

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Diabetes Melitus Tipe 2

1. Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus adalah kelompok gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia karena gangguan dalam sekresi insulin dan kerja insulin. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, produksi insulin tidak mencukupi karena sel tubuh tidak mampu menggunakan insulin dengan efektif, sehingga terjadi resistensi insulin. Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel-sel pankreas dan berperan dalam pengendalian kadar gula darah (Salasa, dkk., 2019). Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel meresponnya menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah, yang merupakan tanda klinis diabetes. Jika defisiensi insulin tidak diatasi dalam jangka panjang, dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh dan menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa dan membatasi fungsi, seperti penyakit kardiovaskular (CVD), kerusakan saraf (neuropati), kerusakan ginjal (nefropati), amputasi ekstremitas, dan gangguan mata (terutama pada retina) yang dapat menyebabkan kehilangan penglihatan dan bahkan kebutaan Diabetes kebutaan (Decroli, 2019).

2. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat dua faktor risiko diabetes melitus yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu obesitas dengan IMT ≥ 23 kg/m², hipertensi dengan tekanan darah $>140/90$ mmHg, dislipidemia adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah, trigliserida >250 mg/dl, kurangnya aktivitas fisik, merokok, mengonsumsi makanan yang mengandung tinggi gula dan rendah serat akan

memiliki peluang tinggi untuk menderita prediabetes dan DM tipe 2. Sementara itu beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, ras dan etnis (Widiasari dkk., 2021).

3. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin merupakan kondisi di mana sel-sel tubuh tidak merespons secara efektif terhadap insulin, yang menyebabkan hiperglikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2. Dalam kondisi ini, sel-sel otot, lemak, dan hati tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif, sehingga sel beta pankreas dipaksa untuk meningkatkan produksi insulin. Namun, jika produksi insulin tidak dapat mengkompensasi resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat secara kronis, sehingga menyebabkan hiperglikemia. Resistensi insulin terjadi ketika adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari yang normal diperlukan untuk menjaga kadar glukosa darah dalam batas normal (IDF, 2021).

Pada perkembangan diabetes melitus tipe 2, terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut, menyebabkan hiperglikemia kronis dan memperburuk disfungsi sel beta pankreas. Pada tahap lanjut, sel beta pankreas dapat digantikan oleh jaringan amyloid, yang menyebabkan produksi insulin menurun secara klinis menyerupai diabetes melitus tipe 1 dengan kekurangan insulin secara absolut. Faktor genetik dan lingkungan berkontribusi terhadap disfungsi sel beta pankreas, termasuk regenerasi sel beta, mekanisme seluler yang mengatur fungsi sel beta, kemampuan adaptasi sel beta, dan kegagalan dalam mengkompensasi beban metabolik serta proses apoptosis sel. Hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 juga dapat menyebabkan produksi

reactive oxygen species (ROS) oleh sel beta pankreas, yang pada akhirnya dapat merusak sel beta pankreas (Decroli, 2019).

4. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Komplikasi diabetes melitus dapat dibagi menjadi komplikasi akut dan kronik. Komplikasi akut terjadi dalam waktu yang pendek sebagai akibat dari intoleransi glukosa. Contohnya adalah hipoglikemia, Ketoasidosis Diabetik (KAD), dan Status Hiperglikemia Hiperosmolar Hiperglikemi. Sementara itu, komplikasi kronik melibatkan penyakit makrovaskular yang mempengaruhi sirkulasi koroner dan pembuluh darah perifer, penyakit mikrovaskular yang mempengaruhi mata (retinopati) dan ginjal (nefropati), serta neuropati yang memengaruhi saraf sensorik, motorik, dan otonom, serta dapat menyebabkan masalah ulkus kaki (Smeltzer, 2014).

