

PERUBAHAN NILAI CENTRAL CORNEAL THICKNESS SEBAGAI DETEKSI SEVERITAS RETINOPATI DIABETIKUM PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II

Guntur Fazwat¹, Hendriati², Weni Helvinda³.

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl.Perintis Kemerdekaan , Padang

²³Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl.Perintis Kemerdekaan , Padang
e-mail: irin970@yahoo.com, helvindawenisp@gmail.com

Submitted: 30-08-2020, Reviewer: 04-10-2020, Accepted: 27-02-2021

ABSTRACT

Hyperglycemia has a toxic effect on almost all cells in the body. Ocular complications due to hyperglycemia can occur in the cornea and retina. Retinal microvascular disorders in patients with type II DM are called diabetic retinopathy. Type II diabetes mellitus has a significant influence on the morphological, metabolic, physiological, and clinical aspects of the cornea that can be evaluated by measuring central corneal thickness (CCT) using Anterior Segment - Optical Coherence Tomography (AS-OCT). Morphological changes occur in corneal epithelium, epithelial basement membrane and basement, stromal and endothelial membrane complexes. CCT changes as changes in the retina of type II DM patients are chronic processes that lead to changes in the structure and biomechanics of the cornea and retina. Method: The subjects of this study consisted of 36 eyes of type II DM patients divided into 4 diabetic retinopathy groups (mild, moderate, severe NPDR and PDR) with GDS > 200mg / dl then CCT values were measured using AS-OCT. Result: CCT degrees in this study: normal 44.4%; thick (33.3%); thin (13.9%); ; very thick CCT (8.3%). There is no statistically significant relationship between the degree of CCT and severity of diabetic retinopathy. Conclusion: The CCT value of DM type II sufferers in the PDR group was higher than in the NPDR group, where there was an increase in CCT value along with an increase in severity of diabetic retinopathy, but the results were statistically not significant. CCT examination is expected to be one of the evaluations to evaluate the progression of hyperglycemic in type II DM against ocular disorders, especially cornea.

Keywords: Type II diabetes mellitus, diabetic retinopathy, central corneal thickness, Anterior Segment – Optical Coherence Tomography

ABSTRAK

Hiperglikemia memiliki efek toksik pada hampir semua sel dalam tubuh. Komplikasi okular akibat hiperglikemia dapat terjadi pada kornea dan retina. Gangguan mikrovaskuler retina pada penderita DM tipe II disebut retinopati diabetik. Diabetes melitus tipe II memberikan pengaruh signifikan pada aspek morfologis, metabolik, fisiologis, dan klinis kornea yang dapat dievaluasi dengan mengukur ketebalan kornea sentral atau central corneal thickness (CCT) menggunakan Anterior Segment – Optical Coherence Tomography (AS-OCT) . Perubahan morfologis terjadi pada epitel kornea, membran basal epitel dan kompleks membran basal, stroma, dan endotelium. Perubahan CCT sebagaimana perubahan pada retina pasien DM tipe II merupakan proses kronis yang berujung pada perubahan struktur dan biomekanik dari kornea dan retina. Metode: Subjek penelitian ini terdiri dari 36 mata penderita DM tipe II yang dibagi dalam 4 kelompok retinopati diabetikum (mild, moderate, severe NPDR dan PDR) dengan GDS > 200mg/dl kemudian diukur nilai CCT menggunakan AS-OCT. Hasil: Derajat CCT pada penelitian ini: normal 44,4%; thick (33,3%); thin (13,9%); very thick CCT (8,3%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara derajat CCT terhadap severitas retinopati diabetikum. Kesimpulan: Nilai

CCT penderita DM tipe II kelompok PDR lebih tinggi dari pada kelompok NPDR, dimana tampak peningkatan nilai CCT seiring dengan peningkatan severitas retinopati diabetikum, namun hasil tersebut secara uji statistik tidak bermakna signifikan. Pemeriksaan CCT diharapkan menjadi salah satu penilaian untuk mengevaluasi progresifitas hiperglikemik pada penyakit DM tipe II terhadap gangguan okular, terutama kornea

Kata Kunci: *Diabetes mellitus tipe II, retinopati diabetik, central corneal thickness, Anterior Segment – Optical Coherence Tomography*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan endokrin paling umum yang mengenai masyarakat di seluruh dunia, dengan angka prevalensi, komplikasi dan mortalitas yang tinggi.^{1,2}

Riskesdas Kementerian Kesehatan Indonesia 2013 melaporkan penderita DM tipe II di Indonesia sebesar 6,9% dari total populasi penduduk usia 15 tahun ke atas atau sekitar 12,2 juta jiwa. Angka ini meningkat secara persentase dibandingkan hasil Riskesdas 2007 dimana penderita DM tipe II sebesar 5,7% dari total populasi penduduk usia 15 tahun ke atas.³

Pada tahun 2030 diperkirakan bahwa 552 juta orang atau lebih dari 11 % dari populasi secara global di seluruh dunia akan menderita DM tipe II, dimana negara-negara Asia Tenggara sebagai kawasan dengan prevalensi penyakit tertinggi dan lebih dari setengahnya tidak terdiagnosis.^{3,4}

DM tipe II saat ini merupakan penyebab utama kebutaan pada orang dewasa usia produktif di seluruh dunia. Komplikasi DM tipe II pada mata dapat berupa gangguan mikrovaskuler retina umumnya disebut retinopati diabetik. Retinopati diabetik nonproliferasif (NPDR) dikaitkan dengan iskemia retina, kehilangan perisit, oklusi kapiler, perdarahan retina, mikroaneurisma, dan edema makula. Retinopati diabetik proliferasif (PDR) dikaitkan dengan perdarahan intravitreal, neovaskularisasi pada papil atau perifer, membran fibrovaskular preretinal, dan traksi vitreoretinal dengan ablasio retina.^{5,6}

Selain komplikasi retina, pada saat yang sama, bagian mata lainnya juga mengalami komplikasi akibat DM tipe II, namun perubahan ini jarang didiagnosis. Salah satu komplikasinya adalah perubahan kornea pada penderita DM tipe II yang mungkin kurang menjadi perhatian dibandingkan dengan komplikasi DM tipe II pada retina berupa retinopati diabetikum.^{7,8}

