

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DASAR TEORI

1. Diabetes Melitus

a. Pengertian

Diabetes Melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada Diabetes Melitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah (ADA, 2009).

b. Etiologi

Pada Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2), yakni jenis diabetes yang paling sering ditemukan, gangguan metabolisme glukosa disebabkan oleh dua faktor utama yakni tidak adekuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin), disertai oleh faktor lingkungan. Sedangkan pada Diabetes Melitus tipe 1 (DMT1), gangguan tersebut murni disebabkan defisiensi insulin secara absolute (Purnamasari D, 2009). Berikut klasifikasi etiologi DM menurut Konsensus Pengelolaan dan pencegahan DM tahun 2006 :

Tabel 1. Klasifikasi etiologis Diabetes Melitus

Diabetes Melitus Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute <ul style="list-style-type: none"> • autoimun • idiopatik
Diabetes Melitus Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes Melitus Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> • Defek genetic fungsi sel beta • defek genetic kerja insulin • penyakit eksokrin pancreas • endokrinopati • karena obat atau zat kimia • infeksi • sebab imunologi yang jarang • sindrom genetic lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	

c. Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2

Sebagian besar DM tipe 2 diawali dengan kegemukan karena kelebihan makan. Sebagai kompensasi, sel β pancreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia). Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau down regulation. Hal ini membawa dampak pada penurunan reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Di lain pihak, kondisi

hiperinsulinemia juga dapat mengakibatkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap postreseptor, yaitu penurunan aktivasi kinase reseptor, translokasi glukose transporter dan aktivasi glycogen synthase. Kejadian ini mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Dua kejadian tersebut terjadi pada permulaan proses terjadinya DM tipe 2. Secara patologis, pada permulaan DM tipe 2 terjadi peningkatan kadar glukosa plasma dibanding normal, namun masih diiringi dengan sekresi insulin yang berlebihan (hiperinsulinemia). Hal tersebut mengindikasikan telah terjadi defek pada reseptor maupun postreseptor insulin.

Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemi). Seiring dengan kejadian tersebut, sel β pankreas mengalami adaptasi diri sehingga responnya untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitive, dan pada akhirnya membawa akibat pada defisiensi insulin. Sedangkan DM tipe 2 akhir telah terjadi penurunan kadar insulin plasma akibat penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin, dan diiringi dengan peningkatan kadar glukosa plasma dibandingkan normal. Pada penderita DM tipe 2, pemberian obat-obat oral antidiabetes sulfonilurea masih dapat merangsang kemampuan sel β Langerhans pancreas untuk mensekresi insulin (Nugroho, A.E., 2006).

d. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan

yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah sebaiknya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (yang melakukan program pemantauan kendali mutu secara teratur). Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (whole blood), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Purnamasari D, 2009).

PERKENI membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal (Purnamasari D, 2009).

Kriteria Diagnosis menurut PERKENI 2011 yaitu :

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
2. Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir

Atau

3. Gejala klasik DM + kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L)

Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam

Atau

4. Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa yang dilarutkan ke dalam air.

e. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko penyebab terjadinya DM tipe 2 terbagi atas faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat dirubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah seperti ras, etnik, riwayat keluarga dengan diabetes, usia >45 tahun, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir lebih dari 4 kg, riwayat pernah menderita DM Gestasional dan riwayat berat badan lahir rendah <2,5 kg. Sedangkan faktor risiko yang dapat diperbaiki seperti berat badan lebih (indeks massa tubuh $>23\text{kg/m}^2$), kurangnya aktivitas fisik, hipertensi ($>140/90$ mmHg), dislipidemia (HDL $<35\text{mg/dl}$ dan atau trigliserida >250 mg/dl) dan diet tinggi gula rendah serat (Tedjapranata M, 2009).

f. Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi DM dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi akut terdiri atas, hiperglikemia dan ketoasidosis diabetikum, sindrom hiperglikemik hiperosmolar non ketotik dan hipoglikemik. Sedangkan komplikasi kronis terdiri atas komplikasi makrovaskular yaitu kondisi

aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah besar yang dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti : Coronary Artery Disease (CAD), penyakit serebrovaskular, hipertensi, penyakit vascular perifer dan infeksi. Sementara komplikasi mikrovaskular terjadi akibat penebalan membrane basalis pembuluh kapiler. Beberapa kondisi akibat dari gangguan pembuluh darah kapiler antara lain neuropati, nefropati, retinopati, ulkus kaki (Black & Hawks, 2009).

