

HUBUNGAN LAMA MEROKOK PADA PEROKOK AKTIF DENGAN GANGGUAN PENGLIHATAN WARNA

Fathiya Khansa Diarti¹, Riski Prihatningtias², Arnila Novitasari Saubig²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Efek samping merokok salah satunya yaitu menyebabkan gangguan penglihatan. Perokok akan menghirup toksin dari rokok sehingga terjadi akumulasi bahan toksik pada epitel pigmen retina, penurunan aliran darah di retina, hipoksia, degenerasi makula, penurunan kadar antioksidan, dan peningkatan radikal bebas. Kemungkinan dari mekanisme tersebut akan menyebabkan neuropati optik toksik. Hal ini memberikan dampak pada sel reseptor kerucut yang menyebabkan gangguan pada penglihatan warna. Penilaian gangguan penglihatan warna menggunakan tes *Farnsworth Munsell 15 hue* yang lebih mudah diaplikasikan untuk tes klinis rutin dan tidak memakan waktu yang lama. **Tujuan:** Menilai hubungan lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Sampel penelitian berjumlah 40 orang perokok aktif yang tinggal di Semarang berjenis kelamin laki-laki dengan usia 20-45 tahun. Pemeriksaan buta warna dengan tes *Farnsworth Munsell 15 hue*. Analisis data yang digunakan adalah uji korelasi *Spearman*. **Hasil:** 38 orang *Superior color vision* dengan jumlah skor kesalahan total 0-16 dan 2 orang *Average color vision* dengan jumlah skor kesalahan total 17-100. Berdasarkan data dari penelitian yang telah dilakukan, diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan tidak bermakna antara lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna ($p=0,609$) sehingga koefisien korelasi *Spearman* (r) tidak dapat diidentifikasi. **Kesimpulan:** Tidak ada hubungan antara lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna sehingga kuat lemahnya hubungan juga tidak dapat diidentifikasi.

Kata Kunci: Lama merokok, gangguan penglihatan warna, *Farnsworth Munsell 15 hue*, neuropati optik toksik

ABSTRACT

THE CORRELATION OF SMOKING DURATION WITH COLOR BLINDNESS

Background : One of adverse effect of smoking was causing vision disturbances. Smokers would inhaled toxin which caused accumulation of toxic substance in the retinal epithelium, reduced blood supply, hypoxia, macular degeneration, reduced antioxidant, and increase free radicals. Those mechanisms can caused toxic optic neuropathy and may affected cone receptor cell thus can led to color vision disorder. The examination of correlation between the duration of smoking and color blindness can used *Farnsworth Munsell 15 hue* test. This method easier for routine test and saved time. **Aim :** To assess the correlation between the duration of smoking and color blindness. **Method:** Analytical observational research with cross sectional design. Subjects selected with consecutive sampling which fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Subjects were 40 smoking male who lived in Semarang, with age 20-45 years old. *Farnsworth Munsell 15 hue* test was used for examination of color

blindness. The data was analyzed by using Spearman correlation test. **Result** : There were 38 smokers which had Superior color vision with total error score 0-16 and 2 smokers which had Average color vision with total error score 17-100. There was no significant correlation between the duration of smoking and color blindness ($p=0,609$), Coefisien correlation of Spearman (r) cannot be identified. **Conclusion:** There was no significant correlation between the duration of smoking and color blindness, Coefisien correlation of Spearman cannot be identified.

Keyword: duration of smoking, color blindness, Farnsworth Munsell 15 hue, toxic optic neuropathy.

PENDAHULUAN

Merokok mempunyai banyak pengaruh negatif terhadap kesehatan manusia, salah satu akibatnya berdampak pada fungsi penglihatan. Menurut Penelitian Fernandes TM *et al*, terdapat hubungan antara perokok berat yang sudah ketergantungan dalam waktu lama dengan hilangnya proses sistem penglihatan warna merah-hijau, dimana sistem ini lebih sensitif terhadap efek rokok.^{1,2} Efek samping rokok dapat menyebabkan gangguan penglihatan warna, lapangan pandang, dan juga kebutaan.

