

616.63
SUP
h e.1

13 BC

Laporan Penelitian Karya Akhir



**HUBUNGAN NILAI ALBUMINURIA
DENGAN DERAJAT POLINEUROPATI
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2**

Oleh

SUPARDI

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG**

1999

LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN PENELITIAN KARYA AKHIR

HUBUNGAN NILAI ALBUMINURIA
DENGAN DERAJAT POLINEUROPATI
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2

Oleh : S u p a r d i

Karya akhir ini disusun dalam rangka menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

Disetujui oleh :

I. Pembimbing

1. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE

2. Dr. MI Widiastuti S, SpS(K), MSc

II. Konsultan penelitian

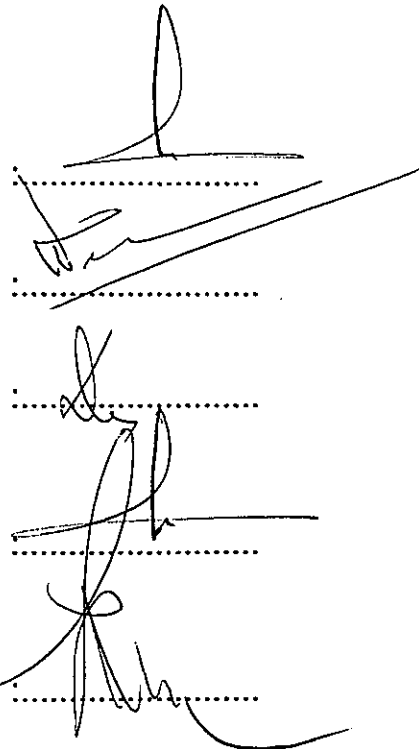
Prof. DR. Dr. RRJ Djokomoeljanto, SpPD-KE

III. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

DR. Dr. Darmono, SpPD-KE

IV. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD-KKV



KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, karena rahmatNya, laporan penelitian yang berjudul : HUBUNGAN NILAI ALBUMINURIA DENGAN DERAJAT POLINEUROPATI PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2, sebagai karya akhir dalam rangka pendidikan dokter spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang dapat diselesaikan dengan baik.

Terwujudnya laporan penelitian ini tidak lain berkat bantuan , bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat :

1. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Dekan FK. UNDIP Semarang, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti keahlian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD, KKV, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala petunjuk, bimbingan dan nasehat selama mengikuti pendidikan.
4. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE, yang berkenan menjadi pembimbing penelitian ini.
5. Dr. MI Widiastuti, SpS(K), MSc, yang berkenan menjadi pembimbing penelitian dan konsultan dalam pengolahan data statistik.
6. Prof DR. Dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, SpPD-KE, yang berkenan menjadi konsultan penelitian ini.
7. Dr. F. Soemanto PM, SpPD, dan segenap anggota team penyusunan proposal penelitian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK UNDIP Semarang, yang telah membimbing dalam penyusunan proposal penelitian ini.

8. Dr. MI Tjahjati Djoko Muljono, SpPK beserta staf Laboratorium GAKI FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan, petunjuk dan bimbingan selama penelitian.
9. Dr. Endang Kustiowati, SpS dan rekan-rekan residen serta paramedis yang bertugas baik di EMG, maupun poliklinik saraf yang telah banyak memberi bantuan selama penelitian.
10. Segenap sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama penelitian dan selama mengikuti pendidikan.
11. Seluruh staf pengajar Bagian Penyakit Dalam FK. UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan waktu dan ilmunya kepada saya selama menempuh pendidikan spesialis Penyakit Dalam.
12. Semua staf paramedik dan staf administrasi di lingkungan RSUP Dr. Kariadi Semarang, khususnya di Bagian Ilmu Penyakit Dalam, atas segala bantuan, pengertian dan kerjasama yang baik selama mengikuti pendidikan.
13. Bapak, ibu, kakak, adik dan seluruh keluarga atas segala doa restu, dorongan moril maupun materiel yang telah diberikan selama ini.
14. Istri dan anakku ; Laras dan Dilla tercinta, atas segala pengertian, pengorbanan, kesabaran, dorongan dan doa selama masa pendidikan.

Semoga Allah yang maha pengasih lagi maha penyayang berkenan melimpahkan karuniaNya kepada kita semuanya. Amien.

Semarang, Oktober 1999

Supardi

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| KATA PENGANTAR | i |
| DAFTAR ISI | iii |
| DAFTAR TABEL, GRAFIK DAN GAMBAR | iv |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| I.1. Latar belakang penelitian..... | 1 |
| I.2. Rumusan masalah..... | 3 |
| I.3. Tujuan penelitian..... | 3 |
| I.4. Manfaat penelitian..... | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 4 |
| II.1. Mikroangiopati diabetika..... | 5 |
| II.2. Nefropati diabetika..... | 8 |
| II.3. Polineuropati diabetika..... | 13 |
| BAB III HIPOTESIS..... | 24 |
| BAB IV METODOLOGI PENELITIAN..... | 24 |
| IV.1. Rancangan penelitian..... | 24 |
| IV.2. Tempat dan waktu..... | 24 |
| IV.3. Populasi dan sampel penelitian..... | 24 |
| IV.4. Besar sampel..... | 25 |
| IV.5. Cara kerja..... | 25 |
| IV.6. Analisa data..... | 26 |
| IV.7. Definisi operasional..... | 26 |
| BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 29 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN..... | 41 |
| VI.1. Kesimpulan..... | 41 |
| VI.2. Saran..... | 41 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 42 |
| LAMPIRAN | |

DAFTAR TABEL, GAMBAR DAN GRAFIK

| | Halaman |
|--|---------|
| Tabel 1. Harga-harga normal Kecepatan Hantar Saraf..... | 21 |
| Tabel 2. Distribusi jenis kelamin pada 50 responden..... | 29 |
| Tabel 3. Distribusi jenis kelamin, umur, IMT, tingkat pendidikan, lama menderita DM pada tiga kelompok albuminuria..... | 30 |
| Tabel 4. Kadar rerata Gula darah I dan II pada tiga kelompok albuminuria.. | 32 |
| Tabel 5. Profil lipid pada tiga kelompok albuminuria..... | 33 |
| Tabel 6. Kadar rerata bersihan kreatinin dan asam urat pada tiga kelompok albuminuria..... | 34 |
| Tabel 7. Derajat berat pemeriksaan EMG pada tiga kelompok albuminuria..... | 35 |
| Tabel 8. Pemeriksaan EMG motorik dan klinis motorik..... | 36 |
| Tabel 9. Pemeriksaan EMG sensorik dan klinis sensorik..... | 37 |
| Tabel 10. Pemeriksaan klinis motorik pada tiga kelompok albuminuria..... | 38 |
| Tabel 11. Pemeriksaan klinis sensorik pada tiga kelompok albuminuria..... | 39 |
| | |
| Gambar 1. Patogenesis polineuropati diabetik..... | 18 |
| Gambar 2. Kerangka teori..... | 22 |
| Gambar 3. Kerangka konsep..... | 23 |
| Gambar 4. Bagan alur penelitian..... | 28 |
| | |
| Grafik 1. Persebaran umur pada 50 responden..... | 29 |
| Grafik 2. Kadar rerata gula darah I dan II pada kelompok normal dan albuminuria... | 32 |
| Grafik 3. Profil lipid pada kelompok normal dan albuminuria..... | 33 |
| Grafik 4. Kadar rerata ureum, kreatinin dan asam urat pada kelompok normal dan albuminuria..... | 34 |
| Grafik 5. Derajat berat pemeriksaan EMG pada tiga kelompok albuminuria..... | 35 |
| Grafik 6. Pemeriksaan klinis motorik pada tiga kelompok albuminuria..... | 38 |
| Grafik 7. Pemeriksaan klinis sensorik pada tiga kelompok albuminuria..... | 39 |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang penelitian

Kemajuan pengobatan Diabetes Melitus (DM) menyebabkan kematian penderita DM saat ini lebih banyak disebabkan oleh komplikasi lanjut dari penyakitnya, seperti stroke, penyakit gagal ginjal dan penyakit kardiovaskuler⁽¹⁾. Walaupun komplikasi ke saraf bukan merupakan komplikasi yang menyebabkan kematian, tetapi menyebabkan keterbatasan pasien dalam melakukan aktivitas sehari - hari⁽²⁾.

Kerusakan vaskuler merupakan satu gejala yang khas sebagai akibat dari DM, dan dikenal dengan nama *angiopati diabetika*. Kelainan mikrovaskuler /mikroangiopati tersebut dapat berupa nefropati, neuropati maupun retinopati. Apabila kita perhatikan bahwa nefropati dan neuropati, keduanya merupakan komplikasi kronik dari DM. Ditinjau dari patogenesisnya keduanya bisa terjadi lewat jalur polyol (*polyol pathway*)^(3,4).

Salah satu penyebab utama penyakit ginjal terminal adalah Nefropati Diabetik (ND). Diperkirakan 30 - 40 % dari pada DM tipe 1 dan 10 % dari pada DM tipe 2 akan menderita nefropati pada suatu saat yang ditandai adanya proteinuria. Apabila sudah terjadi Gagal Ginjal Terminal (GGT), yaitu sekitar lebih dari 5 tahun sejak timbulnya proteinuria, tentunya akan membawa konsekwensi pada biaya perawatan yang mahal untuk hemodialisa ataupun untuk transplantasi ginjal. Padahal apabila kita mengetahui secara dini tanda-tanda ND, tentunya kita akan lebih waspada pada pengobatannya sehingga hal-hal tersebut dapat dicegah atau dihambat progresifitasnya^(4,5,6).

Pada beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan suatu sistem diagnostik yang mempunyai kemampuan prognostik dan prediktif yang tinggi terhadap perjalanan penyakit DM. Sistem ini dikembangkan pada kemampuan prediktif dari ekskresi albumin di urine (Urinary Albumin Excretion = UAE), juga pengetahuan patofisiologi kelainan ginjal pada DM. Sebagai parameter pokok adalah derajat ekskresi albumin di urine, yang sering kali secara klinis tanpa disertai proteinuria. Peningkatan UAE tanpa proteinuria ini dinamakan *mikroalbuminuria*⁽⁷⁾.

Demikian juga dengan komplikasi Polineuropati Diabetik (PND), jaringan saraf pada penderita DM dapat terganggu mulai dari susunan saraf pusat (otak) sampai dengan susunan saraf tepi, sehingga secara fungsionalpun akan terjadi gangguan baik berupa gangguan motorik, sensorik maupun otonom. Mengingat insiden PND tinggi, yaitu berkisar 5 - 80%, maka pengetahuan tentang klinis dan diagnostik PND penting untuk dipelajari, sehingga tanda dini dari PND dapat segera diketahui ^(2,7).

Untuk itu diperlukan suatu alat yang dapat mendeteksi adanya gangguan PND. Alat tersebut dinamakan *Electromyography* = EMG, yaitu suatu tehnik pemeriksaan untuk membantu diagnosis gangguan neuromuskuler. Alat yang dipergunakan adalah alat elektronik yang pada prinsipnya dapat merekam gelombang potensial yang ditimbulkan baik oleh otot maupun saraf. Alat ini dapat mendeteksi adanya gangguan PND sebelum gejala klinis terjadi. Namun demikian tidak semua senter mempunyai alat ini, sehingga timbul kesulitan pada daerah yang tidak/belum mempunyai alat tersebut ⁽⁸⁾.

Bertitik tolak pada hal-hal tersebut diatas timbul pertanyaan, adakah hubungan antara nilai albuminuria dengan derajat berat PND. Hal ini pernah dilakukan oleh David SH, pada studi observasi prospektif dengan metode kohort melibatkan 78 penderita DM, berkesimpulan bahwa mikroalbuminuria berhubungan secara independen dengan neuropati diabetika ⁽⁹⁾.

Penelitian tersebut belum pernah dilakukan di RS Dr. Kariadi Semarang, untuk itulah peneliti bermaksud melakukan penelitian dengan judul " Hubungan nilai albuminuria dengan derajat polineuropati diabetika pada penderita DM tipe 2 " dan sebagai responden adalah penderita DM tipe 2 yang berobat di poliklinik atau di rawat bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

I.2. Rumusan masalah :

Adakah hubungan antara nilai albuminuria dengan derajat polineuropati pada penderita DM tipe 2.

I.3. Tujuan Penelitian :

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara nefropati dan polineuropati (secara klinis maupun elektromiografis) pada penderita DM tipe 2 yang berobat di poliklinik dan di rawat bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara nilai albuminuria dengan Elektromiografi
2. Mengetahui hubungan antara Elektromiografis dengan klinis polineuropati
3. Mengetahui hubungan antara nilai albuminuria dengan klinis polineuropati.

I.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi adanya hubungan antara nilai albuminuria dengan derajat polineuropati pada penderita DM tipe 2, khususnya pada penderita yang berobat di poli klinik atau di rawat bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Untuk para klinisi yang bekerja di rumah sakit daerah yang sarana EMG belum ada, batasan nilai albuminuria ini dapat untuk menilai derajat polineuropati diabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Sejak ditemukannya insulin oleh Banting dan Best pada tahun 1921 serta kemudian dikembangkan dan diterapkannya pada pengelolaan pasien DM, gambaran komplikasi DM bergeser dari komplikasi akut seperti koma ketoasidosis dan infeksi ke arah komplikasi kronik⁽¹⁾. Komplikasi kronik yang terjadi dengan dasar patogenesis perubahan vaskuler, dapat mengenai berbagai jaringan atau organ di dalam tubuh antara lain saraf, kulit, mata, jantung, dan ginjal⁽²⁾.

Prevalensi DM di Indonesia kurang lebih sekitar 1,5% atau sejumlah 2,5 juta penderita dan hampir seluruhnya adalah DM tipe 2, dengan kelompok umur terbanyak 45 - 65 tahun. Menurut laporan WHO tahun 1993, prevalensi pada orang dewasa sekitar 6 % atau sejumlah 100 juta penderita⁽³⁾.

Kekerapan terjadinya komplikasi kronik DM di berbagai tempat di Indonesia bervariasi sekali. Pada tahun 1981 tercatat 6,1 % pasien yang menjalani dialisis di Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta mengidap DM⁽¹⁾. Data dari Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya (tahun 1964 - 1992) menunjukkan bahwa dari semua penyulit kronis DM : 51,4 % adalah neuropati klinis, 16,3 % katarak, 10 % penyakit jantung koroner, 5,7 % nefropati diabetik⁽¹⁾.

Kerusakan vaskuler merupakan satu gejala yang khas sebagai akibat dari DM, dan dikenal dengan nama *angiopati diabetika*. Kerusakan makrovaskuler (*makroangiopati*) biasanya muncul sebagai gejala klinik berupa penyakit jantung iskemik dan penyakit pembuluh darah perifer. Sedangkan kerusakan mikrovaskuler (*mikroangiopati*) memberikan manifestasi retinopati, nefropati, dan neuropati⁽²⁾.

