

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus merupakan sekelompok penyakit metabolik yang berhubungan dengan hiperglikemia kronik, yang terjadi sebagai konsekuensi dari lesi destruktif sel – sel beta pankreas yang menyebabkan insufisiensi sekresi insulin dan beberapa proses etiologi lain yang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin (Waqas & Ambreen, 2015). Insulin adalah hormon yang dibuat oleh pankreas, yang bertindak seperti kunci untuk membiarkan glukosa dari makanan yang kita makan melewati aliran darah ke dalam sel – sel dalam tubuh untuk menghasilkan energi. Semua makanan karbohidrat dipecah menjadi glukosa dalam darah. Insulin membantu glukosa masuk ke dalam sel. Insulin yang tidak mampu diproduksi atau digunakan secara efektif akan membuat kadar glukosa dibesarkan dalam darah (dikenal sebagai hiperglikemia). Kadar glukosa yang tinggi berhubungan dengan kerusakan tubuh dan kegagalan berbagai organ dan jaringan (Aguirre & Brown, 2013). Diabetes melitus menurut American Diabetes Association (ADA, 2015) adalah penyakit kronis yang membutuhkan terapi pengobatan yang lama untuk mengurangi risiko kejadian komplikasi.

b. Klasifikasi

Diabetes melitus terdiri dari 2 jenis, yaitu diabetes melitus yang tergantung pada insulin (IDDM) atau Diabetes Tipe 1, diabetes melitus yang tidak tergantung pada insulin (NIDDM atau Diabetes Tipe 2) dan diabetes tipe spesifik lain.

1) DM yang tergantung pada insulin (IDDM) atau Diabetes Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 dicirikan dengan hilangnya sel penghasil insulin pada pulau – pulau langerhans pankreas sehingga terjadi kekurangan insulin pada tubuh. Diabetes tipe ini dapat diderita oleh anak – anak maupun orang dewasa. Sampai saat ini, diabetes tipe 1 tidak dapat dicegah. Diet dan olahraga tidak bisa menyembuhkan atau pun mencegah diabetes tipe 1. Penderita diabetes tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan yang baik saat penyakit ini dideritanya. Penderita diabetes tipe ini memiliki sensitivitas maupun respon tubuh yang normal terhadap insulin, terutama pada tahap awal. Diabetes tipe 1 hanya dapat diobati dengan menggunakan insulin, dengan pengawasan yang teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah. Penggantian insulin merupakan pengobatan dasar diabetes tipe 1. Ketosis dan *diabetic ketoacidosis* dapat menyebabkan koma bahkan kematian jika insulin tidak diproduksi. Penekanan juga diberikan pada penyesuaian gaya hidup (diet dan olahraga). Insulin dapat diberikan dengan injeksi *pump* dan *inhaled powder*.

2) DM yang tidak tergantung pada insulin (NIDDM) atau Diabetes Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena kombinasi dari kecacatan dalam produksi insulin dan resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin (adanya defekasi respon jaringan terhadap insulin) yang

melibatkan reseptor insulin di membran sel. Pada tahap awal abnormalitas yang paling utama adalah berkurangnya sensitivitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Diabetes tipe 2 ini disebabkan oleh kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin. Pankreas tetap menghasilkan insulin dan kadang kadarnya lebih tinggi dari normal. Insulin relatif yang kurang terjadi karena tubuh membentuk kekebalan terhadap efeknya (Maulana, 2009).

3) Diabetes tipe spesifik lain

Diabetes tipe spesifik lain disebabkan karena gangguan genetik pada fungsi sel β , gangguan genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*), dan yang dipicu oleh obat atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (ADA, 2013).

c. Epidemiologi

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik yang mengalami peningkatan tiap tahunnya. Pada tahun 2015, 9,3% (8,2 – 11,4% \pm) orang dewasa berusia 20 – 79 tahun diperkirakan akan hidup dengan diabetes. Hal ini setara dengan 153 (135 – 188 \pm) juta orang dan lebih dari setengah (52,1%) tidak terdiagnosis, 61,6% hidup di daerah perkotaan dan 90,2% hidup di negara berpenghasilan menengah atau rendah. Kawasan Pasifik Barat adalah rumah bagi 36,9% dari jumlah total penderita diabetes dan Indonesia merupakan salah satu negara yang termasuk di dalamnya (Aguirre & Brown, 2013). Menurut laporan badan kesehatan dunia atau World Health Organisation (WHO) pada tahun 2000 dianggarkan sebanyak 171 juta jiwa menderita diabetes melitus tipe 2 dan

diperkirakan pada 2030 akan terjadi peningkatan sebanyak 195 juta jiwa lagi yang akan menderita diabetes tipe 2. Studi populasi Diabetes Melitus tipe dua di berbagai Negara oleh WHO menunjukkan jumlah penderita diabetes melitus pada tahun 2000 di Indonesia menempati urutan ke – 4 terbesar dengan 8,426 juta orang dan diperkirakan akan menjadi sekitar 21,257 juta pada tahun 2030. Proporsi penderita diabetes meningkat seiring meningkatnya usia hingga tertinggi pada kelompok usia 65 – 74 dan 75+.

