



## BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Penyakit metabolism yang salah satunya merupakan diabetes melitus (DM) ditandai dengan hiperglikemia kronis disebabkan disfungsi insulin atau masalah sekresi insulin. Hiperglikemia secara jangka panjang pada penderita DM juga dapat mempengaruhi terjadinya gangguan, kegagalan, dan kerusakan dari organ dan jaringan lainnya, sehingga timbulnya penyakit mikro seperti retinopati, nefropati, neuropati dan komplikasi makrovaskuler seperti masalah pada kardiovaskular (Darenskaya, Kolesnikova and Kolesnikov, 2021).

##### 2.1.2 Patogenesis dan Patofisiologi

Dua patofisiologi utama yang menyebabkan diabetes melitus berkaitan dengan insulin adalah resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$ . Resistensi insulin disebabkan oleh kerusakan berbagai jalur seluler, yang mengakibatkan turunnya sensitivitas sel di jaringan perifer, terutama otot, hati, serta jaringan adiposa terkait kerja insulin. Tahap pertama penyakit yaitu turunnya darj sensitivitas insulin mengakibatkan hiperfungsi sel  $\beta$  untuk mengimbangi meningkatnya kompensasi sekresi insulin sebagai langkah untuk mempertahankan normoglikemia. Peningkatan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  tidak cukup untuk mengimbangi kompensasi sensitivitas insulin yang menurun. Hal ini mengakibatkan menurunnya fungsi sel  $\beta$  sehingga terjadi disfungsi sel  $\beta$  yang menyebabkan defisiensi insulin dan terjadi

hiperglikemia dikarenakan normoglikemia tidak bisa dipertahankan kembali (Banday, Sameer and Nissar, 2020).

Diabetes melitus tipe-2 dapat berpengaruh dengan lambat dan tidak menunjukkan gejala apapun walaupun penderita mengalami hiperglikemia ringan yang berkembang bertahun-tahun. Akibatnya, sebagian besar penderita DM tidak terdiagnosis hingga timbul gejala khusus berkaitan hiperglikemia berat yaitu terjadi turunnya berat badan, gangguan dalam pertumbuhan, penglihatan mata yang kabur, poliuria, dan polidipsia ketika penyakit menjadi lebih parah (Banday, Sameer and Nissar, 2020).

### **2.1.3 Klasifikasi**

Menurut klasifikasi yang ditetapkan oleh American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2020, diabetes dapat dikategorikan pada kategori berikut :

1. Diabetes tipe-1 (disebabkan terjadinya kehancuran sel autoimun, yang mengakibatkan absolut defisiensi insulin)
2. Diabetes tipe-2 (terjadi karena resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  secara progresif)
3. Diabetes melitus gestasional (terdiagnosis ketika ibu hamil berada di trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum hamil tidak memiliki diabetes)
4. Tipe diabetes tertentu yang disebabkan oleh faktor lain seperti
  - a. Sindrom diabetes monogenic pada diabetes neonatal dan diabetes usia muda
  - b. Penyakit pankreas eksokrin pada fibrosis kistik dan pankreatitis

- c. Diabetes yang disebabkan oleh obat atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (Care and Suppl, 2020).

#### **2.1.4 Manifestasi Klinis**

Salah satu penyebab utama kematian dan morbiditas di seluruh dunia adalah diabetes yang dianggap sebagai epidemi yang sedang berkembang di seluruh dunia. Hiperglikemia yang merupakan ciri khas DM tipe 1 dan DM tipe 2, berpotensi menimbulkan komplikasi yang serius (Papatheodorou *et al.*, 2015). Buang air kecil lebih banyak dari biasanya (poliuri), perasaan kehausan (polidipsi), merasa kelaparan walaupun sudah makan (polifagi), kelelahan, penglihatan yang kabur, sering terjadi infeksi atau luka dengan penyembuhan lama, penurunan berat badan walaupun sudah makan banyak (diabetes tipe 1), atau kesemutan, nyeri, serta mati rasa di tangan atau kaki (diabetes tipe 2) merupakan gejala-gejala klinis yang akan timbul pada penderita DM (American Diabetes Association, 2020).

#### **2.1.5 Diagnosis**

Diabetes dapat didiagnosis dengan beberapa cara dan setiap metode biasanya perlu diulangi. Pemeriksaan dilaksanakan di lingkungan yang terkait dengan layanan kesehatan contohnya laboratorium atau dokter. Apabila dokter menemukan pasien glukosa darah sangat tinggi, atau apabila pasien mengalami gejala khas pada keadaan gula darah tinggi. Dokter mungkin tidak memerlukan tes kedua apabila hasil tes positif (American Diabetes Association, 2020).