a. Komplikasi Akut

1) Keto Asidosis Diabetik

Salah satu komplikasi akut yang terjadi pada diabetes melitus adalah Ketoasidosis Diabetik (KAD). KAD ditandai dengan peningkatan kadar keton dalam plasma. Keton adalah hasil akhir dari metabolisme asam lemak di hati. Karena sifatnya yang asam, jika kadar keton tinggi dalam tubuh, akan mengganggu keseimbangan asam-basa tubuh. KAD terjadi ketika terjadi defisiensi absolut atau relatif insulin, yang disertai dengan peningkatan hormon kontra insulin seperti glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan. Hormon pertumbuhan merangsang lipolisis dalam jaringan adiposa dan menghambat kerja insulin. Lipolisis juga dipacu oleh peningkatan kortisol secara akut. Selain memacu lipolisis, kortisol juga menghambat kerja insulin sehingga penyerapan glukosa oleh

jaringan perifer menurun. Gejala khas KAD adalah glukosa darah lebih dari 250 mg/dL (Oktaviani, dkk 2021).

2) Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)

Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH) adalah kondisi akut yang terjadi pada pasien dengan diabetes melitus (DM) yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah, hiperosmolaritas, dan dehidrasi, tanpa peningkatan keton. SHH juga dikenal sebagai Hiperglikemia Hiperosmolar Nonketotik. Penyebab utama SHH adalah krisis hiperglikemia pada pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk. Beberapa faktor pemicu termasuk infeksi (seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, sepsis), penyakit vaskular akut (seperti penyakit serebrovaskular, serangan jantung akut, emboli paru), trauma, dan penggunaan obat-obatan tertentu (seperti diuretik, steroid, antipsikotik atipikal, glucagon, dan agen simpatomimetik seperti dopamine, dobutamine, dan terbutaline).

Ketika kadar glukosa darah tinggi, sejumlah glukosa akan diekskresikan ke dalam urine. Kehadiran glukosa dalam urine (glukosuria) menyebabkan urine menjadi kental, dan ini menarik air untuk ikut keluar bersama urine (diuresis osmotik). Kehilangan air tanpa kehilangan zat terlarut dalam plasma menyebabkan peningkatan tekanan osmotik dalam plasma (hiperosmolar). Jika kondisi hiperosmolar tidak segera ditangani dengan pemberian cairan, maka tubuh akan mengalami dehidrasi dan hipovolemia. Pasien dengan SHH akan mengalami gejala haus, kelemahan, gangguan penglihatan, mual, bahkan muntah. Tanda-tanda dehidrasi, seperti penurunan turgor kulit, kekeringan mukosa, mata cekung, denyut nadi lemah, dan akral teraba dingin. Pada kondisi yang berat, SHH dapat menyebabkan disorientasi, penurunan kesadaran, bahkan koma. Penanganan

kasus SHH dilakukan dengan penggantian cairan dan pengendalian hiperglikemia (Zamri, 2019).

3) Hipoglikemia

Hipoglikemi adalah kondisi kadar glukosa darah pada pasien DM berada dibawah 70 mg/dl (PERKENI, 2021). Rendahnya kadar glukosa darah mengakibatkan berbagai jaringan dalam tubuh mengalami kekurangan energi. Beberapa jaringan penting seperti saraf dan sel darah merah yang sangat tergantung pada glukosa sebagai sumber energi. Pada kasus hipoglikemia, sistem neuroendokrin yang bertanggung jawab untuk menjaga keseimbangan glukosa darah mengalami gangguan sehingga tidak berfungsi dengan optimal. Faktor utama yang berperan dalam terjadinya hipoglikemia pada DM adalah ketidakseimbangan antara asupan kalori dan penggunaan obat-obatan DM, seperti insulin. Asupan kalori yang terlalu rendah atau dosis obat yang berlebihan dapat memicu terjadinya hipoglikemia. Penurunan kadar glukosa darah akan berdampak pada penurunan fungsi otak. Jika jaringan otak tidak mendapatkan pasokan glukosa yang cukup, maka fungsi sistem saraf akan terganggu. Aktivitas sistem saraf otonom, terutama sistem saraf simpatis, akan terpicu, dan kelenjar adrenal akan menghasilkan adrenalin. Oleh karena itu, pasien dapat mengalami gejala seperti gemetar, kulit pucat, keringat berlebihan, rasa lapar, dan penglihatan kabur. Penurunan kadar glukosa darah yang sangat ekstrem dapat menyebabkan penurunan kesadaran ringan hingga koma, bahkan disertai dengan kejang. Kadar glukosa darah yang sangat rendah dapat menyebabkan kerusakan otak permanen dan bahkan kematian (Manaf, 2014).