d. Etiologi DM Tipe 2

1) Faktor Genetik

Beberapa bukti menunjukkan bahwa genetik memainkan peran utama dalam patogenesis DM. Penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa terdapat gen yang terbukti berperan yaitu TCF7L2. *Transcription factor Z-ltke 2* (TCF7L2) adalah gen kerentanan (*susceptibility gene*) dengan asosiasi terkuat terhadap diabetes tipe 2 (DMT2). Alel risiko dari TCF7L2 memberi predisposisi untuk terjadinya DM tipe 2 melalui akibat yang ditimbulkannya pada sel beta pankreas (Saraswati, 2015).

2) Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan juga berperan untuk menentukan onset usia, keparahan dan tingkat kemajuan untuk batas tertentu. Penurunan sel beta dan resistensi insulin bekerja sama dan menyebabkan dekomposisi sel beta. Promotor yang paling penting dari sindrom metabolik dan diabetes antara faktor – faktor lingkungan yang diidentifikasi sebagai gaya hidup ini praktek diet dan aktivitas fisik yang merupakan dua sayap utama gaya hidup (Tripathy & Chandalia, 2012).

e. Patogenesis DM Tipe 2

Konsentrasi glukosa plasma dipertahankan dalam rentang yang sempit pada kondisi fisiologis, meskipun terdapat fluktuasi yang luas antara persediaan dan kebutuhannya. Hal ini terjadi melalui regulasi yang ketat dan interaksi yang dinamis antara sensitivitas jaringan terhadap insulin (terutama di liver) dan sekresi insulin. Pada diabetes melitus tipe 2 mekanisme ini tidak berjalan dengan baik, sehingga menyebabkan dua kelainan utama pada diabetes melitus tipe 2, yakni kelainan sekresi insulin akibat disfungsi sel β pankreas dan kelainan pada kerja insulin melalui mekanisme resistensi insulin (Ozougwu & Obimba, 2013).

Jaringan-jaringan dalam tubuh yang paling jelas menunjukkan berkurangnya sensitivitas insulin (resistensi insulin) pada DM tipe 2 adalah otot skelet, liver, dan jaringan lemak (Forbes & Cooper, 2011). Resistensi insulin yang terjadi pada otot skelet diindikasikan dengan adanya penurunan kadar insulin, ambilan glukosa, dan sintesis glukosa. Resistensi insulin yang terjadi pada liver menyebabkan peningkatan produksi glukosa hati dan disregulasi kerja insulin. Resistensi insulin yang terjadi pada jaringan lemak akan meningkatkan asam lemak bebas dan mengganggu sekresi beberapa faktor, seperti *adiponectin* (Lin & Sun, 2010).

f. Gejala Klinis DM Tipe 2

Gejala DM tipe 2 dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala – gejala diabetes akut antara lain tiga serangkai klasik mengenai gejala kencing manis adalah poliuri (uriniasi yang sering), polidipsi (banyak minum akibat meningkatnya kehausan) dan polifagi (meningkatnya hasrat untuk makan). Poliuri

(banyak kencing) adalah gejala yang paling utama dan hampir dirasakan oleh setiap penderita, banyak kencing yang tidak hanya sering tetapi jumlahnya banyak pula. Poliuri terjadi karena sampah (*exhaust port*) semua zat sampah atau zat yang berlebihan dikeluarkan. Gula yang melampaui ambangnya akan segera dikeluarkan segera. Gula menarik air dan akan bersama – sama keluar dengan urin. Gula darah yang berlebih akan meningkatkan produksi air kemih. Polidipsi (banyak minum) merupakan reaksi tubuh akan adanya poliuri (banyak kencing). Keadaan ini menyebabkan berkurangnya cadangan air tubuh. Polifagi (banyak makan) disebabkan karena habisnya cadangan gula di dalam tubuh meskipun kadar gula tinggi. Sinyal akan segera dikirim ke pusat bila cadangan kedua yaitu lemak atau makanan segera diterima. Pasien diabetes melitus mengalami pembakaran utama yang tidak selaras karena kekacauan pada gula (Maulana, 2009).

