

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Diabetes Mellitus atau sering disebut dengan diabetes adalah kondisi serius jangka panjang atau kronis yang terjadi ketika ada peningkatan kadar glukosa dalam darah seseorang karena tubuh tidak dapat menghasilkan dan memproduksi insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (IDF, 2019). Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2021).

Diabetes adalah perubahan menetap dalam sistem kimiawi yang mengakibatkan tubuh mengandung terlalu banyak gula. Penyebabnya adalah kekurangan hormon insulin. Hormon adalah unsur kimia yang dibuat oleh tubuh (pankreas) dan dilepaskan ke dalam aliran darah untuk digunakan oleh bagian tubuh yang membutuhkannya (Hidayah, 2018).

Diabetes adalah penyakit menahun (kronis) berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi batas normal. Diabetes adalah masalah kesehatan

masyarakat yang penting, menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (Kemenkes RI, 2020).

b. Patogenesis

1) Diabetes mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun dengan kerusakan pulau langerhans terutama disebabkan oleh sel efektor imun yang bereaksi terhadap antigen sel beta endogen. Penyakit ini sebenarnya disebabkan oleh serangan autoimun menahun pada sel beta yang biasanya sudah dimulai bertahun-tahun sebelum penyakit menjadi nyata. Proses terjadinya penyakit ini berawal dari kegagalan toleransi diri pada sel T. Kegagalan toleransi ini dapat disebabkan oleh beberapa kombinasi genetik yaitu terjadinya delesi klonal sel-T reaktif yang defek di timus, dan defek pada pengaturan sel T atau resistensi sel T efektor terhadap supresi oleh sel pengatur. Sehingga, sel T yang autoreactive tidak hanya bertahan hidup namun juga berespon terhadap antigen diri (Hamida, 2020).

Sel T yang reaktif kemudian berespon terhadap sel beta dan merusak sel beta pankreas secara bertahap. Kerusakan sel beta pankreas inilah yang nantinya akan mengakibatkan

penurunan insulin sehingga menimbulkan gejala-gejala pada diabetes mellitus (Hamida, 2020).

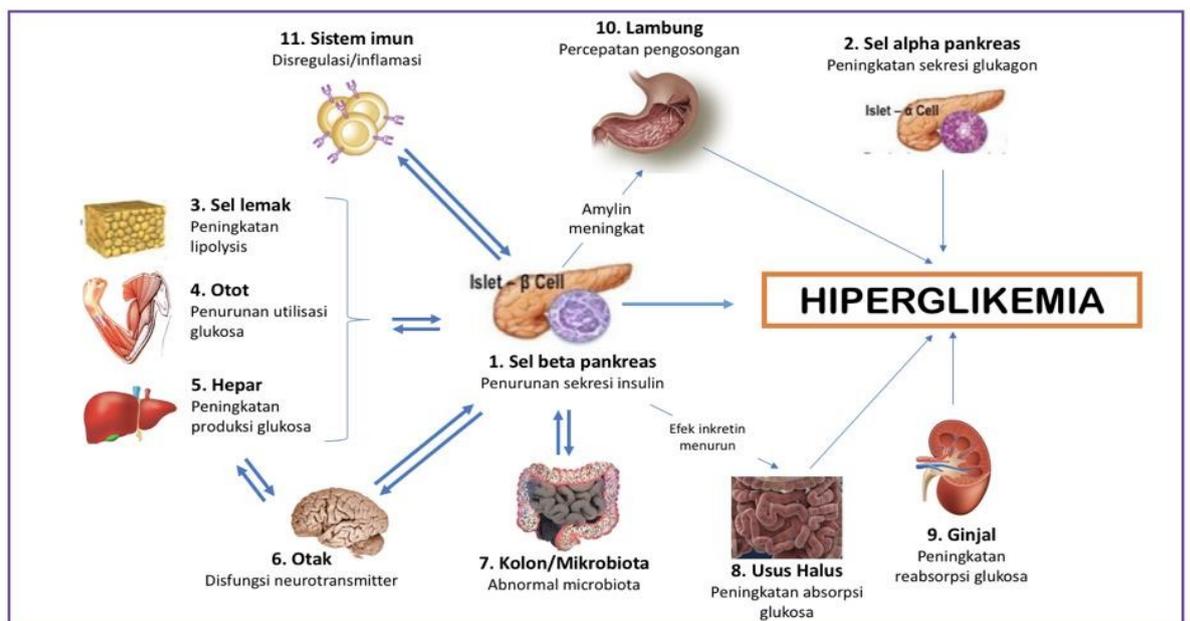
2) Diabetes mellitus tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari *ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep (Perkeni, 2021) :

- a) Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja.
- b) Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.

c) Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa.

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai *the egregious eleven*.



Gambar 1 The Egregious Eleven

Sumber : Schwartz, et al. (2016)

c. Klasifikasi

Klasifikasi diabetes mellitus berdasarkan klasifikasi etiologis (Perkeni, 2021), yaitu :

1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes Mellitus Tipe 1 adalah destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut, terdiri dari autoimun dan idiopatik.

2) Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 ini bervariasi mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai dengan resistensi insulin.

3) Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional adalah diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

4) Tipe spesifik yang berhubungan dengan penyebab lain, terdiri dari :

- a) Sindroma diabetes monogenic : diabetes neonatal, *maturity -onset diabetes of the young* (MODY)
- b) Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis)
- c) Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

d. Manifestasi Klinis

Gejala penyakit DM dari satu penderita ke penderita lain berbeda-beda menurut (Riyanto, 2018), bahkan ada penderita yang tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu :

- 1) Permulaan gejala ditunjukkan dengan gejala utama, meliputi :
 - a) Banyak minum (Polidipsi)
 - b) Banyak kencing (Poliuria)
 - c) Banyak makan (Polifagia)
- 2) Gejala kronik penyakit DM, gejala kronik yang sering dialami oleh pasien DM adalah sebagai berikut:
 - a) Kesemutan
 - b) Kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum
 - c) Terasa tebal di kulit, sehingga kalau berjalan seperti di atas bantal atau kasur
 - d) Gatal di sekitar kemaluan, terutama pada wanita
 - e) Gigi mudah goyang dan mudah lepas
 - f) Kemampuan seksual menurun, bahkan impoten
- 3) Manifestasi klinis pada pasien diabetes mellitus tipe I yaitu timbulnya ketoadosis diabetikum dan dapat berakibat meninggal jika tidak segera mendapat penanganan. Pasien diabetes mellitus tipe ini memerlukan adanya terapi insulin untuk mengontrol karbohidrat di dalam sel.
- 4) Manifestasi klinis pada pasien diabetes mellitus tipe II yaitu jarang adanya gejala klinis yang muncul, diagnosa untuk pasien diabetes mellitus tipe II ini dibuat setelah adanya pemeriksaan darah serta tes toleransi glukosa di didalam laboratorium, keadaan hiperglikemi berat, kemudian timbulnya gejala polidipsia, poliuria, lemah dan

somnolen, ketoadosis jarang menyerang pada penderita diabetes mellitus tipe II ini.

e. Faktor Risiko

Menurut *American Diabetes Association*, diabetes mellitus mempunyai beberapa faktor yaitu faktor yang dapat diubah dan faktor yang tidak dapat diubah (Hamida, 2020).

1) Faktor yang tidak dapat diubah diantaranya :

- a) Riwayat Keluarga dengan Diabetes Mellitus
- b) Usia
- c) Jenis Kelamin

2) Faktor yang dapat diubah diantaranya :

- a) Obesitas
- b) Dislipidemia
- c) Alkohol dan Rokok

f. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti (Perkeni, 2021) :

- 1) Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- 2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 1 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

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

Dikutip dari : (Perkeni, 2021)

g. Komplikasi

Pada DM yang tidak terkontrol dapat terjadi komplikasi akut maupun komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyebab utama dari *end-stage renal disease (ESRD)*, *nontraumatic lowering amputation*, dan *adult blindness* (Permono, 2017).

1) Komplikasi akut

Komplikasi akut yang dapat terjadi menurut (Perkeni, 2021), antara lain :

- a) Ketoasidosis diabetik
- b) Hiperosmolar non ketotik
- c) Hipoglikemia

2) Komplikasi kronik

Komplikasi kronik yang dapat terjadi antara lain : (Perkeni, 2021)

- a) Makroangiopati, Makroangiopati dapat terjadi pada :

(1) Pembuluh darah jantung

Diabetes melitus merusak dinding pembuluh darah yang menyebabkan penumpukan lemak di dinding yang rusak dan menyempitkan pembuluh darah. Akibatnya suplai darah ke otot jantung berkurang dan tekanan darah meningkat.

(2) Pembuluh darah perifer

Kerusakan pembuluh darah perifer atau di tangan dan kaki, yang dinamakan Peripheral Vascular Disease (PVD). Biasanya terjadi dengan gejala tipikal intermittent claudicatio, meskipun sering tanpa gejala. Ulkus iskemik kaki terkadang merupakan kelainan yang pertama muncul. Sepertiga pria dan wanita dapat

mengalami kelainan ini bila diabetes berlangsung selama 10 tahun atau lebih.

(3) Pembuluh darah otak

Prevalensi stroke dengan penyakit DM (baik tipe 1 dan 2) berkisar 1,0% sampai dengan 11,3% pada populasi klinik dan 2,8% sampai dengan 12,5% dalam penelitian pada populasi.

b) Mikroangiopati , komplikasi mikroangiopati dapat berupa : (Permono, 2017)

(1) Retinopati diabetik

Diabetes melitus bisa merusak mata dan menjadi penyebab utama kebutaan. Risiko retinopati dapat dikurangi dengan mengendalikan kadar glukosa dan tekanan darah.

(2) Nefropati diabetik

Ginjal manusia terdiri dari dua juta nefron dan berjuta-juta pembuluh darah kecil yang disebut kapiler. Gangguan ginjal pada penderita diabetes juga terkait dengan neuropati atau kerusakan saraf. Risiko nefropati dapat dikurangi dengan mengendalikan kadar glukosa dan tekanan darah. Pembatasan asupan protein dalam diet (0,8 g/kg BB) juga dapat mengurangi risiko terjadinya nefropati.

