

PERBANDINGAN SENSIBILITAS KORNEA ANTARA KADAR GLIKEMIA TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Rusti Hanindya Sari, Nina Ratnaningsih, Susi Heryati
Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung

ABSTRACT

Introduction

Diabetes mellitus is a chronic progressive metabolic disorder characterized by hyperglycemia resulting from the combination because of inadequate insulin secretion and action. The most common complication is microvascular disorder. One of the commonest early microvascular complication of diabetes is sensoric neuropathy.

Objective

To compare the corneal sensibility on two groups of type 2 Diabetes Mellitus patients with good and poor glyceemic control

Methods

This is a cross sectional study conducted to compare the corneal sensibility on two groups of type 2 Diabetes Mellitus patients with good and poor glyceemic control that came to the Endocrine Unit of Hasan Sadikin Hospital and Infection Immunology Eye Disease of Ophthalmology National Eye Centre Cicendo Eye Hospital. Each group consists of 17 subjects. Corneal sensibility was measured using Cochet–Bonnet Estesimeter. Statistical analysis was performed using Independent T-test to compare patient’s corneal sensibility between both groups.

Results

This study results showed a statistically significant difference of corneal sensibility between both groups, $p=0.0305$ on right eye and $p=0.003$ on left eye. The sensibility mean value in group I was 4.97 ± 1.18 (right eye) and 5.18 ± 1.10 (left eye), while in group II was 4.06 ± 1.58 (right eye) and 3.91 ± 1.37 (left eye).

Conclusions

The corneal sensibility in type 2 Diabetes Mellitus patients with good control is better than poor glyceemic control.

Keywords : *Corneal sensibility, Diabetes mellitus*

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) dan International Diabetes Federation (IDF) melaporkan lebih dari 346 – 371 juta orang di dunia menderita Diabetes Melitus (DM). Angka tersebut diperkirakan akan bertambah menjadi dua kali lipatnya (atau 1 dari 10 orang dewasa) pada tahun 2030 jika tidak dilakukan suatu intervensi. Statistik WHO dan IDF melaporkan Indonesia merupakan salah satu dari 10 negara di

dunia dengan angka kejadian DM yang tinggi.^{1,2}

Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik kronik progresif yang ditandai dengan hiperglikemia oleh karena gangguan sekresi atau daya kerja insulin.^{3,4,5} Litwalk dkk melaporkan komplikasi DM tipe 2 di dunia terbanyak adalah gangguan mikrovaskular sebanyak 53,5% diikuti neuropati 38,4%; dan komplikasi pada penglihatan 26,3% setelah komplikasi makrovaskular dan gangguan ginjal.⁶ Penelitian yang

dilakukan oleh Soewondo dkk pada tahun 2008, melaporkan komplikasi DM tipe 2 paling umum di Indonesia adalah neuropati sebanyak 67,2% diikuti dengan gangguan okular sebanyak hampir 25%.⁷ Adeoti dkk melaporkan komplikasi diabetes pada segmen anterior okuli terbanyak adalah katarak sebanyak 65% diikuti dengan tortusitas pembuluh darah konjungtiva 36,5%, peningkatan tekanan bola mata 22,65%, dan penurunan sensitivitas kornea 13,8%.⁸

Neuropati sensori distal merupakan gejala awal komplikasi DM yang paling sering muncul. Pada keadaan neuropati akibat DM tipe 2 kerusakan saraf yang terjadi dapat mengakibatkan munculnya ulkus diabetik pada ekstremitas hingga diperlukannya tindakan amputasi.⁹

Sensibilitas kornea 300-600 kali lebih sensitif dibandingkan dengan kulit. Penurunan sensibilitas kornea dapat menyebabkan terganggunya refleksi mengedip, penurunan sekresi dan stabilitas air mata, serta meningkatnya infeksi yang terjadi di permukaan kornea. Bila tidak ditangani dengan tepat dapat muncul gangguan kornea seperti *dry eye*, keratitis, keratoepiteliopati, *corneal melting*, dan sikatriks yang menyebabkan kebutaan.^{10,11}

Kelainan kornea merupakan penyebab kebutaan kedua di negara-negara berkembang, sebanyak 12% dari total kebutaan. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007, di Indonesia sebanyak 9,8% gangguan kornea menyebabkan kebutaan dan 10,4% menyebabkan gangguan penglihatan berat.^{7,12,13,14,15}

Berdasarkan patofisiologinya, penurunan sensibilitas kornea pada diabetes melitus disebabkan oleh akumulasi sorbitol. Akumulasi sorbitol akan menimbulkan gangguan konduksi saraf akibat stres oksidatif dan hidrasi kornea akibat stres osmotik. Pada keadaan hiperglikemia, kadar gula darah intraselular meningkat, 30% glukosa dipecah melalui aktivitas jalur polyol.

