



**HUBUNGAN ANTARA TERKENDALINYA KADAR GULA DARAH  
DENGAN BERAT RINGANNYA POLINEUROPATI  
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II**

**TESIS  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT SARAF**

**OLEH :  
BAMBANG SUBIYANTORO**

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT SARAF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI  
SEMARANG**

**2002**

**HUBUNGAN ANTARA TERKENDALINYA KADAR GULA DARAH  
DENGAN BERAT RINGANNYA POLINEUROPATI  
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II**

**OLEH :  
BAMBANG SUBIYANTORO**

**TESIS**

**Untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar  
DOKTER SPESIALIS SARAF**

**pada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT SARAF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2002**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA TERKENDALINYA KADAR GULA DARAH**  
**DENGAN BERAT RINGANNYA POLINEUROPATI**  
**PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE II**

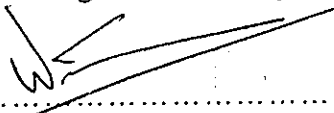
Oleh : Bambang Subiyantoro  
disusun dalam rangka

Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

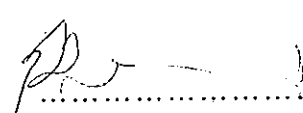
Disetujui oleh :

I. Pembimbing

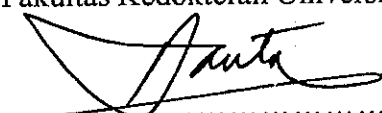
  
.....  
1. Dr. Endang Kustiowati, SpS.

  
.....  
2. Dr. M.I. Widiastuti, SpS(K), MSc.

II. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

  
.....  
DR. Dr. Bambang Hartono, SpS(K).

III. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

  
.....  
Dr. M. Noerjanto, SpS(K).

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah S.W.T. yang telah melimpahkan rahmat dan karunia Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian yang berjudul : “Hubungan antara terkontrolnya kadar gula darah dengan berat ringannya polineuropati pada penderita diabetes melitus tipe II”, sebagai karya akhir dalam rangka pendidikan dokter spesialis I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Dalam kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada seluruh guru saya, yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Pertama-tama ucapan terima kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Bapak Dr. M. Noerjanto SpS(K), selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menuntut pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak DR.Dr. Bambang Hartono SpS(K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati SpS dan Ibu Dr. M.I. Widiastuti SpS(K), MSc, sebagai pembimbing materi dan metodologi dalam penelitian ini, yang tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan petunjuk, bimbingan dan dorongan sehingga penelitian ini dapat selesai.

Kepada yang terhormat bapak-bapak guru saya, Bapak Dr. H. Soedomo Hadinoto SpS(K), Bapak Dr. Setiawan SpS(K), Bapak Dr. RB. Wirawan SpS(K), Bapak Dr. H. Amin Husni SpS(K), MSc, Bapak Dr. M.N. Jenie SpS(K), Bapak Dr. Y. Mardi Yanto SpS, dan Bapak Dr. Soetedjo SpS, yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

Kepada Bapak DR. Dr. Darmono SpPD-KE, Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam, Dr. Murni Indrasti SpPD, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Prof. DR. Dr. R. Djokomoeljanto SpPD-KE, Kepala Sub Bagian Endokrinologi, Dr. Tjokorda SpPD, staf Sub Bagian Endokrinologi, yang telah memberikan ijin, dorongan dan petunjuk selama penelitian ini.

Kepada Bapak Dekan FK UNDIP, Dr. M. Anggoro DB Sachro DTM & H, SpA(K), Bapak Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dr. H. Gatot Suharto, M.Kes, MMR, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialis di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Serta kepada rekan-rekan teman sejawat residen, seluruh staf paramedis dan administrasi bangsal, poliklinik saraf, klinik neurofisiologi, poliklinik penyakit dalam, yang telah banyak membantu dan bekerjasama dalam menjalani pendidikan spesialisasi.

Kepada para pasien RSUP Dr. Kariadi yang telah menyediakan diri sebagai responden penelitian ini dan sebagai "guru" selama menjalani pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Ucapan terima kasih ini secara khusus saya sampaikan juga kepada ibunda terkasih, ayahanda Almarhum Pranowoharsono, dan mertua beserta seluruh keluarga, yang selalu mendorong, mendoakan dan membantu demi keberhasilan saya dalam mencapai cita-cita.

Ucapan terima kasih secara tulus juga saya sampaikan kepada istri saya yang tercinta dan kedua anak saya : Hanik dan Fadhil, yang dengan sabar, tabah, setia mendampingi dan memberikan dorongan semangat tanpa henti selama menempuh pendidikan spesialisasi yang cukup panjang ini.

Saya sadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saya mengharapkan saran-saran dari semua pembaca, agar karya ilmiah ini dapat lebih baik.

Semoga Allah yang maha pengasih lagi maha penyayang selalu bersama kita dan mudah-mudahan berkenan melimpahkan karunia-Nya kepada kita semuanya. Amin.

Semarang, September 2002

Bambang Subiyantoro

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	i
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR .....	vi
BAB. I. PENDAHULUAN .....	1
I.1. Latar belakang.....	1
I.2. Permasalahan .....	3
I.3. Tujuan penelitian .....	3
I.4. Manfaat penelitian .....	3
BAB.II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
II.1. Mikroangiopati diabetik .....	5
II.2. Glikohemoglobin .....	7
a. Biosintesis .....	8
b. Struktur .....	10
c. Hubungan HbA1c dengan Diabetes Mellitus .....	10
d. Cara penetapan HbA1c .....	12
II.3. Polineuropati diabetik .....	12
a. Patologi .....	13.
b. Patofisiologi .....	16
c. Hubungan status glikemia dengan neuropati diabetik .....	19
d. Klasifikasi .....	21
e. Manifestasi klinik .....	22
II.4. Pemeriksaan Elektrodiagnostik .....	24
II.5. Kerangka Teori .....	28
II.6. Kerangka Konsep .....	29
II.7. Hipotesis .....	29
BAB.III. METODOLOGI PENELITIAN .....	30
III.1. Rancang bangun penelitian .....	30
III.2. Tempat dan waktu .....	30
III.3. Populasi dan sampel penelitian .....	30

III.4. Besar Sampel .....	31
III.5. Variabel Penelitian.....	31
III.6. Batasan Operasional.....	32
III.7. Pengumpulan Data .....	33
III.8. Analisis Data .....	34
III.9. Bagan Alur Penelitian.....	35
BAB.IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	36
BAB.V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	41
V.1. Kesimpulan .....	41
V.2. Saran .....	41
DAFTAR PUSTAKA .....	42
LAMPIRAN .....	47



## DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

### Halaman

Tabel 1. Harga-harga normal KHS .....	27
Tabel 2. Karakteristik demografik kasus penelitian .....	36
Tabel 3. Karakteristik klinis kasus penelitian .....	37
Tabel 4. Hubungan tingkat pengendalian gula darah dan polineuropati dengan mengendalikan kolesterol .....	39
Gambar 1. Biosintesis HbA1c in vivo .....	9
Gambar 2. Perbedaan skematik dari HbA dan HbA1c .....	10
Gambar 3. Kelainan pada serabut saraf .....	15
Gambar 4. Stadia-prognostik hiperglikemia .....	20
Gambar 5. Pengukuran beberapa parameter potensial aksi motorik campuran .....	25
Gambar 6. Pengukuran beberapa parameter potensial aksi saraf sensorik .....	25

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. LATAR BELAKANG

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.<sup>1</sup> Walaupun komplikasi ke saraf bukan merupakan komplikasi yang menyebabkan kematian, tetapi menyebabkan keterbatasan pasien dalam melakukan aktivitas sehari-hari.<sup>2,3</sup>

Kerusakan vaskuler merupakan satu gejala yang khas sebagai akibat dari DM, dan dikenal dengan nama *angiopati diabetika*. Dan neuropati diabetik merupakan salah satu bentuk manifestasi mikroangiopati diabetik, disamping faktor-faktor metabolik yang juga ikut berperan.<sup>4,5</sup>

Pengendalian kadar gula darah merupakan faktor yang sangat penting dalam pencegahan neuropati diabetik.<sup>5</sup> Disamping itu, deteksi sedini mungkin akan memberi kesempatan untuk pengobatan dan pencegahan yang efektif, dengan menghambat progresivitas proses kerusakan vaskuler.<sup>6,7</sup>

Banyak kepustakaan yang menyatakan bahwa prevalensi neuropati diabetik sangat bervariasi. Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Askandar Tjokro Prawiro (1993) terhadap 2300 pasien DM, didapatkan angka yang mengalami komplikasi neuropati diabetik sebesar 51,4 %.<sup>8,9,10</sup> Sedang dari kepustakaan-kepustakaan lain, angka prevalensi neuropati diabetik diantara penderita DM berkisar antara 10-50 %<sup>2</sup>, bahkan ada yang menyebut 37-45 %<sup>6,7</sup>. Perbandingan antara penderita pria dan wanita kurang lebih sama.<sup>9</sup>

Penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa prevalensi komplikasi kronik diabetes akan meningkat pada penderita yang tidak terkontrol kadar gulanya. Dan perbaikan kontrol gula darah akan mencegah proses lebih lanjut dari komplikasi kronik pada penderita Diabetes Melitus tipe II.<sup>6,8,11</sup> Disisi lain pada penelitian *Hanefeld* pada tahun 1997 dinyatakan pada responden dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) memiliki kadar trigliserid puasa, insulin puasa dan insulin post prandial yang lebih tinggi dibandingkan dengan toleransi glukosa normal. Data ini mendukung teori mengenai

kemungkinan sudah adanya risiko komplikasi vaskuler pada responden TGT, walaupun dalam kondisi tersebut belum didapatkan gejala-gejala klinik DM<sup>12</sup>. *Rodriguez dkk*, menunjukkan pula bahwa kadar Ig A serum akan meningkat pada penderita IDDM maupun NIDDM yang telah lebih dari 10 tahun, dan ternyata bahwa penderita DM dengan komplikasi mikrovaskuler mempunyai Ig A yang lebih tinggi<sup>12</sup>. *Djokomoeljanto* menyatakan bahwa kriteria terkontrolnya glikemi seseorang dengan menggunakan fruktosamin atau HbA1c yang baik/normal, tidak menjamin bahwa pasien tidak akan mengalami percepatan aterosklerosis. Hal ini disebabkan karena mungkin saja diantara periode itu, terjadi puncak-puncak peningkatan kadar glukosa darah yang merusak sel endotel, namun reratanya masih normal<sup>13</sup>

Ditinjau dari patogenesisnya banyak teori yang telah dikemukakan untuk menjelaskan terjadinya neuropati diabetik, salah satunya adalah teori glikosilasi yang menyatakan bila kadar glukosa darah meningkat, molekul-molekul glukosa akan melekat pada semua protein tubuh ( termasuk lensa mata dan kapsulnya, tubulin dan membran basal glomerulus ginjal, protein membran sel darah merah, fibrinogen darah, protein saraf tepi dan mielin ) sesuai dengan tingginya peningkatan kadar glukosa.<sup>8,10</sup>

Dengan ditemukannya ikatan glikosilasi non enzimatis dari gula darah dengan N terminal valine dari rantai Hb pada penderita DM, yang dikenal dengan HbA1, yang terdiri dari HbA1c, HbA1b, HbA1a. Ahli diabetes selanjutnya menemukan pemeriksaan HbA1c menjadi alternatif pengendalian DM yang lebih mencerminkan keadaan sebelumnya dalam kurun waktu sampai 3 bulan.<sup>14,15</sup>

Studi elektrofisiologis, sangat diperlukan untuk diagnosis polineuropati perifer, karena banyaknya kasus yang secara klinis tidak jelas. Seperti pada kasus dengan gejala dan tanda yang murni otonom atau pasien dengan nyeri lokal, pemeriksaan elektrofisiologis dapat membantu memberi informasi dengan memperlihatkan keterlibatan saraf secara umum. Demikian juga polineuropati diabetik yang sangat ringan atau pada bentuk yang laten, dengan penentuan periode refrakter saraf perifer terutama serabut sensorik nervus suralis dan medianus, studi elektrofisiologis dapat memberi informasi penting adanya polineuropati. Dengan demikian pemeriksaan elektrofisiologi sangat penting untuk deteksi dini adanya polineuropati diabetik.<sup>16,17</sup>

Bertitik tolak pada hal-hal tersebut diatas timbul pertanyaan, adakah hubungan antara nilai HbA1c dengan derajat berat polineuropati diabetik. Penelitian tersebut belum pernah dilakukan di RS Dr. Kariadi Semarang, untuk itulah peneliti bermaksud melakukan penelitian dengan judul “Hubungan antara ter kendalinya kadar gula darah dengan berat ringannya polineuropati pada penderita Diabetes Melitus tipe II ” dan sebagai responden adalah penderita DM tipe II yang berobat di poliklinik atau di rawat bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## **II. PERMASALAHAN.**

Perumusan masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah seberapa jauh hubungan antara ter kendalinya kadar gula darah pada penderita DM tipe II melalui pemeriksaan HbA1c dengan berat ringannya polineuropati dengan pemeriksaan EMG.

