

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi

Diabetes mellitus merupakan suatu sindroma yang diakibatkan oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan karena gangguan insulin baik itu dari sekresinya sendiri ataupun sensitivitas jaringan terhadap insulin sendiri (John E. Hall, 2011).

Diabetes Mellites adalah penyakit gangguan metabolik yang menyebabkan peningkatan glukosa darah diakibatkan karena pengurangan sekresi insulin atau gangguan fungsi insulin itu sendiri (Restyana Noor F, 2015).

Diabetes mellitus adalah penyakit kronis/menahun yang ditandai dengan meningkatnya glukosa darah melebihi normal, dan disertai gangguan metabolik lainnya yaitu gangguan glukosa, lemak dan protein yang disebabkan sekresi insulin baik relatif maupun absolut (Sri wayuni *et al*, 2018).

Defisiensi insulin atau penurunan insulin sangat erat kaitannya dengan fungsi pankreas, sehingga penting untuk mempelajari pankreas dan fungsinya. Pankreas terdiri atas dua jenis jaringan utama, yakni :

- a. Asini yang merupakan bagian penyekresi getah pencernaan kedalam duodenum dan
- b. Pulau-pulau langerhans, yang menyekresi insulin dan glukagon dialirkan langsung kedalam darah (John E. Hall, 2011).

Pankreas manusia mempunyai 1-2 juta pulau langerhans, yang masing-masing pulau langerhans berdiameter 0,3 mm dan tersusun mengelilingi kapiler kecil tempat hormon mengelilingi sel tersebut. Pankreas mempunyai tiga jenis sel utama yaitu, sel *alfa beta* dan *delta* yang dibedakan berdasarkan morfologinya (John E. Hall, 2011).

Sel beta pankreas menempati 60% dari sel pulau langerhans, terletak ditengah dan mnyekresi *insulin* dan *amilin* suatu hormon yang sering disekresi bersamaan dengan insulin yang fungsinya masih belum jelas. Sel alfa yang menempati 25% dari sel mensekresi glukagon, dan sel delta yang kira-kira mencakup 10% dari sel memproduksi somatostatin (John E. Hall, 2011).

Hubungan erat antara sel ke sel memungkinkan terjadinya pengaturan secara langsung beberapa jenis hormon yang dipengaruhi oleh hormon lain dari sel disekitarnya. Contohnya : Insulin menghambat sekresi glukagon, Amilin menghambat insulin, dan somatostatin menghambat sekresi hormon insulin dan glukagon (John E. Hall, 2011).

Setiap mempelajari diabetes mellitus, penting bagi kita untuk mengetahui insulin dan berbagai fungsi metaboliknya. Ketika kita mengkonsumsi makanan berenergi dalam diet terutama kelebihan jumlah karbohidrat, insulin akan banyak disekresi dan karbohidrat yang lebih akan disimpan dalam bentuk glikogen terutama dihati dan otot. Semua karbohidrat yang tidak bisa dipengaruhi oleh insulin dan sudah tidak bisa lagi disimpan dalam bentuk glikogen maka akan menjadi lemak dan disimpan di jaringan adiposa. Apabila ada kelebihan protein, insulin memicu langsung pengambilan asam amino oleh sel, mengubah asam amino menjadi protein dan menghambat pemecahan protein yang sudah terdapat didalam sel (John E. Hall, 2011).

2.2.3 Patognesis dan patofisiologi

a. 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 reaktive 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 (Vinay Kumar *et al* 2013).

Sel T yang reaktive 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 (Vinay Kumar *et al*, 2013).

b. Diabetes mellitus tipe 2

Berbeda dengan diabetes tipe 1, penyakit ini tidak terkait dengan kelainan genetik ataupun bukti adanya autoimun yang mendasari. Kebanyakan penyebab diabetes tipe 2 adalah pengaruh pola hidup seperti makanan, obesitas ataupun pengaruh usia dimana keadaan ini dapat menyebabkan defek yaitu penurunan kemampuan respon jaringan perifer terhadap insulin (resistensi insulin) dan atau disfungsi sel beta yang bermanifestasi sebagai sekresi insulin inadkuat pada keadaan resistensi insulin dan hiperglikemia (Vinay Kumar *et al*, 2013).

2.2.4 Klasifikasi

Berdasarkan klasifikasi dari *American Diabetes Association* (ADA) 2014 Diabetes Mellitus di kategorikan menjadi :

Tabel 2. 1Klasifikasi DM (Siti Setiati *et al*, 2015)

I.	Diabetes Tipe 1 (Destruksi sel β , biasanya mengarah kepada Insufisiensi insulin)
a.	Immune Mediated
b.	Idiopatik
II.	Diabetes Tipe 2 (dapat dimulai dari resistensi insulin dan dapat menjadi defek sekretorik)
III.	Tipe spesifik lainnya
a.	Defek Genetik
b.	Defek genetik pada fungsi insulin
c.	Penyakit pada kelenjar eksokrin pankreas
d.	Endokrinopati
e.	Pengaruh Obat-obatan atau bahan kimia
f.	Infeksi
g.	<i>Uncommon forms</i> pada <i>immune-mediated diabetes</i>
h.	Berbagai genetik sindrom terkadang berhubungan dengan kejadian diabetes

IV. Diabetes Mellitus Gestasional (Diabetes dalam masa kehamilan)

2.2.5 Manifestasi Klinis

Gejala Klinis Diabetes Mellitus dibagi menjadi gejala klinis khas dan gejala klinis tidak khas. Gejala klinis khas yaitu Polidipsia, Poliuria, Polifagia dan penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya. Dan gejala klinis yang tidak khas seperti rasa lemas, kesemutan, gatal, luka susah sembuh, kelemahan ereksi pada pria, dan pruritis vulva pada wanita (Siti Setiati *et al*, 2015).

