

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

1. Diabetes Mellitus

a. Pengertian

Diabetes Mellitus (DM) adalah kelainan metabolik yang kronik dan progresif, ditandai dengan hiperglikemia oleh karena kekurangan insulin absolut pada DM tipe 1 atau relatif pada DM tipe 2 (Shrivastava et al, 2013). Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya, pada penderita DM terjadi peningkatan kadar glukosa di dalam darah / hiperglikemia (Kemenkes, 2014).

Diagnosis diabetes mellitus baik berdasarkan PERKENI maupun yang dianjurkan ADA (American Diabetes Association) adalah jika hasil pemeriksaan gula darah: 1. Kadar gula darah sewaktu lebih dari atau sama dengan 200 mg/dl; 2. Kadar gula darah puasa lebih dari atau sama dengan 126 mg/dl; dan 3. Kadar gula darah lebih dari atau sama dengan 200 mg/dl pada 2 jam setelah beban glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa (Dewi, 2012).

b. Patogenesis DM tipe 2

Pada kondisi fisiologi normal, konsentrasi glukosa plasma dipertahankan dalam rentang yang sempit, 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 mellitus tipe 2 mekanisme ini tidak berjalan dengan baik, sehingga menyebabkan dua kelainan utama pada diabetes mellitus tipe 2, yakni kelainan sekresi insulin akibat disfungsi sel β pankreas dan kelainan pada kerja insulin melalui mekanisme resistensi insulin (Ozougwu, 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, 2013). Pada otot skelet, resistensi insulin diindikasikan dengan adanya penurunan kadar insulin, ambilan glukosa, dan sintesis glukosa. Pada liver, terjadi disregulasi dari kerja insulin dan peningkatan produksi glukosa hati. Sementara itu, pada jaringan lemak terjadi peningkatan asam lemak bebas dan gangguan sekresi beberapa faktor, seperti adiponectin (Lin, 2010).

c. **Komplikasi Diabetes Mellitus**

Secara garis besar komplikasi diabetes mellitus dibagi menjadi 2 yaitu:

1. Komplikasi metabolik; dan 2. Komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik yang paling sering ditemui adalah pada DM tipe 1 yaitu ketoasidosis diabetik (DKA) yang ditandai dengan adanya hiperglikemi (gula darah > 300 mg/dl), asidosis metabolik akibat penimbunan benda keton dan diuresis osmotik. Komplikasi vaskular jangka panjang melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil (mikroangiopati) diantaranya retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik dan komplikasi pembuluh

darah sedang maupun besar (makroangiopati) antara lain aterosklerosis, gangren pada ekstremitas dan stroke akibat DM (Dewi, 2012).

Beberapa penelitian mengenai prevalensi komplikasi diabetes mellitus menunjukkan bahwa komplikasi tersering dari diabetes mellitus yakni: neuropati (78-13%), albuminuria (77.7-33%), komplikasi mikrovaskular (53-27,6%), penurunan laju filtrasi glomerulus (43,7-7,5% bervariasi tergantung metode yang digunakan), retinopati (42,6-17,2%), nefropati (26-7,3%), komplikasi makrovaskular (20-16%), dan kaki diabetes (24-7,3%) (Soewondo, 2013).

d. Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Faktor resiko diabetes mellitus bisa dikelompokkan menjadi faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah ras dan etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga yang memiliki diabetes mellitus, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4000 gram, dan riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah (kurang dari 2500 gram). Sedangkan faktor resiko yang dapat dimodifikasi erat kaitannya dengan perilaku hidup yang kurang sehat, yaitu berat badan berlebih, obesitas abdominal / sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat/ tidak seimbang, riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa Terganggu (GDP Terganggu), dan merokok (Kemenkes, 2014).

2. Neuropati Diabetik

a. Pengertian

Neuropati diabetik adalah kelompok kondisi heterogen yang ditandai dengan adanya kerusakan fungsi serabut syaraf secara progresif yang meliputi berbagai komponen dari sistem syaraf somatik dan autonom yang disebabkan oleh diabetes mellitus (Parminder, 2012). Neuropati diabetik merupakan bentuk komplikasi dari diabetes mellitus yang paling sering dijumpai. Prevalensi neuropati diabetik pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta pada tahun 2010-2012 berturut-turut terhitung sebesar 2,6%, 3,8%, dan 2,3% (Alvin, 2014).

b. 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 mikrovaskular. 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 (2014) 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. Pada kondisi hiperglikemia yang menyertai diabetes, terjadi peningkatan kadar glukosa yang menyebabkan meningkatnya aktifitas aldose reduktase. Akibatnya, kadar sorbitol intraseluler dan tekanan osmotik intraseluler pun meningkat. Kondisi ini akan menimbulkan abnormalitas fungsi serta struktur jaringan dan sel (Kawano, 2014).

