



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes merupakan istilah umum untuk berbagai kelainan metabolisme dengan tingginya kadar gula darah kronis. Penyebab diabetes diantaranya adanya gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau bahkan keduanya (Petersmann *et al.*, 2019). Diabetes dapat digambarkan sebagai penyakit yang disebabkan oleh kekurangan insulin atau disfungsi insulin (Bakri *et al.*, 2023). Secara umum, ada dua tipe utama diabetes, yakni tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 terjadi pada awal kehidupan dan disebabkan oleh penyakit autoimun dimana sel-sel sistem kekebalan menyerang sel-sel yang memproduksi insulin dalam pankreas. Sebaliknya, diabetes tipe 2 berkembang di kemudian hari karena gangguan sistemik pada homeostasis metabolik (Demir *et al.*, 2021).

2.1.2 Epidemiologi

Data terbaru yang diterbitkan dalam Atlas Federasi Diabetes Internasional edisi ke-9 menyebutkan bahwa saat ini terdapat 463 juta orang dewasa yang menderita diabetes melitus. Jika tidak ada tindakan yang memadai untuk menangani pandemi ini, jumlah penderita diabetes melitus diperkirakan akan mencapai 578 juta pada tahun 2030 dan meningkat menjadi 700 juta pada tahun 2045. Indonesia menempati peringkat ketiga di Asia Tenggara dengan prevalensi sebesar 11,3%, menjadikannya peringkat ketujuh dari sepuluh negara dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak. Kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes melitus di Asia Tenggara diperkirakan cukup besar, karena Indonesia

merupakan satu-satunya negara di Asia Tenggara yang termasuk dalam daftar tersebut. Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia akan meningkat dari 8,4 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Selain itu, prevalensi diabetes melitus di Indonesia diperkirakan akan naik dari 9,1 juta jiwa pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta jiwa pada tahun 2035, menurut *World Diabetes Association*. Diabetes melitus merupakan penyakit yang paling umum di Indonesia, dengan prevalensi tertinggi ketiga sebesar 6,7%. Penyebab kematian tertinggi adalah stroke (21,1%) dan penyakit jantung (12,9%) (Fan, 2017; Husain, Rombot and Porajow, 2022; Resti and Cahyati, 2022).

2.1.3 Patogenesis

Resistensi insulin pada miosit dan hepatosit, serta kegagalan sel β pankreas, merupakan patofisiologi utama pada diabetes melitus tipe 2. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa kerusakan sel β terjadi lebih awal dan lebih parah dari yang diperkirakan (Banday, Sameer and Nissar, 2020). Organ lain yang turut terlibat dalam diabetes melitus tipe 2 meliputi jaringan adiposa (peningkatan lipolisis), saluran cerna (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan reabsorpsi glukosa), serta otak (resistensi insulin) akibat penurunan toleransi glukosa (Soelistijo, 2021).

2.1.4 Klasifikasi

Berikut adalah klasifikasi diabetes melitus menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) (Soelistijo, 2021).

- a. Tipe 1 ditandai dengan kerusakan sel β pankreas, umumnya terkait dengan defisiensi insulin absolut. Tipe 2 dapat bervariasi dari yang didominasi oleh

resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga yang didominasi oleh defek sekresi insulin disertai resistensi insulin

- b. Diabetes Melitus Gestasional adalah diabetes yang didiagnosis pada trimester ke-2 atau ke-3 kehamilan, di mana sebelumnya tidak terdapat riwayat diabetes
- c. Tipe spesifik berkaitan dengan penyebab lain, seperti sindrom diabetes monogenik, gangguan eksokrin pankreas, atau yang disebabkan oleh obat-obatan atau zat kimia.

2.1.5 Manifestasi Klinis

Tingkat keparahan gejala dapat bervariasi tergantung pada durasi dan jenis diabetes. Pada orang dengan kadar gula darah tinggi, terutama anak-anak dengan kadar insulin yang rendah, mungkin mengalami gejala seperti nafsu makan meningkat, minum berlebihan, kesulitan berkemih, berat badan menurun, dan gangguan penglihatan. Beberapa penderita diabetes tipe 2 terutama pada fase awal, dapat tidak mengalami keluhan apa pun (Widiasari, Wijaya and Suputra, 2021; Antar *et al.*, 2023).

