

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) ialah kelainan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam jangka waktu yang lama atau hiperglikemia kronis. Kondisi ini dapat terjadi akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup (defisiensi insulin), resistensi insulin ataupun keduanya.^{16,17}

2.1.2 Klasifikasi

Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA), DM dikelompokkan ke dalam beberapa kategori, diantaranya:

1) DM Tipe 1

DM Tipe 1 dapat timbul akibat proses autoimun yang merusak sel β pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin secara absolut. Proses autoimun ini dapat terjadi pada individu yang rentan secara genetik.^{8,16}

2) DM Tipe 2

DM Tipe 2 diakibatkan oleh resistensi insulin. Penyebab utamanya ialah berat badan yang berlebih serta kurangnya olahraga. Resistensi insulin mencerminkan kemampuan yang tidak adekuat dari pensinyalan insulin mencakup pra-reseptor, reseptor, dan pasca-reseptor sehingga sel β pankreas

melakukan kompensasi untuk memproduksi insulin secara terus-menerus yang pada akhirnya akan menyebabkan penurunan fungsi sel β pankreas.^{8,16}

3) DM Gestasional

DM gestasional merupakan bentuk DM yang baru muncul saat kehamilan, umumnya pada trimester kedua ataupun ketiga dan tidak didahului oleh riwayat diabetes sebelumnya.^{8,16}

4) DM Tipe Spesifik

DM Tipe Spesifik disebabkan oleh berbagai faktor, seperti sindrom monogenik (*Maturity-Onset Diabetes of the Young* atau MODY dan diabetes neonatal), gangguan pankreas eksokrin (fibrosis kistik, pankreatitis), penggunaan obat tertentu seperti glukokortikoid dan terapi HIV atau setelah menjalani transplantasi organ.^{8,16}

2.1.3 Faktor Risiko

1) DM Tipe 1

Sejumlah faktor yang berkontribusi dalam meningkatkan risiko DM tipe 1 meliputi genetik, usia, paparan penyakit seperti infeksi virus, kelainan pada pankreas, adanya autoantibodi, stress fisik, dan pola makan.¹⁸

2) DM Tipe 2

Faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya DM tipe 2 meliputi usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia.¹⁹

3) DM Gestasional

Risiko terjadinya DM gestasional dapat meningkat pada wanita dengan usia kehamilan lanjut, BMI ≥ 25 kg/m², riwayat keluarga dengan DM, merokok, riwayat DM Gestasional pada kehamilan sebelumnya.^{20,21}

2.1.4 Patofisiologi

DM Tipe 1 disebabkan oleh kombinasi antara faktor genetik serta lingkungan yang ditandai dengan kerusakan sel β pankreas oleh autoimun. Interaksi gen dan lingkungan dapat mengakibatkan hilangnya toleransi terhadap antigen dengan pembentukan autoantigen yang diekspresikan di permukaan sel β pankreas dan beredar dalam aliran darah dan limfatik sehingga merangsang imunitas seluler yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan sel β .²²⁻²⁴

Timbulnya DM tipe 2 dipicu oleh kelebihan berat badan (obesitas) melalui penurunan fungsi insulin, yang akhirnya mengganggu proses penyerapan glukosa dalam tubuh. Gangguan ini menghambat aktivasi lipase pada jaringan adiposa, sehingga terjadi pemecahan trigliserida yang berlebihan di sel adiposit menyebabkan tingginya kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi. Hal tersebut dapat menurunkan sensitivitas jaringan terhadap insulin sehingga memengaruhi proses pensinyalan insulin dan akhirnya menyebabkan resistensi insulin. Sebagai bentuk kompensasi, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin secara berlebihan, dan kondisi yang berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan sel β .²²⁻²⁴

2.1.5 Tanda dan Gejala

Gejala klasik yang muncul pada penderita diabetes melitus (DM) meliputi poliuria, polidipsia, polifagia, serta penurunan berat badan. Poliuria terjadi akibat peningkatan kadar glukosa darah yang menyebabkan gangguan reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal, sehingga volume urin meningkat. Kondisi ini menyebabkan tubuh kehilangan cairan yang kemudian memicu timbulnya rasa haus berlebihan (polidipsia). Defisiensi insulin menyebabkan tubuh kekurangan glukosa sebagai sumber energi utama, sehingga menggunakan cadangan energi lain yang berujung pada penurunan berat badan dan rasa lapar berlebihan (polifagia). Selain gejala khas tersebut, penderita DM juga dapat mengalami keluhan lain seperti mudah lelah, gatal, kesemutan, luka yang sulit sembuh, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.^{7,60}

2.1.6 Kriteria Diagnosis

Diagnosis DM dapat ditegakan melalui pemeriksaan berikut:

- 1) Jika pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.⁷
- 2) Jika pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah dilakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.⁷
- 3) Jika pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan disertai keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.⁷
- 4) Jika pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).⁷

2.1.7 Komplikasi

Pengendalian glukosa yang buruk pada penderita DM bisa mengakibatkan komplikasi pada berbagai organ. Komplikasi pada penderita DM dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas yang parah. Komplikasi DM terbagi menjadi 2 yaitu akut dan kronis.

