

**KARYA AKHIR**  
**FAKTOR RISIKO OFTALMOPLEGIA PADA DIABETES MELITUS**  
**OPHTHALMOPLEGIA RISK FACTOR IN DIABETES MELITUS**

**GANESA WARDANA**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**  
**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2020**

# **FAKTOR RESIKO OFTALMOPLEGIA PADA DIABETES MELITUS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh

**Ganesa Wardana**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**KARYA AKHIR**

**FAKTOR RISIKO OFTALMOPLEGIA PADA DIABETES  
MELITUS**

Disusun dan diajukan oleh :

**GANESA WARDANA**

Nomor Pokok : C102 214 101

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir  
pada tanggal 10 Januari 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

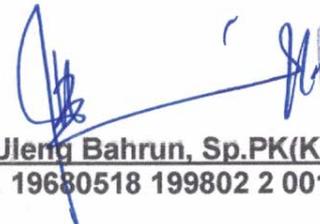
**Menyetujui**  
**Komisi Penasehat,**

  
Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)  
Pembimbing Utama

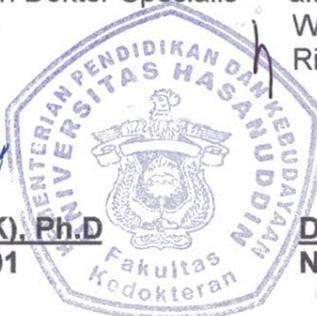
  
Dr. dr. Habibah S. Muhiddin Sp.M(K)  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bid.Akademik  
Riset dan Inovasi

  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP.19671103 199802 1 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ganesa Wardana  
No. Stambuk : C 102 214 101  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata  
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Januari 2020

Yang Menyatakan,



Ganesa Wardana

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

Karya akhir ini berjudul "Faktor Resiko Oftalmoplegia Pada Diabetes Melitus", diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dalam bidang Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini pula penulis dengan dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Kedua orang tua saya, Ayahanda Warna Djaja (Alm.) dan Ibunda Sudarwati atas doa dan restu serta dukungan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan. Kepada kedua mertua saya, ayahanda Abidin Pabiccara (Alm) dan Ibunda Nurhani (Alm) yang selalu penulis panjatkan doa untuk keduanya.
2. Istri saya, dr. Tenri Esa dan putra saya Muhammad Khalil Danadyaksa atas kesabaran, pengertian dan pengorbanan dalam mendampingi dan membantu saya selama pendidikan di Departemen Ilmu Kesehatan Mata.
3. Ibu rektor, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai

peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

4. Dr. dr. Batari Todja, Sp.M(K) sebagai pembimbing utama, sekaligus sebagai Penasehat Akademik saya selama menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu kesehatan mata, atas setiap waktu, tenaga, pemikiran, nasihat, dukungan dan bimbingan bagi penulis dalam seluruh proses pendidikan dan penyelesaian penelitian.
5. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) selaku guru sekaligus pembimbing anggota yang selalu memberikan motivasi untuk kemajuan pribadi saya, atas segala waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan, nasehat dalam proses pendidikan dan penyelesaian penelitian.
6. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH, selaku pembimbing statistik atas semua arahan dan bimbingan serta waktu yang diluangkan dari mulai awal penulisan hingga penyusunan karya akhir.
7. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, selaku guru sekaligus penguji penelitian atas bimbingan selama masa pendidikan saya serta atas saran dan masukan untuk kesempurnaan penelitian ini.
8. Dr. dr. Jumraini Tammasse, SpS(K)., atas kesediaannya meluangkan waktu, serta atas saran dan masukan dalam penyempurnaan karya akhir ini.
9. Prof. dr. Budu, Ph.D, SpM(K), M.MedEd, Guru besar pada bagian Ilmu Kesehatan Mata dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan, mendidik, nasehat dan menyemangati kami semua selama mengikuti pendidikan.

10. dr. Andi Muhammad Ichsan ,Ph.D, Sp.M(K) selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata dan Ketua Program Studi periode sebelumnya atas semua bimbingan, dukungan dan saran bagi penulis, juga segala bentuk pemikiran dan upaya demi memajukan kualitas pendidikan dokter spesialis Mata Universitas Hasanuddin.
11. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Program Study yang telah banyak memberikan bimbingan, nasehat, dan dukungan dalam menjalani masa pendidikan Spesialis Mata.
12. Dr. dr. Noro Waspodo,Sp.M. selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata periode sebelumnya, atas kesempatan, dukungan, bimbingan dan seluruh fasilitas dalam menjalani program pendidikan spesialis Mata.
13. Seluruh Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K)., dr.Rahasiah Taufik,Sp.M(K), Dr.dr.Achmad Afifudin,Sp.M(K) (Alm), dr.Junaedi Sirajuddin,SpM(K), Dr.dr.Noor Syamsu,Sp.M(K),MARS, Dr.dr. Halimah Pagarra, SpM(K)., dr.Suliaty P. Amir,Sp.M(K),M.edEd, dr.Andi Tenrisanna Devi,Sp.M(K) M.Si,MARS, dr.Muliasnaeny,Sp.M, dr.Andi Senggeng Relle.Sp.M(K),MARS, dr.Purnamanita Syawal,Sp.M,M.Kes, dr.Soraya Taufik,Sp.M,M.Kes, dr.Ruslinah HTM,Sp.M, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K)

dr.Azhar Farid,SpM,M.Kes, dr.Ahmad Ashraf,Sp.M(K),MPH., dr. Adelina T. Poli,Sp.M, dr. Ririn Nislawaty Sp.M,M.Kes., dr.Ratih Natasya,Sp.M,M.Kes, dr.Nursyamsi, Sp.M,M.Kes., dr.Andi Pratiwi,Sp.M,M.Kes, dr.Andi Akhmad Faisal, Sp.M,M.Kes, dr.Rani Yunita Patong,Sp.M. dr.Andi Suryanita Tadjuddin,SpM., dr,Idayani Panggalo,Sp.M., dr.Muh. Irfan Kamaruddin,SpM,MARS dan dr.Dyah Ayu Windy,SpM atas semua bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Kiranya Tuhan yang Maha Esa membalas semua kebaikan guru-guru kami dengan balasan yang terbaik. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

14. Kepada saudara Adnan dan Arif di Bagian Administrasi RS Unhas yang telah banyak membantu dalam proses pengambilan sampel, sehingga penelitian ini bisa selesai dengan baik.
15. Kepada saudara-saudari seangkatan “Fantastic Four”; dr.Fadly Hidayat SpM., dr.Eunike SpM., dr.George Sitanaya SpM., Terimakasih telah menjadi saudara perjuangan, atas dukungannya dan bantuannya selalu sejak awal menjalani pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
16. Seluruh sahabat, teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan dan kerjasama selama penulis menjalani pendidikan.

17. Terimakasih yang tak terhingga disampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu dalam penelitian ini berlangsung dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, dan Sudirman yang selalu membantu di sela-sela kesibukannya.
18. Seluruh paramedis di RS Pendidikan UNHAS, RS Wahidin Sudirohusodo, Klinik mata ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
19. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan dan kelemahan akibat keterbatasan kemampuan maupun pengetahuan penulis, oleh karena itu penulis mengharapkan masukan dan koreksi untuk perbaikannya.

Kiranya Allah SWT dapat memberikan balasan yang terbaik untuk setiap doa, dukungan, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Makassar, Januari 2020

**Ganesa Wardana**

## ABSTRAK

**Wardana.** *Faktor Resiko Oftalmoplegia pada Diabetes Melitus*  
(Dibimbing oleh: **Batari Todja Umar, Habibah S. Muhiddin**).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi faktor resiko yang berhubungan dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes mellitus.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin yang berlangsung selama bulan Juli – September 2019 dengan menggunakan metode *Cross Sectional*. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 55 orang yang memenuhi kriteria inklusi, 43 orang kelompok pasien Diabetes Melitus tanpa adanya oftalmoplegia dan 12 orang kelompok pasien dengan oftalmoplegia, dengan rata-rata usia 52 tahun. Dilakukan pencatatan usia subjek, jenis kelamin, tipe diabetes melitus, durasi penyakit, adanya penyakit penyerta yaitu hipertensi, dislipidemia, penyakit jantung koroner, dan adanya retinopati diabetik. Semua data dicatat dan diolah dengan program analisis statistik SPSS menggunakan analisis univariat deskriptif dan frekuensi, serta analisis bivariat Uji Chi square ( $\chi^2$ ) untuk membandingkan korelasi antara kategori, setelahnya semua faktor resiko dinilai menggunakan model regresi logistik univariate.

Hasil penelitian menunjukkan faktor risiko yang terpenting dan sangat signifikan ( $p=0.003$ ) untuk oftalmoplegia pada diabetes adalah usia  $\geq 45$  tahun. Sedangkan faktor resiko jenis kelamin, tipe diabetes, durasi penyakit, serta ada tidaknya penyakit penyerta tidak menunjukkan hubungan yang signifikan untuk oftalmoplegia pada pasien Diabetes Melitus.

Kata kunci: *Oftalmoplegia, faktor resiko, diabetes melitus*

## ABSTRACT

**Wardana.** Risk Factors for Ophthalmoplegia in Diabetes Mellitus. (Supervised by: **Batari Todja Umar, Habibah S. Muhiddin**).