## **III. TUJUAN PENELITIAN.**

Mengetahui hubungan baik buruknya pengendalian DM dengan berat ringannya polineuropati pada penderita yang berobat di poliklinik dan bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## **IV. MANFAAT PENELITIAN.**

Menyumbangkan pemikiran tentang hubungan status pengendalian DM dengan berat ringannya polineuropati, dengan demikian diharapkan penatalaksanaan penderita DM menjadi lebih baik sehingga komplikasi neuropati yang lebih berat bisa dihindari.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Prevalensi DM di Indonesia kurang lebih sekitar 1,5 % atau sejumlah 2,5 juta penderita dan hampir seluruhnya adalah DM tipe 2 (NIDDM), dengan kelompok umur terbanyak 45 – 65 tahun. Menurut laporan WHO tahun 1993, prevalensi penderita DM di dunia pada orang dewasa sekitar 6 % atau sejumlah 100 juta penderita.<sup>9</sup>

Kekerapan terjadinya komplikasi kronik DM di berbagai tempat di Indonesia bervariasi sekali. Data dari Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya ( tahun 1964 – 1992 ) menunjukkan bahwa dari semua penyakit kronis DM : 51,4 % adalah neuropati klinis, 16,3 % katarak, 10 % penyakit jantung koroner, 5,7 % nefropati diabetik.<sup>10</sup>

Komplikasi kronik DM pada dasarnya terjadi pada semua pembuluh darah diseluruh bagian tubuh (angiopati diabetik), dibagi menjadi 2 yaitu makroangiopati dan mikroangiopati. Meskipun tidak berarti satu sama lain saling terpisah dan tidak terjadi sekaligus bersamaan.<sup>1,4</sup>

Ada dua teori utama mengenai terjadinya komplikasi kronik DM yang masing masing mempunyai data pendukung yang kuat. Teori pertama adalah hipotesis genetik yang menyatakan timbulnya kelainan pembuluh darah pasien DM tidak berhubungan dengan abnormalitas metabolik tetapi memang sedikit/banyak sudah ditentukan oleh faktor genetik. Teori kedua adalah hipotesis metabolik yang menyatakan komplikasi kronik adalah sebagai akibat kelainan metabolik (hiperglikemia) pada penderita DM<sup>1,4</sup>

Faktor-faktor lain yang berpengaruh pada tingkat kejadian komplikasi mikroangiopati adalah : tekanan darah, kegemukan, jenis kelamin, umur, kadar insulin serum, kadar lipid serum, macam pengobatan, neuropati, merokok, permeabilitas dan fragilitas kapiler, koagulabilitas dan viskositas darah, oksigenasi. Faktor-faktor tersebut saling berkaitan dan mengenai faktor mana yang dominan pada seseorang untuk masing masing komplikasi sering sukar ditegaskan.<sup>1,4</sup>

## II.1. Mikroangiopati diabetik.

Secara garis besar terdapat tiga kelainan yang mendasari patogenesis mikroangiopati diabetik, yaitu penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler, perubahan hemodinamik dan perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit. Perubahan tersebut terjadi menyeluruh pada kapiler pembuluh darah, dengan manifestasi klinik utama pada ginjal, jantung, retina, saraf perifer dan kulit.<sup>4,8</sup>

### 1.a. Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler.

Mekanisme secara pasti perubahan ini belum dapat dijelaskan, namun kenyataan menunjukkan bahwa komplikasi lanjut diabetes terjadi pada sel maupun jaringan yang tergantung pada insulin untuk transportasi glukosa. Nampaknya hiperglikemi sangat berperan dalam patogenesis. Terdapat korelasi antara lama hiperglikemi dengan progresifitas kelainan vaskuler. Hiperglikemi akan memacu glikosilasi non-enzimatik 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.<sup>8,10</sup>

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 fruktosa yang relatif lambat tidak mampu mengimbangi, sehingga sorbitol tertimbun dalam jaringan. Sorbitol intra sel tersebut memiliki potensi osmotik dan diduga berperan dalam proses patogenesis mikroangiopati. Defek metabolik tersebut dikenal dengan *polyol pathway*.<sup>8,10</sup>

Glukosa terikat pada protein oleh reaksi kimia non-enzimatik. Proses ini diawali dengan menempelnya glukosa 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.<sup>8,10</sup>

AGE-P yang terikat pada kolagen tipe IV membrana basalis akan menyebabkan terjadinya ikatan silang di antara polipeptida molekul kolagen sehingga

mengakibatkan gangguan interaksi antara molekul kolagen dengan komponen matrik (laminin, proteoglikan). Hal ini menyebabkan terjadinya kebocoran protein plasma pada kapiler. AGE-P pada kolagen tipe IV juga akan mengikat protein plasma yang tidak terglykosilasi sehingga menyebabkan penebalan membrana basalis kapiler.<sup>8,10</sup>

AGE-P juga akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor spesifik. Ikatan AGE-P dengan sel endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler (mengakibatkan kebocoran kapiler). Ikatan AGE-P dengan monosit menginduksi emigrasi monosit ke subendotel (berperan dalam proses aterogenesis). Ikatan AGE-P dengan makrofag menginduksi sintesis dan sekresi *tumor necrosing factor* (TNF) dan *interleukin I* oleh makrofag. Monokin tersebut kemudian akan menstimulasi sintesis dan sekresi kolagenase dan protease lain yang mengakibatkan degradasi proteoglikan (berperan pada kebocoran kapiler). Interleukin I juga menyebabkan proliferasi fibroblas, sel otot polos, sel mesangial dan sel endotel (mengakibatkan penebalan pembuluh darah), proliferasi kolagen tipe IV (penebalan membrana basalis kapiler) dan produksi matrik ekstraseluler (pada arteriole mengakibatkan arteriosklerosis hyalin).<sup>8,10</sup>

#### **1.b. Gangguan hemodinamik.**

Peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan hemodinamik dialami oleh penderita diabetes 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 intra vaskuler 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 trans-kapiler meningkat seiring dengan proses berkembangnya disfungsi mikrovaskuler.<sup>8</sup>