Disamping meningkatkan aktivitas jalur polyol, hiperglikemia persisten akan menyebabkan terbentuknya senyawa toksik yang dapat merusak sel saraf, yakni *advance glycosylation end products* (AGEs). Terbentuknya AGEs dan sorbitol 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).

Selain itu, 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 intraseluler menjadi berlebih, sehingga menghambat masuknya mioinositol ke dalam sel saraf, yang berakibat gangguan transduksi sinyal pada saraf (Subekti, Imam, 2009). Selain itu 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. Pada pasien diabetes, didapatkan kadar NGF yang 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-gen-regulated peptide* (CGRP) yang berperan dalam vasodilatasi, motilitas intestinal, dan nosiseptif. Menurunnya kadar NGF pada pasien dengan neuropati diabetik, dapat menyebabkan gangguan pada fungsi-fungsi tersebut (Subekti, 2009).

c. Gejala Klinis Neuropati Diabetik

Manifestasi gejala-gejala subyektif neuropati diabetik biasanya muncul paling awal dibanding komplikasi lain pada pasien diabetes mellitus, dan biasanya insidensinya paling tinggi (Kawano, 2014).

Pasien biasanya mengeluhkan mati rasa, kesemutan, nyeri, dan/ atau kelemahan yang dimulai dari kaki dan menyebar ke tubuh bagian atas (distribusi sarung tangan dan kaus kaki). Biasanya gejala-gejala tersebut muncul secara simetris dengan gejala sensori lebih dominan dibandingkan

motorik (Callaghan, 2012). Gangguan sensori pada neuropati diabetik terdiri atas gejala positif dan gejala negatif. Gejala positif yakni rasa nyeri dan mati rasa biasanya muncul pada tahap awal hingga pertengahan, sedangkan gejala negatif seperti hipestesia muncul pada tahap terminal (Kawano, 2014). Nyeri pada neuropati diabetik dapat digambarkan seperti rasa terbakar, tersetrum, dan sensasi seperti ditusuk dengan atau tanpa mati rasa. Rasa nyeri tersebut dapat berkembang menjadi *allodynia* (sensasi nyeri terhadap stimulus yang tidak merusak) dan hiperalgesia (meningkatnya sensitivitas terhadap stimulus nyeri) (Callaghan, 2012). Gejala-gejala sensori tersebut menjadi penyebab utama dari amputasi kaki dan terbentuknya gangrene (Kawano, 2014).

Gejala lain yang dapat ditemukan pada penderita neuropati diabetik adalah gejala autonom, contohnya konstipasi, diare, *gastric hypokinesia* (perasaan tidak nyaman pada lambung), pusing (hipotensi ortostatik), infark miokard sunyi (infark miokard atau angina tanpa disertai nyeri dada), disuria, disfungsi ereksi, dan hipoglikemia non simptomatik (Kawano, 2014).

d. Tipe Neuropati Diabetik

Berdasarkan letak serabut saraf yang terkena lesi, *National Diabetes Information Clearinghouse* mengelompokkan neuropati diabetik menjadi:

1) Neuropati Perifer

Neuropati Perifer atau disebut juga neuropati simetris distal / neuropati sensorimotor, merupakan kerusakan saraf pada lengan dan tungkai. Biasanya terjadi terlebih dahulu pada kaki dan tungkai dibandingkan pada tangan dan lengan. Gejala dari neuropati perifer meliputi: 1) Mati rasa atau tidak sensitif

terhadap nyeri / suhu, 2) Perasaan kesemutan, terbakar, atau tertusuk-tusuk, 3) Nyeri yang tajam atau kram, 4) Terlalu sensitif terhadap tekanan bahkan tekanan ringan, dan 5) 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*. Akibat adanya penekanan atau luka pada daerah yang mengalami mati rasa, maka sering timbul ulkus pada kaki penderita neuropati diabetik perifer. Jika tidak ditangani secara tepat, maka dapat terjadi infeksi yang menyebar hingga ke tulang, 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 manapun 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).

e. Diagnosis Neuropati Diabetik

1) Diabetic Neuropathy Symptom Score / Skor DNS

Pada penilaian neuropati diabetik menggunakan skor DNS, pasien diberi pertanyaan yang meliputi gejala-gejala baik positif maupun negatif yang menunjukkan adanya neuropati. 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):

- a) Apakah terdapat gejala ketidakstabilan saat berjalan?