Faktor - faktor yang berpengaruh pada tingkat kejadian komplikasi mikrovaskuler adalah : hiperglikemia, tekanan darah, kegemukan, jenis kelamin, umur, kadar insulin serum, kadar lipid serum, faktor genetik, diet dan status gizi, macam pengobatan, neuropati, merokok, permeabilitas dan fragilitas kapiler, koagulabilitas dan viskositas darah, oksigenasi, protein serum/glikoprotein⁽¹⁾.

II.1. Mikroangiopati diabetik

Secara garis besar dapat dikatakan bahwa tiga kelainan yang mendasari patogenesis mikroangiopati adalah : penebalan membrana basalis pembuluh darah perifer, perubahan hemodinamik, perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit. Perubahan tersebut terjadi menyeluruh pada kapiler pembuluh darah, dengan manifestasi klinik utama pada ginjal, jantung, retina, saraf perifer, kulit ⁽⁹⁾.

a. Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler

Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler pada berbagai jaringan tubuh terutama retina dan glomerulus ginjal, merupakan ciri khas DM. Mekanisme yang pasti perubahan ini belum dapat dijelaskan, namun kenyataan menunjukkan bahwa komplikasi lanjut DM terjadi pada sel maupun jaringan yang tergantung pada insulin untuk transportasi glukosa. Nampaknya hiperglikemi sangat berperan dalam patogenesis ini. Terdapat korelasi antara lama hiperglikemi dengan progresifitas kelainan vaskuler. Hiperglikemi akan memacu glikosilasi non enzimatis yang terjadi pada berbagai jaringan tubuh. Terkendalinya kadar gula darah mendekati normoglikemi dapat memperlambat bahkan mungkin mencegah progresifitas mikroangiopati pada ginjal, retina, saraf perifer maupun otonom ^(3,11,12).

Pada keadaan normoglikemi, reduksi glukosa oleh enzim *aldose reduktase* akan menghasilkan sorbitol (*osmotic polyol*), pembentukan sorbitol tersebut terbatas dan reaksi berlanjut dengan oksidasi menjadi fruktosa oleh pengaruh enzim *sorbitol dehidrogenase*. Sedang pada keadaan hiperglikemi, reaksi metabolisme untuk transformasi sorbitol menjadi fruktose yang relatif lambat tidak mampu mengimbangi, sehingga sorbitol tertimbun dalam jaringan. Sorbitol intrasel tersebut memiliki potensi osmotik dan diduga berperan dalam proses patogenesis mikroangiopati. Defek metabolik tersebut dikenal dengan *polyol pathway* ^(3,11).

Glukosa terikat pada protein oleh reaksi kimia non-enzimatis. Proses ini diawali dengan menempelnya glukose pada gugus asam amino, berlanjut dengan serangkaian reaksi dengan hasil terbentuknya *Amadori products*, dan selanjutnya berakhir sebagai *advanced*

glycosilation end products (AGE) yang bersifat ireversibel. Reaksi glukosilasi ini terjadi pada *long-lived protein* misalnya jaringan kolagen dan membrana basalis. Salah satu AGE pada DM adalah *2-furoyl-4(5)-2(2-furanyl)-1-H-imidazole* atau disebut sebagai FFI yang banyak tertimbun pada jaringan tubuh. Dalam proses glukosilasi ini terbentuk pula suatu *oxidizing intermediate* yaitu *free radicals*. Bahan kimia ini terjadi dari oto-oksidasi glukosa yang berlangsung pada waktu pembentukan AGE dari *Amadori products*, bersifat *highly reactive oxidants* yang mempunyai potensi sitotoksik antara lain efek denaturasi dan agregasi^(3,11,12).

Sel-sel endotel pembuluh darah memproduksi prostaglandin dan *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) yang berpotensi menghambat adesi trombosit pada dinding pembuluh darah dan sebagai *modulating vascular tone*. Hubungan antara mekanisme ini dengan defek metabolik diabetes belum dapat dijelaskan, namun diduga bahwa DM menekan produksi EDRF^(3,11).

Di samping itu, beberapa kelainan membrana basalis yang dapat mengganggu faalnya antara lain : 1) meningkatnya deposit kolagen tipe I,II dan IV di membrana basalis. 2) meningkatnya kadar glikoprotein di membrana basalis. 3) turunnya kadar sistin di membrana basalis, sehingga memudahkan kebocoran. 4) turunnya kadar GAG (*gluco-aminoglycans*) di membrana basalis ; bahan ini penting untuk mengatur metabolisme lipoprotein, dan karena kadarnya menurun maka akan mudah timbul pengendapan lipoprotein di jaringan. Penebalan membrana basalis dengan "kualitas rendah" (akibat banyak endapan glikoprotein) akan memudahkan kebocoran. Tergantung pada status regulasi DM, membrana basalis pasien DM mempunyai kecenderungan menebal, endotel tidak intak lagi, sehingga faal kapiler terganggu, timbulah kebocoran, dan keluarlah protein dan butir-butir darah dengan akibat antara lain :

- tekanan onkotik jaringan menurun (edema setempat) akibat keluarnya albumin
- pertahanan jaringan setempat menurun (pada kulit berakibat mudah infeksi) akibat keluarnya butir-butir darah seperti leukosit dan lain-lain.
- perfusi jaringan menurun (timbul hipoksia jaringan dengan akibat-akibatnya) : a). Bila keadaan ini terjadi pada kapiler mata, terjadilah eksudasi dan akhirnya dapat timbul edema makula, dengan adanya kerapuhan (kebocoran) kapiler maka timbulah

perdarahan. b). Bila terjadi pada ginjal, mula-mula timbul mikroproteinuria, lalu proteinuria intermiten (reversibel) dan kemudian makro-proteinuria yang biasanya persisten ⁽¹⁾.

b. Gangguan hemodinamik

Peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan hemodinamik dialami oleh penderita DM sebelum terjadi kerusakan jaringan-jaringan tubuh. Manifestasi klinik yang terjadi antara lain : a) meningkatnya glomerular filtration rate (GFR) dan ekskresi protein. b) gangguan pembuluh darah retina yang ditandai oleh kenaikan permeabilitas, aliran darah, tekanan intravaskuler dan dilatasi. c) aliran darah pada lengan dalam kondisi istirahat dapat bertambah mencapai dua kali dibandingkan dengan non-diabetes; hal ini berhubungan dengan penurunan resistensi perifer atau vasodilatasi. d) transportasi protein plasma transkapiler meningkat seiring dengan proses berkembangnya disfungsi mikrovaskuler. Di samping gangguan hemodinamik tersebut diatas, juga terjadi penyempitan kapiler yang akibatnya sangat berarti pada *critical vascular beds* (retina, glomerulus, vasa nervorum), sehingga gejala klinik yang dominan adalah iskemik distal dan disfungsi organ-organ yang bersangkutan ⁽²⁾.

c. Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit

Perubahan mikrovaskuler pada DM di samping penebalan membrana basalis dan peningkatan permeabilitas kapiler, juga terjadi penurunan produksi prostasiklin (vasodilator dan antiplatelet aggregating agent) serta aktivator-aktivator fibrinolisis, dan peningkatan produksi thromboxane A₂ (vasokonstriktor dan platelet aggregating agent). Kejadian patologik tersebut diatas memacu terbentuknya mikrotrombus dan penyumbatan mikrovaskuler. Umur trombosit penderita DM lebih pendek dan setelah rusak, keluarlah bahan-bahan yang memudahkan koagulasi dan keluar pula *growth factor* yang merangsang proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah. Di samping itu trombosit penderita DM memiliki sifat lebih sensitif untuk mengalami agregasi akibat rangsang dari *adenosin di-phosphat* (ADP), adrenalin, atau kolagen, dan terbukti adanya korelasi antara kenaikan sensitivitas trombosit tersebut dengan kejadian komplikasi vaskuler.

Viskositas plasma darah meningkat dan deformabilitas eritrosit menurun pada DM, yang mengakibatkan hambatan aliran darah dan kenaikan tekanan hidrostatik intravaskuler. Kelainan-kelainan tersebut meningkatkan risiko pembentukan mikrotrombus yang dapat mengakibatkan penyumbatan kapiler. Pembuluh darah retina mengadakan reaksi kompensasi terhadap penyumbatan tersebut dengan pembentukan neovaskularisasi (retinopati proliferatif) ^(3,10).

Dari uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa gangguan mikrosirkulasi pada DM ditandai oleh peningkatan aliran darah dan tekanan hidrostatik intravaskuler, serta penurunan permeabilitas dinding pembuluh darah. Disamping itu terjadi pula lesi endotel yang memacu adesi trombosit dan pembentukan *thombogenic agents* dalam sirkulasi darah. Akibat lanjut yang terjadi adalah penebalan membrana basalis, terjadinya mikrotrombus dan iskemi organ-organ yang bersangkutan ⁽⁹⁾.

II.2. Nefropati diabetik

Nefropati Diabetik (ND) merupakan komplikasi mikroangiopati yang sering ditemukan baik pada DM tipe 1 maupun pada DM tipe 2. Pada saat ini di Amerika Serikat ND merupakan penyebab utama gagal ginjal. Di Indonesia pun demikian, pada tahun 1983 prevalensi ND hanya 8,3% dari semua gagal ginjal terminal. Sepuluh tahun kemudian pada tahun 1993 angka tersebut meningkat menjadi 2 kali lebih tinggi yaitu 17% ⁽⁹⁾.

ND ditandai dengan adanya proteinuria menetap (persisten) ($>0,5$ g/24 jam), disertai dengan adanya retinopati dan hipertensi tanpa kelainan ginjal primer (infeksi dan kelainan ginjal lain) dan gagal jantung. Tidak semua penderita DM dalam hidupnya mengalami komplikasi ND, diperkirakan 30-40% dari pada DM tipe 1 dan 10% dari pada DM tipe 2 akan menderita ND pada suatu saat ⁽⁹⁾. Waspadji dkk, mendapatkan angka kejadian ND 7,1% ⁽¹³⁾. Gagal ginjal kronis (GGK) merupakan salah satu penyebab kematian utama pada DM. Sebelum timbul gejala klinik dari ND, ginjal penderita DM mengalami perubahan fungsional maupun morfologis. Perubahan fungsional meliputi peningkatan Glomerular Filtration Rate (GFR) dan ekskresi albumin. GFR meningkat diatas 20-30% dari normal. Di samping itu timbul pula ekskresi protein yang pada awalnya 'intermitten' yang makin lama menetap dan bertambah berat. GFR akhirnya akan menurun dan penderita jatuh dalam

gagal ginjal tahap akhir. Gagal ginjal timbul sekitar lebih dari 5 tahun sejak timbulnya proteinuria. Kelainan morfologi ginjal timbul sesudah 2 - 5 tahun sejak diagnosis DM ditegakkan⁹. Tampaknya ND merupakan komplikasi yang bersifat ireversibel. Namun diketahui bila penyakit ginjal diabetik ini ditemukan dalam stadium dini, maka dapat dilakukan usaha-usaha untuk mencegah, atau minimal menghambat progresifitas penyakit ginjal ini⁽¹⁴⁾. Saat ini telah dikembangkan suatu sistem diagnostik yang mempunyai kemampuan prognostik dan prediktif yang tinggi terhadap perjalanan penyakit. Sistem ini dikembangkan pada kemampuan prediktif dari ekskresi albumin di urine (Urinary Albumin Excretion =UAE). Sebagai parameter pokok adalah derajat ekskresi albumin di urine, yang seringkali secara klinis tanpa disertai proteinuria. Peningkatan UAE tanpa proteinuria ini dinamakan *mikroalbuminuria*. Dengan memahami kemampuan prediksi mikroalbuminuria untuk penyulit ginjal pada DM dan pengetahuan hiperfiltrasi dan hipertrofi dari glomerulus yang sudah ada, diperlukan batasan baru untuk menentukan keterlibatan ginjal pada DM dan ND. Hal ini mudah dicapai dengan menentukan stadium baru dalam perubahan yang terjadi pada ginjal⁹. Mogenson mengusulkan adanya beberapa tahapan dalam perjalanan penyakit pada ND yaitu:

Tahap I. Hiperfungsi dan hipertrofi glomeruler timbul pada saat diagnosis ditegakkan.

Stadium ini juga menyertai DM yang berlangsung lebih lama dengan pengendalian yang tidak sempurna.

Tahap II. Stadium 'silent' dengan ekskresi albumin yang normal, namun disertai kelainan struktural. Stadium ini dapat berlangsung beberapa tahun, bahkan pada beberapa penderita mungkin tetap pada stadium ini untuk seumur hidupnya. Kadang-kadang pada situasi 'stress', pengendalian yang jelek, olah raga yang agak berat, UAE mungkin meningkat sedikit tetapi reversibel.

Tahap III. ND insipien, ditandai dengan adanya mikroalbuminuria yang persisten dan terus meningkat. Penderita yang disertai mikroalbuminuria mempunyai risiko tinggi untuk berkembang menjadi ND yang lanjut. Tetapi dengan intervensi pengobatan misalnya pengendalian yang optimal, kontrol hipertensi yang baik dapat merubah perjalanan penyakit dan mengembalikan faal ke normal malahan mungkin mengembalikan struktur ke normal.

Tahap IV. ND yang lanjut, ditandai dengan adanya proteinuria, hipertensi dan penurunan GFR.

Tahap V. Gagal ginjal tahap akhir ^(4,5,6,14).

Komponen proteinuria terdiri dari albumin, globulin dan fibrinogen, dengan sebagian besar (50%) adalah albumin. Berat molekul albumin paling kecil (69.000 Dalton), sehingga jenis protein yang pertama dan yang paling sering keluar adalah albumin. Sejumlah kecil albumin, dalam keadaan fisiologis dapat ditemukan dalam urine ⁽¹⁵⁾. Mikroalbuminuria merupakan petanda dini adanya ND dan petanda dini risiko mortalitas yang signifikan ^(15,17). Hal ini muncul jauh sebelum penderita mengalami proteinuria sebagai tanda terjadinya komplikasi ND ⁽¹⁸⁾. Mikroalbuminuria adalah ekskresi albumin dalam urine sewaktu sebesar 20 - 200 ug/menit, atau pada urine yang dikumpulkan selama 24 jam dengan nilai 30 - 300 mg/hari. Dapat juga dengan pemeriksaan ratio albumin : kreatinin, dengan cara ini tak perlu penampungan urine, cukup dengan urine sewaktu. Angka untuk ratio ini adalah 30 - 300 mg/g ^(4,5,19).

ND membakat (insipien) pada umumnya terjadi setelah penderita DM menderita selama 8 - 12 tahun. Diagnosa ditegakkan bila didapatkan adanya mikro-albuminuria menetap yaitu bila dalam 2 - 3 kali pemeriksaan dengan jarak maksimal 6 bulan dan minimal satu bulan didapatkan hasil positif.