Disamping gangguan hemodinamik tersebut, juga terjadi penyempitan kapiler yang akibatnya sangat berarti pada *critical vascular beds* (retina, glomerulus, vasa

vasorum), sehingga gejala klinik yang dominan adalah iskemik distal dan disfungsi organ-organ yang bersangkutan.<sup>8</sup>

### 1.c. Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit.

Selain hal diatas, juga terjadi penurunan produksi prostasiklin (vasodilator dan *antiplatelet aggregating agent*), serta aktivator-aktivator fibrinolisis dan peningkatan produksi *thromboxane A<sub>2</sub>* (vasokonstriktor dan *platelet aggregating agent*). Hal-hal tersebut akan memacu terbentuknya mikrotrombus dan penyumbatan mikrovaskuler.<sup>2,8</sup>

Trombosit penderita diabetes 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 diabetes, yang mengakibatkan penyumbatan kapiler.<sup>8,10</sup>

Dari uraian diatas, dapat dikatakan bahwa gangguan mikrosirkulasi pada diabetes ditandai oleh peningkatan aliran darah dan tekanan hidrostatik intra vaskuler, serta penurunan permeabilitas dinding pembuluh darah. Disamping itu terjadi pula lesi endotel yang memacu adesi trombosit dan pembentukan *thrombogenic agents* dalam sirkulasi darah. Adapun akibat lanjut yang terjadi adalah penebalan membrana basalis, terjadinya mikrotrombus dan iskemi organ-organ yang bersangkutan.<sup>8</sup>

## II.2. Glikohemoglobin.

Sekitar 5 % hemoglobin (Hb) darah terikat secara kovalen dengan glukosa. HbA1 terdiri atas HbA1a, HbA1b, dan HbA1c. HbA1c merupakan bagian terbesar dari HbA1 dan termasuk komponen yang penting. HbA1c berupa ikatan non enzimatik dan bersifat permanen antara glukosa dengan N terminal valine dari rantai beta Hb. Proses ini berlangsung seumur eritrosit sekitar 120 hari.<sup>14,15</sup>

Pada praktek sehari-hari HbA1c ditentukan dengan pengukuran HbA1. Teknik pemeriksaan HbA1 relatif lebih sederhana dan HbA1 mempunyai korelasi positif kuat. HbA1c pada DM meningkat dan sesuai dengan kadar gula darah penderita DM dalam



kurun waktu 8 – 10 minggu. Dengan kata lain HbA1 mempunyai korelasi yang baik dengan keadaan DM. Bila ada penurunan HbA1 berarti ada perbaikan pengelolaan penderita DM.<sup>14,15</sup>

Akibat terjadinya glikosilasi pada eritrosit pada penderita DM, maka efektifitas daya angkut oksigen menurun. Selanjutnya terjadi hipoksia jaringan dengan segala akibatnya.<sup>14</sup>

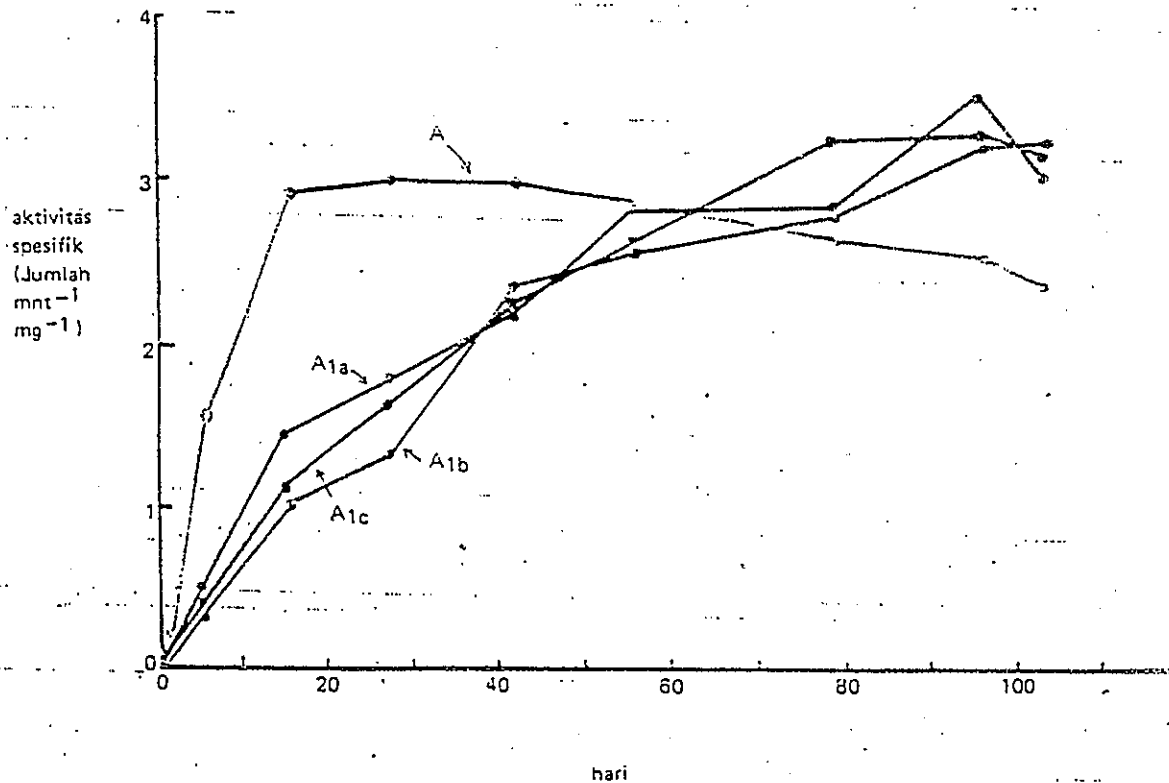
### II.2.a. Biosintesis.

Dalam tubuh manusia sejumlah besar protein mampu membentuk ikatan kovalen dengan karbohidrat pada residu tertentu dari rantai polipeptida. Proses ini bermanfaat untuk meningkatkan stabilitas dan daya larut protein tersebut. Glikosilasi protein penting sekali dalam mempertahankan integritas membran sitoplasma eritrosit. Manfaat lain memudahkan sekresi protein keruang ekstra seluler. Proses ini terjadi dengan bantuan enzim.<sup>18</sup>

Lain halnya proses yang terjadi pada Hb, yang berjalan tanpa bantuan enzim. Kadar Hb yang mengalami glikosilasi mempunyai korelasi positif dengan kadar gula darah. Hasil glikosilasi ini dapat mengganggu integritas membran sitoplasma eritrosit. Eritrosit tua mengandung HbA1c yang lebih tinggi dibanding eritrosit muda. Glikosilasi ini berjalan perlahan-lahan bersifat permanen dan dipertahankan sampai umur eritrosit berakhir.<sup>18,19</sup>

Bunn dkk meneliti perubahan HbA ke HbA1c digambarkan sebagai berikut :  
(Gambar 1)<sup>18,19</sup>.