2. Neuropati Diabetik

a. Pengertian

Neuropati Diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis paling sering dijumpai pada penderita diabetes mellitus (Subekti I, 2009). Prevalensi Neuropati diabetik di Rumah Sakit Umum Pendidikan (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2010 sebesar 2,6%, tahun 2011 sebesar 3,8% dan tahun 2012 sebesar 2,3% (Alfin, 2014). Neuropati diabetik ditandai dengan kerusakan saraf somatik dan atau saraf otonom yang ditemukan secara klinis atau subklinis dan semata karena diabetes mellitus, tanpa adanya penyebab neuropati perifer lainnya (Sadeli, H.A., 2008).

b. Patogenesis Neuropati Diabetik

Hingga saat ini patogenesis Neuropati diabetik belum seluruhnya diketahui dengan jelas. Namun demikian dianggap bahwa hiperglikemia persisten merupakan faktor primer. Faktor metabolik ini bukan satu-satunya yang bertanggung jawab terhadap terjadinya Neuropati diabetik, tetapi beberapa teori lain yang diterima ialah teori vaskular, autoimun dan *nerve growth factor* (Subekti I, 2009).

Terdapat 4 jalur patogenesis Neuropati Diabetik, yaitu :

1. Faktor Metabolik

Proses terjadinya Neuropati Diabetik berawal dari hiperglikemia yang berkepanjangan. Hiperglikemia persisten menyebabkan aktivitas jalur poliol meningkat, yaitu terjadi aktivasi enzim aldose-reduktase, yang merubah glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian dimetabolisme oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf merusak sel saraf melalui mekanisme yang belum jelas. Salah satu kemungkinannya ialah akibat akumulasi sorbitol dalam sel saraf menyebabkan keadaan hipertonik intraselular sehingga mengakibatkan edema saraf. Peningkatan sintesis sorbitol berakibat terhambatnya mioinositol masuk ke dalam sel saraf. Penurunan mioinositol dan akumulasi sorbitol secara langsung menimbulkan stress osmotik yang akan merusak mitokondria dan akan menstimulasi protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC ini akan menekan fungsi Na- K-ATP-ase, sehingga kadar Na intraselular menjadi berlebihan, yang berakibat terhambatnya mioinositol masuk ke dalam sel saraf sehingga terjadi gangguan transduksi sinyal pada saraf. Reaksi jalur poliol ini juga menyebabkan turunnya persediaan NADPH saraf yang merupakan kofaktor penting dalam metabolisme oksidatif. Karena NADPH merupakan kofaktor penting untuk glutathione dan nitric oxide synthase (NOS), pengurangan kofaktor tersebut membatasi kemampuan saraf untuk mengurangi radikal bebas dan penurunan produksi nitric oxide (NO). Disamping meningkatkan aktivitas jalur poliol, hiperglikemia

berkepanjangan akan menyebabkan terbentuknya *advance glycosilation end products* (AGEs). AGEs ini sangat toksis dan merusak semua protein tubuh, termasuk sel saraf. Dengan terbentuknya AGEs dan sorbitol, maka sintesis dan fungsi NO akan menurun, yang berakibat vasodilatasi berkurang, aliran darah ke saraf menurun, dan bersama rendahnya mioinositol dalam sel saraf, terjadilah ND (Subekti I, 2009).

2. Kelainan Vaskular

Penelitian membuktikan bahwa hiperglikemia juga mempunyai hubungan dengan kerusakan mikrovaskular. Hiperglikemia persisten merangsang produksi radikal bebas oksidatif yang disebut *reactive oxygen species (ROS)*. Radikal bebas ini membuat kerusakan endotel vascular dan menetralkan NO, yang berefek menghalangi vasodilatasi mikrovaskular. Kejadian neuropati yang didasari oleh kelainan vascular masih bisa dicegah dengan modifikasi faktor resiko kardiovaskular, yaitu kadar trigliserida yang tinggi, indeks massa tubuh, merokok dan hipertensi (Subekti I, 2009).

