

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Neuropati Perifer Diabetik Pasien DM Tipe 2

1. DM tipe 2

DM merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Soelistijo *et al.*, 2015). Penyebab utama DM tipe 2 adalah resistensi insulin pada otot dan hati (RACGP, 2016). Resistensi insulin terjadi ketika tubuh tidak mampu merespons insulin sepenuhnya disertai produksi insulin yang tidak adekuat. Ketika resisten, kerja insulin dihambat hingga kadar glukosa darah akan meningkat (IDF, 2017). Kadar glukosa darah meningkat maka terjadi peningkatan konsentrasi insulin plasma (*hiperinsulinemia*) sebagai upaya kompensasi sel beta pankreas terhadap penurunan sensitivitas jaringan (Guyton and Hall, 2006). Apabila peningkatan sekresi insulin tidak mampu mengimbangi peningkatan kadar glukosa darah maka perlahan sel beta pankreas menjadi “lelah” untuk mensekresi sebagian besar insulin. Apabila sel beta tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan insulin, maka kadar glukosa akan terus meningkat sehingga terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia kronis jika tidak dikendalikan dengan tepat menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan neuropati. Neuropati yang paling banyak ditemukan pada penderita DM tipe 2 adalah neuropati perifer diabetik (Barrett *et al.*, 2010).

2. Konsep neuropati perifer diabetik

Neuropati perifer diabetik adalah gangguan saraf perifer simetris ditandai oleh kelainan sensorik, motorik dan autonom yang mengenai ekstremitas bagian distal (Kurniawan, 2012). Neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi

mikrovaskular DM (Khawaja *et al.*, 2018). Neuropati perifer diabetik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas penderita DM (ADA, 2019).

3. Patogenesis neuropati perifer diabetik

Hiperglikemia persisten menyebabkan aktivasi poliol meningkat sehingga mengaktivasi enzim reduktase aldose yang mengubah glukosa menjadi sorbitol. Sorbitol kemudian diubah menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase dengan memanfaatkan nikotiamid adenine dinukleotida teroksidasi (NAD⁺). Sorbitol dan fruktosa tidak terfosforilasi, namun bersifat sangat hidrofilik sehingga penetrasinya lamban melalui membran lipid bilayer. Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf menyebabkan keadaan hipertonic intraselular. Sel mengalami edema akibat masuknya air karena proses osmotik sehingga terjadi imbalance ionik dan imbalance metabolik sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan sel. (Subekti, 2009).

Peningkatan sintesis sorbitol akan menghambat mioinositol masuk ke dalam sel saraf. Penurunan mioinositol dan akumulasi sorbitol menimbulkan stres osmotik yang merusak mitokondria dan menstimulasi *protein kinase C* (PKC). Aktivasi PKC akan menekan fungsi *NaK-ATP-Ase*, sehingga kadar Na intraseluler menjadi berlebih mengakibatkan mioinositol masuk ke dalam sel saraf yang menyebabkan gangguan transduksi sinyal pada saraf (Subekti, 2009). Jalur poliol juga menyebabkan turunnya persediaan NADPH saraf yang merupakan kofaktor penting *glutathione* dan *nitric oxide synthase* (NOS) sehingga membatasi kemampuan saraf untuk mengurangi radikal bebas dan penurunan produksi *nitric oxide* (NO). Hiperglikemia kronis juga menyebabkan terbentuknya *advance glycosylation end products* (AGEs) yang bersifat toksik dan merusak semua protein tubuh dan saraf.

Terbentuknya AGEs dan sorbitol menyebabkan sintesis dan fungsi NO menurun sehingga mengakibatkan vasodilatasi berkurang, aliran darah ke sel saraf menurun dan disertai rendahnya mioinositol sehingga menyebabkan kerusakan sel saraf (Subekti, 2009).