2.2.6 Faktor Risiko

Menurut American Diabetes Association Diabetes mellitus mempunyai beberapa faktor yaitu faktor yang dapat diubah dan faktor yang tidak dapat diubah (Sri wayuni *et al*, 2018).

Faktor yang tidak dapat diubah diantaranya :

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

Faktor yang dapat diubah diantaranya :

- a. Obesitas
- b. Hipertensi
- c. Dislipidemia
- d. Alkohol dan Rokok

2.2.7 Diagnosis

Selama beberapa dekade, kriteria diagnosis Diabetes Mellitus berdasarkan kadar glukosa baik glukosa darah puasa ataupun glukosa darah sesaat. Kriteria diagnosisnya jika didapatkan glukosa darah 2 jam postprandial 200 mg/dL dan gula darah puasa batas atas yang awalnya 140 mg/dL menjadi 126 mg/dL (ADA, 2014).

A1c juga banyak digunakan sebagai pengukur kadar glikemia kronis mencerminkan kadar rata-rata glukosa darah selama 2-3 bulan dan berkorelasi baik dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Tes

A1c ini juga merupakan standar bomarker untuk manajemen glikemik (ADA, 2014).

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam pemeriksaan harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk pemeriksaan dianjurkan menggunakan darah vena ataupun kapiler dengan memperhatikan kriteria diagnostik menurut WHO. Dan untuk pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan pemeriksaan darah kapiler (Setiati Siti *et al*, 2015).

PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM sendiri terbagi menjadi Poliuria, Polidipsia, Poliphagia dan berat badan yang mnurun tanpa sebab yang jelas. Sedangkan gejala yang tidak khas pada DM meliputi kesemutan, luka yang susah sembuh, gatal, lemas disfungsi ereksi dan pruritus vulva. Diagnosa sudah bisa ditegakkan apabila didapatkan satu saja gejala khas DM dan disertai hasil pemeriksaan glukosa darah yang abnormal, namun apabila tidak terdapat satupun gejala khusus maka dibutuhkan dua kali pemeriksaan yang abnormal Setiati Siti *et al*, 2015). Diagnosis DM dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini :

Tabel 2. 2 Diagnosis DM (Siti Setiati *et al*, 2015)

1. Gejala klasik DM+ glukosa plasma sewaktu >200mg/dL (11,1 mmol/L).
Glukosa plasma sewaktu merupakan pemriksaan glukosa darah yang dilakukan secara acak tanpa memperhatikan waktu pengambilan darah ataupun waktu makan terakhir (Setiati Siti *et al*, 2015).
2. Atau
Glukosa Darah Puasa (GDP) >126 mg/dL + Gejala Klasik DM.
Puasa disini diartikan pasien tidak mendapatkan kalori tambahan kecuali mengkonsumsi air putih selama minimal 8 jam (Siti Setiati *et al*, 2015).
3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO >200 mg/dL
TTGO disini dilakukan menurut standar WHO, yaitu menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan kedalam air (Siti Setiati *et al*, 2015).
4. Kadar A1c \geq 6,5 % dengan syarat tes harus dilakukan dengan cara NGSP bersertifikat dan distandarisasi oleh *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) (ADA,2014).

2.2.8 Komplikasi

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, Diabetes mellitus akan menyebabkan terjadinya beberapa komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Adanya komplikasi ini dapat disebabkan karena perubahan sel/disfungsi sel bahkan kematian sel terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun sel mesangial ginjal, semuanya menyebabkan perubahan dan gangguan pada kesintasan sel, yang pada gilirannya akan menyebabkan komplikasi vaskular diabetes mellitus (Siti Setiati *et al*, 2015).

Pembuluh darah diberbagai jaringan diseluruh tubuh mulai mengalami gangguan fungsi dan perubahan struktur yang berakibat ketidakcukupan suplai darah ke jaringan sehingga menyebabkan hipoksia lokal (John E. Hall, 2011).

Penumpukan glukosa dan zat-zat nutrisi yang seharusnya diserap seperti lemak dan protein didalam darah pada gilirannya akan mengakibatkan plak aterosklerosis pada daerah subintimal pembuluh darah yang kemudian berlanjut pada terbentuknya penyumbatan pembuluh darah dan kemudian berbagai penyakit embolik seperti stroke ataupun penyakit jantung koroner. (Siti Setiati *et al*, 2015)

Gangguan hormonal pada diabetes mellitus secara terus menerus dan gangguan metabolik yang tidak terkontrol ini dapat menyebabkan kelainan vaskular yang dapat menyebabkan beberapa komplikasi terutama pada mata yaitu retinopati, pada ginjal nefropati, pada jaringan saraf neuropati, Penyakit Jantung Koroner yang disebabkan oleh plak, penyakit pembuluh darah perifer yang pada gilirannya akan menyebabkan gangren kaki diabetik dan komplikasi di beberapa bagian tubuh pun dapat terjadi. (Siti Setiati *et al*, 2015)

2.2 Neuropati Diabetik

2.3.1 Definisi

Neuropati diabetik adalah penyakit yang sangat kompleks dan lebih dari 8% dari populasi umum memiliki neuropati perifer, jumlah ini berubah

menjadi 15% pada usia 40 tahun atau lebih. Penyebab paling umum neuropati di amerika dan eropa adalah prediabetes dan diabetes type 2. Pre diabetes dan Diabetes didunia setidaknya mempengaruhi 316 dan 387 juta orang diseluruh dunia, dan setidaknya 200 juta dari mereka disertai dengan komplikasi neuropati diabetik. (Eva L. Feldman *et al*, 2017)