This study was aimed to evaluate the risk factors associated with ophthalmoplegia in patients with Diabetes mellitus.

The Cross Sectional study was conducted at the Teaching Hospital of Hasanuddin University during July - September 2019. The sample were 55 people who met the inclusion criteria, 43 people with Diabetes Mellitus patients without ophthalmoplegia and 12 patients with ophthalmoplegia, with an average age of 52 years. Subject age, sex, type of diabetes mellitus, duration of illness, accompanying diseases are hypertension, dyslipidemia, coronary heart disease and diabetic retinopathy were recorded. All data is recorded and processed using the SPSS statistical analysis program using descriptive and frequency univariate analysis, and bivariate analysis Chi square test ( $\chi^2$ ) to compare correlations between categories, after which all risk factors are assessed using a univariate logistic regression model.

The results showed the most important and very significant risk factor ( $p = 0.003$ ) for ophthalmoplegia in diabetes was age  $\geq 45$  years. While risk factors for sex, type of diabetes, duration of disease, and the presence or absence of concomitant diseases did not show a significant relationship to ophthalmoplegia in patients with diabetes mellitus.

Keywords: Ophthalmoplegia, risk factors, diabetes mellitus

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN KARYA AKHIR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I. Pendahuluan.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II Tinjauan Pustaka.....	8
2.1 Diabetes dan Komplikasi Makrovaskuler dan Mikrovaskuler.....	8
2.2 Oftalmoplegia.....	14
2.2.1 Parese Nervus Oculomotor (N. III).....	15
2.2.2 Parese Nervus Trokhlearis (N IV).....	19
2.2.3. Parese Nervus Abdusen (N.VI).....	20
2.3. Oftalmoplegia Diabetik.....	22
2.3.1. Iskemia Mikrovaskuler.....	22

2.3.2. Lokasi Iskemia.....	25
2.3.3. Faktor resiko.....	27
2.3.4. Manifestasi klinis.....	27
2.3.5. Tingkat Disfungsi Motorik Okular.....	30
2.4. Retinopati Diabetik.....	31
Kerangka Teori.....	33
Kerangka Konsep.....	34
<b>BAB III Metodologi Penelitian.....</b>	<b>35</b>
3. 1 Desain Penelitian.....	35
3. 2 Tempat Dan Waktu Penelitian.....	35
3. 3 Populasi Sampel.....	35
3. 4 Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel.....	35
3.5 Perkiraan Besar Sampel.....	36
3.6 Kriteria Sampel.....	36
3.7 Izin Penelitian Dan Kelaikan Etik.....	37
3.8. Identifikasi Variabel.....	37
3.9. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif.....	37
3.10 Prosedur Penelitian.....	39
3.11 Metode Analisa Data.....	40
Alur Penelitian.....	42
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>43</b>
<b>BAB V. PEMBAHASAN.....</b>	<b>48</b>
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>56</b>
Daftar Pustaka.....	57

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Deskripsi karakteristik klinis untuk pasien dengan atau tanpa ophthalmoplegia	43
Tabel 2. Frekuensi karakteristik klinis pasien dengan dan tanpa ophthalmoplegia	45
Tabel 3. Analisis univariat untuk faktor resiko oftalmoplegia	46
Tabel 4. Kerangka Teori	32
Tabel 5. Kerangka Konsep	33
Tabel 6. Alur Penelitian	41

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. komplikasi makrovaskuler Diabetes	10
Gambar 2. Pembentukan atherosclerosis pada diabetes	13
Gambar 3. Iskemia Mikrovaskuler diabetik	23
Gambar 4. Vaskularisasi N III, N. IV, dan N VI	25

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Naskah Penjelasan pada Subjek	68
Lampiran 2.	Formulir Persetujuan	71
Lampiran 4.	Persetujuan Etik	72
Lampiran 5.	Tabel Induk Sampel Penelitian	73

## DAFTAR ARTI SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
N III	Nervus Kranialis III / okulomotorius
N IV	Nervus Kranialis IV / troklearis
N VI	Nervus Kranialis VI / abduksen
DM	Diabetes Melitus
NPDR	<i>Non Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
PDR	<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>
CAD	<i>Coronary Arterial Disease</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting, salah satu dari empat prioritas penyakit tidak menular yang ditargetkan untuk ditindaki oleh para pemimpin dunia. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. Secara global, diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Prevalensi global (usia standar) diabetes telah hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Ini mencerminkan peningkatan faktor risiko terkait seperti kelebihan berat badan atau obesitas. Selama dekade terakhir, prevalensi diabetes telah meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah daripada di negara-negara berpenghasilan tinggi. (WHO, Global report on diabetes. 2016)

*Internasional of Diabetic Ferderation* (IDF, 2017) memaparkan bahwa tingkat prevalensi global penderita DIABETES pada tahun 2017 adalah sebesar 425 juta kasus dari keseluruhan penduduk di dunia dan diperkirakan mengalami peningkatan di tahun 2045 menjadi 629 juta kasus. IDF membagi keseluruhan dunia menjadi beberapa regio pada atlas diabetes yang mereka rilis tiap tahunnya. Regio dengan angka

diabetes terbesar adalah regio pasifik barat (western pacific). Terdapat 159 juta kasus diabetes secara keseluruhan dari seluruh negara di Regio pasifik barat pada tahun 2017 (IDF, 2017). Indonesia merupakan salah satu negara yang berada di pasifik barat berdasarkan atlas diabetes IDF yang menempati 10 besar (urutan ke 6) dengan prevalensi penderita diabetes tertinggi di dunia bersama Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Meksiko, Rusia, Mesir, Jerman dan Pakistan (IDF, 2017). Terjadi peningkatan angka kejadian diabetes menurut data Riskesdas (RISKESDAS, 2013) dari 5,7 % di tahun 2007 menjadi 6.9 % di tahun 2013 dari keseluruhan penduduk Indonesia. Propinsi Sulawesi Selatan sendiri merupakan salah satu propinsi yang mengalami peningkatan angka prevalensi diabetes yang cukup tinggi, selain Jawa tengah dan Nusa Tenggara Timur. Propinsi Sulawesi Selatan mengalami peningkatan prevalensi lebih dari 3 kali lipat dari tahun 2007 hingga tahun 2014, dari 0.8% hingga 3.4% (RISKESDAS 2007; RISKESDAS 2013).

Prevalensi diabetes yang cukup tinggi tentu memiliki pengaruh langsung terhadap peningkatan penyakit akibat komplikasi diabetes. Berdasarkan data dari Rumah Sakit Cokroaminoto (RSCM) di Jakarta pada tahun 2011, neuropati (54%), retinopati (33.4%), dan proteinuria (26.5%), menempati posisi 3 teratas sebagai komplikasi terbanyak dari diabetes (RISKESDAS, 2013). Hal yang sama juga dikemukakan pada The DiabCare 2008 Asia Study yang meneliti 1785 penderita diabetes melitus di Indonesia dan mendapatkan bahwa komplikasi neuropati,

retinopati dan nefropati menempati posisi 3 teratas dalam persentase komplikasi diabetes terbanyak, masing-masing sebesar 63,5%, 42% dan 7,3% (Soewondo P, 2010).

Terdapat bukti-bukti yang berkembang bahwa mekanisme yang mendasari dalam patogenesis komplikasi diabetes termasuk modifikasi genetik dan epigenetik tertentu, faktor gizi, dan gaya hidup yang tidak sehat (Kautzky-Willer A, 2016).

Mengenai faktor-faktor risiko dasar untuk komplikasi makro dan mikrovaskular, M. L. Tracey et al. dalam studi “the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)”, telah menggambarkan faktor resiko untuk komplikasi Makro dan Mikrovaskuler di antara orang tua dewasa dengan Diabetes Tipe 2: Temuan mereka telah mengakui bahwa penuaan, jenis kelamin pria, merokok, rendahnya aktivitas fisik, dan kolesterol tinggi. sebagai prediktor independen dari komplikasi makrovaskuler. Sebaliknya, merokok, hipertensi, dan durasi diabetes lebih dari 10 tahun terbukti menjadi faktor prediktif untuk komplikasi mikrovaskular.