b. Komplikasi Kronik

1) Retinopati

Retinopati diabetik adalah suatu kondisi gangguan mata yang terjadi pada pasien DM yang disebabkan oleh kelainan kapiler pada retina. Gangguan penglihatan mulai dari yang ringan hingga berat. Retinopati diabetik nonproliferatif, merupakan bentuk paling ringan, sedangkan retinopati paling berat adalah makulopati diabetik. Makulopati diabetik disebabkan karena adanya sumbatan atau kebocoran kapiler pada retina sehingga makulopati diabetik sebagai penyebab kebutaan pada DM (Purwanti & Maghfirah, 2016).

2) Nefropati diabetik

Nefropati diabetik merupakan suatu gangguan ginjal yang terjadi sebagai akibat lanjut dari DM yang ditandai dengan adanya albumin dalam urine dan peningkatan tekanan darah. Terjadinya nefropati diabetik dapat juga disebabkan karena hiperglikemia kronis yang mengakibatkan terbentuknya *Advance Glycosylation End Products* (AGEs) yaitu produk glikasi struktur protein dan lipid akibat paparan glukosa. Kadar glukosa yang tinggi dapat menyebabkan *Advance Glycosylation End Products* (AGEs) mengubah protein struktur dan disfungsi vaskuler, lesi glomerulus, proteinuria dan berakhir dengan gagal ginjal (Satria ES dkk, 2018). Terjadinya penumpukan sorbitol dan fruktosa serta terbentuknya AGEs pada glomerulus mengakibatkan kerusakan glomerulus. Glomerulus mengalami hipertrofi, penebalan matriks membran basalis, dan ekspansi mesangial. Kerusakan tersebut mengakibatkan glomerulosklerosis sehingga terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus, kebocoran albumin dan kebocoran protein yang lebih besar. Kerusakan glomerulus juga merangsang reaksi renin angiotensinogen sehingga

terbentuk angiotensin II yang merangsang tunika media sehingga terjadi vasokonstriksi yang mengakibatkan hipertensi dan penurunan fungsi ginjal yang akhirnya menyebabkan terjadinya gagal ginjal (Hendromartono, 2014).

3) Penyakit pembuluh darah koroner dan kardiomiopati

Dampak lanjutan dari resistensi insulin reseptor pada DM adalah penurunan metabolisme lipoprotein. Dislipidemia ini dapat menyebabkan terbentuknya pembekuan darah (thrombosis). Plak aterosklerosis terbentuk di lapisan sub intima pembuluh darah, yang dapat menyebabkan gangguan pada pembuluh darah koroner dan pembentukan trombus koroner. Hal ini dapat menyebabkan iskemia dan bahkan infark miokard (Shahab, 2014).

4) Neuropati

Neuropati adalah kelainan fungsi saraf secara keseluruhan dan molekuler yang disebabkan oleh diabetes melitus. Gangguan ini dapat menyebabkan kerusakan pada saraf-saraf perifer di kaki. Neuropati berkembang akibat penderitaan diabetes melitus dalam jangka waktu yang lama (Guttormsen & Chadwick, 2017).