Diabetes melitus tipe II memberikan pengaruh signifikan pada aspek morfologis, metabolik, fisiologis, dan klinis kornea. Perubahan morfologis terjadi pada epitel kornea, membran basal epitel dan kompleks membran basal, stroma, dan endotelium. Hemostasis dari struktur ini dapat berubah pada keadaan DM baik dalam kondisi stress maupun non-stress, menyebabkan berbagai manifestasi primer dan manifestasi paska operasi. Perubahan stroma termasuk perubahan struktural yang disebabkan oleh pengikatan crosslinking kolagen yang dapat menyebabkan peningkatan kekakuan pada kornea yang dapat mempengaruhi pengukuran tekanan intraokular (TIO), sehingga hasil pengukuran dapat bernilai lebih tinggi dari TIO yang sebenarnya.^{9,10,11}

Komplikasi kornea yang paling dikenal pada diabetes tipe I (IDDM) dan tipe II (NIDM) adalah keratopati diabetik. Pasien dengan keratopati diabetik terjadi akibat kerusakan membran basal epitel (BM), sehingga membuat penyembuhan luka epitel terganggu. Keratopati diabetik juga mengganggu interaksi epitel-stromal, fungsi endotel, dan fungsi saraf kornea. Gangguan kornea yang berhubungan dengan keratopati

diabetes ditandai secara histologis oleh endapan subepitel, dan perubahan penampilan morfologis epitel kornea dan endotelium.¹²

Komplikasi diabetes kornea lainnya termasuk dry eye, keratopati punctata superfisial, erosi kornea berulang, defek epitel yang persisten, edema kornea yang persisten dan peningkatan permeabilitas endotel setelah operasi intra okuler serta ulserasi kornea neutrofilik.^{12,13}

Ketebalan kornea sentral atau central corneal thickness (CCT) merupakan salah satu parameter penting untuk evaluasi pasien operasi refraktif, menilai risiko glaukoma dan mengevaluasi variasi fisiologis dan patologis dari struktur kornea. Pemeriksaan CCT pada pasien DM tipe II sangat berperan dalam diagnosis dan pilihan terapi. Perubahan CCT sebagaimana perubahan pada retina pasien DM tipe II merupakan proses kronis yang berujung pada perubahan struktur dan biomekanik dari kornea dan retina. Berbagai kelainan struktural dan fungsional kornea pada pasien diabetes, terutama di epitel, stroma, dan endotelium, berujung pada kondisi yang dikenal dengan keratopati diabetik.^(18,19) Ada berbagai cara untuk mengukur ketebalan kornea. Metode klinis yang paling umum digunakan adalah *anterior segment optical coherence tomography* (AS-OCT) dan *ultrasound pachimetry*.^{8,12,13,14}

Secara teori, gangguan metabolisme hiperglikemia jangka panjang memiliki dampak terhadap semua struktur organ pada manusia. Kondisi hiperglikemia kronis akan mengaktifkan berbagai substansial yang akan merusak organ target. Kerusakan yang terjadi pada kornea dan pembuluh darah retina sama-sama diakibatkan oleh efek kondisi hiperglikemia kronis. Proses gangguan pada kornea dan pembuluh darah retina ini berjalan beriringan namun sampai saat ini belum ada literatur maupun penelitian yang menghubungkan pengaruh

diabetes mellitus tipe II terhadap severitas kerusakan pembuluh darah retina yang menyebabkan retinopati diabetikum dengan terjadinya gangguan pada kornea berupa penebalan CCT.^{13,15,16}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik kategorikal tidak berpasangan dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe II yang sudah didiagnosis DM tipe 2 oleh bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP. DR. M. Djamil Padang dan dikonsulkan ke bagian Ilmu Kesehatan Mata RSUP. DR. M. Djamil Padang dan memenuhi kriteria inklusi penelitian. Semua subjek penelitian akan dilakukan pemeriksaan funduskopi, gula darah sewaktu dan CCT dengan AS-OCT. Pemilihan subyek berdasarkan *purposive sampling*. Perkiraan besar subjek minimum untuk setiap kelompok ditentukan dengan rumus penelitian analitik kategorikal tidak berpasangan dengan jumlah 36 sampel. Sampel dibagi 4 kelompok ; mild NPDR 9 mata sampel, moderate NPDR 9 mata sampel, severe NPDR 9 mata sampel, dan PDR 9 mata sampel.

Penelitian dilakukan di Poliklinik Mata RSUP Dr.M. Djamil Padang yang dilaksanakan Februari sampai dengan Maret 2020. Kriteria inklusi berupa :Penderita yang sudah didiagnosa DM tipe 2 oleh dokter penyakit dalam dengan rentang usia 40-60 tahun, bersedia ikut serta dalam penelitian dan menyanggupi mematuhi aturan pemeriksaan yang akan dilakukan, gula darah sewaktu > 200mg/dl, tidak ada kelainan pada kornea, tekanan intraokuler < 21 mmHg, rasio c/d ≤ 0,6, dan beda rasio c/d kedua mata ≤ 0,2.

Kriteria eksklusi subjek pada penelitian ini berupa : miopia > 5 D atau dengan keratoconus; terdapat kelainan pada segmen anterior (proses infeksi, inflamasi dll); riwayat glaukoma ; terdapat kelainan selain

Retinopati diabetik pada segmen posterior; riwayat operasi okular.

HASIL PENELITIAN

Sampel penelitian ini dipilih secara konsekutif dengan desain potong lintang (cross sectional) dan didapatkan 36 mata sampel penelitian dari 29 orang subyek penderita DM tipe II.

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin		
Laki – laki	10	34,48%
Perempuan	19	65,52%
Variabel	Rata – rata	SD
Usia (tahun)	53,00	±6,95
GDS (mg/dl)	273,19	±56,05
Mild NPDR	227,78	±21,93
Moderate NPDR	247,56	±38,84
Severe NPDR	327,11	±46,59
PDR	290,33	±54,09

Secara umum, subyek penelitian ini paling banyak berjenis kelamin perempuan 65,52% dengan rata – rata usia $53 \pm 6,95$ tahun dan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) $273,19 \pm 56,05$ mg/dl. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata – rata nilai GDS paling besar beradapada kelompok severe NPDR ($327,11 \pm 46,59$ mg/dl). (Tabel 1). Ketebalan sentral kornea (CCT) pada penelitian ini diukur menggunakan Anterior Segment – Optical coherence Tomography (AS-OCT).

