

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Konsep Neuropati Perifer Diabetik pada DM Tipe II**

##### **1. Konsep DM tipe II**

Insulin hasil produksi dari pankreas pada pasien DM Tipe II memiliki masalah saat mentranspor glukosa ke dalam sel sehingga glukosa menetap di dalam darah (ADA, 2024). Dalam kondisi ini, penggunaan insulin pada sel-sel otot, hati dan lemak menjadi tidak efektif, sehingga sel beta pankreas meningkatkan produksi insulin, hal ini yang menyebabkan hiperglikemia (IDF, 2021). Hiperglikemia berkepanjangan menyebabkan kebanjiran glukosa (hiperglisolia) pada sejumlah jaringan seperti pembuluh darah, lensa mata, sel endotel dan jaringan saraf yang mampu menyerap glukosa tanpa bantuan insulin (*insulin independent*) (Sukawana, 2022). Hiperglisolia kronik dapat mengubah homeostatis intraseluler sel melalui berbagai jalur biokimiawi seperti jalur *reductase aldose* yang mengakibatkan cedera sel (Sukawana, 2022). Hal ini berpotensi komplikasi kronik salah satunya neuropati perifer diabetik yang terjadi pada jaringan saraf (Waspadji, 2014).

##### **2. Definisi neuropati perifer diabetik**

Neuropati perifer mencakup berbagai macam patologi klinis yang berpotensi menimbulkan disfungsi pada sistem saraf perifer (Bodman, 2024). Menurut Subekti (2014) neuropati perifer diabetik adalah gangguan klinis maupun subklinis pada diabetes melitus dengan faktor patogenesisnya karena hiperglikemia yang berkepanjangan. Menurut IDF (2021) neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi yang kronis akibat dari kegagalan fungsi sistem saraf perifer pada pasien diabetes melitus dengan gejala dominan nyeri dan hilangnya sensasi.

Neuropati perifer diabetik menjadi salah satu komplikasi pada diabetes melitus akibat dari hiperglikemia sehingga menyebabkan demielinisasi pada saraf perifer dan mengubah fungsi saraf sensorik, motorik dan otonom (Corwin, 2002). Dari beberapa pernyataan tersebut, neuropati perifer diabetik merupakan suatu kondisi rusaknya fungsi saraf perifer pada penderita DM karena hiperglikemia sehingga mengubah fungsi saraf otonom, motorik, maupun sensorik yang ditandai dengan nyeri serta hilangnya kemampuan merasakan sensasi.

### **3. Penyebab neuropati perifer diabetik**

Neuropati perifer diabetik disebabkan oleh hiperglisolia. Kebanjiran glukosa mengakibatkan jaringan saraf perifer dapat menyerap glukosa tanpa bantuan insulin sehingga mengakibatkan homeostasis intraseluler, penumpukan sorbitol di intra sel saraf, menghambat masuknya mioinositol serta merangsang proses osmosis dan akhirnya menyebabkan edema pada sel saraf (Waspadji, 2014). Aktivitas tersebut menyebabkan kerusakan pada mitokondria sel saraf dan mengganggu fungsi *Na-K-ATP-ase* (Subekti, 2014). Akibat proses tersebut, terjadi penurunan proses depolarisasi dan repolarisasi saraf, sehingga menyebabkan penurunan eksitabilitas dan konduktivitas sel saraf. Penurunan aliran darah ke saraf secara berkepanjangan mengakibatkan struktur akson saraf akan rusak secara permanen (Subekti, 2014).

### **4. Faktor risiko neuropati perifer diabetik**

Menurut Yavuz (2022) terdapat beberapa faktor risiko terjadinya neuropati perifer diabetik, yaitu:

- a. Faktor risiko neuropati perifer diabetik yang tidak dapat diubah

## 1) Usia

Pembuluh darah saat proses menua cenderung menjadi kurang fleksibel dan mengakibatkan penurunan vaskularisasi jaringan di seluruh tubuh (Chia, 2020). Proses penuaan disertai hiperglikemia menyebabkan meningkatnya *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang dapat menyebabkan disfungsi mitokondria sehingga terjadi penurunan sensitivitas insulin dan kematian sel beta pankreas yang berdampak pada intoleransi glukosa (González *et al.*, 2023). Penelitian menemukan hasil bahwa penderita DM tipe II saat memasuki usia  $\geq 40$  tahun memiliki risiko 2,8 kali lebih berpeluang mengalami neuropati perifer diabetik (Amour, 2020). Hal ini terjadi karena hiperglikemia berkepanjangan memerlukan waktu untuk menimbulkan kerusakan saraf, sehingga neuropati diabetik lebih umum terjadi pada orang dewasa tua (Yavuz, 2022)