Aktifitas spesifik komponen mayor HbA terhadap masa hidup eritrosit (normal 120 hari) naik secara cepat pada awal kehidupannya kemudian menurun sampai akhir usia eritrosit. Sedangkan kadar HbA1a, HbA1b, dan HbA1c perlahan naik sepanjang usia eritrosit dengan kejenuhan 20 %.<sup>18,19</sup>



Gambar 1 . Biosintesis HbA1c in vivo. Aktivitas khusus dari HbA1a, HbA1b, dan HbA1c mencerminkan kecepatan pembentukan HbA<sup>18,20</sup>.

Akibat eritrosit mengalami glikosilasi terjadi peningkatan afinitas Hb terhadap O<sub>2</sub>. Faktor-faktor yang mempengaruhi afinitas Hb terhadap O<sub>2</sub> adalah<sup>15,20</sup> :

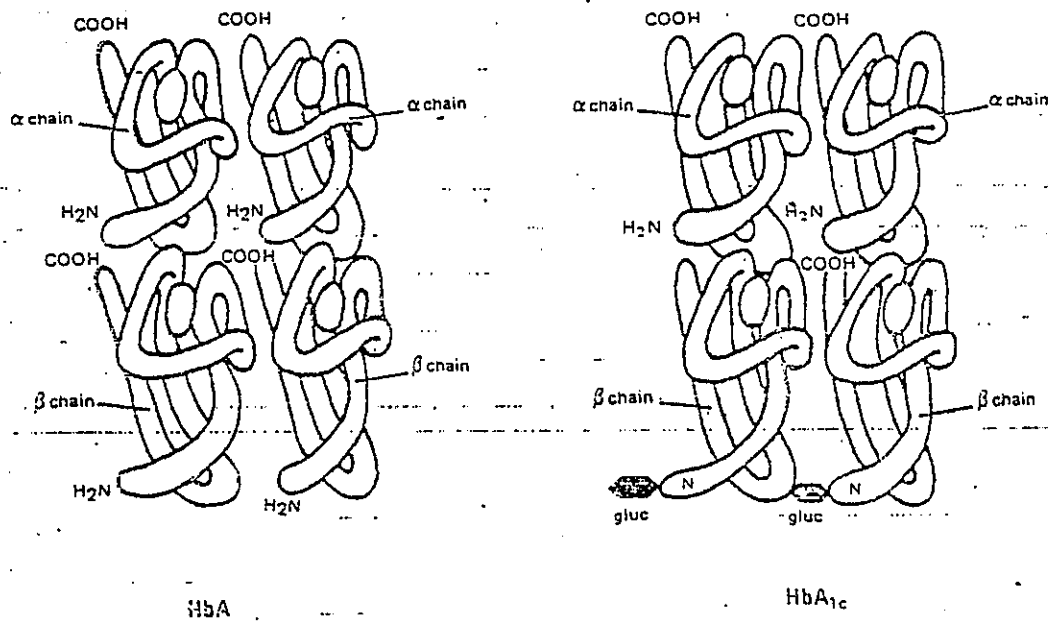
1. Konsentrasi HbA1c.
2. Kadar 2,3 DPG ( Difosfogliserat ) eritrosit.
3. Derajat keasaman ( pH ).
4. Kadar trigliseride plasma.

Difosfogliserat adalah hasil pemecahan gula menjadi asam laktat dan merupakan faktor dominan dalam proses pelepasan O<sub>2</sub>. Pada penderita DM yang terawat jelek 2,3 DPG mengalami penurunan yang hebat pula.<sup>15,19</sup>

Kadar HbA1c tidak dipengaruhi usia, jenis kelamin, kadar gula darah sewaktu, penebalan membrana basalis, makanan yang baru saja dimakan, olah raga dan obat-obatan yang sedang dipakai penderita.<sup>18,20</sup>

## II.2.b. Struktur.

Holmquist dan Schroder telah menemukan bahwa HbA dan HbA1c hanya berbeda pada gugus tak dikenal yang menempel pada gugus  $\text{NH}_2$  pada ujung valine dari rantai beta globin dari Hb. Oleh peneliti lain ditemukan pula bahwa gugus yang menempel itu adalah glukosa<sup>15,18</sup>.



Gambar 2 . Perbedaan skematik dari HbA dan HbA1c<sup>15,18</sup>.

## II.2.c. Hubungan HbA1c dengan Diabetes Mellitus.

Telah diketahui ada protein yang mengalami glikosilasi non enzimatis pada penderita DM. Yang terutama mengalami glikosilasi adalah protein dengan jangkauan hidup panjang. Protein ini dalam menembus membran sel tidak membutuhkan insulin.<sup>20</sup>

Akibat adanya glikosilasi pada eritrosit terjadilah peningkatan afinitas Hb terhadap  $\text{O}_2$ , sehingga pelepasan oksigen ke jaringan berkurang dan terjadi hipoksia jaringan.

Dampak lebih lanjut dari ikatan non enzimatis yang tertimbun pada jaringan mempunyai hubungan dengan luas dan parahnya sequele dari DM.<sup>19,20</sup>

Dalam sejarah ditemukannya HbA1c, ternyata pada penderita DM didapatkan peningkatan HbA1c. Setelah itu penelitian berkembang terus dimana HbA1c merupakan satu cara yang dapat diandalkan untuk mengamati metabolisme gula darah dalam waktu yang lama.<sup>14,20</sup>

Beberapa manfaat pemeriksaan HbA1c pada DM adalah<sup>14,20</sup>:

1. Tes yang poten untuk diagnosis DM.
2. Indeks dari status DM yaitu dengan mengetahui kadar HbA1c dapat diketahui kadar gula darah rata-rata.
3. Dapat dipakai sebagai model untuk mempelajari kelainan yang terjadi pada DM yang tak terkontrol.
4. Dapat dipakai untuk memonitor metabolisme karbohidrat dan insulin pada wanita pemakai kontrasepsi oral.
5. Sebagai alat monitor derajat kontrol penderita DM rawat jalan.
6. Untuk menegakkan DM pada kehamilan.
7. Untuk evaluasi penyakit anemia hemolitik dan penyakit dengan usia eritrosit yang kurang dari normal.

