu. Sedangkan fotokoagulasi laser menghasilkan sikatrik retina laser di retina sentral, sehingga merusak sebagian retina sentral. Sebagian retina sentral rusak maka penglihatan lebih mudah terganggu, sebaliknya pada KRP retina sentral masih tetap

baik. Autoregulasi retina sentral membaik dan retina sentral tidak rusak maka tajam penglihatan makin membaik pada kelompok perlakuan KRP. Pada penelitian ini dapat disimpulkan KRP tidak mengganggu tajam penglihatan.

6.9.2 Lapang pandang

Lapang pandang merupakan salah satu fungsi melihat. Lapang pandang yang legal minimal mempunyai ukuran sebesar 500° (Vaughan, 1992) yang terdiri dari sebelah :

- | | |
|-------------------|---------------|
| 1. temporal | = 85° |
| 2. temporal bawah | = 85° |
| 3. bawah | = 65° |
| 4. nasal bawah | = 50° |
| 5. nasal | = 60° |
| 6. nasal atas | = 55° |
| 7. atas | = 45° |
| 8. temporal atas | = 55° |
| TOTAL | = 500° |

Nilai rerata lapang pandang pada kelompok sebelum perlakuan KRP ialah $472,60 \pm 10,62$ dan sesudah KRP = $472,60 \pm 10,72$ tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah KRP. Sedangkan pada fotokoagulasi laser tidak ada perbedaan sebelum dan sesudah laser =

472,20. Nilai rerata lapang pandang sesudah KRP dan fotokoagulasi laser tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,753$). Pada penelitian ini lapang pandang kelompok KRP dan laser kehilangan = $500^\circ - 472^\circ = 28^\circ \rightarrow 5,6\%$. Keadaan ini sama dengan hasil penelitian **Diabetic Retinopathy Study Research Group (1981)** yakni penderita PRD kehilangan lapang pandang sebesar 5% sesudah fotokoagulasi laser. Penderita serta yang dilakukan perlakuan KRP hanya kehilangan lapang pandang sebesar 5,6% berarti tidak akan mempengaruhi pekerjaan penderita. Keadaan ini disebabkan hanya **sebagian retina perifer** yang rusak akibat KRP, sedangkan retina perifer di bawah otot ekstra okuler masih tetap berfungsi dengan baik.

6.9.3 Daya membedakan warna

Selama penelitian tidak ditemukan penderita serta yang mengalami kesukaran membedakan warna, baik pada kelompok perlakuan KRP maupun kelompok fotokoagulasi laser. Pada penelitian ini dapat disimpulkan KRP tidak mengakibatkan buta warna. Keadaan ini disebabkan sel retina yang rusak hanya sebagian retina perifer sedangkan untuk melihat warna diperlukan sel retina sentral tetap baik.

Dari ketiga hasil penelitian tersebut di atas dapat diambil kesimpulan bahwa KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer tidak mengganggu fungsi penglihatan.

6.9.4 Keluhan penderita serta saat dan sesudah KRP dan Laser

Keluhan yang sering timbul saat KRP adalah rasa sakit dan takut, sedangkan sesudah KRP sering dijumpai kemosis conjuntiva dan mata merah tanpa rasa kabur. Penderita mengeluh rasa sakit dan takut saat dilakukan fotokoagulasi laser. Sesudah fotokoagulasi laser penderita mengeluh kabur untuk melihat dekat dan jauh tanpa kemosis konjungtiva dan mata merah. Untuk menilai keluhan sesaat dan sesudah KRP dan laser dibuat matriks dan tabulasi dari rasa sakit dan takut, serta menghilangnya mata merah dan kemosis sesudah KRP dan kekaburan sesudah laser. Pada uji statistik menunjukkan nilai rerata rasa sakit dan takut kelompok KRP = $1,64 \pm 0,49$ sedangkan nilai rerata kelompok fotokoagulasi laser = $1,96 \pm 0,54$. Ternyata rasa sakit dan takut pada kelompok laser lebih besar dibanding kelompok KRP dan uji statistik menunjukkan hasil yang berbeda secara bermakna ($p=0,008$). Keadaan ini kemungkinan disebabkan masyarakat Indonesia masih merasa takut mendengar perkataan laser dan lebih tahan sakit dibandingkan dengan masyarakat negara lain.

Sesudah KRP penderita serta mengeluh mata bengkak (kemosis konjungtiva) dan mata merah, jika dihitung dalam minggu nilai rerata menghilangnya kemosis konjungtiva dan mata merah adalah $1,68 \pm 0,69$ minggu. Nilai rerata kekaburan untuk jarak dekat dan jauh sesudah fotokoagulasi laser adalah $2,44 \pm 0,96$ minggu. Keluhan sesudah KRP

lebih cepat menghilang dibanding dengan keluhan sesudah laser dan perbedaan ini sangat bermakna ($p=0,003$).

Dari nilai uji statistik di atas, maka dapat diambil kesimpulan bahwa KRP dapat diterima oleh masyarakat Indonesia meskipun terjadi kemosis konjungtiva dan mata merah. Tetapi keluhan ini lebih cepat menghilang dibanding keluhan kabur sesudah fotokoagulasi laser.

6.10 Biaya Pengobatan Cara KRP dan Cara Laser

Biaya pengobatan termasuk prioritas utama dalam menentukan pilihan cara berobat oleh seorang penderita. Penderita Diabetes Mellitus memerlukan biaya pengobatan yang sangat besar. Selain harus mengatur kadar glukosa darah dengan biaya cukup mahal dan harus dipakai seumur hidup penderita masih harus mengobati komplikasi DM yang lain supaya penderita dapat memperbaiki kualitas hidup.

Alat yang diperlukan untuk melakukan KRP yang menghasilkan sikatrik retina perifer adalah *cryo therapy machine* dan sebuah kamar operasi kecil dengan peralatan alat pembuka kelopak mata, pinset dan gunting konjungtiva. Alat dan kamar operasi kecil ini dapat ditemukan pada semua rumah sakit di kabupaten. Maka hanya tinggal membeli alat untuk KRP seharga seratus juta rupiah. Untuk pemeliharaan dan pembelian gas CO₂ diperlukan biaya seratus ribu rupiah pertabung yang bisa dipakai selama

dua bulan. Sebuah rumah sakit untuk dapat melakukan pengobatan fotokoagulasi laser harus menyediakan mesin laser seharga lima ratus juta rupiah. Mesin laser baru bisa digunakan dengan baik jika berada di dalam suatu kamar khusus dengan suhu $\leq 20^{\circ}\text{C}$. Lensa kontak tiga cermin dari Goldmann atau lensa kontak khusus laser merupakan kebutuhan mutlak untuk melakukan fotokoagulasi laser. Harga lensa kontak ini sangat mahal dan yang harus mengerjakan adalah dokter spesialis retina atau seorang dokter spesialis mata yang mendapat pendidikan tambahan untuk laser. Untuk membandingkan alat KRP dan laser dibuat tabel sebagai berikut.

TABEL 6. Perbandingan Harga – Biaya KRP dan Laser

Peralatan	KRP	Laser
1. Harga mesin ♦	Rp 100.000.000	Rp 500.000.000.
2. Biaya pembuatan Kamar operasi	Ok kecil suhu kamar Rp 2.000.000	Ok khusus suhu $< 20^{\circ}\text{C}$ Rp 4.000.000
3. Harga alat tambahan	Spreader, gunting, pinset Rp 1.000.000	Lensa kontak khusus Rp 4.000.000
4. Pemeliharaan	Gas CO_2 Rp 200.000	Gas Argon Rp 100.000.000
5. Biaya operasi per orang*	Rp 100.000	Rp 1.000.000
TOTAL	Rp 103.300.000	Rp 613.000.000

Keterangan = ♦ kurs 1 dolar = Rp 7.000,00

pelaku KRP → semua dokter mata

* belum termasuk jasa dokter

pelaku laser → spesialis retina

Dari tabel 6 dapat ditarik kesimpulan bahwa biaya pelaksanaan KRP jauh lebih murah dibanding laser, harus dicatat pelaksanaan KRP hanya satu kali setiap mata sedangkan fotokoagulasi laser 2 – 4 kali setiap mata. Sehingga waktu pengobatan dengan cara laser lebih lama dari pada cara KRP pada penderita NPRD. Berdasarkan pengalaman pemakaian alat laser dan alat krioretinopeksi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dapat dinyatakan bahwa umur pakai alat laser lebih pendek dan lebih cepat rusak dari pada alat krioretinopeksi.

B A B 7

SIMPULAN DAN SARAN

B A B 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Retinopati diabetik merupakan komplikasi Diabetes Mellitus yang sering mengakibatkan kebutaan. Kebutuhan yang disebabkan oleh retinopati diabetik merupakan kebutaan yang menetap, maka pengobatan yang terbaik adalah tindakan pencegahan. Pada saat ini tindakan pencegahan yang baku adalah fotokoagulasi laser, tetapi tindakan ini diperlukan alat dan perawatan alat yang mahal. Maka diperlukan teknologi pencegahan kebutaan dengan alat yang murah dan mudah dikerjakan oleh setiap dokter spesialis mata. Setelah melakukan penelitian pada dua puluh lima penderita serta Diabetes Mellitus tidak tergantung insulin yang menderita nonproliferatif retinopati diabetik kedua matanya, satu mata dilakukan krioretinopeksi dan mata sebelah diberikan pengobatan baku fotokoagulasi laser. Krioretinopeksi parsial pada retina perifer penderita nonproliferatif retinopati diabetik menghasilkan sikatrik retina perifer. Hasil penelitian dilakukan uji statistik dan menghasilkan suatu simpulan sebagai berikut :

1. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial dapat mencegah bertambahnya jumlah mikroaneurisma, perdarahan retina, edema makula dan edema retina.

2. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial dapat mempertahankan sistem autoregulasi retina sentral.
3. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial dapat mencegah bertambahnya hipoksia retina.
4. Selama penelitian tidak ditemukan neovaskularisasi retina penyebab kebutaan pada retinopati diabetik pada semua penderita serta.
5. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial :
 - a. tidak mengganggu tajam penglihatan.
 - b. hanya kehilangan lapang pandang sebanyak 5,6%.
 - c. tidak mengurangi daya membedakan warna semua penderita serta.
 - d. dapat mencegah kebutaan akibat retinopati diabetik.
6. Biaya pengobatan NPRD cara krioretinopeksi parsial yang menghasilkan sikatrik retina perifer lebih murah dari pada cara fotokoagulasi laser.
7. Sikatrik retina perifer yang dihasilkan oleh krioretinopeksi parsial dapat dipakai sebagai teknik pengobatan alternatif untuk pengganti fotokoagulasi laser pada penderita NPRD.

7.2 Saran

Atas dasar pengalaman penelitian di atas dapat dikemukakan saran sebagai berikut :

1. Krioretinopeksi parsial yang menghasilkan sikatrik retina perifer dapat dikembangkan pada penelitian lebih lanjut untuk penyakit vaskular retina yang lain.
2. Berdasarkan pengalaman penelitian di atas yakni keterbatasan biaya, alat pemeriksaan yang tepat dan waktu mencari penderita serta yang mempunyai indikasi fotokoagulasi laser, dan kondisi kedua mata yang sama maka dianjurkan menggunakan kasus lebih banyak dan pengawasan yang lebih lama.
3. Regulasi kadar glukosa darah yang baik tetap diperlukan dan penderita serta tetap diperiksa keadaan retina dan penglihatannya secara teratur.
4. Tindakan krioretinopeksi parsial yang menghasilkan sikatrik retina perifer ini sangat mudah dikerjakan dan murah biayanya maka krioretinopeksi parsial dapat dikerjakan oleh semua dokter spesialis mata di rumah sakit yang tidak mempunyai alat laser.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Aielo LM, Cavallerano JD, 1991. The association between limited joint mobility with retinopathy among NIDDM. In (Agung Pranoto). Thesis. University of Gajah Mada, Yogyakarta 4 April 1995.
- Aiello LM, Cavallerano JD, 1994. Ocular complication of Diabetes Mellitus. In (Kahn CR, Weir GC, eds). **Joslin's Diabetes Mellitus**, 13 th edition, Philadelphia : Lea & febiger, pp. 771 – 793.
- American Academy of Ophthalmology (AAO), 1997. Retina and Vitreous. In (Weingeist TA, Liesegang TJ, Slamovits TL, eds). **Basic and Clinical Science Course**. San Francisco : LEO, pp 20 – 127.
- Ashton N, 1950. Injection of the retinal vascular system in enucleated eyes in diabetic retinopathy. **Br J Ophthalmol** 54 : 38 – 44.
- Barry PJ, 1994. Laser Photocoagulation and Surgery in the Management of Diabetic Eye Disease. In (Pickup JC, Williams G, eds). **Cronic complications of Diabetes**, 1 st edition, Oxford : Blackwell Scientific Publications, pp. 77 – 92.
- Bartley P, 1996. Intensive Insulin Therapy. Benefit and drawbacks. **Medical progress** 23 : 42 – 44.
- Baudouin C, Caruelle JP, 1990. Acidic fibroblast growth factor distribution in normal human eye and possible implications in ocular pathogenesis. **Ophthal Res** 22 : 73 – 81.
- Ben Hur E, 1987. **Photomedicine volume III**. Florida : CRC Press Inc, pp. 19 – 60
- Benson WE, Brown GC, Tasman W, 1988. **Diabetes and its ocular complications**. 1 st edition, Philadelphia : W.B. Saunders company, pp. 1 – 153.
- Blach RK, 1980. The management of diabetic retinopathy, **Recent advance ophthalmology** 7. 1 st edition, London : Churchill Livingstone, pp. 13-34.
- Bresnick GH, 1989. **Retina vol.2**. 1 st edition, Taronto : The CV Mosby Company, pp. 50-79.
- Cameron JR, Skofronick JG, 1978. **Medical Physics**. 1 st edition, New York : John Wiley & Sons, pp. 79 –86.