##### a. HbA1c

Hasil lab HbA1c mengartikan rerata glukosa darah dari pasien selama dua hingga tiga bulan terakhir. Pasien memiliki Keuntungan dari pemeriksaan

HbA1c karena mereka tidak perlu melakukan apa pun untuk mempersiapkan diri menghadapi pemeriksaan tersebut. Ketika hasil lab HbA1c menampilkan 6,5% atau lebih tinggi, maka seseorang dianggap menderita diabetes (American Diabetes Association, 2020).

b. Gula darah puasa

Pemeriksaan gula darah puasa pasien dipersiapkan dengan cara sebelum pemeriksaan pasien tidak makan ataupun minum apa pun (kecuali air putih) setelah delapan jam. Ketika gula darah puasa mencapai 126 mg/dL atau lebih tinggi, maka seseorang didiagnosa menderita diabetes (American Diabetes Association, 2020).

c. Tes Toleransi Glukosa Oral (OGTT)

Setelah 2 jam pasien meminum cairan manis tertentu dan sebelumnya, pemeriksaan ini memeriksa kadar glukosa darah pasien pada sebelum dan 2 jam setelah meminum cairan manis khusus tersebut. Pemeriksaan ini memberikan informasi kepada dokter tentang cara tubuh pasien menangani glukosa. Ketika glukosa darah dalam dua jam mencapai 200 mg/dL atau lebih tinggi, maka seseorang didiagnosa mengalami diabetes (American Diabetes Association, 2020).

d. Gula darah acak

Pemeriksaan gula darah acak (GDA) dilakukan ketika pasien mengalami gejala diabetes yang parah. Ketika glukosa darah mencapai 200 mg/dL atau lebih tinggi, maka seseorang didiagnosa menderita diabetes (American Diabetes Association, 2020).

## 2.2 Neuropati Diabetik

### 2.2.1 Definisi

Salah satu komplikasi diabetes mellitus adalah neuropati diabetik perifer, yang menimbulkan kehilangan fungsi dari saraf perifer distal menuju proksimal, dan dapat mengakibatkan risiko nyeri, dan mengurangi kualitas hidup. (Elafros *et al.*, 2022). Neuropati diabetik ialah penyebab utama dari timbulnya ulserasi kaki diabetik, dan mengakibatkan ketidakseimbangan dan masalah gaya berjalan diikuti nyeri neuropatik (Selvarajah *et al.*, 2019).

Apabila faktor lain dari disfungsi saraf perifer dihilangkan, maka gejala dan tanda neuropati diabetik dapat muncul pada pasien dengan diabetes melitus dikarenakan oleh gula darah tinggi yang terjadi terus menerus. Pada akhirnya, hal ini menimbulkan kehilangan sensasi, mati rasa, dan kadang-kadang terasa nyeri kaki, tungkai, atau tangan. Neuropati diabetik muncul pada 60 hingga 70 persen penderita diabetes. (Kebede *et al.*, 2021).

### 2.2.2 Struktur dan Fungsi Sistem Saraf Tepi

Sistem saraf tepi terdiri dari sistem saraf sensorik, sistem saraf motorik yang mengatur kontraksi otot efektor di perifer, dan sistem saraf otonom. Sistem saraf otonom terbagi lagi menjadi bagian simpatik, parasimpatik, dan enterik. Sistem saraf enterik menyediakan sensorik, pemrosesan informasi, dan motorik fungsi usus (Le Pichon and Chesler, 2014; Stifani, 2014; Murtazina and Adameyko, 2023). Oleh karena sistem saraf tepi diperlukan untuk pertumbuhan dan homeostatis, pada kelainan yang signifikan dalam penghantaran, fisiologi atau komposisi saraf dapat menyebabkan masalah termasuk timbulnya berbagai macam rasa sakit dan masalah

lain yang berhubungan terhadap sensasi atau motorik (Lanigan *et al.*, 2021; Murtazina and Adameyko, 2023).

Beberapa kategori neuron yang termasuk dalam domain sensorik sistem saraf tepi membuat kita mendapatkan informasi dari indera yang diketahui, termasuk rasa (dalam sistem pengecapan), suara (dalam sistem pendengaran), dan penciuman (dalam sistem penciuman). Mayoritas saraf tepi mengantarkan proyeksi neuron somatosensori yang mengumpulkan informasi tentang sentuhan, nyeri (nosisepsi), suhu (termosepsi), dan posisi (propriosepsi). Hal lain yaitu, neuron viscerosensori melihat jaringan tubuh bagian dalam melalui nosisepsi, mekanoresepsi, tekanan (baroresepsi), dan kemoresepsi.(Vermeiren, Bellefroid and Desiderio, 2020; Murtazina and Adameyko, 2023). Berbagai proyeksi neuron motorik di sistem saraf pusat membentuk sistem saraf motorik tepi yang memberi saraf otot dan bersinaps dengan neuron otonom dan sel neuroendokrin yang mengontrol organ dalam (Murtazina and Adameyko, 2023).