2.1.6 Faktor Risiko

Diabetes diduga disebabkan oleh berbagai faktor risiko, antara lain tingginya kadar serum asam urat, terdapat penurunan kualitas dan durasi tidur, perokok, depresi, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, hipertensi, faktor usia, etnis, riwayat keluarga mengidap diabetes, rendahnya aktivitas, dan berat badan lebih. Tidak hanya itu, ketidakseimbangan kalori yang memadai akibat dari pola makan yang tidak baik, dan peningkatan aktivitas dengan pengeluaran energi yang rendah menyebabkan peningkatan akumulasi lemak dan akhirnya mengakibatkan

remodeling jaringan adiposa dan obesitas (Widiasari, Wijaya and Suputra, 2021; Irbah, Zara and Ikhsan, 2022).

2.1.7 Diagnosis

Saat ini terdapat empat tes diagnostik direkomendasikan untuk penderita diabetes melitus tipe 2, yaitu kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), HbA1c, dan pengukuran glukosa darah acak dengan adanya tanda dan gejala klasik diabetes. Seseorang dengan kadar glukosa darah puasa $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl), kadar glukosa darah plasma $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl), HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/dl), atau glukosa darah acak $\geq 11,1$ mmol/L (200) mg/dL dengan adanya tanda dan gejala klasik dianggap menderita diabetes (Widiasari, Wijaya and Suputra, 2021; Jeong and Kang, 2022).

2.1.8 Komplikasi

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Corina pada tahun 2018, komplikasi kronis yang paling umum terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 adalah komplikasi mikrovaskular, yang mencapai 57%. Di antara komplikasi tersebut, neuropati diabetik adalah yang paling sering terjadi, sekitar 45,6%, diikuti oleh nefropati diabetik sebesar 33,7% dan retinopati diabetik sebesar 20,7%. Komplikasi makrovaskular mencapai sekitar 43%, dengan komplikasi yang paling umum meliputi kaki diabetik (29,9%), penyakit arteri koroner (27,8%), dan penyakit serebrovaskular (19,4%) (Paraskevi *et al.*, 2020; Saputri, 2020).

2.2 Neuropati Diabetik

2.2.1 Definisi

Neuropati diabetik adalah salah satu komplikasi yang umum dialami pada pasien diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2. Hingga separuh dari penderita diabetes mengalami neuropati selama perjalanan penyakitnya, yang sering kali disertai nyeri neuropatik pada 30–40% kasus (Jensen *et al.*, 2021). Kerusakan saraf tepi pada diabetes dapat terjadi dalam bentuk polineuropati simetris distal progresif, neuropati otonom, radikulo-pleksopati, dan mononeuropati. Neuropati diabetik yang paling umum adalah polineuropati simetris distal (Rachmantoko *et al.*, 2021).

2.2.2 Epidemiologi

Polineuropati simetris distal merupakan neuropati yang paling umum di seluruh dunia. Dalam studi kohort prospektif terhadap 4.400 orang dewasa Perancis yang menderita diabetes dari tahun 1947 hingga 1973, 50% peserta menderita neuropati perifer pada akhir masa tindak lanjut 25 tahun. Studi cross-sectional yang baru dilakukan di Amerika Serikat dan Eropa melaporkan bahwa prevalensi Polineuropati simetris distal berkisar antara 6% hingga 51%, tergantung pada populasi penelitian. Dalam studi Manajemen Diabetes dan Komplikasi/Epidemiologi Intervensi dan Komplikasi Diabetes, prevalensi Polineuropati simetris distal pada orang dewasa dengan diabetes tipe 1 pada awal adalah 6%, tetapi setelah 13 hingga 14 tahun meningkat menjadi 30%. Dalam studi *SEARCH for Diabetes in Youth*, tingkat neuropati diabetik pada anak-anak dengan diabetes tipe 2 adalah 26%. Dalam studi *ACCORD (Actions to Control Cardiac Risk in Diabetes)*, 42% orang dewasa dengan diabetes tipe 2 memiliki neuropati diabetik pada fase awal. Hal ini sebanding dengan prevalensi 39% yang dilaporkan

dalam *Veteran Affairs Diabetes Trial*. Dalam studi *Bypass Angioplasty Revaskularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)*, 51% orang dewasa dengan diabetes tipe 2 memiliki riwayat neuropati diabetik pada fase awal (Hicks, et al, 2019; Pfannkuche *et al.*, 2020).