Komplikasi akut terdiri dari hiperglikemia dan hipoglikemia. Hiperglikemia mencakup ketoasidosis diabetik dan status hiperglikemia hiperosmolar. Sementara itu, komplikasi kronis dikelompokkan menjadi vaskular serta non-vaskular. Komplikasi vaskular terdiri dari makrovaskular, yang berdampak pada pembuluh darah besar, dan mikrovaskular, yang berdampak pada pembuluh darah kecil. Gangguan makrovaskular dapat menyebabkan penyakit arteri perifer, penyakit jantung koroner, serta stroke, sedangkan komplikasi mikrovaskular meliputi retinopati, neuropati, dan nefropati. Komplikasi non-vaskular dapat menyebabkan infeksi, gangguan kulit, dan gangguan pendengaran.²

2.2 Neuropati Diabetika

2.2.1 Definisi

Neuropati Diabetika (ND) ialah komplikasi mikrovaskular yang mempengaruhi sistem saraf tepi dengan prevalensi hingga 50% pada penderita DM di seluruh dunia. Terdapat 2 faktor utama yang mempengaruhi terjadinya ND, yaitu durasi menderita DM serta kadar HbA1c. Semakin lama durasi terkena DM dan tingginya kadar HbA1c maka akan semakin besar risiko terjadinya ND.²

Neuropati diabetika dapat dikategorikan berdasarkan lama penyakitnya menjadi akut maupun kronis, dimana dikategorikan neuropati diabetika akut apabila berlangsung kurang dari 12 bulan.²

2.2.2 Faktor Risiko

Faktor risiko ND diklasifikasikan menjadi 2, meliputi:

1) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

- HbA1c

Pasien DM dengan kadar HbA1c yang tidak terkontrol atau $>7\%$, berisiko dua kali lebih besar mengalami ND dibanding pasien yang mempunyai kadar HbA1c $<7\%$ atau terkontrol.²⁵

- Dislipidemia

Keadaan dislipidemia biasanya terjadi pada pasien DM tipe 2 yang menggambarkan resistensi insulin. Komposisi asam lemak membran fosfolipid berubah ketika resistensi insulin disertai dengan peningkatan kadar asam lemak jenuh, menyebabkan membran menjadi kaku dan kurang fleksibel. Akibatnya, neuropati bisa berkembang karena terganggunya konduksi listrik serta transduksi sinyal pada sel saraf.²⁶

- Hipertensi

Hipertensi yakni meningkatnya tekanan darah melebihi nilai normal sebesar $>140/90$ mmHg. Keadaan ini dapat menimbulkan hialinisasi pada pembuluh darah basal, yang kemudian menyebabkan pembentukan trombus pada arteriol intraneural dan menghambat suplai darah ke saraf.

Kondisi tersebut dapat menyebabkan hipoksia dan iskemia pada jaringan saraf, sehingga pada pasien yang memiliki hipertensi memiliki risiko yang lebih tinggi terjadinya ND.²⁷

- Merokok

Merokok dapat meningkatkan risiko resistensi insulin. Kandungan dalam rokok dapat mengakibatkan stres oksidatif, peradangan sistemik, dan disfungsi endotel sehingga dapat meningkatkan risiko kerusakan saraf.²⁸

2) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

- Usia

Seiring bertambahnya usia, tubuh mengalami ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan antioksidan untuk menetralsirnya. Proses penuaan juga menyebabkan penurunan fungsi perbaikan sel-sel tubuh. Peningkatan radikal bebas akibat penuaan dapat menurunkan produksi *axon neurotrophic factor* yang penting untuk regenerasi neuron.²⁹

- Durasi menderita DM

Prevalensi ND meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan lamanya menderita DM. Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa seseorang dengan DM >5 tahun akan meningkatkan prevalensi terjadinya ND. Hal tersebut disebabkan karena penderita DM dalam jangka panjang bisa menyebabkan perubahan pada pembuluh darah, yakni mengalami penebalan yang dapat menghambat aliran darah ke saraf yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan pada serabut saraf secara perlahan. Studi yang dilakukan oleh *Epidemiology of Diabetes Intervention and*

Complications (EDIC), menyatakan bahwa tingkat prevalensi ND meningkat hingga 34% seiring dengan bertambahnya usia dan lamanya menderita DM.^{25,30,31}

