

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Diabetes Melitus (DM) Tipe II

1. Pengertian

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya (Soelistjio, dkk., 2021). DM merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika peningkatan kadar glukosa darah disebabkan karena tubuh tidak dapat memproduksi hormon insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (IDF Diabetes Atlas 10th Edition, 2021).

DM tipe II merupakan kasus diabetes yang paling umum dijumpai, terhitung sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes di dunia. DM Tipe II merupakan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh ketidakmampuan sel tubuh merespons terhadap insulin (resistensi insulin) serta penurunan produksi insulin akibat kegagalan sel β pankreas untuk memenuhi kebutuhan insulin (IDF Diabetes Atlas 10th Edition, 2021). DM tipe II merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan terjadinya resistensi perifer, penurunan sekresi (produksi insulin) yang disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer, yaitu adiposa, hepar dan otot (Soelistjio, dkk., 2021). Jadi, dapat disimpulkan DM Tipe II merupakan penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin, penurunan produksi insulin akibat kegagalan sel β pankreas, disertai dengan inflamasi kronik pada jaringan perifer.

2. Penyebab

Penyebab DM Tipe II belum sepenuhnya pasti, namun terdapat hubungan kuat dengan obesitas, bertambahnya usia, etnis, dan riwayat keluarga dengan DM (IDF Diabetes Atlas 10th Edition, 2021).

3. Manifestasi Klinis

Pada dasarnya manifestasi klinis diabetes melitus hampir sama pada semua klasifikasi diabetes melitus. Tanda dan gejala yang umum terjadi pada penderita DM Tipe II, yaitu polifagia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (banyak kencing), penurunan berat badan yang drastis, tanda-tanda penurunan metabolisme akut (dehidrasi, pernapasan kussmaul, muntah, penurunan kesadaran), tanda klinis komplikasi kronis (sindrom koroner akut, stroke, gagal ginjal, pandangan kabur, dan kaki diabetik) (WHO, 2020). Keluhan lain yang dialami penderita DM Tipe II, yaitu badan lemah, kesemutan, gatal, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita (Soelistjio, dkk., 2021).

4. Komplikasi

Hiperglikemia yang berkepanjangan pada penderita DM akan menyebabkan beberapa komplikasi kronis. Mekanisme terjadinya komplikasi kronis disebabkan oleh proses banjir glukosa (hiperglisolia) pada beberapa jaringan yang mempunyai sifat mampu memasukkan glukosa tanpa bantuan insulin (*insulin independent*), yaitu jaringan saraf, sel endotel, pembuluh darah, dan lensa mata. Hiperglisolia kronis tersebut mengakibatkan perubahan homeostasis intraseluler. Glukosa yang terperangkap dalam sel akan mengalami sejumlah proses biokimiawi, yaitu aktivitas jalur poliol, sintesis *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs), pembentukan radikal bebas, dan aktivasi

Protein Kinase C (PKC). Proses biokimiawi melalui jalur reduktase aldosa akan mengakibatkan perubahan glukosa menjadi fruktosa dan sorbitol, dimana kedua substrat tersebut bersifat hidrofilik sehingga sulit dikeluarkan oleh sel. Penumpukan fruktosa dan sorbitol akan merangsang proses hiperosmosis yang akan menyebabkan cedera sel. Selain itu, hiperglisolia kronis juga menyebabkan proses diasilgliserol intrasel, sehingga terjadi peningkatan Protein Kinase C (PKC). Jalur sorbitol juga mempengaruhi reaksi metabolisme lainnya, sehingga menghasilkan proses glikasi non-enzimatik. Glikasi yang terjadi pada struktur protein dan lipid akan mengakibatkan terbentuknya *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs) serta kenaikan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Semua proses biokimiawi tersebut mengarah pada proses angiopati diabetik (Subekti, 2014).

Pasien DM dapat mengalami angiopati diabetik yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Penyempitan dapat terjadi pada pembuluh darah kecil yang disebut mikroangiopati. Mikroangiopati tersebut mengakibatkan beberapa komplikasi kronis pada pasien DM (Waspadji, 2014). Salah satu komplikasi kronis tersebut adalah Neuropati Diabetik. Neuropati diabetik merupakan kondisi gangguan saraf secara progresif yang mengakibatkan hilangnya fungsi saraf somatik maupun otonom (Subekti, 2014).

B. Konsep Neuropati Perifer Diabetik

1. Pengertian

Neuropati diabetik merupakan gangguan saraf secara progresif yang dapat mengenai saraf somatik maupun saraf otonom. Neuropati diabetik dapat mengenai semua jenis saraf, yaitu saraf motorik, saraf sensorik, dan saraf otonom dan paling umum ditemui pada tubuh bagian perifer (Alport and Sander, 2012). Neuropati perifer diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis pada pasien DM yang menyebabkan disfungsi sistem saraf perifer (Bodman and Varacallo, 2022).