Menurut Mogensen yang dikutip oleh Soewanto, prevalensi mikroalbuminuria pada DM tipe 2 adalah 34 % ⁽²⁰⁾. Sedangkan Lee KU dkk, menemukan prevalensi mikroalbuminuria pada DM tipe 2 di Korea sebesar 20 % ⁽²⁰⁾. Menurut Suyono S, prevalensi mikroalbuminuria pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2 adalah 15 - 30 % ⁽⁴⁾. Lisnur dkk, mendapat prevalensi mikroalbuminuria di RS. Pirngadi Medan sebesar 37 % ⁽²¹⁾. Faktor-faktor yang mempengaruhi prevalensi mikroalbuminuria pada DM tipe 2 adalah : umur, jenis kelamin, lama mengidap DM, pengobatan, body mass index, merokok, lipoprotein, regulasi metabolik, tekanan darah, infeksi saluran kemih, demam, latihan fisik, payah jantung, obat golongan anti inflamasi nonsteroid dan golongan *angiotensin converting enzim-inhibitor* ^(4,5).

Teknik pemeriksaan secara kuantitatif yang sensitif untuk mikroalbuminuria dapat dilakukan dengan cara radio-immunoassay atau cara elisa (*enzyme linked immunosorbent*

assay). Teknik pemeriksaan yang lain yaitu secara semikwan-titatif, dengan menggunakan dipstik seperti Micral test II dari Boehringer Mannheim Jerman. Micral test II dapat dilakukan dengan mudah dan mempunyai sensitifitas \pm 89% dan spesifisitas \pm 98% . Dengan cara ini mikroalbuminuria dapat ditunjukkan adanya ekskresi albumin sebesar 20 - 200 mg/l ⁽²³⁾. Patogenesis mikroalbuminuria sampai saat ini masih belum jelas, beberapa teori yang dikemukakan antara lain : ^(23,24)

Metabolik

Hiperglikemia

Adanya hubungan antara hiperglikemia dengan nefropati, tidak ada yang meragukan. Ini tampak pada kenyataan bahwa nefropati dan komplikasi mikroangiopati dapat kembali normal bila kadar glukosa darah terkontrol dengan baik. Di samping itu ditemukannya nefropati pada pasien diabetes sekunder atau pada binatang percobaan (tikus diabetes) dapat menyingkirkan kemungkinan faktor genetik. Tetapi meskipun demikian ada juga beberapa kenyataan yang bertentangan dengan fenomena ini. Misalnya perkembangan nefropati tidak sejalan dengan lamanya diabetes dan hanya pada 35 - 50 % saja dari pasien diabetes yang akan menderita gagal ginjal di kemudian hari. Disimpulkan bahwa hiperglikemia memang merupakan faktor untuk timbulnya nefropati tetapi masih memerlukan faktor lain, mungkin faktor lingkungan untuk menimbulkan gejala klinik.

Glikosilasi non enzimatik

Reaksi antara glukosa dengan protein akan menimbulkan peningkatan produk glikosilasi dengan proses non enzimatik. Produk ini disebut AGEs (Advanced Glycosylation Products). Dalam jangka panjang jumlah AGEs di dalam glomerulus meningkat dan akan menimbulkan kelainan pada membrana basalis dan mesangium yang akhirnya merusak seluruh glomerulus ^(23,24).

Polyol pathway

Di dalam ginjal terdapat enzim aldose reduktase, yang mengubah glukosa di dalam sel menjadi sorbitol. Bila kadar glukosa darah tinggi maka sorbitol ini juga akan meningkat jumlahnya di dalam sel yang akan mengakibatkan berkurangnya kadar mioinositol yang

akan mengganggu osmoregulasi sel sehingga sel tersebut menjadi rusak, maka terjadilah albuminuria ^(23,24).

Kelainan biokimia matriks ekstraselular

Glomerulopati diabetik ditandai dengan adanya penimbunan matriks ekstra selular pada membrana basalis dan mesangium. Pada percobaan binatang yang dibuat diabetes jelas ditemukan adanya peningkatan jaringan kolagen di dalam matriks ekstra selular ginjal. Kelainan ini dapat dicegah dengan terapi insulin ^(23,24).

Glukotoksisitas

Efek toksik glukosa langsung terhadap sel ditemukan oleh Lorenzi dalam percobaan in vitro dengan menggunakan kultur sel endotel. Dia menemukan bahwa pemaparan glukosa pada sel endotel dalam jangka panjang menimbulkan kelainan pada replikasi dan pematangan sel endotel dan membrana basalis. Toksisitas glukosa pada endotel manusia belum diketahui saat ini ^(23,24).

Teori hemodinamik dan hipertrofi

Hormon pertumbuhan yang meningkat pada DM dapat menyebabkan hiperaktifitas dan ekspansi sel mesangium. Peningkatan kadar hormon pertumbuhan dan glukagon juga dapat menimbulkan hiperfiltrasi yang akan menyebabkan kerusakan ginjal. Kemudian angiotensin II, katekolamin, dan prostaglandin dapat menimbulkan hiperfiltrasi. Angiotensin II menyebabkan konstriksi arteriol efferent pada glomerulus yang menyebabkan hipertensi glomerulus, hingga dengan demikian akan mempercepat terjadinya kerusakan ginjal. Hiperfiltrasi dan hipertensi glomerulus terbukti pada percobaan binatang dan pada pasien ND. Etiologi hiperfiltrasi itu sendiri belum jelas. Gangguan fungsi dan struktur pada glomerulus seperti tadi menimbulkan albuminuria. Protein juga bertumpuk di dalam glomerulus yang dalam jangka panjang akan merusak nefron. Hal ini mengakibatkan nefron yang masih baik bekerja lebih keras. Kompensasi hiperfiltrasi ini menambah GFR (glomerulo filtration rate). Bila keadaan ini berlangsung lama akan merusak glomerulus yang tersisa ^(23,24).

Teori genetika dan familial

Meskipun sudah banyak teori yang dikemukakan, pada manusia masih saja ada pertanyaan yang belum dapat dijawab, yaitu mengapa tidak semua pasien DM menderita

nefropati. Sebab kalau teori diatas betul, maka seharusnya semua pasien DM akan masuk dalam komplikasi gagal ginjal terminal pada suatu saat. Tetapi kenyataannya tidak demikian. Untuk menjawab itu barangkali faktor genetik atau familial harus dipertimbangkan ^(23,24).

Akhir-akhir ini aktivitas *Sodium-Lithium counter transport* (Na/Li CT) diduga merupakan petanda kecenderungan terjadinya ND. Na/Li CT ini mencerminkan transport transmembran sel yang dikendalikan secara genetik. Meningkatnya Na/Li CT ini merupakan risiko kerusakan vaskuler dalam ginjal. Proses ini akan mempercepat progresi terjadinya ND. Ternyata sistem transport ini erat kaitannya dan diduga berperan pada patogenesis hipertensi. Adanya riwayat hipertensi pada keluarga penderita DM yang mengalami ND mendukung adanya peranan genetika dalam genesis ND ini. Ternyata penderita DM tipe 1 dengan albuminuria memiliki aktivitas Na/Li CT yang lebih tinggi dari penderita yang walaupun telah lama menderita DM namun dengan normoalbuminuria. Risiko untuk mengalami albuminuria ini meningkat sesuai dengan peningkatan Na/Li CT dan kendali gula darah. Tampaknya terjadi sejumlah kelainan metabolik dan fisiologik serta morfologik pada penderita yang cenderung menyebabkan komplikasi ginjal dan kardiovaskuler. Kecenderungan ini berada bersama-sama pada penderita DM tipe 1 dengan hipertensi yang memiliki aktivitas Na/Li CT tinggi. Dengan demikian aktivitas Na/Li CT ini dapat dipandang sebagai petanda risiko komplikasi ginjal dan kardiovaskuler ^(14,25).

II.3. Polineuropati Diabetik

Polineuropati Diabetik (PND) adalah salah satu komplikasi yang paling umum dijumpai pada penderita DM. Berdasarkan konsensus bersama antara pakar dari American Diabetes Association dengan pakar dari American Academy of Neurology pada tahun 1988 di San Antonio, neuropati diabetik ditandai adanya kelainan klinis maupun subklinis neuropati perifer pada penderita DM tanpa ada penyebab lain dari neuropati perifernya. Insiden PND diperkirakan berkisar antara 5 - 80%, dimana polineuropati simetris distal merupakan jenis yang paling sering dijumpai ⁽²⁾. Suyono S, melaporkan komplikasi DM di RS Ciptomangunkusumo pada tahun 1988 bahwa didapatkan komplikasi PND yang tinggi (68,2%) jika dibandingkan dengan komplikasi retinopati 27,1% dan nefropati 31,6% ⁽²⁵⁾.

Kekerapan PND akan meningkat sesuai dengan lamanya mengidap DM dan hampir setengahnya akan mengalami PND setelah 25 tahun. Disamping lamanya DM, derajat kontrol glukosa darah memegang peranan penting untuk timbulnya PND²⁷. Biasanya PND bukan merupakan komplikasi yang menyebabkan keterbatasan penderita dalam melakukan aktivitas sehari-hari²⁸.

Histopatologi

Polineuropati pada umumnya di bagian distal selalu lebih dahulu terkena dari pada bagian proksimal. Hal tersebut karena faktor panjang dan makin kecilnya diameter saraf makin cepat serta makin awal tampak gejalanya. Kelainan saraf perifer menurut bagian yang terganggu dibagi dalam 2 golongan yaitu : kelainan pada serabut saraf (*parenkim*) dan kelainan pada jaringan penunjang saraf (*interstisial*). Kelainan pada serabut saraf meliputi : *degenerasi Waller*, *degenerasi akson primer*, *degenerasi segmental*, *demyelinisasi disertai hiperplasi sel Schwann*, dan *neuropati akson raksasa*. Sedangkan kelainan jaringan penunjang saraf meliputi kelainan : jaringan ikat, misalnya pada amiloidosis dan pada jaringan pembuluh darah atau neuropati vaskuler.

- *Degenerasi Waller*, dijumpai pada trauma, terjadi degenerasi yang mengenai akson dan selubung mielin sehingga serabut saraf terputus hubungan dengan badan sel (*perikarion*).
- *Degenerasi akson primer*, terjadi pada uremia, keracunan alkohol, arsen, Pb, dan karsinoma. Terjadi degenerasi akson lebih banyak pada bagian distal daripada bagian proksimal, karena adanya gangguan pada perikarion, pada transport dalam akson dan terjadinya lesi pada tempat-tempat peka jejas pada akson.
- *Demyelinisasi segmental*, dijumpai pada penyakit Guillain Barre, polineuritis karena defisiensi vitamin B, difteri dan porfiria.

Pada DM, kelainan sarafnya berupa demyelinisasi disertai hiperplasi sel Schwann^(2,26,27,28).

Klasifikasi

Sampai saat ini belum ada kata sepakat tentang klasifikasi PND. Perubahan dan perbaikan klasifikasi akan terus diupayakan sesuai dengan konsep baru yang ditemukan. Beberapa klasifikasi yang diajukan :

1. Menurut onsetsnya : serangan PND digolongkan menjadi akut dan kronik.
2. Menurut berat ringannya gejala PND : ringan, sedang, berat.
3. Menurut Goto (1986) :

A. Neuropati somatik

1. neuropati motorik : kelemahan otot, paresis
2. neuropati sensorik : parestesi, hipestesi, hiperestesi, kaki rasa terbakar, dan sendi Charcot.
3. penumpulan sensorik : ketulian, pengurangan rasa kecap.

B. Neuropati otonom

1. kardiovaskuler : denervasi jantung, hipertensi ortostatik, kelainan respon vasomotor.
2. saluran cerna : esofagopati diabetik, gastroentroparesis, diare diabetik, hipokontraktibilitas.
3. saluran kencing : atoni vesika urinaria, ejakulasi retrograt, impotensi.
4. kulit dan tulang : *bulosis diabetorum*, ulkus tropikum^(2,29).

Patogenesis

Meskipun perkembangan teknologi sudah semakin maju, namun pengertian tentang patogenesis PND masih belum jelas. Sebagian besar peneliti menduga bahwa PND disebabkan karena adanya gangguan faktor metabolik pada jaringan saraf yang erat kaitannya dengan keadaan hiperglikemia. Hal ini diperkuat oleh adanya hubungan yang erat antara lama dan beratnya hiperglikemia dengan risiko terjadinya neuropati, disamping juga adanya persamaan gambaran klinis dan patologis antara PND dengan neuropati akibat gangguan metabolik lainnya. Selain faktor metabolik, faktor vaskuler juga menjadi salah satu hipotesa yang mendasari patogenesis PND. Signifikansi hipotesa ini masih banyak

diperdebatkan karena kelainan vaskuler ini tidak selalu ditemukan pada saraf perifer penderita DM dan begitu pula sebaliknya penebalan basal membran terjadi juga pada penderita neuropati tanpa DM. Hasil analisa terakhir menyebutkan bahwa kombinasi teori vaskuler dan metabolik menjadi suatu teori yang lebih lengkap. Peneliti lain menyebutkan bahwa penderita DM usia tua dimana neuropati fokal dan multifokal lebih sering terjadi, faktor vaskuler lebih memegang peranan. Sedangkan pada penderita usia muda dimana polineuropati sensoris lebih sering terjadi, faktor metabolik berperan lebih dominan meskipun tidak menyingkirkan faktor vaskulernya ⁽⁷⁾. Berikut disajikan beberapa teori yang mendasari terjadinya PND :

1. Teori hormonal

Terdapat 3 hormon yang mempengaruhi saraf perifer pada PND, yaitu tiroksin, testosteron dan insulin. Pada tikus DM, ternyata pemberian tiroksin dapat memperbaiki hantaran saraf motorik dan memperbaiki konsentrasi inositol. Demikian juga tikus DM, dengan dikastrasi akan mencegah berkurangnya *collagen solubility* dan menambah permeabilitas vaskuler, namun cara tersebut tidak manusiawi ^(2,30).

2. Teori hipoksia

Bila saraf perifer tikus DM diperiksa, maka akan tampak bahwa aliran darah di saraf perifer tersebut mengalami pengurangan. Hal ini disebabkan oleh hiperviskositas maupun oleh karena mikroangiopati sehingga terjadi pengurangan tekanan oksigen di endoneuron dan akan menyebabkan konduksi hantaran saraf motorik berkurang. Penurunan tekanan oksigen endoneuron ini akan menyebabkan terganggunya kerja enzim natrium-kalium ATP-ase, dan transport eksoplasmik sehingga menimbulkan kerusakan saraf perifer ^(2,7,30).