- Campbell DT, Stanley JC, 1963. **Experimental and Quasi experimental Design for Research**. Boston: Houghton Mifflin Co.
- Chathelineau BV, 1993. Diabetic Retinopathy. **Diabetes Today**, Sept 1993, PT. Jakarta, Merck Indonesia.
- Cogan DG, Kuwabara T, 1961. Retinal vascular pattern IV : diabetic retinopathy. **Arch Ophthalmol** 60 : 100 – 112.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, 1994. **Robbins Pathologic Basis of Disease**. 5 th edition, Philadelphia : W.B. saunders company, pp 1 – 34.
- Cunha-vaz JG, 1978. Pathophysiology of diabetic retinopathy. **Br J Ophthalmol** 62 : 351 – 355.
- Cunningham JD, 1983. **Human biology**. New York : Harper & Row publisher, pp. 3 – 15.
- D'Amore P, Orlidge A, Herman I, 1989. Growth control in the retinal microvasculature. **Prog Retina research** 7 : 233-258.
- Davidson SI, 1992. **Recent advance Ophthalmology** 8. 1 st edition, London: Churchill Livingstone, pp. 330 – 350.
- Davis MD, Rand LI, 1992. Diabetic Retinopathy. In (Alberti KGMM, deFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds). **International Textbook of Diabetes Mellitus**, vol 2, New York, Brisbane, Toronto, Singapore : John wiley & Sons, pp. 1329 – 1365.
- De Leeuw, 1991. Overview of Diabetes Mellitus and its complications. **The Diabetic Foot**, Amsterdam : Excerpta medica, pp. 3 – 8.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1981. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. **Ophthalmology** 88 : 583 – 600.
- Duane TD, 1988. **Clinical ophthalmology**. Volume 3 revised edition, Philadelphia : J.B.Lippincott company, pp. 1-24.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group(ETDRS), 1987. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. **Ophthalmology** 94 : 761 – 774.

- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), 1991. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. **Ophthalmology** 98: 741 – 756.
- Fallon TJ, Kohner EM, 1986. Measurement of retinal blood flow in diabetes by the blue light entopic phenomenon. **Br J Ophthalmol** 70 : 43 – 46.
- Federman JL, Gouras P, Schubert H, Slusher MM, Vrabec TR, 1994. Retina and Vitreous. In (Podos SM, Yanoff M eds). **Textbook Of Ophthalmology. Volume 9** London : Mosby Year book Europe, LTD, pp. 1.0 – 6.29; 12.7 – 12.25.
- Frank RN, 1991. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. **Ophthalmology** 98 : 586 – 593.
- Freeman WR, 1993. **Retinal disease and therapy**. 1st edition, New York : Raven Press, pp. 179 – 194.
- Gardiner TA, Stitt AW, Anderson HR, 1993. Selective loss of vascular smooth – muscle cells in the retinal microcirculation of diabetic dogs. **Br J Ophthalmol** 78 : 54 – 60.
- Gatut Suhendro, 1979. La Retinopathie Diabetique dans le Diabete Insulino Dependant. **Memoire pour le titre D'assistant 'etranger**. Universite Paris – Val – de Marne, Faculte de Medine de Creteil.
- Gatut Suhendro, 1994. retinopati Diabetik di RSUD Dr. Sutomo Surabaya. **Ducth Foundation for post graduate course**. Surabaya 9 – 12 Mei 1994.
- Gatut Suhendro, Suhenny, 1996. Efektifitas FFA Pada Penatalaksanaan Retinopati Diabetik. **Kongres Nasional Perdami VIII**. Bandung 8 – 10 Juli 1996.
- Giardino I, Brownlee M, 1997. The Biochemical basis of Microvascular Disease. In (Pickup J and Williams G , eds). **Textbook of Diabetes Vol I**, 2nd edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, pp.42.1 – 42.16.
- Glaser BM, Davis JL, Sato M, 1985. Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. **Arch Ophthalmol** 103 : 1870 – 1875.
- Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, Bruckner SJ, Petrig BL, 1986. Laser doppler velocimetry study of retinal circulation in Diabetes Mellitus. **Arch Ophthalmol** 104 : 991 – 996.

- Guyton AC, 1986. **Textbook of medical physiology**. 7th edition. Philadelphia : W.B. Saunders company, pp. 230 – 243.
- Hanssen KF, 1994. The Determinants of Microvascular Complications in Diabetes. In (Pickup JC, Williams G eds). **Chronic Complications of Diabetes**, 1st edition, Oxford : Blackwell scientific publications, pp. 3 – 10.
- Harder DR, 1994. The regulation of microvascular function in Diabetes Mellitus. In (Pickup JC, Williams G eds). **Chronic Complications of Diabetes**, 1st edition, Oxford : Blackwell scientific publications, pp. 34 – 41.
- Haut J, 1974. **Prevention du décollement de la rétine**. Paris : Laboratoires Chibret, pp. 302 – 307.
- Hayreh SS, 1992. Vascular Factor in the Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. In (Drance SM, eds). **International Symposium on Glaucoma, Ocular Blood Flow and Drug Treatment**, 1st edition, Baltimore : Williams & Wilkins, pp. 33 – 41.
- Heng LK, Lim ASM, 1990. Cryotherapy in diabetic retinopathy. **Asia Pacific J. Ophthalmol.** vol 2 no 1 : 13 – 15.
- Herman WH, Crofford OB, 1997. The relationship between diabetic control and complications. In (Pickup J and Williams G, eds). **Textbook of diabetes vol I**, 2nd edition. Oxford : Blackwell Science, pp. 41.1 – 41.11.
- Hersh PS, 1988. **Ophthalmic surgical procedure**. Boston : Little, Brown and Company, pp. 358 – 390.
- Hilton JA, 1981. **Retinal detachment**. 4th edition, Minnesota : Custom Printing Inc, pp. 10 – 98.
- Ivanicevic M, 1992. Current Management of diabetic retinopathy. **West-J-Med** 157 : 67 – 70.
- Janka HU, 1989. Risk factors for progression of background retinopathy in long standing IDDM. **Diabetes** 38 : 460 – 464.
- Johansson B, 1989. The regulation of microvascular function in Diabetes Mellitus. In **Chronic complications of diabetes**. London : Blackwell scientific publications : pp. 34 – 41.
- Kador PF, Akagi Y, Takahasi Y, Kinoshita SH, 1989. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose

- fed dogs by aldose reductase inhibitor. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 30 : 139.
- Kahn KH, Hiller R, 1974. Blindness caused by diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol** 78 : 58 – 67.
- Kinoshita JH, 1974. Mechanisms initiating cataract formation. **Invest Ophthalmol** 13: 713 – 724.
- Klein R, Klein BEK, DeMets DL, 1987. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. **Ophthalmology** 94 : 1389 – 1400.
- Kohner EM, 1976. The problem of retinal blood flow in diabetes. **Diabetes** 25 : 839 – 844.
- Kohner EM, 1989. Diabetic Retinopathy. **Br Med Bull** vol 45 no 1 : 148 – 173
- Kohner EM, 1994. The Lesions and Natural History of Diabetic Retinopathy. In (Pickup JC, Williams G, eds). **Chronic Complications of Diabetes**, 1st edition, Oxford : Blackwell Scientific Publications, pp. 63 – 76.
- Kohner EM, Hamilton AM, 1975. The retinal blood flow in diabetes. **Diabetologia** 25: 27 – 33.
- Kohner EM, Porta M, Hyer SL, 1994. The pathogenesis of diabetic retinopathy and cataract. In (Pickup JC, Williams G, eds). **Chronic Complications of Diabetes**, 1st edition, Oxford : Blackwell Scientific Publications, pp. 52 – 62.
- Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia, 1993. Semarang, 21 November 1993.
- L'Esperance FA, 1983. **Ophthalmic Laser**. 2nd edition, St Louis : The C.V. Mosby company, pp. 3 – 178; 235 – 307.
- Lauritzen T, Larson FK, Larson HW, 1983. Effect of 1 year of near normal blood glucose levels on retinopathy in insulin dependent diabetics. **Lancet** I, 200 – 204.
- Margo CE, 1994. **Diagnostic Problem In Clinical Ophthalmology**. Philadelphia : W.B. Saunders Company, pp. 513 – 524.
- Marsetio Mardiono, 1982. Laporan pertemuan kerja pembahasan data hasil survey morbiditas mata dan kebutaan. Tugu : **Departemen Kesehatan R.I.**

- Mogenson CE, Christensen CK, 1983. The stages in diabetic renal disease. **Diabetes** 32 : 64 – 78.
- Moriarty AP, Splatton DJ, Bulsara M, 1994. Studies of the Blood-Aqueous in Diabetes Mellitus, **Am. J. Ophthalmol** 117 : 768 – 771.
- Morse PH, 1985. **Practical management of diabetic retinopathy**. 1 st edition, Connecticut : Appleton century crofts, pp. 5 – 62.
- Notoputro Harsono, 1993. Pengaruh obat antiplatelet pada manfaat kerja sitostatika untuk pengobatan keganasan paru primer stadium lanjut. **Disertasi**, Uniersitas Airlangga, Surabaya.
- Oosterhuis JA, Vink R, 1967. Fluorescein photography in diabetic retinopathy. **Perpectives Ophthalmol Excerpta** 186 : 115 – 132.
- Parke II DV, 1987. **Diabetic Retinopathy : Diagnosis and Treatment**. San Francisco : American Academy of Ophthalmology, pp. 1 – 23.
- Parr J, 1982. **Introduction to Ophthalmology**. 2nd edition, Oxford : Oxford University Press, pp. 1 – 50.
- Parving HH, Larson M, 1994. Effect of antihypertensive treatment on blood retinal permeability to fluorescein in hypertensive type I diabetic patients with background retinopathy. In (Kohner EM, Porta M, Hyer SL. The patogenesis of diabetic retinopathy and cataract). **Chronic complications of diabetes**. Oxford : Blackweel scientific publications, pp. 52 - 62.
- Pickup JC, Williams G, 1994. **Chronic complications of diabetes**. 1 st edition, Oxford : Blackwell Scientific Publications, pp. 3 – 98.
- Pudjirahardjo WJ, 1993. Penentuan sampel, dalam **Metode Penelitian dan Statistik Terapan**. Surabaya. Editor Poerwadi T et al. Airlangga University Press, edisi 1, hal. 49 - 59.
- Roysarkar TK, Gupta a, Dash RJ, 1993. Effect of Insulin Therapy on Progression of Retinopathy in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus. **Am. J. Ophthalmol** 115 : 569 – 574.
- Rusdi, Sarwono Waspadji, Slamet Sujono, Partondo, 1989. Faktor yang mempengaruhi keberhasilan dalam penatalaksanaan ulkus / gangren diabetik. **Naskah lengkap Konas Perkeni II**. Surabaya, 1989, hal 72 – 80.
- Ryan SJ, 1989. **Retina volume two**. 1 st edition, St Louis : The C.V. Mosby Company, pp. 301 – 402.