Gejala kronik diabetes melitus yaitu kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari empat kg (Noor F., 2015).

g. Penegakan Diagnosis

Diabetes didiagnosis dengan mengukur glukosa plasma pada sampel darah. Gula darah puasa kapiler merupakan pengukuran yang paling dapat

dilakukan di sumber daya yang rendah. WHO merekomendasi kriteria diagnosis untuk diabetes dan hiperglikemia (WHO, 2012).

Tabel 1. Kriteria diagnosis diabetes dan hiperglikemia

Diabetes	
Glukosa plasma puasa	≥ 7.0 mmol/l (126mg/dl)
2 jam glukosa plasma	atau
	≥ 11.1 mmol/l (200mg/dl)
<i>Impaired Fasting Glucose (IFG)</i>	
Glukosa plasma puasa	6.1 – 6.9mmol/l (110mg/dl – 125mg/dl)
2 jam glukosa plasma	dan (jika terukur)
	7.8mmol/l (140mg/dl)

h. Durasi Menderita Diabetes Melitus Tipe 2

Penderita diabetes melitus tipe 2 dapat digolongkan dalam beberapa hal. Penggolongan tersebut termasuk lama atau durasi seseorang terkena diabetes melitus tipe 2. Durasi yang panjang atau lama (lebih dari 10 tahun) merupakan faktor resiko yang sering berhubungan dengan neuropati diabetik. Durasi tidak mencerminkan durasi sebenarnya dari penyakit, melainkan durasi tersebut mungkin menunjukkan waktu sejak didiagnosis DM Tipe 2. Pasien dengan durasi diabetes mellitus (DM) 10 tahun atau kurang, sebagian besar pasien tidak memiliki neuropati tapi untuk durasi lebih dari 10 tahun, sebagian besar pasien

memiliki neuropati. Durasi yang lama menderita diabetes dan kontrol gula yang rendah berhubungan dengan peningkatan produk akhir glikosilasi, gangguan – gangguan metabolik, cedera endotel, dan produk oksidatif. Oguejiofor, et al. menemukan prevalensi polineuropati yang rendah pada penderita diabetes dengan durasi menderita kurang dari 5 tahun dan tertinggi pada pasien dengan durasi menderita DM lebih dari 15 tahun (Waqas & Ambreen, 2015).

i. Komplikasi

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis. PERKENI membagi komplikasi DM menjadi dua kategori, yaitu:

1) Komplikasi akut

a) Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1 – 2 kali per minggu. Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.

b) Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba – tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis.

2) Komplikasi Kronis

a) Komplikasi makrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan *stroke*.

b) Komplikasi mikrovaskuler

Komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

Bilous dan N. A (2002) menyebutkan bahwa komplikasi dari diabetes dapat terjadi pada semua organ atau semua sistem tubuh, misalnya saraf, jantung, pembuluh darah, ginjal, mata, otak, dan lain – lain yaitu :

1) Kerusakan Saraf (Neuropati)

Kerusakan saraf adalah komplikasi diabetes yang paling sering terjadi. Gula darah yang tinggi akan melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang memberi makan ke saraf, sehingga terjadi kerusakan saraf yang disebut Neuropati Diabetik (*Diabetic Neuropathy*). Hal tersebut mengakibatkan saraf tidak bisa mengirim atau menghantar pesan – pesan rangsangan impuls saraf, salah kirim atau terlambat kirim, keluhan yang timbul bisa bervariasi, mungkin nyeri pada tangan dan kaki, atau gangguan pencernaan, bermasalah dengan kontrol buang air besar atau kencing, dan sebagainya.

2) Kerusakan Ginjal (Nefropati)

Kerusakan saringan ginjal timbul akibat glukosa darah yang tinggi (umumnya diatas 200 mg/dl), lamanya diabetes, yang diperberat oleh tekanan

darah yang tinggi (tekanan darah sistolik diatas 130 mg dan diastolik diatas 85 mg). Pasien yang menderita diabetes cukup lama akan semakin mudah mengalami kerusakan ginjal.

3) Kerusakan Mata

Penyakit diabetes bisa merusak mata, dan menjadi penyebab utama dari kebutaan. Ada tiga penyakit utama pada mata yang disebabkan oleh diabetes, yaitu retinopati, katarak, dan glaukoma. Ketiganya bisa dicegah atau diperbaiki bila ditemukan pada tahap awal penyakit.

4) Penyakit Jantung

Diabetes dapat menyebabkan berbagai penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskuler), antara lain angina (nyeri dada atau *chest pain*), serangan jantung (*acute myocardial infarction*), tekanan darah tinggi, dan penyakit jantung koroner. Diabetes merusak dinding pembuluh darah, yang menyebabkan penumpukan lemak di dinding yang rusak tadi dan menyempitkan pembuluh darah. Suplai darah yang menuju ke otot jantung berkurang, tekanan darah meningkat, dan dapat terjadi kematian mendadak.

