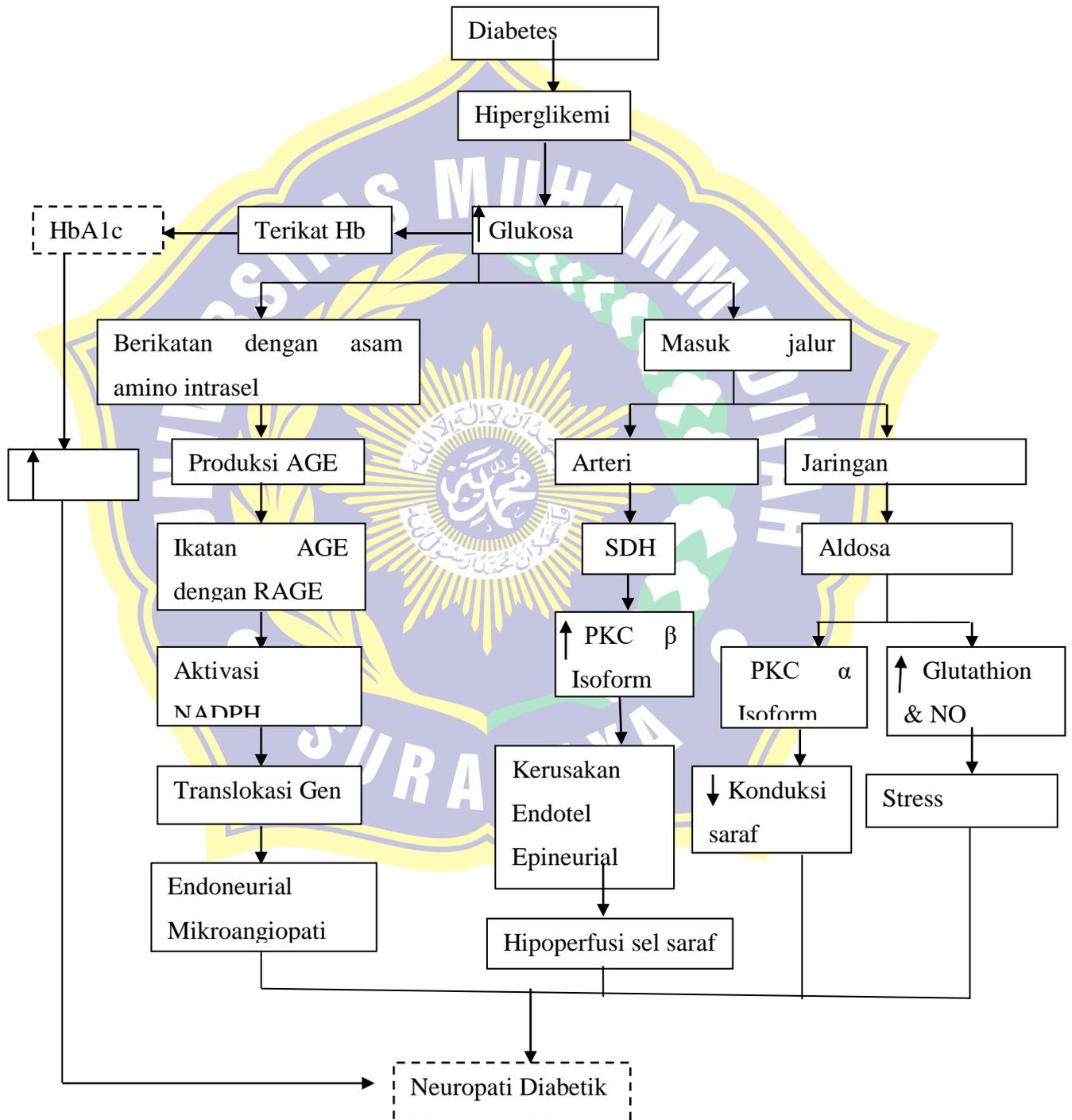


**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL DAN**  
**HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Konseptual**



**Keterangan :**

↓ = Menunjukkan Pemicu

┌───┐ = Variable yang akan diteliti

SDH = Sorbitol Dehydrogenase

PKC = Protein Kinase C

AGE = *Advance Glycation End Products*

**3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual**

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan glukosa didalam darah (hiperglikemia). Keadaan hiperglikemia ini menyebabkan glukosa yang banyak dalam darah akan masuk kedalam jalur poliol, dan sebagian besar masuk kedalam sel dan berikatan dengan asam amino. Glukosa yang masuk kedalam jalur poliol akan melalui dua jalur yang berbeda yaitu didalam jaringan endoneurial saraf dan pada arteri epineurial saraf. (I Nyoman Darsana, 2014)