Kadar HbA1c yang tinggi dapat dijumpai pada beberapa keadaan<sup>20</sup>:

1. Insufisiensi ginjal dan gagal ginjal.
2. Penderita uremia yang menjalani hemodialisa dengan cairan dialisat yang mengandung gula.
3. Pada keadaan HbF diatas normal, karena pada elektroforesis akan bergerak secepat HbA1c.
4. Ikterus karena kadar bilirubin yang tinggi berakibat komponen Hb minor bergerak cepat ke katode.
5. Paska splenektomi yang berakibat umur eritrosit berumur panjang.

Kadar HbA1c yang rendah dapat dijumpai pada beberapa keadaan<sup>20</sup> :

1. Anemia hemolitik ( umur eritrosit lebih pendek dari normal ).
2. Hiperinsulinemia.
3. Anemia karena perdarahan dan kehamilan.
4. Adanya HbS dan HbC yang bermuatan lebih positif dan berakibat HbA1c bergerak lebih lambat ke katoda.

#### **II.2.d. Cara penetapan HbA1c.**

James pada suatu penelitiannya telah membuktikan korelasi positif antara HbA1 (sumasi HbA1a, HbA1b, dan HbA1c ) dengan HbA1c. Teknik pengukuran HbA1 relatif lebih mudah, cepat dan mempunyai relevansi klinik. Untuk seterusnya pengukuran HbA1c ditentukan lewat pengukuran HbA1. Hasil pemeriksaan HbA1 sangat bergantung pada teknik pemeriksaan yang dipakai.<sup>14,20</sup>

Beberapa cara pengukuran HbA1 adalah dengan<sup>14,20</sup> :

1. Cara Kromatografi Kolom.
2. Cara Kolorimetri.
3. *High Performance Liquid Chromatografi* ( HPLC )
4. Elektroforesis pada Gel Agar.
5. *Isoelectric Focusing*.
6. Cara Radioimunologi.

#### **II.3. Polineuropati Diabetik.**

Polineuropati Diabetik 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 polineuropati diabetik diperkirakan berkisar antara 10 - 50 %, dimana polineuropati simetris distal merupakan jenis yang paling sering dijumpai.<sup>2</sup>

Kekerapan polineuropati diabetik akan meningkat sesuai dengan lamanya mengidap DM dan hampir 50 % akan mengalami polineuropati diabetik setelah 25 tahun. Disamping lamanya DM, derajat kontrol glukosa darah memegang peranan penting untuk timbulnya polineuropati diabetik.<sup>(2)</sup> Biasanya polineuropati diabetik bukan merupakan komplikasi yang menyebabkan keterbatasan penderita dalam melakukan aktivitas sehari-hari.<sup>3</sup>

### II.3.a. Patologi.

Degenerasi Wallerian, degenerasi aksonal dan demielinisasi segmental merupakan 3 bentuk patologi dasar dalam hubungannya dengan patofisiologi neuropati, termasuk polineuropati diabetik.<sup>17,21,22</sup>

#### 1. Degenerasi Wallerian.

Suatu trauma mekanik, khemis, termis ataupun iskemi lokal yang menyebabkan terputusnya satu serabut saraf secara mendadak, akan diikuti oleh suatu proses degenerasi aksonal disebelah distal tempat terjadinya perlukaan, yang kemudian diikuti dengan terputusnya mielin secara sekunder. Proses tersebut dikenal sebagai degenerasi Wallerian. Kelainan mulai timbul antara 12 – 36 jam setelah terjadinya perlukaan saraf, tergantung sifat individual masing-masing sel saraf. Perubahan-perubahan pertama, didapatkan pada akson yang terletak di dalam atau di sekitar nodus Ranvier sepanjang saraf di sebelah distal dari tempat perlukaan. Perubahan yang sama juga terjadi pada akson di sekeliling nodus Ranvier tepat sebelah proksimal dari tempat perlukaan.<sup>22</sup>

Sel schwann pada bagian ini akan mengalami proliferasi hebat. Makrofag dari endoneuron akan membantu sel schwann dalam mengkatabolisme ( menghancurkan ) mielin yang rusak. Selubung mielin akan mulai pecah dan berbentuk oval ( elipsoid ). Ukuran mielin yang mengalami kerusakan dapat berguna untuk melihat lamanya lesi ( dengan biopsi saraf ). Lamina basalis sel schwann pada bagian distal dari lesi akan rusak, sehingga permukaannya dilapisi langsung oleh galaktoserebrosida. Jumlah protein mielin dari sel schwann menurun drastis. Akson sebelah distal dari lesi menjadi hancur, aksoplasma dan aksolemma

berubah menjadi butir-butir debris dalam 24 – 48 jam setelah terjadinya lesi dan butiran tersebut dikelilingi oleh mielin yang pecah, selanjutnya akan dihancurkan oleh makrofag.<sup>23,24,25</sup>

Perubahan degenerasi yang mengikuti robekan aksonal biasanya membaik dengan rangkaian respon perbaikan. Dalam menyelubungi akson yang tumbuh, sel schwann akan memperbaiki lamina basalis dan mengaktifkan reseptor pertumbuhan saraf sehingga terjadi adhesi molekul-molekul sel. Fibroblas pada daerah lesi akan memperbesar produksi kolagen intersisial dan membentuk kerangka kolagen yang dibutuhkan untuk menyelubungi akson dan sel schwann.<sup>23,24</sup>