2. Neuropati Diabetik

a. Definisi

Neuropati diabetik yaitu kerusakan saraf yang terjadi karena gula darah yang tinggi sehingga melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang memberi makan saraf. Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis paling sering yang terjadi pada penderita DM tipe 2. 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% (Alvin, 2014).

b. Epidemiologi

Data epidemiologi menyatakan bahwa kira-kira 30% sampai 40% pasien dewasa dengan diabetes tipe 2 mempunyai suatu *distal peripheral neuropathy* (DPN). DPN telah dihubungkan dengan berbagai faktor resiko mencakup derajat tingkat hiperglikemi, indeks lipid dan tekanan darah, lama dan beratnya menderita diabetes. Angka durasi diabetes juga akan meningkat sesuai umur dan durasi diabetes. Studi epidemiologik menunjukkan bahwa dengan tidak terkontrolnya kadar gula maka akan mempunyai resiko yang lebih besar untuk terjadinya neuropati, seperti halnya borok kaki dan amputasi. Suatu kenaikan kadar HbA1c 2% mempunyai resiko komplikasi neuropati sebesar 1,6 kali lipat dalam waktu empat tahun (Sjahrir, 2006).

c. Patogenesis

1) Teori Vaskular

Proses kejadian neuropati diabetik juga melibatkan kelainan vaskular. Penelitian membuktikan bahwa hiperglikemia yang berkepanjangan akan merangsang pembentukan radikal bebas oksidatif (*reactive oxygen species*). Radikal bebas ini akan merusak endotel vaskular dan menetralkan *nitric oxide* (NO), sehingga akan menghalangi vasodilatasi mikrovasular. Kejadian neuropati yang disebabkan oleh kelainan vaskular dapat dicegah dengan modifikasi faktor resiko kardiovaskular yakni hipertensi, kadar trigliserida yang tinggi, indeks massa tubuh, dan merokok (Subekti, 2009).

2) Teori Metabolik

Proses terjadinya neuropati diabetik melibatkan beberapa mekanisme. Takashi Kawano menyatakan bahwa perubahan metabolisme polyol pada saraf telah menjadi faktor utama dalam patogenesis neuropati diabetik. *Aldose reduktase* dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sebagai koenzim, akan mengubah glukosa menjadi sorbitol (*polyol*). Sorbitol nantinya akan diubah menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase menggunakan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) sebagai koenzim. Kondisi hiperglikemia yang menyertai diabetes akan meningkatkan kadar glukosa yang menyebabkan meningkatnya aktifitas aldose reduktase. Kadar sorbitol intraseluler dan tekanan osmotik intraseluler meningkat. Kondisi ini akan menimbulkan abnormalitas fungsi serta struktur jaringan dan sel (Kawano, 2014). Hiperglikemia persisten akan menyebabkan terbentuknya senyawa toksik yang dapat merusak sel saraf, yakni *advance glycosylation end products* (AGEs). AGEs dan sorbitol yang terbentuk akan menurunkan sintesis dan fungsi dari *nitric oxide* (NO), sehingga akan menurunkan kemampuan vasodilatasi dan aliran darah ke saraf, serta bersama rendahnya mioninositol dalam sel saraf terjadilah neuropati diabetik (Subekti, 2009).

Kondisi hiperglikemi akan mendorong pembentukan aktivator protein kinase C endogen. Aktivasi protein kinase C yang berlebih akan menekan fungsi Na-K-ATP-ase, yang menyebabkan kadar Na intraselular menjadi berlebih, sehingga menghambat masuknya mioinositol ke dalam sel saraf, yang berakibat gangguan transduksi sinyal pada saraf (Subekti, 2009). Aktivasi protein kinase C

juga menyebabkan iskemia pada serabut saraf perifer melalui peningkatan permeabilitas vaskuler dan penebalan membrana basalis dan menyebabkan neuropati (Kawano, 2014).

3) Teori *Nerve Growth Factor* (NGF)

NGF merupakan protein yang dibutuhkan untuk meningkatkan kecepatan dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Kadar NGF pada pasien diabetes cenderung menurun dan berhubungan dengan tingkat neuropati (Subekti, 2009). Penurunan NGF akan mengganggu transport aksonal dari organ target menuju ke sel (retrograde) (Prasetyo, 2011).

NGF juga berfungsi untuk meregulasi gen *substance P* dan *calcitonin-gene-related peptide* (CGRP) yang berperan dalam vasodilatasi, motilitas intestinal, dan nosiseptif. Kadar NGF yang menurun pada pasien dengan neuropati diabetik dapat menyebabkan gangguan pada fungsi-fungsi tersebut (Subekti, 2009).