Tabel 2. Gambaran Rata- rata Nilai CCT pada penderita DM Tipe II

	Rata - rata	SD
	Nilai CCT	
Mild NPDR	539,00	±17,91
Moderate NPDR	554,33	±9,95

Severe NPDR	579,44	±28,16
PDR	578,33	±19,01
Total	562,78	±25,63

Total

Secara kuantitas rata – rata keseluruhan nilai CCT pada penelitian ini adalah $562,78 \pm 25,63$ μm . Rata –rata nilai CCT menurut kelompoknya : pada kelompok mild NPDR sebesar $539,00 \pm 17,91$ μm ; kelompok moderate NPDR sebesar $554,33 \pm 9,95$ μm ; kelompok severe NPDR sebesar $579,44 \pm 28,16$ μm ; dan kelompok PDR sebesar $578,33 \pm 19,01$ μm . (Tabel 2).

Nilai CCT yang didapatkan dari AS-OCT kemudian dikelompokkan berdasarkan derajat ketebalan; sangat tipis (*very thin*); tipis (*thin*); normal (*average*); tebal (*thick*); sangat tebal (*very thick*).

Tabel 3. Gambaran Kelompok CCT pada penderita DM Tipe II

Derajat CCT	Jumlah	Persentase
Sangat tipis	0	0%
Tipis	5	13,9%
Normal	16	44,4%
Tebal	12	33,3%
Sangat tebal	3	8,3%

Secara kategorikal, ketebalan CCT pada penelitian ini paling banyak pada kelompok ketebalan normal sebanyak 16 sampel atau sebesar 44,4%,. Pada penelitian ini tidak ditemukan sampel dengan kelompok derajat CCT sangat tipis (Tabel 3). Hubungan antara derajat ketebalan CCT terhadap severitas retinopati diabetik dianalisa secara statistik dan data hasil disajikan dalam tabel 4.

Tabel 4. Hubungan Ketebalan CCT dengan Severitas Retinopati Diabetik

Derajat Retinopati	Derajat CCT					P value
	Very Thin	Thin	Normal	Thick	Very Thick	
Mild NPDR	0	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0	0	0,001
Moderate NPDR	0	0	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0	
Severe NPDR	0	0	3 (33,3%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	
PDR	0	0	2 (22,2%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	
Total	0	5 (13,9%)	16 (44,4%)	12 (33,3%)	3 (8,3%)	

- *Pearson Chi-Square test : expected value 28,833 for every cell for significance $p = 0,001$*
- *11 cells have expected count less than 5.*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok mild NPDR sebesar 55,6 % sampel memiliki ketebalan CCT tipis (thin). Pada kelompok moderate NPDR 77,8% sampel memiliki CCT normal (average). Pada kelompok severe NPDR sebanyak 44,4% sampel memiliki CCT yang tebal (thick), hasil yang sama ditemukan pada kelompok PDR dimana 66,7% sampel kelompok tersebut memiliki CCT tebal (thick). (Tabel 4). Hubungan ketebalan CCT terhadap severitas / derajat retinopati diabetik pada penelitian ini yang diuji dengan analisa Chi-Square tidak menunjukkan hubungan yang bermakna, dimana 11 sel pada tabel memiliki nilai expected kurang dari lima meskipun nilai uji korelasi Pearson Chi Square sebesar 28,833 memenuhi syarat untuk nilai $p = 0,001$. (Tabel 5.4)

PEMBAHASAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang tidak hanya menyerang pembuluh darah dan retina mata yang menyebabkan

retinopati diabetik, namun juga berdampak terhadap kelopak mata, otot ekstra okuler, lapisan tear film, kornea, iris, lensa dan nervus optikus. Pemeriksaan yang efektif dan komprehensif untuk retinopati diabetik tidak hanya penting untuk kesehatan pasien, tetapi juga berkontribusi terhadap kualitas hidup pasien baik secara perekonomian maupun sosial. Pemeriksaan pasien retinopati diabetik saat ini tidak hanya berfokus pada segmen posterior (pembuluh darah, retina dan nervus optikus), tetapi juga pada segmen anterior (tear film, kornea, iris dan trabekula meshwork, pupil serta lensa) yang juga mengalami efek akibat hiperglikemia kronis.^{5,6,7,8} Penelitian ini berfokus kepada pemeriksaan segmen anterior yaitu hubungan derajat ketebalan sentral kornea (CCT) terhadap severitas retinopati diabetik.

Subyek penelitian ini terdiri dari 36 mata sampel dari 29 orang subyek penderita DM tipe II, yang dibagi dalam 4 kelompok; mild NPDR, moderate NPDR, severe NPDR dan PDR. Jika dilihat distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin, secara

umum lebih banyak dengan jenis kelamin perempuan (65,52%) daripada jenis kelamin laki – laki (34,48%), dengan rata – rata usia $53,00 \pm 6,95$ tahun.(Tabel 1).

Indonesia tercatat sebagai negara peringkat keempat dengan beban penyakit DM terbanyak di dunia. Data International Diabetes Federation menunjukkan lebih dari 10 juta penduduk Indonesia menderita penyakit tersebut di tahun 2017. Angka ini dilaporkan kian meningkat seiring berjalannya waktu, terbukti dari laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang menunjukkan prevalensi DM pada penduduk dewasa Indonesia sebesar 6,9% di tahun 2013, dan melonjak pesat ke angka 8,5% di tahun 2018. Organisasi kesehatan dunia, World Health Organization (WHO), bahkan memprediksikan penyakit diabetes mellitus akan menimpa lebih dari 21 juta penduduk Indonesia di tahun 2030.¹⁷

Prevalensi penderita DM di Provinsi Sumatera Barat juga mengalami peningkatan, hasil Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi 1,6% sedangkan Riskesdas 2018 prevalensinya menjadi 1,9%, atau dengan kata lain terdapat 3.427.772 jiwa penduduk usia ≥ 15 tahun di Sumatera Barat yang menderita DM.¹

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil Riskesdas 2018¹⁷ dimana secara nasional prevalensi DM lebih banyak pada perempuan (1,8%) dibandingkan laki – laki (1,2%). Rata – rata umur penderita DM paling banyak pada rentang usia 55 – 64 tahun (6,3%) , diikuti oleh rentang usia 65-74 tahun (6,03%) dan rentang usia 45-54 tahun (3,9%).