2.2.3 Struktur dan Fungsi *Peripheral Nervous System* (PNS)

Korteks sensorik pada sistem saraf tepi terdapat beberapa kategori neuron yang memungkinkan kita memperoleh informasi yang berasal dari indera yang sudah dikenal, seperti pembauan (sistem olfaktori), pendengaran (sistem auditori), dan pengecap (sistem gustatori). Pada saat yang sama, sebagian besar saraf tepi membawa proyeksi dari neuron somatosensori, yang memantau lingkungan tubuh dengan mengumpulkan informasi sentuhan, nosiseptik, termoseptik, dan propioseptik (Meutia *et al.*, 2021). Selain itu, neuron sensorik visceral memantau jaringan dalam tubuh melalui nosiseptor, mekanoreseptor, baroreseptor, dan kemoreseptor. Neuron somatosensori mengirimkan informasi dari kulit, organ dalam, dan otot (termasuk tendon) tentang rasa sakit, suhu, sentuhan, dan lokasi bagian tubuh. Mereka terutama diatur dalam akar dorsal ganglion, yang terletak di sepanjang sumsum tulang belakang (Murtazina and Adameyko, 2023)

2.2.4 Patofisiologi

Neuropati diabetik mencerminkan hubungan antara inflamasi diabetik dengan kerusakan serabut saraf tepi. Hiperglikemia dan kehilangan/resistensi insulin menyebabkan dislipidemia, dan stres oksidatif/nitrosatif pada retikulum endoplasma dan mitokondria. Proses-proses ini dapat berkontribusi terhadap akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), peradangan, dan kerusakan sel (Suharni, Diba Triulandari Kusnadi and Zulkarnaini, 2022). Invasi saraf tepi oleh

makrofag memicu produksi faktor pro-inflamasi, seperti sitokin dan kemokin, yang menyebabkan peradangan dan kerusakan serabut saraf. Gangguan homeostasis zat besi dan penurunan glukosa darah secara cepat meningkatkan proses inflamasi pada saraf tepi dan mempengaruhi derajat hiperglikemia (Baum *et al.*, 2021).

2.2.5 Klasifikasi

Bentuk klinis utama dari neuropati diabetik dapat dibagi dalam tiga kategori luas berdasarkan patofisiologi dan anatomi (Bondar *et al.*, 2021; Yavuz, 2022).

- a. Neuropati diabetik sensorik dibagi dalam 2 kategori yakni neuropati hiperglikemik akut dan neuropati sensorimotor kronis;
- b. Neuropati diabetik fokal atau multifokal termasuk mononeuropati (saraf median, ulnar, radial, dan saraf kranial), radikulopati, pleksopati, amiotrofi;
- c. Neuropati otonom yang mencakup neuropati otonom kardiovaskular yang ditandai dengan penurunan variasi denyut jantung, takikardia selama istirahat, hipotensi postural, dan kematian jantung mendadak (terutama aritmia ganas); neuropati otonom gastrointestinal seperti gastroparesis diabetik, hipomotilitas atau kolon yang hiperaktif, dan enteropati diabetik; neuropati otonom genitourinari yang berarti gangguan ereksi, kandung kemih, dan kelenjar keringat.