Dalam konferensi perifer pada bulan februari 1988 di san antonio, disebutkan bahwa ND adalah istilah deskriptif yang menunjukkan adanya gangguan, baik klinis maupun subklinis, yang terjadi pada diabetes mellitus tanpa penyebab neuropati perifer yang lain. Gangguan neuropati ini termasuk manifestasi somatik dan atau otonom dari sistem saraf perifer. (Siti Setiati *et al*, 2015)

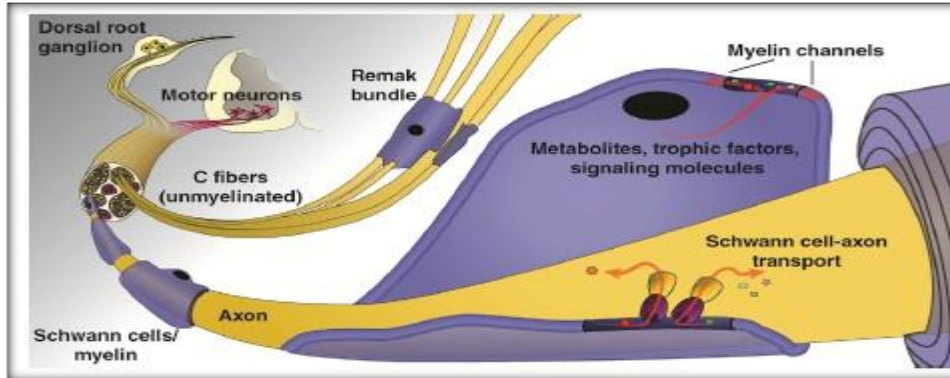
Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi paling sering pada diabetes mellitus. Pasien DM dengan komplikasi ND bereriko mengalami infeksi yang berulang sehingga dapat ulkus yang tidak sembuh-sembuh dan meningkatkan peluang terjadinya gangren. Kondisi inilah yang meningkatkan angka kesakitan dan kematian pasien DM yang berakibat pada meningkatnya biaya pengobatan pasien dengan DM. (Siti Setiati *et al*, 2015)

Diabetes dapat menyebabkan beberapa jenis kerusakan Sistem saraf perifer atau *Peripheral Nerphous System* (PNS). Jenis kerusakan yang paling umum terjadi adalah kerusakan bilateral dan simetris pada saraf kaki, dengan gradien keparahan dimulai dari distal ke proksimal yang sering dikenal dengan *stocking-neuropathy*, karena pola cedera saraf ini sedemikian umum maka neuropati ini secara sinonim disebut Neuropati Diabetik. Sejauh ini belum diketahui dengan jelas mengapa sensoris akson yang lebih sering terkena duluan daripada motorik akson. (Eva L. Feldman *et al*, 2017)

2.3.2 Struktur dan Fungsi PNS

PNS terdiri dari 12 saraf kranial dan 31 pasang saraf tulang belakang, mirip dengan SSP, PNS terdiri dari neuron dan glia pendukung, khususnya sel schwann pada PNS. Akson eferen dari neuron motorik membawa informasi dari SSP ke otot dan kelenjar, sedangkan akson aferen dari

neuron sensorik membawa informasi dari neuron sensorik pembawa informasi dari sensorik perifer reseptor ke SSP. (Eva L. Feldman *et al*, 2017)



Gambar 2. 1Peripheral Nervous System (Eva L. Feldman *et al*, 2017)

Panjang akson yang sangat panjang menjadi tantangan tersendiri untuk PNS. Neuron sensorik yaitu neuron *Dorsal Root Ganglion* (DRG) atau Ganglion Dorsal Raphe terletak di luar barrier nervus sama seperti reseptor sensorik saraf tepi, sedangkan motor neuron terletak di ventral horn spinal cord dan dibawah perlindungan dari nerve barrier. Perbedaan letak anatomi ini dapat menjadi alasan mengapa neuron sensoris lebih rentan pada diabetes, meskipun motor neuron terlindungi dorsal ganglion dapat mempengaruhi metabolisme sistemik dan dapat menyebabkan hipoksia, sehingga dapat membuat motor neuron jauh lebih rentan cedera. (Eva L. Feldman *et al*, 2017)

Pada PNS ada akson yang terdiri dari serat yang tipis (<1mm) dan tanpa selubung myelin yang dikenal dengan serat C atau serat kecil. Akson C ini membawa informasi untuk sistem saraf otonom serta impuls aferen dalam menanggapi suhu dan rangsangan berbahaya seperti bahan kimia yang berpotensi membahayakan, suhu ekstrem, dan stressor mekanik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Kemungkinan serat C inilah yang menyebabkan seseorang dengan neuropati sensorik tidak bisa merasakan adanya sakit, dan pada gilirannya akan menyebabkan gangren hingga amputasi. (Eva L. Feldman *et al*, 2017)

PNS juga mengandung serat *myelinated aferen* yang membawa informasi dari reseptor perifer sebagai respon dari rangsangan posisi dan sentuh. Pre-diabetes dan diabetes mengubah anatomi struktur serat-serat bermyelin maupun yang tidak bermyelin diatas. Beberapa studi mengungkapkan bahwa perubahan awal dari DN terjadi pada serat C *unmyelinated*, dengan degenerasi awal serat C mengaibatkan rasa sakit, allodynia dan hiperestesia. (Eva L. Feldman *et al*, 2017)

2.3.4 Klasifikasi dan gejala klinis

Watkins dan Edmons membagi polineuropati diabetik menjadi tiga berdasarkan pada riwayat alami berbagai sindrom yaitu :