Prevalensi retinopati diabetik pada pasien yang berusia 40 tahun ke atas di Amerika Serikat adalah 28,5% (4,2 juta jiwa); sedangkan di seluruh dunia prevalensinya diperkirakan mencapai 34,6% (93 juta jiwa). Prevalensi retinopati diabetik di Indonesia mencapai 33,40% nomor dua setelah neuropati yang mencapai 54% pada

pasien DM yang di rawat di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta.³

Dari 29 penderita yang menjadi subyek penelitian , nilai rata – rata GDS adalah $273,19 \pm 56,05$ mg/dl, dengan nilai GDS paling rendah adalah 205 mg/dl dan nilai GDS paling tinggi 390 mg/dl. Jika dilihat berdasarkan kelompok severitas retinopati diabetik, maka rata – rata GDS pada mild NPDR adalah $227,78 \pm 21,93$ mg/dl ; pada moderate NPDR sebesar $247,56 \pm 38,84$ mg/dl ; pada severe NPDR adalah $327,11 \pm 46,59$ mg/dl ; dan pada PDR sebesar $290,33 \pm 54,09$ mg/dl. (Tabel 1).

Dari hasil penelitian ini tampak peningkatan rata – rata kadar gula darah yang sejalan dengan severitas retinopati diabetik. Kontrol kadar gula darah dan lamanya menderita DM merupakan faktor resiko yang penting terhadap terjadinya retinopati diabetik, sehingga kontrol gula darah teratur baik dengan farmakoterapi dan perubahan gaya hidup diharapkan dapat menghambat kerusakan okular akibat kondisi hiperglikemi kronis pada DM tipe II.¹⁶

Dari penelitian ini, nilai rata - rata ketebalan CCT berdasarkan kelompok severitas retinopati diabetik adalah ; kelompok mild NPDR sebesar $539,00 \pm 17,91$ μm , kelompok moderate NPDR sebesar $554,33 \pm 9,95$ μm , kelompok severe NPDR sebesar $579,44 \pm 28,16$ μm , dan kelompok PDR sebesar $578,33 \pm 19,01$ μm .(Tabel 2)

Dari hasil penelitian pada tabel 5.2 ini sekilas ditemukan nilai CCT pada kelompok severe NPDR memiliki rata – rata paling tinggi dibandingkan kelompok PDR. Namun jika dilihat dari nilai minimal rata-rata CCT yang diambil dari standard deviation ($579,44 - 28,16$ $\mu\text{m} = 551,28$ μm) maka nilai minimal kelompok severe NPDR masih rendah jika dibandingkan nilai minimal rata-rata CCT kelompok PDR ($578,33 - 19,01$ $\mu\text{m} = 559,32$ μm) Tingginya nilai rata – rata

CCT pada kelompok severe NPDR dibandingkan kelompok PDR dikarenakan adanya satu subyek pada kelompok severe NPDR dengan nilai CCT yang sangat tebal (644 μm) sehingga menyebabkan rata-rata CCT kelompok tersebut menjadi tinggi.

Dari analisa tabel 1 dan 2 ini juga didapatkan peningkatan nilai rata-rata CCT yang berbanding lurus dengan semakin tingginya nilai GDS. Temuan awal peningkatan nilai ketebalan CCT pada penelitian ini mendukung hipotesa bahwa DM memberikan dampak pada fungsi biomekanik kornea dimana tampak semakin tinggi derajat severitas retinopati diabetik semakin tebal CCT (539,00 \pm 17,91 μm pada mild NPDR dan 578,33 \pm 19,01 μm pada PDR).

Penelitian ini menunjukkan hasil perbandingan peningkatan nilai CCT pada penderita DM tipe II yang sama dengan beberapa penelitian terdahulu. Rata – rata nilai CCT pada penelitian ini adalah 562,78 \pm 25,63 μm . Goldich et al (2008)¹⁰ menemukan nilai CCT yang sedikit lebih tinggi pada pasien DM tipe II (548,7 \pm 33,0 μm) dibandingkan control (530,3 \pm 35,9 μm).¹⁰ Choo et al (2010) di Malaysia menemukan nilai CCT pada pasien DM tipe II (517,3 \pm 53,4 μm) juga sedikit lebih tinggi dibandingkan CCT individu normal (510,8 \pm 71,9 μm).¹¹

Hasil penelitian dengan peningkatan nilai CCT yang lebih besar dipaparkan oleh Dabas et al (2017)¹⁸ dan Jurangal et al (2017)¹⁹. Pada penelitian Dabas et al, nilai rerata CCT penderita DM tipe II dengan retinopati diabetik (588,20 \pm 16,73 μm) lebih besar daripada penderita DM tanpa retinopati diabetik (553,54 \pm 28,07 μm).¹⁸ Penelitian Jurangal et al di India menemukan rerata nilai CCT pada penderita DM tipe II (567 \pm 21,81 μm) lebih tebal dibandingkan populasi normal (537,98 \pm 5,85 μm).¹⁹

Secara kuantitas, perbandingan nilai CCT pada penelitian ini menunjukkan perubahan yang sejalan dengan severitas retinopati diabetik. Uji statistik penelitian ini dilakukan dalam bentuk variabel derajat ketebalan CCT yang di bagi dalam 5 kelompok : sangat tipis (very thin, ketebalan CCT : \leq 510 μm), tipis (thin, ketebalan CCT 511- 539 μm), normal (average, ketebalan CCT 540-560 μm), tebal (thick, ketebalan CCT 561 - 589 μm), dan sangat tebal (very thick, ketebalan CCT \geq 590 μm).²⁰

Secara kategorikal, ketebalan CCT pada penelitian ini paling banyak pada kelompok ketebalan CCT normal sebesar 44,4%., diikuti ketebalan CCT thick (33,3%), thin CCT (13,9%), dan very thick CCT (8,3%). (Tabel 5.3). Jika dilihat berdasarkan derajat retinopati diabetik, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok mild NPDR sebesar 55,6 % sampel memiliki ketebalan CCT tipis (thin) dan 44,4% sampel dengan CCT normal. Pada kelompok moderate NPDR 77,8% sampel memiliki CCT normal dan 22,2% sampel memiliki CCT tebal (thick). Pada kelompok severe NPDR sebanyak 44,4% sampel memiliki CCT yang tebal (thick), 33,3% sampel dengan CCT normal dan 22,2% sampel dengan CCT sangat tebal (very thick). Pada kelompok PDR 66,7% sampel kelompok tersebut memiliki CCT tebal (thick), 22,2% sampel dengan CCT normal , dan 11,1% sampel dengan CCT sangat tebal (very thick) (Tabel 4) .