2. Penyebab

Neuropati perifer diabetik diduga disebabkan oleh penumpukan sorbitol di intra sel saraf sehingga menghambat masuknya mioinositol serta merangsang proses osmosis dan akhirnya menyebabkan terjadinya edema pada sel saraf. Penurunan mioinositol dan stres osmotik menyebabkan kerusakan mitokondria sel saraf sehingga mengganggu fungsi Na^+ , K^+ , dan ATPase. Akibat fungsi tersebut terganggu, terjadilah penurunan proses depolarisasi dan repolarisasi saraf, sehingga menyebabkan penurunan eksitabilitas dan konduktivitas sel saraf. Proses penurunan fungsi tersebut didukung dengan adanya penurunan aliran darah ke saraf akibat dari angiopati diabetik yaitu mikroangiopati. Jika iskemik (penurunan aliran darah ke saraf) berkepanjangan, maka struktur akson saraf akan rusak secara permanen (Subekti, 2014).

3. Faktor Risiko

Neuropati perifer diabetik disebabkan oleh komplikasi kronis DM yaitu gabungan dari akumulasi sorbitol intra sel dan angiopati diabetik (Subekti, 2014). Waspadji (2014) menjelaskan komplikasi kronis tersebut pastinya dipengaruhi

oleh beberapa faktor risiko yang dapat memperburuk komplikasi. Beberapa faktor yang berisiko menyebabkan neuropati perifer diabetik pada pasien DM (Pop-Busui *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019), yaitu:

a. HbA1C

HbA1C merupakan komponen hemoglobin yang mengalami proses glikasi. Proses glikasi ini terjadi akibat ikatan kovalen antara glukosa dengan salah satu komponen hemoglobin. Sekitar 6% dari hemoglobin akan terglykasi membentuk HbA1C. Proses terbentuknya HbA1C dipengaruhi oleh interaksi antara konsentrasi glukosa dalam darah dengan masa hidup eritrosit. Rata-rata masa hidup eritrosit adalah sekitar 120 hari dan terus-menerus mengalami pergantian eritrosit. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa 50% dari nilai HbA1C mewakili paparan glukosa 30 hari sebelumnya, 40% mewakili paparan glukosa 31-90 hari sebelumnya dan 10% mewakili paparan glukosa 91-120 hari sebelumnya (Wang and Hng, 2021).

Kadar HbA1C $>7,0\%$ mengindikasikan kontrol glikemik yang buruk sehingga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular (Kshanti, dkk., 2021). Salah satu komplikasi kronis yang dapat terjadi yaitu angiopati diabetik atau penyempitan pembuluh darah. Angiopati diabetik yang terjadi pada mikrovaskuler disebut mikroangiopati yang dapat menyebabkan neuropati perifer diabetik (Subekti, 2014; Waspadji, 2014). Penelitian Rachman dan Dwipayana (2020) menyatakan bahwa dari 40 pasien DM yang mengalami neuropati diabetik di RSUP Sanglah, sebanyak 31 orang (77,5%) memiliki kadar HbA1C $>7\%$ yang mengindikasikan kontrol glikemik yang buruk. Pemeriksaan laboratorium HbA1C memerlukan

biaya yang cukup mahal, sehingga peneliti tidak memasukkan HbA1C ke dalam sub variabel bebas (*independent*) penelitian ini.

b. Usia

Komplikasi DM seperti neuropati perifer diabetik dapat menyerang penderita DM dari berbagai usia. Proses penuaan mengakibatkan perubahan anatomis, fisiologis, dan biokimia. Perubahan tersebut yaitu penurunan fungsi tubuh khususnya kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin. Penurunan produksi insulin menyebabkan hiperglikemia, sehingga semakin bertambahnya usia maka kontrol glikemik akan semakin menurun (Yuhelma, dkk., 2015).

Nyamu et al., (2003) dalam Dewi (2018) mengemukakan bahwa 90% dari 1788 pasien DM dengan neuropati diabetik memiliki rentang usia antara 40-79 dengan rerata usia 55,5 tahun. Penelitian Soheilykhah et al. (2013) menyatakan bahwa neuropati perifer diabetik sering ditemui pada pasien DM yang berusia lebih dari 50 tahun. Penelitian Lu et al. (2020) juga menyatakan bahwa prevalensi neuropati perifer diabetik lebih tinggi pada penderita DM berusia 56-60 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang mengemukakan bahwa dari 21 penderita DM yang berusia 65 tahun lebih, sebanyak 19 orang (90,5%) mengalami neuropati perifer diabetik (Mildawati, dkk., 2019).