5) Penyakit pembuluh darah perifer

Penyakit pembuluh darah perifer (*Peripheral Arterial Disease*) adalah gangguan berupa penyempitan pembuluh darah perifer pada pasien DM yang terjadi pada ekstremitas bawah seperti kaki. Penyempitan ini umumnya disebabkan oleh proses aterosklerosis (Decroli, 2019) Endotel pembuluh darah adalah sel yang dapat memasukan glukosa tanpa bantuan insulin (noninsulin dependent). Hiperglikemia kronis pada DM mengakibatkan peningkatan glukosa dalam endotel pembuluh darah (hiperglisolia). *Aldose Reductase* (AR) mengubah glukosa yang

terperangkap menjadi sorbitol, penumpukan sorbitol dan fruktosa pada lapisan dan endotel pembuluh darah mengakibatkan penurunan ketersediaan nitric oxide (NO). Beberapa kelainan metabolik juga terjadi pada pembuluh darah, seperti pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), penumpukan *Advanced Glycation End Products* (AGES), peningkatan aktivitas Protein Kinase C (PKC). Peningkatan PKC mengakibatkan penyempitan pembuluh darah (Alves,Cabratosa et al., 2020).

6) Kaki Diabetes

Kaki diabetes merupakan komplikasi kronis yang terjadi pada pasien DM, disebabkan oleh kelainan pada kaki yang diakibatkan oleh mikroangiopati dan neuropati diabetik sebagai dampak dari hiperglikemia kronis. Secara garis besar terdapat tiga faktor utama yang menyebabkan terjadinya kaki diabetes, yaitu penurunan sensasi rasa nyeri, penurunan sirkulasi darah ke kaki, dan penurunan daya tahan tubuh terhadap infeksi. Neuropati sensoris mengakibatkan penurunan sensasi nyeri sehingga pasien tidak menyadari atau tidak merasakan adanya trauma pada kaki. Luka kecil seperti tertusuk duri, lecet, dan iritasi pada ujung kuku dapat berkembang menjadi nekrosis dan bahkan dapat menimbulkan gangren. Gangguan mikrosirkulasi menyebabkan penurunan aliran darah ke kaki, yang berujung pada hipoksia jaringan dan kematian sel (nekrosis). Kurangnya pasokan oksigen mengakibatkan perkembangan mikroorganisme terutama bakteri anaerob akan berkembang, sehingga kemampuan tubuh untuk melawan infeksi menurun dan dengan kadar glukosa darah yang tinggi maka kemampuan sel darah putih dalam melawan patogen juga menurun. Infeksi pada kaki diabetik akan sulit diatasi bahkan dapat berakhir dengan amputasi (Febrianto dkk., 2023).

B. Konsep Neuropati Perifer Diabetik

1. Pengertian Neuropati Perifer Diabetik

Neuropati perifer diabetik adalah komplikasi mikrovaskuler yang adanya kerusakan saraf akibat dari diabetes melitus. Gangguan ini dapat mempengaruhi berbagai jenis saraf, termasuk saraf sensorik, motorik dan otonom (Tofure dkk., 2021).

2. Jenis Neuropati Perifer Diabetik

Neuropati diabetik adalah jenis kerusakan saraf yang terjadi pada pasien diabetes melitus yang mempengaruhi saraf perifer. Terdapat tiga jenis saraf perifer yaitu saraf motorik, saraf sensorik, dan saraf otonom. Neuropati motorik dikaitkan dengan kelemahan otot yang dapat menyebabkan penurunan koordinasi otot-otot gerak pada tungkai. Gangguan saraf motorik mengakibatkan atrofi otot deformitas kaki, perubahan biomekanika kaki dan distribusi tekanan kaki yang meningkatkan risiko terjadinya ulkus. Neuropati sensorik mempengaruhi nyeri dan ketidaknyamanan yang dapat menyebabkan kerentanan terhadap trauma berulang pada kaki. Kerusakan saraf sensorik dapat menyebabkan hilangnya sensasi pada kaki atau sensasi mati rasa. Neuropati otonom menyebabkan kaki kehilangan kemampuan alami untuk melembabkan kulit, sehingga terjadinya penurunan kelembababan kulit yang mengakibatkan bagian kaki mengalami penurunan ekskresi keringat sehingga kulit kaki menjadi kering dan retak yang dapat berakibat menjadi pintu masuk bakteri sehingga menyebabkan infeksi. Ketika terjadi microtrauma dengan keadaan kaki yang kering dan mudah retak dapat meningkatkan risiko terjadinya ulkus diabetikum (Subekti, 2014).