Kadar sorbitol pada penderita diabetes berbeda-beda, tergantung dari usia dan kadar glukosa. Pada keadaan normal, kadar glukosa darah $99 \pm 1,8$ mg/dL dengan kadar sorbitol $31,7 \pm 1,0$ nmol/g Hb, sedangkan keadaan glukosa darah $244,8 \pm 5,4$ mg/dL kadar sorbitol darah sebesar $45,5 \pm 1,2$ nmol/g Hb dapat menimbulkan keadaan neuropati.¹⁶⁻²⁰

Jumlah penderita DM tipe 2 dengan glukosa tidak terkontrol mempunyai proporsi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DM tipe 2 dengan glukosa terkontrol.^{21,22,23} 69% penderita DM tipe 2 dilaporkan memiliki HbA1c $>7,5\%$ di Inggris, DM tidak terkontrol dengan HbA1C $>7\%$ sebanyak 85% di Trinidad, 65,1% di Yordania.^{22,23} Hal ini dapat disebabkan oleh karena ketidakpedulian gaya hidup dan ketidaktahuan masyarakat akan penyakit terutama di negara-negara berkembang.²¹

Tavakoli dkk dan prastyani dkk melaporkan adanya penurunan sensibilitas kornea pada pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan orang normal, namun belum ada penelitian yang menunjukkan perbedaan sensibilitas kornea pada DM tipe 2 dengan glikemia terkontrol dan tidak terkontrol.¹⁰

Atas dasar tersebut peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai sensibilitas kornea pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan glikemia terkontrol dan tidak terkontrol.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik dengan metode potong silang (*cross sectional*) untuk mengetahui perbandingan penurunan sensibilitas kornea antara kelompok pasien dengan glikemia terkontrol dan tidak terkontrol pada diabetes melitus tipe 2.

Sampel dipilih sesuai urutan datang (*consecutive admission*) yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi, kemudian sampel dikelompokkan

menjadi dua kelompok yakni kelompok diabetes terkontrol dan tidak terkontrol.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah seluruh penderita diabetes melitus tipe 2, berusia diatas 30 tahun, dengan kadar glikemia terkontrol dan tidak terkontrol yang datang ke poliklinik Penyakit Dalam Unit Endokrin Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung dan Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Cicendo Bandung.

Kriteria eksklusinya adalah pasien usia tua dengan *arcus senilis* tebal, pasien dengan kelainan permukaan bola mata (seperti: keratitis, konjungtivitis, dan ulkus kornea), penderita dalam penggunaan obat mata topikal seperti obat-obat antiglaukoma (*beta-blocker*, *calcium antagonis*) atau NSAID topikal, penderita dengan kelainan sistemik lainnya (seperti herpes simpleks/zoster), penderita yang telah dilakukan operasi mata sebelumnya, pengguna lensa kontak jangka panjang dan pasien yang tidak kooperatif.

Penentuan besar sampel digunakan dengan menggunakan rumus untuk menguji rumus untuk menguji perbedaan rata-rata pada dua sampel yang independen, sehingga didapatkan sebanyak 17 pasien tiap kelompok. Penderita yang masuk dalam kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi diberikan penjelasan mengenai penelitian dan menandatangani lembar *informed consent* mengenai tindakan yang akan dilakukan. Apabila pasien setuju untuk mengikuti penelitian, dilakukan pencatatan data umum meliputi : nomor rekam medik, nama, jenis kelamin, usia, alamat, dan nomor telepon.