2.2.3 Patofisiologi

Tanda dan gejala ND dapat terjadi karena degenerasi aksonal, hilangnya serabut saraf pada serat bermielin dan tidak bermielin, penebalan lamina basal sel schwann, demielinasi segmental yang tidak merata, dan kapiler intraneural yang abnormal.^{12,32} Hiperglikemia kronis mendasari perkembangan utama dari ND dan terdapat beberapa jalur, diantaranya:

1) Teori jalur mikrovaskular

Hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah sehingga terjadi penurunan aliran darah, akibatnya terjadi iskemia dan hipoksia pada jaringan saraf perifer yang akhirnya menyebabkan kerusakan saraf.³²⁻³⁵

2) Teori jalur metabolik

A. Teori jalur poliol

Mayoritas glukosa yang terdapat di intraseluler dalam kondisi normoglikemia akan diubah menjadi glukosa-6-fosfat oleh enzim heksokinase dan sejumlah kecil akan masuk ke dalam jalur metabolisme alternatif glukosa. Pada DM terjadi kondisi hiperglikemia, maka glukosa dialihkan ke jalur metabolisme alternatif. Glukosa yang berlebih akan mengaktifkan jalur poliol yang mengubah glukosa

menjadi sorbitol melalui aktivasi enzim *Aldose reductase*. Sorbitol dioksidasi menjadi fruktosa melalui enzim *sorbitol dehydrogenase*, dengan ko-faktor *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) yang diubah menjadi NAD^+ . Transpor aktif termasuk mioinositol akan berkurang akibat peningkatan sintesis sorbitol beserta fruktosa dalam sel. Mioinositol berperan dalam sekresi peptida, transmisi impuls, serta transpor elektrolit. Stres osmotik akibat penumpukan sorbitol dan berkurangnya mioinositol bisa merusak mitokondria dan mengaktifkan protein kinase C (PKC). Fungsi $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ akan ditekan oleh aktivasi PKC sehingga mengubah mekanisme regulasi intraseluler menyebabkan menurunnya aktifitas $\text{Na}^+\text{/K}$, akibatnya natrium akan terakumulasi di intraseluler sehingga osmolaritas meningkat yang menghasilkan reaksi stress oksidatif menyebabkan gangguan transduksi sinyal pada saraf.³²⁻³⁵

B. Jalur aktivasi hexosamine dan jalur aktivasi protein kinase C

Dalam keadaan hiperglikemia maka akan terjadi peningkatan metabolisme glikolisis sebagai respon, salah satunya *fructose-6-phosphate*. *Fructose-6-phosphate* akan memasuki jalur hexosamine sehingga membentuk *uridine 5-diphosphate-N-acetylglucosamine* (GlcNac). *Uridine 5-diphosphate-N-acetylglucosamine* akan mengikat serin atau treonin sehingga memicu dishomeostasis lipid, inflamasi, dan kerusakan pada jaringan yang rentan komplikasi, termasuk saraf tepi. Peningkatan glikolisis mengakibatkan akumulasi *dihydroxy-acetone*

phosphate yang diubah menjadi *diacylglycerol* (DAG). *Diacylglycerol* akan mengaktivasi jalur PKC. Aktivasi PKC akan mengubah ekspresi gen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *transforming growth factor b* (TGF-b) sehingga menyebabkan kerusakan pada saraf.³²⁻³⁵