3. Tanda dan Gejala Neuropati Perifer Diabetik

Tanda dan gejala dari neuropati perifer diabetik merupakan salah satu komplikasi umum yang terjadi pada penderita diabetes melitus yang disebabkan karena kadar glukosa dalam darah tidak terkendali dengan baik sehingga dapat memperlambat aliran darah terutama saraf perifer yang dapat mengakibatkan kekurangan nutrisi, mengakibatkan kerusakan saraf. Neuropati perifer merupakan faktor utama yang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes melitus. Jika tidak dicegah atau ditangani dengan tepat, dapat menjadi faktor presdiposisi terjadinya ulkus diabetik, gangren dan komplikasi lainnya (Kurnia dkk., 2022).

Gejala dari neuropati perifer diabetik bervariasi, adanya sensasi kebas, kesemutan, mati rasa, sensasi terbakar, sensasi seperti tertusuk-tusuk, dan nyeri. Gejala ini umumnya dimulai dari ekstremitas bagian distal, yang dapat menyebabkan pasien sering jatuh, mengalami cedera, pembatasan gerakan, dan penurunan kualitas hidup (Callaghan et al., 2020).

4. Patofisiologi Neuropati Perifer Diabetik

Diabetes melitus sebagai penyebab neuropati melalui peningkatan stress oksidatif yang meningkatkan AGEs (*Advance Glycosylated End Products*), akumulasi polyol, menurunkan NO (*Nitric Oxide*) mengganggu fungsi endotel, mengganggu aktivitas Na-K-ATP-ase dan homosisteinemia. Pada kondisi hiperglikemia glukosa berkombinasi dengan protein menghasilkan protein glikosilasi yang rentan terhadap kerusakan oleh radikal bebas, menghasilkan AGEs yang merusak jaringan saraf yang sensitif. Glukosa didalam sel saraf diubah menjadi sorbitol dan polyol lainnya oleh enzim aldose reductase. Akumulasi polyol

di dalam sel saraf mengganggu keseimbangan osmotik dan memungkinkan masuknya natrium dan air ke dalam sel dalam jumlah yang lebih banyak. Selain itu sorbitol juga dikonversi menjadi fruktosa, kadar fruktosa yang tinggi meningkatkan produksi AGEs. Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf juga menurunkan aktivitas Na-K-ATP-ase. Stres oksidatif yang dihasilkan oleh kondisi hiperglikemia mengurangi stimulasi NO pada aktivitas Na-K-ATP-ase dan menyebabkan penurunan aliran darah ke saraf perifer (Kurniawan, 2014).

Ketika kadar glukosa meningkat di dalam sel, jalur polyol dalam metabolisme glukosa menjadi aktif. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol dengan menggunakan NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hidroxide*) sebagai kofaktor. Peningkatan afinitas aldosa reductase terhadap glukosa pada kondisi hiperglikemia menyebabkan akumulasi sorbitol dan penggunaan lebih banyak NADPH. Aktivasi enzim aldosa reduktase memudahkan terjadinya kerusakan sel. Aktivasi jalur polyol akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa berperan dalam pembentukan AGEs (*Advance Glycosylated End products*). Penggunaan berlebihan NADPH akibat aktivitas aldosa reductase yang berlebihan mengakibatkan berkurangnya ketersediaan kofaktor untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini mengurangi kapasitas sel untuk merespons stres oksidatif dan menyebabkan peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas glucose monophosphate shunt, yang menyediakan NADPH seluler. Di sisi lain, penggunaan NAD oleh sorbitol dehidrogenase menyebabkan peningkatan rasio NADPH/NAD yang dapat diinterpretasikan sebagai kondisi pseudohipoksia (Decroli, 2019).