- Sastroasmoro Sudigdo, 1995. **Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis**. Jakarta : Binarupa Aksara.
- Schatz H, Yannuzzi LA, 1978. **Interpretation of fundus fluorescein angiography**. 1 st edition, St Louis : The C.V. Mosby company, pp. 72 – 431.
- Sebag J, 1993. Diabetic Retinopathy. **Clinical Signs in Ophthalmology**, vol. XIV, no 2 : 1 – 15.
- Sivalingam A, 1990. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. **Arch Ophthalmol** 208 : 869 – 872.
- Soebadi Doddy Moesbadianto, 1994. Intra vasal injection of formed-in-place medical grade silicone rubber as a new method of vasoocclusion. **Disertation**, Airlangga University, Surabaya.
- Sosula L, Beaumont P, Hoolows FC, Jonson KM, 1972. Dilatation and endothelial proliferation of retinal capillaries in streptozotocin-diabetic rats. **Invest Ophthalmology** 11 : 926 – 935.
- Soudijn W, 1992. B-Blocker and Ocular Blood Flow. In (Drance SM, eds). **International Symposium on Glaucoma, Ocular Blood Flow and Treatment**, 1 st edition, Baltimore : Williams & Wilkins, pp : 107 – 116.
- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB, 1995. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. **Br J Ophthalmol** 79 : 362 – 367.
- Survei Kesehatan Indera Penglihatan dan Pendengaran di 8 Provinsi Indonesia, 1997. **Dirjen Pembinaan Kesehatan Masyarakat**. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Sutjahjo Ari, 1998. Neuropati otonomik jantung sebagai prediktor timbulnya kaki diabetik neuropati pada penderita Diabetes Mellitus tidak tergantung insulin. **Disertasi**, Pascasarjana Unair, Surabaya.
- Takahashi K, Brook R, Kense S, 1989. Production of endothelin by cultured bovine retinal endothelial cells and presence of endothelin receptor on associated pericytes. **Diabetes** 38 : 1200 – 1202.
- Tjokroprawiro Askandar, 1994. Aspek Klinik Angiopati Diabetik. **Simposium Diabetes Mellitus**, Malang 23 April 1994.
- Tjokroprawiro Askandar, 1994. **Simposium Nasional Diabetes & Lipid**, Surabaya, 27 – 28 Agustus 1994.

- Tjokroprawiro Askandar, 1995. **Sindroma – 23 (Peran Lp (a) dan Fibrinogen). Kursus Lipid IV**, Surabaya 9 – 10 September 1995.
- Tjokroprawiro Askandar, 1995. **Kongres Nasional III Persatuan Diabetes Indonesia**. Surabaya, 14 – 16 Oktober 1995.
- Tjokroprawiro Askandar, 1998. **Symposium Recent Advances in the Treatment of Lipids Disorders**. Surabaya, 14 February 1998.
- Tjokroprawiro Askandar, 1998. **Surabaya Diabetes Update – IV**, Surabaya, 14 November 1998.
- Tjokroprawiro Askandar, 1999. **Simposium Kapita Selekta Diabetes Mellitus Menyongsong Milenium Baru**, Yogyakarta, 20 Februari 1999.
- Tooke JE, Shore AC, 1994. The regulation of microvascular function in Diabetes Mellitus. In (Pickup J, Williams G, eds). **Chronic Complications of Diabetes**, 1st edition, Oxford : Blackwell Scientific Publications, pp. 34 – 41.
- Tooke JE, Shore AC, 1997. Microvascular function and haemodynamic disturbance in Diabetes Mellitus and its complication. In (Pickup JC, Williams G, eds) **Textbook of Diabetes Vol I**, 2nd edition, Oxford : Blackwell Science Ltd, pp. 43.1 – 43.13.
- Unger RH, Foster DW, 1992. Diabetes Mellitus. In (Wilson JD, Foster DW, eds). **William Textbook of endocrinology**, 8th edition, Philadelphia :W.B. Saunders company, pp. 1299 – 1332.
- Vaughan DG, 1992. **General Ophthalmology**. 13th edition, New Jersey : Prentice- Hall Internasional, pp. 203 – 206.
- Walker JD, Viberti GC, 1994. Pathophysiology of Microvascular Disease. In (Pickup JC, Williams G, eds). **Chronic Complications of Diabetes**, 1st edition, Oxford: Blackwell Scientific Publications, pp. 11 – 19.
- Wilson II FM, 1993. **Retina and Vitreous**. San Francisco : American Academy of Ophthalmology, pp 50 – 70.
- Wolbarsht ML, Landers MB, 1980. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy. **Ophthal Surg** 11 : 235 – 245.
- Yeo KT, Lim ASM, Ling SL, Ang BC, 1995. Mass screening for diabetic retinopathy in the prevention of blindness. **Asia Pasific J Ophthamol** vol 7, 2 – 8.

Yoshida A, Fekke GT, Stoppello JM, 1983. Retinal Bloodflow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101 : 225 – 227.

LAMPIRAN



**PANITIA KELAIKAN ETIK
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
 RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
 ("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 020/Panke/KKE/1997

PANITIA KELAIKAN ETIK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA - RSUD
 Dr. SOETOMO SURABAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN
 PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN
 DENGAN :

JUDUL : " Sikatrik Retina Perifer Akibat
 Krioretinopeksi Parsial Pada Nonproliferatif
 Retinopati Diabetik Untuk Mempertahankan
 Sistem Autoregulasi Retina "

PENELITI UTAMA : dr. Gatut Suhendro

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :

RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK .

SURABAYA, 18 Maret 1997



KETUA I

(Prop. H.R. Hariadi)

(lanjutan)

Surabaya tanggal :

Nama :

Alamat :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah setuju untuk dilakukan tindakan medis : pengobatan cara Laser dan KRP.

SURAT PERNYATAAN
(INFORMED CONSENT)

1. Saya yang bertanda tangan dibawah sebagai penderita / keluarga penderita secara sadar dan sukarela tanpa paksaan menyatakan :
 - a. bersedia ikut berpartisipasi dalam penelitian dengan judul : Pembentukan sikatrik retina perifer pada nonproliferasif retinopati diabetik untuk mempertahankan system autoregulasi retina sentral.
 - b. Akan mengikuti dan menjalani pemeriksaan yang meliputi tajam penglihatan, lapang pandang, tes butawarna, tekanan intra okuler, pemeriksaan retina dengan alat oftalmoskop, foto retina dengan kontras (FFA), pengobatan dengan laser dan tehnik baru dengan pendinginan retina (Krioretinopeksi), pemeriksaan tekanan darah dan laboratorium darah.
2. Saya mengerti dan memahami seluruh pemeriksaan dan pengobatan ini secara umum tidak berbahaya. Bila terjadi keadaan yang tidak diharapkan akan segera ditangani sesuai prosedur yang berlaku.
3. Saya mengerti bahwa pemeriksaan dan pengobatan ini berguna untuk evaluasi penyakit saya, sehingga jika ditemukan kelainan segera ditangani dengan baik.
4. Saya mengerti dan memahami bahwa pemeriksaan dan pengobatan Laser dan krioretinopeksi sudah sering dilakukan di rumah sakit dan selama ini tidak ada efek samping yang berbahaya.
5. Saya tegaskan sekali lagi bahwa saya telah mengerti dan sadar isi surat pernyataan ini.

Yang memberi pernyataan : Suami / Penderita

(.....)

Peneliti :

Saksi : penderita / istri

(dr. Gatut Suhendro)

(.....)

(lanjutan)

DAFTAR PERTANYAAN UNTUK MELENGKAPI INFORMED CONSENT

1. Apakah bapak / ibu bersedia untuk membantu dengan sukarela tanpa paksaan ikut dalam penelitian saya sebagai penderita NPRD yang akan diberikan pengobatan berbeda, yakni mata yang satu diberikan pengobatan laser sedangkan yang lain dengan KRP ?
Ya / tidak
2. Apakah bapak / ibu bersedia dilakukan pemeriksaan laborat berupa pemeriksaan darah (2x), pemeriksaan mata yang meliputi visus, TIO, Slit Lamp, fundus okuli berupa optalmoskop direk / indirek, 3 cermin Goldmann setiap bulan sebanyak 6x dan FFA setiap 3 – 6 bulan sebanyak 2x ?
Ya / tidak
3. Apakah bapak / ibu mengerti bahwa pengobatan retinopati diabetik adalah bersifat pencegahan kebutaan yakni mempertahankan penglihatan yang masih ada dan tidak menyembuhkan kebutaan ?
Ya / tidak
4. Apakah bapak / ibu sudah mengerti bahwa retinopati diabetik akan menyebabkan buta permanen jika tidak dilakukan pencegahan ?
Ya / tidak
5. Apakah bapak / ibu mengerti bahwa laser dan KRP tidak mengakibatkan buta ?
Ya / tidak
6. Apakah bapak / ibu sudah memahami dan mengerti bahwa komplikasi laser yang terberat adalah perdarahan retina, yang dapat diatasi dengan laser ?
Ya / tidak
7. Apakah bapak / ibiju mengerti bahwa komplikasi KRP adalah mata merah, bengkak dan rasa nyeri ringan yang dapat disembuhkan dengan obat tetes mata dan obat anti radang ?
Ya / tidak
8. Apakah bapak / ibu sudah mengerti bahwa laser dan KRP tidak memberikan cacat penglihatan yang mengganggu pekerjaan sehari-hari ?
Ya / tidak

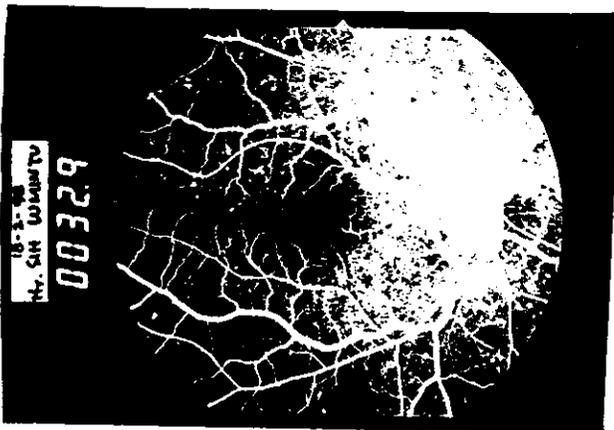
LAMPIRAN B



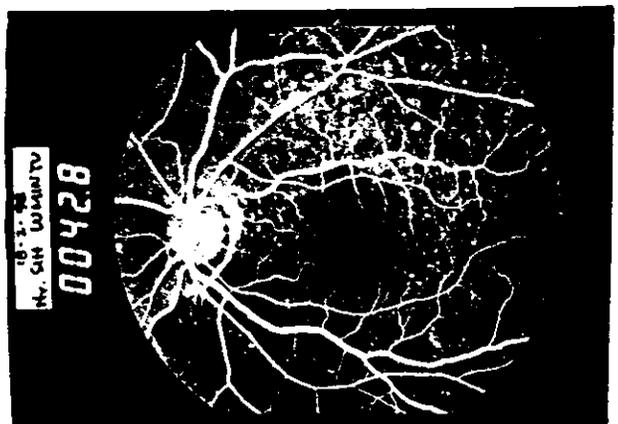
Fundus okuli mata kanan



Fundus okuli mata kiri



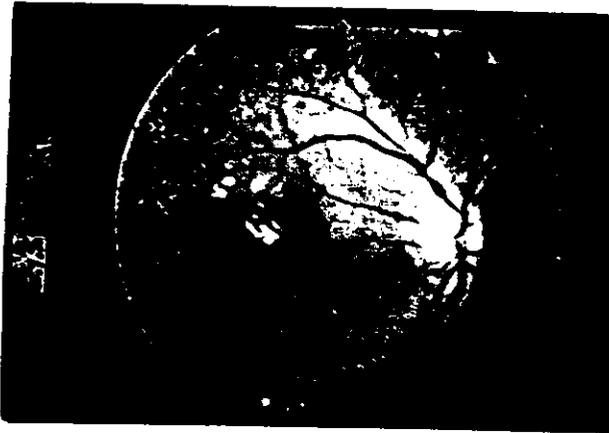
FFA mata kanan



FFA mata kiri

Gambar 8. Sebelum KRP dan laser

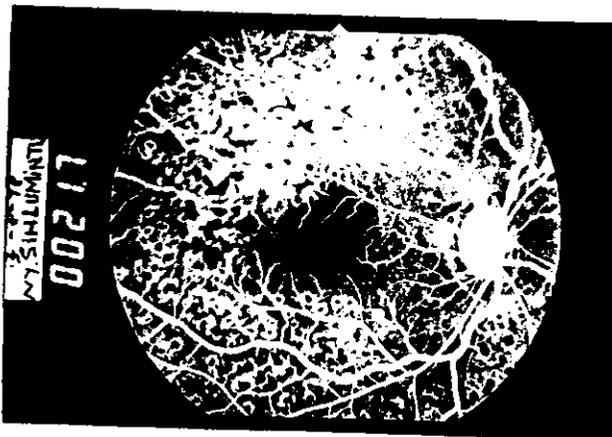
LAMPIRAN C



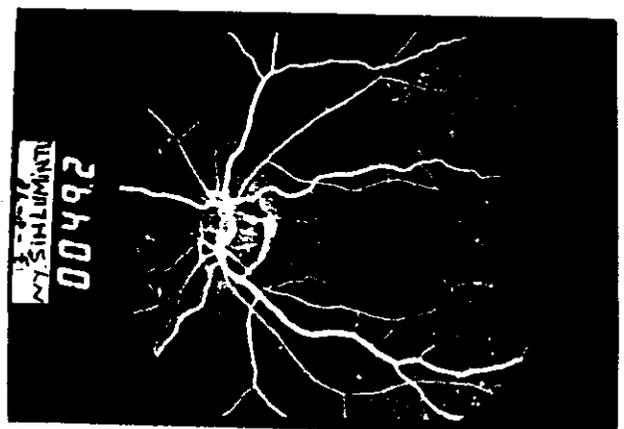
Fundus okuli mata kanan
(6 bulan sesudah laser)