3. Teori Glikosilasi

Apabila protein tubuh dihadapkan dengan kadar glukosa yang meningkat, maka molekul glukosa akan melekat pada protein sesuai dengan tingginya konsentrasi kadar glukose. Pada saraf perifer tikus DM, dijumpai bahwa mielin glikosilat meningkat 5 kali

lipat. Mielin glikosilat ini mempunyai reseptor yang spesifik dan difagositosis oleh sel-sel makrofag. Serangan sel makrofag tersebutlah yang akan menambah hilangnya mielin pada saraf perifer^(2,30).

4. Teori Vaskuler

Meskipun teori vaskuler ini sudah lama diketahui, tetapi pada waktu akhir-akhir ini terdapat dukungan yang lebih kuat. Hal tersebut karena ditemukannya bukti secara patologi anatomi pada saraf perifer penderita DM. Iskemik pada saraf perifer menyebabkan PND. Iskemik tersebut terjadi karena kerusakan vasa vasorum yang disebabkan oleh proses glikosilasi non enzimatis dan adanya edema pada endoneuron dan terjadi kompresi pada mikrovaskuler sehingga terjadi hipoksia^(2,7,30).

5. Teori Osmotik

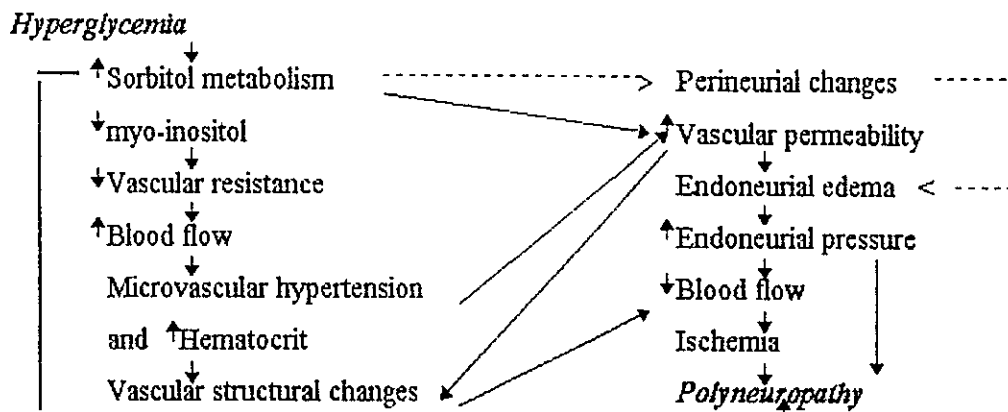
Dengan alat-alat *magnetic resonance proton imaging* dan *magnetic resonance spectroscopy* yang sangat sensitif terhadap keadaan hidrasi jaringan, didapatkan bahwa pada PND pada pemeriksaan n. suralis *invivo* didapatkan *nerve hydration* lebih tinggi dari pada kontrol. Hasil ini mendukung teori bahwa pada PND terdapat tanda edema saraf tepi dengan sebab yang belum bisa dijelaskan^(2,30).

6. Teori Inositol

Mioinositol adalah heksitol siklik yang merupakan komponen penting yang terdapat pada plasma dan membran sel. Ini dulu tidak dianggap penting sampai diketahui bahwa penurunan konduksi hantaran saraf motorik pada tikus dengan DM dapat dikoreksi dengan pemberian inositol. Hiperglikemi diduga menurunkan konsentrasi mioinositol melalui 2 cara : pertama, glukosa secara bersaing menghambat transport aktif mioinositol, yang tergantung dari natrium dan energi. Kedua, lewat aktivitas *polyol pathway* di dalam sel saraf yang merangsang hilangnya mioinositol dari sel tersebut. Pada manusia memang dijumpai suatu pengurangan mioinositol di saraf perifer dari manusia dengan DM, tetapi pemberian pada manusia dengan mioinositol tidak mempunyai pengaruh pada fungsi saraf seperti pada tikus^(2,30).

7. Teori Sorbitol

Dengan terjadinya hiperglikemi yang terus menerus maka glukosa akan direduksi oleh enzim *aldose reduktase* dan akan menghasilkan sorbitol. Sorbitol akan diubah oleh enzim *sorbitol dehidrogenase* menjadi fruktose. Sorbitol akan diakumulasikan pada sel Schwann yang karena sifat osmotiknya tinggi maka akan terjadi pembengkakan sel Schwann. Lebih lanjut akan terjadi iskemia. Dengan demikian teori sorbitol ini dapat menyatukan teori metabolik dan vaskuler patogenesis PND. Selengkapnya dapat dilihat bagan di bawah ini (2,4,30,31,32).



Gambar 1. Patogenesis Polineuropati Diabetik

Manifestasi klinik PND

1. Neuropati motorik

Keluhan yang paling menonjol adalah berkurangnya tenaga, cepat lelah. Pada pemeriksaan kekuatan otot terjadi penurunan atau kelemahan oleh karena terputusnya akson baik secara lokal atau difus, dan terjadi demielinisasi selektif sehingga terjadi hambatan pada konduksi hantaran saraf. Tanda-tanda obyektif yang timbul berupa, hilangnya reflek tendo Achilles dan sendi lutut (patela).

2. Neuropati sensorik

Keluhan berupa : parestesi, berarti adanya rasa kesemutan atau perasaan tebal-tebal. Selain itu ada rasa terbakar, diestesi (bila diraba terasa sangat nyeri), hiperalgesia (di mana nilai ambang nyeri turun), hipestesi, berarti bila pasien disentuh reaksinya terasa nyeri.

3. Penumpulan saraf sensorik

Berupa penumpulan saraf telinga sehingga pendengaran berkurang sampai tuli, penurunan fungsi pengecap dan sebagainya. Didapat juga gangguan rasa nyeri dan suhu terutama terasa di daerah sarung tangan dan kaos kaki (*glove and stocking*)^(2,29,30).

Elektromiografi (EMG)

Elektromiografi adalah suatu teknik pemeriksaan untuk membantu diagnosis gangguan neuromuskuler. Alat yang dipergunakan adalah alat elektronik yang pada prinsipnya dapat merekam gelombang potensial yang ditimbulkan baik oleh otot maupun saraf³¹. Pada penderita dengan PND, jauh sebelum merasakan adanya keluhan-keluhan pada susunan sarafnya, sudah terdapat kelainan-kelainan apabila dilakukan pemeriksaan dengan cara EMG. Pemeriksaan cara ini merupakan pilihan diagnostik untuk membantu menunjuk-kan distribusi lesi pada penderita yang diduga menderita neuropati perifer, mempunyai nilai spesifikasi yang tinggi, sensitif dan non invasif⁽³²⁾.

Pemeriksaan EMG merupakan kelanjutan dari pemeriksaan neurologi klinis, sehingga hasil dari pemeriksaan EMG harus dilihat secara keseluruhan bersamaan dengan pemeriksaan klinis dan tes-tes diagnostik lain, sehingga akan didapat kesimpulan yang bermakna³³.

EMG klinik berorientasi pada tehnik pemeriksaan untuk :

1. Mendeteksi adanya lesi pada neuron motorik bawah (LMN : lower motor neuron).
2. Melokalisir secara akurat letak lesi tersebut di atas : apakah pada level sel motorik di kornu anterior, pada radiks ataukah pada pleksus dan saraf tepinya.
3. Secara tidak langsung memberi informasi adanya gangguan neuron motorik sentral.
4. Membedakan apakah suatu keluhan, gejala ataupun tanda klinik diakibatkan oleh gangguan yang sifatnya murni neurogenik ataukah primer miogenik.

5. Memberi informasi tentang fungsi saraf sensorik.
6. Memberi informasi tentang penyakit otot yang diderita pasien.
7. Konfirmasi adanya otot yang mengalami spasme[®].

Pada prakteknya, secara rutin juga dilakukan studi Kecepatan Hantar Saraf (KHS) maka seringkali untuk tehnik pemeriksaan ini dipergunakan istilah elektroneuromiografi. Pada prinsipnya, pemeriksaan EMG untuk menunjang diagnosis klinik, terdiri dari pemeriksaan dasar meliputi : n. medianus, n. ulnaris (baik fungsi motorik maupun sensoriknya) demikian juga n. peroneus dan n. suralis. Saraf yang lain diperiksa sesuai dengan indikasi.

Sebagai indikasi pemeriksaan EMG antara lain :^{®39}

A. Gangguan yang khusus mengenai unit motorik.

B. Gangguan saraf tepi.

1. Polineuropati diabetika.
2. Neuropati jebakan : carpal tunnel syndrome.
3. Lesipleksus brakhialis.
4. Neuropati postraumatik.
5. Sindrom Guillain Barre.
6. Hernia Nukleus Pulposus.

Pemeriksaan EMG bermanfaat untuk evaluasi derajat berat lesi saraf pada setiap kasus neuropati. Informasi ini berguna untuk menentukan prognosis dan penentuan terapi^{®39}.

EMG dikembangkan atas dasar kenyataan bahwa semua neuron atau sel saraf :

1. Mempunyai kapasitas khusus untuk bereaksi terhadap stimulus, dan menimbulkan gelombang potensial listrik yang dapat direkam.
2. Mempunyai kemampuan untuk transmisi eksitasi ke bagian lain dari sel secara cepat.
3. Mempunyai kemampuan mempengaruhi neuron yang lain, sel otot dan sel-sel kelenjar^{®39}.

Gelombang potensial dapat ditimbulkan dalam otot dengan memberikan stimulus pada saraf motorik yang mengelolanya. Waktu yang diperlukan untuk timbulnya gelombang potensial tersebut , sejak aplikasi stimulus pada saraf disebut sebagai *latensi distal*

saraf. Dengan memberi stimulus pada 2 tempat, akan timbul 2 gelombang potensial yang masing-masing latensi distalnya berbeda. Kecepatan Hantar Saraf Motorik (MCV=Motor Conduction Velocity) dapat dihitung, dengan rumus sebagai berikut :

jarak antara ke 2 titik stimulus pada saraf (mm)

latensi distal II - latensi distal I (ms)

Stimulus I yang menghasilkan latensi distal I terletak lebih dekat elektrode perekam dari pada stimulus II. Elektrode perekam ditempelkan pada otot yang dikelola saraf yang dirangsang. Saraf yang mengalami kerusakan, latensi distalnya akan memanjang dan KHS nya akan berkurang, dapat disertai amplitudo yang mengecil. Kerusakan pada akson yang berat, berakibat gelombang potensial tidak dapat ditimbulkan.

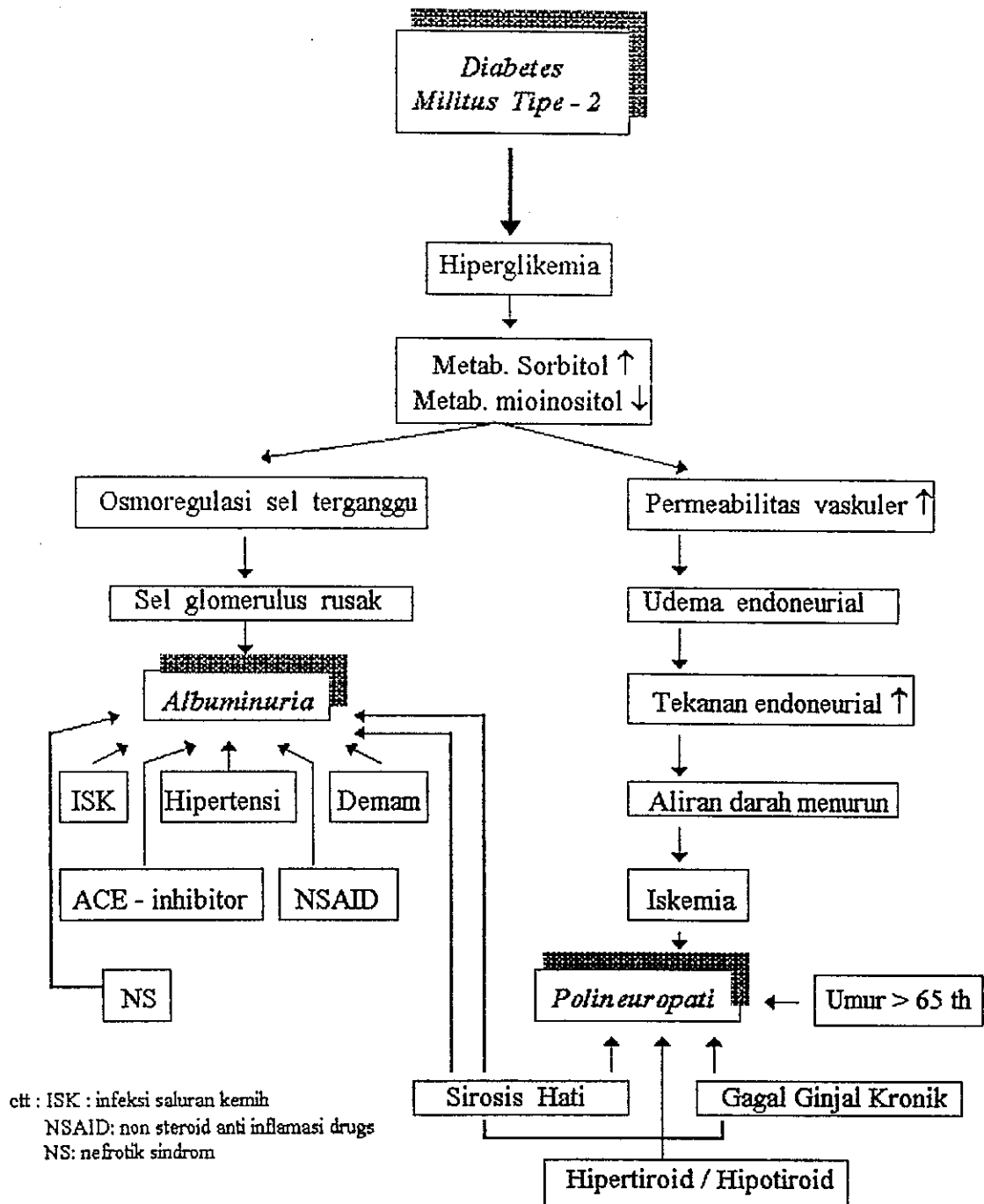
Evaluasi saraf sensorik dilakukan dengan memberikan stimulus pada saraf sensoris (n. digitalis di tangan atau n. suralis di kaki). Potensial respon direkam dari elektrode yang ditempatkan pada saraf itu juga, dengan jarak tertentu. Pada umumnya hanya dievaluasi latensi distal dan amplitudonya saja, meskipun KHS sensorik (SCV = Sensoric Conduction Velocity) ini juga dapat dihitung dengan cara seperti di atas, yaitu dengan aplikasi stimulus pada 2 tempat yang berbeda ^(8,34,36). Berikut tabel harga-harga normal

KHS : (Sumber : Bagian neurofisiologi Ilmu Penyakit Saraf RS Dr. Kariadi Semarang)