5. Faktor Yang Mempengaruhi Neuropati Perifer Diabetik

a. Usia

Semakin seseorang bertambah usia, pembuluh darah cenderung menjadi kurang fleksibel, yang mengakibatkan penurunan vaskularisasi jaringan di seluruh tubuh. Proses penuaan juga menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem perlindungan tubuh terhadap radikal bebas serta kemampuan tubuh untuk melakukan perbaikan. Peningkatan produksi ROS (Reactive Oxygen Species) akibat hiperglikemia dan penuaan dapat berkontribusi pada progresivitas penyakit diabetes melitus. Penuaan juga menyebabkan penurunan kemampuan sel untuk melakukan perbaikan. Paparan ROS terhadap mitokondria sel secara bertahap dapat menyebabkan disfungsi mitokondria, degenerasi aksonal, dan neuropati. Disfungsi mitokondria ini juga dapat menyebabkan penurunan sensitivitas insulin dan kematian sel beta pankreas (Chia et al., 2018).

Pada rentang usia 40 hingga 70 tahun, gejala dan tanda yang terkait dengan penurunan fungsi tubuh mulai muncul. Meskipun penurunan fungsi tubuh sebenarnya dimulai sejak usia 30 tahun, manifestasinya baru tampak setelah mencapai usia 40 tahun. Usia adalah salah satu faktor yang mempengaruhi toleransi tubuh terhadap glukosa. Penelitian epidemiologi telah membuktikan adanya hubungan antara penurunan toleransi glukosa dan peningkatan usia (Siti dkk., 2014).

b. Jenis kelamin

Perbedaan hormon antara wanita dan pria dapat memiliki dampak terhadap timbulnya komplikasi neuropati. Tingginya kadar estrogen pada wanita dapat

mengganggu penyerapan iodium yang berperan penting dalam pembentukan mielin saraf (Amelia, Wahyuni & Yunanda, 2019). Di sisi lain, kadar testosterone yang tinggi pada pria dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah terkena diabetes karena testosterone memiliki peran protektif pada pankreas. Dalam kondisi hiperglikemia, tingginya kadar testosterone cenderung menurunkan tingkat apoptosis pada sel-sel pankreas (Kooptiwut et al., 2015). Pada wanita usia tua, efek dari menopause dapat menyebabkan perubahan dalam sekresi insulin, sensitivitas insulin, dan efektivitas penggunaan glukosa. Selama menopause, terjadi defisiensi estradiol pada wanita, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes diabetes (Mauvais, Jarvis F et al., 2017).

c. Lamanya menderita DM

Neuropati perifer berhubungan dengan lamanya paparan hiperglikemia yang dialami. Jika seseorang menderita diabetes melitus dalam waktu yang lama apabila kadar glukosa darah yang tinggi, hal ini akan mempengaruhi perubahan pada dinding pembuluh darah. Penebalan dinding pembuluh darah dan kerusakan kapiler darah dan serabut saraf akan terjadi secara bertahap, dan akan semakin parah jika kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan baik (R. N. Putri & Waluyo, 2020). Durasi DM tipe 2 yang lama dengan kadar gula darah yang tinggi juga akan mempengaruhi perubahan pada dinding pembuluh darah (Suyanto & Susanto, 2016). Kadar glukosa darah yang tinggi dan kronis dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin. Glukosa tersebut akan berubah menjadi sorbitol yang merusak sel saraf. Semakin lama seseorang menderita diabetes melitus, proses ini akan berlangsung lebih lama dan memperparah terjadinya kerusakan sel saraf (Tanhardjo dkk., 2016).