(3) Neuropati diabetik

Sistem saraf tubuh kita terdiri dari susunan saraf pusat, yaitu otak dan sumsum tulang belakang, susunan saraf perifer di otot, kulit, dan organ lain, serta susunan saraf otonom yang mengatur otot polos di jantung dan saluran cerna. Neuropati yang tersering dan paling penting adalah neuropati perifer, berupa hilangnya sensasi distal. Berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki dan amputasi. Gejala yang sering dirasakan seperti kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan lebih terasa sakit di malam hari. Hal ini biasanya terjadi setelah glukosa darah terus tinggi, tidak terkontrol dengan baik, dan berlangsung sampai 10 tahun atau lebih. Apabila glukosa darah berhasil diturunkan menjadi normal, terkadang perbaikan saraf bisa terjadi. Namun bila dalam jangka yang lama glukosa darah tidak berhasil diturunkan menjadi normal maka akan melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang memberi makan ke saraf sehingga terjadi kerusakan saraf yang disebut neuropati diabetik. Neuropati diabetik dapat mengakibatkan saraf tidak bisa mengirim atau menghantar pesan-pesan rangsangan impuls saraf,

salah kirim atau terlambat kirim. Tergantung dari berat ringannya kerusakan saraf dan saraf mana yang terkena. Setelah diagnosis DM ditegakkan, pada setiap pasien perlu dilakukan skrining untuk mendeteksi adanya polineuropati distal dengan pemeriksaan neurologi sederhana. Dilakukan sedikitnya setiap tahun. Apabila ditemukan adanya polineuropati distal, perawatan kaki yang memadai akan menurunkan risiko amputasi. Semua penyandang diabetes yang disertai neuropati perifer harus diberikan edukasi perawatan kaki untuk mengurangi risiko ulkus kaki.

(4) Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi jarang menimbulkan keluhan yang dramatis seperti kerusakan mata atau kerusakan ginjal. Namun, hipertensi dapat memicu terjadinya serangan jantung, retinopati, kerusakan ginjal, atau stroke. Risiko serangan jantung dan stroke menjadi dua kali lipat apabila penderita diabetes juga terkena hipertensi.

(5) Gangguan pada hati

Dibandingkan orang yang tidak menderita DM, penderita DM lebih mudah terserang infeksi virus

hepatitis B atau hepatitis C. Gangguan hati yang sering ditemukan pada penyandang diabetes adalah perlemakan hati atau fatty liver, biasanya (hampir 50%) pada penyandang diabetes tipe 2 dan gemuk.

(6) Penyakit paru

Pasien diabetes lebih mudah terserang infeksi tuberkulosis paru dibandingkan orang biasa, sekalipun penderita bergizi baik dan secara sosioekonomi cukup. Diabetes melitus memperberat infeksi paru, demikian pula sakit paru akan menaikkan glukosa darah.

(7) Gangguan saluran cerna

Gangguan saluran cerna pada penderita diabetes disebabkan karena kontrol glukosa darah yang tidak baik, serta gangguan saraf otonom yang mengenai saluran pencernaan.

(8) Infeksi

Glukosa darah yang tinggi mengganggu fungsi kekebalan tubuh dalam menghadapi masuknya virus atau kuman sehingga mudah terkena infeksi. Kadar glukosa darah yang tinggi juga merusak sistem saraf sehingga mengurangi kepekaan penderita terhadap adanya infeksi.

h. Penatalaksanaan

Tujuan dari penatalaksanaan diabetes mellitus adalah untuk meningkatkan tingkat kualitas hidup pasien diabetes mellitus, mencegah terjadinya komplikasi pada pasien, dan juga menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit diabetes mellitus. Penatalaksanaan diabetes mellitus dibagi secara umum menjadi lima yaitu (Perkeni, 2021) :

1) Edukasi

Edukasi terhadap pasien diabetes mellitus merupakan pendidikan dan pelatihan yang diberikan terhadap pasien guna menunjang perubahan perilaku, tingkat pemahaman pasien sehingga tercipta kesehatan yang maksimal dan optimal agar kualitas hidup pasien meningkat

2) Terapi Nutrisi Medis (Diet)

Tujuan umum terapi gizi adalah membantu orang dengan diabetes memperbaiki kebiasaan aktivitas sehari-hari untuk mendapatkan kontrol metabolik yang lebih baik, mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal, mencapai kadar serum lipid yang optimal, memberikan energi yang cukup untuk mencapai atau mempertahankan berat badan yang memadai dan meningkatkan tingkat kesehatan secara keseluruhan melalui gizi yang optimal.

Standar dalam asupan nutrisi makanan seimbang yang sesuai dengan kecukupan gizi baik.

3) Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari – hari dan latihan jasmani dilakukan teratur sebanyak 3 - 4 kali seminggu selama kurang lebih 30 - 45 menit, dengan total kurang lebih 150 menit perminggu. Latihan jasmani dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitifitas terhadap insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dimaksud ialah jalan, bersepeda santai, jogging, dan berenang.

4) Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pola pengaturan makanan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat hipoglikemik oral dan injeksi insulin. Pemberian obat oral atau dengan injeksi dapat membantu pemakaian gula dalam tubuh pasien diabetes.

5) Pemantauan Kadar Glukosa Darah

Tujuan utama dalam pengelolaan pasien diabetes adalah kemampuan mengelola penyakitnya secara mandiri, pasien diabetes dan keluarganya mampu mengukur kadar glukosa darahnya secara cepat dan tepat karena pemberian insulin tergantung kepada kadar glukosa darah. Monitoring

gula darah dapat dilakukan dengan pemantauan gula darah secara mandiri tersebut dan kontrol glikemik pasien atau kadar HbA1c (Nurhayati et al., 2020). Dari beberapa penelitian telah dibuktikan adanya hubungan bermakna antara pemantauan mandiri dan kontrol glikemik. Pengukuran kadar glukosa darah beberapa kali per hari harus dilakukan untuk menghindari terjadinya hipoglikemia dan hiperglikemia, serta untuk penyesuaian dosis insulin. Kadar glukosa darah preprandial, post prandial dan tengah malam sangat diperlukan untuk penyesuaian dosis insulin (Antari et al., 2017).