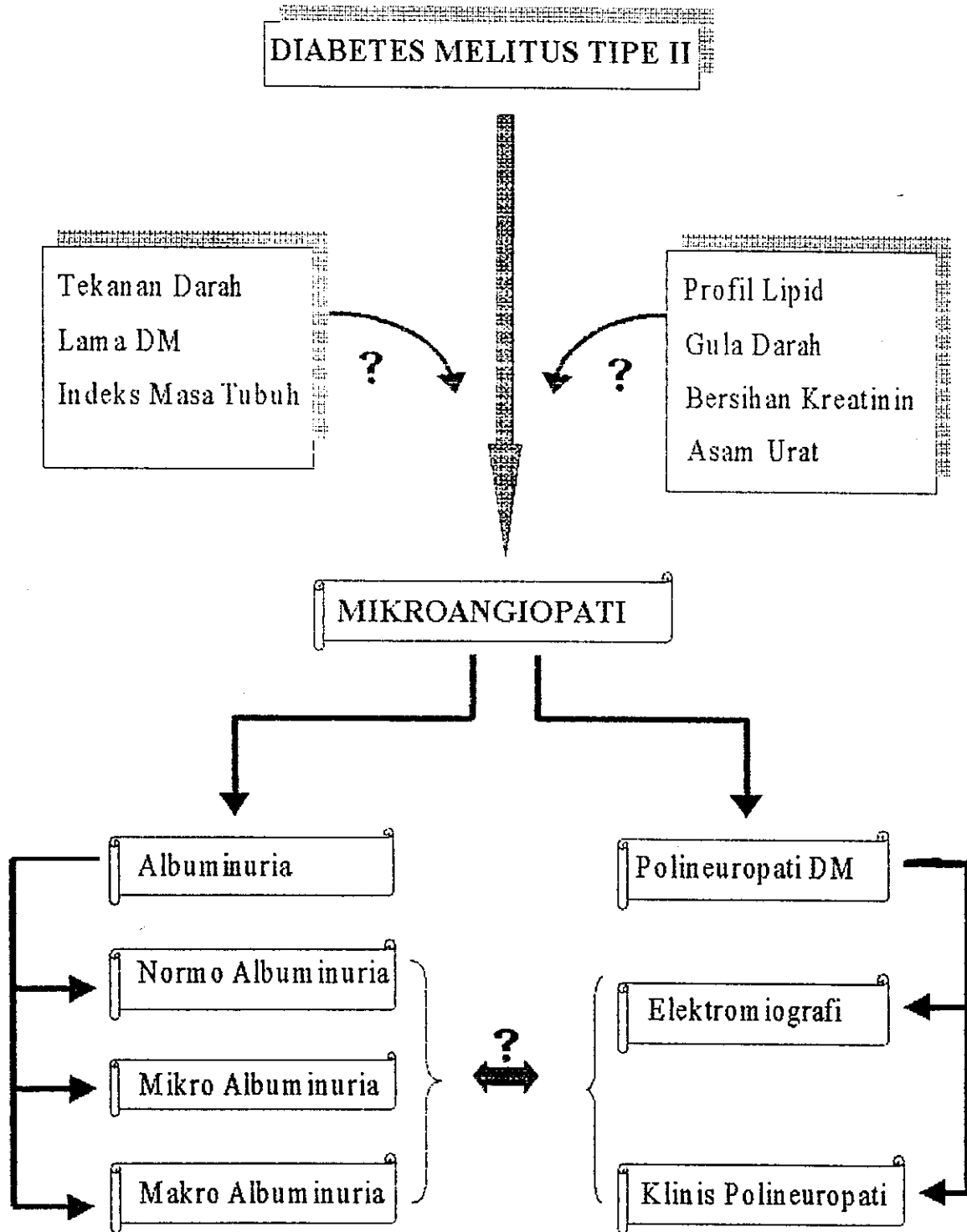
Tabel 1. Harga - harga normal KHS

| | | | |
|----|-----------------------|--|---|
| 1. | N. Medianus | MCV : 56 SD 5.01 DL : 3.5 SD 0.30 AMP : 9 SD 3.5 2 - 20 mV | SCV : 50.65 SD 4.48 ONST : 2.95 SD 0.21 PEAK : 3.52 SD 0.26 AMP : 26.1 SD 14.5 10 - 60 uV |
| 2. | N. Ulnaris | MCV : 58 SD 4.98 DL : 2.84 SD 0.34 AMP : 7.2 SD 2.6 2 - 20 mV | SCV : 46.10 SD 4.02 ONST : 2.66 SD 0.26 PEAK : 3.2 SD 0.28 AMP : 25.5 SD 15.1 10 - 60 uV |
| 3. | N. Peroneus | MCV : 49.2 SD 4.76 DL : 4.01 SD 0.53 AMP : 5.4 SD 2.8 | |
| 4. | N. Tibialis posterior | MCV : 48.7 SD 3.50 DL : 5.86 SD 0.86 AMP : 5.32 SD 0.82 | |
| 5. | N. Suralis | SCV : 47.1 SD 6.08 ONST : 2.48 SD 0.21 PEAK : 3.08 SD 2.50 AMP : 12.9 SD 5.2 5 - 20 uV | |

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



BAB III HIPOTESIS

Hipotesis

Ada hubungan antara nilai albuminuria dengan derajat polineuropati diabetik pada penderita DM tipe 2, pria dan wanita usia 15 - 60 tahun di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari - Agustus 1999.

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. Rancangan penelitian

Jenis penelitian ini *observasional* dengan menggunakan desain *cross sectional*.

IV.2. Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan di poliklinik dan bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama periode Januari - Agustus 1999.

IV.3. Populasi dan sampel penelitian

Semua penderita yang memenuhi kriteria DM tipe 2 yang berobat di poliklinik dan bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Sampel diambil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi

- bersedia sebagai responden
- penderita DM tipe 2 yang telah tegak diagnosanya, sesuai kriteria WHO 1994.
- umur 15 - 60 tahun.

Kriteria eksklusi

- terdapat kelainan : infeksi saluran kemih, hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg),
demam (suhu $> 38,5^{\circ}\text{C}$)
- menggunakan obat-obat yang mempengaruhi nilai albuminuri : Non steroid anti inflamasi drugs (NSAID), Angiotensin converting enzim inhibitor.
- penyakit: sirosis hepatis, gagal ginjal, hipertiroid/hipotiroid, nefrotik sindrom.

IV.4. Besar sampel

Sesuai dengan tujuan dan rancangan penelitian di atas, diperlukan sejumlah sampel yang representatif untuk populasinya. Berdasarkan pertimbangan ini ditentukan jumlah sampel minimum dengan rumus proporsi tunggal :

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan :

z_{α} : kemaknaan dipakai 95 %, maka $Z_{\alpha}^2 = (1,96)^2$

p : prevalensi proporsi berdasarkan studi kepustakaan kejadian nefropati diabetik penderita DM tipe 2 $\pm 10\% = 0,1$

q : $1 - P = 1 - 0,1 = 0,9$

d : kekuatan penelitian (95 % = 0,05)

Berdasarkan pertimbangan di atas diperoleh jumlah sampel sebesar :

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,1 \times 0,9}{(0,05)^2} = 138 \text{ responden}$$

IV.5. Cara kerja

Penderita rawat jalan dan rawat inap di bagian penyakit dalam yang memenuhi kriteria inklusi penelitian, dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, termasuk reflek patela, tendo Achilles dan test sensibilitas, kemudian dicatat : nama, umur, jenis kelamin, alamat, berat badan (kg), tinggi badan (cm), lama menderita DM (th), pendidikan (Sekolah dasar - SD, Sekolah lanjutan tingkat pertama - SLTP, Sekolah lanjutan tingkat atas - SLTA, dan perguruan tinggi - PT). Responden yang telah tegak diagnosis DM tipe 2 (sesuai kriteria WHO 1994), diperiksa kadar gula darah puasa dan 2 jam post prandial, dicatat kadar gula darah (I) dan (II), pemeriksaan dengan metode enzimatik ortoluidin. Kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, trigliserid, kreatinin

dan asam urat dicatat. Kemudian diambil urin saat istirahat (bangun tidur) secukupnya dan diperiksa dengan *micral test* dari Boehringer Mannheim dan ditentukan nilai albuminurinya, selanjutnya sesuai kriteria, dikelompokkan menjadi 3 kelompok : normoalbuminuri, mikroalbuminuri dan makroalbuminuri. Pemeriksaan dilakukan sebanyak 2 kali dengan selang waktu 2 minggu - 6 bulan.

Kemudian dilakukan serangkaian pemeriksaan EMG di bagian Neurologi RSUP Dr Kariadi Semarang dengan alat merek Amplaid tipe BF, Milan / Italy, oleh klinisi yang ahli di dalam pemeriksaan EMG. Hasilnya dikelompokkan menjadi : normal, ringan, sedang dan berat.

IV.6. Analisa data

Data variabel bebas yang didapat dianalisis secara deskriptif : umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), pendidikan, lama DM, kolesterol total, kolesterol-LDL, kolesterol-HDL, trigliserid, kreatinin, bersihan kreatinin, asam urat dilaporkan dalam rerata \pm simpang baku. Sedangkan hubungan antara albuminuria dengan hasil pemeriksaan PND secara klinis maupun menggunakan alat EMG, memakai uji statistik korelasi Spearman, dengan batas kemaknaan $< 0,05$.

IV.7. Definisi operasional

IV.7.1. Karakteristik

- Jenis kelamin dinyatakan dengan laki-laki atau perempuan.
- Umur berdasarkan anamnesa dinyatakan dalam tahun

IV.7.2. Indeks Masa Tubuh (IMT)

Hasil perhitungan berat badan (dalam kilogram) dibagi tinggi badan (dalam m²)

| | | | |
|----------|-------|-------------------------|---------------|
| Kriteria | : IMT | < 20 kg/m ² | : underweight |
| | : IMT | 20-25 kg/m ² | : ideal |
| | : IMT | 25-30 kg/m ² | : overweight |
| | : IMT | > 30 kg/m ² | : obesitas |

IV.7.3. Laboratorium

- Glukosa darah menggunakan kriteria diagnostik, sesuai kriteria WHO 1994, sebagai berikut :
 - puasa > 140 mg/dl dan / atau
 - 2 jam post prandial > 200 mg/dl
- Albuminuria dinilai dengan menggunakan *Micral-Test II* dari Boehringer Mannheim (dikerjakan di Lab. GAKI RSUP Dr. Kariadi Semarang), kriteria nilai Albuminuria dibagi menjadi 3 kelompok :
 1. Normoalbuminuria : kadar albuminuri < 20 mg/l
 2. Mikroalbuminuria : kadar albuminuri 20 - 200 mg / l
 3. Makroalbuminuria : kadar albuminuri > 200 mg / l

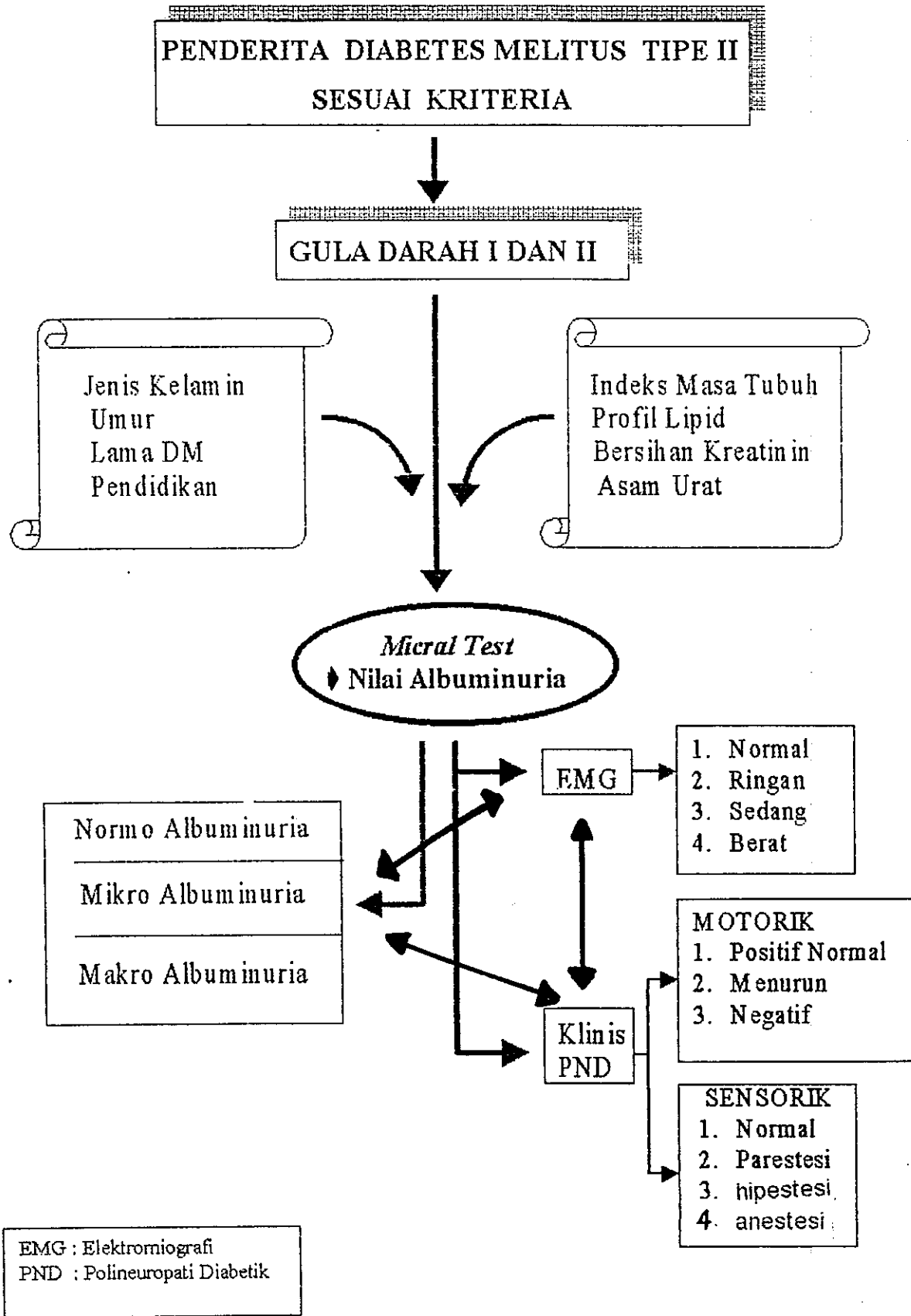
IV.7.4. Pemeriksaan EMG

- Derajat berat pemeriksaan EMG berdasarkan kriteria dari bagian Neurologi RS Dr. Kariadi dikelompokkan menjadi :
 1. Normal : tak ada kelainan pada saraf suralis maupun peroneus
 2. Ringan : bila mengenai saraf suralis dan atau adanya Carpal Tunnel Syndrome (CTS).
 3. Sedang : bila mengenai saraf suralis dan peroneus.
 4. Berat : bila mengenai saraf suralis, peroneus dan adanya CTS.