2.2.6 Gejala Klinis

Gejala dimulai secara perlahan dan simetris di bagian distal kaki secara dan secara bertahap menyebar ke bagian proksimal yang menunjukkan pola “*glove-and-stockings*”. Ketika serabut saraf sensorik berdiameter besar terlibat, pasien mengeluh sensasi kesemutan, tertusuk jarum (gejala positif), serta mati rasa dan kebas (gejala negatif). Hilangnya serat saraf sensorik kecil (A δ dan C-fiber)

menyebabkan rasa nyeri terbakar atau menusuk dengan berbagai gejala atau tanda disfungsi autonom (Oh, 2020). Keterlibatan serat saraf kecil ini menyebabkan neuropati diabetes yang menyakitkan. Gejala utama Neuropati diabetik melibatkan rasa nyeri, mati rasa, parastesia, dan kelemahan pada anggota bawah. Pasien cenderung tidak menyadari luka pada kaki mereka, yang pada akhirnya dapat menyebabkan terjadinya luka terbuka dan bahkan mengharuskan amputasi (Tay and Kim, 2021).

2.2.7 Diagnosis

Diagnosis neuropati diabetik perifer dapat diperkuat dengan melakukan studi konduksi saraf. Secara khusus, studi konduksi saraf sangat penting untuk mengecualikan kemungkinan penyebab nyeri lainnya. Penilaian biopsi kulit untuk menentukan kepadatan serat saraf intra-epidermal dianggap sebagai metode utama dalam mendiagnosis neuropati diabetik (Chang and Yang, 2023). *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) digunakan secara luas untuk evaluasi neuropati perifer simetris distal pada diabetes. MNSI terdapat dua penilaian terpisah, lima belas item kuesioner yang dikelola sendiri yang dinilai dengan menjumlahkan respons abnormal, dan pemeriksaan ekstremitas bawah seperti inspeksi, penilaian sensasi getaran dan refleks pergelangan kaki yang dinilai dengan memberikan poin untuk temuan abnormal (Nkonge, Nkonge and Nkonge, 2023).

2.3 Body Mass Index (BMI)

2.3.1 Definisi

Body Mass Index (BMI) ialah satu dari berbagai metode pengukuran untuk menentukan berat dan tinggi badan ideal yang sering digunakan untuk menilai risiko gangguan kesehatan dan obesitas. Pada metode ini pengukuran berat badan dalam satuan kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam satuan meter (kg/m²) (Aprisuandani *et al.*, 2021).

2.3.2 Patogenesis Neuropati Berdasarkan BMI

Body Mass Index (BMI) yang akan mempengaruhi kadar lipid dan glukosa seseorang, jika terjadi hiperlipidemia dan hiperglikemia akan terjadi siklus asam trikarboksilat (glukosa) dan β -oksidasi (asam lemak) dimana pada siklus β -oksidasi akan menghasilkan 1 molekul asetil-KoA yang akan masuk ke dalam siklus asam trikarboksilat untuk membentuk NADH dan FADH₂, namun pada kondisi hiperglikemia akan menyebabkan kelebihan substrat dan sistem transportasi menjadi jenuh serta molekul asetil-KoA diubah menjadi asilkarnitin. Akumulasi asilkarnitin bersifat toksik pada sel Schwann dan neuron Dorsal Root Ganglion sehingga bisa menyebabkan neuropati diabetik (Feldman *et al.*, 2019).

2.3.3 Pengukuran BMI

Berdasarkan Arisman (2011) BMI dapat dikalkulasi menggunakan rumus sebagai berikut (Rasyid, 2021) :

$$BMI = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

Hasil penghitungan BMI dihitung berdasarkan klasifikasi menurut Kriteria Asia Pasifik dan WHO sebagai berikut (Lim *et al.*, 2017).

Tabel 2.1 Klasifikasi BMI WHO dan Asia Pasifik

Klasifikasi	WHO	Asia Pasifik
Berat Badan Kurang	< 18.5	< 18.5
Berat Badan Normal	18.5 – 24.9	18.5 – 22.9
Berat Badan Lebih	25 – 29.9	23 – 24.9
Obesitas I	30 – 34.9	25 – 29.9
Obesitas II	35 – 39.9	≥ 30
Obesitas III	≥ 40	

2.4 Aktivitas Fisik

2.4.1 Definisi

Berdasarkan definisi dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020, aktivitas fisik merujuk pada gerakan tubuh yang dilakukan oleh otot rangka secara keseluruhan dan memerlukan energi. Aktivitas ini bisa berupa gerakan yang dilakukan di waktu luang, saat bertransportasi, atau sebagai bagian dari pekerjaan (Kusumo, 2020; Sarah Ayu Larasati *et al.*, 2021).