2. Neuropati Perifer

a. Definisi

Neuropati adalah suatu kondisi terjadinya kerusakan pada saraf pasien dengan diabetes mellitus. Kondisi neuropati paling sering terjadi pada saraf kaki (Pamungkas, 2021). Satu dari empat orang berusia lanjut (26%) mengalami risiko neuropati dan dapat meningkat menjadi 50% (Tofure et al., 2021). Neuropati perifer menurut *The International Neuropathy Guidelines* adalah gejala atau tanda-tanda dari disfungsi saraf perifer pada penyandang DM. Neuropati perifer merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular pada penyandang DM karena gangguan saraf disebabkan kenaikan

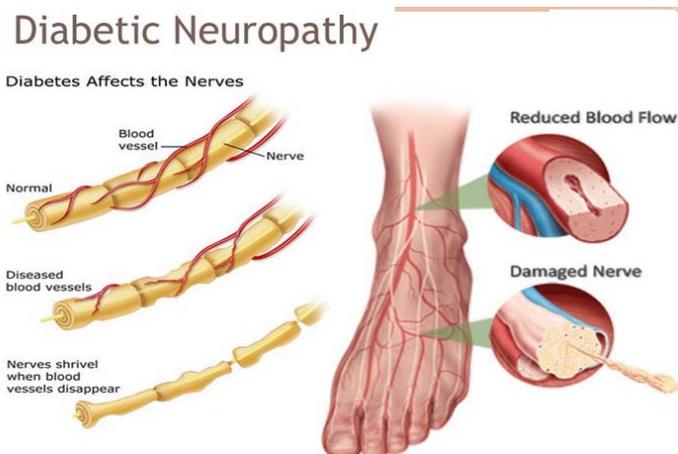
kadar gula darah persisten dalam tubuh. Neuropati mengacu kepada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf pada tubuh, termasuk saraf sensorik, motorik, dan otonom serta sering dijumpai di tubuh bagian perifer atau disebut dengan *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) (Sari, 2019).

b. Patogenesis

Neuropati diabetik merupakan suatu interaksi metabolik dan faktor iskemik. Hiperglikemia mengakibatkan aktivitas polyol pathway, auto-oksidasi glukosa, dan aktivasi protein C kinase yang berkontribusi terhadap perkembangan neuropati diabetik. Perubahan metabolisme ini menyebabkan tidak berfungsinya sel endotelial di pembuluh darah dan berhubungan dengan abnormalitas sel Schwann dan metabolisme axonal. hiperglikemia menyebabkan hipoksia endoneural oleh karena peningkatan resistensi pembuluh darah endoneural. Hipoksia endoneural merusak transportasi axon dan mengurangi aktivitas saraf sodium-potassium-ATPase. Gangguan ini mengakibatkan atrofi pada axon dan gangguan konduksi syaraf.

Bagi penderita neuropati perifer biasanya tidak akan merasakan adanya perubahan suhu di area yang mengalami neuropati. Kondisi ini akan menyebabkan banyak penderita neuropati tidak menyadari bahwa kulitnya mengalami cedera

sehingga jika tidak ditangani segera akan menyebabkan infeksi khususnya bagi penderita diabetes melitus (Pamungkas, 2021).



Gambar 2 Patogenesis diabetic neuropathy

Sumber :

<https://flexfreeclinic.com/infokesehatan/detail?id=244&title=neuropati-diabetik-keluhan-syaraf-pasien-diabetes>

c. Faktor Risiko

1) Usia

Komplikasi DM dengan neuropati dapat menyerang pasien DM dari berbagai usia. Semakin lama seseorang mengalami DM, maka risiko mengalami komplikasi juga meningkat. Hal ini dapat disebabkan karena faktor degeneratif, yaitu semakin menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel β pankreas dalam memproduksi insulin. Neuropati perifer sering ditemukan setelah seseorang memasuki usia 50 tahun. Hasil penelitian menunjukkan dari 1.788 pasien, sebanyak 90%

mengalami neuropati perifer dengan usia 40-79 dengan rerata usia 55,5 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian lain, yang menemukan prevalensi DPN sebanyak 47.5% terjadi pada pasien berusia 50-59 tahun. Selain itu, ketika usia memasuki usia lanjut akan terjadi kelainan pada saraf tepi karena terjadi penurunan aliran darah yang menuju ke saraf tepi. Meskipun demikian, tidak menutup kemungkinan kejadian neuropati perifer dapat ditemukan pada pasien yang masih muda (Khawaja et al., 2018).