Lesi pada saraf perifer akan menimbulkan enam tingkat kerusakan yaitu :
(Brushart, 2002)

1) Grade I (Neuropraksia)

Neuropraksia merupakan kerusakan yang paling ringan, terjadi blok fokal hantaran saraf, gangguan umumnya secara fisiologis, struktur saraf baik. Degenerasi wallerian tidak terjadi karena tidak terputusnya kontinuitas aksoplasmik. Pemulihan komplit terjadi dalam waktu 1 – 2 bulan.

2) Grade II (Aksonometsis)

Aksonometsis adalah kerusakan pada akson tetapi membrana basalis (*Schwann cell tube*), perineurium, dan epineurium masih utuh. Degenerasi

wallerian di distal sampai lesi diikuti dengan regenerasi aksonal yang berlangsung satu inch per bulan.

3) Grade III

Grade III adalah membrana basalis (*Schwann cell tube*) terputus ditambah dengan seperti pada grade II. Regenerasi terjadi tetapi banyak akson akan terblokir oleh skar endoneurial dan pemulihannya tidak sempurna.

4) Grade IV

Obliterasi endoneurium dan perineurium dengan skar menyebabkan kontinuitas saraf berbagai derajat tetapi hambatan regenerasi komplis.

5) Grade V

Penyembuhan dilakukan dengan operasi karena saraf terputus total.

6) Grade VI

Grade VI merupakan kombinasi dari grade II – IV dan hanya bisa didiagnosa dengan pembedahan.

d. Gejala Klinis

Gejala bergantung pada tipe neuropati dan saraf yang terlibat. Beberapa orang bisa tidak dijumpai gejala. Gejala yang pertama merupakan kesemutan, tingling atau nyeri pada kaki. Gejala bisa melibatkan sistem saraf sensoris atau motorik ataupun sistem saraf otonom (Dyck, 2002).

e. Tipe Neuropati Diabetik

National Diabetes Information Clearinghouse mengelompokkan neuropati diabetik berdasarkan letak serabut saraf yang terkena lesi, yaitu :

1) Neuropati Perifer

Neuropati Perifer atau disebut juga neuropati simetris distal / neuropati sensorimotor merupakan kerusakan saraf pada lengan dan tungkai. Kaki dan tungkai terjadi terlebih dahulu dibandingkan pada tangan dan lengan. Gejala dari neuropati perifer meliputi mati rasa atau tidak sensitif terhadap nyeri/ suhu, perasaan kesemutan, terbakar, atau tertusuk-tusuk, nyeri yang tajam atau kram, terlalu sensitif terhadap tekanan bahkan tekanan ringan, dan kehilangan keseimbangan serta koordinasi. Gejala-gejala tersebut sering bertambah parah pada malam hari (National Diabetes Information Clearinghouse, 2013).

Neuropati perifer dapat menyebabkan kelemahan pada otot dan hilangnya refleks, terutama pada pergelangan kaki. Hal itu akan mengakibatkan perubahan cara berjalan seseorang serta perubahan bentuk kaki, seperti *hammertoes*. Penekanan atau luka pada daerah yang mengalami mati rasa akan menimbulkan ulkus pada kaki penderita neuropati diabetik perifer. Infeksi akan menyebar hingga ke tulang jika tidak ditangani secara tepat, sehingga harus diamputasi (National Diabetes Information Clearinghouse, 2013).

2) Neuropati Autonom

Neuropati autonom yakni kerusakan pada saraf yang mengendalikan fungsi jantung, mengatur tekanan darah dan kadar gula darah. Selain itu, neuropati autonom juga terjadi organ dalam yang lain, sehingga menyebabkan masalah pencernaan, fungsi pernapasan, berkemih, respon seksual, dan penglihatan (National Diabetes Information Clearinghouse, 2013).

3) Neuropati Proksimal

Neuropati proksimal dapat menyebabkan rasa nyeri di paha, pinggul, ataupun pantat, dan dapat menimbulkan kelemahan pada tungkai (National Diabetes Information Clearinghouse, 2013).

4) Neuropati Fokal

Neuropati fokal dapat menyebabkan kelemahan mendadak pada satu atau sekelompok saraf, sehingga akan terjadi kelemahan pada otot, atau dapat pula menyebabkan rasa nyeri. Saraf pada bagian tubuh dapat terkena, contohnya pada mata, otot-otot wajah, telinga, panggul dan pinggang bawah, paha, tungkai, dan kaki (National Diabetes Information Clearinghouse, 2013).

f. Faktor Resiko

Faktor yang meningkatkan risiko terjadinya neuropati diabetik, yakni: (Priyantono, 2005)