Nefropati diabetik, retinopati, dan neuropati adalah komplikasi mikrovaskuler utama yang diinduksi oleh hiperglikemia kronis melalui beberapa mekanisme seperti produksi *Advanced Glycation End Products* (AGEs), pembentukan proinflamasi mikro, dan menginduksi stres oksidatif. (Chilelli NC, 2013; Nguyen DV, 2012). Sebagai komplikasi makrovaskuler, aterosklerosis lebih sering terjadi pada orang dengan diabetes daripada pada mereka yang tidak. Salah satunya, diabetes

meningkatkan risiko stroke pada orang yang berusia 20 hingga 65 tahun lebih dari 5 kali. (Khoury JC, 2013)

Diploopia yang didapat, ophthalmoplegia dan ptosis yang nyeri adalah manifestasi yang relatif umum dari disfungsi saraf motorik okular pada pasien diabetes. Meskipun begitu apabila terdapat insiden penyakit ini akan menyebabkan kecemasan dan ketakutan pada pasien. Kejadian oftalmoplegia pada penderita diabetes adalah 5 sampai 10 kali lebih tinggi daripada non diabetes dan sekitar 0,97% dari penderita diabetes dibandingkan dengan 0,13% pada non-diabetes (Wantabe K, 1990; Chi-Chih Hung, 2017)

Mononeuropati kranial, terutama oftalmoplegia, adalah entitas umum pada populasi diabetes. (Fraser DM,1979; Wantabe K, 1990) Saraf oculomotor dan saraf abducens lebih mungkin terpengaruh daripada saraf trochlear. (Rucker CW, 1958; Walsh FB, 1969)

Karena baik oftalmoplegia diabetik dan retinopati diabetik dihasilkan dari gangguan fungsi mikrovaskular normal, secara intuisi menunjukkan bahwa prevalensi masing-masing harus berbanding lurus. Meskipun keberadaan dan tingkat neuropati dan retinopati umumnya paralel dengan durasi dan keparahan diabetes, oftalmoplegia dapat muncul pada tahap praklinis diabetes dan menjadi manifestasi pertama dari penyakit ini. (Goldstein JE,1960; Green WR,1964; Eshbaugh CG,1995)

Meskipun penelitian tentang faktor resiko oftalmoplegia pada pasien diabetes telah banyak dilakukan pada negara-negara maju, namun data mengenai oftalmoplegia diabetes belum pernah dilakukan di Makassar. Karenanya, peneliti terdorong untuk mengevaluasi adanya faktor-faktor resiko yang ada pada pasien diabetes yang dapat menyebabkan terjadinya oftalmoplegia. Diharapkan dengan penelitian ini, selain menurunkan indeks gula darah, faktor resiko lain juga dapat diantisipasi untuk mencegah terjadinya oftalmoplegia diabetik.

## **1.2. Rumusan masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah ada hubungan faktor resiko (usia, gender, tipe dan durasi penyakit serta ada atau tidaknya penyakit penyerta) pada pasien Diabetes Melitus, dengan terjadinya oftalmoplegia diabetik.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengevaluasi faktor resiko yang berhubungan dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes mellitus

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai hubungan faktor resiko usia dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes Melitus

2. Menilai hubungan faktor resiko gender dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes Melitus
3. Menilai hubungan faktor resiko tipe Diabetes Melitus dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes Melitus
4. Menilai hubungan faktor resiko durasi penyakit dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes Melitus
5. Menilai hubungan faktor resiko penyakit penyerta dengan oftalmoplegia pada pasien Diabetes Melitus

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Kejadian Oftalmoplegia pada Diabetes Melitus lebih banyak pada usia tua dibandingkan usia yang lebih muda.
2. Kejadian Oftalmoplegia pada Diabetes Melitus lebih banyak pada jenis kelamin Pria dibandingkan jenis kelamin Wanita.
3. Kejadian Oftalmoplegia pada Diabetes Melitus lebih banyak pada Diabetes Melitus Tipe II dibandingkan Diabetes Melitus Tipe I
4. Kejadian Oftalmoplegia pada Diabetes Melitus lebih banyak pada durasi penyakit yang lebih lama.
5. Kejadian Oftalmoplegia pada Diabetes Melitus lebih banyak pada pasien yang mempunyai penyakit penyerta.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi tentang hubungan faktor resiko pada pasien Diabetes Melitus dengan terjadinya Oftalmoplegia diabetik.
2. Memberikan kontribusi untuk penelitian klinis selanjutnya berkenaan dengan oftalmoplegia diabetik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes dan Komplikasi Makrovaskuler dan Mikrovaskuler**

Diabetes adalah penyakit yang mempengaruhi kemampuan tubuh untuk memproduksi atau menggunakan insulin secara efektif untuk mengontrol kadar gula darah (glukosa). Meskipun glukosa merupakan sumber energi yang penting bagi sel-sel tubuh, terlalu banyak glukosa dalam darah untuk waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan di banyak bagian tubuh, termasuk jantung, ginjal, pembuluh darah dan pembuluh darah kecil di mata.

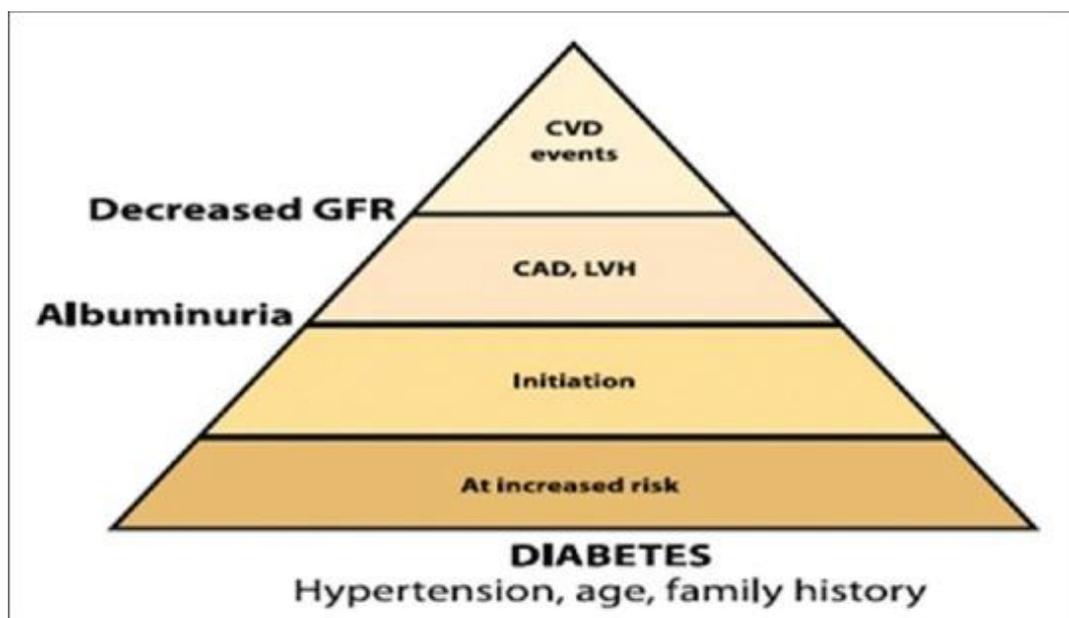
Adalah penting untuk melindungi tubuh dari hiperglikemia; efek langsung dan tidak langsung pada pembuluh darah manusia merupakan sumber utama morbiditas dan mortalitas pada diabetes tipe 1 dan tipe 2. Umumnya, efek merugikan dari hiperglikemia dipisahkan menjadi komplikasi makrovaskular (penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan stroke) dan komplikasi mikrovaskular (nefropati diabetik, neuropati, dan retinopati). (Fowler, 2008)

Pasien dengan DM yang terkait dengan komplikasi mikrovaskular mempunyai risiko yang lebih tinggi dari percepatan aterosklerosis yang akhirnya berakhir pada kejadian serebrovaskular dan kardiovaskular dan kematian dini. (Kalofoutis C, 2007)

Peneliti seperti Krentz et al. dan Al-Wakeel et al. telah mengamati bahwa baik komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskular berkembang secara bersamaan pada diabetes. (Krentz AJ,2007; Al-Wakeel JS,2009). Sebaliknya, Matheus dan Gomes menggambarkan laporan kasus pasien DM tipe 1 (T1DM) dengan penyakit arteri koroner dini dan agresif (CAD) tanpa bukti nefropati, retinopati, atau faktor risiko klasik untuk CAD (Matheus AS, 2013). Dengan demikian, tidak ada banyak kejelasan mengenai apakah komplikasi mikrovaskular mendahului komplikasi makrovaskular atau keduanya berkembang secara bersamaan

Mikrovaskuler adalah unit fungsional dasar dari sistem kardiovaskular yang terdiri dari arteriol, kapiler, dan venula. Mereka berbeda dari makrovaskuler baik dalam arsitektur maupun komponen seluler. Berbeda dengan makrovaskuler yang memasok darah ke organ, mikrovaskuler memainkan peran penting dalam menjaga tekanan darah dan pemberian nutrisi yang tepat. Mikrosirkulasi juga memiliki sistem regulasi yang mengendalikan permeabilitas vaskular dan respons myogenik yang dapat menyesuaikan aliran darah sesuai dengan kebutuhan metabolik lokal. Perubahan fungsi mikrovaskular dapat terjadi bahkan sebelum hiperglikemia dan perubahan patologis vaskular nyata. Diabetes menginduksi perubahan patognomonik dalam mikrovaskulatur, mempengaruhi membran basal kapiler termasuk arteriol di glomeruli, retina, miokardium, kulit, dan otot, dengan meningkatkan ketebalan mereka, yang mengarah ke pengembangan mikroangiopati diabetes.