Pada seluruh penderita dilakukan pemeriksaan sensibilitas kornea dengan menggunakan Cochet-Bonnet estesiometer (Luneau, Paris, Perancis). Seluruh pemeriksaan mata dilakukan di Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung. Pemeriksaan oftalmologis lengkap dan pengukuran sensibilitas kornea dilakukan

oleh seorang observer yakni peneliti. Data akan diolah dengan analisis korelasi *uji t*. Bila data tidak berdistribusi dengan normal, maka data dianalisis secara non-parametrik menggunakan uji Mann-Whitney. Kemaknaan ditentukan dengan nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Penelitian mengenai perbandingan sensibilitas kornea antara kadar glikemia terkontrol dan tidak terkontrol pada penderita DM tipe 2 telah dilakukan pada bulan Agustus 2014 di poliklinik endokrin RS Hasan Sadikin dan poliklinik infeksi dan imunologi PMN RS Mata Cicendo. Pengambilan subjek penelitian dilakukan berdasarkan urutan kedatangan, didapatkan 34 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yakni penderita DM dengan kadar glikemia terkontrol dan tidak terkontrol masing-masing sebanyak 17 pasien.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok I	Kelompok II	Kemaknaan
Jenis Kelamin			
Laki-laki	7 (41,2%)	12 (70,6%)	$p = 0,167^*$
Perempuan	10 (58,8%)	5 (29,4%)	
Usia (tahun)			
Mean (SD)	62,12 (7,79)	59,59 (9,43)	$p = 0,400^{**}$
Lama DM (tahun)			
Mean (SD)	6,32 (4,37)	9,29 (6,61)	$p = 0,132^{**}$

Keterangan:

SD=Standar Deviasi

* = Chi Square test

** = Uji T-independen

Subjek penelitian terdiri dari 78 mata dari 34 pasien dengan Diabetes Mellitus tipe 2. Rentang usia subjek penelitian adalah antara 45-79 tahun. Hasil rerata usia pada kelompok DM tipe 2 dengan kadar glikemia terkontrol adalah $62,12 \pm 7,79$, sedangkan pada kelompok DM tipe 2 dengan kadar glikemia tidak terkontrol adalah $59,59 \pm 9,43$. Data karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tiga puluh empat pasien DM tipe 2 yang masuk dalam penelitian terdiri dari 19 pasien laki-laki (55,9%) dan 15 pasien perempuan (44,1%). Proporsi jenis kelamin pada kelompok DM tipe 2 dengan kadar glikemia terkontrol, yaitu laki-laki sebanyak 7 pasien (41,2%) dan perempuan sebanyak 10 pasien (58,8%), sedangkan pada kelompok DM tipe 2 dengan kadar glikemia tidak terkontrol, yaitu laki-laki sebanyak 12 orang (70,6%) dan perempuan juga sebanyak 5 orang (29,4%).

Uji normalitas dengan menggunakan *One Sample Kolmogorov Smirnov Test* menunjukkan bahwa data usia, lama DM, kadar HbA1c, sensibilitas kornea mata kanan (OD) dan mata kiri (OS) berdistribusi normal dengan nilai $p > (\alpha = 0,05)$ sehingga memungkinkan untuk dianalisis menggunakan statistik parametrik, baik analisis korelasi Pearson maupun analisis perbedaan rata-rata melalui uji t independen.

Hasil analisis korelasi Pearson antara usia dengan sensibilitas mata kanan dan mata kiri diperoleh nilai koefisien korelasi $r = 0,133$ ($p = 0,453$) dan $r = 0,059$ ($p = 0,740$), sedangkan antara lama DM dengan sensibilitas mata kanan dan mata kiri diperoleh nilai koefisien korelasi $r = -0,216$ ($p = 0,220$) dan $r = -0,331$ ($p = 0,056$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan lama DM dengan sensibilitas kedua mata.

Hubungan yang signifikan antara sensibilitas mata kanan dengan mata kiri didapatkan dengan menggunakan analisis korelasi Pearson, dengan koefisien korelasi $r = 0,901$ ($p = 0,000$). Korelasi yang positif menunjukkan bahwa semakin tinggi sensibilitas mata kanan semakin tinggi pula sensibilitas mata kiri.