- b) Apakah terdapat perasaan seperti terbakar, kesemutan, dan nyeri pada tungkai atau kaki?
- c) Apakah terdapat sensasi seperti ditusuk-tusuk pada tungkai dan kaki?
- d) Apakah terdapat sensasi mati rasa pada tungkai dan kaki?

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

DNS memiliki sensitifitas sebesar 64% dan spesifitas sebesar 81% dengan nilai prediksi positif sebesar 86% dan nilai prediksi negatif sebesar 55% (Asad, 2010).

2) Diabetic Neuropathy Examination Score / skor DNE

Pada metode ini dilakukan pemeriksaan neurologik menyeluruh, dan tanda-tanda neurologis dinilai menggunakan skor DNE yang merupakan modifikasi dari *Neuropathy Disability Score of Dyck* ([Mythili, 2010](#)). 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
 - *Quadriceps femoris*: Ekstensi lutut
 - *Tibialis Anterior*: Dorsifleksi kaki

- b) Reflek
 - Reflek pergelangan kaki (*Achilles*)
- c) Sensasi : jari telunjuk
 - Sensitivitas terhadap tusukan jarum
- d) Sensasi : ibu jari kaki
 - Sensitivitas terhadap tusukan jarum
 - Sensitivitas terhadap sentuhan
 - Persepsi getaran
 - 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 dari 0 sampai 2, dimana:

0 = Normal.

1 =Defisit ringan/sedang, kekuatan otot skala 3-4, refleks dan sensasi menurun tapi masih muncul.

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

DNE memiliki tingkat sensitivitas 18% dan spesifitas sebesar 100% dengan nilai prediksi positif 100% serta nilai prediksi negatif sebesar 40% (Asad, 2010).

f. Faktor Risiko Neuropati Diabetik

Terdapat beberapa faktor yang dapat 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).

Neuropati diabetik pada umumnya dialami oleh sekitar 26% atau 1 dari 4 orang yang berusia 40 tahun keatas (Perdossi, 2012). 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, yakni sebanyak 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 mellitus, 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. Disamping itu, 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. Apabila aktivitas

NO yang berfungsi sebagai anti proliferasi menurun, maka akan memacu lesi aterosklerosis, dan jika berlangsung secara kronis akan memperluas daerah neo intima serta penurunan fungsi endotel. Disamping itu, oksidasi LDL juga akan menghambat vasodilatasi dan memacu pembentukan faktor pertumbuhan (*growth factor*), sehingga terjadi hiperproliferasi sel otot polos dan sel endotel pembuluh darah. Sementara itu, 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. Oleh karena itu, merokok pada kondisi DM akan memperbesar kemungkinan terjadinya neuropati. (Kardina, 2007).

3. Hipertensi

a. Pengertian

Hipertensi, atau disebut juga tekanan darah tinggi, merupakan kondisi tekanan darah sistolik $\geq 140/90$ *millimeters of mercury* (mmHg). Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dikelompokkan menjadi hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Pada hipertensi primer atau disebut juga hipertensi esensial, tidak diketahui penyebab utama dari hipertensi. Lebih dari 90% pasien mengalami hipertensi tipe primer. Hipertensi primer tidak dapat disembuhkan, namun dapat dikontrol dengan pengobatan yang sesuai

(termasuk modifikasi gaya hidup dan medikamentosa). Sedangkan pada hipertensi sekunder, penyebabnya diketahui, yakni dapat disebabkan oleh kondisi medis maupun pengobatan, sehingga mengendalikan keduanya dapat mengatasi hipertensi. Hipertensi sekunder biasanya terjadi pada kurang dari 10% pasien (Bell, 2015).