2.4.2 Klasifikasi

Untuk menentukan tingkat aktivitas fisik, digunakan nilai MET atau *Metabolic Equivalent*. Nilai MET setara dengan energi yang digunakan saat berada dalam posisi duduk diam (1 kcal/kg/jam). WHO mengklasifikasikan tingkat aktivitas fisik berdasarkan durasi aktivitas dan nilai MET. Dalam bentuk MET-menit per minggu, aktivitas fisik dikategorikan sebagai ringan jika kurang dari 600 MET-menit per minggu, sedang jika lebih dari 600 MET-menit per minggu, dan berat jika mencapai 3000 MET-menit per minggu (Sarah Ayu Larasati *et al.*, 2021).

2.4.3 Pengukuran Nilai Aktivitas Fisik

WHO mengembangkan alat standar *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ) untuk menilai aktivitas fisik. GPAQ menggunakan pertanyaan untuk

mengetahui jumlah dan domain aktivitas fisik yang terkait dengan kegiatan pekerjaan, transportasi, dan waktu luang, dalam hitungan menit per hari, serta perilaku sedentari (Rudolf *et al.*, 2020). Peserta diminta melaporkan beberapa tindakan fisiologis dan antropometris. Tindakan yang dilaporkan sendiri termasuk tinggi serta berat badan, tekanan darah, dan status diabetes tipe 2 (Esgin *et al.*, 2021).

2.5 Hubungan Antara BMI dan Aktivitas Fisik dengan Kejadian Diabetik Neuropati pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Berbagai faktor lingkungan (faktor epigenetik) dapat mengaktifkan jalur umum yang meningkatkan resiko diabetes melitus tipe 2. Beberapa faktor penting adalah status sosial ekonomi rendah, biologis, demografis, lingkungan, perilaku dan gaya hidup yang meningkatkan kemungkinan terjadinya diabetes melitus. Penyebab umum lainnya untuk diabetes melitus tipe 2 antara lain rendahnya aktivitas fisik, dan pola makan kurang baik (Bădescu *et al.*, 2016).

BMI yang akan mempengaruhi kadar lipid dan glukosa seseorang, jika terjadi hiperlipidemia dan hiperglikemia akan terjadi siklus asam trikarboksilat (glukosa) dan β -oksidasi (asam lemak) dimana pada siklus β -oksidasi untuk membentuk NADH dan $FADH_2$, namun pada kondisi tersebut akan terjadi akumulasi asilkarnitin bersifat toksik pada sel schwann dan neuron dorsal root ganglion sehingga bisa menyebabkan neuropati diabetik (Feldman *et al.*, 2019).

Sensitivitas insulin dapat meningkat dengan aktivitas fisik, menurut Penelitian yang dilakukan oleh Richter pada tahun 2013 menyebutkan bahwa transkripsi mRNA *Glucose transporters 4* (GLUT-4) meningkat dengan cepat

segera setelah aktivitas dan efek ini dapat bertahan hingga 24 jam akibat kontraksi otot pada aktivitas fisik sesaat (Sukarno, 2021), oleh karena itu rendahnya aktivitas fisik juga berperan dalam penurunan dari sensitivitas insulin.

Proses terjadinya neuropati diabetik dimulai dengan kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan, yang menyebabkan peningkatan aktivitas jalur poliol, sintesis *Advanced Glycation End Products* (AGEs), pembentukan radikal bebas, dan aktivasi protein kinase C (PKC). Aktivasi jalur-jalur tersebut mengakibatkan berkurangnya vasodilatasi, sehingga sirkulasi darah ke saraf menurun, dan bersamaan dengan rendahnya mioinositol dalam sel, hal ini menyebabkan terjadinya neuropati diabetik (Fatimah and Nuryaningsih, 2018).