Semakin bertambahnya usia, tubuh manusia memiliki daya toleransi yang rendah terhadap glukosa. Hal ini disebabkan oleh penurunan serta perubahan reseptor glikoprotein yang berfungsi membantu insulin mentransfer glukosa ke dalam sel-sel otot, hati, dan jaringan adiposa, sehingga timbul penurunan respons terhadap insulin. Hal tersebut mengakibatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin

menjadi menurun. Sekresi insulin tidak serta merta menurun dengan bertambahnya usia, tetapi sensitivitas reseptor yang mengalami penurunan (Hemming, 2008).

c. Jenis kelamin

Perempuan memiliki risiko lebih tinggi mengalami neuropati diabetik dibandingkan dengan laki-laki. Hal tersebut disebabkan oleh adanya Riwayat paritas dan kehamilan, dimana keduanya merupakan faktor risiko dalam terjadinya penyakit DM. Hasil penelitian di Jerman menemukan bahwa 37% pasien yang mengunjungi klinik perawatan primer mengeluhkan nyeri neuropatik, dimana prevalensi pasien DM perempuan adalah 14% dan pasien laki-laki 11% (*International Association for the Study of Pain*, 2015). Penelitian Al-Rubeaan *et al.* (2015) mengemukakan bahwa neuropati diabetik lebih banyak pada terjadi pada perempuan (63%) dibandingkan dengan laki-laki (37%). Penelitian (Mildawati, dkk., 2019) juga menyatakan bahwa 44 pasien DM tipe II yang mengalami neuropati diabetik, sebanyak 35 pasien (59,3%) berjenis kelamin perempuan.

Selain itu, penyebab lainnya adalah penurunan hormon estrogen sebagai akibat dari menopause. Hormon estrogen berfungsi untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa darah dan meningkatkan penyimpanan lemak, sedangkan hormon progesteron berfungsi untuk menstabilkan kadar glukosa darah dan membantu memproses lipid menjadi ATP-ase (Taylor, dkk., 2008). Penurunan produksi hormon tersebut akan mencetuskan terjadinya obesitas yang menyebabkan gangguan metabolik atau sindrom metabolik (SM). Resistensi insulin dalam sel lemak akan menyebabkan peningkatan lipolisis serta pelepasan asam lemak

bebas (ALB), sehingga menyebabkan terjadinya inaktivasi *mitochondrial pyruvate dehydrogenase*. Pada akhirnya akan terjadi penurunan sekresi glukosa. Peningkatan kadar ALB juga dapat mengganggu proses pengangkutan glukosa dan aktivitas hexokinase (Bullock, 2001 dalam Nigro et al., 2006).

d. Lama menderita DM

Penelitian Al-Rubeaan et al. (2015) mengungkapkan bahwa terdapat sebanyak 35-40% pasien DM mengalami neuropati diabetik dengan durasi menderita DM lebih dari 5 tahun. Penelitian Ardiyati (2014) juga mengungkapkan bahwa 62,9% pasien menderita DM < 10 tahun dan 37,1% pasien menderita DM ≥ 10 tahun. Hal tersebut disebabkan oleh kerusakan sel saraf, yaitu pada bagian sel schwann, selaput myelin, dan akson saraf. Kerusakan tersebut meliputi demielinisasi segmental, kerusakan akson, dan penebalan membran basal yang menutupi permukaan sel schwann. Semakin lama durasi DM, kerusakan struktur saraf bersifat *irreversible*. Selain itu, penderita DM akan mengalami kelainan fungsional yaitu berkurangnya kemampuan transmisi impuls saraf motorik dan sensorik (Smeltzer dan Bare, 2013).

e. Hiperglikemia

Hiperglikemia kronis menyebabkan gangguan pada aktivitas jalur poliol, pembentukan *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs), pembentukan radikal bebas, dan aktivasi Protein Kinase C (PKC). Gangguan pada berbagai jalur menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah, sehingga aliran darah menuju saraf menurun. Hal tersebut menyebabkan terjadinya hipoksia saraf sehingga menyebabkan rusaknya akson dan selaput myelin dan pada

akhirnya transmisi impuls saraf terganggu. Mekanisme ini merupakan proses terjadinya neuropati diabetik (Selvarajah *et al.*, 2019).

f. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang dimanifestasikan dengan ketidakstabilan kadar fraksi lipid dalam plasma darah, yaitu kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL) dan atau trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Melalui aktivasi stres oksidatif pada neuron sensorik, dislipidemia berperan penting dalam munculnya neuropati diabetik. Pasien DM harus mengelola dislipidemia dikarenakan hal tersebut menggambarkan kondisi resistensi insulin berat (Cho *et al.*, 2014). Resistensi insulin dan pembentukan asam lemak bebas jenuh mengakibatkan terjadinya perubahan komposisi asam lemak pada membran fosfolipid, sehingga membran menjadi kaku dan menyebabkan gangguan penghantaran impuls dan transduksi sinyal. Pada akhirnya seluruh perubahan tersebut mengarah pada terjadinya neuropati diabetik (Perez-Matoz, *et al.*, 2017). Penelitian (Irawan, Wuysang and Goysal, 2019) menyatakan bahwa dari 56 pasien DM Tipe II yang mengalami neuropati perifer diabetik, sebanyak 43 orang (76,8%) mengalami dislipidemia.

g. Obesitas sentral

Obesitas merupakan komponen utama terjadinya sindrom metabolik. Peningkatan metabolisme lemak menyebabkan sel adiposa memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) secara berlebihan. Hal tersebut menyebabkan terganggunya keseimbangan reaksi reduksi dan oksidasi, sehingga terjadi penurunan enzim antioksidan dalam sirkulasi.