4. Klasifikasi neuropati perifer diabetik

Berdasarkan serabut saraf yang terkena lesi, neuropati dapat digolongkan sebagai berikut.

a. Neuropati motorik

Neuropati motorik dikaitkan dengan kelemahan otot. Gejala lain yang ditemukan biasanya nyeri, fasikulasi, atrofi otot dan penurunan kemampuan reflex (U.S. Departement Of Health And Human Services, 2014). Neuropati motorik terjadi karena kerusakan fungsi otot intrinsik dikaki, ketidakseimbangan tendon dan hiperekstensi ibu jari. Neuropati motorik akan mempengaruhi semua otot di kaki, mengakibatkan penonjolan tulang yang abnormal dan deformitas kaki (Mustafa, 2016).

b. Neuropati sensorik

Neuropati sensorik terjadi ketika kehilangan sensasi (Mustafa, 2016). Neuropati sensorik menyebabkan berbagai gejala karena saraf sensorik memiliki fungsi yang kompleks. Kerusakan serat saraf sensorik ringan menyebabkan nyeri dan gangguan sensasi untuk membedakan suhu. Kerusakan serat saraf sensorik yang lebih berat menyebabkan hilangnya reflex dan gangguan koordinasi gerakan tubuh seperti berjalan dan membuka serta menutup mata (U.S. Departement Of Health And Human Services, 2014).

c. Neuropati autonom

Neuropati autonom menyebabkan berbagai gejala seperti ketidakmampuan mengeluarkan keringat secara normal, kehilangan kemampuan mengontrol kandung kemih dan ketidakmampuan otot untuk berkontraksi sehingga pembuluh darah tidak mampu mengatur tekanan darah (U.S. Departement Of Health And Human Services, 2014). Neuropati autonom terjadi karena peningkatan aliran arteri distal dan tekanan tersebut membuat kerusakan saraf simpatis sehingga mempengaruhi penurunan produksi kelenjar keringat, dengan gejala diantaranya anhidrosis, kulit kaki kering dan pecah-pecah (Mustafa, 2016).

5. Faktor risiko pengaruh neuropati perifer diabetik pasien DM tipe 2

Neuropati perifer diabetik dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor dominan yang mempengaruhi diantaranya, usia, durasi menderita DM, konsumsi obat, pola makan, pola aktivitas fisik dan riwayat hipertensi. Penelitian yang dilakukan Naqvi *et al.* (2018) menemukan hasil bahwa penderita DM tipe 2 yang memiliki usia diatas 60 tahun lebih berisiko mengalami neuropati perifer diabetik sebesar 1,07 kali dibandingkan yang berusia dibawah 60 tahun serta durasi menderita DM tipe 2 diatas 5 tahun lebih berisiko mengalami neuropati perifer diabetik sebesar 1,11 kali dibandingkan yang menderita DM tipe 2 dibawah 5 tahun. Penelitian yang dilakukan Rahmawati and Hargono (2018) juga menemukan hasil bahwa penderita DM tipe 2 yang mengkonsumsi obat anti hiperglikemik secara tidak teratur lebih berisiko mengalami neuropati perifer diabetik sebesar 5,50 kali dibandingkan penderita yang mengkonsumsi obat anti hiperglikemik secara rutin, penderita DM tipe 2 yang menerapkan pola makan yang buruk lebih berisiko mengalami neuropati perifer diabetik sebesar 4,80 kali dibandingkan penderita yang menerapkan pola

makan yang baik, penderita DM tipe 2 yang melakukan pola aktivitas fisik buruk lebih berisiko mengalami neuropati perifer diabetik sebesar 3,57 kali dibandingkan penderita yang melakukan aktivitas fisik secara rutin serta penderita DM tipe 2 yang memiliki riwayat hipertensi lebih berisiko mengalami neuropati perifer diabetik sebesar 3,14 kali dibandingkan penderita yang tidak memiliki riwayat hipertensi.

6. Pemeriksaan neuropati perifer diabetik pasien DM tipe 2

Neuropati perifer diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular DM tipe 2 sehingga perlu dilakukan pemeriksaan klinis sederhana untuk mencegah terjadinya ulkus kaki diabetik hingga amputasi (ADA, 2019). Salah satu pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan adalah menggunakan DNS. *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) merupakan 4 poin kunci untuk menilai gejala polineuropati diabetik pasien DM tipe 2. Gejala jalan tidak stabil, rasa nyeri di kaki, rasa tertusuk-tusuk di kaki serta parastesia atau hilang rasa di kaki merupakan beberapa komponen yang digunakan sebagai bahan pertanyaan kepada pasien. Satu gejala diberikan nilai 1 poin dan maksimum 4 poin. Bila poin lebih dari atau sama dengan 1 maka akan diinterpretasikan sebagai positif polineuropati diabetik sedangkan 0 poin tidak mengindikasikan terjadi polineuropati diabetik (Meijer *et al.*, 2003).