C. Jalur Advanced Glycation End Product (AGEs)

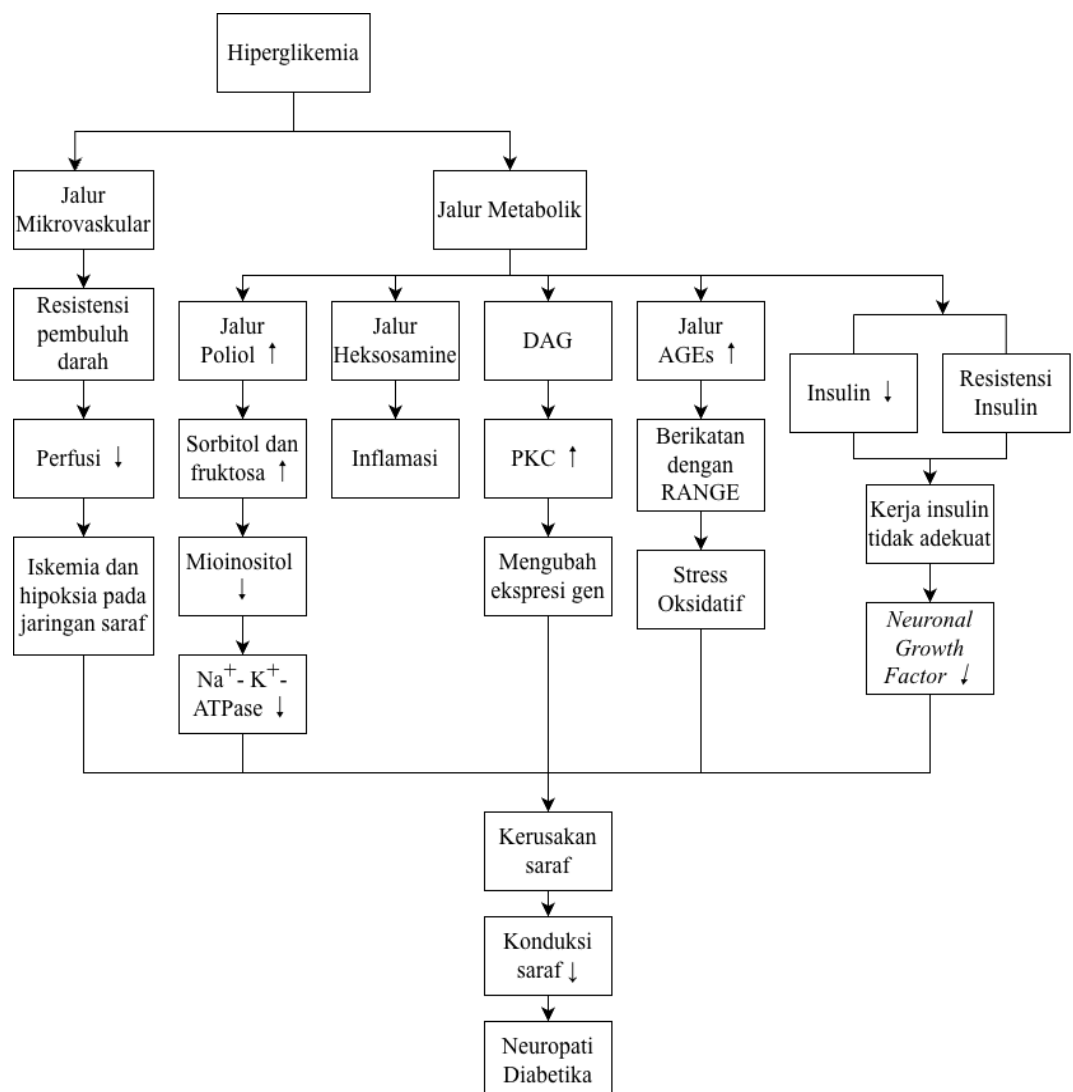
Produk glikasi yang dihasilkan oleh reaksi amadori antara glukosa beserta gugus amino protein. Pada awalnya produk glikasi bersifat reversibel namun seiring berjalannya waktu produk glikasi yang dihasilkan menjadi ireversibel atau yang dikenal sebagai AGEs. Produk glikasi tersebut akan berikatan dengan reseptor AGE spesifik RAGE pada permukaan sel menyebabkan reaksi stress oksidatif, sehingga mengaktifkan *nuclear factor kB* (NF-kB) yang menyebabkan kerusakan pada saraf sehingga terjadi perlambatan konduksi saraf.³²⁻³⁵

D. Jalur insulin

DM dapat disebabkan karena penurunan produksi insulin sehingga menyebabkan penurunan aktivitas beberapa *growth factor* seperti *insulin-like growth factor I* dan *neuronal growth factor*. Hal ini menyebabkan penurunan produksi protein yang penting untuk pembentukan neurofilamen dan transportasi aksonal yang vital bagi pertumbuhan dan regenerasi. Akibatnya, terjadi degenerasi aksonal dan apoptosis pada badan saraf, yang kemudian menyebabkan neuropati berkembang secara bertahap.³²⁻³⁵

3) Jalur inflamasi

Imunopati mempengaruhi perkembangan penyakit ND. Terdapat agen pro-inflamasi yang mendorong perekrutan sel-sel inflamasi, peningkatan produksi sitokin serta penurunan aliran darah menyebabkan hipoksia dan iskemia saraf tepi sehingga sulit untuk regenerasi.³²⁻³⁵



Gambar 2.1 Mekanisme Neuropati Diabetika³²⁻³⁶

2.2.4 Klasifikasi dan Gejala Klinis

Berdasarkan gambaran klinisnya, ND terbagi kedalam beberapa kategori utama diantaranya:

1) *Distal Symmetric Polyneuropathy*

Distal Symmetric Polyneuropathy (DSPN) merupakan jenis ND yang umum, dengan onset yang kronis dan progresif. Hampir 75% pasien ND menderita tipe DSPN. Neuropati jenis ini menjadi penyebab yang paling sering terjadinya ulserasi kaki dan amputasi. Gejalanya biasanya dimulai dari distal yang berlanjut ke proksimal, jari-jari kaki akan terkena terlebih dahulu yang kemudian berlanjut. Gejala pada jari dan tangan akan muncul ketika gejala pada bagian ekstremitas distal sudah mencapai lutut. Karakteristik distribusi ini disebut dengan “*stocking-glove*”. Gejalanya meliputi, nyeri, sensasi terbakar, kesemutan yang akan memburuk pada malam hari, dan mati rasa. Pasien yang menderita DSPN, akan mengeluhkan kaki yang terasa tidak nyaman seperti berjalan dengan menggunakan kaus kaki tebal.^{2,12,32}

2) Radikulopati atau poliradikulopati

Neuropati radikulopleksus diabetik terdiri dari 3 sub tipe yaitu, lumbosakral, toraks, dan servikal. Gejalanya dapat berupa nyeri unilateral atau asimetris multiple. Gejala lainnya dapat berupa kelemahan dan atrofi otot. Radikulopati diabetik biasanya dapat sembuh dengan sendirinya dalam waktu 6-12 bulan. Radikulopati diabetik adalah suatu sindrom yang ditandai dengan nyeri hebat yang melumpuhkan distribusi satu atau lebih akar saraf yang disertai dengan kelemahan motorik.^{2,12,32}

Neuropati radikuloplexus lumbosakral diabetik atau amiotrofi diabetik, gejalanya biasanya muncul secara tiba-tiba, unilateral dan proksimal dengan nyeri paha yang parah, kemudian menjadi kelemahan dan atrofi otot. ^{2,12,32}

Radikuloneuropati toraks diabetik mempengaruhi saraf motorik, sensorik, dan otonom yang menyebabkan nyeri perut kronis. ^{2,12,32}

Neuropati radikuloplexus servikal diabetik mempengaruhi serabut saraf motorik, sensorik dan otonom yang bermanifestasi dengan nyeri disertai kelemahan otot yang unilateral dan dapat berkembang menjadi bilateral, biasanya mempengaruhi pleksus brakialis atau ekstremitas atas. ^{2,12,32}

3) Mononeuropati

Mononeuropati biasanya terjadi pada saat episode transisi dari penyakit DM, misalnya setelah episode hiperglikemia atau hipoglikemia, saat pengobatan insulin dilakukan dan disesuaikan dengan kebutuhan, atau pada saat terjadi penurunan berat badan secara cepat. Mononeuropati dapat mengenai saraf kranial, median, ulnar, radial, dan peroneal komunis dengan gejala nyeri dan biasanya akan sembuh dengan sendirinya dalam waktu 2 bulan. Keterlibatan lebih dari satu saraf disebut dengan mononeuropati multipleks. ^{2,12,32}

Mononeuropati kranial mempengaruhi saraf okulomotor, troklear, dan fasialis pada pasien DM. *Pupillary sparing* merupakan ciri khas dari kelumpuhan saraf okulomotor pada DM. Pemeriksaan fisik dapat menunjukkan diplopia, ptosis dan oftalmoplegia dengan konstriksi pupil normal terhadap cahaya. ^{2,12,32}

Neuropati *entrapment* seperti, *carpal tunnel syndrome* merupakan jenis yang paling umum ditandai dengan mati rasa, nyeri, atau kesemutan di area yang dipersarafi oleh saraf medianus.^{2,12,32}

4) Neuropati otonom

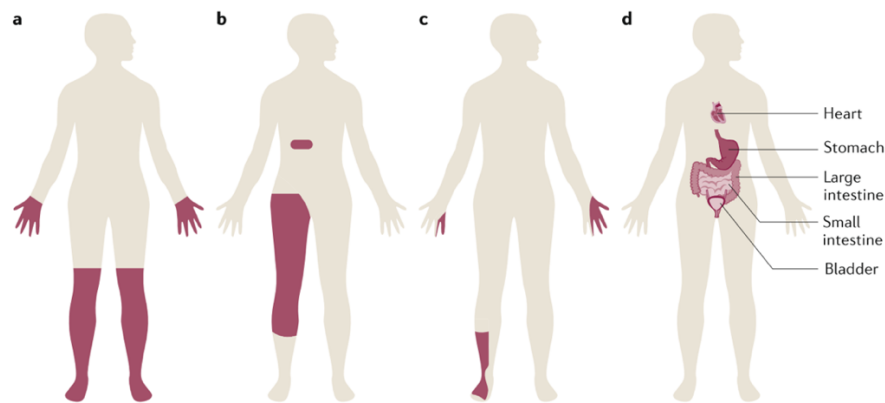
Neuropati tipe ini mempengaruhi saraf simpatis, parasimpatis dan enterik. Neuropati otonom dapat mempengaruhi berbagai sistem organ, termasuk sistem kardiovaskular, gastrointestinal, dan genitourinari.^{2,12,32}