Keadaan tersebut mengakibatkan peningkatan stres oksidatif, sehingga terjadi disregulasi jaringan adiposa. Stres oksidatif merupakan salah satu penyebab angiopati diabetik yang merupakan penyebab komplikasi kronis neuropati diabetik. Stres oksidatif akan mengganggu pengambilan glukosa oleh sel otot serta menurunkan sekresi insulin oleh sel β pankreas (Rini, 2015).

h. Hipertensi

Salah satu faktor risiko neuropati diabetik adalah hipertensi. Hal tersebut disebabkan karena tekanan darah yang tinggi dapat mengurangi sensitivitas sel terhadap insulin. Aliran darah ke bagian perifer tubuh akan terpengaruh jika insulin tidak berfungsi dengan normal. Hal tersebut terjadi karena insulin berperan penting dalam meningkatkan pengambilan glukosa dalam sel (Azhara dan Kresnowati, 2014). Pasien dengan hipertensi esensial akan mengalami penurunan fungsi endotel dan peningkatan permeabilitas endotel pembuluh darah yang keduanya berdampak tidak langsung pada aterosclerosis. Kelainan endotel ini akan menyebabkan bertambahnya tahanan perifer dan diperparah dengan adanya penurunan kadar NO (*nitric oxide*). Hal tersebut akan memicu terjadinya stres oksidatif (Subekti, 2014).

i. Riwayat merokok

Bahan nikotin dalam rokok akan merusak endotel pembuluh darah, sehingga terjadi penempelan dan agregasi trombosit. Hal tersebut akan memicu kebocoran yang menyebabkan lipoprotein lipase menghambat sekresi lipid dalam darah dan mempercepat terjadinya aterosclerosis. Aterosclerosis akan memicu terjadi stres oksidatif (Hastuti, 2008 dalam Dewi, 2018).

Berdasarkan enam penelitian *cross sectional* menjelaskan mengenai dampak merokok terhadap neuropati perifer diabetik (Pop-Busui *et al.*, 2017). Sedangkan, berdasarkan dua penelitian *cross sectional* menyatakan riwayat merokok tidak meningkatkan faktor risiko terjadinya neuropati perifer diabetik (Bansal *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2019). Hal tersebut yang melatarbelakangi peneliti tidak memasukkan riwayat merokok ke dalam sub variabel bebas penelitian .

4. Patofisiologi

Mekanisme terjadinya neuropati perifer diabetik didasari oleh hiperglikemia kronis yang menyebabkan peningkatan aktivitas jalur poliol, sintesis *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs), pembentukan radikal bebas yang mempengaruhi stres oksidatif , dan aktivasi Protein Kinase C (PKC). Aktivitas dari berbagai jalur tersebut mengakibatkan penurunan vasodilatasi pembuluh darah, sehingga aliran darah ke saraf menurun (Subekti, 2014).

Serabut saraf yaitu sel schwann yang bermielin dan tidak bermielin membentuk sebagian besar saraf perifer. Saraf perifer terbentuk dari tiga jaringan ikat utama, yaitu epineurium (menyelimuti seluruh saraf), perineurium (jaringan berlapis-lapis yang menyelimuti vesikel), serta endoneurium (yang menyelimuti serabut saraf). Epineurium memiliki pembuluh darah yang bertugas menyuplai nutrisi dan oksigen untuk sel saraf. Pembuluh darah pada epineurium memiliki percabangan arteri yang membentuk kapiler. Hiperglikemia kronis mempengaruhi sel schwaan dan kapiler endoneurium, sehingga lama-kelamaan akan menyebabkan kerusakan pada akson saraf dan demielinisasi segmental. Pada akhirnya menyebabkan transduksi impuls ke saraf menjadi terganggu. Hal ini akan menyebabkan neuropati perifer diabetik (Kumar *et al.*, 2010).

a. Teori metabolik

1) Jalur Poliol

Hiperglikemia kronis meningkatkan aktivitas jalur poliol dengan mengaktifkan enzim aldosa-reduktase yang mengubah glukosa menjadi sorbitol, selanjutnya dipecah oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Penumpukan sorbitol dan fruktosa di intra sel saraf sehingga menghambat masuknya mioinositol serta merangsang proses osmosis dan akhirnya menyebabkan terjadinya edema pada sel saraf. Penurunan mioinositol dan stres osmotik menyebabkan kerusakan mitokondria sel saraf sehingga mengganggu fungsi Na⁺, K⁺, dan ATPase. Akibat fungsi tersebut terganggu, terjadilah penurunan proses depolarisasi dan repolarisasi saraf, sehingga menyebabkan penurunan eksitabilitas dan konduktivitas sel saraf (Subekti, 2014).