3. Peran *Nerve Growth Factor* (NGF)

NGF diperlukan untuk mempercepat dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Pada penyandang diabetes, kadar NGF serum cenderung turun dan berhubungan dengan derajat neuropati. NGF juga berperan dalam regulasi gen *substance P* dan *calcitonin-gen-regulated peptide (CGRP)*. Peptida ini mempunyai efek terhadap vasodilatasi, motilitas intestinal dan nosiseptif, yang kesemuanya itu mengalami gangguan pada ND (Subekti I, 2009).

c. Gejala Klinis Neuropati Diabetik

Gejala Neuropati diabetik dapat dikelompokkan menjadi gejala negatif atau positif. Gejala positif misalnya paraestesia (sensasi abnormal, baik spontan atau dibangkitkan) atau disestesia (sensasi abnormal tidak menyenangkan, baik spontan atau dibangkitkan), sedangkan gejala negatif menunjukkan terjadinya penurunan aktivitas serabut saraf misalnya hipoestesia (berkurangnya sensitivitas terhadap rangsang sensorik taktil maupun termal) (Munir, 2015).

Sedangkan berdasarkan hilangnya modalitas sensoris, gejala neuropati dapat dibagi menjadi tipe saraf besar (terutama hilangnya rasa getar, rasa raba ringan, dan rasa posisi sendi) dan tipe saraf kecil (terutama hilangnya nyeri dan suhu). Pada kasus yang lebih berat, hilangnya sensoris dapat meluas ke dada depan dan dinding abdomen, serta meluas ke lateral sekitar tubuh (Callaghan *et al*, 2012).

d. Klasifikasi Neuropati Diabetik

Neuropati Diabetik merupakan kelainan yang heterogen, sehingga ditemukan berbagai ragam klasifikasi. Secara umum ND yang dikemukakan bergantung pada 2 hal, pertama, menurut perjalanan penyakitnya (lama menderita DM) dan kedua, menurut jenis serabut saraf yang terkena lesi.

Menurut perjalanan penyakitnya, Neuropati Diabetik dibagi menjadi :

1. neuropati fungsional/subklinis, yaitu gejala yang muncul sebagai akibat perubahan biokimiawi. Pada fase ini belum ada kelainan patologik sehingga masih reversible.

2. neuropati struktural/klinis, yaitu gejala yang timbul sebagai akibat kerusakan struktural serabut saraf. Pada fase ini masih ada komponen yang reversible.
3. kematian neuron/tingkat lanjut, yaitu terjadi penurunan kepadatan serabut saraf akibat kematian neuron. Pada fase ini sudah irreversible. Kerusakan serabut saraf pada umumnya dimulai dari distal menuju ke proksimal, sedangkan proses perbaikan mulai dari proksimal ke distal. Oleh karena itu lesi distal paling banyak ditemukan.

Menurut jenis serabut saraf yang terkena lesi :

1. Neuropati difus, meliputi polineuropati sensori-motor simetris distal, neuropati otonom, neuropati lower limb motor simetris proksimal (amiotropi).
2. Neuropati fokal, meliputi neuropati cranial, radikulopati/pleksopati dan entrapment neuropathy.

Manifestasi klinis ND bergantung dari jenis serabut saraf yang mengalami lesi. Mengingat jenis serabut saraf yang terkena lesi bisa yang kecil atau besar, lokasi proksimal atau distal, fokal atau difus, motorik atau sensorik atau autonom, maka manifestasi klinis ND menjadi bervariasi, mulai kesemutan; kebas; tebal; mati rasa; rasa terbakar; seperti ditusuk; disobek; ditikam (Subekti I, 2009).