Penebalan ini akhirnya menyebabkan kelainan pada fungsi pembuluh darah, menginduksi beberapa masalah klinis seperti hipertensi, penyembuhan luka yang tertunda, dan hipoksia jaringan. Demikian pula, neovaskularisasi yang timbul dari vasa vasorum dapat menghubungkan makro-dan mikroangiopati, memprediksi terjadinya ruptur trombosit dan menimbulkan atherosklerosis. (Orasanu G,2009)



Gambar 1. komplikasi makrovaskuler Diabetes (Chawla A; 2016)

Beberapa jalur biokimia telah diubungkan dengan hiperglikemia dan komplikasi mikrovaskuler. Ini termasuk akumulasi polyol, pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGEs), stres oksidatif, dan aktivasi protein kinase C (PKC). Proses-proses ini diduga memodulasi proses penyakit melalui efek pada metabolisme sel dan faktor pertumbuhan. (Fong, 2004)

Akumulasi polyol terjadi pada hiperglikemia dikaitkan dengan terjadinya penebalan membran basement, kehilangan perisit, dan pembentukan mikroaneurisme. (Frank RN, 1983; Engerman RL, 1984) Konsentrasi tinggi glukosa meningkatkan fluks melalui jalur polyol karena adanya aktivitas enzimatis aldose reduktase, yang berakibat pada peningkatan konsentrasi sorbitol intraseluler. Peningkatan akumulasi sorbitol intraseluler ini telah dihipotesiskan sebagai penyebab kerusakan osmotik pada sel-sel vaskular (Gabbay KH, 1975). Aldose reductase inhibitor (ARI) telah dievaluasi untuk pencegahan kerusakan retina dan saraf pada diabetes (Tomlinson DR, 1992) Namun, beberapa uji klinis ARI pada manusia belum menunjukkan efikasi dalam mencegah kejadian atau perkembangan retinopati (Arauz-Pacheco C, 1992)

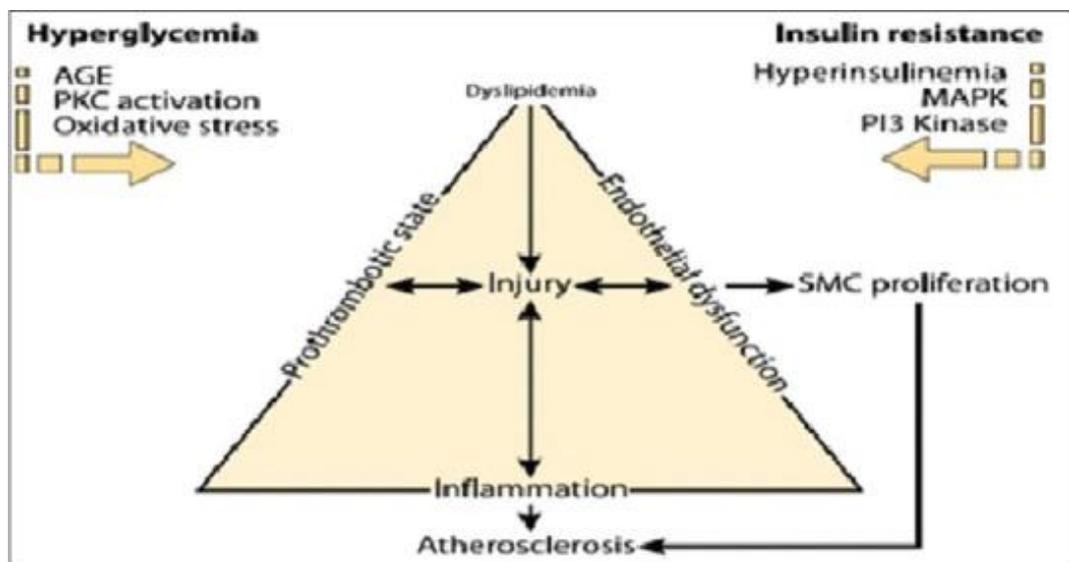
Jalur lain yang dikarakteristik dengan baik adalah kerusakan akibat akumulasi *Advanced Glycation End products* (AGEs). Glukosa serum yang tinggi dapat menyebabkan pengikatan glukosa nonenzymatic ke rantai samping protein, menghasilkan pembentukan senyawa yang disebut AGEs (Brownlee M, 1984; Wautier JL, 2002). Dalam penelitian pada tikus yang diinduksi hiperglikemia, telah ditandai adanya akumulasi AGEs serta hilangnya perisit di kapiler retina. Selanjutnya, tikus diabetes yang diobati dengan aminoguanidine (inhibitor pembentukan AGE) dapat mengurangi akumulasi AGEs dan mengurangi perubahan histologis, termasuk pembentukan mikroaneurisma dan kehilangan perisit. (Hammes HP, 1991) Uji klinis yang sedang berlangsung saat ini menyelidiki efek

aminoguanidine pada manusia. Hasil awal menunjukkan bahwa aminoguanidine mengurangi perkembangan retinopati tetapi dikaitkan dengan anemia (Raskin P, 1999).

Diabetes dan hiperglikemia juga dapat menyebabkan stres oksidatif dan pembentukan spesies oksigen reaktif / *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang menyebabkan kerusakan vaskular. Produksi ROS (radikal bebas) mungkin hasil dari auto-oksidasi glukosa, glikasi protein, peningkatan aliran yang melalui jalur polyol, dan produksi prostanoide (Giugliano D, 1996). Normalisasi produksi superoksida yang distimulasi glukosa telah diketahui dapat memblokir setidaknya tiga jalur independen kerusakan pembuluh darah yang diinduksi oleh hiperglikemia (Nishikawa T, 2000). Lebih lagi, penelitian pada hewan menunjukkan bahwa antioksidan seperti vitamin E dapat mencegah beberapa disfungsi vaskular yang terkait dengan diabetes (Kunisaki, 1995). Dalam satu studi, pasien dengan diabetes yang tidak memiliki atau retinopati minimal (n = 36), pengobatan selama 4 bulan dengan vitamin E dosis tinggi (1.600 IU / hari) ditemukan secara signifikan memperbaiki kelainan aliran darah retina (P <0,001). Normalisasi 88% dari aliran darah retina terlihat, meskipun tingkat kontrol glikemik tidak berubah (Bursell SE, 1999).

Terdapat semakin banyak bukti bahwa aktivasi PKC terkait dengan disfungsi mikrovaskular yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes (Ways DK, 2000). Aktivasi hasil PKC dalam berbagai perubahan seluler, termasuk peningkatan ekspresi protein matriks, seperti kolagen dan fibronektin, dan

peningkatan ekspresi mediator vasoaktif, seperti endotelin. Perubahan terlihat sebagai penebalan membran basal, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan perubahan dalam aliran darah mikrovaskuler. Meskipun aktivitas beberapa isoform PKC ( $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , dan  $\epsilon$ ) meningkat pada jaringan vaskular pada keadaan diabetes, penelitian menunjukkan bahwa isoform PKC- $\beta_2$  secara istimewa memediasi komplikasi patologis yang terkait dengan hiperglikemia (Shiba T, 1993; Inoguchi T, 1992)



Gambar 2. Pembentukan atherosclerosis pada diabetes (Chawla A; 2016)

Perubahan arteri kecil dan kapiler tidak hanya bertanggung jawab untuk komplikasi jangka panjang mikrovaskuler pada pasien dengan diabetes (retinopati, nefropati, dan neuropati) tetapi juga untuk manifestasi lain dari penyakit jantung pada diabetes. (Chawla A; 2016)

## 2.2. Oftalmoplegia

Oftalmoparesis atau oftalmoplegia (OP) mengacu pada kelemahan (paresis) atau kelumpuhan (plegia) dari satu atau lebih dari enam otot ekstraokular yang bertanggung jawab untuk gerakan mata. Klasifikasi dapat didasarkan pada penyebab oftalmoplegia atau arah dari gerakan terpengaruh. Ada banyak penyebab oftalmoplegia yang berhubungan defisiensi atau penyakit di bagian manapun dari system tubuh. (Vaughan DG, 2000; Khurana, 2007)

Penyakit yang dapat mempengaruhi pergerakan mata dapat dibagi menjadi beberapa kategori yaitu: cedera atau penyakit dari hemisfer otak, otak tengah, pons dan cerebellum, kelumpuhan syaraf motorik okuler, penyakit intrinsik otot ekstra-okuler (Extra Ocular Muscle/ EOM) dan penyakit orbital sekunder yang mempengaruhi EOM. Sistem Saraf Pusat (SSP) yang bertanggung jawab untuk gerakan mata dapat dipengaruhi secara intrinsik atau ekstrinsik mulai dari nucleus, jalur di batang otak, sisterna, basis cranii, sinus kavernosa dan sampai rongga orbita; EOM dapat dipengaruhi secara primer atau sekunder, oleh proses patologis yang berdekatan dengan orbita. (Vaughan DG, 2000; Khurana, 2007)

Perjalanan dari nervus-nervus tersebut berawal dari supranuclear, internuclear, nuclear, jalur fascicular di batang otak, kemudian berjalan ke daerah subarachnoid, sinus kavernosus, fissura orbita superior, kemudian memasuki rongga orbita yang berakhir di *neuromuscular junction* dari otot-otot ekstraokular. Secara umum, lesi yang melibatkan nukleus nervus

kranial atau fasikulus / fascicle akan menimbulkan defisit neurologis lain dibanding oftalmoplegia. (Chou KL, 2004; Murchison AP, 2001)

### **2.2.1 Parese nervus Oculomotor (N. III)**

Parese N.III dapat menyebabkan disfungsi dari otot somatis (rektus superior, inferior, medial, inferior oblik, dan levator palpebra) dan juga otot autonom (sphincter pupil dan otot siliaris). Pasien dengan parese N.III komplik akan datang dengan ptosis, posisi bola mata yang ke bawah-luar (down and out), tidak bisa melakukan gerakan adduksi, infraduksi, supraduksi, dan pupil yang dilatasi dan tidak berespon terhadap cahaya. Parese N.III parsial lebih sering terjadi dan datang dengan berbagai variasi mulai dari hambatan melihat ke atas, bawah, atau gerakan adduksi, ptosis, dan gangguan pupil. Hampir sebagian besar kasus parese N.III. adalah parsial (Khurana, 2007; Lee A, 2003; Mukherjee P, 2010)

Untuk memahami patofisiologi dari kelumpuhan saraf oculomotor adalah penting untuk mengetahui alur yang akan menggambarkan manifestasi klinis.