Aktivitas jalur poliol juga menyebabkan penurunan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydroxide* (NADPH) saraf yang menjadi kofaktor utama dalam metabolisme oksidatif. NADPH merupakan kofaktor utama dalam pembentukan glutathione dan *Nitric Oxide Synthase* (NOS). Penurunan kofaktor tersebut akan menghambat kemampuan saraf dalam mengurangi radikal bebas dan meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO). Jika dibiarkan, hal tersebut akan menghambat aliran darah menuju dalam saraf, sehingga terjadi iskemia pada jaringan saraf (Subekti, 2014).

2) Jalur Aktivasi Protein Kinase C (PKC)

Hiperglisolia kronis mengakibatkan produksi diasilgliserol (DAG) intraseluler meningkat, sehingga terjadi peningkatan Protein Kinase C (PKC), terutama PKC Beta (Waspadji, 2014). Aktivasi PKC akan menyebabkan

kerusakan mitokondria sel saraf, sehingga mengganggu fungsi pompa ion Na-K-ATPase dan memicu influks air. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan kadar Na intraseluler (peningkatan osmotik intrasel), sehingga menghambat masuknya mioinositol ke dalam sel saraf. Terhambatnya mioinositol menyebabkan gangguan transduksi impuls pada saraf dan lama kelamaan menyebabkan cedera sel schwann. Cedera tersebut mengakibatkan degenerasi akson dan mielin segmental, pada akhirnya menyebabkan penurunan secara progresif fungsi saraf sensorik dan motorik (Kumar *et al.*, 2010).

3) Teori *Advanced Glycation End Product* (AGEs) dan HbA1c

Pada kondisi hiperglikemia, reaksi glikosilasi non-enzimatik memungkinkan glukosa secara kimiawi berikatan dengan gugus asam amino. Selain itu, proses glikosilasi mengikat hemoglobin dalam sel darah merah sehingga meningkatkan kadar HbA1c. Proses terbentuknya HbA1C dipengaruhi oleh interaksi antara konsentrasi glukosa dalam darah dengan masa hidup eritrosit. Rata-rata masa hidup eritrosit adalah sekitar 120 hari dan terus-menerus mengalami pergantian eritrosit. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa 50% dari nilai HbA1C mewakili paparan glukosa 30 hari sebelumnya, 40% mewakili paparan glukosa 31-90 hari sebelumnya dan 10% mewakili paparan glukosa 91-120 hari sebelumnya (Wang and Hng, 2021).

Glikasi non-enzimatik pada protein juga menyebabkan pembentukan *Advanced Glycosylation Products* (AGEs). AGEs bersifat toksik, sehingga merusak semua protein sel saraf. Peningkatan produksi AGEs dan sorbitol menyebabkan sintesis dan fungsi NO menurun, sehingga vasodilatasi pembuluh

darah berkurang dan aliran darah ke saraf menurun, dan akhirnya terjadilah neuropati diabetik (Price dan Wilson, 2013).

b. Teori stres oksidatif

Peningkatan radikal bebas yang melebihi kapasitas antioksidan akan menyebabkan stres oksidatif di intraseluler. Radikal bebas tersebut akan merusak protein, asam nukleat, dan lipid. Beberapa macam radikal bebas biasanya diciptakan oleh tubuh untuk melakukan beberapa fungsi spesifik. *Hydrogen peroxide* (H_2O_2), *nitric oxide* (NO), *superoxide* (O_2) merupakan tiga radikal bebas *Reactive Oxygen Specific* (ROS) yang sangat penting dalam fisiologi tubuh manusia. Namun, ketiganya juga dianggap mempercepat penuaan atau degenerasi sel-sel tubuh dalam keadaan patologis. Produk dari oksidasi radikal bebas akan mengurangi aktivitas biologis, sehingga mengakibatkan hilangnya energi yang digunakan untuk metabolisme, transduksi impuls, transpor, dan berbagai fungsi lainnya. Seluruh perubahan serta kerusakan tersebut dapat menyebabkan sel mengalami nekrosis (sel mati) dan bahkan terjadi apoptosis (Vincent *et al.*, 2004).