B. ABI Pasien DM Tipe 2

1. Terminologi nilai ABI

ABI adalah nilai tekanan darah sistolik *ankle* tertinggi dibagi dengan nilai tekanan sistolik *brachial* tertinggi (Stanford Medicine, 2018). Pengukuran ABI merupakan metode sederhana untuk mendeteksi gangguan sirkulasi arteri perifer dan untuk mengevaluasi prognosis gangguan kardiovaskular (Potier *et al.*, 2011). ABI memiliki sensitivitas sebesar 79 %, spesifitas sebesar 99,0 % dan akurasi sebesar 89,2 % untuk mengetahui adanya gangguan sirkulasi arteri perifer (Xu *et al.*, 2010). Pengukuran ABI direkomendasikan oleh *American Hearth Association* (AHA) untuk mendeteksi aterosklerosis (Aboyans *et al.*, 2012). Penghitungan ABI disajikan pada rumus berikut.

$$ABI = \frac{\text{The higher of the two ankle pressure for that leg}}{\text{The higher brachial pressure of the two arms}}$$

Sumber : (Stanford Medicine, 2018)

Pengukuran ABI merupakan metode aman yang digunakan untuk memantau gejala penyakit arteri perifer (Verma *et al.*, 2018). Pengukuran ABI bermanfaat untuk mengetahui tanda-tanda kelainan pembuluh darah perifer serta temuan lain seperti nyeri saat berjalan (*klaudikasio*), mati rasa (*paresthesia*), kelemahan (*paralysis*), perubahan irama denyut nadi kaki (*pulsus dorsalis pedis* dan *tibialis posterior*) serta kepuatan ekstremitas pada kaki (Stanford Medicine, 2018). Keakuratan nilai ABI dipengaruhi oleh lamanya periode istirahat sebelum pengukuran, penempatan manset pengukuran, ukuran manset dan kecepatan inflasi/deflasi. Nilai normal ABI adalah 0,91 hingga 1,30. Nilai ABI yang kurang dari 0,91 mengindikasikan terjadi gangguan vaskular (British Columbia Provincial Nursing Skin and Wound Care Committee, 2013). Pemantauan nilai ABI pada

penderita DM penting dilakukan untuk mendiagnosis gejala kaki yang spesifik terutama neuropati perifer (Mcdermott and Criqui, 2018). Pengukuran ABI diperlukan pada semua penderita DM baik tipe 1 dan 2 ketika dicurigai mengalami neuropati perifer diabetik (Chevtchouk, Silva and Nascimento, 2017).

2. Faktor risiko yang mempengaruhi nilai ABI pasien DM tipe 2

Kumar *et al.* (2018) mengemukakan bahwa rendahnya nilai ABI yang menimbulkan gangguan vaskular dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya usia penderita DM lebih dari 60 tahun, lama menderita DM lebih dari 5 tahun, kontrol glikemik buruk dan obesitas. Fata (2017) juga mengemukakan bahwa rendahnya nilai ABI dipengaruhi oleh ketidakteraturan mengkonsumsi obat anti hiperglikemik, ketidakteraturan melakukan aktivitas fisik, ketidakteraturan melakukan perawatan kaki dan ketidakteraturan melakukan diet DM.

3. Pengukuran nilai ABI pasien DM tipe 2

Menurut Stanford Medicine (2018) langkah-langkah sederhana melakukan pengukuran ABI adalah:

- a. Instruksikan pasien melakukan posisi terlentang kurang lebih selama 10 menit sebelum pemeriksaan dilaksanakan.
- b. Ukur tekanan darah sistolik lengan kanan dengan memasang manset tensimeter osilometri tepat pada lengan atas sekitar 1-2 cm diatas *fossa antecubital* (area segitiga diatas lipatan siku bagian dalam, arteri brachialis bercabang dua di dasar fossa) kemudian lanjutkan ukur tekanan darah sistolik pergelangan kaki (*ankle*) kanan dengan memasang manset dikaki bagian bawah 1 cm diatas *malleolus* (mata kaki) dilanjutkan pergelangan kaki kiri hingga terakhir lengan kiri.

- c. Lakukan pengukuran tekanan darah hingga hasil tekanan sistolik muncul pada layar osilometri.
- d. Catat hasil pengukuran tekanan sistolik *brachial* tertinggi diantara kedua lengan dan *ankle* tertinggi diantara kedua pergelangan kaki.
- e. Kemudian bagi nilai tekanan sistolik *ankle* tertinggi dengan nilai tekanan sistolik *brachial* tertinggi untuk memperoleh nilai ABI.