1. Progressive Neuropati
 - a. Neuropati diabetik perifer

Neuropati perifer ini merupakan jenis neuropati yang paling umum terjadi. Pola gejala penyakit ini adalah ‘hilangnya sensorik’, dengan gejala sensorik mulai dari jari kaki dan menyebar sampai ke tungkai atas. Kerusakan saraf ini dapat menyebar keseluruh tubuh termasuk daerah wajah. Neuropati otonom subklinis biasanya terdeteksi pada pemeriksaan fungsi saraf, tetapi gejala klinis biasanya jarang terjadi. Pada gilirannya manifestasi motorik akan tampak seiring memburuknya keadaan. (Solomon tesfaye,2013)

Gejala klinis pada umumnya hilangnya sensoris, dari yang mungkin tidak disadari oleh pasien atau hanya digambarkan sebagai ‘mati rasa’ atau ‘perasaan mati,. Namun beberapa keadaan mempunyai gejala sensorik yang tidak menyenangkan seperti, kesemutan (*paraesthesiae*), rasa sakit terbakar, rasa tertusuk seperti pisau, sakit kontak karena pakaian atau seprai (*allodynia*), *hyperglesia*, nyeri saat berjalan sering digambarkan sebagai ‘seperti berjalan diatas pasir’, sensasi panas atau dingin dikaki, sakit terus-menerus dikaki, atau sensasi seperti kram dikaki. Gejala dapat meluas keseluruh kaki atau nyeri neuropati yang parah sehingga sulit disembuhkan dengan terapi obat. (Solomon tesfaye,2013)

2. Reversible neuropati
 - a. Neuropati nyeri akut

Neuropati ini jarang terjadi, ditandai dengan nyeri akut pada tungkai bawah yang simetris. Rasa sakit selalu ada biasanya menyusahkan, dan kadang-kadang bisa melumpuhkan. (Solomon tesfaye,2013)

b. Diabetik amyotrophy (Proksimal motorik neuropathy)

Neuropati ini juga disebut ‘Neuropati femoralis’ disebut sebagai neuropati femoralis karena rasa sakit yang hebat terasa dipaha, kadang rasa terbakar yang menyebar disepanjang lutut. Nyeri biasanya terus menerus dan sering menyebabkan insomnia dan depresi. (Solomon tesfaye,2013)

c. Kranial mononeuropati

Mononeuropati kranial tersering adalah kelumpuhan ketiga saraf kranial, pasien biasanya datang dengan keluhan nyeri orbital atau kadang-kadang frontal sakit kepala, ptosis dan opthalmoplegi. Pemulihan biasanya terjadi lebih dari 3 bulan. (Solomon tesfaye,2013)

d. Truncal Radikulopati

Truncal Radiculopati dikenal baik pada diabetes, ditandai dengan adanya nyeri akut pada dermatomal atas rongga dada atau perut. Nyeri biasanya asimetris, dan bisa menyebabkan bulging pada otot lokal. (Solomon tesfaye,2013)

3. Pressure Palsies

a. Carpal Tunnel Syndrome

Carpal Tunnel Syndrom (CTS) biasanya menghasilkan rasa sakit dan parestesia di tangan, kadang-kadang menjalar ke lengan, dan khususnya terjadi di malam hari. Pada kasus yang parah, dapat terjadi penurunan sensasi pada saraf median dan atrofi otot-otot tenar. (Solomon tesfaye,2013)

b. Ulnar dan kelainan saraf lainnya

Saraf ulnaris juga rentan terhadap kerusakan. Pasien mungkin mengalami penurunan sensoris tangan dan kelumpuhan saraf radial. (Solomon tesfaye,2013)

2.3.5 Patogenesis dan patofisiologi

Diabetik neuropati bisa merupakan hasil dari berbagai perubahan biokimia yang berbeda, dengan hiperglikemia kronis menjadi kontributor

utama. Kombinasi cedera aksonal karena hiperglikemia, resistensi insulin, adipositas toksik, cedera endotel dan disfungsi mikrovaskular dapat menyebabkan iskemia saraf dan berkontribusi pada perkembangan neuropati. Selain itu, perubahan faktor vaskuler, neurostruktural mekanisme, dan interaksi metabolisme, semuanya berkontribusi pada pengembangan neuropati. Interaksi metabolik dapat mencakup Perubahan natrium, distribusi dan ekspresi saluran kalsium, ekspresi neuropeptida yang bervariasi, sensitisasi perifer, perubahan aliran darah, atrofi aksonal, kerusakan serat kecil, fluks glikemik, peningkatan aliran darah epineural saraf perifer, mikrosirkulasi kulit kaki yang berubah, peningkatan vaskularisasi thalamic, dan disfungsi autonom semuanya merupakan faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya neuropati diabetik ataupun perkembangan dari neuropati diabetik. (Denise Soltow Hersey, 2016)

Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli mengenai patofisiologi neuropati diabetik, dan beberapa teori yang dapat diterima saat ini adalah :

a. Teori vaskular

Teori ini menjelaskan pada neuropati diabetik terjadi penurunan aliran darah ke endoneurium saraf karena adanya resistensi pembuluh darah akibat hiperglikemia, sehingga menyebabkan iskemia serabut saraf yang mengganggu transpor aksonal, aktivitas Na^+/K^+ ATPase yang akhirnya menimbulkan degenerasi akson. (I Nyoman Darsana, 2014)