Terdapat beberapa hipotesis mengenai mekanisme gangguan penglihatan diantaranya terjadi penurunan kadar antioksidan dan peningkatan radikal bebas.³ Mekanisme lain yang terjadi adalah akumulasi bahan toksik pada epitel pigmen retina, penurunan aliran darah di retina, hipoksia, dan degenerasi makula. Mekanisme tersebut berpengaruh pada sel reseptor kerucut yang memiliki densitas

tinggi pada fovea yang menyebabkan gangguan pada penglihatan warna. Pengaruh buruk terhadap penglihatan warna pada perokok dibuktikan dengan adanya peningkatan jumlah kesalahan yang terdapat pada *Farnsworth- Munsell 100 Hue test* (FMHT).⁴ Perokok akan menghirup toxin dari rokok, kemungkinan mekanisme ini akan menyebabkan kelainan pada penglihatan berupa *neuropathy optic toxic*. Komponen tembakau yang terkandung di dalam rokok mempengaruhi penglihatan warna terutama warna merah hijau.^{1,2,4}

Gangguan penglihatan warna atau buta warna adalah kelainan penglihatan yang disebabkan ketidakmampuan sel-sel kerucut mata untuk menangkap suatu spektrum warna tertentu.⁵ Pasien tidak atau kurang dapat membedakan warna yang dapat terjadi kongenital ataupun didapat akibat penyakit tertentu. Hukum Kollner menyatakan cacat penglihatan warna merah-hijau merupakan lesi saraf optik

ataupun jalur penglihatan, sedangkan cacat penglihatan biru-kuning diakibatkan kelainan pada epitel sensori retina atau lapis kerucut dan batang retina.⁶ Menurut Riskesdas tahun 2007, prevalensi buta warna di Indonesia sebesar 7,4%.⁷

Penelitian tentang pengaruh merokok terhadap penglihatan warna masih terbatas, khususnya efek neurotoksik penggunaan rokok kronik pada sistem saraf.^{1,2,4} Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian untuk menilai apakah terdapat hubungan lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna menggunakan metode penilaian *Farnsworth Munsell 15 hue* yang lebih mudah diaplikasikan untuk tes klinis rutin dan tidak memakan waktu yang lama (3-5 menit pada setiap mata), dibandingkan dengan *100 hue test* yang memerlukan waktu 20 menit pada setiap mata.¹⁹

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran dan Rumah Sakit Nasional Diponegoro. Pengumpulan data dan penelitian dimulai pada bulan April hingga Mei 2018.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah Perokok aktif dengan minimal konsumsi 12 batang rokok per hari yang berusia 20-45 tahun dan visus terbaik dengan koreksi $\geq 6/9$. Segmen anterior dan posterior mata dalam batas normal. Sampel bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah penderita buta warna kongenital atau mempunyai riwayat keluarga dengan buta warna kongenital, penderita glaukoma atau kelainan retina lain yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan warna, penderita diabetes mellitus dan hipertensi, dan mengkonsumsi alkohol.

Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* dimana subjek dipilih secara *nonrandom* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Berdasarkan rumus besar sampel, didapatkan besar sampel minimal adalah 40 sampel.

Pengambilan data dilakukan pada perokok aktif yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kemudian dilakukan pengisian data responden dan subjek yang bersedia menjadi sampel penelitian mengisi lembar *informed consent*. Selanjutnya subjek dilakukan pemeriksaan tekanan darah, visus, isihara,

funduskopi untuk menyingkirkan kriteria eksklusif. Dilanjutkan dengan pemeriksaan gangguan penglihatan warna dengan tes *Farnsworth Munsell 15 hue*.

Variabel bebas penelitian ini adalah lama merokok pada perokok aktif sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah gangguan penglihatan warna.