Fundus okuli mata kiri
(6 bulan sesudah KRP)



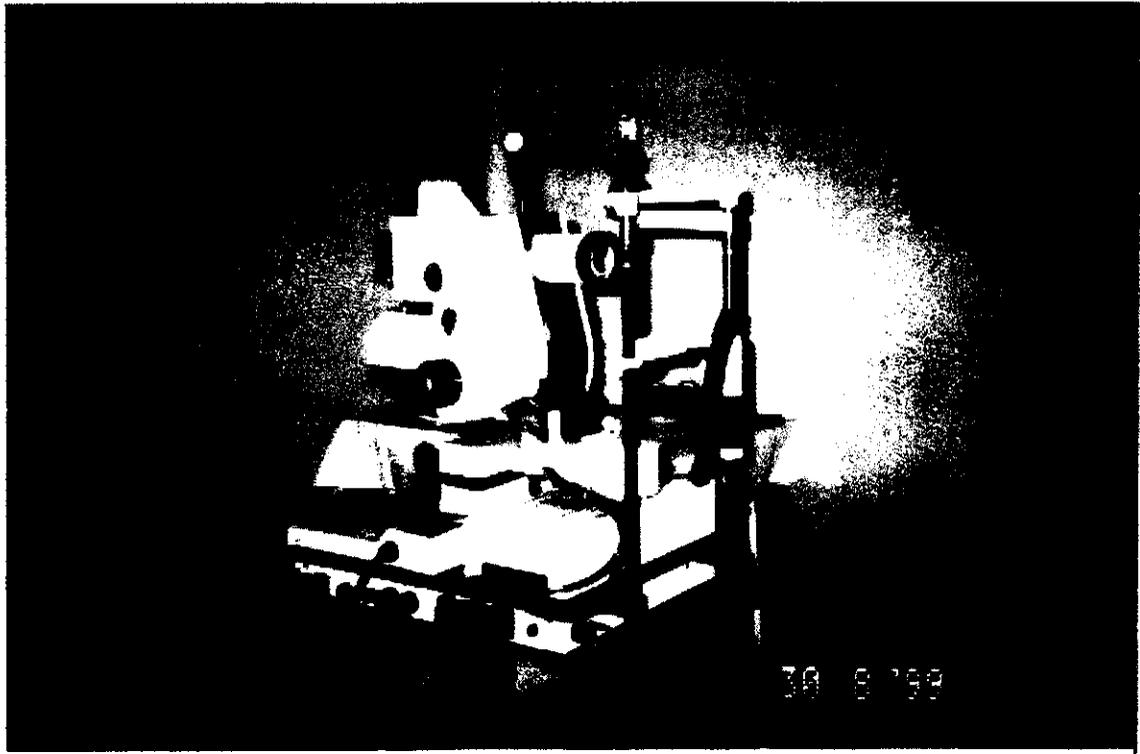
FFA mata kanan
(6 bulan sesudah laser)



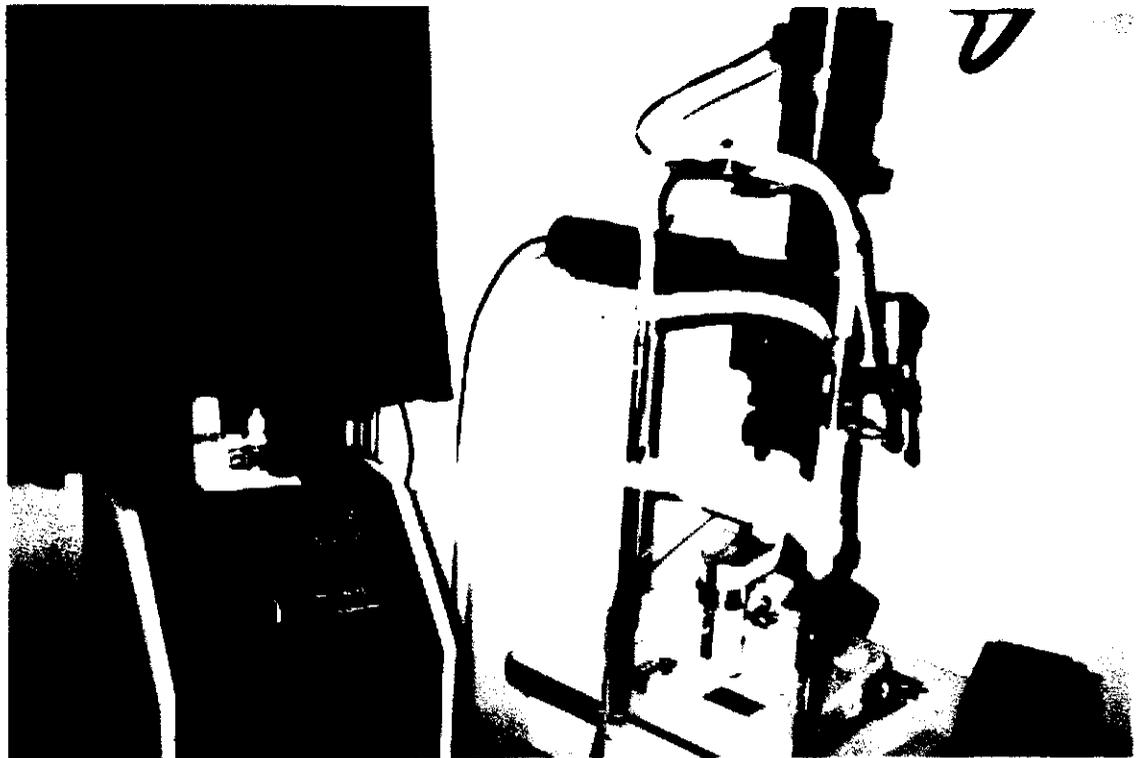
FFA mata kiri
(6 bulan sesudah KRP)

Gambar 9. Sesudah KRP dan laser
(6 bulan sesudah KRP dan lser)

LAMPIRAN D

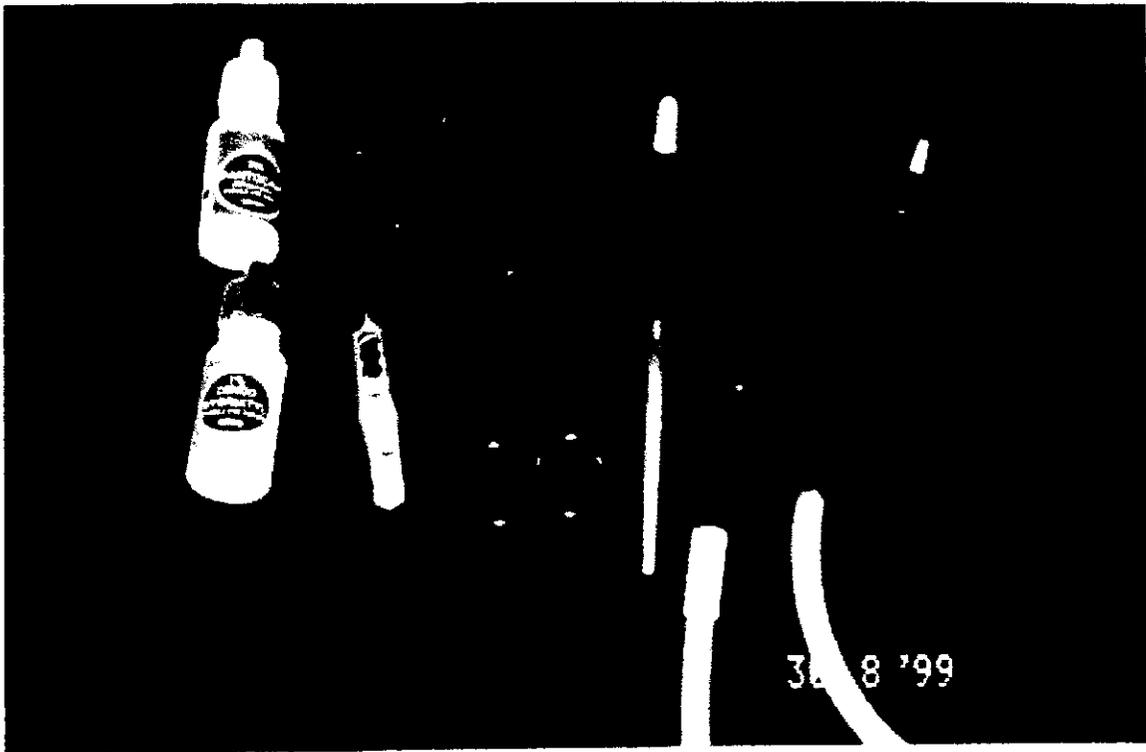


Gambar 10. Alat Kamera Retina / FFA



Gambar 11. Alat Fotokoagulasi Argon Laser

LAMPIRAN E



Gambar 12. Peralatan untuk melakukan KRP



Gambar 13. Alat Krioretinopeksi

UJI NORMALITAS DENGAN NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DMI	DDRP	DEM	DER	DHP
N		50	50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.52	.94	2.00E-02	4.00E-02	6.00E-02
	Std. Deviation	4.42	3.26	1.19	2.26	.31
Most Extreme Differences	Absolute	.247	.353	.367	.333	.536
	Positive	.247	.353	.367	.327	.536
	Negative	-.226	-.187	-.313	-.333	-.424
Kolmogorov-Smirnov Z		1.745	2.499	2.593	2.354	3.789
Asymp. Sig. (2-tailed)		.005	.000	.000	.000	.000

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DVI	DLP	MIPREKRP	MIPOSKRP	DRPREKRP
N		50	50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	-6.00E-03	.00	25.0600	25.5800	6.3600
	Std. Deviation	9.78E-02	1.01	13.7506	14.0569	9.0481
Most Extreme Differences	Absolute	.384	.480	.151	.208	.241
	Positive	.376	.480	.151	.208	.205
	Negative	-.384	-.480	-.107	-.114	-.241
Kolmogorov-Smirnov Z		2.719	3.394	1.066	1.469	1.705
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000	.000	.206	.027	.006

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DRPOSKRP	EMPREKRP	EMPOSKRP
N		50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	7.3000	1.6200	1.6400
	Std. Deviation	9.8400	1.8170	1.8490
Most Extreme Differences	Absolute	.231	.274	.272
	Positive	.231	.274	.272
	Negative	-.229	-.186	-.188
Kolmogorov-Smirnov Z		1.636	1.935	1.927
Asymp. Sig. (2-tailed)		.009	.001	.001

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

UJI NORMALITAS VARIABEL DENGAN NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ERPREKRP	ERPOSKRP	HPPREKRP	HIPOSKRP
N		50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4.0600	4.1000	.2600	2.0600
	Std. Deviation	5.2544	5.6252	.8283	.9127
Most Extreme Differences	Absolute	.260	.267	.523	.366
	Positive	.260	.267	.523	.366
	Negative	-.220	-.233	-.377	-.234
Kolmogorov-Smirnov Z		1.840	1.888	3.700	2.589
Asymp. Sig. (2-tailed)		.002	.002	.000	.000

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		SRP	DVI	DLP	BDWARNA	FIBRINOG
N		50	50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	7.8100	-6.00E-03	.00	2.0000	452.0400
	Std. Deviation	.3765	9.78E-02	1.01	.0000 ^c	145.4307
Most Extreme Differences	Absolute	.453	.384	.480		.126
	Positive	.307	.376	.480		.126
	Negative	-.453	-.384	-.480		-.086
Kolmogorov-Smirnov Z		3.204	2.719	3.394		.890
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000		.407

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		FIBRINP	TAT	TATP	VISDAR	VISDARP
N		50	50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	443.4400	1.7200	1.7200	4.8600	4.7560
	Std. Deviation	142.9397	.9697	.9697	.8325	.8222
Most Extreme Differences	Absolute	.139	.411	.411	.101	.095
	Positive	.139	.411	.411	.067	.095
	Negative	-.106	-.267	-.267	-.101	-.069
Kolmogorov-Smirnov Z		.986	2.907	2.907	.712	.669
Asymp. Sig. (2-tailed)		.285	.000	.000	.692	.762

		VISPLAS	VISPLASP
N		50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1.7820	1.7620
	Std. Deviation	.1185	.1074
Most Extreme Differences	Absolute	.126	.118
	Positive	.126	.118
	Negative	-.100	-.114
Kolmogorov-Smirnov Z		.894	.836
Asymp. Sig. (2-tailed)		.401	.487

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. The distribution has no variance for this variable. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test cannot be performed.