2) Jenis kelamin

Perempuan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami komplikasi neuropati. Hal ini berhubungan dengan paritas dan kehamilan, di mana keduanya adalah faktor risiko untuk terjadinya penyakit DM (Rosenberger et al., 2020). Hasil penelitian dari Al-Rubeaan (2015) menyebutkan bahwa komplikasi neuropati pada pasien DM lebih banyak pada perempuan (63%) dibandingkan dengan laki-laki (37%)

3) Lamanya menderita DM

Semakin lama seseorang menderita DM, risiko untuk mengalami komplikasi juga akan meningkat. Sebanyak 35-40 % pasien, ditemukan adanya neuropati dengan durasi DM lebih dari 3 tahun dan 70 % pada

pasien dengan durasi DM lebih dari 5 tahun (Dewi, 2017). Hal ini dikarenakan, pada pasien DM terjadi kelainan sel saraf yang terdapat pada sel-sel schwan, selaput myelin, dan akson. Gambaran kerusakan tersebut berupa demyelinisasi segmental, kerusakan akson, dan penebalan membran basal yang mengelilingi permukaan sel schwan. Semakin lama akson sel saraf akan hilang sama sekali. Selain kelainan morfologi, pada pasien diabetes juga akan ditemukan adanya kelainan fungsional berupa gangguan kemampuan penghantaran implus, baik motorik maupun sensorik. Secara biokimiawi, akan ditemukan adanya kelainan dalam jumlah dan bentuk-bentuk protein sel saraf yang terkena.

4) Hasil cek gula darah sewaktu

Kadar gula darah yang tinggi dapat membuat aliran darah mengecil sehingga dapat merusak saraf di kaki dan telapak kaki, serta menurunkan kemampuan merasakan sensitifitas di kaki. Glikolisasi kolagen sebagai akibat dari penyakit DM yang lama dapat menyebabkan kaku struktur kapsuler dan ligamen (Khana, 2016).

5) Riwayat penyakit penyerta

Hipertensi merupakan risiko terjadinya komplikasi DM, salah satunya yaitu neuropati. Hal ini disebabkan

karena hipertensi dapat membuat sel tidak sensitif terhadap insulin. Insulin berperan dalam meningkatkan ambilan glukosa di banyak sel sehingga apabila insulin tidak berfungsi dengan normal, maka aliran darah ke bagian perifer juga akan mengalami gangguan. Pada penderita dengan hipertensi esensial, terjadi gangguan fungsi endotel disertai peningkatan permeabilitas endotel yang secara tidak langsung berpengaruh terhadap aterogenesis. Disfungsi endotel ini akan menambah tahanan perifer ditambah lagi adanya penurunan kadar NO (nitrit oxide) yang akan memicu terjadinya stres oksidatif (Khana, 2016).

6) Riwayat merokok

Kandungan nikotin yang terkandung dalam rokok akan menyebabkan kerusakan endotel, adanya aterosklerosis ini akan memicu terjadi stres oksidatif (Sari, 2019).

7) Riwayat DFU dan amputasi sebelumnya

Neuropati perifer yang terjadi dapat menyebabkan amputasi kaki. Hal ini dikarenakan karena adanya luka atau ulkus kaki yang tidak mendapatkan perawatan yang tepat. Riwayat DFU dan amputasi di masa lalu secara

signifikan dapat memperberat tingkatan neuropati perifer (Dewi, 2017).

d. Gejala Klinis

Bagian yang paling sering mengalami kerusakan saraf adalah bagian perifer. Saraf perifer memiliki fungsi khusus, sehingga akan muncul berbagai macam gejala ketika saraf mengalami kerusakan. Tiga komponen sistem saraf tersebut yaitu saraf sensorik, motorik, dan otonom. Fungsi saraf sensorik yang mengalami kerusakan dapat terjadi karena mekanisme peningkatan stres oksidatif sehingga proses penghantaran implus terganggu. Kerusakan yang mengenai saraf motorik akan mengakibatkan perubahan biomenika kaki dan seringkali ditemukan adanya perubahan bentuk kaki (deformitas). Gangguan pada sistem termoregulasi terjadi akibat kelainan saraf simpatis pada kelenjar keringat maupun akibat gangguan pada reflek vasomotor. Gangguan ini seringkali muncul pada pasien dengan DM dan menimbulkan kerusakan otonom (Khana, 2016).

Neuropati perifer pada pasien diabetes dapat terjadi dengan atau tanpa gejala awal. Gejala awal yang dirasakan di antaranya adalah kehilangan sensasi dan nyeri yang berlanjut. Neuropati yang timbul dengan gejala (simtomatis) dapat muncul dalam gejala positif dan gejala negatif. Gejala

negatif menunjukkan terjadinya penurunan aktivitas serabut-serabut saraf sedangkan gejala positif mencerminkan aktivitas spontan dari serabut saraf yang tidak adekuat. Gejala negatif termanifestasi dengan parastesia dan kehilangan kekuatan sedangkan gejala positif ditandai dengan adanya nyeri dan rasa tertusuk. Pasien yang merasakan gejala negatif mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadi ulkus karena tidak bisa merasakan sensasi lagi (Dewi, 2017).