Selama hiperglikemia, tubuh mengalami peningkatan stres oksidatif karena peningkatan sintesis *superoxide* mitokondria sel. Jumlah NADPH/NAD⁺ menurun dikarenakan pemakaian NADPH untuk menekan pembentukan glukosa menjadi sorbitol. Sebagai akibatnya, ketersediaan NADPH untuk mempertahankan antioksidan GSH pada reduksi yang dikatalis reduktase GSH juga akan meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif juga dapat meningkat sebagai proses peningkatan AGEs dan AGE. Melalui aktivasi bebas PKC dari NADPH *oxide*, terjadi peningkatan produksi *diacylglycerol* (DAG) pada jalur

PKC, sehingga menyebabkan peningkatan stres oksidatif (Srivastava et al., 2005 dalam Dewi, 2018).

Stres oksidatif disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan kemampuan antioksidan, sehingga berakibat pada kerusakan jaringan serta sel endotel. Stres oksidatif merupakan faktor signifikan pada timbulnya komplikasi kronis DM. Berdasarkan beberapa studi ilmiah, keadaan stres oksidatif disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa dalam plasma darah, penurunan antioksidan, dan peningkatan produksi radikal bebas (Vincent *et al.*, 2004 dalam Dewi, 2018).

5. Manifestasi Klinis

Neuropati perifer diabetik dapat menyerang saraf motorik, saraf sensorik, dan saraf otonom. Jika menyerang saraf motorik, maka disebut neuropati motorik yang menyebabkan gejala penurunan kemampuan koordinasi otot-otot gerak pada tungkai ekstremitas. Jika menyerang saraf sensorik, maka disebut neuropati sensorik yang menimbulkan gejala penurunan sensasi pada ekstremitas seperti adanya rasa kesemutan, terbakar, kehilangan kemampuan merasakan nyeri, dan ketidakmampuan membedakan rasa panas atau dingin (Subekti, 2014; American Diabetes Association, 2022).

Jika menyerang saraf otonom, maka disebut neuropati otonom. Neuropati otonom dapat terjadi pada saraf simpatis dan saraf parasimpatis yang menyebabkan kaki kehilangan kemampuan alaminya untuk melembabkan kulit di atasnya, sehingga terjadi penurunan kelembaban kulit kaki. Hal tersebut menyebabkan kulit kaki menjadi kering dan mudah pecah-pecah (Clayton and Elasy, 2009; Sukawana, 2022).

C. Konsep Kelembaban Kulit Kaki (Neuropati Otonom Perifer)

1. Pengertian

Kulit merupakan bagian tubuh yang paling luas dan berfungsi dalam mencegah masuknya benda asing ke dalam tubuh serta mencegah terjadinya kehilangan cairan tubuh secara berlebihan (Risnawati, 2020; Hasliani, 2021). Kulit tersusun dari dua jenis jaringan, yaitu jaringan epitel yang menjadi lapisan epidermis (bagian kulit luar) dan jaringan pengikat (penunjang) yang Menyusun lapisan dermis (bagian kulit dalam). Kulit juga memiliki lapisan serabut-serabut saraf halus yang berfungsi untuk merasakan sentuhan (alat raba). Pada permukaan kulit bermuara kelenjar keringat dan kelenjar mukosa (Syiafuddin, 2013). Selain berfungsi sebagai organ sensori, kulit juga memiliki fungsi sebagai termoregulasi (mengatur suhu tubuh), reservoir darah (menyimpan darah), proteksi (perlindungan) tubuh dari lingkungan luar, mempertahankan homeostasis (mengekskresi dan mengabsorpsi zat-zat), dan menyintesis vitamin D (Tortora and Derrickson, 2016).

Kelembaban kulit adalah salah satu fungsi kulit dalam menjaga homeostasis internal kulit dengan cara memperlambat aliran air dari internal tubuh serta mencegah tubuh dalam menyerap air dan zat terlarut yang berlebihan dari lingkungan luar (Gray *et al.*, 2011). Penurunan kelembaban kulit kaki merupakan salah satu tanda dan gejala terjadinya neuropati otonom. Neuropati otonom dapat terjadi pada saraf simpatis dan saraf parasimpatis, sehingga dapat menyebabkan kaki kehilangan kemampuan alami untuk melembabkan kulit di atasnya. Penurunan kelembaban kulit kaki akan mengakibatkan keringnya kulit kaki dan akhirnya menjadi mudah pecah-pecah (Clayton and Elasy, 2009).

2. Penyebab

Penurunan kelembaban kulit kaki merupakan manifestasi klinis dari neuropati otonom yang disebabkan oleh komplikasi kronis DM, yaitu neuropati perifer diabetik. Neuropati perifer diabetik diduga disebabkan oleh penumpukan sorbitol di intra sel saraf sehingga menghambat masuknya mioinositol serta merangsang proses osmosis dan akhirnya menyebabkan terjadinya edema pada sel-sel saraf (Subekti, 2014). Proses komplikasi tersebut tentunya dipengaruhi oleh faktor-faktor risiko yang dapat meningkatkan atau memperparah terjadinya komplikasi (Waspadji, 2014). Faktor-faktor risiko tersebut, yaitu HbA1C yang tidak terkontrol, hiperglikemia, usia, jenis kelamin, lama menderita DM, dislipidemia, obesitas sentral, dan hipertensi (Pop-Busui *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019).