Hasil perbandingan sensibilitas kornea antara kedua kelompok ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan Sensibilitas Kornea OD dan OS antara Glikemia Terkontrol dan Tidak Terkontrol Pada DM Tipe 2

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviasi	Kemaknaan
Sensibilitas Kornea OD	Kelompok I	17	4,97	1,18	p = 0,0305*
	Kelompok II	17	4,06	1,54	
Sensibilitas Kornea OS	Kelompok I	17	5,18	1,10	p = 0,003*
	Kelompok II	17	3,91	1,37	

Keterangan:

* = Uji T-Independen

Rata-rata sensibilitas kornea kedua mata pada kelompok glikemia terkontrol secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok glikemia tidak terkontrol. Hasil ini diperoleh melalui uji perbedaan rata-rata sensibilitas kornea pada mata kanan dan mata kiri antara kelompok glikemia terkontrol dengan tidak terkontrol melalui uji t independen untuk kondisi homogen diperoleh nilai $p < (\alpha = 0,05)$.

Hipotesis pada penelitian ini adalah sensibilitas kornea pada Diabetes Mellitus tipe 2 dengan kadar glikemia terkontrol lebih baik dibandingkan dengan glikemia tidak terkontrol.

Pengukuran hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji t independen dengan hasil $p = 0,0305$ (OD) dan $p = 0,003$ (OS). Nilai $p < 0,05$. Berdasarkan uraian diatas, maka hipotesis penelitian ini diterima.

PEMBAHASAN

Pada pasien DM dapat terjadi defek epitel, erosi kornea hingga keratoepiteliopati akibat penurunan sensitivitas kornea.¹⁰ Penurunan sensibilitas merupakan salah satu komplikasi pada DM tipe 2 sebagai bagian dari neuropati sensoris perifer. Pada penelitian ini, usia penderita yang diambil adalah usia lebih dari 30 tahun, karena pada usia ini dianggap sebagai kelompok usia mulai munculnya DM pada tipe 2. Hasil analisis statistik pada

penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari usia dan jenis kelamin antara kedua kelompok.

Tavakoli dkk, Murphy dkk, melaporkan adanya hubungan antara usia dengan penurunan sensibilitas kornea pada pasien DM. Pada usia-usia lanjut terjadi penurunan fungsi sistem saraf dan proses demielinisasi sehingga transmisi sinyal ke sistem saraf pusat menurun, sama halnya seperti penurunan stimulus taktil *cutaneous*, namun dapat dipengaruhi oleh gangguan perubahan metabolisme.¹⁰ Pada penelitian ini dilaporkan tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan berdasarkan statistik antara usia pasien DM tipe 2 dengan sensibilitas kornea, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Draeger dkk.⁴⁷

Adanya penurunan sensibilitas kornea pada pasien DM tipe 2 yang diukur dengan menggunakan stimulus, berhubungan dengan durasi terjadinya DM. Komplikasi neurologik pada DM umumnya terjadi pada durasi DM lebih dari 5 tahun. Neuropati perifer adalah komplikasi awal yang dapat ditemukan. Hal dilaporkan oleh Saini dan Khandalavla.⁴⁸ Pada penelitian Inoue dkk, Tavakoli dkk menunjukkan hal yang berbeda, yakni bahwa tidak terdapat hubungan antara lamanya DM sejak pasien terdiagnosis awal dengan sensitivitas kornea.^{10,49} Kesimpulan tersebut sesuai dengan hasil pada penelitian ini.

Pemeriksaan sensibilitas kornea yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan estesiometer *Cochet-Bonnet*. Pemeriksaan sensibilitas kornea juga dapat dilakukan menggunakan *Non Contact Corneal Aesthesiometer* (NCCA). Pada pemeriksaan dengan menggunakan estesiometer *Cochet-Bonnet* area pemeriksaan sensitivitas kornea seluas 0,011 mm², sedangkan area pada NCCA

seluas 0,196 mm². Murphy dkk melakukan penelitian yang membandingkan reliabilitas antar kedua alat pada pemeriksaan sensitivitas kornea orang normal. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan berdasarkan statistik antara pengukuran dengan menggunakan estesiometer *Cochet-Bonnet* dan NCCA.³⁸ Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan sensitivitas kornea dengan menggunakan estesiometer *Cochet-Bonnet*.