b. Teori metabolik

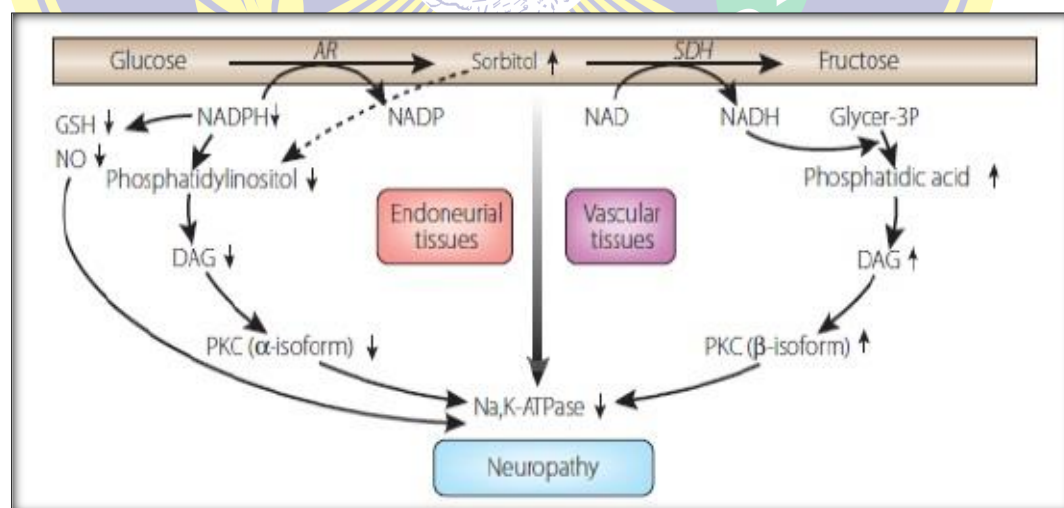
Teori ini menerangkan adanya gangguan metabolik pada satu atau lebih komponen suler saraf yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi dan struktural saraf. Berikut ini beberapa teori yang bisa diterima saat ini, diantaranya adalah :

1. Teori jalur Poliol

Pada keadaan normoglikemia glukosa yang masuk kedalam tubuh di proses dan sebagian besar di fosforilasi ke glukosa 6-fosfat oleh enzim heksokinase, hanya sebagian kecil glukosa masuk ke dalam jalur poliol. Pada keadaan hiperglikemia, glukosa banyak masuk kedalam jalur poliol karena enzim heksokinase jenuh. Pada jalur poliol terdapat perbedaan

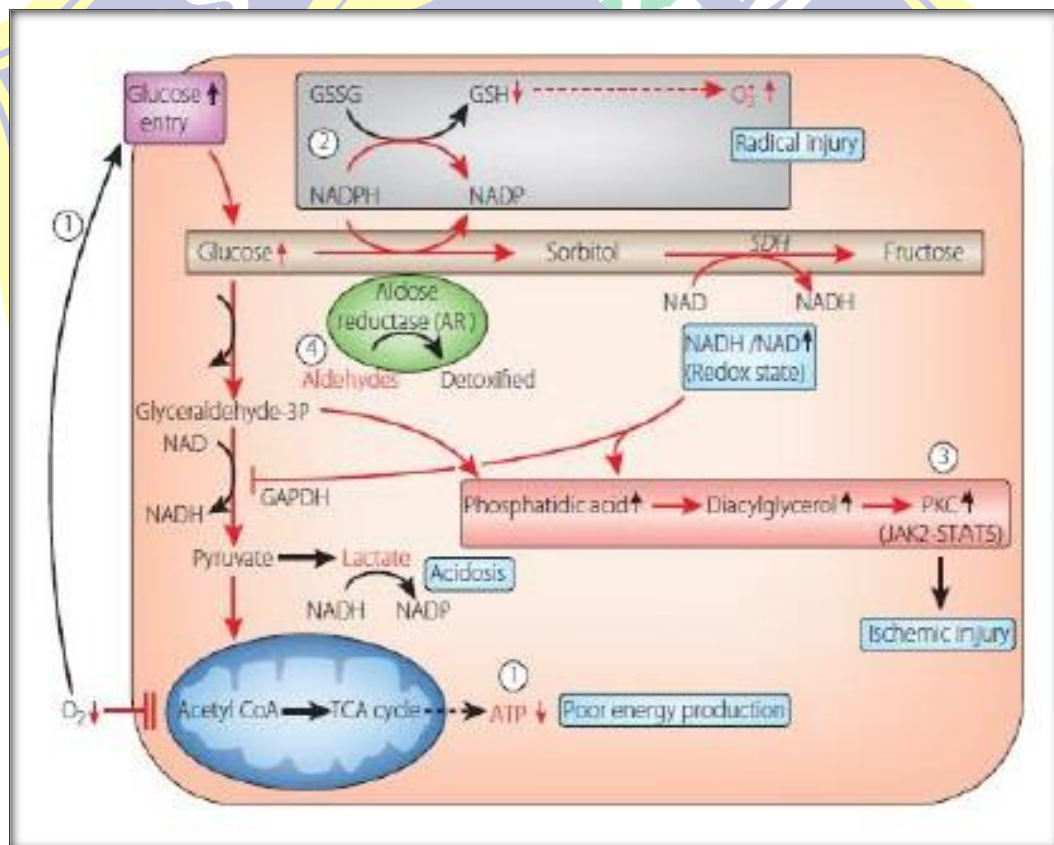
ekspresi enzim di epineurial arteri dan jaringan endoneurial. Enzim aldosa reduktase banyak diekspresikan baik epineurial maupun endoneurial sedangkan SDH (*sorbitol dehydrogenase*) sedikit di endoneurial tetapi banyak di epineurial. Aldosa reduktase mengubah glukosa menjadi sorbitol dimana perubahan ini akan menyebabkan penurunan *glutathion* dan NO akibat penggunaan NADPH. (I Nyoman Darsana, 2014)