IV.7.5. Pemeriksaan klinis PND

- Klinis Polineuropati diabetik
 1. Motorik : menggunakan pemeriksaan dengan reflek patella, tendo Achilles dikelompokkan menjadi : normal, menurun, negatip
 2. Sensorik : menggunakan jarum dan kapas pada kulit dorsum pedis, tungkai bawah dan tungkai atas, dikelompokkan menjadi : normal, parestesi, hipestesi, dan anestesi.

BAGAN ALUR PENELITIAN



BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

V.1. Karakteristik responden

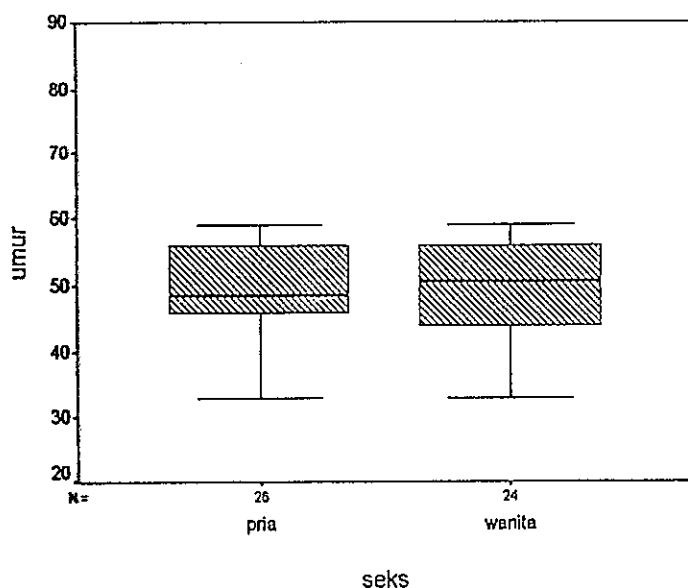
1. Umur dan jenis kelamin

Telah dilakukan penelitian terhadap 50 responden yang memenuhi kriteria inklusi dengan desain *cross sectional*, selama periode Januari hingga Agustus 1999. Dalam penelitian ini wanita lebih banyak dibanding laki-laki, dengan perbandingan 1.08 : 1 (tabel 2). Berbeda dengan Suyono S⁽⁹⁾ yang menyatakan kecenderungan ditemukan lebih banyak laki-laki dari wanita (1,7 : 1).

Tabel 2. Distribusi jenis kelamin pada 50 responden.

| Jenis kelamin | Frekwensi | % |
|---------------|-----------|-----|
| Wanita | 26 | 52 |
| Laki-laki | 24 | 48 |
| Jumlah | 50 | 100 |

Rerata umur responden $49,36 \pm 7,18$ tahun dengan umur termuda 33 tahun dan umur tertua 60 tahun. Persebaran umur antara kelompok pasien wanita lebih besar dari pada kelompok pasien laki-laki. Kelompok umur terbanyak antara umur 47 - 60 tahun sebanyak 35 orang (70%), disusul kelompok umur 33 - 46 tahun sebanyak 15 orang (30%).



Grafik 1. Persebaran umur pada 50 responden.

Berdasarkan nilai albuminuria, terdapat normoalbuminuria sebanyak 29 (58%), mikroalbuminuria sebanyak 18 (36%), dan makroalbuminuria sebanyak 3 (6%). David dan kawan-kawan⁽⁹⁾ melaporkan prevalensi mikroalbuminuria 32%, menurut Mogenson⁽¹⁰⁾ 34%, sedangkan Lisnur⁽²¹⁾ mendapatkan mikroalbuminuria sebanyak 37%.

Sedikitnya jumlah responden makroalbuminuria (6%), hal ini dapat disebabkan kriteria inklusi eksklusif penelitian yang tidak mengikutsertakan penderita dengan hipertensi, termasuk adanya retinopati hipertensi pada pemeriksaan funduskopi di bagian mata. Pada kepustakaan disebutkan bahwa penderita dengan nefropati diabetik (makroproteinuria persisten) sering dijumpai adanya hipertensi^(5,23). Bila dihubungkan dengan nilai albuminuria, maka rerata umur berturut-turut paling tinggi pada kelompok mikroalbuminuria, kemudian makroalbuminuria dan terakhir kelompok normoalbuminuria.

Rentang umur pada normoalbuminuria antara 33 - 59 tahun, mikroalbuminuria antara 33 - 60 tahun, dan makroalbuminuria antara 43 - 53 tahun.

Berikut disajikan tabel berdasarkan kelompok normo, mikro dan makroalbuminuria, terhadap data distribusi jenis kelamin, umur, IMT, tingkat pendidikan, dan lama DM.

Tabel 3. Distribusi jenis kelamin, umur, IMT, tingkat pendidikan, lama menderita DM pada tiga kelompok albuminuria

| | Normoalbuminuria Rerata ± SB | Mikroalbuminuria Rerata ± SB | Makroalbuminuria Rerata ± SB |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. Jenis kelamin | | | |
| Wanita | 16 | 9 | 1 |
| Laki-laki | 13 | 9 | 2 |
| 2. Umur (th) | 48,1 ± 7,2 | 51,4 ± 7,1 | 49,7 ± 5,8 |
| 3. IMT (kg/m ²) | 24,2 ± 3,2 | 25,8 ± 3,5 | 26,8 ± 2,1 |
| 4. Pendidikan | | | |
| SD/SLTP/SLTA/PT | 5/4/14/6 | 3/-/10/5 | -/2/1/- |
| 5. Lama DM (th) | 4,6 ± 4,2 | 5,7 ± 3,8 | 5,3 ± 1,5 |

Keterangan :

| | | | |
|------|------------------------------------|-----|----------------------|
| SD | : Sekolah Dasar | PT | : Perguruan Tinggi |
| SLTP | : Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama | SB | : Simpang Baku |
| SLTA | : Sekolah Lanjutan Tingkat Atas | IMT | : Indeks massa tubuh |

2. Indeks Masa Tubuh (IMT)

Rerata IMT tertinggi pada makroalbuminuria ($26,8 \text{ kg/m}^2$ dengan simpang baku $2,1 \text{ kg/m}^2$), kedua pada mikroalbuminuria ($25,8 \text{ kg/m}^2$ dengan simpang baku $3,5 \text{ kg/m}^2$) dan paling rendah pada normoalbuminuria ($24,2 \text{ kg/m}^2$ dengan simpang baku $3,2 \text{ kg/m}^2$). Disini terlihat semakin tinggi derajat albuminuria, semakin tinggi pula rerata IMT nya. Secara keseluruhan rerata IMT responden pada penelitian ini yaitu $24,9 \text{ kg/m}^2$ dengan simpang baku $3,3 \text{ kg/m}^2$. Ini berarti seluruh responden rata-rata dengan berat badan ideal. Obesitas sering dijumpai bersama-sama dengan DM dan atau dislipidemi. Yang mempunyai peranan dalam patogenesis terjadinya DM obese adalah resistensi insulin⁽¹⁹⁾. Pada penelitian kami menemukan 3 responden (6%), satu laki-laki dan dua wanita dengan obesitas.

3. Tingkat Pendidikan

Salah satu pilar utama pengelolaan DM adalah penyuluhan. Edukasi diabetes adalah pendidikan dan pelatihan mengenai pengetahuan dan ketrampilan bagi pasien DM, yang bertujuan meningkatkan pemahaman tentang penyakitnya⁽²⁰⁾. Untuk itu tingkat pendidikan sangat penting untuk diperhatikan. Pada penelitian ini, tingkat pendidikan terbanyak adalah Sekolah Lanjutan Tingkat Atas (SLTA) sebesar 25 (50%), disusul Perguruan Tinggi (PT) 11 (22%), Sekolah Dasar (SD) 8 (16%), terakhir Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama (SLTP) 6 (12%).

4. Lama menderita DM

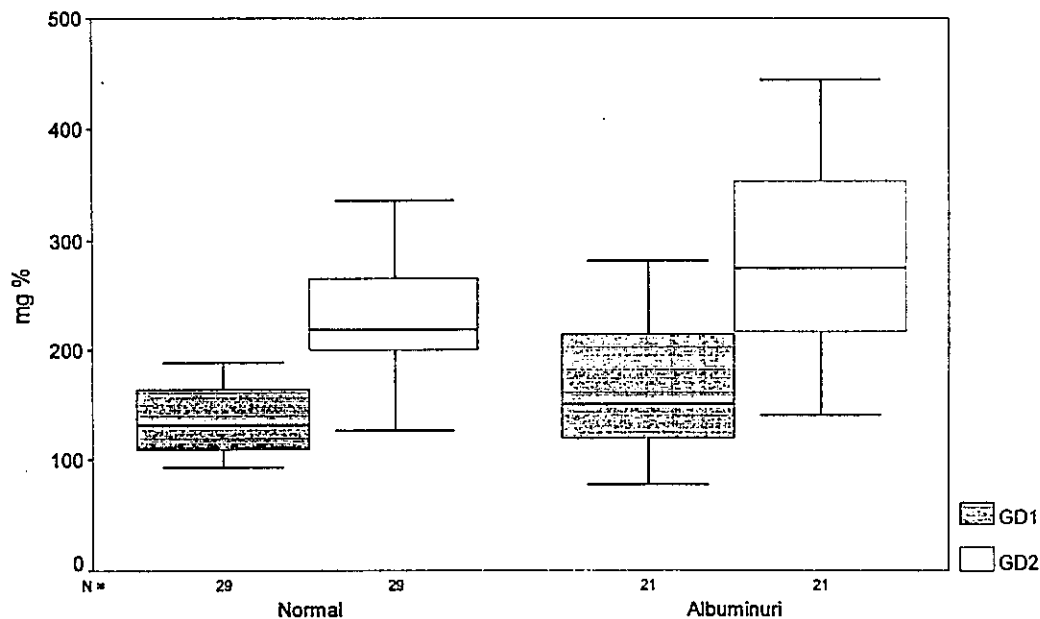
Komplikasi kronik DM akan timbul sebanding dengan lamanya seseorang menderita DM. Mikroalbuminuria terjadi setelah menderita DM selama 8 - 12 tahun⁽⁹⁾, sedang menurut Suyono S⁽⁹⁾ terjadi setelah 5 - 10 tahun. Pada penelitian ini, lama menderita DM berkisar antara 4 bulan hingga 19 tahun dengan rerata 5,03 tahun. Lama menderita DM pada mikroalbuminuria rata-rata $5,7 \pm 3,8$ tahun, hal ini sesuai dengan pustaka tersebut diatas.

5. Kadar rerata Gula darah I dan II

Tabel 4. Kadar rerata GD I dan II pada tiga kelompok albuminuria

| | Normoalbuminuria rerata \pm SB n = 29 | Mikroalbuminuria rerata \pm SB n = 18 | Makroalbuminuria rerata \pm SB n = 3 |
|-----------------------|---|---|--|
| Gula darah I (mg/dl) | 142,7 \pm 48,4 | 171,6 \pm 72,1 | 226,4 \pm 145,7 |
| Gula darah II (mg/dl) | 234,8 \pm 74,9 | 272,4 \pm 83,2 | 277,7 \pm 134,6 |

Adanya hubungan antara hiperglikemia dengan nefropati, ini tampak pada kenyataan bahwa nefropati dan komplikasi mikroangiopati dapat kembali normal bila kadar glukosa darah terkontrol dengan baik. Namun kenyataan perkembangan nefropati tidak sejalan dengan lamanya diabetes dan hanya pada 35 - 50 % saja dari pasien diabetes yang akan menderita gagal ginjal di kemudian hari. Disimpulkan bahwa hiperglikemia memang merupakan faktor untuk timbulnya nefropati tetapi masih memerlukan faktor lain, mungkin faktor lingkungan untuk menimbulkan gejala klinik⁽⁴⁾. Pada penelitian ini jumlah sampel makroalbuminuria yang hanya 3, digabungkan dengan kelompok mikroalbuminuria.



Grafik 2. Kadar rerata GD I dan II pada kelompok normal dan albuminuria.

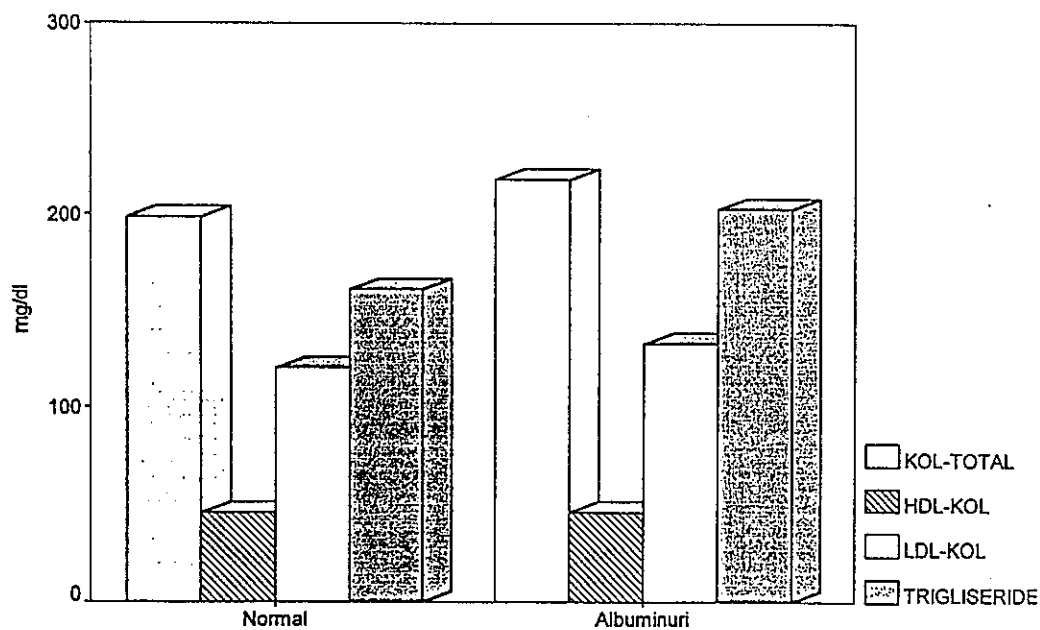
Apabila kita perhatikan pada grafik 2, tampak kadar rerata gula darah I pada kelompok normal lebih rendah jika dibanding kelompok albuminuria (gabungan mikro dan makroalbuminuria). Demikian juga dengan grafik rerata gula darah II pada kelompok normal tampak lebih rendah dibanding kelompok albuminuria.