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa (≥ 18 tahun) menurut JNC 7

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah		Tekanan Darah
	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	dan	< 80
Pre hipertensi	120 – 139	atau	80 - 89
Hipertensi derajat I	140 – 159	atau	90 - 99
Hipertensi derajat II	≥ 160	atau	≥ 100

(Sumber : JNC 7)

b. Patofisiologi

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya hipertensi, diantaranya:

1) Sistem Renin-Angiotensin (RAAs)

Sistem ini mengatur natrium, kalium, dan volume darah, dimana pada akhirnya akan mengatur tekanan darah pada arteri-arteri (pembuluh darah yang membawa darah dari jantung) (Bell, 2015). Renin disekresi dari aparat juxtaglomerular ginjal sebagai respon terhadap perfusi glomerular yang kurang adekuat atau kurangnya asupan garam. Selain itu, renin juga disekresikan sebagai jawaban terhadap stimulasi dan sistem saraf simpatis (Rahmadani 2011). Renin dengan bantuan *angiotensin converting enzyme*

(ACE) akan mengubah substrat renin (angiotensinogen) menjadi angiotensin II di paru-paru (Rahmadani, 2011).

Angiotensin II menyebabkan penyempitan pembuluh darah, meningkatkan pelepasan senyawa kimia yang menaikkan tekanan darah, serta meningkatkan produksi aldosteron. Aldosteron menyebabkan natrium dan air tetap berada dalam darah, akibatnya volume darah meningkat, sehingga akan meningkatkan tekanan pada jantung dan menaikkan tekanan darah (Bell, 2015).

2) Curah jantung dan tahanan perifer

Tekanan darah yang normal diperoleh dari keseimbangan antara curah jantung dengan tahanan vaskular perifer. Mayoritas dari pasien yang menderita hipertensi esensial mengalami peningkatan tahanan perifer, yang ditentukan bukan oleh arteriola kecil, yang dindingnya memiliki sel otot polos (Rahmadani, 2011).

Otot polos yang berkonstriksi dalam waktu lama diduga dapat meningkatkan tahanan perifer yang bersifat irreversibel dengan cara merangsang perubahan struktur pembuluh darah arteriol menjadi menebal, yang kemungkinan dimediasi oleh angiotensin. Peningkatan tahanan perifer tersebut kemungkinan sebagai kompensasi untuk mencegah agar peningkatan tekanan tidak tersebar ke jaringan pembuluh darah kapiler yang dapat mengganggu homeostasis sel secara substansial (Rahmadani, 2011).

3) Sistem saraf otonom

Sistem saraf otonom memiliki peranan penting dalam mempertahankan tekanan darah yang normal. Sistem saraf otonom yang terangsang akan dapat menyebabkan konstriksi dan dilatasi arteriola. Selain itu sistem saraf otonom berperan dalam memediasi perubahan tekanan darah yang terjadi secara singkat sebagai jawaban terhadap stress dan kerja fisik (Rahmadani, 2011).

4) Peptida atrium natriuretik (atrial natriuretic peptide/ANP)

ANP adalah hormon yang diproduksi oleh atrium jantung sebagai respon terhadap adanya peningkatan volum darah. ANP yang diproduksi akan meningkatkan ekskresi garam dan air dari ginjal, sehingga hal ini merupakan diuretik alami. Apabila terjadi gangguan pada system ini, maka dapat menyebabkan retensi cairan dan hipertensi (Rahmadani, 2011).