Uji statistik yang dilakukan adalah uji normalitas data numerik menggunakan Saphiro- Wilk didapatkan bahwa distribusi data tidak normal sehingga dilanjutkan dengan uji korelasi Spearman.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan April hingga Mei 2018 dengan 40 sampel perokok aktif yang tinggal di Semarang. Seluruh subjek berjenis kelamin laki-laki dengan usia antara 20-45 tahun. Subjek penelitian dipilih secara *consecutive sampling* dimana subjek dipilih secara *non random* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusif penelitian. Subjek penelitian diminta kesediaannya untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent* dan mengisi data responden penelitian terlebih dahulu.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Lama Merokok, Usia, dan Tekanan Darah

Variabel	Mean ± SD	Median (min – max)
Lama konsumsi (tahun)	8,64 ± 7,68	6 (1 – 35)
Usia	25,25 ± 6,37	23 (20 – 45)
Tekanan darah sistol	112,25 ± 10,50	115 (90 – 130)
Tekanan darah diastol	75,25 ± 6,40	80 (60 – 90)

Berdasarkan tabel 1 diketahui lama merokok pada perokok aktif antara 1-35 tahun. Nilai tengah lama merokok pada responden perokok aktif adalah 6 tahun dan rata-rata responden merokok selama 8,64 tahun dengan simpangan baku 7,68 tahun. Pada subjek penelitian ini rata-rata usianya adalah 25,25 ± 6,37 tahun.

Tabel 2. Distribusi Data Lama Merokok

Variabel	Jumlah	Frekuensi (%)
Lama konsumsi 1 tahun	2	5
2 tahun	3	7,5
3 tahun	6	15
3,5 tahun	1	2,5
4 tahun	3	7,5
5 tahun	4	10
6 tahun	2	5
7 tahun	2	5

8 tahun	2	5
9 tahun	2	5
10 tahun	4	10
11 tahun	1	2,5
14 tahun	1	2,5
18 tahun	1	2,5
20 tahun	1	2,5
23 tahun	2	5
26 tahun	1	2,5
35 tahun	1	2,5

15 hue, dilakukan uji normalitas untuk skala pengukuran numerik menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan diperoleh hasil distribusi data tidak normal.

Berdasarkan gambar 1, dari 40 orang yang telah dilakukan pengukuran *Farnsworth Munsell 15 hue* didapatkan 38 orang dengan *Superior color vision* dan 2 orang dengan *Average color vision*.

Tabel 2 menunjukkan bahwa jumlah terbanyak terdapat pada lama merokok 3 tahun dengan frekuensi sebesar 15%.

Hasil Pengukuran Tes *Farnsworth*

Munsell 15 hue

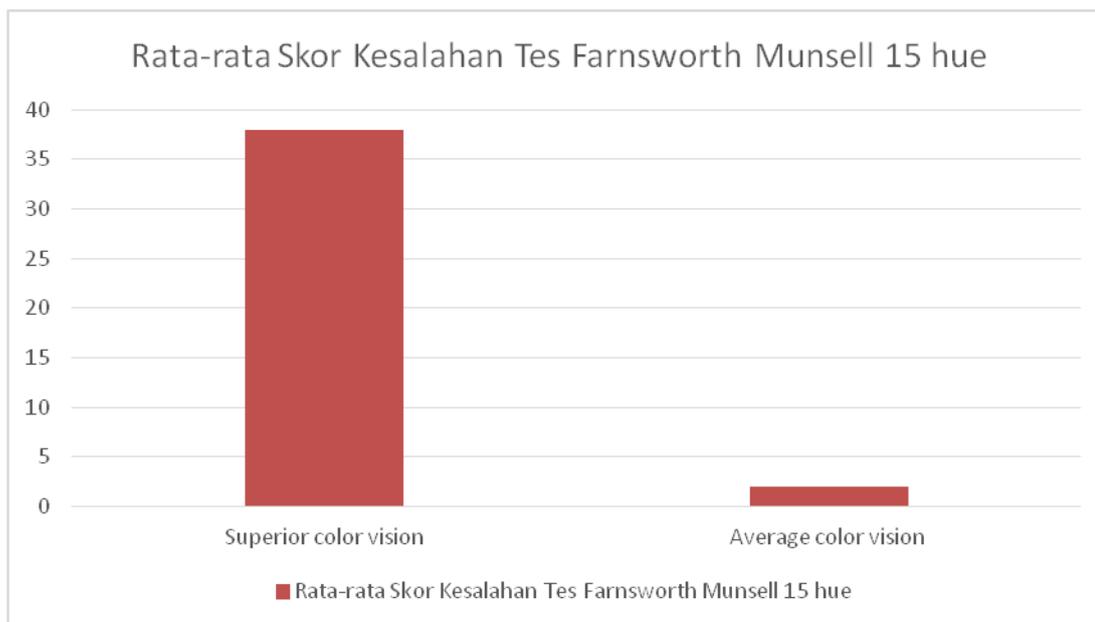
Tabel 3. Hasil Pengukuran Tes *Farnsworth*