6. Profil lipid

Tabel 5. Profil lipid pada tiga kelompok albuminuria

| | Normoalbuminuria Rerata ± SB | Mikroalbuminuria Rerata ± SB | Makroalbuminuria Rerata ± SB |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Kolesterol total (mg/dl) | 198,6 ± 38,5 | 213,8 ± 40,9 | 206,8 ± 42,2 |
| Kolesterol-HDL (mg/dl) | 45,8 ± 11,9 | 46,4 ± 13,8 | 43,1 ± 8,9 |
| Kolesterol-LDL (mg/dl) | 120,9 ± 35,6 | 128,1 ± 42,4 | 160,4 ± 47,4 |
| Trigliserid (mg/dl) | 160,9 ± 87 | 203,2 ± 165,2 | 200 ± 30,8 |

Proporsi jumlah sampel masing-masing kelompok albuminuria tidak seimbang, untuk itu jumlah sampel makroalbuminuria yang hanya 3, digabungkan dengan kelompok mikroalbuminuria.



Grafik 3. Profil lipid pada kelompok normal dan albuminuria.

Profil lipid pada penelitian ini didapatkan, kenaikan kolesterol total, kolesterol-LDL, trigliserid dan penurunan kolesterol-HDL pada kelompok albuminuria jika dibandingkan

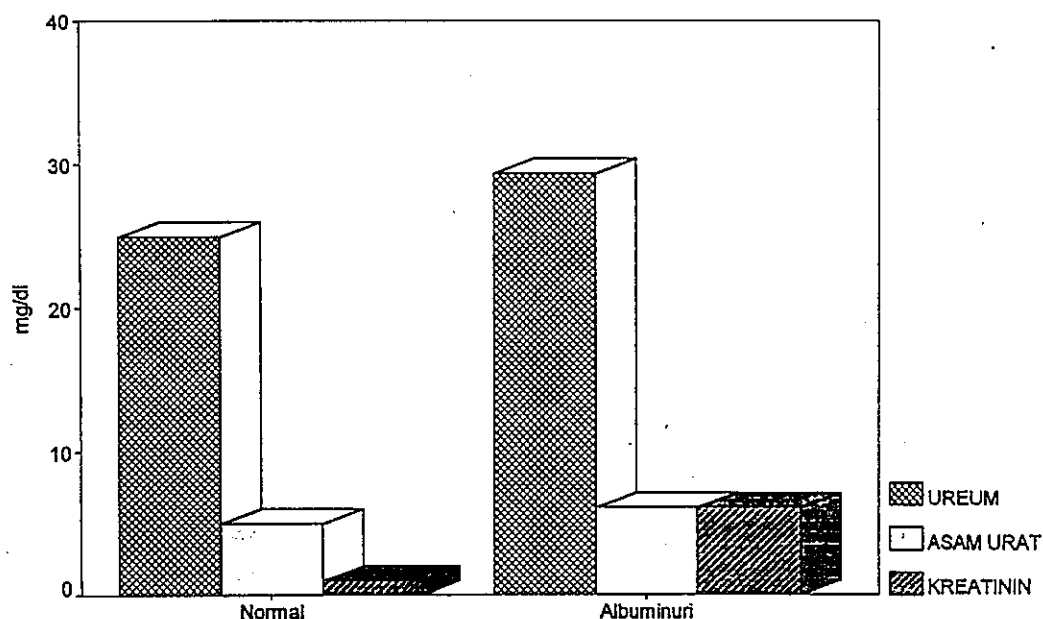
kelompok normal. Jordi (1994) dan Raka W (1994) dalam penelitiannya menemukan adanya hubungan antara profil lipid dan albuminuria, dimana semakin berat derajat albuminurianya akan semakin abnormal profil lipidnya^(37,38).

7. Kadar rerata asam urat, ureum, kreatinin

Tabel 6. Kadar rerata asam urat, ureum, kreatinin pada tiga kelompok albuminuria.

| | | Normoalbuminuri rerata ± SB | Mikroalbuminuri rerata ± SB | Makroalbuminuri rerata ± SB |
|-----------|---------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Asam urat | (mg/dl) | 4,9 ± 1,4 | 6,03 ± 2,1 | 6,4 ± 0,1 |
| ureum | (mg/dl) | 25,05 ± 7,19 | 29,41 ± 6,91 | 29,07 ± 1,61 |
| kreatinin | (mg/dl) | 1,02 ± 0,22 | 1,04 ± 0,24 | 1,05 ± 0,35 |

Sesuai dengan bertambah lamanya menderita DM, kerusakan glomerulus berlanjut, menimbulkan gangguan faal ginjal yang ditandai dengan penurunan GFR, kemudian kadar kreatinin meningkat dan akhirnya timbul gagal ginjal terminal⁽⁹⁾. Pada tabel 6 diatas, terlihat semakin tinggi derajat albuminurianya, maka semakin tinggi pula kadar rerata kreatinin, ureum maupun asam uratnya. Jika sampel makroalbuminuria yang hanya 3, digabungkan dengan kelompok mikroalbuminuria, pada grafik 4. tampak kenaikan kadar rerata ureum, asam urat, kreatinin pada kelompok albuminuria dibandingkan dengan kelompok normal.

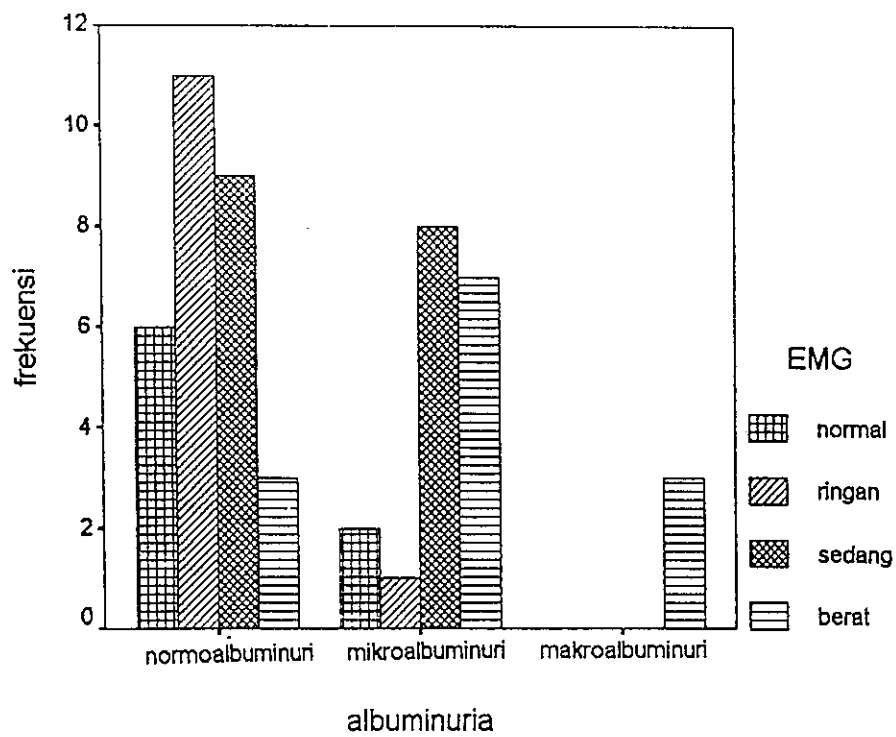


Grafik 4. Kadar rerata ureum, kreatinin dan asam urat pada kelompok normal dan albuminuria.

V.2. Hubungan nilai albuminuria dengan pemeriksaan EMG

Tabel 7. Derajat berat pemeriksaan EMG pada tiga kelompok albuminuria.

| | EMG | | | | Total |
|------------------|--------|--------|--------|-------|-------|
| | Normal | Ringan | Sedang | Berat | |
| Normoalbuminuria | 6 | 11 | 9 | 3 | 29 |
| Mikroalbuminuria | 2 | 1 | 8 | 7 | 18 |
| Makroalbuminuria | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Total | 8 | 12 | 17 | 13 | 50 |



Grafik 5. Derajat berat pemeriksaan EMG pada tiga kelompok albuminuria.

Dari 50 responden didapatkan 42 (84%) yang mengalami kelainan EMG, dengan kata lain sudah terjadi polineuropati DM. Hal ini sesuai dengan penelitian Soetedjo dan Widiastuti (1992) yang mendapatkan angka 87,03%, Angka ini mendekati Bouche (1982) yang mendapatkan 90% pasien DM lama menunjukkan tanda-tanda polineuropati⁽³⁹⁾. Menurut Gota yang disadur oleh Soetedjo, rasio serangan tertinggi pada usia dekade ke-5 dan ke-6^(39,40). Pada penelitian ini didapatkan 13 (31%) yang menderita polineuropati derajat berat. Dari 13 pasien ini dengan usia termuda 42 tahun dan tertua 60 tahun dengan rata-rata umur 52 tahun. Apabila kelainan EMG ini dihubungkan dengan albuminuria, maka dapat dilihat pada grafik 5. Disini terlihat pada kelompok normoalbuminuria, derajat ringan menempati urutan pertama disusul derajat sedang, normal dan derajat berat. Pada kelompok mikroalbuminuria, urutan pertama derajat sedang disusul derajat berat, normal dan ringan. Pada makroalbuminuria hanya didapatkan derajat berat. Hasil uji statistik korelasi Spearman antara albuminuria dengan pemeriksaan EMG, didapatkan ($r=0,498$ $p=0,000$). Dengan demikian semakin berat albuminuria, semakin berat derajat polineuropatinya. Pada kelompok mikroalbuminuria masih didapatkan 2 responden dengan EMG yang masih normal, hal ini mungkin terjadi pada tahap awal ND (tahap silent / II) dimana ekskresi albuminuria normal, namun disertai kelainan struktural. Kadang-kadang pada situasi pengendalian jelek, ekskresi albuminuria mungkin meningkat sedikit tetapi masih reversibel⁽⁴⁾.

V.3. Hubungan pemeriksaan EMG motorik dengan pemeriksaan klinis motorik

Untuk keperluan uji statistik, tabel 8 dan tabel 9 pada pemeriksaan EMG dipisahkan menjadi EMG motorik dan EMG sensorik serta masing-masing dikelompokkan menjadi normal dan abnormal. Demikian pula pada pemeriksaan klinis motorik maupun sensorik dikelompokkan menjadi normal dan abnormal.

Tabel 8. Pemeriksaan EMG motorik dan Klinis motorik

| | | EMG Motorik | | |
|----------------|----------|-------------|--------|-------|
| | | Abnormal | Normal | Total |
| Klinis Motorik | Abnormal | 10 | 0 | 10 |
| | Normal | 20 | 20 | 40 |
| | Total | 30 | 20 | 50 |

Tabel di atas menunjukkan perbedaan hasil pemeriksaan Klinis motorik terhadap EMG motorik. Pemeriksaan terhadap 50 subyek penelitian menggunakan EMG motorik menunjukkan 30 orang dinyatakan Abnormal dan sisanya 20 orang Normal. Sedangkan bila menggunakan Klinis motorik, 10 orang dinyatakan Abnormal dan 40 orang dinyatakan Normal. Dengan demikian ada 20 orang (40 %) yang semula dinyatakan Abnormal dengan EMG motorik ternyata terdeteksi Normal oleh pemeriksaan klinis motorik. Dengan demikian pemeriksaan PND secara EMG motorik lebih peka dibanding pemeriksaan secara klinis motorik.

Untuk mengetahui hubungan pemeriksaan Klinis motorik dengan hasil deteksi yang ditunjukkan oleh pemeriksaan EMG motorik, maka uji statistik yang digunakan adalah uji korelasi Spearman. Pada uji ini didapat hasil $r = 0,408$ $p = 0,003$. Hal ini berarti ada kesesuaian antara kedua cara pemeriksaan tersebut.

V.4. Hubungan pemeriksaan EMG sensorik dengan pemeriksaan klinis sensorik

Tabel 9. Pemeriksaan EMG sensorik dan Klinis sensorik

| | | EMG Sensorik | | Total |
|-----------------|----------|--------------|--------|-------|
| | | Abnormal | Normal | |
| Klinis Sensorik | Abnormal | 33 | 3 | 36 |
| | Normal | 9 | 5 | 14 |
| Total | | 42 | 8 | 50 |

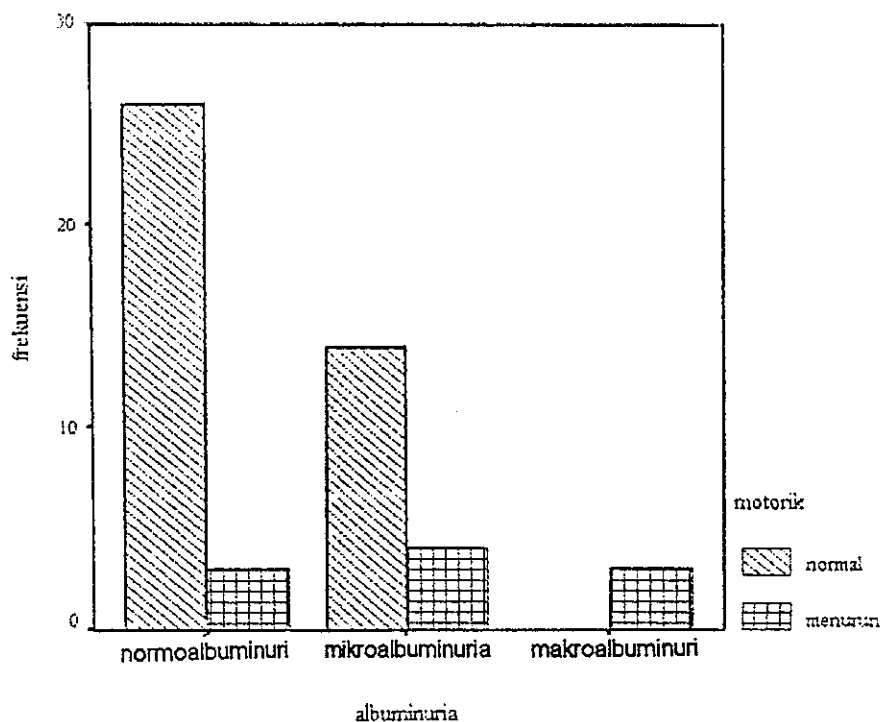
Tabel di atas menunjukkan perbedaan hasil pemeriksaan Klinis sensorik terhadap EMG sensorik. Pemeriksaan terhadap 50 subyek penelitian menggunakan EMG sensorik menunjukkan 42 orang dinyatakan Abnormal dan sisanya 8 orang Normal. Sedangkan bila menggunakan Klinis sensorik, 36 orang dinyatakan Abnormal dan 14 orang dinyatakan Normal. Dengan demikian ada 9 orang (18 %) yang semula dinyatakan Abnormal dengan EMG sensorik, ternyata terdeteksi Normal oleh pemeriksaan Klinis sensorik. Dengan demikian pemeriksaan PND secara EMG sensorik lebih peka dibanding pemeriksaan secara klinis sensorik.