### 2.2.3 Faktor Resiko

Diabetes yang sudah mengalami komplikasi neuropati sulit untuk diobati. Untuk merawat diabetes dengan baik dan mencegah berbagai konsekuensi yang terkait dengan neuropati diabetik, seperti ulkus, gangren, dan amputasi, sangat penting untuk menemukan faktor risiko bisa dimodifikasi untuk perkembangan neuropati dan mengendalikan mereka dengan baik pada tahap awal (Liu *et al.*, 2019). Beberapa faktor risiko, termasuk peningkatan kadar trigliserida, indeks massa tubuh, merokok, hipertensi, serta cedera mikrovaskuler, diabetes, dan makrovaskular, dikaitkan dengan faktor risiko neuropati (Nisar *et al.*, 2015).

#### 2.2.4 Klasifikasi dan Gejala Klinis

Gejala sensorik neuropati diabetik diawali dari jari kaki secara simetris dan naik perlahan ke betis sebelumnya, kemudian dimulai dari jari-jari tangan dan berkembang hingga lengan. Mati rasa, kesemutan, dan terkadang pasien nyeri (terbakar, perih, tertusuk-tusuk, dan nyeri yang dalam) adalah gejala dari neuropati diabetik. Dalam pemeriksaan neurologis, penurunan sensasi di berbagai modalitas, seperti propriosepsi, tusukan peniti, dan getaran, dapat ditemukan dengan pola distribusi yang sama dengan gejala pasien. Beberapa pasien mengalami gejala, dan tanda seperti nyeri, sensasi tusukan jarum berkurang diakibatkan cedera saraf tak bermielin atau serabut kecil. Pasien lain mengeluhkan mati rasa, penurunan getaran dan propriosepsi karena cedera saraf besar bermielin atau serabut besar. Tekanan didapati lewat payung serat besar di bawah mielin dengan serat tipis. Keterlibatan serat kecil dan besar ditemukan pada kebanyakan pasien. Meskipun keterlibatan motorik sering dijumpai dalam pengujian elektrodiagnostik, gejala dan tanda motorik lebih jarang (Elafros *et al.*, 2022).

Tiga kategori utama neuropati diabetik baru-baru ini ditetapkan oleh American Diabetes Association antara lain, simetris difus (polineuropati simetris distal dan otonom), mononeuropati (mononeuropati, mononeuritis multipleks, bentuk atipikal), radikulopati, atau juga poliradikulopati (Yavuz, 2022).

#### 2.2.5 Patogenesis dan Patofisiologi

Perubahan dan atrofi saraf tepi dan pusat disebabkan oleh neuropati diabetik. *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) memiliki serabut saraf intra-epidermal, secara simetris yang habis di distal ujung periferal nosiseptor. Perubahan saraf tepi lebih proksimal dijelaskan dengan baik meliputi demielinasi serat saraf

mielin, nekrosis dan degenerasi aksonal, *Schwannopathy*, dan mikroangiopati. Ada banyak jalur molekuler yang terkait dengan gangguan saraf fungsional dan perubahan saraf patologis yang terdiri dari jalur aktivasi poliol, stres oksidatif, aktivasi protein kinase C, dan *Advance Glycation End Products* (AGE). Cedera hiliar pada pembuluh mikro endotel, sel pendukung saraf, dan akson saraf disebabkan oleh hiperglikemia dan faktor risiko vascular (Yang *et al.*, 2020).

### 2.2.6 Diagnosis

Timbulnya gejala dan atau tanda disfungsi saraf tepi setelah menyingkirkan faktor penyebab yang lain dikenal sebagai *diabetic peripheral neuropathy*, juga dikenal sebagai polineuropati simetris distal kronis. Ketidak sadaran hipoglikemik, gastroparesis, konstipasi, diare, disfungsi ereksi, kandung kemih neurogenik, dan disfungsi sudomotor adalah gejala klinis tambahan dari neuropati otonom (Crasto *et al.*, 2021).