1) Usia

Proses penuaan merupakan suatu kondisi fisiologis yang dialami semua sistem dalam tubuh manusia, dimana proses tersebut umumnya dimulai pada usia pertengahan. Usia menjadi faktor risiko terjadinya neuropati diabetik dikarenakan pada usia lanjut terjadi penurunan aliran darah pada pembuluh darah yang menuju saraf tepi serta penurunan secara progresif dari serabut – serabut baik yang bermielin maupun tidak bermielin. Hal tersebut menyebabkan kelainan pada saraf tepi, yang apabila terjadi pada serabut saraf besar akan menyebabkan hilangnya reflek *Achilles* dan gangguan sensitivitas getaran, dan apabila terjadi pada serabut saraf kecil akan terjadi penipisan akson (Priyantono, 2005). Penelitian yang

dilakukan oleh Fatkhur Ruli Malik Qilsi pada tahun 2007 menunjukkan dari 60 sampel yang diteliti, usia terbanyak yang terdiagnosis adalah usia > 50 tahun, dimana didapatkan 33 pasien dengan usia diatas 50 tahun yang terdiagnosis neuropati (Qilsi, 2007).

2) Lama Menderita Diabetes

Lamanya menderita diabetes akan meningkatkan risiko timbulnya komplikasi dari diabetes melitus, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Hal ini disebabkan akibat terjadi ketidakseimbangan antara peningkatan pembentukan radikal bebas dengan kemampuan tubuh untuk meredam aktivitas radikal bebas, sehingga terjadi kerusakan endotel vaskuler dan penurunan vasodilatasi yang diduga akibat abnormalitas alur produksi NO (Priyantono, 2005). Penelitian menunjukkan rerata lama menderita DM pada kelompok neuropati (+) sebesar 6,46 tahun dan kelompok neuropati (-) sebesar 2,41 tahun (Putra, 2012).

3) Hipertensi

Kondisi hipertensi esensial berpengaruh terhadap aterogenesis, karena terjadi gangguan fungsi endotel yang dapat meningkatkan tahanan perifer dan komplikasi vaskuler, serta menurunkan kadar NO. Hipertensi juga akan memudahkan terbentuknya stress oksidatif pada dinding arteri, dimana superoksida melalui destruksi NO akan meningkatkan progresifitas aterosklerosis. Konsentrasi angiotensin II yang meningkat akan merangsang penurunan NO oleh sel endotel, peningkatan tahanan perifer, serta peningkatan adhesi leukosit (Priyantono, 2005).

4) Dislipidemia

Kelainan lipoprotein utama yang menyebabkan aterosklerosis adalah peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). Kolesterol LDL yang teroksidasi oleh tubuh akan merusak alur L-arginin-NO melalui inaktivasi protein G1, penurunan L-arginin intraseluler dan penghancuran NO oleh superoksida. Penurunan aktivitas NO yang berfungsi sebagai anti proliferasi akan memacu lesi aterosklerosis dan jika berlangsung secara kronis akan memperluas daerah neo intima serta penurunan fungsi endotel. Oksidasi LDL juga akan menghambat vasodilatasi dan memacu pembentukan faktor pertumbuhan (*growth factor*), sehingga terjadi hiperproliferasi sel otot polos dan sel endotel pembuluh darah. HDL berperan dalam proses transport kolesterol dari jaringan perifer ke hepar (Priyantono, 2005).

5) Merokok

Pasien diabetes yang merokok akan meningkatkan resistensi insulin, terjadinya aterosklerosis, peningkatan kadar hormon anti insulin, hiperviskositas, dan spasme arteri. Hal tersebut mengakibatkan aliran darah terhambat, sehingga mengganggu sinyal konduksi saraf yang dapat mengakibatkan neuropati. Merokok pada kondisi DM akan memperbesar kemungkinan terjadinya neuropati (Kardina, 2007).

g. Diagnosis

Penegakan neuropati diabetika selain berdasarkan WHO, dapat pula ditegakkan berdasarkan konsensus San Antonio. Konsensus tersebut

merekomendasikan paling sedikit 1 dari 5 kriteria dibawah ini untuk menegakkan diagnosis neuropati diabetika, yakni :

- 1) *Symptom scoring*;
- 2) *Physical examination scoring*;
- 3) *Quantitative Sensory Testing* (QST)
- 4) *Cardiovascular Autonomic Function Testing* (cAFT)
- 5) *Electro-diagnostic studies* (EDS)

Pemeriksaan *symptom scoring* dan *physical examination scoring* yang telah terbukti memiliki sensitifitas dan spesifitas tinggi untuk mendiagnosis neuropati atau polineuropati diabetika adalah skor *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE)

- 1) *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE)