UJI NORMALITAS VARIABEL DENGAN NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		HBA1C	HBA1CP	LPA	LPAP	UMUR
N		50	50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	9.1000	9.0600	30.4560	29.9040	52.9200
	Std. Deviation	2.4615	2.4252	26.0184	25.0118	5.8058
Most Extreme Differences	Absolute	.180	.153	.233	.231	.146
	Positive	.180	.153	.233	.231	.146
	Negative	-.106	-.120	-.216	-.215	-.114
Kolmogorov-Smirnov Z		1.276	1.079	1.650	1.632	1.034
Asymp. Sig. (2-tailed)		.077	.195	.009	.010	.235

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		SEX	KELKRP	HPPOSKRP	grup
N		50	50	50	50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1.2400	1.8000	.3200	1.50
	Std. Deviation	.4314	.5345	1.0388	.51
Most Extreme Differences	Absolute	.471	.386	.521	.339
	Positive	.471	.294	.521	.339
	Negative	-.289	-.386	-.379	-.339
Kolmogorov-Smirnov Z		3.330	2.728	3.684	2.396
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

UJI HOMOGENITAS VARIABEL DENGAN TES LEVENE (T-Test)

Group Statistics

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LPA	25	30.4560	26.2880	5.2576
laser	25	30.4560	26.2880	5.2576
LPAP	25	29.9040	25.2710	5.0542
laser	25	29.9040	25.2710	5.0542
HBA1C	25	9.1000	2.4870	.4974
laser	25	9.1000	2.4870	.4974
HBA1CP	25	9.0600	2.4503	.4901
laser	25	9.0600	2.4503	.4901
SEX	25	1.2400	.4359	8.718E-02
laser	25	1.2400	.4359	8.718E-02
UMUR	25	52.9200	5.8660	1.1732
laser	25	52.9200	5.8660	1.1732
MIPREKRP	25	24.8800	14.7035	2.9407
laser	25	25.2400	13.0297	2.6059
MIPOSKRP	25	24.0400	14.9038	2.9808
laser	25	27.1200	13.2801	2.6560
DRPREKRP	25	6.7600	10.4135	2.0827
laser	25	5.9600	7.6402	1.5280
DRPOSKRP	25	6.9600	10.5849	2.1170
laser	25	7.6400	9.2416	1.8483

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
LPA	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
LPAP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
HBA1C	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
HBA1CP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
SEX	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
UMUR	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
MIPREKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.347	.558

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
MIPOSKRP	Equal variances assumed	.328	.570
	Equal variances not assumed		
DRPREKRP	Equal variances assumed	.410	.525
	Equal variances not assumed		
DRPOSKRP	Equal variances assumed	.076	.784
	Equal variances not assumed		

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
LPA	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	7.4354	-14.9498	14.9498
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	7.4354	-14.9498	14.9498
LPAP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	7.1477	-14.3714	14.3714
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	7.1477	-14.3714	14.3714
HBA1C	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.7034	-1.4143	1.4143
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.7034	-1.4143	1.4143
HBA1CP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.6931	-1.3935	1.3935
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.6931	-1.3935	1.3935
SEX	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.1233	-.2479	.2479
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.1233	-.2479	.2479
UMUR	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	1.6592	-3.3360	3.3360
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	1.6592	-3.3360	3.3360
MIPREKRP	Equal variances assumed	-.092	48	.927	-.3600	3.9292	-8.2602	7.5402
	Equal variances not assumed	-.092	47.316	.927	-.3600	3.9292	-8.2632	7.5432

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
MIPOSKRP	Equal variances assumed	-.771	48	.444	-3.0800	3.9924	-11.1073	4.9473
	Equal variances not assumed	-.771	47.375	.444	-3.0800	3.9924	-11.1100	4.9500
DRPREKRP	Equal variances assumed	.310	48	.758	.8000	2.5831	-4.3937	5.9937
	Equal variances not assumed	.310	44.033	.758	.8000	2.5831	-4.4058	6.0058
DRPOSKRP	Equal variances assumed	-.242	48	.810	-.6800	2.8103	-6.3305	4.9705
	Equal variances not assumed	-.242	47.142	.810	-.6800	2.8103	-6.3332	4.9732

Group Statistics

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EMPREKRP krp	25	1.9200	1.8239	.3648
EMPREKRP laser	25	1.3200	1.7963	.3593
EMPOSKRP krp	25	1.6800	1.5737	.3147
EMPOSKRP laser	25	1.6000	2.1213	.4243
ERPREKRP krp	25	4.0800	5.3066	1.0613
ERPREKRP laser	25	4.0400	5.3110	1.0622
ERPOSKRP krp	25	3.7600	5.1013	1.0203
ERPOSKRP laser	25	4.4400	6.1919	1.2384
HPPREKRP krp	25	.3200	.9452	.1890
HPPREKRP laser	25	.2000	.7071	.1414
HPPOSKRP krp	25	.3600	1.0360	.2072
HPPOSKRP laser	25	.2800	1.0614	.2123
TAT krp	25	1.7200	.9798	.1960
TAT laser	25	1.7200	.9798	.1960
TATP krp	25	1.7200	.9798	.1960
TATP laser	25	1.7200	.9798	.1960
VISPLAS krp	25	1.7820	.1198	2.395E-02
VISPLAS laser	25	1.7820	.1198	2.395E-02
VISPLASP krp	25	1.7620	.1085	2.169E-02
VISPLASP laser	25	1.7620	.1085	2.169E-02
VISDAR krp	25	4.8600	.8411	.1682
VISDAR laser	25	4.8600	.8411	.1682
VISDARP krp	25	4.7560	.8307	.1661
VISDARP laser	25	4.7560	.8307	.1661
FIBRINOG krp	25	452.0400	146.9378	29.3876
FIBRINOG laser	25	452.0400	146.9378	29.3876
FIBRINP krp	25	443.4400	144.4210	28.8842
FIBRINP laser	25	443.4400	144.4210	28.8842

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
EMPREKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.810	.373
EMPOSKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	1.908	.174
ERPREKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.001	.980
ERPOSKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	1.652	.205
HPPREKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	1.033	.314
HPPOSKRP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.233	.632
TAT	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000

(lanjutan)

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
TATP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
VISPLAS	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
VISPLASP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
VISDAR	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
VISDARP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
FIBRINOG	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000
FIBRINP	Equal variances assumed Equal variances not assumed	.000	1.000

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
EMPREKRP	Equal variances assumed	1.172	48	.247	.6000	.5120	-.4294	1.6294
	Equal variances not assumed	1.172	47.989	.247	.6000	.5120	-.4294	1.6294
EMPOSKRP	Equal variances assumed	.151	48	.880	8.000E-02	.5283	-.9822	1.1422
	Equal variances not assumed	.151	44.276	.880	8.000E-02	.5283	-.9845	1.1445
ERPREKRP	Equal variances assumed	.027	48	.979	4.000E-02	1.5016	-2.9791	3.0591
	Equal variances not assumed	.027	48.000	.979	4.000E-02	1.5016	-2.9791	3.0591
ERPOSKRP	Equal variances assumed	-.424	48	.674	-.6800	1.6045	-3.9061	2.5461
	Equal variances not assumed	-.424	46.304	.674	-.6800	1.6045	-3.9092	2.5492
HPPREKRP	Equal variances assumed	.508	48	.614	.1200	.2361	-.3547	.5947
	Equal variances not assumed	.508	44.457	.614	.1200	.2361	-.3556	.5956
HPPOSKRP	Equal variances assumed	.270	48	.789	8.000E-02	.2966	-.5165	.6765
	Equal variances not assumed	.270	47.972	.789	8.000E-02	.2966	-.5165	.6765
TAT	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.2771	-.5572	.5572
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.2771	-.5572	.5572

(lanjutan)

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
TATP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.2771	-.5572	.5572
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.2771	-.5572	.5572
VISPLAS	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	3.387E-02	-6.81E-02	6.810E-02
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	3.387E-02	-6.81E-02	6.810E-02
VISPLASP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	3.068E-02	-6.17E-02	6.169E-02
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	3.068E-02	-6.17E-02	6.169E-02
VISDAR	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.2379	-.4783	.4783
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.2379	-.4783	.4783
VISDARP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	.2350	-.4724	.4724
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	.2350	-.4724	.4724
FIBRINOG	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	41.5603	-83.5625	83.5625
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	41.5603	-83.5625	83.5625
FIBRINP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.0000	40.8484	-82.1313	82.1313
	Equal variances not assumed	.000	48.000	1.000	.0000	40.8484	-82.1313	82.1313

Lampiran 3 a

RERATA VARIABEL BEBAS PADA KRP

192

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SRP	25	6.75	8.00	7.7800	.3841
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 3 b

RERATA VARIABEL TERGANTUNG PADA KRP

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MIPREKRP	25	8.00	60.00	24.8800	14.7035
MIPOSKRP	25	8.00	60.00	24.0400	14.9038
DRPREKRP	25	.00	46.00	6.7600	10.4135
DRPOSKRP	25	.00	46.00	6.9600	10.5849
EMPREKRP	25	.00	4.00	1.9200	1.8239
EMPOSKRP	25	.00	4.00	1.6800	1.5737
ERPREKRP	25	.00	16.00	4.0800	5.3066
ERPOSKRP	25	.00	16.00	3.7600	5.1013
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 3 c

RERATA VARIABEL PERANCU PADA KRP

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HBA1C	25	5.20	13.60	9.1000	2.4870
HBA1CP	25	5.10	13.20	9.0600	2.4503
LPA	25	10.00	94.70	30.4560	26.2880
LPAP	25	10.20	94.60	29.9040	25.2710
FIBRINOG	25	224.00	773.00	452.0400	146.9378
FIBRINP	25	226.00	767.00	443.4400	144.4210
TAT	25	1.00	3.00	1.7200	.9798
TATP	25	1.00	3.00	1.7200	.9798
VISDAR	25	2.90	6.80	4.8600	.8411
VISDARP	25	3.10	6.60	4.7560	.8307
VISPLAS	25	1.57	1.99	1.7820	.1198
VISPLASP	25	1.56	2.00	1.7620	.1085
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 3 d

RERATA VARIABEL KLINIS MATA PADA KRP

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VIPREKRP	25	.40	1.00	.9000	.1581
VIPOSKRP	25	.50	1.00	.9080	.1256
LPPREKRP	25	450.00	490.00	472.6000	10.6184
LPPOSKRP	25	450.00	490.00	472.6000	10.7160
KELKRP	25	1.00	2.00	1.6400	.4899
HIPOSKRP	25	1.00	4.00	1.6800	.6904
HPPREKRP	25	.00	4.00	.3200	.9452
HPPOSKRP	25	.00	4.00	.3600	1.0360
SEX	25	1.00	2.00	1.2400	.4359
UMUR	25	44.00	65.00	52.9200	5.8660
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 4 a RERATA VARIABEL BEBAS PADA LASER