c. Hipertensi dan Kardiovaskuler

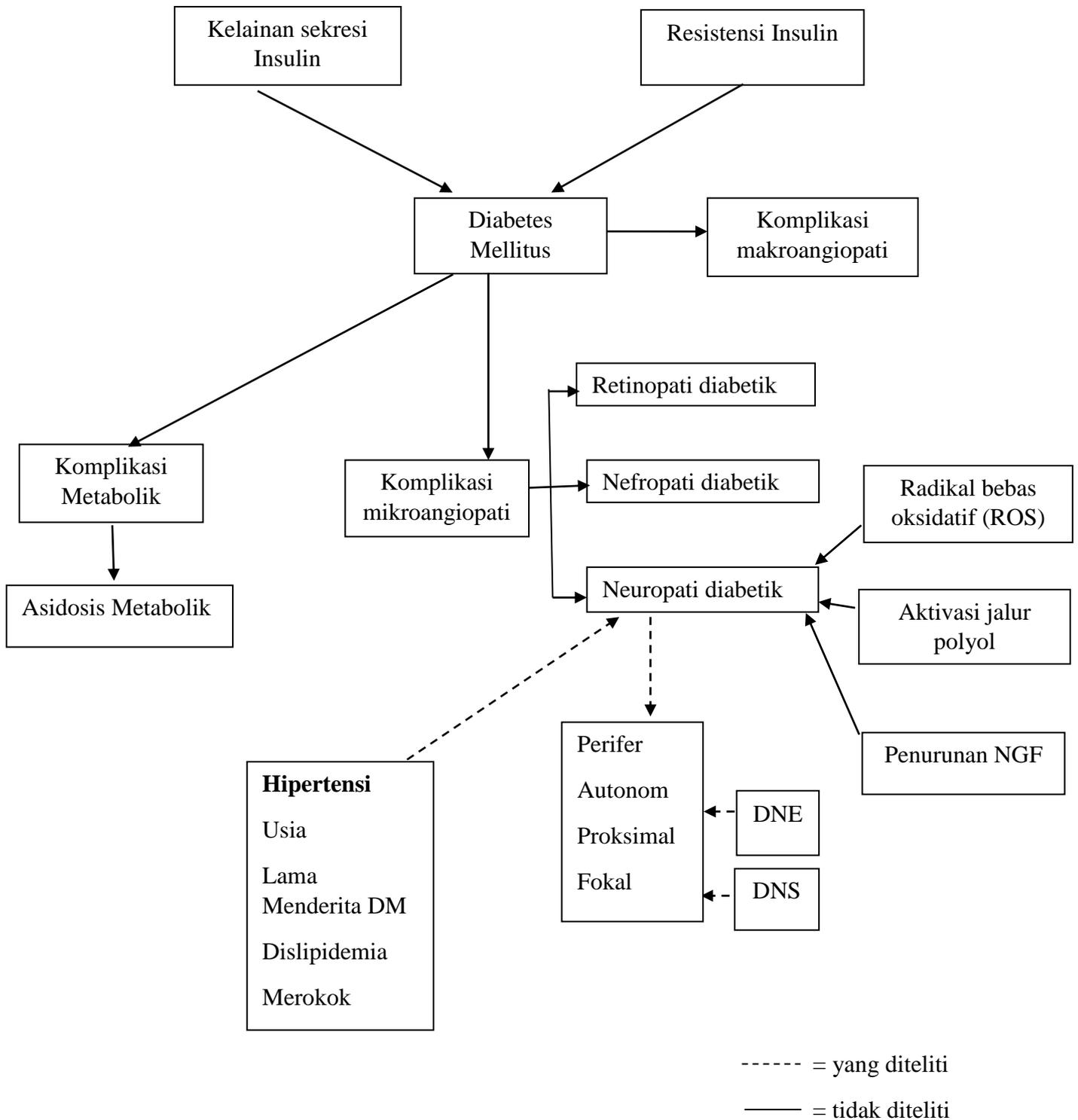
Tekanan darah tinggi akan menyebabkan arteri menebal dan mengeras (aterosklerosis), yang kemudian dapat menurunkan aliran darah dan oksigen ke jantung. Hal ini dapat menyebabkan nyeri dada, gagal jantung, atau bahkan serangan jantung. Gagal jantung terjadi ketika jantung tidak mampu memompa cukup darah dan oksigen untuk memenuhi kebutuhan tubuh manusia. Sedangkan serangan jantung terjadi akibat aliran darah ke jantung terhambat, sehingga jantung tidak mendapat oksigen yang diperlukan untuk bertahan hidup (Bell, 2015).

d. Hipertensi dan Neuropati Diabetik

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa hipertensi merupakan faktor resiko terbentuknya neuropati diabetik, namun mekanisme yang tepat dalam mendasari berkembangnya neuropati diabetik belum diketahui. Penelitian menemukan bahwa penurunan oksigenasi saraf dan terganggunya aliran darah merupakan kunci utama dalam pathogenesis penyakit-penyakit mikrovaskular. Terdapat bukti yang menunjukkan gangguan metabolik yang menyebabkan diabetes dan gangguan vaskular menyebabkan abnormalitas pada saraf perifer, berupa iskemia dan hipoksia yang mengakibatkan kerusakan saraf, sehingga terjadi neuropati perifer. Iskemia tersebut dapat menyebabkan stress oksidatif dan lesi pada saraf melalui peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang diperkuat dengan penemuan bahwa *glutathione* (penghancur radikal bebas) dapat secara efektif mencegah terjadinya neuropati diabetik eksperimental kemungkinan dengan cara memperbaiki oksigenasi (Branch, 2010).