Sorbitol yang meningkat dalam sel akan menyebabkan peningkatan osmolit dalam sel, sebagai kompensasinya mioinositol menjadi berkurang yang menyebabkan fosfatidilinositol menurun, sehingga menekan produksi DAG (*Diacylgliserol*) dan akhirnya menurunkan PKC (bentuk α). Pada gilirannya akan menurunkan Na^+/K^+ ATPase. Menurunnya glutathion dan NO juga berperan terhadap kerusakan sel saraf karena meningkatkan kepekaan sel terhadap proses oksidatif. Pada jalur lainnya yaitu jalur polioliol yang diatur oleh enzim SDH diaktifkan di dinding vaskular pada keadaan hiperglikemia, yang mengakibatkan perubahan reaksi redok dari NAD/NADH, yang pada akhirnya meningkatkan produksi asam fosfatidil. Peningkatan asam fosfatidil ini juga akan meningkatkan DAG sehingga terjadi peningkatan aktivitas PKC (bentuk β). (I Nyoman Darsana, 2014)



Gambar 2. 2 jalur polioliol (I Nyoman Darsana, 2014)

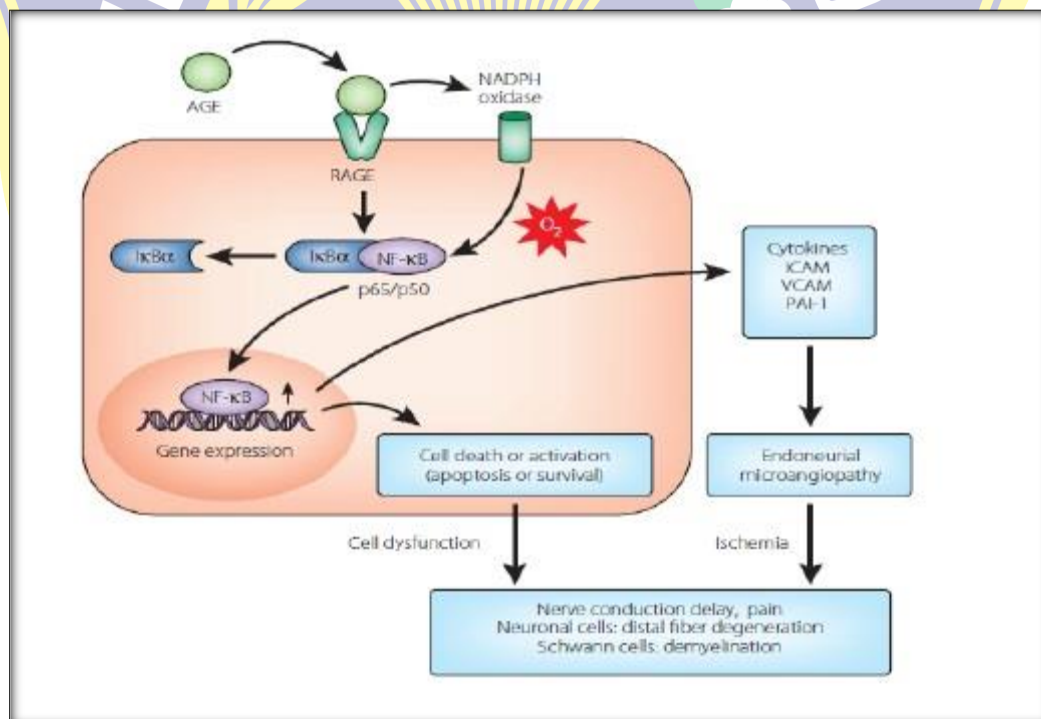
Pada gambar 2.2 akan dijelaskan peranan aldosa reduktase pada saat jaringan mengalami iskemik/reperfusi. Saat sel mengalami iskemia, pengambilan glukosa kedalam sel diperkuat sebagai kompensasi penurunan energi (1), karena terjadi cedera mitokondria akibat dari kekurangan glukosa dan oksigen untuk membentuk ATP. Glukosa yang lebih akan masuk kedalam jalur sorbitol dan asam fosfatidil. Aktivasi aldosa reduktasi ini juga akan mengurangi *glutathion* dan deviasi redok sebagai akibat dari hiperglikemia (2). Akibatnya terjadi radikal bebas dan penurunan PKC yang akan memperburuk iskemik (3). Saat reperfusi terjadi aldehyd, radikal bebas dan juga substrat aldosa reduktase yang dari awal dibentuk akan menumpuk dan akan semakin memperburuk kerusakan (4). (I Nyoman Darsana, 2014)



Gambar 2. 3 peranan aldosa reduktase pada cedera iskemik (I Nyoman Darsana, 2014)

2. Teori *Advance Glycation End Products* (AGEs)

Melalui glikosilasi non enzimatis protein seluler, glukosa yang meningkat di intraseluler akan meningkatkan pembentukan AGE. Glikosilasi ini merupakan hasil dari interaksi glukosa dengan asam aminoprotein secara non enzimatis. Pada awalnya glikosilasi ini reversibel tetapi pada gilirannya akan menjadi irreversibel. Pada jaringan saraf, sel Schwann, serabut saraf dan sel endotel dari vasa nervosum semuanya mengekspresikan RAGE. Produksi AGE tadi akan berikatan dengan RAGE yang diekspresikan oleh beberapa sel-sel saraf, sehingga terbentuk reaksi stress oksidatif melalui aktivasi NADPH oksidase. Pada akhirnya terjadi mikroangiopati dan disfungsi saraf yang menyebabkan nyeri atau perlambatan konduksi saraf. (I Nyoman Darsana, 2014)



Gambar 2. 4 Reaksi AGE dan RAGE dalam patogenesis neuropati diabetik (I Nyoman Darsana, 2014)

