

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes tipe 2 adalah kelainan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat berkurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Resistensi insulin merupakan suatu kondisi dimana sel-sel tubuh tidak dapat merespon hormon insulin dengan baik, sehingga gula darah tidak dapat diserap secara optimal untuk dijadikan energi (Felicia, 2021).

2.1.2 Klasifikasi

Diabetes dibagi menjadi empat tipe utama: diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional, dan tipe diabetes spesifik lainnya.

1. Diabetes melitus tipe 1

Penyebab diabetes adalah kerusakan sel beta autoimun yang menyebabkan defisiensi insulin absolut, termasuk diabetes autoimun laten pada orang dewasa (Elsayed *et al.*, 2023)

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe ini dikaitkan dengan hilangnya sekresi insulin non-autoimun progresif dari sel β pankreas, seringkali dalam keadaan resistensi insulin dan sindrom metabolik (Elsayed *et al.*, 2023).

3. Diabetes melitus tipe lain

Jenis diabetes ini disebabkan oleh penyebab lain, seperti sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes infantil dan diabetes remaja), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis) dan penyakit yang disebabkan oleh obat-obatan atau bahan kimia (misalnya saat menggunakan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (Elsayed *et al.*, 2023).

4. Diabetes gestasionalis

Diabetes gestasional merupakan suatu kondisi intoleransi glukosa yang muncul atau terdeteksi pertama kali pada masa kehamilan. Kondisi ini mempengaruhi 9 hingga 25% kehamilan antenatal di seluruh dunia. Diabetes ini ditandai dengan gangguan toleransi glukosa akibat disfungsi sel β pankreas ibu, yang mengakibatkan kurangnya insulin untuk mengatur homeostasis glukosa selama kehamilan. (Alejandro *et al.*, 2020).

2.1.3 Faktor resiko

Faktor risiko diabetes diklasifikasikan menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi, faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, dan faktor lain yang berhubungan dengan risiko diabetes. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi ras dan etnis, riwayat keluarga diabetes, dan usia. Risiko intoleransi glukosa meningkat dengan bertambahnya usia. Pasien sebaiknya menjalani skrining diabetes jika berusia lebih dari 45 tahun, mempunyai riwayat melahirkan dengan berat lahir lebih dari 4 kg gram mempunyai riwayat DM gestasional (GDM), atau mempunyai riwayat berat badan lahir rendah (Soelistijo *et al.*, 2019).

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah kelebihan berat badan ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$), kurang aktivitas fisik, hipertensi ($> 140/90 \text{ mmHg}$), dislipidemia ($HDL < 250 \text{ mg/dL}$), dan pola makan tidak sehat. Pola makan tinggi gula dan rendah serat meningkatkan risiko terjadinya pradiabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2. Adapun beberapa faktor risiko lain yang berhubungan dengan DM adalah sindrom metabolik, orang dengan riwayat penyakit kardiovaskular, seperti PJK, stroke, dan PAD (penyakit arteri perifer) (Soelistijo *et al.*, 2019).

2.1.4 Patofisiologi

Diabetes tipe 2 juga dikenal sebagai diabetes melitus tidak tergantung insulin (NIDDM) atau diabetes pada usia dewasa. DM tipe 2 terjadi sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes. Jenis diabetes ini ditandai oleh dua kelainan utama terkait insulin: resistensi insulin dan disfungsi sel β . Resistensi insulin terjadi akibat terganggunya berbagai jalur seluler, sehingga mengakibatkan menurunnya respons seluler atau sensitivitas terhadap insulin di jaringan perifer, terutama otot, hati, dan jaringan adiposa. Pada tahap awal penyakit, menurunnya sensitivitas insulin menyebabkan hiperaktivitas sel β dan peningkatan sekresi insulin sebagai kompensasi untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah normal.

Kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia) untuk mencegah hiperglikemia. Namun, peningkatan sekresi insulin oleh sel β tidak dapat terus menerus mengkompensasi penurunan sensitivitas insulin. Selain itu, fungsi sel beta mulai menurun, dan disfungsi sel beta pada akhirnya menyebabkan kekurangan insulin. Akibatnya, gula darah normal tidak dapat dipertahankan dan hiperglikemia berkembang. Diabetes tipe 2 berkembang sangat lambat dan tidak menunjukkan gejala, dengan hiperglikemia ringan terjadi selama bertahun-tahun. Sebagian besar

DM 2 didiagnosis hanya ketika gejala klasik hiperglikemia parah, seperti penurunan berat badan, kegagalan untuk berkembang, penglihatan kabur, poliuria, dan polydipsia, terjadi pada tahap lanjut penyakit. Patogenesis diabetes melibatkan banyak faktor yang diketahui dan tidak diketahui. Faktor yang tidak diketahui diakibatkan dengan kecenderungan genetik (poligenik) dan pengaruh lingkungan yang kuat. Diabetes tipe 2 lebih sering dikaitkan dengan penuaan, obesitas, riwayat keluarga diabetes, aktivitas fisik, gaya hidup modern dan diabetes gestasional (Banday, Sameer and Nissar, 2020).