National Diabetes Information Clearing House mengklasifikasikan neuropati diabetik menjadi beberapa tipe, yakni perifer, autonomik, proksimal, dan fokal. Neuropati perifer merupakan tipe yang paling umum ditemukan yang dapat menyebabkan nyeri atau kehilangan sensasi pada kaki, jari-jari kaki,

tungkai, lengan, dan tangan. Neuropati autonom dapat menyebabkan perubahan pada fungsi pencernaan, miksi, respon seksual, dan pengeluaran keringat. Selain itu neuropati autonom juga dapat mempengaruhi syaraf yang menginervasi jantung dan kontrol tekanan darah, serta syaraf pada paru-paru dan mata. Neuropati proksimal dapat menyebabkan nyeri pada tungkai atas, pinggang, atau pantat sehingga mengakibatkan kelemahan pada tungkai. Sementara itu, neuropati focal akan menyebabkan kelemahan mendadak dan satu atau kelompok syaraf, sehingga mengakibatkan kelemahan otot atau nyeri.

e. Diagnosis Neuropati Diabetik

Diagnosis neuropati perifer diabetik dalam praktek sehari-hari, sangat bergantung pada ketelitian pengambilan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Hanya dengan jawaban tidak ada keluhan neuropati saja tidak cukup untuk mengeluarkan kemungkinan adanya neuropati. Pada evaluasi tahunan, perlu dilakukan pengkajian terhadap: 1). reflex motorik; 2). fungsi serabut saraf besar dengan tes kuantifikasi sensasi kulit seperti tes rasa getar (biotesiometer) dan rasa tekan (estesiometer dengan filament mono Semmes-Weinstein); 3). fungsi serabut saraf kecil dengan tes sensasi suhu; 4). untuk mengetahui dengan lebih awal adanya gangguan hantar saraf dapat dikerjakan elektromiografi (Subekti I, 2009).

Cara lain untuk melakukan penilaian neuropati diabetik adalah dengan menggunakan skor DNS atau DNE. Skor DNS adalah alat ukur untuk mengetahui adanya polineuropati dan autonomic neuropati pada penderita DM melalui anamnesa gejala neuropati DM (Meerwaldt, 2005). Kuesioner skor DNS diadaptasi dari versi sebelumnya, yakni *Neuropathy Symptom Score* (NSS).

Pertanyaan-pertanyaan tersebut harus dijawab dengan jawaban ya atau tidak. Jawaban “ya” akan bernilai satu poin jika terjadi beberapa kali dalam satu minggu selama 2 minggu terakhir, sedangkan jawaban “tidak” memberikan 0 poin. Bentuk pertanyaan dalam kuesioner skor DNS, yakni (Mythili, 2010; Meijer, 2002) :

1. Apakah terdapat gejala ketidakstabilan (*unsteadiness in walking*)?
2. Apakah merasa terbakar, kesemutan, dan nyeri pada tungkai atau kaki?
3. Apakah merasa seperti ditusuk-ditusuk di tungkai atau kaki?
4. Apakah terdapat sensasi mati rasa pada kaki atau tungkai?

Skor maksimum adalah 4 poin, dimana 0 poin menunjukkan tidak adanya neuropati diabetik, dan poin 1-4 menunjukkan adanya neuropati diabetik.

Sedangkan skor DNE merupakan alat ukur untuk mengetahui adanya diabetik neuropati pada penderita DM melalui pemeriksaan fisik adanya tanda neuropati diabetik (Meerwaladt, 2005). Skor DNE merupakan modifikasi dari *Neuropathy Disability Score of Dyck* (Mythili, 2010; Meijer, 2000). Skor DNE terdiri atas 8 poin (2 pemeriksaan kekuatan otot, 1 reflek tendon, dan 5 pemeriksaan sensasi). Skor maksimum yang dapat diperoleh adalah 16, dan jika mendapat skor >3 maka sudah menunjukkan adanya neuropati. Pemeriksaan yang dilakukan diantaranya (Mythili, 2010) :

- a. Kekuatan otot
 1. Quadriiceps femoris : ekstensi lutut
 2. Tibialis anterior : dorsofleksi kaki
- b. Reflex
 3. Reflex tendo achilles

- c. Sensitivitas jari telunjuk
 - 4 Sensitivitas terhadap tusukan jarum
- d. Sensitivitas ibu jari kaki
 - 5 Sensitivitas terhadap tusukan jarum
 - 6 Sensitivitas terhadap sentuhan
 - 7 Persepsi getar
 - 8 Sensitivitas terhadap posisi sendi

Pemeriksaan hanya dilakukan pada tungkai dan kaki kanan. Jika tungkai kanan diamputasi, maka dilakukan pemeriksaan pada tungkai kiri. Skor maksimal adalah 16, masing-masing pemeriksaan diberi skor 0 sampai 2, dimana :

0 = normal

1 = Defisit ringan/sedang, kekuatan otot skala 0-2, reflex dan sensasi menurun tapi masih muncul.