3. Patofisiologi

Hiperglikemia yang berkepanjangan pada penderita DM akan menyebabkan beberapa komplikasi kronis. Mekanisme terjadinya komplikasi kronis disebabkan oleh proses banjir glukosa (hiperglisolia) pada beberapa jaringan yang mempunyai sifat mampu memasukkan glukosa tanpa bantuan insulin (*insulin independent*), yaitu jaringan saraf, sel endotel, pembuluh darah, dan lensa mata. Hiperglisolia kronis tersebut mengakibatkan perubahan homeostasis intraseluler. Glukosa yang terperangkap dalam sel akan mengalami sejumlah proses biokimiawi, yaitu aktivitas jalur poliol, sintesis *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs), pembentukan radikal bebas, dan aktivasi Protein Kinase C (PKC). Proses biokimiawi melalui jalur reduktase aldosa akan mengakibatkan perubahan glukosa menjadi fruktosa dan sorbitol, dimana kedua substrat tersebut bersifat hidrofilik sehingga sulit dikeluarkan oleh sel.

Penumpukan fruktosa dan sorbitol akan merangsang proses hiperosmosis yang akan menyebabkan cedera sel. Selain itu, hiperglisolia kronis juga menyebabkan proses diasilgliserol intrasel, sehingga terjadi peningkatan Protein Kinase C (PKC). Jalur sorbitol juga mempengaruhi reaksi metabolisme lainnya, sehingga menghasilkan proses glikasi non-enzimatik. Glikasi yang terjadi pada struktur protein dan lipid akan mengakibatkan terbentuknya *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs) serta kenaikan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Semua proses biokimiawi tersebut mengarah pada proses angiopati diabetik. Pasien DM dapat mengalami angiopati diabetik yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Penyempitan dapat terjadi pada pembuluh darah kecil yang disebut mikroangiopati. Mikroangiopati tersebut mengakibatkan beberapa komplikasi kronis pada pasien DM (Waspadji, 2014; Subekti, 2014).

Salah satu komplikasi kronis pada pasien DM adalah neuropati diabetik. Neuropati diabetik merupakan gangguan pada saraf yang dimanifestasikan oleh saraf somatik maupun saraf otonom. Gangguan tersebut diduga disebabkan oleh penumpukan sorbitol di intra sel saraf sehingga menghambat masuknya mioinositol serta merangsang proses osmosis dan akhirnya menyebabkan terjadinya edema pada sel-sel saraf. Penurunan mioinositol dan stres osmotik mengakibatkan kerusakan mitokondria sel saraf sehingga mengganggu fungsi Na⁺, K⁺, dan ATPase. Akibat fungsi tersebut terganggu, terjadilah penurunan proses depolarisasi dan repolarisasi saraf, sehingga menyebabkan penurunan eksitabilitas dan konduktivitas sel saraf. Proses penurunan fungsi tersebut didukung dengan adanya penurunan aliran darah ke saraf akibat dari angiopati diabetik yaitu mikroangiopati. Jika iskemik saraf (penurunan aliran darah ke

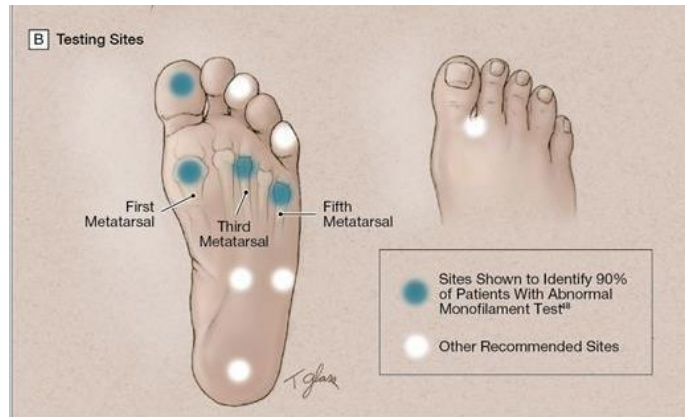
saraf) berkepanjangan, maka struktur akson saraf akan rusak secara permanen (Subekti, 2014).

Neuropati diabetik dapat mengenai saraf otonom, saraf motorik, dan saraf sensorik (Subekti, 2014). Salah satu gejala yang dialami oleh pasien DM tipe II adalah penurunan kelembaban kulit kaki. Penurunan kelembaban kulit kaki disebabkan oleh neuropati otonom yang terjadi pada saraf simpatis maupun saraf parasimpatis. Saraf simpatis mengatur pelebaran (dilatasi) pembuluh darah pada kulit dan saraf parasimpatis mengontrol pengeluaran keringat. Neuropati otonom menyebabkan kaki kehilangan kemampuan alami untuk melembabkan kulit di atasnya. Penurunan kelembaban kulit kaki akan menyebabkan kulit kaki menjadi kering dan mudah pecah (Clayton and Elasy, 2009; Sukawana, 2022).