## 2. Degenerasi Aksonal.

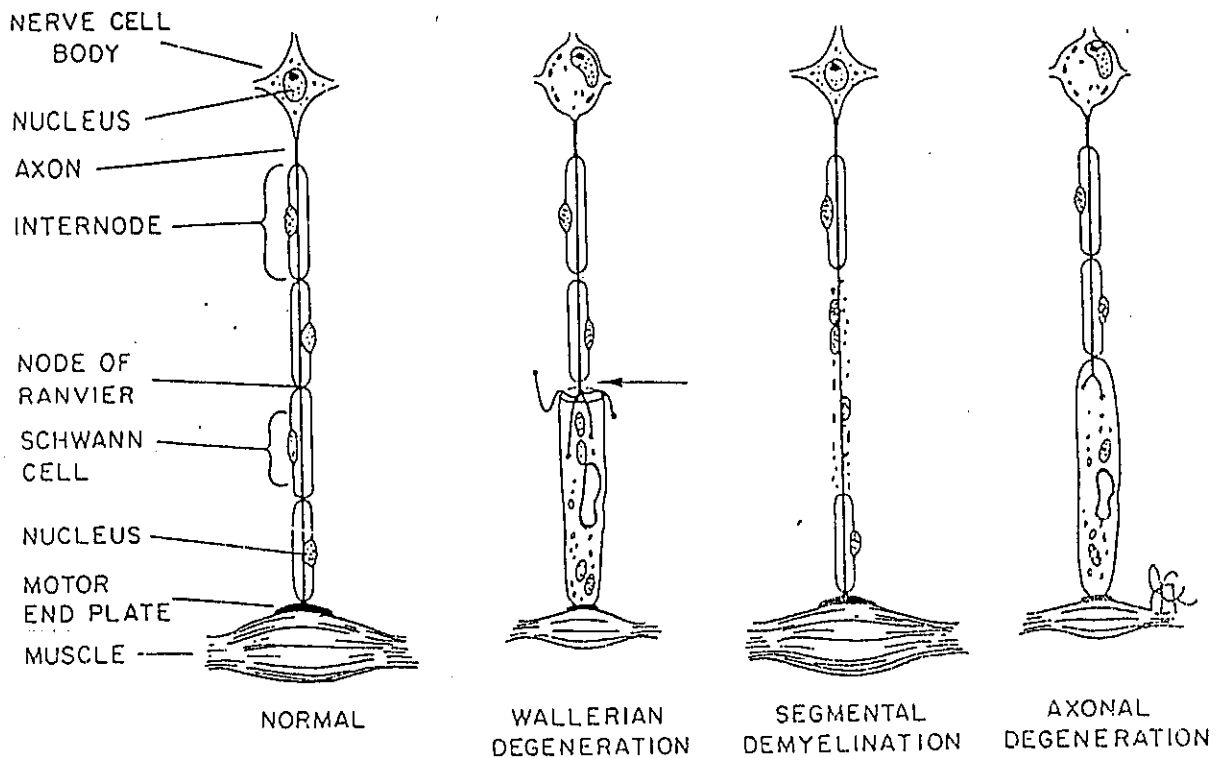
Proses degenerasi aksonal ini mirip dengan degenerasi Wallerian, namun karena penyebabnya gangguan nutrisi, metabolik atau toksik, sehingga semua bagian sel saraf terganggu. Akibat gangguan metabolisme badan sel, transpor aksonal serta fungsi-fungsi lainnya akan terganggu. Sehingga ujung distal aksonlah yang pertama mengalami degenerasi, dan apabila proses terus berlanjut degenerasi akan berjalan ke arah proksimal. Proses ini menimbulkan keadaan yang dikenal sebagai "*dying back neuropathy*". Sedangkan proses patologis lainnya sama seperti pada degenerasi Wallerian.<sup>17,24,26</sup>

## 3. Demielinisasi Segmental.

Bentuk patologi dasar lain dari neuropati adalah demielinisasi segmental. Segmen-segmen internodal dari saraf perifer mengalami demielinisasi, sedangkan akson masih dalam keadaan utuh. Pengalaman menunjukkan bahwa meskipun demielinisasi telah terjadi secara meluas, namun seringkali aksonnya tidak mengalami perubahan degeneratif.<sup>17,22</sup>

Seringkali setelah mengalami demielinisasi, serabut saraf menunjukkan adanya proses regenerasi berupa remielinisasi, jumlah sel Schwann akan bertambah banyak. Jika proses patologis tersebut berlangsung secara kronis dengan proses demielinisasi dan remielinisasi yang berulang-ulang, akan terjadi proliferasi yang konsentrik dari sel Schwann, sehingga terbentuk satu struktur seperti lapisan

bawang merah yang dikenal sebagai "Onion-Bulb", yang dengan palpasi akan teraba benjolan-benjolan pada saraf.<sup>17</sup>



Gambar 3 . Kelainan pada serabut saraf<sup>22</sup>.

Seddon membagi gangguan saraf tepi menjadi 3 tingkatan berdasarkan bagian-bagian yang mengalami kerusakan, yaitu<sup>26</sup> :

1. Neuropraksis : terjadi granulasi pada selubung mielin, namun akson masih utuh. Pemulihan dapat cepat terjadi.
2. Aksonotmesis : akson terputus, tetapi jaringan penyokong masih utuh. Masih mungkin terjadi regenerasi dengan hasil yang cukup baik.
3. Neurotmesis : akson terputus, jaringan penyokong juga mengalami kerusakan. Dengan penyambungan saraf dari ujung ke ujung, kemungkinan perbaikan hanya 50%.

Neuropati diabetik, seperti kebanyakan polineuropati yang lain, secara neuropatologi menunjukkan campuran antara proses degenerasi aksonal dengan



demyelinisasi segmental. Degenerasi aksonal lebih banyak dijumpai pada saraf perifer bagian distal, dimana terdapat aktifitas regenerasi yang menonjol. Pada kasus-kasus dini yang masih asimtomatik, yang menonjol adalah demielinisasi segmental, sedang derajat degenerasi aksonal bertambah pada neuropati yang telah lanjut.<sup>23,25</sup>

### **II.3.b. Patofisiologi.**

Banyak teori yang telah dikemukakan untuk menjelaskan patofisiologi terjadinya neuropati diabetik, namun semuanya masih diperdebatkan dan belum dapat memuaskan semua pihak. Teori-teori yang telah dikemukakan tersebut adalah<sup>(27)</sup>:

1. Hipotesis vaskuler.
2. Hipotesis metabolik, terdiri atas :
  - a. Penimbunan sorbitol.
  - b. Penurunan kadar mioinositol.
  - c. Glikosilasi non-enzimatik.
  - d. Berkurangnya Na-K ATP-ase dalam jaringan saraf.
3. Hipotesis hipoksia.
4. Hipotesis endokrin.
5. Hipotesis osmotik.

#### **1. Hipotesis Vaskuler.**

Seringkali didapatkan mikroangiopati pada pasien pasien DM terutama yang telah menderita lama, dimana keadaan ini menjadi dasar timbulnya komplikasi kronik DM berupa retinopati, nefropati dan neuropati.<sup>27,28</sup>

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 neuropati DM. Iskemik tersebut terjadi karena kerusakan vasa nervorum yang disebabkan oleh reduplikasi dan penebalan dari membrana basalis mikrovaskuler, peningkatan permeabilitas kapiler dan pembentukan mikrotrombus<sup>2,3,27</sup>.