Untuk mengetahui hubungan pemeriksaan Klinis sensorik dengan hasil deteksi yang ditunjukkan oleh pemeriksaan EMG sensorik, maka uji statistik yang digunakan adalah uji korelasi Spearman. Pada uji ini didapat hasil $r = 0,335$ $p = 0,017$. Hal ini berarti ada kesesuaian antara kedua cara pemeriksaan tersebut.

V 5. Hubungan nilai albuminuria dengan pemeriksaan klinis motorik PND.

Tabel 10. Pemeriksaan klinis motorik pada tiga kelompok albuminuria.

| | Klinis Motorik | | Total |
|------------------|----------------|---------|-------|
| | normal | Menurun | |
| Normoalbuminuria | 26 | 3 | 29 |
| Mikroalbuminuria | 14 | 4 | 18 |
| Makroalbuminuria | 0 | 3 | 3 |
| Total | 40 | 10 | 50 |



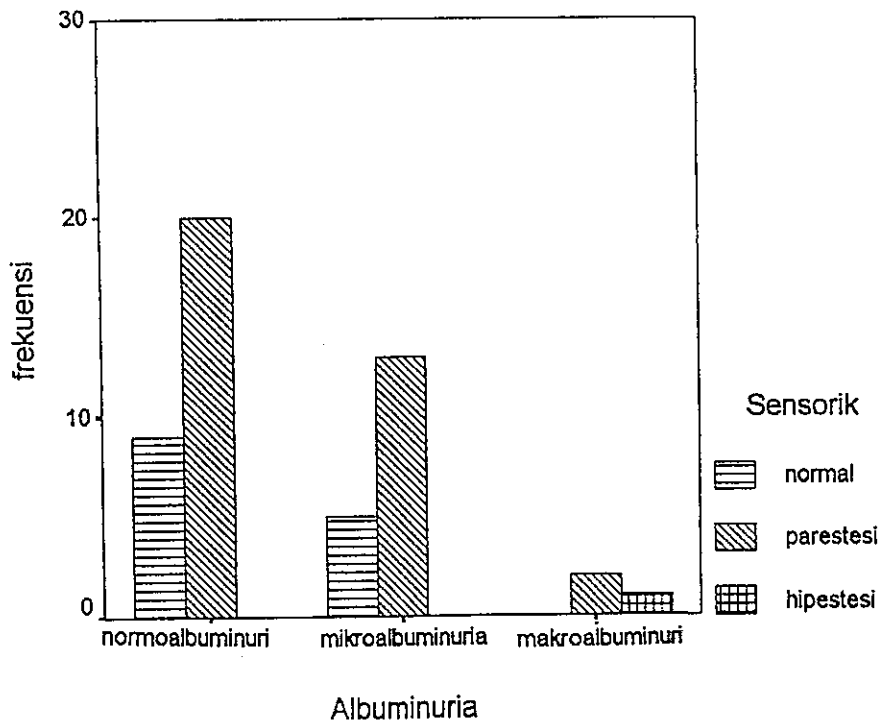
Grafik 6. Pemeriksaan klinis motorik pada tiga kelompok albuminuria.

Grafik 6. pemeriksaan klinis motorik normal ditemukan pada kelompok normoalbuminuria dan mikroalbuminuria, sedang pada kelompok makroalbuminuria hanya didapatkan klinis motorik yang menurun. Terdapat hubungan yang bermakna diantara keduanya ($r=0,362$ $p=0,010$). Namun demikian kalau kita perhatikan grafik tersebut diatas, pemeriksaan klinis motorik menurun (abnormal) terdapat pada semua kelompok albuminuria. Hal ini bisa terjadi karena secara patofisiologi PND terjadi berdasarkan gabungan teori metabolik dan vaskuler⁷, sehingga proses kerusakan pada saraf terjadi lebih cepat.

V.6. Hubungan nilai albuminuria dengan pemeriksaan klinis sensorik PND.

Tabel 11. Pemeriksaan klinis sensorik pada tiga kelompok albuminuria.

| | Klinis Sensorik | | | Total |
|------------------|-----------------|-----------|-----------|-------|
| | Normal | Parestesi | Hipestesi | |
| Normoalbuminuria | 9 | 20 | 0 | 29 |
| Mikroalbuminuria | 5 | 13 | 0 | 18 |
| Makroalbuminuria | 0 | 2 | 1 | 3 |
| Total | 14 | 35 | 1 | 50 |



Grafik 7. Pemeriksaan klinis sensorik pada tiga kelompok albuminuria.

Grafik 7. diatas tampak pada semua kelompok albuminuria masih didapatkan keluhan parestesi pada kelompok klinis sensorik. Parestesi adalah manifestasi klinik PND yang bersifat subyektif yaitu adanya rasa kesemutan atau perasaan tebal-tebal². Dengan demikian kondisi ini terjadi karena faktor subyektivitasnya yang tinggi. Pemeriksaan klinis sensorik yang bersifat obyektif adalah hipestesi, pada penelitian ini hanya didapat satu responden (2 %) yang terdeteksi sebagai hipestesi. Pada uji statistik korelasi Spearman menunjukkan hasil $r = 0,159$ $p = 0,271$. Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan diantara kedua pemeriksaan.

Keterbatasan penelitian

- * Perhitungan jumlah sampel agar kekuatan penelitian 95% dengan batas kemaknaan $< 0,05$ (138 responden) tidak terpenuhi, hal ini berkaitan dengan keterbatasan waktu, tenaga dan biaya.
- * Proporsi jumlah sampel masing-masing kelompok albuminuria kurang seimbang, terutama kelompok makroalbuminuria, hal ini bisa diakibatkan oleh kriteria inklusi eksklusi yang ditetapkan yaitu dengan tidak mengikutsertakan penderita yang mempunyai tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg, atau ditemukannya retinopati hipertensi pada pemeriksaan funduskopi.

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan :

- * Semakin berat nilai albuminuria, semakin berat pula derajat polineuropati diabetika atas dasar pemeriksaan EMG.
- * Ada kesesuaian antara hasil pemeriksaan EMG motorik dan hasil pemeriksaan klinis neurologis dari aspek fungsi motorik.
- * Ada kesesuaian antara hasil pemeriksaan EMG sensorik dan hasil pemeriksaan klinis neurologis dari aspek fungsi sensorik.
- * Semakin berat nilai albuminuria, semakin berat pula gangguan neurologis dari aspek fungsi motorik.
- * Antara derajat berat nilai albuminuria dan gangguan fungsi sensorik tak ada hubungan.
- * Manfaat dari penelitian ini adalah : bahwa nilai albuminuria dapat menunjukkan adanya polineuropati diabetika, bahkan perkiraan derajat beratnya.

VI.2. Saran

- * Pada penelitian ini menggunakan test dipstik yang bersifat semi kwan-titatif, untuk itu perlu penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan albuminuria secara kwantitatif.
- * Pada setiap penderita diabetes melitus perlu ditelusuri lebih dini adanya berbagai komplikasi mikroangiopati, khususnya nefropati dan polineuropati diabetik, agar penanganan penderita menjadi lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarwono W. Komplikasi kronik Diabetes melitus : pengenalan dan penanganannya. Dalam : buku ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi ketiga. Sjaifoellah Noer. Balai Penerbit FKUI Jakarta. 1996 : 597 - 600.
2. Hadinoto S, Soetedjo. Polineuropati Diabetik ancaman terhadap kualitas sumber daya manusia. Dalam: Soetedjo (eds). Penatalaksanaan Rasional Diabetes Mellitus. Badan penerbit FK UNDIP. Semarang. 1994 : 17 - 34.
3. Darmono, Bambang Sutrisno. Diagnosis Diabetes Mellitus. Dalam :Penatalaksanaan Diabetes Mellitus secara menyeluruh dan terpadu. Badan Penerbit FK UNDIP. Semarang. 1989 : 23 - 46.
4. Suyono S. Mikroalbuminuria : komplikasi mikro dan makroangiopati pada Diabetes Mellitus. Suplemen Bristol-Myers Squibb Indonesia. Jakarta. 1 - 14.
5. Soewanto. Nefropati Diabetik : Patogenesis, klasifikasi dan terapi. Dalam : Tjokroprawiro A. eds. Simposium nasional diabetes dan lipid. Pusat diabetes dan nutrisi RSUD. Dr. Sutomo FK Unair. Surabaya. 1994 : 73 - 82.
6. Parsudi I. Nefropati Diabetik. Dalam : Penatalaksanaan Diabetes Mellitus secara menyeluruh dan terpadu. Badan penerbit FK UNDIP Semarang. 1989 : 96 - 108.
7. Ari Sutjahyo, Wisramayasa. Neuropati Diabetik Patogenesis dan Penatalaksanaan. Majalah Diabetes Indonesia. Jakarta. 1997 : (vol 3), 31 - 36.
8. Widiastuti S. EMG sebagai alat bantu diagnosis gangguan neuromuskuler. Pharos buletin No.2. 1991 : 7 - 12.
9. David S.H. Microalbuminuria associated with Diabetic Neuropathy. Diabetes care. vol 15. April 1992 : 528 - 531.
10. Tjokroprawiro A. Diabetes Mellitus masa kini - 1994. Dalam : Tjokroprawiro A. eds. Simposium Nasional diabetes & lipid. Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr. Sutomo-FK Unair. Surabaya. 1994 : 2 - 30.
11. Tjokroprawiro A. Angiopati Diabetik. Dalam : buku ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi ketiga. Sjaifoellah Noer. Balai Penerbit FKUI Jakarta. 1996 : 601 - 615.
12. Zatz R, Brenner B. Pathogenesis of diabetic microangiopathy, the hemodynamic view. Am J Med. Vol 80. 1986 : 443 - 53.
13. Sjahrir N, dkk. Aspek hemodinamis nefropati diabetes. Jurnal kardiologi Indonesia. vol 20. no. 3. 1995: 143 - 148.
14. Mochamad sja'bani, I Gde Raka W, R.P. Sidabutar. Implikasi klinik adanya mikroalbuminuria pada penderita Diabetes. Medika N0 1 Tahun XXI, Januari 1995: 51 - 55.
15. Foster DW. Diabetes Mellitus. In : Wilson JD et al (eds). Harrison's principles of internal medicine 12th vol 2. Mc Graw Hill Inc. New York. 1994 : 1754 - 5.
16. Martin B, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. Diabetes. vol 41. 1992: 736 - 41.

17. Susan S, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retino-pathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes care*. vol 19. 1996:1243 - 1248.
18. Narins R. Microalbuminuria : Technique pitfalls and advantages. *The Canadian Journal of Diagnosis*. April 1996 : 7 - 8.
19. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes care*. vol 20, supl 1. 1997: 24 - 30.
20. Lee KU, Park JY, Kim SW, Lee MH, et al. Prevalence and associated features of albuminuria in Koreans with NIDDM. *Diabetes care* 1995;18(6):793-799.
21. Lisnur, Chairul B, Alfien S, Sjaffi P, Nur Aisyah. Prevalensi mikroalbuminuria pada penderita DM tipe II di RSUD Dr. Pirngadi Medan. *Konggres Nasional IV Perkeni. John MF Adam. Ujung Pandang* 1997 : 245 - 250.
22. Tjindi HMR, dkk. Nilai diagnostik tes mikral untuk deteksi mikroalbuminuri. Dalam : kumpulan abstrak dan makalah bebas Konas III Perkeni. BP UNDIP. Semarang, 1993: 26.
23. Viberti GC, Walker DJ, Pinto J. Diabetic Nephropathy. In: Alberti KGMM, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Vol 2. John Wiley & sons. Chichester. 1992 : 691 - 737.
24. Douglas A, et al. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987: 316: 599-606.
25. Suyono S. Masalah Diabetes di Indonesia. dalam : Sjaifoelah Noer Dkk. (ed). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. edisi ketiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI. 1996 : 571 - 85.
26. Rumantir CU. Tinjauan umum tentang neuropati perifer. *Temu ilmiah Penata-laksanaan mutakhir polineuropati*. Pekanbaru 1993:1-7.
27. Asbury AK, Bird SJ. Disorders of peripheral nerve. Asbury AK. *Diseases of the nervous system clinical neurobiology*. WB Saunders company. Philadelphia 1992: vol 1: 252-269.
28. Noerjanto M. Aspek klinis neurologis gangguan endokrin. Soetedjo W. *Simposium penatalaksanaan manifestasi neurologik penyakit-penyakit internal*. BP UNS Surakarta 1995: 1-18.
29. Goto Y, MD. *Current Treatment on Diabetic Neuropathy*. Tohoku University. Sendai Japan. 1 - 32.
30. Thomas PK , Eliason SG. *Diabetic Neuropathy in Pheripheral neuropathy*.-2nd.II WB Saunders Company. Philadelphia. 1984 : 1773 - 801.
31. Williamson JR, et al. Vascular permeability and hemorheological changes in the pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Diabetic Neuropathy*. John Ward and Yoshio Goto. John Wiley & Sons Ltd. West Sussex. England. 1990: 211 - 218.
32. Poerwadi T. Nyeri neuropatik dan pengobatannya. Hadinoto S. *Penyakit neuromuskuler dan muskuloskeletal*. BP Undip Semarang 1993:1 - 37.
33. Syaiful B. Neuropati perifer pada penderita Diabetes Mellitus. Dalam: Adam JMF (eds). *Konas IV Perkeni*. Ujung Pandang. 1997: 298 - 305.
34. Wibowo S, Moeliono F, Utama J, Soemarmo M. Peranan elektrofisiologi dalam diagnostik gangguan neurogen perifer. *Simposium Gangguan Gerak*. Semarang 1990 : 119 - 145.

35. Endang K. Acute flaccid paralysis (AFP). Peningkatan ilmiah berkala Ilmu kesehatan anak ke XI HM Sholeh Kosim. Semarang 1996 : 27 - 43.
36. Delisa JA. Introduction. Manual of Nerve conduction velocity and clinical neurophysiology. 3 ed. Raven Press. New York 1994 : 1 - 21.
37. Jordi L, et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. Diabetes care. vol 17. 1994: 189-194.
38. Widiana IGR, Sja'bani M, Asdie AH. Profil lipid pada penderita diabetes mellitus tak tergantung insulin (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) yang disertai mikroalbuminuria. Berkala Ilmu Kedokteran. No 1. 1994: 22 - 27.
39. Soetedjo, Widiastuti S. Komplikasi Neuropati pada Diabetes Mellitus. Dalam: Soetedjo. Penatalaksanaan Rasional Diabetes Mellitus. Badan penerbit FK UNDIP. Semarang. 1994 : 47 - 55.
40. Wibowo S, dkk. Saraf perifer dan neuropati. Temu ilmiah Penatalaksanaan mutakhir polineuropati. Pekanbaru 1993:1-12.