Obesitas mempengaruhi kontrol homeostatis kadar glukosa sistemik, karena dapat mempengaruhi perkembangan resistensi insulin melalui pengaruhnya terhadap sensitivitas insulin jaringan. Meskipun ini merupakan penyebab paling umum dari DM 2, tidak semua pasien DM 2 mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Peningkatan kadar lemak tubuh pada obesitas merupakan faktor resiko penting dalam diabetes. Selain melibatkan jumlah total lemak, juga distribusi lemak itu sendiri, yang menentukan perkembangan resistensi insulin dan akibatnya hiperglikemia. Perkembangan durasi penyakit diabetes dikaitkan dengan pengembangan berbagai komplikasi mikrovaskular (Banday, Sameer and Nissar, 2020).

2.1.5 Penegakan diagnosis

Penegakan diagnosis DM dapat dilakukan dengan tes glukosa enzimatis dengan menggunakan darah vena. Hasil pengobatan dapat dipantau dengan pengukuran glukosa darah kapiler dengan alat pengukur glukosa darah. Penderita DM mungkin akan menunjukkan berbagai gejala. DM harus dipertimbangkan pada pasien dengan gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan

berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Gejala penyerta lainnya seperti lemas, kesemutan, gatal, penglihatan kabur, dan disfungsi ereksi pada pria serta gatal pada vulva wanita (Kemenkes, 2020).

Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (Kemenkes, 2020)

Kriteria	GDA	TTOG	GDP	HbA1c
Prediabetes	-	140-199 mg/dl (7.8 - 11 mmol/L)	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)	5.7–6.4%
Diabetes	≥ 200 mg/dl (7.0 mmol/L)	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (11.1 mmol/L).	≥ 6.5%

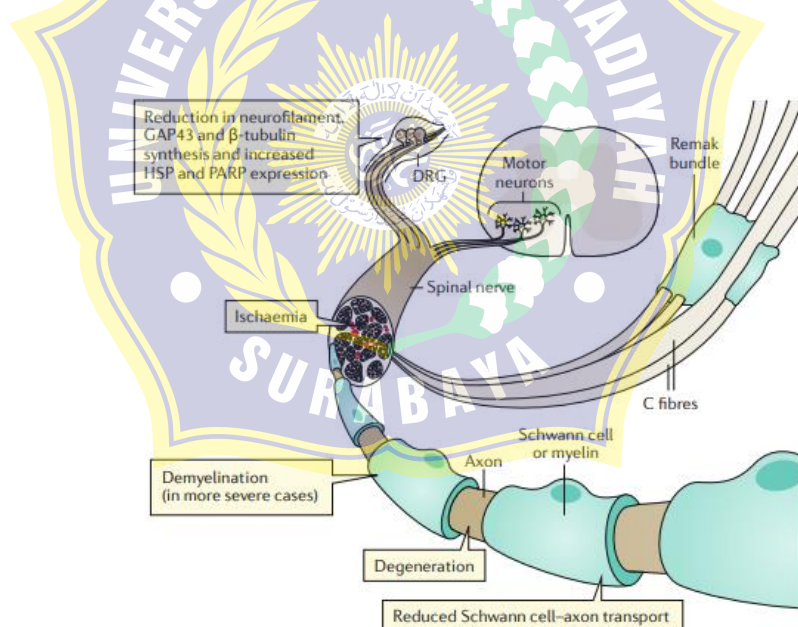
2.2 Neuropati diabetik

2.2.1 Definisi

Neuropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai nyeri yang disebabkan oleh kerusakan sistem somatosensori perifer akibat diabetes dan bermanifestasi sebagai kelainan sensorik di area persarafan saraf yang rusak. Penyebab paling umum dari neuropati perifer adalah diabetes tipe 2 dan prediabetes. Diabetes mellitus menyebabkan berbagai jenis kerusakan saraf dan gejala klinis, antara lain polineuropati simetris distal, neuropati otonom, radikulopati, dan mononeuropati. Bentuk neuropati diabetik yang paling umum adalah polineuropati simetris distal (ND) yang mencakup neuropati serat kecil dan besar. ND biasanya ditandai dengan hilangnya sensasi pada kaki, yang seiring waktu menyebar ke betis dan, dalam kasus yang lebih lanjut, akhirnya mempengaruhi tungkai atas (Jensen *et al.*, 2021).