2 = Gangguan berat, kekuatan otot pada skala 0-2, tidak ditemukan refleks maupun kemampuan sensasi.

f. Faktor Risiko Neuropati Diabetik

Perkembangan neuropati berhubungan dengan lamanya menderita DM dan kontrol gula darah. Faktor risiko lainnya adalah BMI dan merokok (semakin besar BMI nya, semakin besar risiko menderita neuropati). Keberadaan penyakit kardiovaskular, peningkatan trigliserid dan hipertensi juga berhubungan dengan neuropati diabetik perifer (Powers, 2008).

Faktor risiko neuropati diabetik adalah :

1. Umur

Penuaan merupakan proses fisiologis yang dihubungkan dengan perubahan anatomi dan fisiologi semua sistem dalam tubuh, dimana perubahan itu umumnya dimulai pada umur pertengahan. Usia lanjut akan menyebabkan kelainan pada saraf tepi, karena terjadi penurunan aliran darah pada pembuluh darah yang menuju ke saraf tepi dan berkurangnya secara progresif serabut-serabut baik yang bermielin maupun tak bermielin. Perubahan pada serabut saraf besar karakteristik ditandai dengan hilangnya reflek Achilles dan gangguan sensitivitas vibrasi pada kaki. Sedangkan pada serabut saraf kecil terjadi penipisan akson, yang dapat menjelaskan kerentanan umur lanjut terhadap timbulnya neuropati (Priyantono, 2005).

2. Lamanya menderita diabetes

Lamanya menderita diabetes menyebabkan risiko timbulnya komplikasi yang khas seperti neuropati, nefropati dan retinopati meningkat. Aterosklerosis, suatu fenomena yang “fisiologis” pada usia lanjut, timbul lebih dini dan lebih berat pada penderita diabetes. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan pembentukan radikal bebas sedangkan kemampuan meredam aktivitas radikal bebas tersebut menurun, sehingga menyebabkan kerusakan endotel vaskuler dan menurunkan vasodilatasi yang diduga karena abnormalitas pada alur produksi Nitric Oxid (Priyantono, 2005).

3. Hipertensi

Pada hipertensi esensial terjadi gangguan fungsi endotel disertai peningkatan permeabilitas endotel yang secara tidak langsung berpengaruh terhadap atherogenesis. Disfungsi endotel ini akan menambah tahanan perifer dan komplikasi vaskuler serta penurunan kadar NO. Disamping itu hipertensi akan memudahkan terjadinya stress oksidatif dalam dinding arteri, dimana superoksida akan memacu progresifitas aterosklerosis melalui destruksi NO. Konsentrasi angiotensin II yang meningkat akan memacu aktivitas lipooksigenasi menyebabkan oksidasi LDL dan memacu proses inflamasi sehingga terbentuk hydrogen peroksida dan radikal bebas dalam plasma. Proses ini semua akan mengakibatkan penurunan NO oleh sel endotel, peningkatan adhesi leukosit dan peningkatan resistensi perifer (Priyantono, 2005).

4. Dislipidemia

Kelainan lipoprotein merupakan faktor utama dalam proses aterosklerosis mencakup peningkatan Low Density Lipoprotein (LDL), penurunan High Density Lipoprotein (HDL). Selain itu trigliserida terbukti dapat berperan sebagai faktor resiko aterosklerosis (Priyantono, 2005).

5. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko mayor terjadinya aterosklerosis, yang diduga disebabkan mekanisme interaksi trombosit dan dinding pembuluh darah, peningkatan kadar kolesterol LDL yang teroksidasi di

dalam sirkulasi dan jaringan, penurunan kolesterol HDL dan terjadinya stress oksidatif. Efek negative merokok adalah konstriksi pembuluh darah melalui gangguan fungsi endotel, meningkatkan karbonmonoksida dan oxygen free radicalis. Selain itu dapat menyebabkan spasme arteri dan penurunan kapasitas oksigen darah (Priyantono, 2005).