## 2) Durasi menderita diabetes

Komplikasi neuropati perifer diabetik sangat berhubungan dengan lamanya penderita terpapar hiperglikemia. Hiperglikemia kronis menyebabkan fungsi sel endotel di pembuluh darah menjadi terganggu sehingga fungsi sel saraf menurun dan terjadi stres osmotik intraseluler pada sel saraf (Widianti, 2024). Apabila penderita menderita DM lebih lama dengan kadar glukosa darah tinggi dapat merusak sel saraf yang terjadi secara bertahap dan semakin berat bila kontrol glikemik buruk (Putri *dkk.*, 2020). Sebuah penelitian menemukan bahwa penderita yang menderita DM  $\geq 5$  tahun berisiko terkena neuropati diabetik dibandingkan dengan penderita penyakit DM  $< 5$  tahun (Faiqotunnuriyah, 2021). Hasil Penelitian Sri Rahmi (2022) menemukan

sebanyak 92,3% pasien neuropati diabetik telah menderita DM Tipe II selama  $\geq 5$  tahun.

b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

1) Hiperglikemia

Hiperglikemia yang berkepanjangan mengakibatkan meningkatnya aktivitas jalur poliol, pembentukan *sistesis advance glycosylation end products* (AGEs), terbentuknya radikal bebas sehingga mengaktifkan protein kinase C (PKC) yang menyebabkan kurangnya vasodilatasi, sehingga pasokan darah ke saraf mengalami penurunan (Subekti, 2014). Hal tersebut menyebabkan rendahnya moinositol dan penumpukan sorbitol dalam saraf dan terjadinya hipoksia saraf sehingga akson dan selaput myelin mengalami kerusakan dan pada akhirnya transmisi impuls saraf terganggu (Subekti, 2014). Studi penelitian menemukan 53% pasien yang mengalami neuropati diabetik mempunyai kontrol glikemik (HbA1c) yang tidak terkontrol. Kadar HbA1c  $\geq 7\%$  meningkatkan risiko terjadinya neuropati diabetik (PERKENI, 2021).

2) Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol oleh penderita DM dapat memperburuk kontrol gula darah. Mengonsumsi alkohol berlebihan pada penderita DM dapat menyebabkan penumpukan asam tertentu dalam darah. Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat memperburuk gangguan metabolisme dan kelainan lipid. Konsumsi alkohol secara teratur bahkan dalam jumlah sedang (2-4 minuman per hari) dapat mengganggu kontrol gula darah penderita DM dan meningkatkan risiko neuropati perifer diabetik (Chopra, 2017).

## 5. Patogenesis neuropati perifer diabetik

Mekanisme terjadinya neuropati perifer diabetik didasari oleh hiperglisolia pada jaringan saraf perifer yang menyebabkan aktivasi jalur poliol serta mengaktifasi enzim *reduktase aldose* dengan mengubah glukosa menjadi sorbitol. Akibat dari penumpukan sorbitol dan menurunnya mioinositol menimbulkan stress osmotik yang merangsang protein kinase C (PKC) dan menekan fungsi *Na-K-ATP-ase*, sehingga terjadi gangguan dalam transduksi sinyal ke saraf (Subekti, 2014). Aktivasi jalur poliol juga menyebabkan produksi *nitric oxide* (NO) menurun sehingga kemampuan saraf dalam mengurangi radikal bebas menjadi berkurang. Hiperglisolia juga memicu terbentuknya *advance glycosylation end products* (AGEs). Terbentuknya AGEs, penumpukan sorbitol serta menurunnya fungsi NO dapat mengurangi vasodilatasi dan aliran darah ke dalam sel saraf menurun sehingga menyebabkan kerusakan sel saraf dan hipoksia kronik sel-sel saraf (Subekti, 2014)

Hipoksia kronik sel-sel saraf menyebabkan berbagai sel penunjang saraf menggunakan metode alternatif untuk mengimbangi beban dari peningkatan glukosa kronik (Robbins and Cotran, 2009). Hiperglikemia memengaruhi banyak sel dalam sistem saraf tepi, termasuk sel Schwann, akson neuronal dan neuron ganglion akar dorsal (Callaghan *et al.*, 2020). Adanya hiperglisolia menyebabkan fungsi pengaturan Sel Schwann menjadi rusak sehingga terjadi disfungsi mitokondria hingga akhirnya menyebabkan proses demielinisasi segmental sel-sel saraf (Corwin, 2002). Demielinisasi yaitu kerusakan pada lapisan mielin saraf yang berfungsi sebagai mempercepat transisi sinyal (Bakirtzis *et al.*, 2023). Akibat dari rusaknya mielin saraf, neuron sensorik lebih rentan terhadap cedera terutama

neuron di ganglion akar dorsal (Zhu et al., 2024). Stress oksidatif dan kelainan metabolik pada jalur transduksi sinyal menyebabkan rusaknya struktur dan fungsi normal sel saraf sehingga terjadi demielinisasi neuronal dan kerusakan neuronal (Zhu et al., 2024).