Penelitian ini menganalisa hubungan derajat ketebalan CCT terhadap severitas retinopati diabetik. Data hasil diuji dengan analisa Chi-Square. Jika dibandingkan secara kuantitatif dan kualitatif, terdapat peningkatan derajat CCT yang sejalan dengan meningkatnya derajat retinopati diabetik. Namun secara analisa statistik menggunakan uji Chi-Square tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat

ketebalan CCT dengan derajat retinopati diabetik. Tidak terdapatnya hubungan yang bermakna secara statistik Chi-Square ini dikarenakan seluruh tabel statistik variasi derajat ketebalan CCT tidak dapat terpenuhi dimana 11 sel pada tabel memiliki nilai expected kurang dari lima.

Belum ada penelitian sebelumnya yang membandingkan derajat CCT dengan severitas retinopati diabetik. Beberapa penelitian terdahulu membandingkan nilai CCT secara kuantitas dengan derajat retinopati diabetik. Meskipun secara uji statistik penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna, namun hasil penelitian ini memberikan gambaran hasil yang sama dengan penelitian oleh Kaur et al (2016)¹⁵ di India. Pada penelitian ini, nilai rata – rata CCT pada kelompok NPDR yang digabungkan (mild, moderate dan severe) adalah $557,59 \pm 56,02 \mu\text{m}$ lebih rendah dibandingkan nilai CCT pada PDR sebesar $578,33 \pm 19,01 \mu\text{m}$ Pada penelitiannya, Kaur et al menemukan peningkatan nilai CCT kelompok PDR lebih tebal ($575,1 \pm 12,54 \mu\text{m}$) dibandingkan dengan kelompok NPDR ($569,4 \pm 15,04 \mu\text{m}$).¹⁵

Beberapa penelitian lainnya yang menghubungkan nilai CCT dengan derajat retinopati diabetik memberikan hasil yang bervariasi. Ozdamar, et al (2010)²¹ pada penelitiannya menemukan CCT kelompok kontrol ($538 \pm 35 \mu\text{m}$) yang lebih rendah dibandingkan kelompok DM tipe II tanpa retinopati diabetik ($565 \pm 32 \mu\text{m}$). Nilai CCT ditemukan paling tinggi pada kelompok PDR, dimana CCT kelompok PDR ($582 \pm 23 \mu\text{m}$) lebih tinggi dibandingkan kelompok NPDR ($558 \pm 31 \mu\text{m}$).²¹

Penelitian Qamar (2017)²² terhadap penderita DM tipe II menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian Ozdamar et al²¹. Nilai CCT pada kelompok DM tipe II tanpa retinopati diabetik ($512,60 \pm 37,01 \mu\text{m}$) sedikit lebih tinggi dibandingkan

kelompok NPDR ($509,91 \pm 28,24 \mu\text{m}$), dan kelompok PDR ($514,55 \pm 33,30 \mu\text{m}$) sedikit lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok tanpa retinopati diabetik.²²

El-Agamy, et al (2017)²³ pada penelitiannya menunjukkan hasil yang sedikit berbeda. Pada penelitiannya nilai CCT pada kelompok tanpa retinopati diabetik ($550,14 \pm 31,23 \mu\text{m}$) lebih tinggi dibandingkan kelompok NPDR ($537,50 \pm 27,73 \mu\text{m}$) maupun kelompok PDR ($538,57 \pm 3,47 \mu\text{m}$).²³

Berbeda dengan penelitian lain, penelitian Canan, et al (2020)²⁴ memberikan hasil yang sama dengan penelitian ini. Pada penelitiannya, ditemukan nilai CCT kelompok NPDR ($528,20 \pm 29,16 \mu\text{m}$) sedikit lebih tinggi dibandingkan nilai CCT kelompok tanpa retinopati diabetik ($521,71 \pm 27,58 \mu\text{m}$) dan kelompok PDR ($516,94 \pm 34,25 \mu\text{m}$).²⁴

Dari laporan hasil penelitian ini dan beberapa penelitian terdahulu, dapat disimpulkan bahwa metabolisme glukosa abnormal dalam waktu jangka panjang atau kondisi hiperglikemia kronis akan mengakibatkan perubahan biomekanik pada lapisan epitel, stroma dan endotel kornea. Ketebalan sentral kornea (central corneal thicknes / CCT) merupakan parameter biomekanik kornea, yang dapat merefleksikan perubahan metabolik glikemik yang mempengaruhi kornea.^{21,22,23,24}

Busted et al , menginterpretasikan bahwa nilai pemeriksaan CCT perlu dilakukan pada stadium awal DM dan merupakan salah satu perubahan klinis okular yang nyata serta terukur pada penderita DM.²⁵

Metabolisme kornea secara aktif bergantung pada ketersediaan oksigen dan glukosa yang stabil. Oksigen dari udara terutama diperoleh melalui air mata dan sejumlah kecil diperoleh dari akuos humor dan pembuluh kapiler di limbus. Sebagian

besar nutrisi seperti glukosa, asam amino, dan vitamin berasal dari akueus humor yang dapat dengan mudah memasuki kornea melalui endotel dan sebagian kecil berasal dari pembuluh kapiler di limbus.^{26,27,28}