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SRP	25	7.00	8.00	7.8400	.3742
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 4 b RERATA VARIABEL TERGANTUNG PADA LASER

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MIPREKRP	25	9.00	54.00	25.2400	13.0297
MIPOSKRP	25	12.00	57.00	27.1200	13.2801
DRPREKRP	25	.00	25.00	5.9600	7.6402
DRPOSKRP	25	.00	26.00	7.6400	9.2416
EMPREKRP	25	.00	6.00	1.3200	1.7963
EMPOSKRP	25	.00	8.00	1.6000	2.1213
ERPREKRP	25	.00	20.00	4.0400	5.3110
ERPOSKRP	25	.00	20.00	4.4400	6.1919
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 4 c RERATA VARIABEL KLINIS MATA PADA LASER

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VIPREKRP	25	.50	1.00	.8880	.1563
VIPOSKRP	25	.10	1.00	.8680	.2076
LPPREKRP	25	450.00	490.00	472.2000	11.1878
LPPOSKRP	25	450.00	490.00	472.2000	11.1878
KELKRP	25	1.00	3.00	1.9600	.5385
HIPOSKRP	25	1.00	4.00	2.4400	.9609
HPPREKRP	25	.00	3.00	.2000	.7071
HPPOSKRP	25	.00	5.00	.2800	1.0614
UMUR	25	44.00	65.00	52.9200	5.8660
SEX	25	1.00	2.00	1.2400	.4359
Valid N (listwise)	25				

Lampiran 5

T-Test Variabel Tergantung pada KRP dg HbA1c < 8,4%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	19.4615	13	10.3892	2.8815
	MIPREKRP	20.4615	13	10.4133	2.8881
Pair 2	DRPOSKRP	3.6154	13	5.6353	1.5629
	DRPREKRP	4.0769	13	6.3961	1.7740
Pair 3	EMPOSKRP	2.1538	13	1.6756	.4647
	EMPREKRP	2.3077	13	1.7505	.4855
Pair 4	ERPOSKRP	2.7692	13	4.6035	1.2768
	ERPREKRP	2.8462	13	4.5249	1.2550

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	12	.121
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	12	.351
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	12	.165
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	12	.753

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	-1.0000	2.1602	.5991	-2.3054	.3054	-1.669
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	-.4615	1.7134	.4752	-1.4970	.5739	-.971
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	-.1538	.3755	.1042	-.3808	7.309E-02	-1.477
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	-7.69E-02	.8623	.2392	-.5980	.4442	-.322

Lampiran 6

T-Test Variabel Tergantung pada KRP dg HbA1c > 8,4%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	29.0000	12	17.7559	5.1257
	MIPREKRP	29.6667	12	17.4738	5.0442
Pair 2	DRPOSKRP	10.5833	12	13.5006	3.8973
	DRPREKRP	9.6667	12	13.2001	3.8105
Pair 3	EMPOSKRP	1.1667	12	1.3371	.3860
	EMPREKRP	1.5000	12	1.8829	.5436
Pair 4	ERPOSKRP	4.8333	12	5.5895	1.6135
	ERPREKRP	5.4167	12	5.9461	1.7165

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	11	.347
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	11	.413
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	11	.305
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	11	.538

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	-.6667	2.3484	.6779	-2.1588	.8255	-.983
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	.9167	3.7285	1.0763	-1.4523	3.2856	.852
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	-.3333	1.0731	.3098	-1.0151	.3485	-1.076
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	-.5833	3.1754	.9167	-2.6009	1.4342	-.636

Lampiran 7

T-Test Variabel Tergantung pada KRP dg $L_p(a) < 20$ mg/dl

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	24.3846	13	14.2041	3.9395
	MIPREKRP	26.0769	13	13.5920	3.7698
Pair 2	DRPOSKRP	6.0000	13	7.5609	2.0970
	DRPREKRP	5.3077	13	7.3642	2.0424
Pair 3	EMPOSKRP	1.4615	13	1.5607	.4329
	EMPREKRP	1.9231	13	1.9348	.5366
Pair 4	ERPOSKRP	3.3846	13	5.6056	1.5547
	ERPREKRP	4.3846	13	6.0764	1.6853

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	12	.041
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	12	.492
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	12	.053
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	12	.217

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	-1.6923	2.6578	.7372	-3.2984	-8.62E-02	-2.296
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	.6923	3.5210	.9765	-1.4354	2.8200	.709
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	-.4615	.7763	.2153	-.9306	7.545E-03	-2.144
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	-1.0000	2.7689	.7679	-2.6732	.6732	-1.302

Lampiran 8

T-Test Variabel Tergantung pada KRP dg $Lp(a) > 20$ mg/dl

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	23.6667	12	16.2555	4.6926
	MIPREKRP	23.5833	12	16.3288	4.7137
Pair 2	DRPOSKRP	8.0000	12	13.4096	3.8710
	DRPREKRP	8.3333	12	13.1241	3.7886
Pair 3	EMPOSKRP	1.9167	12	1.6214	.4680
	EMPREKRP	1.9167	12	1.7816	.5143
Pair 4	ERPOSKRP	4.1667	12	4.7065	1.3587
	ERPREKRP	3.7500	12	4.5751	1.3207

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	11	.795
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	11	.578
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	11	1.000
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	11	.269

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	8.333E-02	1.0836	.3128	-.6052	.7718	.266
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	-.3333	2.0151	.5817	-1.6137	.9470	-.573
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	.0000	.7385	.2132	-.4693	.4693	.000
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	.4167	1.2401	.3580	-.3713	1.2046	1.164

T-Test Variabel Tergantung pada Laser dg HbA1c > 8,4%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	29.5000	12	15.0363	4.3406
	MIPREKRP	28.6667	12	15.5758	4.4964
Pair 2	DRPOSKRP	9.5833	12	10.1754	2.9374
	DRPREKRP	6.9167	12	8.2733	2.3883
Pair 3	EMPOSKRP	1.9167	12	2.5746	.7432
	EMPREKRP	1.3333	12	2.0151	.5817
Pair 4	ERPOSKRP	5.6667	12	5.5814	1.6112
	ERPREKRP	4.5000	12	4.5826	1.3229

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	11	.339
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	11	.071
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	11	.171
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	11	.067

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	.8333	2.8868	.8333	-1.0008	2.6675	1.000
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	2.6667	4.6188	1.3333	-.2680	5.6013	2.000
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	.5833	1.3790	.3981	-.2928	1.4595	1.465
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	1.1667	1.9924	.5752	-9.93E-02	2.4326	2.028

Lampiran 9

T-Test Variabel Tergantung pada Laser dg Hb < 8,4 %

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	24.9231	13	11.6007	3.2175
	MIPREKRP	22.0769	13	9.7251	2.6972
Pair 2	DRPOSKRP	5.8462	13	8.2850	2.2978
	DRPREKRP	5.0769	13	7.2280	2.0047
Pair 3	EMPOSKRP	1.3077	13	1.6525	.4583
	EMPREKRP	1.3077	13	1.6525	.4583
Pair 4	ERPOSKRP	3.3077	13	6.7254	1.8653
	ERPREKRP	3.6154	13	6.0627	1.6815

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	12	.183
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	12	.137
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	12	1.000
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	12	.642

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	2.8462	7.2554	2.0123	-1.5382	7.2306	1.414
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	.7692	1.7394	.4824	-.2819	1.8204	1.594
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	.0000	1.5275	.4237	-.9231	.9231	.000
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	-.3077	2.3232	.6444	-1.7116	1.0962	-.478

Lampiran 11

T-Test Variabel Tergantung pada Laser dg Lp(a) < 20 mg/dl

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	26.3846	13	10.6344	2.9494
	MIPREKRP	25.3846	13	8.8463	2.4535
Pair 2	DRPOSKRP	9.5385	13	10.2438	2.8411
	DRPREKRP	7.4615	13	9.1889	2.5485
Pair 3	EMPOSKRP	1.3077	13	1.7974	.4985
	EMPREKRP	1.1538	13	1.6251	.4507
Pair 4	ERPOSKRP	5.0769	13	7.6753	2.1287
	ERPREKRP	4.6154	13	6.5133	1.8065

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	12	.500
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	12	.052
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	12	.760
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	12	.461

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	1.0000	5.1801	1.4367	-2.1303	4.1303	.696
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	2.0769	3.4752	.9638	-2.31E-02	4.1770	2.155
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	.1538	1.7723	.4915	-.9171	1.2248	.313
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	.4615	2.1839	.6057	-.8582	1.7812	.762

Lampiran 12

T-Test Variabel Tergantung pada Laser dg Lp(a) > 20 mg/dl

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MIPOSKRP	27.9167	12	16.1271	4.6555
	MIPREKRP	25.0833	12	16.8817	4.8733
Pair 2	DRPOSKRP	5.5833	12	7.9368	2.2912
	DRPREKRP	4.3333	12	5.4495	1.5731
Pair 3	EMPOSKRP	1.9167	12	2.4664	.7120
	EMPREKRP	1.5000	12	2.0226	.5839
Pair 4	ERPOSKRP	3.7500	12	4.2879	1.2378
	ERPREKRP	3.4167	12	3.8009	1.0972

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	11	.134
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	11	.257
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	11	.210
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	11	.643

		Paired Differences					t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
Pair 1	MIPOSKRP - MIPREKRP	2.8333	6.0728	1.7531	-1.0251	6.6918	1.616
Pair 2	DRPOSKRP - DRPREKRP	1.2500	3.6213	1.0454	-1.0508	3.5508	1.196
Pair 3	EMPOSKRP - EMPREKRP	.4167	1.0836	.3128	-.2718	1.1052	1.332
Pair 4	ERPOSKRP - ERPREKRP	.3333	2.4246	.6999	-1.2072	1.8739	.476

Lampiran 13

T-Test Variabel Tergantung dg HbA1c < 8,4% antara KRP dan Laser

Group Statistics

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
MIPREKRP	krp	13	20.4615	10.4133	2.8881
	laser	13	22.0769	9.7251	2.6972
MIPOSKRP	krp	13	19.4615	10.3892	2.8815
	laser	13	24.9231	11.6007	3.2175
DRPREKRP	krp	13	4.0769	6.3961	1.7740
	laser	13	5.0769	7.2280	2.0047
DRPOSKRP	krp	13	3.6154	5.6353	1.5629
	laser	13	5.8462	8.2850	2.2978
EMPREKRP	krp	13	2.3077	1.7505	.4855
	laser	13	1.3077	1.6525	.4583
EMPOSKRP	krp	13	2.1538	1.6756	.4647
	laser	13	1.3077	1.6525	.4583
ERPREKRP	krp	13	2.8462	4.5249	1.2550
	laser	13	3.6154	6.0627	1.6815
ERPOSKRP	krp	13	2.7692	4.6035	1.2768
	laser	13	3.3077	6.7254	1.8653

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
ERPREKRP	Equal variances assumed	-.367	24	.717	-.7692	2.0982	-5.0997	3.5612
	Equal variances not assumed	-.367	22.203	.717	-.7692	2.0982	-5.1183	3.5798
ERPOSKRP	Equal variances assumed	-.238	24	.814	-.5385	2.2604	-5.2037	4.1268
	Equal variances not assumed	-.238	21.221	.814	-.5385	2.2604	-5.2363	4.1593

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
MIPREKRP	Equal variances assumed	-.409	24	.686	-1.6154	3.9518	-9.7714	6.5406
	Equal variances not assumed	-.409	23.889	.686	-1.6154	3.9518	-9.7734	6.5426
MIPOSKRP	Equal variances assumed	-1.265	24	.218	-5.4615	4.3191	-14.3758	3.4527
	Equal variances not assumed	-1.265	23.714	.218	-5.4615	4.3191	-14.3815	3.4584
DRPREKRP	Equal variances assumed	-.374	24	.712	-1.0000	2.6769	-6.5248	4.5248
	Equal variances not assumed	-.374	23.650	.712	-1.0000	2.6769	-6.5291	4.5291
DRPOSKRP	Equal variances assumed	-.803	24	.430	-2.2308	2.7790	-7.9664	3.5048
	Equal variances not assumed	-.803	21.146	.431	-2.2308	2.7790	-8.0076	3.5461
EMPREKRP	Equal variances assumed	1.498	24	.147	1.0000	.6677	-.3780	2.3780
	Equal variances not assumed	1.498	23.921	.147	1.0000	.6677	-.3782	2.3782
EMPOSKRP	Equal variances assumed	1.296	24	.207	.8462	.6527	-.5010	2.1933
	Equal variances not assumed	1.296	23.995	.207	.8462	.6527	-.5010	2.1933