2.2.2. Struktur dan fungsi SSP

Sistem saraf tepi terdiri dari semua neuron di luar otak dan sumsum tulang belakang yang akan menghubungkan sistem saraf pusat (SSP) ke berbagai bagian tubuh. Neuron sensorik mengirimkan informasi sensorik dari ujung saraf (terletak di seluruh perifer) ke tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Badan sel neuron sensorik ini terletak di ganglion akar dorsal (DRG). Sebaliknya, badan sel neuron motorik terletak di tanduk ventral sumsum tulang belakang, tempat mereka mengirimkan informasi ke perifer. Akson sensorik yang tipis dan tidak bermyelin (serabut C atau serabut kecil) disusun menjadi bundel Remak oleh sel Schwann yang tidak bermyelin dan membentuk sebagian besar neuron di sistem saraf tepi (Feldman *et al.*, 2019).



Gambar 2. 1 Sistem Saraf Tepi (Feldman et al., 2019)

2.2.3 Faktor resiko

Faktor risiko utama neuropati diabetik yaitu durasi diabetes, hiperglikemia, dan usia, diikuti oleh hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan sindroma metabolik.

Faktor risiko tambahan termasuk tinggi badan, merokok, resistensi insulin, hipoinsulinemia, pradiabetes, dan beberapa lainnya. Faktor resiko yang dapat di modifikasi yakni hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, Obesitas, prediabetes, dan sindrom metabolik (Papanas and Ziegler, 2015). Menurut penelitian Rahmawati dkk menemukan bahwa keteraturan berobat, pola makan, dan aktivitas fisik juga menjadi faktor risiko neuropati diabetik (Rahmawati and Hargono, 2018). Faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk perkembangan neuropati diabetik, terutama polineuropati simetris distal, adalah hipertensi. Peneliti menyarankan bahwa untuk mencegah dan menunda timbulnya neuropati diabetes, kontrol glikemik pasien diabetes harus didukung dengan kontrol tekanan darah yang ketat. Studi terbaru menunjukkan bahwa diabetes dan hipertensi berpengaruh satu sama lain pada neuropati diabetes (Yashendra *et al.*, 2023).

2.2.4 Patofisiologi

Pada diabetes melitus terdapat gangguan mikrovaskular, metabolisme glukosa dan metabolisme lipid. Peningkatan metabolisme glukosa pada diabetes mellitus menyebabkan aktivasi berlebihan polyol pathway, heksosamin dan protein kinase C (PKC) pathways dan pembentukan advanced glycation end-product (AGE) dan / atau aktivasi reseptor (RAGE). Pada jalur polyol glukosa diubah menjadi sorbitol dan sorbitol menjadi fruktosa. Fluks yang berlebihan melalui jalur ini menghasilkan stres oksidatif dan disfungsi aktivitas Na^+/K^+ ATPase, yang mengakibatkan gangguan konduksi saraf. Selain itu, fruktosa intermediet glikolitik-6-fosfat didorong ke jalur heksosamin, meningkatkan produksi uridin difosfat N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc). Peningkatan fluks fruktosa-6-fosfat menjadi UDPGlcNAc menyebabkan perubahan ekspresi gen dan fungsi protein, yang pada

akhirnya menyebabkan disfungsi vaskular, peradangan dan stres oksidatif. Hiperglikemia juga menyebabkan kelebihan metabolisme diasilgliserol, yang mengaktifkan jalur protein kinase C (PKC). Pada gilirannya, aktivasi PKC yang berlebihan mengganggu aktivitas $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ dan aliran darah neurovaskular melalui peningkatan vasokonstriksi (Sloan, Selvarajah and Tesfaye, 2021)

Dalam kondisi hiperglikemik, protein, lipid dan asam nukleat dapat mengalami reaksi nonenzimatik ireversibel, membentuk produk akhir glikasi lanjutan (AGEs). Dalam DSPN, AGEs terbentuk di seluruh sistem saraf perifer, termasuk akson saraf, mikrovaskulatur saraf, sel Schwann dan matriks ekstraseluler, menginduksi perubahan struktural dan fungsional permanen. Interaksi AGEs dengan reseptor mereka (RAGE) juga memicu aktivasi jalur sinyal intraseluler, yang menyebabkan peradangan, stres oksidatif dan degradasi NDA nuklir, yang pada akhirnya mengakibatkan disfungsi vaskular dan defisit konduksi saraf (Sloan, Selvarajah and Tesfaye, 2021)