Metabolisme kornea membutuhkan pemecahan glukosa untuk menghasilkan energi yang adekuat. Dengan jumlah oksigen yang cukup, maka glukosa di metabolisme melalui Embden-Meyerhof pathway dan Tricarboxylic Acid Cycle (Siklus Krebs) menjadi air dan karbondioksida serta 36 ATP berenergi tinggi. Pada keadaan oksigen tidak adekuat, glukosa dipecah menjadi asam laktat yang hanya menghasilkan 2 ATP. Pada keadaan anaerob dibutuhkan metabolisme glukosa yang lebih banyak namun menghasilkan energi dalam jumlah yang sama. Sekitar 60-70% cadangan glukosa digunakan dalam Hexose Monophosphate Shunt (Pentose Phosphate Pathway) yang tidak menghasilkan energi. Jalur ini menghasilkan NADPH yang digunakan sebagai substrat dalam sintesis RNA dan DNA.^{26,27,28}

Endotel membutuhkan simpanan energi yang besar untuk mempertahankan fungsi metaboliknya, dimana masing-masing sel mengandung sejumlah besar mitokondria dan tiap sel diperkirakan mengandung 1.6×10^6 Na^+/K^+ ATPase Pump. Pada penyakit tertentu dimana permeabilitas endotel meningkat, maka respon dari tubuh dengan menambah jumlah pompa endotel ini. Jika suplai oksigen berkurang, seperti pada keadaan hipoksia kornea, maka glikolisis anaerob meningkat akibat meningkatnya konsentrasi asam laktat.^{26,27,28}

Pada keadaan normal konsentrasi glukosa plasma dipertahankan pada suatu batas untuk memenuhi asupan dan kebutuhan melalui suatu regulasi yang kompleks dan dinamis antara tissue sensitivity to insulin dan sekresi insulin. Terganggunya glycogen cycle pada keadaan hiperglikemia akan mengakibatkan aktivasi

dan akumulasi beberapa protein yang mengakibatkan terganggunya intraseluler di kornea dan retina yaitu jalur : jalur polyol pathway, protein kinase C (PKC), advanced glycation end-products (AGES), dan aldose reduktase. Terganggunya jalur intraseluler berujung pada penumpukan sorbitol di kornea dan pembuluh darah retina.^{26,27,28}

Kondisi hiperglikemia dan penumpukan sorbitol akan mengakibatkan kerusakan dan penurunan jumlah sel perisit pada dinding kapiler retina. Berkurangnya jumlah sel perisit ini akan diikuti dengan menurunnya jumlah sel endotel kapiler retina karena terjadinya apoptosis. Kematian sel endotel dan perisit kapiler retina yang luas dan kebutuhan metabolisme persarafan retina yang tinggi akan menimbulkan hipoksia. Kapiler kemudian menjadi tersumbat sehingga menimbulkan iskemia jaringan. Keadaan ini menjadi stimulus bagi peningkatan ekspresi molekul yang menimbulkan kerusakan sawar darah retina (blood-retinal barrier) dan berlanjut ke proliferasi vascular.²⁹

Akumulasi AGEs pada sorbitol di kornea yang berasal dari tear film dan akueus humor di kamera okuli anterior akan menstimuli peningkatan ekspresi matrix metalloproteinase (MMP) dan penurunan aktivasi jalur $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase. Penurunan aktivasi jalur $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase akan memberikan dampak pada epitel dan endotel kornea.^{30,31,32}

Akumulasi AGEs pada tear film akan menurunkan aktivasi jalur $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase sehingga meningkatkan permeabilitas epitel dan akan lebih banyak menyerap cairan ke intraseluler yang berefek terhadap penebalan epitel dan membrana basalis.³² Penurunan aktivasi jalur $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase pada endotel akan merusak sistem pompa endotel, membuat absorpsi cairan meningkat dan kerusakan sel endotel. Kerusakan sel ini akan mengakibatkan proses kompensasi sel endotel yang berubah dari hexagonal

polymorphism dan polymegantisme.^{32,33} Peningkatan ekspresi matrix metallo-proteinase (MMP) bersamaan dengan kerusakan barrier endotel akan merusak kolagen stromal, meningkatkan absorpsi cairan dan berdampak pada terjadinya penebalan stromal.^{33,34} Penebalan membrana basalis epitel, terjadinya proses kompensasi polymorphism dan polymegantism pada endotel kornea serta penebalan stromal akan mengakibatkan peningkatan ketebalan sentral kornea (central corneal thickness / CCT).^{32,35}

Perbandingan derajat CCT terhadap derajat retinopati diabetik pada penelitian ini dapat dibuktikan dengan mengambil data dari beberapa penderita yang kedua matanya menjadi subyek sampel penelitian pada derajat retinopati yang berbeda. Sampel no 1 dan no 10 merupakan subjek yang sama, dimana mata kiri dengan mild NPDR memiliki nilai CCT 535 μm (tipis) sedangkan mata kanan dengan moderate NPDR memiliki CCT 547 μm (normal). Sampel no 18 dan 36 juga merupakan subjek yang sama, mata kanan dengan moderate NPDR memiliki CCT 546 μm (normal) sedangkan mata kiri dengan PDR memiliki CCT 589 μm (tebal). Hal yang sama juga tampak pada sampel no 19 dan 31, dimana subjek tersebut mata kanan menderita severe NPDR dengan CCT 575 μm (tebal) sedangkan mata kiri menderita PDR dengan CCT 616 μm (sangat tebal). Begitu juga dengan sampel no 21 dan 34, dimana mata kanan severe NPDR dengan CCT 558 μm (normal) sedangkan mata kiri PDR dengan CCT 568 μm (tebal). Berdasarkan hasil tersebut, penelitian ini cukup dapat membuktikan bahwa derajat CCT berbanding lurus terhadap severitas retinopati diabetik, dimana semakin tinggi severitas retinopati diabetik maka semakin tinggi derajat CCT.

Kadar gula darah merupakan faktor resiko penting yang mengakibatkan

terjadinya DM tipe II. Kadar gula darah juga menjadi faktor resiko terhadap terjadinya retinopati diabetik dan peningkatan nilai CCT.(55,57) Pada penelitian ini, kriteria inklusi subyek penelitian adalah kadar gula darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl. Analisa nilai GDS terhadap nilai CCT menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan derajat CCT seiring tingginya nilai GDS pada masing – masing kelompok subyek penelitian.