3. Hipertrigliserid

a. Pengertian Trigliserid

Trigliserid merupakan salah satu senyawa penyusun setiap lipoprotein, dimana setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak dan komposisi apoprotein (Fauziah, Y.N. & Suryanto, 2012). Trigliserid dibentuk dari gliserol dan lemak yang berasal dari makanan dengan rangsangan insulin atau kelebihan dari kalori akibat makan berlebihan. Kelebihan kalori akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan sebagai lemak dibawah kulit (Dalimartha, 2011).

Trigliserid dalam darah ditransportasikan melalui dua jalur yaitu jalur eksogen dan jalur endogen. Pada jalur eksogen, trigliserida dalam usus dikemas dalam kilomikron. Trigliserida dalam kilomikron tadi akan mengalami penguraian lanjutan yang dilakukan oleh enzim lipoprotein lipase sehingga akhirnya terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnant. Asam lemak bebas yang dihasilkan akan bergerak menembus jaringan otot dan jaringan lemak bawah kulit, kemudian di jaringan tersebut asam lemak itu diubah kembali menjadi trigliserida yang berfungsi sebagai cadangan energi. Kilomikron remnant menuju ke hati. Pada jalur endogen trigliserida ditransportasikan dalam bentuk lipoprotein yang bernama

Very Low Density Lipoprotein (VLDL). Triglicerida di luar hati dan berada di dalam jaringan akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase. Sisa hidrolisis kemudian dimetabolisme oleh hati menjadi kolesterol *Low Density Lipoprotein (LDL)* (Graha, 2010). Peningkatan kadar trigliserid serum dapat terjadi karena sejumlah faktor. Hipertrigliseridemia dapat diakibatkan dari kelainan genetic dalam salah satu protein yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein, atau dapat secara sekunder yang timbul dari sejumlah kelainan lain, termasuk diabetes mellitus, obesitas dan penyalahgunaan alkohol, dan bisa sebagai efek samping dari beberapa obat seperti β -bloker, estrogen oral dan beberapa obat diuretika (Rudiharso, 2012).

b. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma

National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP ATP III) pada tahun 2001 membuat suatu batasan kadar lipid plasma yang sampai saat ini masih digunakan (PERKENI, 2012).

Tabel 2. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma

Kolesterol Total (mg/dL)	
<200	Optimal
200-239	Sedikit tinggi (borderline)
>240	Tinggi
HDL (mg/dL)	
<40	Rendah
>60	Tinggi
LDL (mg/dL)	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Sedikit tinggi
160-189	Tinggi
>190	Sangat tinggi

Tabel 2. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma (Lanjutan)

Trigliserid (mg/dL)	
<150	Normal
150-199	Sedikit tinggi (borderline)
200-499	Tinggi
>500	Sangat tinggi

Namun pada tahun 2011 *American Heart Association* (AHA) telah menetapkan standar baru terhadap nilai optimal kadar trigliserida menjadi <100 mg/dl (Miller M, 2011).