## **6. Tanda dan gejala neuropati perifer diabetik**

Gejala terkait neuropati perifer diabetik bervariasi menurut serabut saraf yang terlibat. Gejala awal disebabkan oleh keterlibatan serabut kecil yang meliputi hilangnya sensasi dan nyeri. Secara khas nyeri tersebut seperti sensasi terbakar dan sensasi tertusuk (Pop-Busui *et al.*, 2017). Keterlibatan serat besar dapat menyebabkan mati rasa, kesemutan tanpa rasa sakit, dan hilangnya sensasi perlindungan (Pop-Busui *et al.*, 2017). Menurut Bodman (2024) pasien dengan neuropati perifer diabetik sering kali mengalami kelemahan anggota tubuh sehingga tidak stabil saat berjalan, nyeri seperti terbakar, sensasi tertusuk dan mati rasa yang dimulai dari bagian distal (di ujung jari kaki) dan menyebar ke bagian proksimal, lalu ke jari-jari tungkai atas.

## **7. Klasifikasi neuropati perifer diabetik**

Klasifikasi neuropati perifer diabetik berdasarkan anatomi dari serabut saraf perifer dapat dibagi menjadi 3 yaitu neuropati sensorik, motorik serta otonom (Subekti, 2014)

### **a. Neuropati Sensorik**

Neuropati sensorik mengarah pada sejumlah penyakit yang mengakibatkan hilangnya sensasi di seluruh tubuh. Kerusakan yang terjadi pada serat saraf sensorik menyebabkan nyeri, gangguan sensasi dan gangguan dalam membedakan suhu. Kerusakan serat saraf sensorik lebih berat

menyebabkan hilangnya *reflex* dan gangguan koordinasi seperti berjalan. (Gomatos, 2024).

#### b. Neuropati Motorik

Neuropati motorik sering dikaitkan dengan kelemahan otot. Neuropati motorik terjadi karena kerusakan fungsi otot instrinsik di kaki dan ketidakseimbangan di tendon. Gejala yang ditemukan biasanya nyeri, penurunan kemampuan reflex, ketidakseimbangan berjalan (National Institute of Neurological, 2018)

#### c. Neuropati Otonom

Neuropati otonom terjadi pada saraf parasimpatis dan saraf simpatis. Neuropati otonom menyebabkan ekstremitas kehilangan fungsi secara alami untuk melembabkan kulit sehingga mengakibatkan kulit menjadi kering, mudah pecah dan semakin rentan terhadap robekan. Hal ini karena penurunan fungsi saraf parasimpatis ketika mengontrol sekresi keringat serta penurunan fungsi saraf simpatis dalam mengatur dilatasi pembuluh darah. (Sukawana, 2022).

### **8. Pemeriksaan neuropati perifer diabetik pada pasien DM tipe II**

Neuropati perifer diabetik merupakan salah satu komplikasi pada pasien DM tipe II sehingga untuk menghindari amputasi karena ulkus kaki diabetik memerlukan pemeriksaan klinis sederhana (ADA, 2024). Tim ahli dari University Hospital Groningen di Belanda telah mengembangkan Kuesioner DNS (*Diabetic Neuropathy Symptom*). DNS adalah penilaian gejala neuropati perifer diabetik dengan kuesioner yang sudah tervalidasi dengan *intra-rater Cohen's weighted  $\kappa$*  = 0,89 dan 0,78 dan *inter-rater Cohen's weighted  $\kappa$*  = 0.95 dan 0.83 (Meijer *et al.*,

2002). Kuesioner DNS memiliki nilai reliabilitas sebesar 87%, sensitivitas 80%, spesifisitas 20% (Mardastuti, 2017). Kuesioner DNS dalam (Kamel *et al.*, 2015) menunjukkan sensitivitas 65,4%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, prediksi negatif 30,8% dengan kemanjuran diagnostik 70%.