#### **1. Lesi pada Nucleus Okulomotor**

Biasanya menyebabkan kelainan bilateral. Hal ini dapat dijelaskan berdasarkan anatomi nukleus. Dikategorikan berdasarkan inervasi dari subnukleus. Muskulus superior rektus (SR) diinervasi oleh subnucleus kontralateral N. III, oleh karena itu apabila terjadi kelumpuhan nukleus N. III dapat menyebabkan kelumpuhan muskulus superior rektus yang

kontralateral. Kedua levator palpebra superioris juga dipersarafi oleh subnuclei (central nucleus caudal) maka dapat menyebabkan terjadinya ptosis bilateral. Pasien dengan kelainan pada nukleus oculomotor kompleks tidak terjadi dilatasi pupil ipsilateral, tetapi ketika hal tersebut terjadi, berarti itu menunjukkan kerusakan rostral dostral. Sebagian besar lesi nucleus N. III disebabkan oleh iskemia, biasanya dari emboli atau oklusi trombotik, perforasi cabang dorsal kecil dari bagian mesencephalic dari arteri basilar. (Monkouse, 2006; Mukherjee P, 2010)

## 2. Lesi pada Fasciculus Nervus Oculomotor

Lesi pada tingkat ini dapat menyebabkan kelumpuhan yang lengkap atau tidak lengkap. Sebagian besar tidak dapat dibedakan dari lesi di luar otak tengah. Ketika lesi berbatasan dengan nukleus N III (otak tengah) dapat menyebabkan beberapa manifestasi yang sesuai dengan manifestasi neurologis lainnya. Lesi di pedunculus cerebellar superior (Sindrom Nothnagel) menyebabkan kelumpuhan ipsilateral nervus oculomotor dan ataksia cerebellar.

Lesi di Red Nucleus (Sindrom Benedikt) yang ditandai dengan kelumpuhan ipsilateral nervus oculomotor dan gerakan spontan kontralateral. Lesi di batang otak (Sindrom Weber) menghasilkan kelumpuhan nervus oculomotor ipsilateral dan hemiplegia kontralateral. Penting untuk diingat bahwa lesi dapat menyajikan kombinasi manifestasi, tergantung pada tingkat yang terkena. Dikarenakan N III terpisah di rami superior dan inferior pada fisura orbita superior, sehingga lesi di fasikula

dapat menghasilkan disfungsi yang terisolasi menjadi divisi superior dan inferior. Penyebab paling umum adalah iskemik, hemoragik, tekanan, trauma, dan yang jarang terjadi adalah infiltratif dan proses demyelinisasi. (Kidd D, 2008; Kaiser, 2007)

### 3. Lesi pada ruang Subarachnoid

Ruang ini didefinisikan sebagai jalur perjalanan dengan saraf oculomotor antara permukaan ventral otak tengah ke pintu masuk sinus kavernosus, juga dikenal sebagai fossa interpeduncular. Kerusakan saraf oculomotor di daerah ini dapat menyebabkan presentasi bervariasi. Kelemahan N III dengan pupil tetap melebar dapat terjadi karena serat saraf pupil berada di lokasi perifer dan menerima lebih banyak suplai darah kolateral yang merupakan cabang pembuluh darah utama dari saraf. Inilah sebabnya mengapa serat pupil lebih rentan terhadap kompresi (misalnya aneurisma).

Etiologi yang diketahui paling umum adalah aneurisma arteri posterior komunikans. Ini adalah keadaan darurat medis. Kelemahan N III tanpa keterlibatan pupil, seperti yang disebutkan di atas serat pupil menempati lokasi perifer dan menerima lebih banyak pasokan darah kolateral yang merupakan cabang utama dari vaskularisasi saraf. Oleh karena itu jarang terjadi akibat iskemia. Inilah sebabnya mengapa Kelemahan N III yang melibatkan pupil jarang terjadi pada pasien dengan kasus diabetes mellitus, hipertensi sistemik, aterosklerosis dan dalam

beberapa kasus migrain. Namun demikian, massa yang menekan atau aneurisma juga dapat menyebabkan hal ini. (Kidd D, 2008; Kaiser, 2007)

#### 4. Lesi pada Sinus Cavernous dan Fisura Orbitalis Superior

Lesi di zona ini dapat menyebabkan Kelemahan N III yang terisolasi, tetapi paling sering dikaitkan dengan disfungsi saraf kranial lainnya. Untuk membedakan antara lesi pada sinus kavernosus dengan lesi pada fisura orbital superior dapat menantang dan kadang-kadang beberapa literatur menggambarkannya sebagai sindrom sphenocavernous. Hal ini menunjukkan terjadinya paresis dari saraf oculomotor, trochlear dan abducens dengan divisi maksilaris dari saraf trigeminal, yang menimbulkan rasa sakit. Hal ini dapat disebabkan dapat secara primer (invasi langsung) atau sekunder (lesi intrakranial / intraorbital mengkompresi daerah-daerah lesi). (Kidd D, 2008; Kaiser, 2007)

Penyebab umumnya adalah tumor (misalnya meningioma). Adapun dijelaskan patologi dalam sinus kavernosus dan fisura orbital superior yang menunjukkan oftalmoplegia yang menimbulkan rasa nyeri dikenal sebagai *Tolosa Hunt Syndrome*. Sindrom ini digambarkan sebagai suatu peradangan granulomatosa idiopatik. Ini adalah diagnosis pengecualian, meskipun tumor, metastasis atau aneurisma harus dikesampingkan berdasarkan neuroimaging. Meskipun tumor adalah penyebab paling umum dari lesi di zona ini, proses yang terjadi pada pembuluh darah juga dapat menghasilkan kerusakan struktur yang ada di dalamnya. trombosis

sinus kavernosus, carotid fistula kavernosus, sifilis, vaskulitis, dan / atau penyakit jaringan ikat autoimun (misalnya lupus eritematosus sistemik) dapat menghasilkan oftalmoplegia yang menimbulkan nyeri khas sebagai sindrom sinus kaverosa. (Kidd D, 2008; Kaiser, 2007)

#### 5. Lesi pada orbital

Lesi pada orbita yang berhubungan dengan hilangnya penglihatan, ophthalmoplegia dan proptosis. oftalmoplegia nervus okulomotor dapat dikaitkan dengan kelumpuhan saraf trochlear dan abduksen. Penting untuk diingat bahwa pada orbita, saraf oculomotor terbagi menjadi divisi superior dan inferior. Hal ini dapat menyebabkan kelumpuhan saraf okulomotor parsial. etiologi yang paling umum: trauma, massa, peradangan, dan / atau proses infiltratif. (Kidd D, 2008; Kaiser, 2007)

#### **2.2.2. Parese nervus Trokhlearis (N IV)**

Nervus trokhlear memiliki panjang 60 mm dan berdiameter sangat kecil yaitu hanya sekitar 0,25-1 mm, hal ini yang membuat nervus trokhlearis sangat fragile/ rentan terhadap tekanan, trauma dan sangat sulit dikenali pada saat operasi. (Artega AP, 2009; Karna S, 2009)

Kelumpuhan saraf throklearis merupakan penyebab umum dari diplopia binokular vertikal. Saraf kranial keempat muncul secara dorsal dan memiliki rangkaian intrakranial terpanjang. (Artega AP, 2009)

Parese N.IV tunggal / *isolated* biasanya disebabkan oleh iskemik mikrovaskular, dan hampir selalu terjadi perbaikan dengan sendirinya setelah 3 bulan. N.IV sering terkena efek dari trauma kepala karena

keunikan anatomi dari N.IV yang melewati dorsal midbrain. Selain itu, N.IV dapat terkena jejas oleh penyakit yang terjadi di ruang subarachnoid dan sinus kavernosus. Evaluasi diagnostik untuk parese N.IV yang tidak disebabkan oleh trauma, tunggal / isolated biasanya hampir tidak membuahkan hasil, karena hampir kebanyakan kasusnya adalah kongenital, iskemik atau idiopatik. Pada pasien usia tua lebih mudah terkena vaskulopati, evaluasi secara menyeluruh adalah penting untuk mengidentifikasi faktor resiko, yaitu diabetes melitus, hiperlipidemia, dan hipertensi. (Trobe JD, 2008; Yanoff M, 2014)