d. Riwayat penyakit penyerta

Riwayat penyakit penyerta seperti hipertensi juga menjadi faktor risiko terjadinya komplikasi neuropati pada diabetes melitus. Neuropati perifer diabetik pada pasien dengan hipertensi disebabkan oleh lamanya penderitaan diabetes dengan hiperglikemia, yang dapat mempengaruhi perubahan pada dinding pembuluh darah dan tekanan darah. Perubahan tersebut terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah, dan sel mesangial ginjal, yang dapat menyebabkan komplikasi vascular diabetes (Tofure dkk., 2021).

Hipertensi menyebabkan penebalan dari pembuluh darah arteri yang selanjutnya dapat menyebabkan penyempitan diameter pembuluh darah. Penyempitan ini akan mempengaruhi pengangkutan metabolik dalam darah dan mengganggu kadar glukosa dalam darah (Rahmawati & Hargono, 2018). Penebalan dinding pembuluh darah yang disebabkan oleh hipertensi juga mempengaruhi suplai darah ke saraf perifer. Hipertensi yang berlangsung dalam jangka waktu lama pada pasien diabetes melitus akan memperburuk komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular melalui mekanisme seperti kerusakan kapiler dan arteriol (Ozaki et al., 2016).

e. Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dengan baik pada pasien diabetes melitus tipe 2 meningkatkan risiko neuropati diabetik. Tingginya kadar glukosa darah secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah di berbagai jaringan tubuh yang mengakibatkan gangguan fungsi dan perubahan struktur organ serta kekurangan suplai darah ke jaringan. Apabila mengenai jaringan perifer akan dapat menyebabkan neuropati perifer dan disfungsi sistem saraf otonom yang dapat menimbulkan penurunan

sensasi pada ekstremitas sehingga memicu timbulnya masalah pada kaki penderita diabetes melitus (Astuti dkk., 2020).

f. Merokok

Kebiasaan merokok berhubungan dengan penyakit arteri perifer, yaitu adanya penyumbatan aliran darah. Sumbatan tersebut dapat terbentuk akibat penumpukan lemak, kalsium, jaringan fibrosa, atau zat lainnya. Pada pasien diabetes melitus yang merokok, sumbatan pembuluh darah terjadi karena zat kimia dalam tembakau yang dapat merusak sel endotel yang melapisi dinding pembuluh darah. Hal ini meningkatkan permeabilitas lipid dan komponen darah lainnya serta merangsang pembentukan substansi lemak. Penyumbatan pembuluh darah mengakibatkan penurunan sirkulasi darah pada kaki dan pengurangan pasokan oksigen ke jaringan, yang dapat menyebabkan iskemia dan ulserasi atau luka diabetik (Purwanti Maghfirah, 2016).

6. Pengukuran neuropati perifer diabetik

Sebuah tim ahli dari Rumah Sakit Universitas Groningen di Belanda telah mengembangkan skor untuk mengukur gejala neuropati perifer diabetik yang disebut DNS (*Diabetic Neuropathy Symptom*). Skor DNS (*Diabetic Neuropathy Symptom*) adalah metode penilaian gejala klinis yang menggunakan kuesioner berupa daftar pertanyaan yang sudah terstandar. Sistem skor ini memiliki nilai maksimum 4 poin yang bernilai untuk skor gejala yang dirasakan, satu gejala dinilai skor 1, sedangkan skor 0 menunjukkan tidak adanya gejala. Gejala yang di evaluasi meliputi : (1) ketidakstabilan dalam berjalan, (2) sensasi terbakar, kesemutan, nyeri di tungkai atau kaki, (3) sensasi tusukan pada tungkai atau kaki, dan (4) mati rasa pada tungkai atau kaki. Responden menjawab pertanyaan “ya” (skor 1) jika gejala

yang dirasakan terjadi lebih dari satu minggu atau selama dua minggu terakhir yang artinya menunjukkan adanya neuropati perifer dan jika “tidak” (skor 0) menunjukkan tidak adanya gejala neuropati diabetik. Skor 1 atau lebih diterjemahkan sebagai positif diabetik neuropati perifer (Meijer et al., 2003).

7. Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Neuropati

Perifer Diabetik

Pada 70% pasien dengan waktu lama menderita diabetes melitus lebih dari 5 tahun mengalami gejala neuropati perifer diabetik. Hal ini disebabkan oleh karena terjadinya disfungsi sel-sel saraf yang berlangsung secara progresif akibat keadaan hiperglikemia persisten. Disfungsi sel saraf tersebut yaitu demielinisasi segmental, kerusakan akson, dan penebalan membrane basal yang mengelilingi permukaan sel schwan. Seiring berjalannya waktu akson sel saraf akan hilang keseluruhan. Hal ini yang mendasari kerusakan saraf pada pasien yang telah lama menderita DM (Labib Bima dkk., 2023). Lama waktu terindikasi pada pasien DM ada keterkaitannya dengan degradasi fungsi sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin yang menjadi penyebab timbulnya komplikasi dan hal tersebut terindikasi umumnya pada pasien yang telah menderita DM 5 hingga 10 tahun. Kurangnya kapasitas produksi insulin oleh sel beta pankreas di dalam darah akan berdampak terhadap penurunan proses glikolisis di dalam sel (Ibrahim dkk., 2022). Pengkategorian lama menderita diabetes melitus merujuk berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Ibrahim dkk., 2022 dan Suharni dkk., 2022) yang dikategorikan menjadi > 5 tahun dan < 5 tahun. Semakin lama seseorang menderita diabetes melitus, risiko terjadinya perburukan kerusakan sel saraf semakin tinggi (Amelia et al., 2019). Hiperglikemia kronis pada tahap awal diabetes melitus tipe 2 dapat

memicu perubahan biokimia sel yang mempengaruhi serabut saraf kecil, dan seiring dengan berjalannya waktu, serabut saraf besar juga terlibat dan berhubungan dengan penurunan kecepatan hantaran saraf (Rachman dkk., 2021). Kondisi hiperglikemia kronis menyebabkan penurunan sekresi insulin dan sensitivitas insulin.

Kadar glukosa darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama mengakibatkan *afinitas aldose reduktase* meningkat yang akan menyebabkan peningkatan dari produksi sorbitol. Akumulasi sorbitol dapat meningkatkan aktivitas jalur poliol yang memengaruhi jaringan saraf, yang pada akhirnya mengakibatkan penurunan sensitivitas pada kaki. Sorbitol tidak melewati membran sel dan terakumulasi di dalam sel jaringan saraf menyebabkan stress osmotik. Stress osmotik meningkatkan konsentrasi cairan dalam sel dan menyebabkan kerusakan pada sel Schwann dan degenerasi serat saraf. Dalam mengurangi glukosa intraseluler yang tinggi, enzim aldose reduktase mengurangi jumlah glukosa yang masuk, tetapi ini juga mengakibatkan penurunan kadar glutathione yang kemudian meningkatkan produksi advanced glycation end products (AGEs), sehingga menyebabkan stres oksidatif pada sel saraf. Hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka waktu lama juga menyebabkan terjadinya reaksi glikosilasi non-enzimatik *maillard reaction* antara protein dan *reactive carbonyl* serta *dicarbonyl compound* senyawa karbonil reaktif dan dikarbonil. Degradasi glikosilasi protein membentuk *Advanced Glycation End Products* (AGEs) yang merusak saraf tepi dan penurunan vasodilatasi neuron, menyebabkan neuropati perifer (Suharni dkk., 2022).