Neuropati otonom kardiovaskular dapat menyebabkan gejala intoleransi aktivitas fisik, kelelahan, pusing, takikardia saat istirahat, penurunan variabilitas denyut jantung dan hipotensi ortostatik.^{2,12,32}

Neuropati otonom gastrointestinal dapat menyebabkan paresis pada sistem gastrointestinal. Gejala yang paling umum adalah gastroparesis, disfagia, diare, dan konstipasi. Gastroparesis merupakan kondisi melemahnya otot lambung sehingga menyebabkan pengosongan lambung yang lambat akibatnya terjadi rasa kenyang dini, kram, kembung, nyeri epigastrium, mual, muntah, dan kehilangan nafsu makan. Pengosongan lambung yang lambat dapat mengganggu penyerapan obat yang dikonsumsi oleh pasien DM sehingga pasien rentan mengalami hipoglikemia.^{2,12,32}

Neuropati otonom genitourinari mempengaruhi fungsi seksual dan kandung kemih. Pada pria dapat menyebabkan disfungsi ereksi sedangkan pada wanita menyebabkan kering pada vagina, dispareunia, dan penurunan libido. Gejala disfungsi pada kandung kemih biasanya lebih sering terjadi

pada penderita DM tipe 1, gejalanya dapat berupa disuria, nokturia, buang air kecil yang tidak tuntas dan inkontinensia urin.^{2,12,32}



Gambar 2.2 Pola kerusakan saraf pada neuropati diabetika³⁵

2.2.5 Kriteria Diagnosis

Diagnosis ND dapat ditegakkan berdasarkan konsensus San Antonio. Neuropati diabetika dapat ditegakkan apabila memenuhi 1 dari 5 kriteria yakni, *symptom scoring*, *Quantitative Sensory Testing* (QST), *physical examination scoring*, *Electro-diagnostic studies* (EDS), serta *cardiovascular Autonomic Function Testing* (cAFT).³⁷

Pemeriksaan *physical examination scoring* beserta *symptom scoring* merupakan pemeriksaan yang paling umum dilakukan untuk mendiagnosis ND dengan menggunakan skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) serta skor *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS).^{38,39}

Kuesioner DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 Questions*) merupakan salah satu alat yang dapat mendiagnosis nyeri neuropati yang terkait dengan neuropati perifer pada penderita DM yang sudah terdiri dari wawancara dan pemeriksaan fisik. Kuesioner DN4 sudah divalidasi dan memiliki akurasi diagnostik yang tinggi.⁴⁰

Menurut penelitian yang sudah dilakukan oleh Lestari, dkk terkait reabilitas kuesioner DN4 dalam versi Bahasa Indonesia dinyatakan dapat dipercaya dengan nilai Kappa sebesar 0,86.⁴¹

<i>DOULEUR EUROPATHIQUE 4 QUESTIONS (DN4)</i>	IDENTITAS PASIEN
KUESIONER UNTUK MENDIAGNOSIS NYERI NEUROPATI	Nama :
	Jenis kelamin :
	Usia :
	Alamat :
	No. Telp. :
	Lama menderita DM :

WAWANCARA DENGAN PASIEN

1. APAKAH NYERI YANG DIRASAKAN MEMILIKI 1 ATAU LEBIH KARAKTERISTIK DIBAWAH INI?

	YA	TIDAK
RASA TERBAKAR		
NYERI YANG DIRASAKAN DINGIN		
TERSENGAT LISTRIK (TERSETRUM)		

2. APAKAH NYERI BERHUBUNGAN DENGAN SATU ATAU LEBIH GEJALA DI BAWAH INI PADA TEMPAT YANG SAMA ?

	YA	TIDAK
KESEMUTAN		
NYERI SEPERTI DITUSUK JARUM		
MATI RASA/TERASA TEBAL		
GATAL		

PEMERIKSAAN PASIEN

3. APAKAH PADA PEMERIKSAAN FISIK MENUNJUKAN SALAH SATU GEJALA ATAU LEBIH SEPERTI DIBAWAH INI DI DAERAH NYERI YANG DIRASAKAN PASIEN ?