3. Jalur Protein Kinase C

Protein Kinase C (PKC) sangat penting dalam fungsi saraf dan memegang peranan penting dalam patogenesis neuropati. PKC ini sebagai enzim mayor dalam jalur kolateral glikosilasi yang sangat berbeda pada jaringan saraf dan sistem vaskular endoneurial. (gambar 2.2). Aktivasi jalur PKC pada neuropati diabetik diperkirakan lebih mempengaruhi pembuluh darah dan gangguan mikrovaskular dibandingkan pengaruh langsung pada sel. PKC dengan beberapa struktur khasnya memperantarai reaksi redok, prooksidan bereaksi dengan stimulasi aktivasi PKC, dimana aktivasi PKC pada sel neuron ini terutama disebabkan karena jalur lipolisis dan pembentukan DAG. Sekali teraktivasi, PKC ini akan mengaktifkan *Mithogen Activated Protein Kinase* (MAPK) yang mempengaruhi transkripsi fosforilasi dan keseimbangan ekspresi gen. (I Nyoman Darsana, 2014) Aktivasi PKC ini dapat berefek terhadap :

- 1) Produksi molekul proangiogenik *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang menyebabkan enovaskularisasi dan karakteristik komplikasi diabetes. (I Nyoman Darsana, 2014)
- 2) Peningkatan aktivitas vasokonstriktor endotelin-1 dan menurunkan aktivitas *vasodilator endothelial nitric oksida synthase (eNOS)*. (I Nyoman Darsana, 2014)
- 3) Produksi Tumor Growth Factor (TGF- β) yang merupakan agen fibrinogenik sehingga memicu deposisi matriks ekstraselular dan material membran basal. (I Nyoman Darsana, 2014)
- 4) Produksi *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* yang merupakan agen prokoagulan yang memicu penurunan fibrinolisis sehingga dapat mengakibatkan oklusi vaskuler. (I Nyoman Darsana, 2014)
- 5) Mempengaruhi sel endotel untuk memproduksi sitokine pro-inflamasi. (I Nyoman Darsana, 2014)

2.3.6 Diagnosis

Diagnosis neuropati diabetik dalam praktek sehari-hari sangat bergantung kepada ketelitian anamnesis dan pemeriksaan fisik. Hanya

meskipun tidak ada keluhan neuropati saja tidak cukup untuk mengeluarkan kemungkinan adanya neuropati. (Siti Setiati *et al*, 2015)

Pada evaluasi tahunan, perlu dilakukan pengkajian terhadap :

1. Refleksi motorik
2. Fungsi serabut saraf dengan disertai tes kuantifikasi sensasi kulit seperti tes ras getar (biotesiometer) dan rasa tekan.
3. Fungsi serabut saraf kecil dengan tes sensasi suhu
4. Untuk mengetahui dengan lebih awal adanya gangguan hantar saraf dapat dikerjakan elektromiografi.

Bentuk lain Neuropati Diabetik yang juga sering ditemukan adalah neuropati otonom (parasimpatis dan simpatis) atau *diabetic autonomic neuropathy* (DAN). Diagnosis neuropati otonom dapat dilakukan dengan :

1. Uji komponen parasimpatis DAN dilakukan dengan :
 - a. Tes respon denyut jantung terhadap manuver valsava
 - b. Variasi denyut jantung (interval RR) selama napas dalam (denyut jantung maksimum-minimum)
2. Uji komponen simpatis DAN dilakukan dengan :
 - a. Respons tekanan darah terhadap berdiri (penurunan sistolik)
 - b. Respon tekanan darah terhadap genggaman (peningkatan diastolik) (Siti Setiati *et al*, 2015)

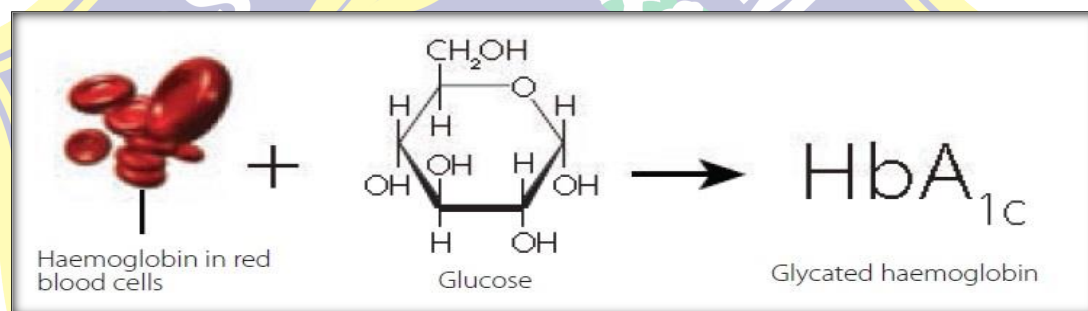
2.3 HbA1c

2.1.1 Definisi

Hemoglobin terdiri dari komponen utama dan komponen minor. Komponen utama hemoglobin yaitu hemoglobin A yang merupakan 90% dari komponen hemoglobin, komponen minor terdiri dari komponen A2 dan F. Komponen minor lainnya merupakan modifikasi post-translasional dari Hemoglobin A yang dibedakan dengan cara kromatografi, ditemukan pertama kali oleh Allen, Schroeder dan Balog yang dibagi menjadi hemoglobin A1a, A1b dan A1c. Hemoglobin A1c merupakan ikatan hemoglobin dengan monosakarida yaitu glukosa sedangkan fraksi lain merupakan ikatan hemoglobin dengan heksosa lain. HbA1c juga merupakan

komponen minor utama pada Hemoglobin A sel darah manusia. Pada penelitian Rahbar disebutkan bahwa “Komponen Hemoglobin A1c (HbA1c) ini didapatkan dua sampai tiga kali lebih banyak pada pasien diabetes”. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