Pada penelitian menggunakan mencit dengan diabetes, pemberian agen antihipertensi menunjukkan perbaikan oksigenasi, peningkatan aliran darah ke saraf, perbaikan abnormalitas saraf dan konduksi saraf, serta mencegah kerusakan dan disfungsi saraf. Selain itu, penelitian pada manusia yang menderita diabetes, anti hipertensi ditemukan secara signifikan mampu memperbaiki kecepatan konduksi saraf motorik dan sensorik, serta memperbaiki ambang deteksi getaran pada neuropati diabetik (Branch, 2010).

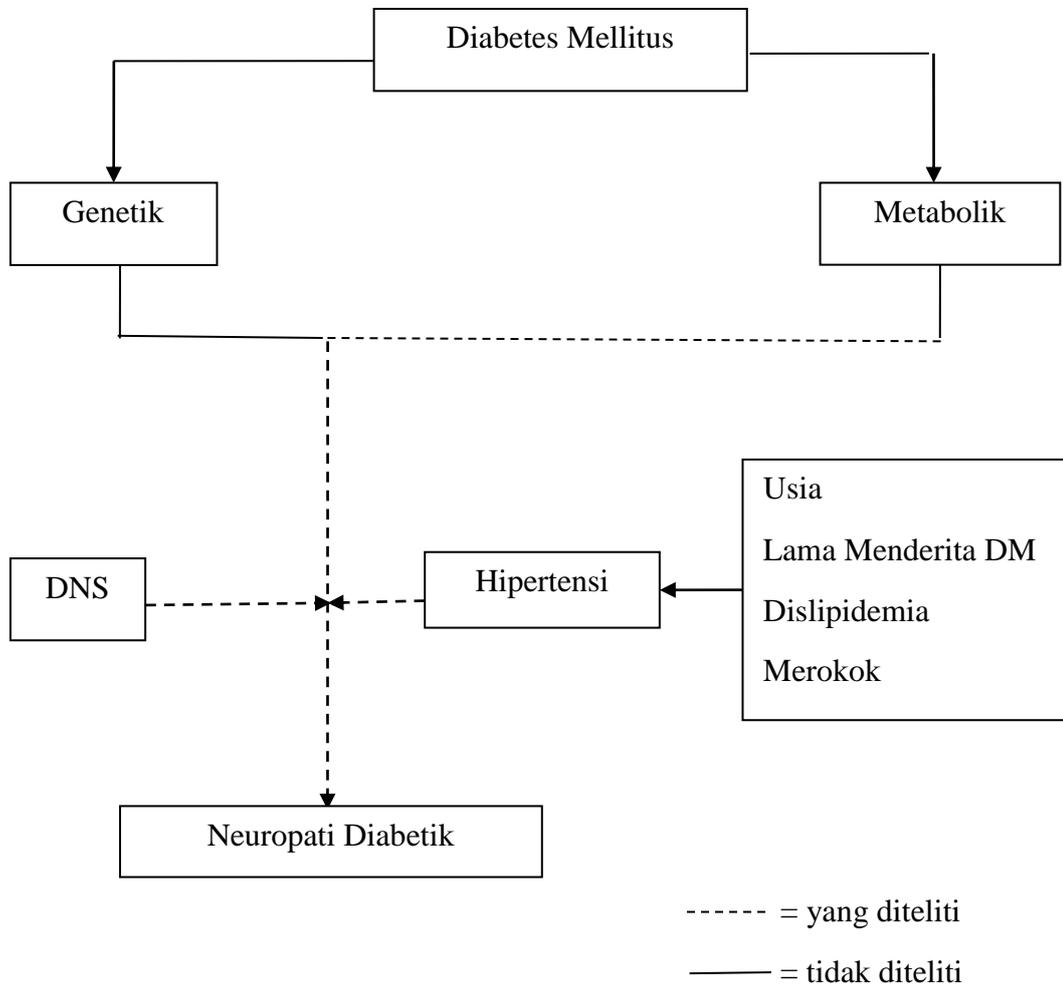
B. Kerangka Teori



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:

H₀= tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan neuropati diabetik.

H₁= terdapat hubungan antara hipertensi dengan neuropati diabetik.