Estesiometer kornea dapat berubah pada beberapa keadaan dan dapat mempengaruhi pengukuran. Estesiometer kornea dapat menurun pada pasien usia tua dengan *arcus senilis*, kelainan okular (seperti infeksi herpes, trauma, dan penggunaan lensa kontak), dan kelainan sistemik (seperti gangguan saraf, kelainan kongenital).⁵⁰ Pada penelitian ini hal-hal tersebut dimasukkan ke dalam kriteria eksklusi.

Alvarenga dkk melaporkan adanya penurunan sensibilitas kornea dengan menggunakan estesiometer *Cochet-Bonnet* pada pasien dengan retinopati diabetik dan berhubungan dengan derajatnya. Namun estesiometer tidak valid untuk pemeriksaan skrining diabetes melitus. Pada penelitian tersebut, pemeriksaan estesiometer dan funduskopi tidak didapatkan hubungan yang bermakna.⁵¹

Sensibilitas kornea pada DM tipe 2 dipengaruhi oleh kadar glukosa darah. Semakin tinggi kadar glukosa, semakin tinggi pula kadar HbA1c.^{3,4} Kondisi hiperglikemia mengakibatkan terjadinya akumulasi sorbitol dan AGE. Penebalan serabut saraf muncul sebagai hasil akumulasi AGE. Akumulasi sorbitol melalui jalur polyol pada keadaan hiperglikemia menyebabkan terjadinya stres osmotik pada jaringan. Peningkatan glukosa menimbulkan penurunan aktivitas Na⁺, K⁺, dan ATPase yang merupakan

komponen utama pompa cairan di endotel kornea. Gangguan pompa endotel menyebabkan hiperpermeabilitas endotel kornea sehingga terjadi hidrasi kornea. Pada beberapa penelitian dilaporkan terjadi peningkatan ketebalan kornea ini berhubungan erat dengan penurunan sensibilitas kornea.^{19,31} Perubahan struktur endotel kornea pada pasien DM tipe 2 dilaporkan oleh beberapa penelitian. Inoue dkk, Schultz dkk menunjukkan ada perubahan pada jumlah sel heksagonal endotel kornea dan variasi ukuran sel endotel.⁴⁹

Yoon KC dkk melaporkan pada pasien DM dengan kadar serum A1C yang tinggi terdapat gangguan fungsi *barrier* epitel kornea yang lebih besar dan keratoepiteliopati.¹⁷ Prastyani dkk, Nuho dkk, melaporkan adanya korelasi negatif antara HbA1c dengan sensibilitas kornea pada pasien DM tipe 2 bila dibandingkan dengan orang normal.^{37,52}

Beberapa penelitian melaporkan bahwa perkembangan retinopati berhubungan dengan terjadinya nefropati dan neuropati, hal ini juga mempengaruhi terjadinya penurunan sensibilitas kornea. Penelitian yang dilakukan oleh Tavakoli dkk menunjukkan hubungan yang sangat erat antara penurunan sensibilitas kornea dengan terjadinya neuropati dan kadar HbA1c.¹⁰

Hasil pemeriksaan pada penelitian ini menunjukkan sensibilitas kornea pada DM tipe 2 dengan kadar glikemia terkontrol secara statistik lebih baik dibandingkan dengan glikemia tidak terkontrol. Berdasarkan kepustakaan, kontrol kadar glikemia ini ditunjukkan oleh kadar HbA1C, dimana kadar gula darah 3 bulan tersebut mempengaruhi sensitivitas kornea. Penelitian ini sendiri hanya melakukan pengamatan pada satu waktu, sehingga tidak dapat memperlihatkan perubahan penurunan

sensibilitas kornea pada DM tipe 2 jangka panjang.

Keterbatasan lain pada penelitian ini adalah pengukuran sensibilitas kornea dengan alat estesiometer ini bukanlah pemeriksaan rutin yang digunakan dan merupakan pengalaman subjektif bagi penderita.