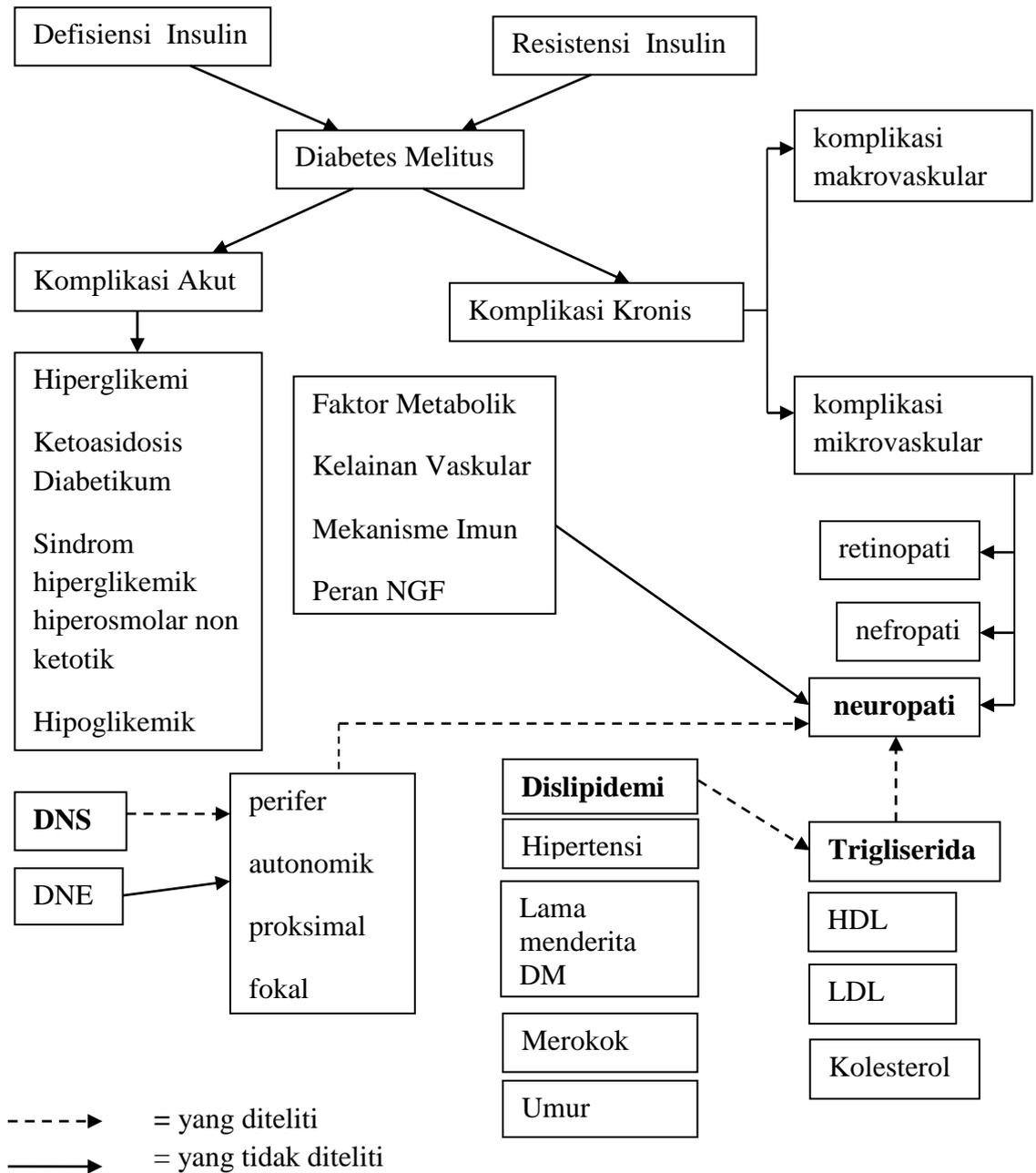
c. Hipertrigliserid dan Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyebab paling menonjol terjadinya hipertrigliserid, yang ditemukan sekitar sepertiga dari semua pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (Melmed *et al*, 2011). Pada resistensi atau defisiensi insulin terjadi kelainan profil lipid yang khas yang ditandai oleh kadar trigliserid tinggi, HDL-kolesterol rendah dan banyak LDL kecil padat (fenotipe lipoprotein aterogenik = trias lipid), keadaan ini bersifat sangat aterogenik Selain itu, juga terjadi ketidakmampuan kerja enzim lipoprotein lipase endothelium yang menyebabkan klirens VLDL dari plasma menjadi lebih lambat, dengan kata lain VLDL plasma meningkat. Hal tersebut dapat meningkatkan kejadian terjadinya komplikasi pada pasien DM tipe 2 (Kendall, 2005).