Sistem penilaian DNS memiliki nilai total maksimum 4 poin/skor yang bernilai untuk gejala yang dirasakan. Adapun gejala yang di evaluasi yaitu (1) ketidakstabilan saat berjalan, (2) nyeri/ sensasi terbakar pada tungkai atau kaki, (3) sensasi tusukan pada tungkai atau kaki (4) mati rasa/ kebas pada tungkai atau kaki. Responden menjawab setiap pertanyaan dengan “ya” apabila merasakan gejala (skor 1) dan menjawab “tidak” apabila tidak merasakan gejala neuropati perifer diabetik (skor 0). Bila total skor  $\geq 1$  maka akan diinterpretasikan sebagai positif neuropati perifer diabetik sedangkan skor 0 sebagai negatif neuropati perifer diabetik (Meijer *et al.*, 2002).

## **B. Konsep HbA1c**

### **1. Definisi HbA1c**

Hemoglobin merupakan salah satu protein dalam sel darah merah yang bertanggung jawab untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh. Ketika kadar glukosa darah meningkat, glukosa berlebih akan menempel pada protein hemoglobin sehingga hemoglobin dilapisi glukosa dari aliran darah atau hemoglobin menjadi terglukasi dan kadar A1c menjadi lebih tinggi (Eyth, 2025). Hemoglobin A1c yang dikenal sebagai hemoglobin terglukasi atau hemoglobin terglukosilasi digunakan untuk mengukur tingkat kendali glukosa yang menunjukkan kadar gula darah rata-rata individu (Eyth, 2025). Dalam DM tipe II, hiperglikemia menyebabkan glukosa dapat mengikat komponen bagian

hemoglobin dalam aliran darah sehingga meningkatkan jumlah hemoglobin yang terikat dengan glukosa dalam darah (Sherwani *et al.*, 2016). Kadar HbA1c merupakan indeks dari kontrol glikemik dalam jangka untuk mencerminkan riwayat glikemik kumulatif (Sherwani *et al.*, 2016). Pemeriksaan HbA1c pada pasien DM dengan tujuan menilai atau mengevaluasi efek dari perubahan terapi dan rencana perubahan dilakukan setiap 2 sampai 3 bulan atau paling sedikit 2x dalam setahun (PERKENI, 2021).

## **2. Faktor yang mempengaruhi**

### **a. Pola Makan**

Penelitian Kwureh (2017) menyatakan responden dengan pola makan kurang sehat memiliki faktor risiko 2,2 kali mengalami peningkatan kadar glukosa dalam darah. Jumlah karbohidrat yang dikonsumsi dapat mempengaruhi kadar HbA1c ataupun kadar glukosa darah. Konsumsi makanan yang kaya gula juga mendasari peningkatan kadar gula darah (Rudi, 2017)

### **b. Aktivitas fisik/ olahraga**

Aktivitas fisik atau olahraga yang dilakukan dapat menyebabkan perubahan aktivitas protein yang terlibat dalam metabolisme glukosa di otot. Ketika beraktivitas glukosa diolah menjadi energi, sedangkan pada penderita DM dengan aktivitas fisik yang kurang akan meningkatkan resistensi insulin sehingga menyebabkan peningkatan glukosa (Anggraeni, 2018).

### **c. Kepatuhan minum obat**

Pasien yang jenuh dan tidak patuh dalam pengobatan berisiko mengalami tidak terkontrolnya kadar gula darah dan kontrol glikemik.

Kepatuhan minum obat yang buruk seringkali karena pasien lupa, tidak mematuhi dosis sesuai dengan petunjuk dokter dan kesalahan pembacaan etiket. Apabila pasien minum obat tidak sesuai dosis, baik melebihi atau mengurangi dosis maka akan meningkatkan gula darah menjadi tidak terkontrol (Husna *et al.*, 2022)

### **3. Metabolisme HbA1c**

Mekanisme pembentukan HbA1c terjadi akibat glikasi, yaitu reaksi non-enzimatik antara glukosa dan protein di N-terminal rantai HbA yang menghasilkan schiff base, yaitu ikatan antara asam amino bebas pada protein dengan gula yang direduksi (glukosa) (Sherwani *et al.*, 2016). Selama proses pengaturan ulang, schiff base ini berubah menjadi produk amadori, yang merupakan hasil dari reaksi antara glukosa dan protein yang disebabkan oleh pemanasan dan kemudian menjadi HbA1c (Sherwani *et al.*, 2016). Selama 120 hari siklus hidup sel darah merah, hemoglobin secara lambat dan ireversibel mengalami glikosilasi (mengikat glukosa). Sekitar 4-6% Hb sel darah merah terglykosilasi dalam keadaan normal. Namun, ketika mengalami hiperglikemia kronik, Hb terglykosilasi meningkat mungkin dapat daripada 10% (Corwin, 2002).