Pada jaringan endoneurial enzim yang berperan penting adalah Aldosa Reduktase aldosa redutase ini akan mengubah glukosa menjadi sorbitol dengan cara mengubah NADPH menjadi NADP. Perubahan NADPH ini menyebabkan penurunan dari *glutathion* dan NO yang menyebabkan peningkatan stress oksidatif, sehingga menyebabkan sel saraf cedera. Selain itu, sorbitol yang terbentuk akan menyebabkan penurunan fosfatidil inositol sehingga terjadi penurunan DAG dan diikuti penurunan Protein Kinase C (PKC)  $\alpha$  isoform. Penurunan PKC  $\alpha$  isoform ini akan menyebabkan penurunan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, sehingga menyebabkan penurunan konduksi saraf. (I Nyoman Darsana, 2014)

Sebaliknya, pada arteri epineurial aldosa reduktase tidak berperan besar pada bagian ini, yang berperan besar adalah enzim Sorbitol dehidrogenase dimana enzim ini selanjutnya mengubah sorbitol menjadi fruktosa melalui perubahan NAD menjadi NADH, yang akan menyebabkan perubahan pada Glyceraldehid 3p menjadi phospatidilinositol yang akan menyebabkan peningkatan DAG dan diikuti peningkatan Protein Kinase C (PKC)  $\beta$  isoform, dimana aktivasi PKC  $\beta$  isoform akan mempengaruhi

perubahan endotel arteri epineurial secara langsung. Aktivasi PKC jenis ini akan meningkatkan aktivitas vasokonstriktor endothelin sehingga terjadi penurunan vasodilator, PKC ini juga dapat menyebabkan peningkatan produksi *Tumor Growth Factor- $\beta$*  TGF- $\beta$  sehingga terjadi deposisi material membran basal endotel. Selain itu, aktivasi PKC ini dapat meningkatkan produksi *plasminogen activator inhibitor-1* PAI-1 yang menurunkan fibrinolisis sehingga dapat menyebabkan oklusi vaskuler. Beberapa sitokin pro-inflamasi juga banyak diproduksi yang menyebabkan lesi vaskular. Pada akhirnya semua produk-produk ini akan menyebabkan perubahan dari endotel vaskular sehingga pembuluh darah tidak berfungsi dengan baik yang akhirnya dapat menyebabkan hipoperfusi jaringan saraf. (I Nyoman Darsana, 2014)

Selain masuk jalur poliol glukosa juga akan masuk kedalam sel dan berikatan dengan asam amino melalui proses glikosilasi non enzimatis, hasil dari glikosilasi ini adalah *Advance Glycation End Products* (AGE). AGE ini kemudian akan berikatan dengan reseptor AGE yaitu RAGE. Ikatan ini akan menyebabkan aktivasi NADPH oksidase dimana kejadian ini akan menyebabkan pemisahan kompleks ik- $\beta$  Nuclear factor. Pemisahan kompleks ini menyebabkan translokasi NF- $\kappa$ B ke nukleus sehingga terjadi aktivasi gen yang menyebabkan kematian ataupun kehidupan dari sel saraf. Pada kejadian ini gen yang teraktivasi adalah gen kematian yang akan menyebabkan endoneurial mikroangiopati. Beberapa teori patogenesis diatas selanjutnya akan menyebabkan kematian saraf atau neuropati diabetik. (I Nyoman Darsana, 2014)

Berdasarkan teori-teori diatas, dapat kita ketahui bahwa pemeriksaan glukosa darah sangat penting. Pemeriksaan glukosa dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa harian, selain itu kadar glukosa darah juga dapat diperiksa melalui pemeriksaan HbA1c yang merupakan glukosa yang berikatan dengan Hb didalam darah, sehingga HbA1c ini sering dianggap sebagai golden standart dalam penegakan diagnosa ataupun kontrol glukosa darah dalam jangka waktu yang panjang. (I Nyoman Darsana, 2014)

### 3.3 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak ada hubungan antara kadar HbA1c dengan kejadian neuropati diabetik

H1 : Ada hubungan antara kadar HbA1c dengan kejadian neuropati diabetik