Pada keadaan resistensi insulin, enzim hormone sensitive lipase akan bekerja lebih aktif sehingga terjadi lipolisis trigliserida intraseluler yang berakibat terbentuknya asam lemak yang berlebihan. Asam lemak bebas yang berlebihan ini akan masuk ke sirkulasi darah, sebagian akan digunakan sumber energi dan

sebagian dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserida hati dan menjadi bagian dari VLDL. Sehingga VLDL yang terbentuk pada keadaan resistensi insulin sangat kaya dengan trigliserida sehingga disebut 'VLDL kaya trigliserida' atau VLDL besar (enriched triglyseride VLDL = large VLDL). Di dalam sirkulasi, trigliserida pada VLDL besar akan dilipolisis oleh enzim lipoprotein lipase sehingga menghasilkan LDL yang kaya trigliserida tapi kurang kolesterol. Trigliserida pada LDL akan dihidrolisis oleh enzim hepatic lipase yang juga meningkat pada keadaan resistensi insulin sehingga menghasilkan LDL yang kecil-padat (small dense LDL). Partikel sdLDL ini mudah teroksidasi sehingga sangat aterogenik (Purnamasari,E. & Poerwantoro,2011).

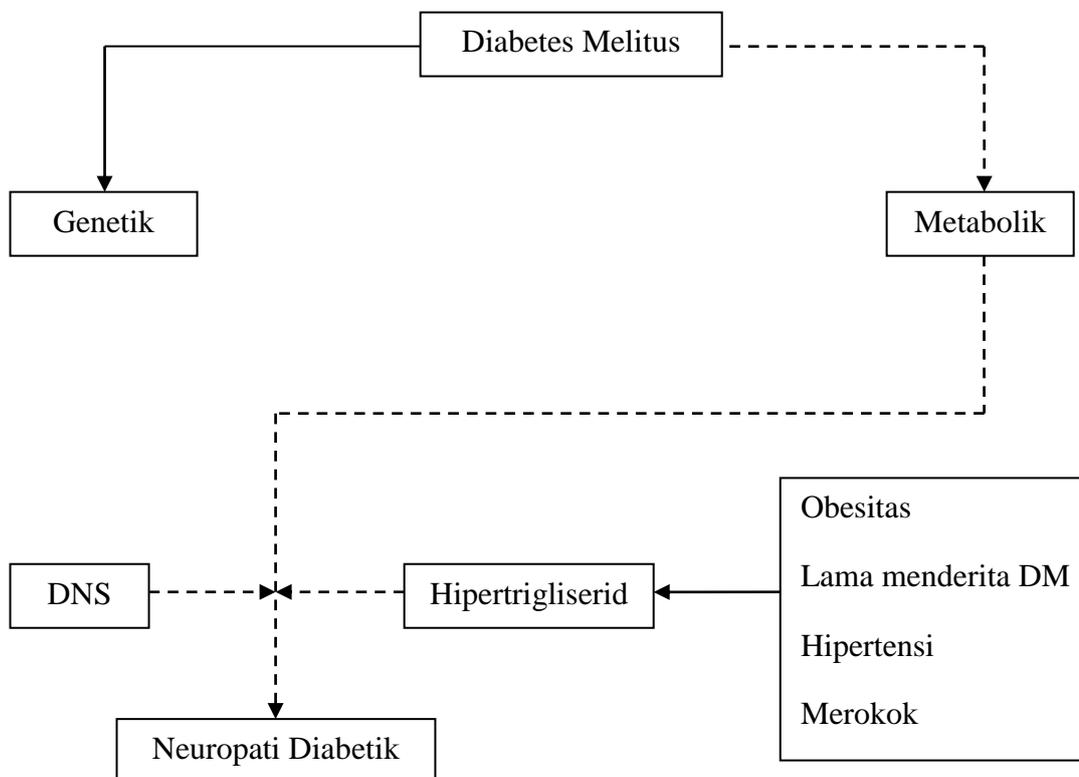
B. KERANGKA TEORI



Gambar 1. Kerangka Teori

C. KERANGKA KONSEP

kerangka konsep penelitian ini sebagai berikut :



Gambar 2. Kerangka Konsep

D. HIPOTESIS

Berdasarkan perumusan masalah dan kerangka konsep dapat disampaikan satu hipotesis, yakni :

H1 = terdapat hubungan antara kejadian neuropati diabetik dengan hipertrigliserid

H0 = tidak terdapat hubungan antara neuropati diabetik dengan hipertrigliserid