Alat ini mempunyai sensitivitas sebesar 96% dan spesifisitas sebesar 51%. Skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) adalah sebuah sistem skor untuk mendiagnosa polineuropati distal pada diabetes melitus. DNE adalah sistem skor yang sensitif dan telah divalidasi dengan baik dan dapat dilakukan secara cepat dan mudah di praktek klinik. Skor DNE terdiri dari 8 item, yaitu: A) Kekuatan otot: (1) quadrisep femoris (ekstensi sendi lutut); (2) tibialis anterior (dorsofleksi kaki). B) Refleks: (3) trisep surae/ tendo achilles. C) Sensibilitas jari telunjuk: (4) sensitivitas terhadap tusukan jarum. D) Sensibilitas ibujari kaki: (5) sensitivitas terhadap tusukan jarum; (6) sensitivitas terhadap sentuhan; (7) persepsi getar ; dan (8) sensitivitas terhadap posisi sendi. Skor 0 adalah normal; skor 1: defisit ringan atau sedang (kekuatan otot 3-4, refleks dan sensitivitas menurun); skor 2: defisit

berat (kekuatan otot 0-2, refleks dari sensitivitas negatif/ tidak ada). Nilai maksimal dari 4 macam pemeriksaan tersebut diatas adalah 16. Sedangkan kriteria diagnostik untuk neuropati bila nilai > 3 dari 16 nilai tersebut.

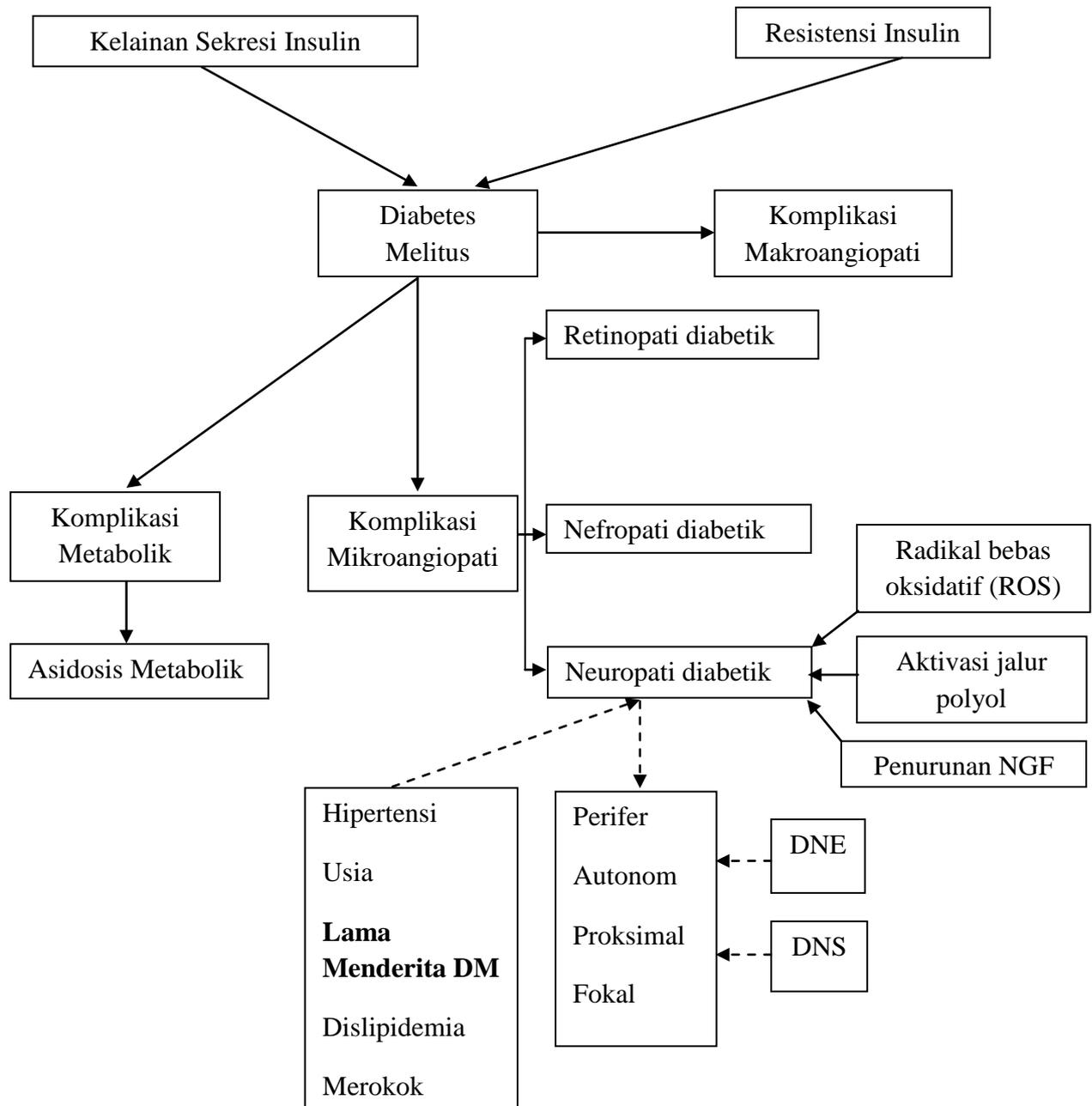
2) *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS)*

Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) merupakan 4 point yang bernilai untuk skor gejala, dengan prediksi nilai yang tinggi untuk menyaring polineuropati pada diabetes. Gejala yang terjadi berupa jalan tidak stabil, nyeri neuropatik, parastesi atau rasa tebal. Satu gejala dinilai skor 1, maksimum skor 4. Skor 1 atau lebih diterjemahkan sebagai positif polineuropati diabetik.

Asad menguji reabilitas neurologikal skor untuk assessment neuropati sensorimotor pada pasien DM tipe 2 mendapatkan skor DNS mempunyai sensitivitas 64,41% dan spesifitas 80,95 % dan menyimpulkan bahwa dalam semua skor, DNE yang paling sensitif dan DNS adalah paling spesifik. Penelitian tentang perbandingan studi konduksi saraf dengan skor DNE dan DNS pada neuropati diabetes tipe-2 menyimpulkan bahwa Skor DNE dan Skor DNS dapat digunakan untuk deteksi neuropati diabetika.

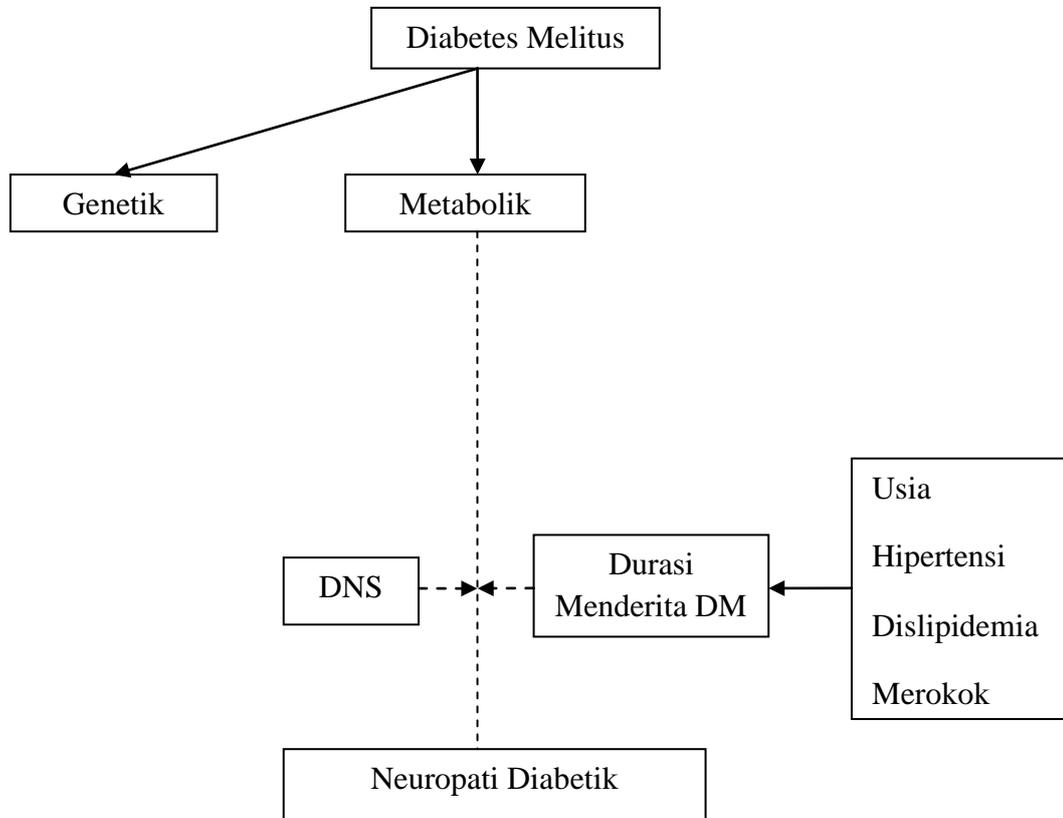
A. KONSEP PENELITIAN

1. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

Keterangan :

----- = diteliti

— = tidak diteliti

B. HIPOTESIS

H₀ = tidak terdapat hubungan antara durasi menderita diabetes melitus (DM) dengan angka kejadian neuropati diabetik.

H₁ = terdapat hubungan antara durasi menderita diabetes melitus (DM) dengan angka kejadian neuropati diabetik.