	YA	TIDAK
PENURUNAN RASA RABA (HIPESTENSI) DENGAN KUAS HALUS		
PENURUNAN RASA NYERI TEKAN/TUSUK (VON FREY # 13)		

4. PADA AREA NYERI, APAKAH NYERI DAPAT DITIMBULKAN ATAU NYERI BERTAMBAH BERAT DENGAN:

	YA	TIDAK
PENYAPUAN DENGAN KUAS HALUS		

Gambar 2.3 Kuesioner DN4⁴¹

Berdasarkan gambar pada halaman sebelumnya, terdapat 10 kriteria. Setiap kriteria diberikan skor 1 apabila responden menjawab ya dan nol bila menjawab tidak. Maksimal skor kuesioner DN4 adalah 10, dan nyeri neuropati ditegakkan jika skor lebih dari sama dengan 4.⁴⁰

Quantitative Sensory Testing (QST) merupakan pemeriksaan untuk menilai fungsi somatosensori yang dilakukan dengan cara mengukur respon persepsi terhadap rangsangan nyeri dan tidak nyeri.⁴²

Electro-diagnostic studies (EDS) merupakan standar baku emas dalam pemeriksaan ND yang dapat berupa *Nerve Conduction Studies* (NCS) dan *Electromyography* (EMG). Pemeriksaan ini dapat mendeteksi kelainan pada saraf.

39,43

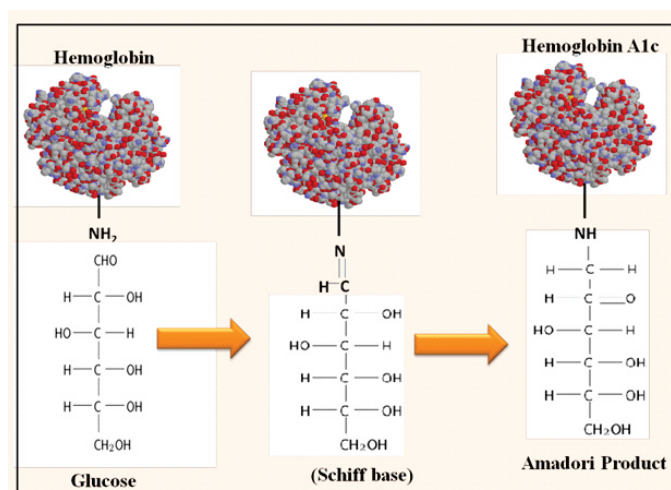
2.3 Glikohemoglobin A1c (HbA1c)

2.3.1 Definisi

Glikohemoglobin A1c atau HbA1c merupakan hemoglobin dalam sirkulasi yang terglykasi dan sudah ditetapkan menjadi biomarker dalam menegakan diagnosis, pencegahan, dan pemantauan DM, serta mencerminkan dampak gaya hidup dan pengobatan selama 3 bulan terakhir pada pasien DM, karena HbA1c mencerminkan rata-rata glukosa plasma selama 8-12 minggu sebelumnya. Kadar HbA1c dalam darah relatif stabil dan tidak terpengaruh terhadap waktu, puasa, atau makanan yang baru saja dikonsumsi. Kadar normal HbA1c <5,7% dan tergolong diabetes melitus apabila kadar HbA1c >6,5%.^{8,44,45}

2.3.2 Pembentukan HbA1c

Pada saat hiperglikemia, hemoglobin A atau HbA akan berinteraksi dengan glukosa melalui reaksi kovalen non-enzimatik dimana glukosa akan masuk ke eritrosit melalui transporter GLUT 1 dan bereaksi dengan gugus amino pada molekul hemoglobin dan menempel pada valin terminal-N dari rantai β -polipeptida sehingga membentuk basa Schiff. Basa schiff akan mengalami penyusunan struktur kembali sehingga terbentuk molekul akhir dimana glukosa sudah terikat secara kovalen yang disebut dengan produk amadori atau *advanced glycation end-product* yang dikenal sebagai HbA1c. Sel darah merah biasanya mempunyai rerata umur 120 hari sehingga HbA1c akan mewakili rerata kadar glukosa darah selama 2-3 bulan sebelumnya.^{44,45}



Gambar 2.4 Pembentukan HbA1c⁴⁶

2.3.3 Manfaat

- 1) Salah satu pemeriksaan baku emas dalam menegakan diagnosis DM.
- 2) Memberikan gambaran kadar glukosa darah dalam jangka waktu 2 sampai 3 bulan.
- 3) Memberikan rekomendasi pengobatan yang tepat.
- 4) Menilai kontrol glikemik pada penderita diabetes melitus.
- 5) Memprediksi risiko terjadinya komplikasi terkait diabetes.⁷