Munsell 15 hue

Variabel	Mean ± SD	Median (min – max)	p [‡]
Rata-rata skor kesalahan	4,93 ± 6,46	2,75 (0 – 26,5)	0,000

Uji *Saphiro Wilk*, normal $p > 0,05$

Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa rerata skor kesalahan hasil pengukuran tes *Farnsworth Munsell 15 hue* adalah 4,93 dengan simpangan baku 6,46. Rentang skor kesalahan berkisar antara 0-26,5 dengan nilai tengah 2,75. Sebelum dilakukan uji korelasi antara lama merokok dengan tes *Farnsworth Munsell*



Gambar 1. Diagram rata-rata skor kesalahan

Hasil Analisis Jenis Buta Warna

Tabel 4. Jenis Buta Warna

Jenis Buta Warna	Jumlah Mata	Presentase
Normal	36	45 %
Tritan	22	27,5 %
Protan	5	6,25 %
Deutan	4	5 %
Protan-Tritan	3	3,75 %
Tidak Teridentifikasi	10	12,5 %
	80	100 %

Berdasarkan tabel diatas, jumlah tertinggi yang terdapat pada hasil penelitian hubungan lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna yaitu mata normal sebanyak 36 dengan presentase 45 %. Jenis buta warna tertinggi yaitu tritan dengan jumlah 22 mata (27,5%), kemudian protan

5 mata (6,25%), deutan 4 mata (5%), dan protan-tritan 3 mata (3,75%). Terdapat 10 mata dengan presentase 12,5% yang termasuk dalam jenis buta warna yang tidak teridentifikasi.

Hubungan Lama Merokok pada Perokok Aktif dengan Tes *Farnsworth Munsell 15 hue*.

Selanjutnya dilakukan uji korelasi penelitian yaitu dengan uji *Spearman*.

Tabel 5. Hasil Analisis Uji Korelasi *Spearman* Lama Merokok dengan Tes *Farnsworth Munsell 15 hue*.

Variabel	Rata-rata skor kesalahan	Keterangan
Lama konsumsi (tahun)	p 0,609 r 0,083 n 40	Tidak signifikan

Hasil Analisis Uji Korelasi *Spearman* berdasarkan tabel 7, didapatkan hubungan tidak bermakna antara lama merokok dengan tes *Farnsworth Munsell 15 hue* ($p=0,609$) sehingga hasilnya tidak signifikan. Oleh sebab itu nilai korelasi nya juga tidak dapat diidentifikasi.

PEMBAHASAN

Merokok dapat menyebabkan gangguan penglihatan warna dikarenakan akumulasi bahan toksik pada epitel pigmen retina, penurunan aliran darah di retina, hipoksia, degenerasi makula, penurunan kadar antioksidan, dan peningkatan radikal bebas. Mekanisme tersebut berpengaruh pada sel reseptor kerucut yang memiliki densitas tinggi pada fovea yang menyebabkan gangguan pada penglihatan warna. Pengaruh buruk terhadap penglihatan warna pada perokok dibuktikan dengan adanya peningkatan jumlah kesalahan yang terdapat pada tes *Farnsworth Munsell*.⁴ Perokok akan menghirup toksin dari rokok, beberapa diantaranya adalah nikotin, metanol, dan sianida. Pertama, efek dari nikotin menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmitter asetilkolin, dopamin, dan glutamat.⁸ Kedua, toksin rokok metanol dimetabolisme dengan cepat menjadi asam

format yang akan terakumulasi dalam tubuh dan dapat menyebabkan munculnya efek toksik.⁹ Ketiga, kandungan sianida pada rokok mengakibatkan defisiensi sulfur pada asam amino sehingga terjadi demielinisasi saraf optik.¹⁰ Kemungkinan mekanisme-mekanisme ini akan menyebabkan kelainan pada penglihatan berupa neuropati optik toksik. Komponen tembakau yang terkandung di dalam rokok tersebut dapat mempengaruhi penglihatan warna.^{1,2,4}