Tabel 2 Gangguan Fungsi Saraf Pasien Diabetes

Tipe Saraf	Gejala	Bentuk Pemeriksaan
Otonom	Gangguan Hidrasi Kulit	Inspeksi Kulit Kering
	Penurunan Turgor Kulit Atrofi Kulit dan Bantalan Jaringan Vasomotor	Inspeksi Kaki Pecah-Pecah <i>Callus</i>
Sensorik	Peningkatan Sensasi Nyeri	<i>Seemes</i>
	Alodinia	<i>Weinstein</i>
	Hiperestesia	<i>Monofilament Test (SWMT)</i>
	Hiperplasia	10 gr
Sensorik	Penurunan Sensasi Nyeri	<i>Pin Prick</i>
	Hipostasia	
	Parastesia	
	Anesthesia	
Sensorik	Kehilangan Persepsi	Garpu Tala 128 Hz
	Motorik	Atrofi Kaki
Deformitas		Inspeksi Deformitas

Sumber : (Dewi, 2017)

e. Instrumen Pemeriksaan Neuropati Perifer

1) *Seemes-Weinstein Monofilament Test (SWMT)*

Alat untuk memeriksa sensitivitas kaki adalah

Semmes Weinstem Monofilament Test (monofilamen).

Monofilamen merupakan salah satu alat deteksi neuropati diabetik. Alat ini dipublikasikan sebagai alat yang praktis dan mudah digunakan untuk deteksi hilangnya sensasi proteksi. Alat ini terdiri atas sebuah ganggang plastik yang dihubungkan dengan sebuah nilon monofilamen, sehingga dapat mendeteksi kelainan sensorik yang mengenai serabut saraf (Khana, 2016).

Semmes Weinstem Monofilament Test merupakan alat yang terbuat dari satu serabut nilon dengan kekuatan antara 1,65 sampai 6,65 yang penggunaannya dengan cara menekan sampai tertekuk. Semakin tinggi nilainya, maka monofilamen semakin kaku dan sulit untuk di tekuk. Ukuran monofilamen yang digunakan digunakan untuk mendeteksi neuropati perifer adalah :

- a) 4,17 yang membutuhkan tekanan 1 g untuk menekuk
- b) 5,07 yang membutuhkan tekanan 10 g untuk menekuk
- c) 6,10 yang membutuhkan tekanan 75 g untuk menekuk

Monofilamen dengan ukuran tekanan 10 gr atau 5,07 digambarkan sebagai indikator terbaik untuk menentukan adanya kehilangan sensasi perlindungan (Cham et al., 2019).

Alat *Seemes-Weinstein Monofilament Test* 10 gr digunakan untuk mengetahui sensasi proteksi atau

neuropati sensorik, dapat memeriksa fungsi reseptor *Merkel* dan *Meissner* serta hubungannya dengan serabut saraf diameter besar yang mana pasien DM memiliki risiko tinggi terjadinya masalah penurunan atau kehilangan sensasi pada serabut saraf tersebut (Istiroha et al., 2017).

Pemeriksaan untuk mengetahui neuropati sensorik dengan menggunakan monofilamen 10 gr dilakukan pada 10 titik di kaki, di antara *nail fold* dan interphalang distal pada permukaan plantar jari 1,3,5 *metatarsal head* jari 1,3,5 medial dan *lateral arches*, tumit dan dorsum kaki.

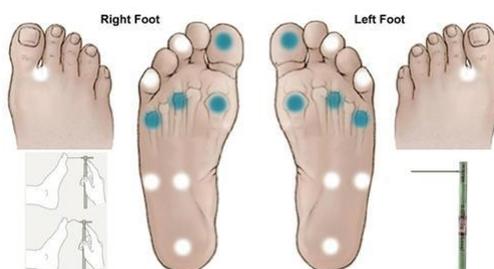


Gambar 3 *Semmes-Weinstein Monofilament Test*

Sumber : (Pratiwi, 2018)

Ukuran nilon yang biasanya digunakan untuk mendiagnosis neuropati perifer adalah 4.17, 5.07 dan 6.10. Kekuatan (gaya) yang dibutuhkan untuk membuat nilon monofilamen menekuk secara berturut turut adalah 1, 10 dan 75 gr. Benang ditempatkan di atas kulit kaki pasien, jika pasien tidak bisa mendeteksi adanya tekanan benang

nilon artinya pasien kehilangan sensasi (Istiroha et al., 2017).



Gambar 4 Area pemeriksaan neuropati perifer pada kaki kanan dan kiri
Sumber : <https://docplayer.info/docs-images/114/213048804/images/97-1.jpg>

Lee (2003) menyatakan sensitivitas *Seemes-Weinstein Monofilament Test* untuk mendeteksi sensasi proteksi adalah 93,1 (0,77-0,99) dengan tingkat kepercayaan 95 % dan spesifitasnya 100 (0,63-100) tingkat kepercayaan 95 % (Pratiwi, 2018). Penelitian Booth dan Young (2000) merekomendasikan sebuah monofilamen 10 g sebaiknya digunakan maksimal 10 pasien per hari dan visko-elastisnya dapat pulih kembali setelah diistirahatkan 24 jam (Ardiyati, 2015).