4. Pengukuran

a. Area pengukuran

Area pengukuran kelembaban kulit pada kaki yaitu empat area atau 10 titik. 10 titik pada kaki kiri dan kaki kanan dibagi menjadi empat area pengukuran yaitu dorsum kaki (1 titik), ujung-ujung jari kaki (3 titik), metatarsal plantar pedis (5 titik), dan tumit (1 titik). Kemudian, nilai 10 titik tersebut akan dijumlahkan dan dicari rata-rata dari nilai kelembaban kulit kaki. Empat area atau 10 titik pengukuran merupakan area yang paling sering dijumpai ulkus diabetikum atau kaki diabetik. Hal tersebut dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2006, yang menyatakan bahwa area yang mengalami ulkus diabetikum adalah 10 titik pemeriksaan di kedua kaki. Lokasi ulkus diabetikum 50% ada di ujung jari kaki, 30-40% ada di metatarsal plantar pedis, 10-15% ada di dorsum kaki, 5-10% ada di tumit, dan 10% adalah ulkus multipel (Suwandewi, 2012).



Gambar 1. Sepuluh Titik Pengukuran Kelembaban Kulit Kaki pada Telapak Kaki Pasien DM Tipe II

b. Instrumen pengukuran

1) Sudoscan

Sudoscan merupakan instrumen non-invasif yang berfungsi untuk mengevaluasi saraf sudomotor melalui penilaian fungsi sekresi kelenjar keringat sebagai indikasi awal terjadinya kerusakan pada saraf simpatis. Alat ini terdiri dari dua set elektroda yang masing-masing diletakkan di telapak tangan dan di telapak kaki, kemudian kedua elektroda terhubung ke perangkat komputer. Pemeriksaan memakan waktu 2-3 menit dengan menerapkan arus listrik 1-4 V secara bertahap yang dapat menarik ion klorida dari keringat yang dihasilkan di telapak tangan dan telapak kaki pasien DM. Arus ion klorida tersebut dapat diukur dan mengindikasikan fungsi kelenjar keringat yang ditampilkan dengan nilai *electrochemical skin conductance* (ESC). Nilai ESC diklasifikasikan menjadi 3 kategori yaitu tanpa neuropati otonom (ESC telapak kaki dan tangan $>60 \mu\text{S}$); kemungkinan neuropati otonom (ESC telapak kaki dan tangan $\geq 40 \mu\text{S}$ dan $\leq 60 \mu\text{S}$); dan neuropati otonom (ESC telapak kaki dan tangan $<40 \mu\text{S}$) (Gavan *et al.*, 2022). Kekurangan instrument ini adalah harganya yang mahal dan tidak

mudah dimobilisasi atau tidak portabel. Hal tersebut menjadikan instrumen ini tidak cocok untuk penelitian ini.



Gambar 2. Alat Sudoscan yang Berfungsi Menilai Saraf Sodomotor

2) SK-8 Skin Analyzer

SK-8 Skin Analyzer dirancang dengan menggunakan metode *Bioimpedance Analysis* (BIA). Basis metode ini adalah impedansi atau hambatan terhadap arus listrik terjadi melalui jaringan tubuh. Impedansi listrik digunakan untuk menghitung kadar air (kelembaban) stratum korneum. Pada ujung instrumen ini, terdapat transduser yang terdiri dari dua elektroda logam. Saat alat diletakkan di atas permukaan kulit, instrumen akan memasok arus listrik sebesar 50 KHz. Arus tersebut akan menjalar melalui lapisan kulit dan impedansinya dapat diukur, sehingga nilai kelembaban kulit (kandungan air dalam kulit) dapat diukur (Truong, 2009; Jayanthi, 2015).

Kelebihan menggunakan instrumen dengan metode BIA yaitu hasil ukur yang konsisten, mudah dibawa (*portable*), dan produksi sensor yang lebih mudah serta sederhana. Maka dari itu, alat SK-8 Skin Analyzer merupakan instrumen yang tepat dan efektif untuk digunakan dalam penelitian ini.



Gambar 3. Alat SK-8 Skin Analyzer sebagai Instrumen Pengukuran Kelembaban Kulit Kaki

c. Interpretasi hasil pengukuran

Clayton & Elasy (2009), mengklasifikasikan tingkat kelembaban kulit sebagai berikut.

Tabel 1
Interpretasi Hasil Pengukuran Kelembaban Kulit Kaki
Pada Pasien DM Tipe II

No	Persentase Kelembaban Kulit	Klasifikasi Tingkat Kelembaban Kulit
1	45 – 65	Lembab
2	29 – 44,9	Kering
3	<29	Sangat Kering