Gangguan penglihatan warna dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu kongenital ataupun didapat akibat penyakit tertentu karena degenerasi, glaukoma, hipertensi, diabetes mellitus, dan alkohol. Pada subjek yang diteliti, faktor-faktor yang berpengaruh tersebut dapat dikontrol dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pemeriksaan tekanan darah, funduskopi, isihara, dan ketajaman penglihatan dilakukan untuk menyingkirkan kriteria eksklusi penelitian.

Setelah dilakukan penelitian didapatkan 40 responden perokok aktif yang tinggal di Semarang. Lama merokok pada subjek penelitian berkisar antara 1 hingga 35 tahun. Hasil penelitian menunjukkan 38 orang *Superior color vision* dengan jumlah skor kesalahan total

0-16 dan 2 orang *Average color vision* dengan jumlah skor kesalahan total 17-100. Berdasarkan data dari penelitian yang telah dilakukan, diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan tidak bermakna antara lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna ($p=0,609$) sehingga koefisien korelasi Spearman (r) tidak dapat diidentifikasi.

Penelitian lama merokok pada perokok aktif tidak berkorelasi dengan gangguan penglihatan warna dikarenakan persebaran data yang tidak normal. Hal ini dapat mempengaruhi rerata skor total kesalahan karena responden di setiap variasi lama merokok dan perokok berat dalam jangka waktu yang lebih lama jumlahnya kurang banyak. Kemungkinan lainnya adalah asupan nutrisi seperti vitamin B 12 dan asam folat tercukupi sehingga meringankan terjadinya neuropati optik. Tambahan asupan makanan seperti sayuran berdaun hijau, buah-buahan, dan lainnya yang merupakan sumber vitamin B atau suplemen vitamin B, suplemen asam folat, serta injeksi hidroxycobalamin dapat menjadi terapi untuk penyembuhan neuropati optik walaupun konsumsi rokok tetap diteruskan.¹¹⁻¹³

Penelitian sebelumnya, Arda *et al* menunjukkan bahwa skor total kesalahan

FMHT ditemukan signifikan meningkat pada perokok dibandingkan dengan yang bukan perokok ($p=0,004$) tetapi jika dilihat secara statistik terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok perokok dan bukan perokok ($p=0,611$). Penelitian tersebut menyimpulkan tidak ada korelasi signifikan antara skor total kesalahan FMHT dengan lama merokok maupun jumlah konsumsi rokok per hari ($p=0,405$; $p=0,454$). Hal tersebut masih memungkinkan terdapat adanya akumulasi bahan toksik pada pigmen epitelial retina pada konsumsi rokok jangka lama.⁴ Pada penelitian Fernandes *et al* menjelaskan bahwa paparan rokok dalam jangka waktu yang lama menunjukkan hasil signifikan namun dengan korelasi yang lemah antara kelompok perokok dan bukan perokok. Paparan nikotin dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan desensitisasi nAChRs sehingga membutuhkan paparan nikotin yang lebih besar untuk mengaktifkan reseptornya.¹ Merokok dalam jangka waktu yang lama memungkinkan untuk menjadi penyebab gangguan penglihatan melalui mekanisme neuropati optik toksik. Pada penelitian Fernandes *et al* lainnya menunjukkan bahwa paparan terhadap kandungan rokok