3. *Glycosylated Hemoglobin (HbA1c)*

a. Definisi

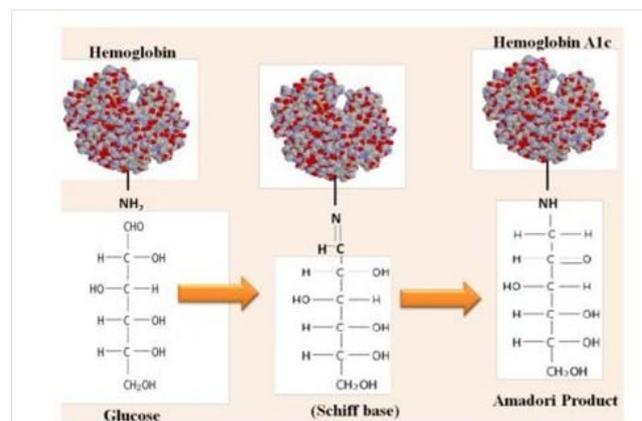
Tes hemoglobin terglisosilasi yang disebut juga sebagai glikohemoglobin atau hemoglobin glikosilasi (disingkat sebagai HbA1c) merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8 -12 minggu sebelumnya. Untuk

melihat hasil terapi dan rencana perubahan terapi HbA1c diperiksa setiap 3 bulan. Pada pasien yang telah mencapai sasaran terapi disertai kendali glikemik yang stabil HbA1c diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun. HbA1c tidak dapat dipergunakan sebagai alat untuk evaluasi pada kondisi tertentu seperti : anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, keadaan lain yang memengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal. Pemeriksaan HbA1c merupakan indeks kontrol glikemik jangka panjang yaitu 2-3 bulan (Perkeni, 2021).

b. Metabolisme

Pembentukan HbA1c melibatkan suatu proses glikosilasi non enzimatis (glikasi) antara gugus amino protein dengan glukosa, reaksi ini disebut dengan *maillard reaction*. Proses ini diawali difusi terfasilitasi glukosa melalui GLUT-1 transporter eritrosit sehingga glukosa terpapar dengan hemoglobin. Glukosa kemudian berikatan dengan N-terminal valin rantai β hemoglobin membentuk senyawa aldimine atau *Schiff base* yang tidak stabil. Selanjutnya *schiff base* menjalani suatu penyusunan molekul yang disebut dengan *amadori arrangement*, menghasilkan produk amadori dengan ketoamin yang lebih stabil yaitu HbA1c (Safitri, 2021).

Masa hidup sel darah merah (eritrosit) sekitar 120 hari, oleh karena itu HbA1c menggambarkan kadar glukosa darah sampai 3 bulan sebelumnya dan tidak dipengaruhi perubahan keadaan glukosa darah harian yang sangat fluktuatif. Tahap akhir proses glikasi, karena paparan glukosa yang berlangsung lama, dapat terbentuk *Advanced Glycation End-product (AGE)* yang merupakan bentuk *ireversibel* dari *maillard reaction* (Safitri, 2021).



Gambar 5 Reaksi Kimia Terkait dengan Proses Glikasi Hemoglobin

Sumber: Gupta *et al*, 2017

c. Nilai Normal

WHO menentukan *cut-off point* diagnosis diabetes melitus yaitu memiliki kadar HbA1c 6,5 % atau setara dengan 48 mmol/mol. Sedangkan seseorang dengan kadar HbA1c 5,7-6,4 % dianggap memiliki risiko tinggi untuk menderita DM tipe 2 (Safitri, 2021).

Tabel 3 Nilai normal HbA1c

	HbA1c
Baik	< 6,5 %
Sedang	6,5-8 %
Kurang Baik	> 8,5

Sumber : (Phoebus, 2016)

d. Manfaat Pemeriksaan

Adapun manfaat dari pemeriksaan HbA1c ini adalah (Hamida, 2020) :

- 1) Membantu memantau kadar glukosa seseorang selama 2-4 bulan terakhir sehingga mengetahui status kontrol metabolik pasien
- 2) Menjadi sasaran keberhasilan pengobatan dan menjadi alat ukur untuk mencegah terjadinya komplikasi baik mikrovaskular ataupun maskrovaskular
- 3) HbA1c penting untuk dilakukan pemeriksaan berkala untuk membantu mengontrol kadar glikemik pasien dengan tujuan mencegah terjadinya komplikasi. Pada jurnal S. Zoungas et al telah dibuktikan bahwa “1 % peningkatan HbA1c dapat meningkatkan risiko komplikasi > 18 %” (Lestari, 2019). Hasil dari studi Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) yang dilakukan selama 9 tahun dan selesai pada 1993 juga mengatakan bahwa adanya kolerasi yang kuat antara kadar HbA1c dengan komplikasi diabetes (Handayani & Nurtanti, 2019)