### **2.2.3. Parese nervus Abdusen (N.VI)**

N.VI adalah nervus yang paling sering terkena dalam kasus-kasus parese nervus yang mempersarafi otot bola mata. Kelumpuhan nervus VI dapat menginduksi esotropia, strabismus konvergen yang tergantung pada fiksasi jarak. Pada fiksasi jarak dekat individu yang terkena mungkin hanya memiliki penyimpangan laten dan mampu mempertahankan binocularitas atau esotropia ringan, tentunya dapat menimbulkan gejala diplopia yang akan memburuk pada lirikan ke ipsilateral, yang diakibatkan oleh defisit gerakan abduksi dan meningkatnya esodevisi yang bertambah pada saat melirik ke sisi yang terkena parese. Seperti yang telah disebutkan di atas, pola parese tipe divergen mungkin timbul saat parese N.VI terjadi atau pada saat fase penyembuhannya. (Regillo C, 2016)

Iskemik mononeuropati adalah keadaan yang paling sering menyebabkan parese N.VI tunggal. Adanya lesi pada cerebellopontine angle (khususnya neuroma akustik atau meningioma) dapat melibatkan parese N.VI dan saraf-saraf kranial lain yang biasanya dapat menimbulkan penurunan sensitivitas wajah dan kornea (parese N.V), parese otot wajah (parese N.VII), dan penurunan pendengaran dan gangguan keseimbangan (parese N.VIII). Inflamasi kronik dari tulang petrosus dapat menimbulkan parese N.VI ipsilateral dan nyeri wajah (sindrom Gradenigo), terutama pada anak-anak yang sering terkena infeksi otitis media rekuren. (Regillo C, 2016)

Setelah keluar dari ruang preoptin, N.VI adalah rentan untuk proses meningeal atau proses dari tulang, seperti meningioma, karsinoma nasofaring, chordoma, atau chondrosarcoma. Lebih lanjut, N.VI adalah rentan terhadap trauma kepala atau meningkatnya tekanan intrakranial. Pada kasus-kasus seperti itu, lesi akan mengenai parese N.VI saat memasuki sinus kavernosus melalui Dorello Canal (jalan masuk di bawah ligamentum petroclinoid). Parese N.VI setelah trauma kepala ringan harus dicurigai sudah adanya keadaan patologis sebelumnya, seperti tumor yang sudah menekan nervus sehingga lebih rentan terhadap cedera. Selain hal tersebut di atas, lokasi anatomi nervus VI yang menjadikan saraf pertama terkena kompresi/tekanan ketika terjadi peningkatan tekanan intrakranial. (Regillo C, 2016; Sidharta P, 1994)

### **2.3. Oftalmoplegia Diabetik**

Ophthalmoplegia sekunder untuk kelumpuhan saraf kranial III, IV, dan VI pada pasien diabetes dianggap sebagai bentuk kelumpuhan saraf kranial mikrovaskular yang melibatkan perubahan aterosklerotik pada pembuluh darah kecil, namun, pemulihan komplit dalam 12 minggu setelah timbulnya gejala adalah hasil yang sering terjadi. (Bruce BB,2007; El Mansouri, 2000; Richards BW,1992)

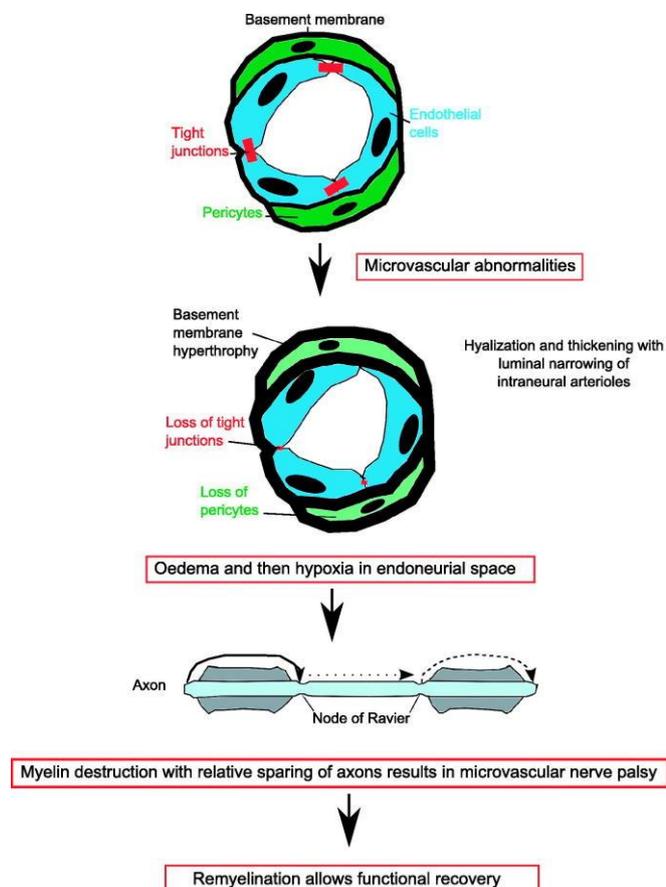
Dalam sebuah penelitian besar pada populasi diabetes kauskasia, utamanya diabetes tipe 2 sebanyak 0,4% dirawat di rumah sakit dengan ophthalmoplegia (Richards BW,1992) sementara studi di Jepang melaporkan prevalensi oftalmoplegia di antara pasien diabetes menjadi 0,97% yang sepuluh kali lebih banyak daripada pasien non-diabetes sebanyak 0,13% (Watanabe K,1990). Di antara pasien diabetes Saudi, saraf kranial VI dan III merupakan saraf kranial yang paling sering terkena (Al Saleh M,1999). Ophthalmoplegia pada pasien diabetes lebih sering terlihat pada individu dengan usia yang lebih tua dan durasi diabetes yang lebih panjang (Watanabe K,1990). Faktor risiko lain adalah faktor mikro dan makroangiopatik diabetes kronis lainnya yaitu: retinopathy, nefropati, neuropati dan penyakit pembuluh darah utama (Chebel S,2009).

### **2.3.1. Iskemia Mikrovaskuler**

Kelainan mikrovaskuler pada penderita diabetes terjadi karena perubahan pada sawar darah-saraf yang mengakibatkan hilangnya *tight junctions*, hipertrofi membran basal mikrovaskular, hilangnya perisit

mikrovaskular yang menghasilkan edema, dan kemudian hipoksia di ruang endoneurial. (Kanda T. 2013)

Pada beberapa kasus menunjukkan iskemia fokal dengan demielinisasi dan tidak ada kerusakan aksonal, (Asbury AK,1970; Dreyfus PM, 1957) dan pada kasus yang lain menunjukkan pembengkakan, demielinasi, kehilangan akson, dan degenerasi Wallerian (Weber RB, 1970). Oleh karena itu, kelainan kemungkinan lebih disebabkan oleh blokade konduksi atau demielinisasi daripada kerusakan aksonal, yang mungkin menjelaskan terjadinya pemulihan yang baik. (Galtrey CM,2015)



Gambar 3. Iskemia Mikrovaskuler diabetik (Galtrey CM,2015)

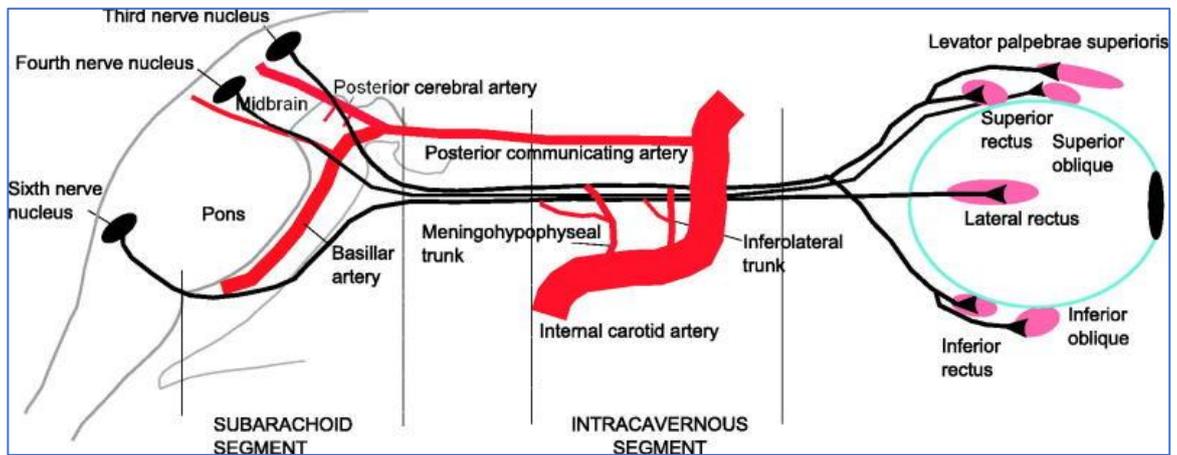
Patofisiologi iskemia mikrovaskuler. Suplai darah ke saraf kranial adalah melalui pleksus intraneural. Terdapat sawar darah-saraf. Kelainan mikrovaskuler pada penderita diabetes terjadi karena perubahan dalam sawar darah-saraf yang mengakibatkan hilangnya *thigt junction*, hipertrofi membran basal mikrovaskular, dan hilangnya perisit mikrovaskular. Hal ini dapat mendasari hyalinisasi yang terlihat dalam penelitian post-mortem dan menghasilkan edema dan kemudian hipoksia di ruang endoneurial, yang menyebabkan demielinisasi dan blok konduksi.<sup>5</sup> Hal ini mencegah konduksi konduksi menuruni akson dan kelumpuhan otot ekstraokular dan kelumpuhan saraf mikrovaskuler. Saat terjadi remielinasi, ada pemulihan fungsional lengkap.