Stres oksidatif atau nitrosatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan dalam produksi oksigen reaktif atau spesies nitrogen dalam mempertahankan antioksidan. Dalam DSPN, produksi spesies oksigen reaktif menguasai pertahanan antioksidan endogen, mengganggu aliran darah saraf, konduksi saraf, dukungan neurotropik dan fungsi mitokondria neuronal. Stres oksidatif/nitrosatif yang disebabkan oleh hiperglikemia menyebabkan kerusakan NDA dan hiperaktivasi PARP. Over-aktivasi PARP mengonsumsi NAD^+ , memperlambat glikolisis dan merusak fungsi ATP, dengan penghambatan GAPDH yang bersamaan. Aktivasi PARP memberi umpan ke depan untuk pembentukan superoksida dan peroksinitrit lebih

lanjut. Overproduksi superoksida melalui rantai transpor elektron menghambat aktivitas enzim GAPDH, yang menghasilkan pengalihan metabolit glikolitik ke jalur molekuler pemanfaatan glukosa yang berlebihan. Hal ini menginduksi kehilangan kepadatan serat saraf intra-epidermis, disfungsi endotel, perlambatan konduksi saraf, berkurangnya aliran darah saraf dan defisit energi saraf (Sloan, Selvarajah and Tesfaye, 2021).

2.2.5 Penegakan diagnosis

Neuropati diabetik dinilai dengan Michigan Neuropathy Instrumen Skrining (MNSI) terdiri dari 2 bagian: kuesioner 15 item dan pemeriksaan ekstremitas bawah yang melibatkan penilaian penampilan kaki, adanya ulserasi, sensasi getaran, taktil sensitivitas dan refleks pergelangan kaki (Araszkiewicz *et al.*, 2021). Bagian A adalah penilaian subjektif yang terdiri dari lima belas pertanyaan yang menjawab ya atau tidak, Pertanyaan 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, dan 15 masing-masing menerima 1 poin untuk jawaban "ya". Pertanyaan 7 dan 13 masing-masing menerima 1 poin untuk jawaban "tidak". Dalam penghitungan skor, pertanyaan ke-4 dan ke-10 tidak termasuk penilaian gangguan sirkulasi dan kelemahan umum. Jika skor MNSI bagian A lebih dari 7 poin, pasien dinyatakan menderita neuropati klinis. Skor MNSI bagian A tertinggi adalah 13 poin (Sutkowska *et al.*, 2023).

Setelah pemeriksaan kuesioner, evaluasi neurologis bagian B. Pasien dengan skor MNSI bagian B $\geq 2,5$ dinyatakan menderita neuropati diabetik. Pemeriksaan fisik mencakup inspeksi kaki untuk mengidentifikasi deformitas, kulit kering, kalus, infeksi, dan ulserasi. Palu refleks digunakan untuk menilai refleks Achilles. Pemeriksaan monofilamen dengan monofilamen 10 gram dan sensasi vibrasi dengan garpu tala 128 Hz (Setiawan, 2022).

2.3 Tekanan Darah

2.3.1 Definisi

Tekanan darah merupakan kekuatan yang mendorong darah untuk beredar ke seluruh tubuh untuk memberikan darah yang mengandung oksigen dan nutrisi ke organ-organ tubuh (Amiruddin, Danes and Lintong, 2015). Tekanan darah dipengaruhi oleh elastansi dinding arteri, volume yang dikeluarkan oleh jantung ke dalam arteri, dan laju darah mengalir keluar dari arteri (Magder, 2018)

2.3.2 Faktor resiko

Dua kelompok utama faktor risiko tekanan darah tinggi terdiri dari faktor yang tidak dapat dikendalikan, seperti umur, jenis kelamin, genetik, ras dan kelompok faktor yang dapat dikendalikan, seperti pola makan, kebiasaan olahraga, konsumsi garam, kopi, alkohol, dan stres. Salah satu faktor risiko saja tidak cukup untuk menyebabkan hipertensi, faktor risiko tersebut harus berfungsi secara bersamaan untuk terjadi hipertensi (Nuraeni, 2019). Usia lebih dari 55 hingga 58 tahun, memiliki 74 persen kemungkinan mengalami tekanan darah tinggi. Ini disebabkan oleh fakta bahwa pembuluh darah menjadi lebih kaku seiring bertambahnya usia, yang menyebabkan tekanan di pembuluh darah yang meningkat. Kondisi ini menyebabkan jantung memompa dengan lebih kuat dan pada akhirnya menyebabkan hipertensi pada usia tua (Sudarmin, Fauziah and Hadiwiardjo, 2022). Seseorang dengan riwayat keluarga hipertensi atau carier mempunyai resiko dua kali lebih besar untuk terkena hipertensi. Hal berikut dikarenakan gen berkontribusi pada perkembangan hipetensi (Nuraeni, 2019).