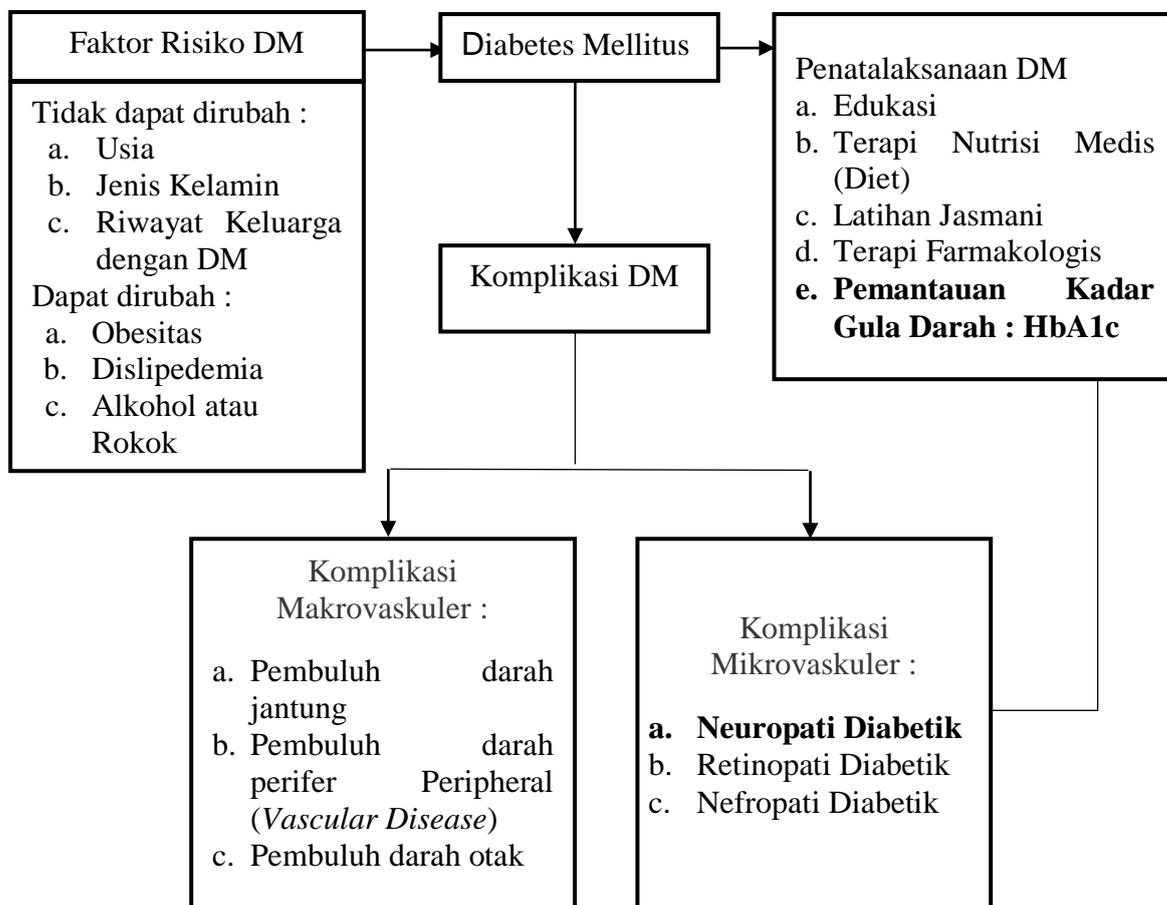
- 4) *American Diabetes Association* merekomendasikan agar tes HbA1c dilakukan di setiap laboratorium menggunakan standarisasi yang telah ditetapkan oleh *glycohemoglobin* nasional untuk diagnosis diabetes mellitus
 - 5) HbA1c merupakan baku emas untuk menilai homeostasis glukosa dalam tubuh. HbA1c ini dapat menggambarkan integrasi glukosa puasa maupun glukosa postprandial dalam tubuh
- e. Hubungan kadar HbA1c terhadap kejadian Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada diabetes mellitus. Faktor risiko yang mempengaruhi timbulnya komplikasi antara lain lamanya menderita diabetes mellitus, usia lanjut, jenis kelamin dan hiperglikemia (Hasnah Sari et al., 2018). Hiperglikemia pada diabetes mellitus dapat dicegah dengan cara kontrol glikemik dan terapi yang baik. Kontrol glikemik dan pemeriksaan untuk memantau perkembangan terapi ini dapat dilakukan dengan pemeriksaan HbA1c. HbA1c merupakan jenis hemoglobin A yang berikatan dengan glukosa dalam darah, sehingga konsentrasi HbA1c ini tergantung usia eritrosit dan glukosa darah yaitu 120 hari. HbA1c yang ada didalam eritrosit ini akan terurai bersamaan dengan masa akhirnya, sehingga pemeriksaan HbA1c ini dilakukan 2-3 bulan sekali (Hartini, 2017).

HbA1c dan kadar glukosa darah berhubungan langsung karena eritrosit terus menerus terglukasi selama 120 hari dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah. Jadi hiperglikemia dapat terdeteksi dengan pemeriksaan HbA1c. Pada seseorang dengan kontrol glikemik buruk akan menyebabkan hiperglikemia yang tidak terkontrol sehingga glukosa yang normalnya hanya sedikit masuk ke dalam jalur poliol akan banyak masuk ke dalam jalur poliol. Pada jalur poliol ini glukosa akan diubah menjadi sorbitol oleh enzim Aldosa reduktase, perubahan ini akan menyebabkan penurunan glutathion dan NO akibat penurunan NADPH. Menurunnya glutathion dan NO ini akan mengakibatkan kerusakan sel saraf karena kepekaan mereka terhadap proses oksidatif meningkat (Hamida, 2020).

Jadi, HbA1c merupakan pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menilai kadar glikemia darah dalam jangka panjang, dimana kadarnya yang meningkat lebih dari 1 % saja menunjukkan kontrol glukosa yang buruk. Kadar HbA1c yang tinggi menunjukkan adanya hiperglikemia yang berhubungan langsung dengan terjadinya komplikasi mikrovaskular ataupun makrovaskular, salah satunya yaitu neuropati diabetik (Hartini, 2017).

B. Kerangka Teori



Gambar 6 Kerangka Teori

Sumber : (Sari, 2019) ; (Hamida, 2020) ; (Perkeni, 2021)

C. Kerangka Konsep



Gambar 7 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Ada hubungan antara Kadar HbA1c dengan Kejadian Neuropati Perifer pada pasien Diabetes Mellitus.