Glikasi atau yang dikenal sebagai glikosilasi non-enzimatik ini terjadi akibat pembentukan ikatan kovalen antara glukosa dan komponen hemoglobin. HbA1c memberikan gambaran kadar glukosa rata-rata dalam darah seseorang ketika terglykosilasi pada hemoglobin (Sherwani *et al.*, 2016). Dalam DM tipe II, hiperglikemia menyebabkan glukosa dapat mengikat bagian hemoglobin dalam aliran darah, hal ini akhirnya meningkatkan jumlah hemoglobin yang terikat dengan glukosa darah (Sherwani *et al.*, 2016). Peningkatan glukosa kronik dengan kendali

glikemik yang buruk menyebabkan sel Schwann mulai menggunakan metode alternatif untuk menangani beban peningkatan glukosa (Robbins and Cotran, 2009). Adanya hiperglikemia di berbagai jalur pensinyalan, menyebabkan fungsi Sel Schwann rusak sehingga terjadi disfungsi mitokondria yang menyebabkan demielinisasi segmental saraf-saraf perifer yang mengarah pada neuropati diabetik (Corwin, 2002).

#### 4. Klasifikasi HbA1c

Berikut klasifikasi kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus (PERKENI, 2021):

**Tabel 1**  
**Klasifikasi Kadar HbA1c**

Kadar HbA1c (%)	
$\geq 7\%$	Tidak Terkontrol
$< 7\%$	Terkontrol

#### 5. Pengukuran kadar HbA1c

Pengukuran kadar HbA1c dilakukan dengan menggunakan jarum suntik guna pengambilan sampel darah vena dari lengan, kemudian darah 2-3cc dimasukkan ke dalam tabung reaksi atau vial dan sampel ini kemudian dianalisis di laboratorium (Rismayanti, 2022). Tes laboratorium menggunakan satu sendok teh darah yang diambil dari sampel vena ke dalam tabung K<sub>2</sub>EDTA (tutup lavender) dan sampel diproses sebagai darah utuh (Eyth, 2025). Pengujian kadar HbA1c sangat efisien karena pasien tidak diharuskan untuk puasa (Hardianto, 2021). Analisis pemeriksaan HbA1c di laboratorium berpacu pada metode yang telah terstandarisasi oleh *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT) dan *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) (PERKENI, 2021).

### **C. Hubungan Kadar HbA1c dengan Neuropati Perifer Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II**

Pengendalian kadar glukosa darah agar mendekati level normal dapat secara signifikan mengurangi risiko terjadinya neuropati perifer diabetik pada diabetes (Pop-Busui *et al.*, 2017). Hemoglobin A1c digunakan untuk mengukur tingkat kendali glukosa yang menunjukkan rata-rata kadar gula darah individu (Eyth, 2025). Kadar HbA1c yang tinggi mengindikasikan bahwa pasien mengalami hiperglikemia atau hiperglisolia dalam rentang tertentu. Hiperglisolia pada jaringan saraf mampu menyerap glukosa tanpa bantuan insulin (Sukawana, 2022). Hiperglisolia kronik dapat mengubah homeostatis intraseluler sel melalui jalur *reductase aldose* yang mengakibatkan penumpukan sorbitol dalam sel saraf yang menghambat masuknya mionositol dan merangsang proses osmosis sehingga terjadi edema sel-sel saraf (Subekti, 2014). Adanya hiperglisolia di berbagai jalur pensinyalan, menyebabkan fungsi Sel Schwann menjadi rusak dan disfungsi mitokondria yang menyebabkan demielinisasi segmental saraf-saraf perifer sehingga mengarah pada neuropati perifer diabetik (Corwin, 2002)

Pengendalian kontrol glikemik dengan memonitor HbA1c dan pemantau kadar glukosa darah secara berkala dapat menjadi langkah awal yang harus dilakukan untuk mengurangi risiko komplikasi neuropati diabetik (Subekti, 2014). Pemantauan HbA1c digunakan untuk mengkaji kontrol rata-rata glukosa jangka panjang, sehingga dapat digunakan dalam memprediksi risiko kejadian komplikasi neuropati perifer diabetik (Rismayanti, 2022). Pemeriksaan tingkat HbA1c pada pasien diabetes melitus dapat menjadi tindakan preventif terhadap kejadian neuropati diabetik.