2.3.3 Klasifikasi Tekanan darah

Pembagian tekanan darah berdasarkan guidelines terbaru yaitu dari ESC/ESH.

Tabel 2. 2 Klasifikasi tekanan darah (Williams et al., 2018)

Klasifikasi TD	SBP mm Hg	DBP mm Hg
Optimal	<120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal- tinggi	130-139	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi derajat 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	< 90

2.3.5 Penegakan diagnosis

Pedoman Eropa 2018 tentang pengelolaan hipertensi merekomendasikan bahwa diagnosis hipertensi seharusnya tidak hanya didasarkan pada Pengukuran darah kantor (OBP) tetapi juga pada pengukuran "di luar kantor", seperti rawat jalan pemantauan tekanan darah (ABPM) atau pemantauan tekanan darah di rumah (HBPM) (Al Ghorani *et al.*, 2022). Pengukuran tekanan darah biasanya dilakukan di klinik atau di kantor. Rekomendasi mengatakan bahwa tekanan darah di kantor harus diukur tiga kali setiap kunjungan, dengan jeda satu menit di antaranya, untuk menghitung rata-rata dari dua pengukuran terakhir. Jika tekanan darah pada pembacaan pertama < 130/85 mm Hg, pengukuran tidak diperlukan lagi. Jika tekanan darah pada 2-3 kali kunjungan klinik $\geq 140/90$ mmHg, ini menunjukkan hipertensi (Przezak, Bielka and Pawlik, 2022).

2.3.4 Hubungan derajat tekanan darah dengan diabetes melitus tipe 2

Fenomena utama yang mengendalikan tekanan darah adalah resistensi pembuluh darah perifer dan volume cairan peredaran darah. Resistensi vaskular perifer dihasilkan dari ketegangan vaskular, yang dipengaruhi oleh sistem rennin-angiotensin-aldosteron (RAAS), vasokonstriktor dan vasodilator lainnya, aktivitas sistem saraf simpatik, dan remodeling vaskular. Overekspresi RAAS pada jaringan sensitif insulin mengakibatkan gangguan respons sinyal metabolik terhadap insulin. Peningkatan kadar angiotensin II menyebabkan penurunan sinyal melalui fosfoinositol-3-kinase / protein kinase C. Remodeling vaskular dan disfungsi endotel mengacu pada arteri resistansi kecil, yang sebagian besar berkontribusi pada penurunan tekanan darah prekapiler, dan dengan demikian sebagian besar bertanggung jawab atas resistensi vaskular. Disfungsi endotelium bermanifestasi dalam peningkatan produksi spesies oksigen reaktif dan mengurangi bioavailabilitas oksida. Hal ini menyebabkan penurunan relaksasi tergantung endotelium untuk agonis endotel seperti asetilkolin. Selain itu, berkurangnya vasodilatasi yang disebabkan oleh disfungsi endotel menghambat insulin dan glukosa dalam mencapai jaringan perifer dan melemahkan penyerapan glukosa yang dirangsang oleh insulin (Przezak, Bielka and Pawlik, 2022).

Peningkatan tekanan darah ditemukan memperbesar tingkat penanda peradangan yang terhubung dengan jalur pensinyalan insulin dan fungsi sel β , memungkinkan berpartisipasi dalam pengembangan diabetes. Peningkatan gula darah menyebabkan peningkatan osmolaritas plasma dan keluarnya air dari sel ke dalam pembuluh darah, sehingga menyebabkan peningkatan volume cairan peredaran darah. Di sisi lain, volume cairan peredaran darah diatur oleh volume cairan tubuh,

yang terutama dipengaruhi oleh keseimbangan natrium dan gaya kontraktil jantung, yang pada gilirannya dipengaruhi oleh fungsi jantung dan aktivitas sistem saraf simpatik dan RAAS. Ketidakseimbangan pada setiap tahap sistem homeostatik ini menyebabkan hipertensi (Przezak, Bielka and Pawlik, 2022)