### **2.3.2. Lokasi Iskemia**

Pemahaman lebih lanjut mengenai patofisiologi kelumpuhan saraf mikrovaskuler dapat diketahui dari lokasi iskemia. Iskemia dapat terjadi di intracavernous (2 dari 3 kasus) atau di subarachnoid (1 dari 3 kasus), segmen N III di mana terdapat area dengan dua aliran darah. (Asbury AK, 1970). N. III dan N. VI memiliki pleksus arteriol intraneural dan suplai darah ekstraneural. Pada N. III, segmen proksimal terutama dipasok oleh arteri thalamoperforming (dari arteri serebral posterior) dan disuplementasi oleh pembuluh batang otak. Bagian tengah tidak memiliki suplai ekstraneural tetapi tergantung pada pleksus intraneural, dan bagian distal (atau intracavernous) terutama dipasok oleh arteri sinus kaverosus inferior (juga disebut cabang inferolateral) dan disuplementasi dari cabang

meningohypophyseal. kedua cabang ini berasal dari arteri karotid internal. (Cahill M,1996)

Di N. IV, saraf proksimal menerima aliran darah dari cabang inferolateral sebanyak 80% dan dari arteri tentorial dari cabang meningohypophyseal sebanyak 20%. Setengah distal dipasok oleh aliran dari cabang inferolateral saja. Di N. VI, sepertiga proksimal menerima darah dari arteri dorsal clival dari cabang meningohypophyseal. Pada bagian tengah dan sepertiga distal menerima darah dari arteri sinus kavernosa inferior. (Krisht A,1994)



Gambar 4. Vaskularisasi N III, N. IV, dan N VI (Krisht A,1994)

Suplai darah extraneural ke N III, N IV, dan N VI. Pada N III, segmen proksimal terutama dipasok oleh arteri thalamoperforming (dari arteri serebral posterior) dan dilengkapi oleh pembuluh batang otak. Bagian tengah tidak memiliki pasokan ekstraneural tetapi hanya tergantung pada pleksus intraneural dan pada bagian distal (atau intracavernous) terutama dipasok oleh arteri sinus kavernosa inferior (juga

disebut cabang inferolateral) dan ditambah aliran dari cabang menigohypophyseal (cabang dari arteri karotid internal). Di N IV, saraf proksimal menerima cabang dari batang inferolateral sebesar 80% dan dari arteri tentorial dari cabang meningohypophyseal sebesar 20%. Setengah bagian distal dipasok oleh cabang inferolateral saja. Di N VI, Sepertiga bagian proksimal menerima aliran dari arteri dorsal clival dari cabang meningohypophyseal. Sepertiga bagian tengah dan distal menerima aliran dari cabang arteri sinus kavernosa inferior (juga disebut cabang inferolateral). (Krisht A,1994)

Oleh karena itu, dengan adanya pembagian dalam suplai darah ke saraf kranial motorik okular dapat menjelaskan kerentanan mereka terhadap iskemia mikrovaskular ketika arteriol intraneural dipersempit oleh hyalinisasi. (Cahill M,1996)

### **2.3.3. Faktor resiko**

Sebuah penelitian baru-baru ini pada 35 pasien dengan diabetes yang terkait dengan kelumpuhan mikrovaskular N.III telah dikonfirmasi bahwa hipertensi (43%), hiperkolesterolemia (40%), merokok (29%), penyakit arteri koroner (14%), dan alkoholisme (11%) sebagai faktor risiko. (Dhume KU,2013). Sebagai catatan, sekitar 60% pasien dengan Kelumpuhan non-mikrovaskuler juga memiliki faktor risiko vaskular.( Chou KL,2004; Tamhankar MA, 2013)

### **2.3.4. Manifestasi klinis**

Penilaian klinis sangat penting. Adalah penting bahwa seorang praktisi yakin mampu mendiagnosis kelainan paralisis N III terisolir dengan tidak melibatkan pupil, atau paralisis terisolir dari N IV atau N VI. Hal ini dapat dicapai dengan anamnesis dan pemeriksaan klinis yang teliti, yang harus mencakup penilaian neurologis dan oftalmologi lengkap. Pemeriksaan Orthoptic termasuk *Hess chart* dapat membedakan antara kedua kelumpuhan dan tes yang lebih rinci akan dapat membantu dalam pemeriksaan.

#### 1. Nyeri

Enam puluh satu persen kasus dikaitkan dengan nyeri orbital, yang sering mendahului penglihatan ganda dalam beberapa jam atau hari, biasanya sakit, di belakang atau di atas mata, kadang-kadang menyebar tetapi selalu ipsilateral terhadap kelumpuhan. Nyeri disebabkan keterlibatan dari saraf trigeminal divisi pertama di dalam sinus kavernosa, atau aktivasi serat trigeminal yang sensitif terhadap nyeri di dalam selubung saraf ketiga saat melintasi sinus kavernosa. (Capó H,1992)

Nyeri paling sering terjadi pada kelumpuhan N III (77%), dengan 54% dari kelumpuhan N VI, dan ini lebih sering terjadi pada penderita diabetes (72%) dibandingkan non-diabetes (55%) (Wilker SC, 2009). Dalam penelitian prospektif terhadap 35 pasien dengan diabetes terkait

kelumpuhan N III, 77% mengalami sakit kepala dan 49% nyeri periokular.( Dhume KU,2013)

2. Keterlibatan Pupil (Hanya N III)

Serabut parasimpatetik yang mengontrol konstiksi pupil terletak di bagian superfisial saraf dari batang otak ke sinus kavernosa. Arteri di saraf terletak di sentral.( Sunderland S, 1946). Ini adalah penjelasan mengapa biasanya pupil tidak terlibat pada kelumpuhan mikrovaskuler dibandingkan dengan kelumpuhan sekunder akibat kompresi eksternal oleh aneurisma. .(Capó H,1992; Sanders S,2001)

3. Progresi

Progresi kelemahan pada kelumpuhan saraf mikrovaskuler sering terjadi. 21 dari 28 kelumpuhan N III berkembang lebih dari 1-3 hari dan beberapa memburuk hingga 15 hari. (Capó H,1992). Demikian pula pada kelumpuhan N VI mikrovaskuler yang terlihat dalam 1 minggu dari onset, dan 18 kasus (54%) menunjukkan perkembangan kelemahan selanjutnya.( Jacobson DM.1996)

4. Pemulihan

Prognosis untuk pemulihan komplit dari kelumpuhan saraf mikrovaskuler terisolasi hampir tidak bervariasi, biasanya lebih dari 8-12 minggu (Capó H,1992). Dari

kelumpuhan mikrovaskular N III, 90,9% (20/22 pasien) pulih sekompitnya dalam 12 bulan dan 81,8% (18/22 pasien) sembuh dalam 3 bulan. 60% (6/10 pasien) dari kelumpuhan mikrovaskular N IV pulih sekompitnya dalam waktu 12 bulan (Akagi T,2008). 86% (51/59 pasien) dari kelumpuhan mikrovaskuler N VI mengalami pemulihan total pada 6 tahun follow-up, pemulihan biasanya lengkap pada 3 bulan, tetapi kadang-kadang tertunda hingga 1 tahun. Reinervasi Aberrant dikatakan tidak pernah terjadi, ini kemungkinan karena melibatkan kerusakan aksonal (Comer RM, 2007).

#### 5. Rekurensi

Delapan belas dari 59 pasien (31%) dengan kelumpuhan mikrovaskular N VI memiliki 24 kekambuhan yang melibatkan saraf motorik okular yang sama atau lebih selama periode follow-up 2-13 tahun. (Sanders S, 2001)

#### **2.3.5. Tingkat Disfungsi Motorik Okular**

Kelumpuhan saraf ketiga komplit menyebabkan mata bergulir ke luar dan ke bawah dengan ptosis dan midriasis. Disfungsi okulomotor sering tidak lengkap dikarenakan kelumpuhan parsial semua otot atau kelumpuhan total atau komplit pada sebagian otot motorik okular.

kelumpuhan komplit pada sebagian atau kelumpuhan parsial pada lainnya. Dalam dua seri kasus yang diterbitkan mengenai kelumpuhan mikrovaskular N III, Capó et al. melaporkan 28 kasus dengan 7

kelumpuhan komplit dan 21 kelumpuhan parsial (Capó H, 1992). Sanders dkk., melaporkan 42 kasus dengan 19 kelumpuhan komplit, 20 melibatkan Kelumpuhan parsial dari semua otot, dan 3 memiliki Kelumpuhan otot ekstraokular spesifik. (Sanders S, 2001)

Kelumpuhan saraf N IV menghasilkan penglihatan ganda (pemisahan oblique vertikal dari bayangan) karena kelumpuhan otot oblik superior.