Pada kelompok mild NPDR, subyek no 1,3,7,6,9 dengan nilai GDS < 240 mg/dl memiliki derajat CCT yang tipis (thin), sedangkan subyek no 2,4,5,8 dengan GDS ≥ 240 mg/dl – 264 mg dl memiliki derajat CCT normal (average). Pada kelompok moderate NPDR, 7 subyek (subyek no. 10,11,12,14,15,17 dan 18) dengan GDS 210 mg/dl – 264 mg/dl memiliki CCT normal, sedangkan 2 subyek (subyek no 13 dan 16) dengan GDS ≥ 280 mg/dl - 325 mg/dl memiliki CCT tebal (thick).

Pada kelompok severe NPDR, subyek dengan GDS 270 mg/dl – 300 mg/dl (subyek no 21,23,23) memiliki CCT normal (average), subyek dengan GDS 315 mg/dl – 382 mg/dl (subyek no 19,20,26,27) memiliki CCT tebal (thick), dan subyek dengan GDS 385 mg/dl – 393 mg/dl (subyek no 22 dan 25) memiliki CCT sangat tebal (very thick). Kelompok PDR, subyek dengan GDS 210 mg/dl memiliki CCT normal (average), subyek dengan GDS 219 mg/dl - 325 mg/dl (subyek no 28,29,30,33,34,34,36) memiliki CCT tebal (thick), dan subyek dengan GDS 382 mg/dl memiliki nilai CCT sangat tebal (very thick).

Berdasarkan hasil penelitian diatas, kontrol gula darah merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi nilai atau derajat CCT. Pada kelompok moderate NPDR ditemukan 2 subyek (subyek no 13 dengan CCT 575 μm dan subyek no 16 CCT 564 μm) dengan derajat CCT tebal dan pada kelompok severe NPDR ditemukan 2

subyek (subyek no 22 CCT 597 μm dan no 25 CCT 644 μm) dengan derajat CCT sangat tebal. Subyek - subyek tersebut memiliki riwayat kontrol gula darah dan terapi yang tidak teratur selama terdiagnosis DM tipe II. Ke empat subyek tersebut selama menjalani pengobatan DM tipe II sering memiliki kadar gula darah puasa > 200mg/dl. Pasien no 25 dengan CCT 644 μm , selain memiliki riwayat kontrol tidak teratur dan gula darah puasa yang tinggi, saat ini juga menjalani terapi insulin suntik yang telah berlangsung selama 2 tahun.

Berbanding terbalik dengan ke empat subyek diatas, 1 subyek (subyek 32 dengan GDS 210 mg/dl dan CCT 552 μm) pada kelompok PDR dengan riwayat menderita DM tipe II kurang dari 10 tahun dengan kontrol gula darah dan pengobatan yang teratur dalam 2 tahun terakhir memiliki derajat CCT yang normal.

Selain faktor kadar gula darah, lama menderita DM tipe II sepertinya memberikan efek terhadap variasi nilai CCT pada tiap-tiap kelompok retinopati diabetik. Pada kelompok mild NPDR, sampel dengan derajat CCT tipis diketahui memiliki riwayat terdiagnosis DM tipe II yang lebih awal (kurang dari 5 tahun) dengan kontrol gula darah dan pengobatan teratur dibandingkan dengan sampel dengan derajat CCT normal.

Dari paparan hasil penelitian ini membuktikan meskipun nilai GDS yang sama namun akan memberikan derajat CCT yang berbeda tergantung derajat retinopati diabetiknya. Hal ini membuktikan bahwa kadar gula darah bukan menjadi faktor tunggal terjadinya peningkatan nilai CCT pada penderita DM tipe II dengan retinopati diabetik. Severitas retinopati diabetik mungkin menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi derajat ketebalan CCT pada penderita DM tipe II.^{32,35}

Beberapa penelitian yang menyatakan bahwa peningkatan nilai CCT ini dikatakan bersifat reversible. McNamara et al (1998)³⁶

melakukan penelitian uji eksperimental terhadap efek hiperglikemik terhadap CCT kontrol dan penderita DM. Pada penelitian tersebut, rata – rata CCT kontrol saat kondisi hiperglikemik adalah $558,9 \pm 1,56 \mu\text{m}$ dan turun menjadi $507 \pm 6,8 \mu\text{m}$ saat euglikemik, sedangkan CCT penderita DM saat kondisi hiperglikemik dari $580,2 \pm 1,87 \mu\text{m}$ menjadi $524 \pm 6,8 \mu\text{m}$ saat euglikemik.³⁶

Hal ini juga ini dibuktikan juga oleh penelitian yang dilakukan oleh Altay et al (2014)¹⁶. Pada penelitian tersebut, rata-rata nilai CCT penderita DM tipe II sebelum terapi adalah $552,30 \pm 29,26 \mu\text{m}$. Nilai CCT mengalami penurunan menjadi $542,36 \pm 27,20 \mu\text{m}$. Penurunan nilai CCT pada penelitian tersebut terjadi setelah kondisi euglikemik terkontrol (dengan dasar nilai HbA1C pasien DM tipe II) selama 6 hingga 8 minggu.¹⁶

Nilai CCT yang dapat berubah pada kondisi retinopati diabetik ini dikatakan berhubungan dengan efek hipoksi jaringan kornea akibat akumulasi AGEs dan sorbitol. Kontrol gula darah atau kondisi euglikemik diharapkan dapat mengurangi resiko hipoksi jaringan retina dan gangguan lebih lanjut terhadap kornea.^{16,36}

Implementasi pemeriksaan CCT sebagai pemeriksaan rutin diharapkan dapat mengubah paradigma manajemen pasien DM tipe II terkait kesehatan okular selain retina. Pemeriksaan rutin CCT pada pasien DM mungkin dapat memberikan manfaat pada pasien sejalan dengan pemeriksaan retinopati diabetik untuk mencegah disabilitas visual akibat kerusakan permukaan okular, sebagai deteksi dini baik dalam diagnosis maupun manajemen.