Lampiran 14

T-Test Variabel Tergantung dg HbA1c > 8,4% antara KRP dan Laser

Group Statistics

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MIPREKRP krp	12	29.6667	17.4738	5.0442
MIPREKRP laser	12	28.6667	15.5758	4.4964
MIPOSKRP krp	12	29.0000	17.7559	5.1257
MIPOSKRP laser	12	29.5000	15.0363	4.3406
DRPREKRP krp	12	9.6667	13.2001	3.8105
DRPREKRP laser	12	6.9167	8.2733	2.3883
DRPOSKRP krp	12	10.5833	13.5006	3.8973
DRPOSKRP laser	12	9.5833	10.1754	2.9374
EMPREKRP krp	12	1.5000	1.8829	.5436
EMPREKRP laser	12	1.3333	2.0151	.5817
EMPOSKRP krp	12	1.1667	1.3371	.3860
EMPOSKRP laser	12	1.9167	2.5746	.7432
ERPREKRP krp	12	5.4167	5.9461	1.7165
ERPREKRP laser	12	4.5000	4.5826	1.3229
ERPOSKRP krp	12	4.8333	5.5895	1.6135
ERPOSKRP laser	12	5.6667	5.5814	1.6112

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
ERPREKRP	Equal variances assumed	.423	22	.676	.9167	2.1671	-3.5776	5.4110
	Equal variances not assumed	.423	20.659	.677	.9167	2.1671	-3.5946	5.4279
ERPOSKRP	Equal variances assumed	-.365	22	.718	-.8333	2.2802	-5.5623	3.8956
	Equal variances not assumed	-.365	22.000	.718	-.8333	2.2802	-5.5623	3.8956

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
MIPREKRP	Equal variances assumed	.148	22	.884	1.0000	6.7573	-13.0139	15.0139
	Equal variances not assumed	.148	21.715	.884	1.0000	6.7573	-13.0245	15.0245
MIPOSKRP	Equal variances assumed	-.074	22	.941	-.5000	6.7167	-14.4295	13.4295
	Equal variances not assumed	-.074	21.419	.941	-.5000	6.7167	-14.4515	13.4515
DRPREKRP	Equal variances assumed	.612	22	.547	2.7500	4.4971	-6.5765	12.0765
	Equal variances not assumed	.612	18.487	.548	2.7500	4.4971	-6.6803	12.1803
DRPOSKRP	Equal variances assumed	.205	22	.840	1.0000	4.8803	-9.1210	11.1210
	Equal variances not assumed	.205	20.448	.840	1.0000	4.8803	-9.1657	11.1657
EMPREKRP	Equal variances assumed	.209	22	.836	.1667	.7961	-1.4844	1.8178
	Equal variances not assumed	.209	21.900	.836	.1667	.7961	-1.4849	1.8182
EMPOSKRP	Equal variances assumed	-.896	22	.380	-.7500	.8375	-2.4868	.9868
	Equal variances not assumed	-.896	16.531	.383	-.7500	.8375	-2.5208	1.0208

Lampiran 15

T-Test Variabel Tergantung dg $Lp(a) < 20$ mg/dl antara KRP dan Laser

Group Statistics

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MIPREKRP krp	13	26.0769	13.5920	3.7698
laser	13	25.3846	8.8463	2.4535
MIPOSKRP krp	13	24.3846	14.2041	3.9395
laser	13	26.3846	10.6344	2.9494
DRPREKRP krp	13	5.3077	7.3642	2.0424
laser	13	7.4615	9.1889	2.5485
DRPOSKRP krp	13	6.0000	7.5609	2.0970
laser	13	9.5385	10.2438	2.8411
EMPREKRP krp	13	1.9231	1.9348	.5366
laser	13	1.1538	1.6251	.4507
EMPOSKRP krp	13	1.4615	1.5607	.4329
laser	13	1.3077	1.7974	.4985
ERPREKRP krp	13	4.3846	6.0764	1.6853
laser	13	4.6154	6.5133	1.8065
ERPOSKRP krp	13	3.3846	5.6056	1.5547
laser	13	5.0769	7.6753	2.1287

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
ERPREKRP	Equal variances assumed	-.093	24	.926	-.2308	2.4705	-5.3297	4.8682
	Equal variances not assumed	-.093	23.885	.926	-.2308	2.4705	-5.3310	4.8695
ERPOSKRP	Equal variances assumed	-.642	24	.527	-1.6923	2.6360	-7.1328	3.7482
	Equal variances not assumed	-.642	21.966	.528	-1.6923	2.6360	-7.1596	3.7750

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
MIPREKRP	Equal variances assumed	.154	24	.879	.6923	4.4979	-8.5908	9.9754
	Equal variances not assumed	.154	20.620	.879	.6923	4.4979	-8.6720	10.0566
MIPOSKRP	Equal variances assumed	-.406	24	.688	-2.0000	4.9213	-12.1570	8.1570
	Equal variances not assumed	-.406	22.236	.688	-2.0000	4.9213	-12.1998	8.1998
DRPREKRP	Equal variances assumed	-.659	24	.516	-2.1538	3.2660	-8.8945	4.5868
	Equal variances not assumed	-.659	22.913	.516	-2.1538	3.2660	-8.9115	4.6038
DRPOSKRP	Equal variances assumed	-1.002	24	.326	-3.5385	3.5312	-10.8265	3.7496
	Equal variances not assumed	-1.002	22.082	.327	-3.5385	3.5312	-10.8602	3.7832
EMPREKRP	Equal variances assumed	1.098	24	.283	.7692	.7008	-.6772	2.2156
	Equal variances not assumed	1.098	23.305	.284	.7692	.7008	-.6794	2.2179
EMPOSKRP	Equal variances assumed	.233	24	.818	.1538	.6602	-1.2088	1.5165
	Equal variances not assumed	.233	23.537	.818	.1538	.6602	-1.2102	1.5179

Lampiran 16

T-Test Variabel Tergantung dg Lp(a) > 20 mg/dl antara KRP dan Laser

Group Statistics

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MIPREKRP krp	12	23.5833	16.3288	4.7137
MIPREKRP laser	12	25.0833	16.8817	4.8733
MIPOSKRP krp	12	23.6667	16.2555	4.6926
MIPOSKRP laser	12	27.9167	16.1271	4.6555
DRPREKRP krp	12	8.3333	13.1241	3.7886
DRPREKRP laser	12	4.3333	5.4495	1.5731
DRPOSKRP krp	12	8.0000	13.4096	3.8710
DRPOSKRP laser	12	5.5833	7.9368	2.2912
EMPREKRP krp	12	1.9167	1.7816	.5143
EMPREKRP laser	12	1.5000	2.0226	.5839
EMPOSKRP krp	12	1.9167	1.6214	.4680
EMPOSKRP laser	12	1.9167	2.4664	.7120
ERPREKRP krp	12	3.7500	4.5751	1.3207
ERPREKRP laser	12	3.4167	3.8009	1.0972
ERPOSKRP krp	12	4.1667	4.7065	1.3587
ERPOSKRP laser	12	3.7500	4.2879	1.2378

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
ERPREKRP	Equal variances assumed	.194	22	.848	.3333	1.7170	-3.2276	3.8943
	Equal variances not assumed	.194	21.285	.848	.3333	1.7170	-3.2345	3.9012
ERPOSKRP	Equal variances assumed	.227	22	.823	.4167	1.8380	-3.3951	4.2284
	Equal variances not assumed	.227	21.812	.823	.4167	1.8380	-3.3970	4.2303

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
MIPREKRP	Equal variances assumed	-.221	22	.827	-1.5000	6.7800	-15.5609	12.5609
	Equal variances not assumed	-.221	21.976	.827	-1.5000	6.7800	-15.5618	12.5618
MIPOSKRP	Equal variances assumed	-.643	22	.527	-4.2500	6.6101	-17.9586	9.4586
	Equal variances not assumed	-.643	21.999	.527	-4.2500	6.6101	-17.9586	9.4586
DRPREKRP	Equal variances assumed	.975	22	.340	4.0000	4.1022	-4.5075	12.5075
	Equal variances not assumed	.975	14.684	.345	4.0000	4.1022	-4.7601	12.7601
DRPOSKRP	Equal variances assumed	.537	22	.596	2.4167	4.4982	-6.9121	11.7455
	Equal variances not assumed	.537	17.864	.598	2.4167	4.4982	-7.0389	11.8723
EMPREKRP	Equal variances assumed	.535	22	.598	.4167	.7781	-1.1970	2.0303
	Equal variances not assumed	.535	21.655	.598	.4167	.7781	-1.1985	2.0318
EMPOSKRP	Equal variances assumed	.000	22	1.000	.0000	.8521	-1.7671	1.7671
	Equal variances not assumed	.000	19.011	1.000	.0000	.8521	-1.7833	1.7833

Group Statistics

	grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SRP	krp	25	7.7800	.3841	7.681E-02
	laser	25	7.8400	.3742	7.483E-02

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
									Lower	Upper
SRP	Equal variances assumed	.194	.661	-.560	48	.578	-6.0000E-02	.1072	-.2756	.1556
	Equal variances not assumed			-.560	47.967	.578	-6.0000E-02	.1072	-.2756	.1556

T-Test SEBELUM DAN SESUDAH KRP DAN LASER MIKROANEURISMA, PERDARAHAN RETINA, EDEMA MAKULA, EDEMA RETINA, HIPOKSIA RETINA, VISUS, LAPANG PANDANG

Group Statistics

	grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DMI	krp	25	-.84	2.21	.44
	laser	25	1.88	5.59	1.12
DDRP	krp	25	.20	2.89	.58
	laser	25	1.68	3.50	.70
DEM	krp	25	-.24	.78	.16
	laser	25	.28	1.46	.29
DER	krp	25	-.32	2.25	.45
	laser	25	.40	2.25	.45
DHP	krp	25	4.00E-02	.20	4.00E-02
	laser	25	8.00E-02	.40	8.00E-02
DVI	krp	25	8.00E-03	7.02E-02	1.40E-02
	laser	25	-2.00E-02	.12	2.38E-02
DLP	krp	25	.00	1.44	.29
	laser	25	.00	.00	.00

(lanjutan)

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
DMI	Equal variances assumed	5.975	.018
	Equal variances not assumed		
DDRP	Equal variances assumed	1.707	.198
	Equal variances not assumed		
DEM	Equal variances assumed	2.277	.138
	Equal variances not assumed		
DER	Equal variances assumed	.410	.525
	Equal variances not assumed		
DHP	Equal variances assumed	.871	.355
	Equal variances not assumed		
DVI	Equal variances assumed	1.999	.164
	Equal variances not assumed		
DLP	Equal variances assumed	2.087	.155
	Equal variances not assumed		

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
							Lower	Upper
DMI	Equal variances assumed	-2.264	48	.028	-2.72	1.20	-5.14	-.30
	Equal variances not assumed	-2.264	31.344	.031	-2.72	1.20	-5.17	-.27
DDRP	Equal variances assumed	-1.632	48	.109	-1.48	.91	-3.30	.34
	Equal variances not assumed	-1.632	46.338	.109	-1.48	.91	-3.31	.35
DEM	Equal variances assumed	-1.573	48	.122	-.52	.33	-1.18	.14
	Equal variances not assumed	-1.573	36.662	.124	-.52	.33	-1.19	.15
DER	Equal variances assumed	-1.130	48	.264	-.72	.64	-2.00	.56
	Equal variances not assumed	-1.130	48.000	.264	-.72	.64	-2.00	.56
DHP	Equal variances assumed	-.447	48	.657	-4.00E-02	8.94E-02	-.22	.14
	Equal variances not assumed	-.447	35.294	.657	-4.00E-02	8.94E-02	-.22	.14
DVI	Equal variances assumed	1.013	48	.316	2.80E-02	2.76E-02	-2.76E-02	8.36E-02
	Equal variances not assumed	1.013	38.907	.317	2.80E-02	2.76E-02	-2.79E-02	8.39E-02
DLP	Equal variances assumed	.000	48	1.000	.00	.29	-.58	.58
	Equal variances not assumed	.000	24.000	1.000	.00	.29	-.60	.60