Sensibilitas kornea pada pasien DM tipe 2 dengan kadar glikemia terkontrol lebih baik dibandingkan dengan kadar glikemia tidak terkontrol. Pemeriksaan sensibilitas kornea dengan estesiometer *Cochet-Bonnet* dapat dijadikan sebagai pemeriksaan rutin pada pasien DM tipe 2. Pada DM tipe 2 dengan kadar glikemia tidak terkontrol harus diberikan obat-obat untuk mencegah komplikasi akibat penurunan sensibilitas kornea. Perlu penelitian lebih lanjut untuk dilakukan penilaian sensibilitas kornea sebagai deteksi diagnostik neuropati otonom pada pasien DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-1053.
2. WHO. Vision 2020 The Right To Sight. Global Initiative For The Elimination of Avoidable Blindness. Switzerland. 2007.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care Journal*. 2010; 33(1): 1-8
4. Ur Ehad. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes and Other Dysglycemic Categories. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2008. S10-S13.
5. Bade A, Pizzimenti J. Interdisciplinary Management of Diabetic Eye: A Global Approach to Care. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*. 2007; 5(1): 1-11
6. Litwalk L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, et al. Prevalence of Diabetes Complications in People with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with Baseline Characteristics in The

- Multinational Achieve Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013; 5(57): 1-10
7. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, dkk. The DiabCare Asia 2008 Study – Outcomes on Control and Complications of Type 2 Diabetes Patients in Indonesia. *Med J Indones*. 2010; 19(4): 235-244
 8. Adeoti CO, Isawumi MA, Ashaye AO, Olomola BV. The Anterior Segment of The Eye in Diabetes. *Clinical Ophthalmology*. 2012; 6: 667-671
 9. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic Neuropathy. *Ann Neurol*. 1984; 15: 2-12
 10. Tavakoli M, Kallinikos P, Efron N, dkk. Corneal Sensitivity is Reduced and Relates to The Severity of Neuropathy in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(7): 1895-1897
 11. Stolar Mark. Glycemia Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal Medicine*. 2010; 123: S3-S11
 12. Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Kesehatan Indera. Jakarta. 2013: 170-181.
 13. Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of Aldose Reductase and Oxidative Damage in Diabetes and The Consequent Potential for Therapeutic Options. *Endocrine Reviews*. 2005; 26(3): 380-392
 14. Olivia MS, Schottman T, Gulati M. Turning The Tide of Corneal Blindness. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2012;60(5); 423-427
 15. Johnson G. Corneal Blindness Prevention, Treatment and Rehabilitation. *Community Eye Health Journal*. 2009; 22(71); 33-34
 16. American Academy of Ophthalmology. Ocular Surface Disease. Dalam: *External Eye Disease and Cornea. Basic and Clinical Science Course. Section 8*. San Francisco: AAO; 200-2011.h. 48-71
 17. Yoon KC, Im SY, Seo MS. Changes of Tear Film and Ocular Surface in Diabetes Mellitus. *Korean Journal Ophthalmology*. 2004; 18: 168-174
 18. Pai Shobba, Pai SR, Ashwin A, Nayanatara AK, Kini RD. A Comparative Study of Changes in Tear Film Function in Normal and Type II Diabetic Subjects in South Indian Population. *International Journal of Biomedical and Advanced Research*. 2011; 2(7): 253-258
 19. McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal Function During Normal and High Serum Glucose Levels in Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1998; 39(1): 3-17
 20. Gohel MG. Evaluation of Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With and Without Microvascular Complications. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2013; 4(4): (b) 794-802
 21. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors Associated with Poor Glycemic Control Among Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2010; 24: 84-89
 22. Draeger J. Corneal Sensitivity Measurement and Clinical Importance. New York. Springer-Verlag. 1984
 23. Saini JS, Khandalavla B. Corneal Epithelial Fragility in Diabetes Mellitus. *Canadian Journal Ophthalmology*. 1995; 30: 142-146
 24. Inoue K, Kato S, Ohara C, Numaga J, Amano S, et al. Ocular and Systemic Factors Relevant To Diabetic Keratoepitheliopathy. *Cornea*. 2001; 20: 798-801
 25. Murphy PJ, Patel S, Kong N, et al. Noninvasive Assessment of Corneal Sensitivity in Young and Elderly Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 1737-1742
 26. Alvarenga LS, Martins EN, Grottone GT, et al. Usefulness of Corneal Esthesiometry for Screening Diabetic Retinopathy. *Rev Saude Publica*. 2003; 37(5): 609-615
 27. Nuho A, Subekti I, Ismail D, Sitompul R. Correlation of Neuropathy with Corneal Sensitivity and Lacrimal Gland Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus Patient. 2004; 36(3): 130-135