SIMPULAN

Pada pasien DM tipe II nilai CCT pada kelompok mild NPDR sebesar $539,00 \pm 17,91 \mu\text{m}$, kelompok moderate NPDR sebesar $554,33 \pm 9,95 \mu\text{m}$, kelompok severe

NPDR sebesar $579,44 \pm 28,16 \mu\text{m}$, dan kelompok PDR sebesar $578,33 \pm 19,01 \mu\text{m}$

Pada penelitian ini ditemukan nilai CCT penderita DM tipe II kelompok PDR lebih tinggi dari pada kelompok NPDR, dimana tampak peningkatan nilai CCT seiring dengan peningkatan severitas retinopati diabetik, namun hasil tersebut secara uji statistik tidak bermakna signifikan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada seluruh pasien poli endokrin bagian Penyakit Dalam dan poli vitreoretina bagian Mata RSUP DR. M. Djamil Padang.

REFERENSI

1. Deshmukh CD, Jain A. Diabetes Mellitus: A Review. *International Journal Of Pure & Applied Bioscience*. 2015;3(3):224-30.
2. Indonesia PE. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di indonesia. 2011.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi dan Analisa Diabetes. Jakarta 2014; 1-8
4. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2015. 2015;7:50-65.
5. Ljubimov AL. Diabetic Complications in the Cornea. *Vision Research*. 2017:1-15
6. Aiello, L. P., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., Ferris, F. L., III, & Klein, R.. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21, 143–156.
7. Blum, M., Kloos, C., Müller, N., Mandecka, A., Berner, R., Bertram, B., & Müller, U. A. Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002–2004 (in German). *Ophthalmologe*. 2007;104 (499–500), 502–504.
8. Jurangal A, Singh A, Dhaliwal RK. Comparative Evaluation of Central Corneal Thickness Among Diabetic And Non-Diabetic Patients Using Pachymeter. *International Journal of Medical research Professional*. 2017; 3(4); 47-50.
9. Kara N, Yildirim Y, Univar T, Kontbay T. Corneal biomechanical properties in children with diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:27–32.
10. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:715–719.
11. Choo MM, et al. Corneal Changes in Type II Diabetes Mellitus In Malaysia. In *International Journal Ophthalmology*. 2010;3(3);234-236.
12. Inoue K, Kato S, Inoue Y, Amano S, Oshika T. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46(1):65–69.
13. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevar SB. Comprehensive review of the effects of Diabetes on Ocular Health; *Expert Rev Ophthalmol*. 2010; 5(4): 557–577.
14. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment techniques: Current status. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:599–614.
15. Kaur P et al. Central Corneal Thickness in type II Diabetes Mellitus and Its Correlation with Duration, HbA1c Levels and severity of Retinopathy. In *IOSR Journal of Dental and Medical Science*. 2016;15(6):91-94.
16. Altay A, Bureu A, Ornek F. The Change in Central Corneal Thickness after Successful Control of Hyperglycemia in Diabetic Patients. In *Int Eye Sci*. 2014;14(4):575-578

17. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2018. Situasi dan Analisa Diabetes. Jakarta 2018; 1-117
18. Dabas R, et al. Central Corneal Thickness in Diabetic Subjects and its Correlation with Disease Duration and Severity. In : Journal Of International Medical and Dental Research. 2017;3(5): pp 4-6
19. Jurangal A, Singh A, Dhaliwal RK. Comparative Evaluation of Central Corneal Thickness Among Diabetic And Non-Diabetic Patients Using Pachymeter. International Journal of Medical research Professional. 2017; 3(4); 47-50.
20. Fingeret M. Classify Corneas simply as average, thin or thick. In Primary Care Optometry News. Massachusetts. 2006
21. Ozdamar Y, et al. Is There a Correlation Between Diabetes Mellitus and Central Corneal Thickness? Journal of Glaucoma. 2010;19: pp 613–616.
22. Qamar-ul-Islam. Effect of Diabetes Mellitus on Central Corneal Thickness – A Comparative Study. In : Pakistan Journal of Ophthalmology. 2017;33(3) : pp 126-131
23. El-Agamy A. Cornela Endothelium and Central Corneal Thickness Changes in Type 2 Diabetes Mellitus. Insights in ophthalmology. 2017;1:2-8
24. Canan H, Nedime SK, Rana AY. The Relationship of Central Corneal Thickness with the Status of Diabetic Retinopathy. In : BMC Ophthalmology Journal. 2020;20(220): pp 1-7.
25. Busted N, Olsen T, Schmitz O Clinical observation on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus Br J Ophthalmol 1981; 65: 687-90
26. American Academy of Ophthalmology. The Eye. In Fundamental and Principles Of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 2:2016-2017. 2016; 45-51
27. Eva, Paul Riordan. Anatomy & Embryology of the Eye. In General Ophthalmology. Ed 17. Mc Graw Hill Companies. 2006: 7-10
28. American Academy of Ophthalmology. Biochemistry and Metabolism; Tear Film and Cornea . In Fundamental and Principles Of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 2: 2016-2017. 2016: 303-317
29. Kaji Y, Amano S, Usui T, et al. Expression and function of receptors for advanced glycation end products in bovine corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 521-8.
30. Kim J, Kim C, Sohn E, Kim Y, Kim J. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappa B in the development of diabetic keratopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 529-36.
31. Murata T, Ishibashi T, Nagai R, Horiuchi S, Amano S Advanced glycation end products in diabetic corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 362-8.
32. Kase S, Ishida S, Rao N. Immunolocalization of advanced glycation end products in human diabetic eyes: an immunohistochemical study. J Diabetes Mellitus 2011; 3: 57-62.
33. Bikbova G, Oshitari T et al. Corneal Changes in diabetes Mellitus. Current Diabetes Reviews, 2012;8: 294-302
34. Hasan S. Chapter 12: Cornea in Diabetes Mellitus In: Browning D, Eds. Diabetic Retinopathy: Evidence-based management. New York: Springer 2010; pp. 347-51.
35. Claramonte P, Ruiz-Monero J, Sánchez-Pérez S et al. Variation of central corneal thickness in diabetic patients as

detected by ultrasonic pachymetry. Arch
Soc Esp Oftalmol 2006; 81: 523-6.
36. McNamara NA, Brand RJ, Polse KA,
Bourne WM. Corneal Function During

Normal and High Serum Glucose
Levels in Diabetes. In : Investigative
Ophthalmology and Visual Science.
1998; 39(1): pp 1-17.