Kelumpuhan N VI mengakibatkan ketidakmampuan mata untuk melirik ke arah luar dengan deviasi ke dalam yang menghasilkan penglihatan ganda karena kelumpuhan otot rektus lateral. Jacobson melaporkan pada 35 pasien dengan Kelumpuhan mikrovaskuler N VI yang terlihat dalam onset 1 minggu, 2 Kelumpuhan komplit dan 33 kelumpuhan parsial. (Jacobson DM., 1996)

#### **2.4. Retinopati Diabetik**

Retinopati diabetik adalah penyakit multifaktorial, ditandai oleh hiperglikemia, leukostasis, kerusakan mikrovaskuler, mikroinflamasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, oklusi vaskular, iskemia lokal, dan neurodegenerasi secara umum. Hiperglikemia persisten menginduksi ketidakseimbangan metabolisme seluler, termasuk oksidasi glukosa yang berlebihan, produksi ROS, peradangan lokal, dan kematian sel endotel. Mekanisme terperinci yang mendasari akumulasi stres oksidatif masih belum jelas. Studi terbaru menunjukkan bahwa lima jalur utama terlibat

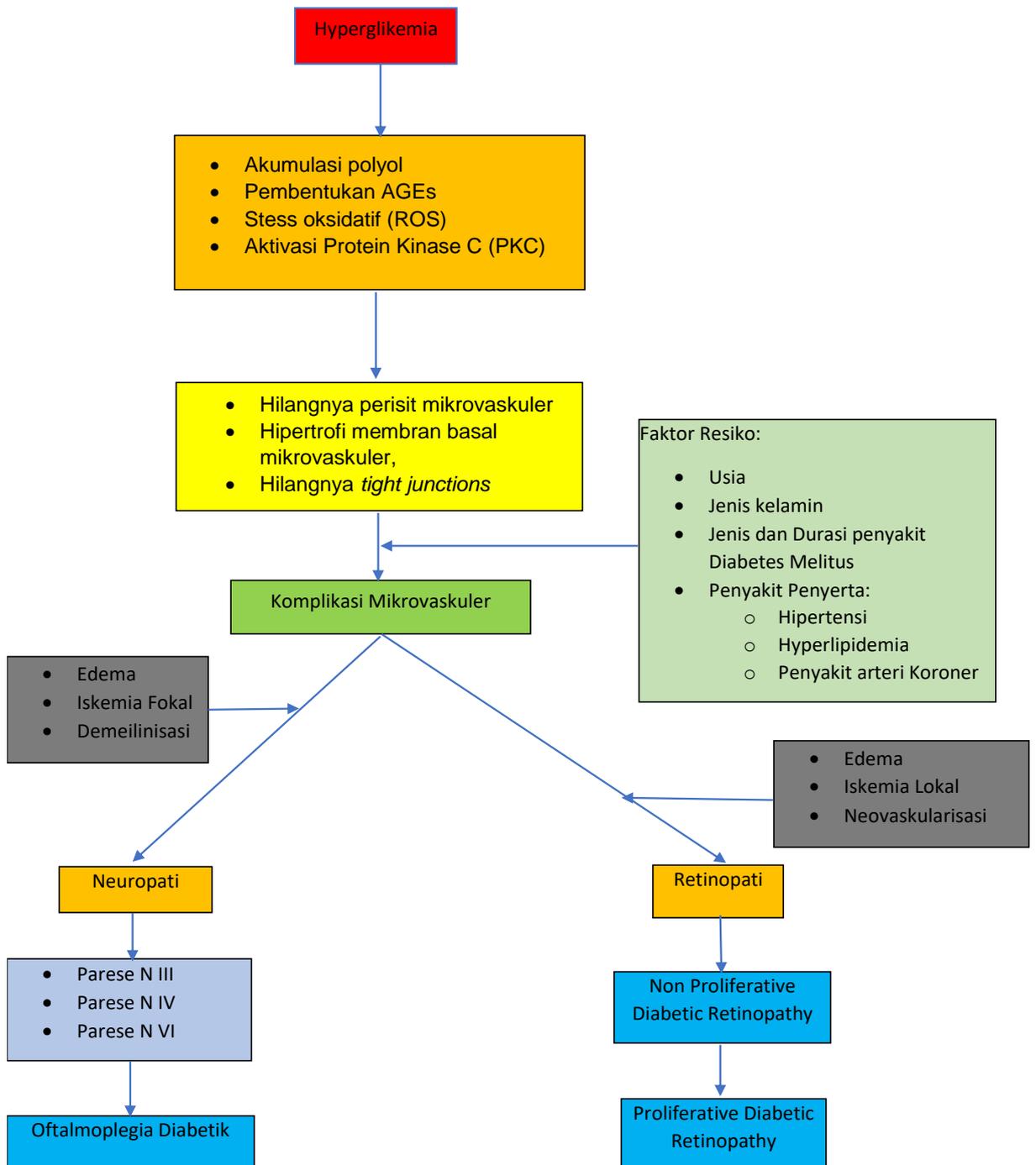
dalam patogenesis penyakit ini, termasuk jalur poliol dan angiotensin II, AGE, PKC, dan jalur biosintesis heksosamin (Beisswenger P. J.,2003; Koya D.,1998)

Retinopati diabetik diklasifikasikan menjadi stadium awal, stadium *Non Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)* dan stadium lebih lanjut lagi yaitu stadium *Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)*. Stadium terakhir ini merupakan manifestasi dari kondisi iskemia yang diinduksi neovaskularisasi dari diabetes. Perjalanan dari stadium ringan menjadi kondisi yang berat dapat diprediksi, namun berbeda-beda pemicu pogramnya pada berbagai pasien. NPDR dibagi menjadi beberapa tahap yaitu: ringan, sedang, berat atau sangat berat. PDR dibagi menjadi awal, resiko tinggi atau lanjut. (Regillo, C.,2012)

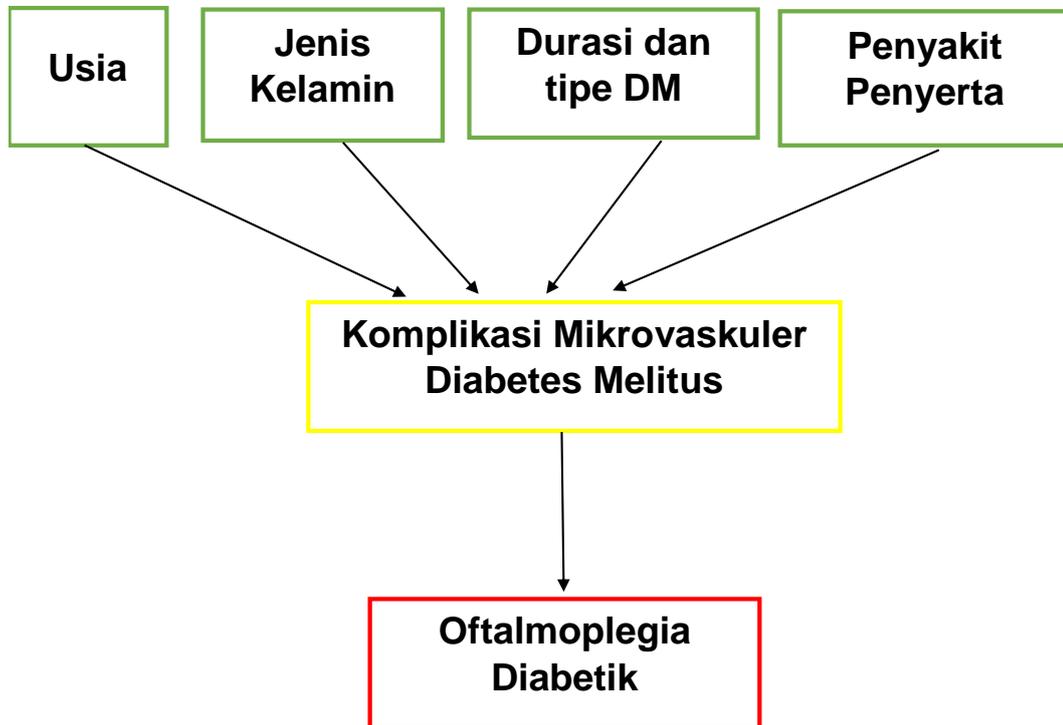
Progresi NPDR menjadi PDR dibagi menurut ETDRS. ETDRS membantu klinisi untuk mengidentifikasi progresi pasien menjadi PDR dan High risk PDR. ETDRS menemukan bahwa severe NPDR memiliki kemungkinan progresi menjadi high risk PDR dalam jangka waktu 1 tahun. Very severe NPDR memiliki kemungkinan progresi sebesar 45% menjadi high risk PDR dalam jangka waktu 1 tahun. (Regillo, C.,2012)

Pelepasan faktor-faktor vasoaktif meningkat sejalan dengan derajat iskemik retina. Salah satu faktor vasoproliferatif, VEGF, telah diisolasi dari pasien PDR yang telah menjalani vitrektomi. Faktor vasoproliferatif ini dapat menstimulasi neovaskularisasi retina, papil nervus optik atau segmen anterior bola mata. (Regillo, C.,2012)

## KERANGKA TEORI



## KERANGKA KONSEP



### Keterangan:

Variabel Bebas : 

Variabel Antara : 

Variabel Tergantung : 