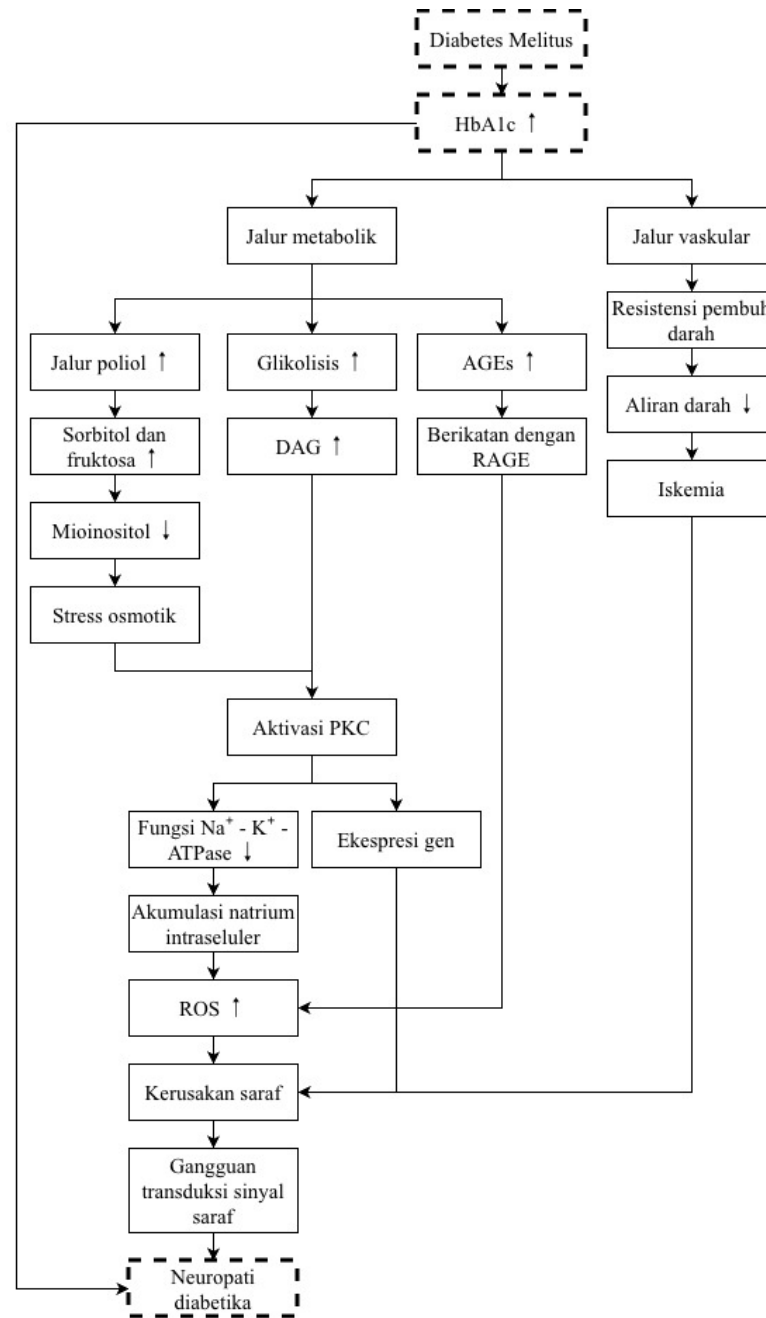
2.4 Hubungan Kadar HbA1c dengan Neuropati Diabetika

Keadaan hiperglikemia dapat mempengaruhi onset dan perkembangan ND. Kadar glukosa yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan kadar HbA1c. Peningkatan kadar HbA1c sebesar 2% berhubungan dengan peningkatan frekuensi ND sebesar 20%.

Pasien DM yang memiliki kontrol glukosa yang buruk akan meningkatkan risiko kejadian ND, sedangkan pada pasien yang memiliki kontrol glukosa yang optimal akan menurunkan risiko terjadinya ND. Pemeriksaan HbA1c dapat menilai kontrol glukosa pada pasien diabetes.⁴⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Suharni menunjukkan bahwa 73,3% dari seluruh sampel pasien ND yang diteliti memiliki kadar HbA1c yang tidak terkontrol.⁴⁸ Hal ini ditunjang oleh penelitian Rachman, dimana kejadian ND berkorelasi signifikan dengan kadar HbA1c. Peningkatan kadar HbA1c dapat menyebabkan abnormalitas pada neuromuskuler, sehingga kadar HbA1c dijadikan salah satu faktor yang berdampak pada kejadian ND.¹³

2.5 Kerangka Pemikiran



Gambar 2.5 Kerangka Pemikiran

Keterangan gambar :

 : Variabel diteliti

 : Variabel tidak diteliti

AGEs	: <i>Advanced Glycation End Product</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
PKC	: Protein Kinase C
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

2.6 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian sebagai berikut:

H_0 : Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan kejadian Neuropati Diabetika.

H_1 : Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan kejadian Neuropati Diabetika.