### 2.3 Kadar Gula Darah Puasa

Setelah pasien tidak makan atau minum selama delapan jam kecuali air putih, adalah persiapan awal dari pemeriksaan glukosa darah puasa. Menurut American Diabetes Association pada tahun 2020, pemeriksaan ini digunakan untuk mendiagnosis diabetes(American Diabetes Association, 2020). Kadar gula darah puasa di bawah 99 mg/dL adalah normal, jika mencapai 100-125 mg/dL itu menandakan prediabetes, serta jika mencapai 126 mg/dL atau lebih itu mengartikan diabetes (CDC, 2021). Ketika glukosa darah puasa mencapai 126 mg/dL atau lebih tinggi mengartikan seseorang didiagnosa menderita diabetes (American Diabetes Association, 2020).

## 2.4 Hubungan durasi dan kadar gula darah puasa terhadap kejadian neuropati diabetik

Hiperglikemia merupakan tanda dari penyakit metabolismik yang dikenal sebagai diabetes melitus. Dalam kondisi ini, glukosa dalam jumlah besar masuk pada jalur poliol, di mana lebih banyak yang masuk dalam sel dan mengikat asam amino. Untuk sampai ke jalur poliol, glukosa melewati dua jalur, melalui endoneurial saraf dan jalur lain yaitu arteri epineurial saraf (Thorne *et al.*, 2024).

Faktor utama yang mengakibatkan neuropati diabetik ialah gangguan metabolisme. Meningkatnya aktivitas pada jalur poliol diakibatkan oleh hiperglikemia, yang terjadi karena turunnya sekresi insulin atau resistensi insulin (Schreiber, 2015). Aldosa Reduktase adalah enzim utama dalam jaringan endoneurial yang mengubah NADPH menjadi NADP kemudian mengubah glukosa menjadi sorbitol sehingga terjadi kurangnya glutathion dan NO ini berakibat pada terjadinya peningkatan stress oksidatif, yang mengakibatkan kerusakan sel saraf. Kemudian, sorbitol yang diproduksi akan mengurangi fosfatidil inositol, yang mengakibatkan penurunan DAG dan penurunan Protein Kinase C (PKC)  $\alpha$  isoform yang berakibat terjadi turunnya aktivitas  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase yang akan mengakibatkan penurunan konduksi saraf (Pan, Xu and Guo, 2022)

Pada jaringan arteri epineurial, enzim sorbitol dehydrogenase adalah enzim yang lebih berpengaruh, yang mengubah sorbitol menjadi fruktosa dengan mengubah NAD menjadi NADH yang berakibat terjadi pengubahan Glyceraldehid 3p menjadi phospatidilinositol, sehingga terjadi peningkatan DAG dan isoform Protein Kinase C (PKC) yang berpengaruh pada pengubahan endotel arteri epineurial. Aktivasi PKC disini menyebabkan terjadi meningkatnya aktivitas

vasokonstriktor endothelin, menyebabkan turunnya vasodilator. Selain itu, aktivasi PKC ini meningkatkan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), kemudian terjadi turunnya fibrinolysis sehingga terjadi oklusi vaskuler. Sitokin pro-inflamasi yang dikeluarkan secara berlebihan, menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah. Sehingga semua produk ini akan mengubah endotel pembuluh darah menjadi pembuluh darah yang disfungsi dan mengakibatkan hipoperfusi jaringan saraf (Srikanth and Orrick, 2022).

Selain adanya jalur poliol, glukosa juga memasuki sel dan bergabung terhadap asam amino pada proses glikosilasi non-enzimatik dan terbentuklah *Advance Glycation End Products* (AGE) (Darsana, 2014). AGE diproduksi ketika kadar glukosa meningkat dan terjadi glikasi pada berbagai struktur dan protein yang berfungsi (Feldman *et al.*, 2019). AGE kemudian mengikat RAGE dan melakukan aktivasi NADPH oksidase melalui lepasnya spesies oksigen reaktif (ROS), dilain sisi RAGE mengirimkan sinyal melalui NF- $\kappa$ B dengan mengubah ekspresi gen, terjadinya peningkatan peradangan dan apoptosis (Calcutt, 2020). Aktivasi gen dalam kasus ini merupakan gen kematian yang membuat terjadinya mikroangiopati endoneurial. Adapun teori patogenesis lain sebelumnya dapat mengakibatkan neuropati diabetik atau kematian saraf (Darsana, 2014).

Ketika diabetes bertahan dengan durasi yang Panjang memiliki hubungan antara kronis hiperglikemia dan aktivasi beberapa jalur biokimia yang menyebabkan stres oksidatif dalam neuron diabetes dan mengakibatkan iskemia saraf dan kerusakan saraf (Abdissa *et al.*, 2020).