dalam jangka waktu yang lama mempengaruhi penglihatan spasial.²

Keterbatasan penelitian ini adalah menggunakan desain penelitian *cross sectional* yang tidak mengikuti responden dari awal sehingga kurang dapat ditelusuri lebih mendalam mengenai variabel-variabel seperti intensitas merokok per hari dan faktor nutrisi yang mempengaruhi gangguan penglihatan warna. Kedua, penelitian ini tidak membedakan antara kelompok perokok dengan bukan perokok. Adanya kelompok kontrol diharapkan dapat lebih terlihat perbandingan antara skor kesalahan total tes *Farnsworth Munsell 15 hue* pada kedua kelompok tersebut. Penelitian ini juga tidak membedakan jenis rokok berdasarkan bahan baku yang digunakan seperti rokok kretek, rokok putih, dan rokok klembak. Jenis-jenis rokok tersebut mempunyai kadar nikotin, tar, dan karbonmonoksida yang berbeda. Terdapat perbedaan hasil penelitian dengan penelitian sebelumnya dikarenakan adanya perbedaan jumlah sampel dan instrumen penelitian serta tidak mudah untuk mencari responden terutama dengan konsumsi rokok lebih lama.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Simpulan pada penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara lama merokok pada perokok aktif dengan gangguan penglihatan warna sehingga kuat lemahnya hubungan juga tidak dapat diidentifikasi.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian terhadap kelompok kontrol yang bukan perokok.
2. Jumlah responden diperbanyak pada setiap variasi lama merokok dan perokok berat yang sudah merokok dalam jangka waktu yang lama.
3. Diteliti lebih lanjut mengenai intensitas rokok per hari, faktor nutrisi, dan pengaruh jenis rokok berdasarkan bahan bakunya yang dapat mempengaruhi gangguan penglihatan warna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fernandes TM de P, Almeida NL, dos Santos NA. Comparison of color discrimination in chronic heavy smokers and healthy subjects. *F1000Research* [Internet]. 2017;6(0):85. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-85/v2>

2. Fernandes, Thiago Monteiro de Paiva de Almeida NL, dos Santos NA. Acquired Color Vision Defects in Chronic Heavy Smoking. *J Addict Prev* [Internet]. 2017;5(1):1–4. Available from: <http://www.avensonline.org/fulltext/articles/JAP-2330-2178-05-0037.html> <http://www.avensonline.org/wp-content/uploads/JAP-2330-2178-05-0037.pdf>
3. Mazzone P, Tierney W, Hossain M, Puvenna V, Janigro D, Cucullo L. Pathophysiological impact of cigarette smoke exposure on the cerebrovascular system with a focus on the blood-brain barrier: Expanding the awareness of smoking toxicity in an underappreciated area. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(12):4111–26.
4. Arda H, Mirza GE, Polat OA, Karakucuk S, Oner A, Gumus K. Effects of chronic smoking on color vision in young subjects. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2015;8(1):77–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25709912> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4325246>
5. Kartika, Kuntjoro K, Yenni, Halim Y. Patofi siologi dan Diagnosis Buta Warna. *Cdk-215* [Internet]. 2014;41(4):268–71. Available from: [http://www.kalbemed.com/Portals/6/10_215Patofi siologi dan Diagnosis Buta Warna.pdf](http://www.kalbemed.com/Portals/6/10_215Patofi%20siologi%20dan%20Diagnosis%20Buta%20Warna.pdf)
6. Ilyas S. Ilmu Penyakit Mata. kelima. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2014. 84-90 p.
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. Lap Nas 2007. 2008;1–384.
8. Fernandes TMDP, Almeida NL De, Santos NA Dos. Effects of smoking and smoking abstinence on spatial vision in chronic heavy smokers. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01877-z>
9. Wallage HR, Watterson JH. Formic acid and methanol concentrations in death investigations. *J Anal Toxicol*. 2008;32(3):241–7.
10. Chiotoroiu SM, Noaghi M, Stefaniu GI, Secureanu FA, Purcarea VL, Zemba M. Tobacco-alcohol optic neuropathy--clinical challenges in

- diagnosis. *J Med Life* [Internet]. 2014;7(4):472–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4316121&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Klein V. Toxic and deficiency optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmology*. 2016;433–5.
 12. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: An updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):402–10.
 13. Grzybowski A, Holder GE. Tobacco optic neuropathy (TON) – the historical and present concept of the disease. 2011;495–9.