REGRESSION AUTOREGULASI RETINA SENTRAL DENGAN VARIABEL PERANCU

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	TAT		Stepwise (Criteria: Probability-of-F-to-enter <= .050, Probability-of-F-to-remove >= .100).
2	SRP		Stepwise (Criteria: Probability-of-F-to-enter <= .050, Probability-of-F-to-remove >= .100).

a. Dependent Variable: REGR factor score 1 for analysis 1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.388 ^a	.151	.133	.9311510
2	.474 ^b	.224	.191	.8992042

a. Predictors: (Constant), TAT

b. Predictors: (Constant), TAT, SRP

ANOVA^c

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	7.382	1	7.382	8.514	.005 ^a
	Residual	41.618	48	.867		
	Total	49.000	49			
2	Regression	10.997	2	5.499	6.800	.003 ^b
	Residual	38.003	47	.809		
	Total	49.000	49			

a. Predictors: (Constant), TAT

b. Predictors: (Constant), TAT, SRP

c. Dependent Variable: REGR factor score 1 for analysis 1

(lanjutan)

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-.688	.270		-2.548	.014
	TAT	.400	.137	.388	2.918	.005
2	(Constant)	-6.345	2.688		-2.361	.022
	TAT	.411	.133	.398	3.097	.003
	SRP	.722	.341	.272	2.115	.040

a. Dependent Variable: REGR factor score 1 for analysis 1

Excluded Variables^c

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	HBA1C	-.010 ^a	-.077	.939	-.011	.986
	HBA1CP	-.008 ^a	-.059	.953	-.009	.978
	LPA	.114 ^a	.838	.406	.121	.960
	LPAP	.127 ^a	.938	.353	.136	.968
	SEX	-.109 ^a	-.818	.417	-.119	.999
	SRP	.272 ^a	2.115	.040	.295	.999
	TATP	. ^a				.000
	UMUR	-.025 ^a	-.188	.852	-.027	.999
	VISDAR	.019 ^a	.142	.887	.021	.994
	VISDARP	-.020 ^a	-.152	.880	-.022	.996
	VISPLAS	.210 ^a	1.605	.115	.228	.999
	VISPLASP	-.142 ^a	-.885	.381	-.128	.692
	2	HBA1C	-.088 ^b	-.654	.516	-.096
HBA1CP		-.088 ^b	-.652	.518	-.096	.907
LPA		.117 ^b	.892	.377	.130	.959
LPAP		.129 ^b	.990	.327	.144	.968
SEX		-.069 ^b	-.526	.602	-.077	.975
TATP		. ^b				.000
UMUR		-.004 ^b	-.030	.976	-.004	.993
VISDAR		.026 ^b	.202	.841	.030	.994
VISDARP		-.024 ^b	-.185	.854	-.027	.996
VISPLAS		.174 ^b	1.350	.184	.195	.977
VISPLASP		-.162 ^b	-1.048	.300	-.153	.689

a. Predictors in the Model: (Constant), TAT

b. Predictors in the Model: (Constant), TAT, SRP

c. Dependent Variable: REGR factor score 1 for analysis 1

Variabel bebas HbA1c \leq 8,4%

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HBA1C	13	5.20	8.30	7.0923	.9482
Valid N (listwise)	13				

Variabel bebas HbA1c \leq 8,4%

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SRP	13	7.00	8.00	7.6923	.3973
SRL	13	7.00	8.00	7.7692	.4385
Valid N (listwise)	13				

Variabel bebas HbA1c $>$ 8,4%

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HBA1C	12	8.50	13.60	11.2750	1.6091
SRP	12	6.75	8.00	7.8750	.3615
SRL	12	7.00	8.00	7.9167	.2887
Valid N (listwise)	12				

Variabel bebas Lp(a) <= 20 mg/dl

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
LPA	13	10.00	15.80	11.4385	2.3546
SRP	13	6.75	8.00	7.7308	.4265
SRL	13	7.00	8.00	7.8462	.3755
Valid N (listwise)	13				

Variabel bebas Lp(a) > 20 mg/dl

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
LPA	12	22.10	94.70	51.0583	24.7235
SRP	12	7.00	8.00	7.8333	.3427
SRL	12	7.00	8.00	7.8333	.3892
Valid N (listwise)	12				

VARIABEL TERGANTUNG Lp(a) ≤ 20 mg/dl**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MIPREKRP	13	9.00	60.00	26.0769	13.5920
MIPOSKRP	13	8.00	60.00	24.3846	14.2041
MIPRELAS	13	13.00	40.00	25.3846	8.8463
MIPOSLAS	13	12.00	48.00	26.3846	10.6344
DRPREKRP	13	.00	21.00	5.3077	7.3642
DRPOSKRP	13	.00	21.00	6.0000	7.5609
DRPRELAS	13	.00	25.00	7.4615	9.1889
DRPOSLAS	13	.00	26.00	9.5385	10.2438
HPPREKRP	13	.00	4.00	.3077	1.1094
HPPOSKRP	13	.00	4.00	.3077	1.1094
HPPRELAS	13	.00	.00	.0000	.0000
HPPOSLAS	13	.00	.00	.0000	.0000
EMPREKRP	13	.00	4.00	1.9231	1.9348
EMPOSKRP	13	.00	4.00	1.4615	1.5607
EMPRELAS	13	.00	4.00	1.1538	1.6251
EMPOSLAS	13	.00	4.00	1.3077	1.7974
ERPREKRP	13	.00	16.00	4.3846	6.0764
ERPOSKRP	13	.00	16.00	3.3846	5.6056
ERPRELAS	13	.00	20.00	4.6154	6.5133
ERPOSLAS	13	.00	20.00	5.0769	7.6753
Valid N (listwise)	13				

Variabel Tergantung Lp(a) > 20mg/dl**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MIPREKRP	12	8.00	52.00	23.5833	16.3288
MIPOSKRP	12	10.00	52.00	23.6667	16.2555
MIPRELAS	12	9.00	54.00	25.0833	16.8817
MIPOSLAS	12	12.00	57.00	27.9167	16.1271
DRPREKRP	12	.00	46.00	8.3333	13.1241
DRPOSKRP	12	.00	46.00	8.0000	13.4096
DRPRELAS	12	.00	16.00	4.3333	5.4495
DRPOSLAS	12	.00	23.00	5.5833	7.9368
HPPREKRP	12	.00	2.00	.3333	.7785
HPPOSKRP	12	.00	3.00	.4167	.9962
HPPRELAS	12	.00	3.00	.4167	.9962
HPPOSLAS	12	.00	5.00	.5833	1.5050
EMPREKRP	12	.00	4.00	1.9167	1.7816
EMPOSKRP	12	.00	4.00	1.9167	1.6214
EMPRELAS	12	.00	6.00	1.5000	2.0226
EMPOSLAS	12	.00	8.00	1.9167	2.4664
ERPREKRP	12	.00	14.00	3.7500	4.5751
ERPOSKRP	12	.00	14.00	4.1667	4.7065
ERPRELAS	12	.00	10.00	3.4167	3.8009
ERPOSLAS	12	.00	12.00	3.7500	4.2879
Valid N (listwise)	12				

RERATA VARIABEL TERGANTUNG $\leq 8,4\%$

220

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MIPREKRP	13	9.00	46.00	20.4615	10.4133
MIPOSKRP	13	8.00	46.00	19.4615	10.3892
MIPRELAS	13	12.00	46.00	22.0769	9.7251
MIPOSLAS	13	12.00	48.00	24.9231	11.6007
DRPREKRP	13	.00	18.00	4.0769	6.3961
DRPOSKRP	13	.00	16.00	3.6154	5.6353
DRPRELAS	13	.00	19.00	5.0769	7.2280
DRPOSLAS	13	.00	23.00	5.8462	8.2850
HPPREKRP	13	.00	2.00	.1538	.5547
HPPOSKRP	13	.00	2.00	.1538	.5547
HPPRELAS	13	.00	2.00	.1538	.5547
HPPOSLAS	13	.00	2.00	.1538	.5547
EMPREKRP	13	.00	4.00	2.3077	1.7505
EMPOSKRP	13	.00	4.00	2.1538	1.6756
EMPRELAS	13	.00	4.00	1.3077	1.6525
EMPOSLAS	13	.00	4.00	1.3077	1.6525
ERPREKRP	13	.00	15.00	2.8462	4.5249
ERPOSKRP	13	.00	15.00	2.7692	4.6035
ERPRELAS	13	.00	20.00	3.6154	6.0627
ERPOSLAS	13	.00	20.00	3.3077	6.7254
Valid N (listwise)	13				

RERATA VARIABEL TERGANTUNG $HbA1c > 8.4\%$

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MIPREKRP	12	8.00	60.00	29.6667	17.4738
MIPOSKRP	12	11.00	60.00	29.0000	17.7559
MIPRELAS	12	9.00	54.00	28.6667	15.5758
MIPOSLAS	12	13.00	57.00	29.5000	15.0363
DRPREKRP	12	.00	46.00	9.6667	13.2001
DRPOSKRP	12	.00	46.00	10.5833	13.5006
DRPRELAS	12	.00	25.00	6.9167	8.2733
DRPOSLAS	12	.00	26.00	9.5833	10.1754
HPPREKRP	12	.00	4.00	.5000	1.2432
HPPOSKRP	12	.00	4.00	.5833	1.3790
HPPRELAS	12	.00	3.00	.2500	.8660
HPPOSLAS	12	.00	5.00	.4167	1.4434
EMPREKRP	12	.00	4.00	1.5000	1.8829
EMPOSKRP	12	.00	3.00	1.1667	1.3371
EMPRELAS	12	.00	6.00	1.3333	2.0151
EMPOSLAS	12	.00	8.00	1.9167	2.5746
ERPREKRP	12	.00	16.00	5.4167	5.9461
ERPOSKRP	12	.00	16.00	4.8333	5.5895
ERPRELAS	12	.00	13.00	4.5000	4.5826
ERPOSLAS	12	.00	16.00	5.6667	5.5814
Valid N (listwise)	12				

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VIPREKRP	25	.40	1.00	.9000	.1581
VIPOSKRP	25	.50	1.00	.9080	.1256
VIPRELAS	25	.50	1.00	.8880	.1563
VIPOSLAS	25	.10	1.00	.8680	.2076
LPPREKRP	25	450.00	490.00	472.6000	10.6184
LPPOSKRP	25	450.00	490.00	472.6000	10.7160
LPPRELAS	25	450.00	490.00	472.2000	11.1878
LPPOSLAS	25	450.00	490.00	472.2000	11.1878
Valid N (listwise)	25				

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 VIPOSKRP	.9080	25	.1256	2.511E-02
VIPREKRP	.9000	25	.1581	3.162E-02

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 VIPOSKRP & VIPREKRP	25	.902	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
				Lower	Upper	
Pair 1 VIPOSKRP - VIPREKRP	8.000E-03	7.024E-02	1.405E-02	-2.10E-02	3.699E-02	.569

Paired Samples Test

	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1 VIPOSKRP - VIPREKRP	24	.574

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 VIOSLAS	.8680	25	.2076	4.152E-02
VIPRELAS	.8880	25	.1563	3.126E-02

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 VIOSLAS & VIPRELAS	25	.822	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
				Lower	Upper	
Pair 1 VIOSLAS - VIPRELAS	-2.00E-02	.1190	2.380E-02	-6.91E-02	2.913E-02	-.840

Paired Samples Test

	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1 VIOSLAS - VIPRELAS	24	.409

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VIPOSKRP	.9080	25	.1256	2.511E-02
	VIPOSLAS	.8680	25	.2076	4.152E-02

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	VIPOSKRP & VIPOSLAS	25	.538	.006

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower		Upper
Pair 1	VIPOSKRP - VIPOSLAS	4.000E-02	.1756	3.512E-02	-3.25E-02	.1125	1.139

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	VIPOSKRP - VIPOSLAS	24	.266

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	LPPOSKRP	472.6000	25	10.7160	2.1432
	LPPREKRP	472.6000	25	10.6184	2.1237

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	LPPOSKRP & LPPREKRP	25	.991	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower		Upper
Pair 1	LPPOSKRP - LPPREKRP	.0000	1.4434	.2887	-.5958	.5958	.000

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	LPPOSKRP - LPPREKRP	24	1.000