HbA1c atau dalam istilah lain disebut *glycated Hemoglobin* merupakan zat yang berasal dari glukosa yang berikatan dengan hemoglobin A tepatnya pada *N-terminal valine* pada rantai beta hemoglobin melalui reaksi non-enzimatic.(summit diagnostic, 2013) Dikatakan reaksi non-enzimatic karena reaksinya tidak menggunakan enzim, tetapi melalui proses kimia akibat paparan glukosa yang beredar di dalam sirkulasi terhadap sel darah merah. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014). HbA1c tersimpan dalam eritrosit dan akan terurai bersamaan dengan masa akhir eritrosit itu sendiri. (summit diagnostic, 2013)



Gambar 2. 5 Pembentukan HbA1c (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

Penggunaan HbA1c untuk memantau kontrol glukosa pasien pertama kali dimasukkan kedalam praktek klinik pada tahun 1990 oleh *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dan *the United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) digunakan sebagai cara untuk mengukur derajat kontrol diabetes. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

Kadar HbA1c menentukan status kontrol glukosa pasien, dimana jika kontrolnya baik terbukti dapat menurunkan komplikasi mikrovaskular ataupun makrovaskular. Kadar HbA1c <7.0% menunjukkan kontrol glukosa yang baik, kasar HbA1c 7.0%-7.9% menunjukkan kontrol sedang, dan kadar HbA1c >8 menunjukkan kontrol buruk. Pemeriksaan HbA1c ini tergantung

pada lamanya masa hidup eritrosit itu sendiri yang biasanya mempunyai waktu hidup selama 120 hari sehingga pemeriksaannya dapat dilakukan dalam rentang waktu 3-4 bulan. (summit diagnostic, 2013)

2.1.2 Manfaat

Adapun manfaat dari pemeriksaan HbA1c ini adalah :

- a. Membantu memantau kadar glukosa seseorang selama 2-4 bulan terakhir sehingga mengetahui status kontrol metabolik pasien. (summit diagnostic, 2013)
- b. Menjadi sasaran keberhasilan pengobatan dan menjadi alat ukur untuk mencegah terjadinya komplikasi baik mikrovaskular ataupun maskrovaskular. (summit diagnostic, 2013)
- c. 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 resiko komplikasi >18%” (S.Zoungas *et al*, 2012). 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. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)
- d. *American Diabetes Association* merekomendasikan agar tes HbA1c dilakukan disetiap laboratorium menggunakan standarisasi yang telah ditetapkan oleh *Glycohemoglobin Nasional* untuk diagnosis diabetes mellitus (William H. Herman and Robert M. Cohen, 2012)
- e. HbA1c merupakan baku emas untuk menilai homeostasis glukosa dalam tubuh. HbA1c ini dapat menggambarkan integrasi glukosa puasa maupun glukosa postprandial dalam tubuh. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

2.1.3 Kelebihan

Kelebihan dari pemeriksaan HbA1c sendiri adalah :

- a. Pada saat pemeriksaan pasien tidak diperintahkan untuk melakukan suatu diet tertentu dan bisa dilakukan kapan saja.
- b. HbA1c lebih terstandarisasi skala internasional berdasarkan *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dan *the United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dibandingkan pengukuran glukosa.
- c. Memiliki hasil yang lebih akurat dibandingkan pemeriksaan glukosa seperti TTGO dan pemeriksaannya jangka panjang, sehingga pasien cukup periksa 2-4 bulan sekali untuk memantau kadar glukosa darahnya.
- d. Dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya komplikasi dalam jangka panjang.
- e. Tidak terpengaruh oleh keadaan tubuh seperti stress ataupun penyakit terkait.
- f. Pemeriksaan efisien dan praktis karena satu pemeriksaan sudah mencakup diagnosis dan kontrol glukosa darah.
- e. Tidak dipengaruhi oleh kondisi yang mempengaruhi metabolik seperti mengkonsumsi makanan ataupun obat-obatan. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

2.1.4 Kekurangan

Meskipun HbA1c banyak kelebihanannya, pemeriksaan ini juga memiliki beberapa kekurangan yang disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya :

- a. Kondisi yang dapat meningkatkan hasil HbA1c melebihi hasil yang sebenarnya, diantaranya :
 1. Usia
 2. Anemia Defisiensi Besi
 3. Polisitemia rubra vera
 4. Kehamilan trimester kedua
 5. Kadar ureum darah yang tinggi
 6. Hipertriglisideridemia berat
 7. Hiperbilirubinemia
 8. Konsumsi alkohol yang berlebihan

9. Splenektomi
10. Anemia aplastik
11. Penggunaan salisilat dosis tinggi dalam jangka panjang, dan lain sebagainya.

b. Kondisi yang dapat menurunkan HbA1c dari kadar sebenarnya, diantaranya :

1. Transfusi darah
2. Sickle cell disease
3. Haemolytic Anemia
4. Post transplant anemia
5. Thallasemia
6. Penyakit ginjal
7. Perdarahan GIT
8. Obat-obat yang dapat menyebabkan anemia berat.
9. Penggunaan opioid jangka panjang, dan lain sebagainya.

(Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

c. Perbedaan Hasil HbA1c setiap laboratorium tergantung dari jenis metode yang digunakan masing-masing laboratorium. (summit diagnostic, 2013)

d. Oleh karena adanya beberapa hal yang dapat menyebabkan perubahan pada hasil sebenarnya dari HbA1c, peneliti ataupun laboran harus hati-hati terhadap nilai HbA1c yang meragukan dan tidak sesuai dengan keadaan klinis. (summit diagnostic, 2013)

a. 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. (Muthiah Hasnah Suri, 2014)

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. (Sri Rahayu Papatungan dan Harsinen Sanusi, 2014)

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 kedalam 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. (I Nyoman Darsana, 2014)

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. (Muthiah Hasnah Suri, 2014)