## 2. Hipotesis Metabolik.

Pengendalian kadar glukosa darah seawal dan sebaik mungkin, merupakan dasar pengobatan terhadap DM dan pencegahan timbulnya komplikasi vaskuler. Terdapat hubungan yang sangat erat antara kontrol yang buruk keadaan metabolik penderita DM khususnya kadar gula dalam darah, dengan komplikasi neuropati diabetik.<sup>2,8,10</sup> Dari kepustakaan yang ada, disebutkan bahwa kadar gula darah yang tinggi akan menyebabkan beberapa keadaan :

- 2.a. Alur metabolik dibelokkan ke *polyol pathway* sehingga akan terdapat timbunan sorbitol dan fruktosa dalam jaringan. 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 diakumulasi pada sel Schwann yang karena sifat osmotiknya tinggi maka akan terjadi pembengkakan sel Schwann. Lebih lanjut akan terjadi iskemia.<sup>28,29</sup>
- 2.b. Menurunnya kadar mioinositol dalam plasma. Keadaan ini disebabkan karena pada DM ekskresi mioinositol meningkat, sedangkan sintesa fosfatidil inositol terhambat. Disamping itu, kadar gula darah yang tinggi menghambat transport mioinositol ke jaringan saraf. Karena mioinositol merupakan komponen fosfolipid membran yang antara lain berfungsi dalam transmisi impuls saraf, akibatnya akan terjadi gangguan hantaran saraf baik motorik maupun sensorik.<sup>27,28</sup>
- 2.c. Glikosilasi non enzimatik. Bila kadar glukosa darah meningkat, molekul-molekul glukosa akan melekat pada semua protein tubuh ( termasuk lensa mata dan kapsulnya, tubulin dan membran basal glomerulus ginjal, protein membran sel darah merah, fibrinogen darah, protein saraf tepi dan mielin ) sesuai dengan tingginya peningkatan kadar glukosa. Pada saraf perifer tikus yang dibuat menderita DM, kadar mielin-glikosilatnya meningkat 5x lipat. Mielin-glikosilat ini mempunyai reseptor spesifik dan difagositosis oleh sel-sel makrofag. Serangan sel-sel makrofag tersebut akan menambah hilangnya mielin pada saraf tepi.<sup>3,27</sup>

2.d. Berkurangnya sodium-potasium ATP-ase dalam jaringan saraf. Keadaan ini cenderung berakibat terjadinya neuropati. Terdapat bukti-bukti yang menyatakan bahwa keadaan ini timbul sebagai efek sekunder berkurangnya mioinositol. Namun dalam pengamatan lebih lanjut pada binatang yang diberi makan galaktosa, dimana gula alkohol "*dulcitol*" tertimbun dalam saraf, memperlihatkan peningkatan aktifitas sodium-potasium ATP-ase meskipun konsentrasi mioinositol rendah. Dengan demikian menunjukkan hubungan yang tidak sederhana antara aktifitas sodium-potasium ATP-ase dengan kadar mioinositol.<sup>27,29</sup>

### 3. Hipotesis Hipoksia.

Hipotesis ini dikembangkan dari hipotesis vaskuler dan hipotesis metabolik, dimana perubahan metabolik dan perubahan vaskuler saling terkait satu sama lain.<sup>27</sup>

Hiperglikemi kronik menyebabkan perubahan-perubahan metabolik, yaitu :

- Perubahan pelepasan oksigen dari sel darah merah.
- Perubahan pola aliran darah mikrovaskuler.
- Perubahan pada mikrovaskuler itu sendiri

Secara keseluruhan menyebabkan mikrohipoksia endoneuron yang mempengaruhi perubahan-perubahan struktural dan fungsional pada serabut-serabut saraf.<sup>2,27</sup>

Aliran darah yang menuju ke saraf perifer tikus yang dibuat menderita DM, berkurang akibat terjadinya mikroangiopati dan hiperviskositas. Keadaan tersebut mengakibatkan tekanan oksigen dalam endoneuron menurun, yang selanjutnya menyebabkan terganggunya kerja enzim sodium-potasium ATP-ase.<sup>2,27,29</sup>

### 4. Hipotesis Endokrin.

Terdapat 3 hormon yang mempengaruhi saraf perifer pada neuropati diabetik, 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 kelarutan kolagen dan menambah permeabilitas vaskuler, namun cara tersebut tidak mungkin dilakukan pada orang yang menderita DM.<sup>2,3</sup>

#### 5. Hipotesis Osmotik.

Dengan alat-alat *magnetic resonance proton imaging* dan *magnetic resonance spectroscopy* yang sangat sensitif terhadap keadaan hidrasi jaringan, didapatkan bahwa neuropati DM pada pemeriksaan n. suralis *invivo* didapatkan *nerve hydration* lebih tinggi dari pada kontrol. Hasil ini mendukung teori bahwa pada neuropati DM terdapat tanda edema saraf tepi.<sup>3</sup>

### II.3.c. Hubungan status glikemia dengan neuropati diabetik.

Dari patofisiologi terjadinya mikroangiopati diabetik jelaslah bahwa pada penderita Diabetes Mellitus dengan regulasi jelek, akan mudah terjadi neuropati diabetik melalui tiga jalur : AGE ( *Advanced Glycosylated End products* ), *Polyol Pathway*, dan Radikal Bebas.<sup>(5,7)</sup> Atas dasar pengalaman klinik, Tjokroprawiro, A. (1997) membagi Stadium Hiperglikemia dalam 3 Fase, yaitu Fase-1, Fase-2, dan Fase-3. ( Gambar 4 )<sup>5</sup>.

#### FASE-1 :

Dalam beberapa jam ( sebelum melebihi 24 jam ), sebagai hasil reaksi glukosa terhadap protein tubuh akan terbentuk *Schiff Base*.

Fase-1 ini masih reversibel, oleh karena itu regulasi DM seharusnya segera dilaksanakan agar segera menuju ke normoglikemia lagi.

Dalam Fase-1 ini, sudah mulai terbentuk radikal bebas ( melalui *autooksidasi* ) yang sudah mampu “mematikan” sel-sel otak dan jaringan tubuh lainnya.

#### FASE-2 :

Apabila terlambat ( melebihi 24 jam ), akan terbentuk *Amadori Products*, yang sudah mulai toksik terhadap jaringan, tetapi masih semi-reversibel [ meskipun lebih kuat bergerak ke arah terbentuknya AGE ( *Advanced Glycosylated End products* ) daripada kembali ke arah *Schiff Base*.

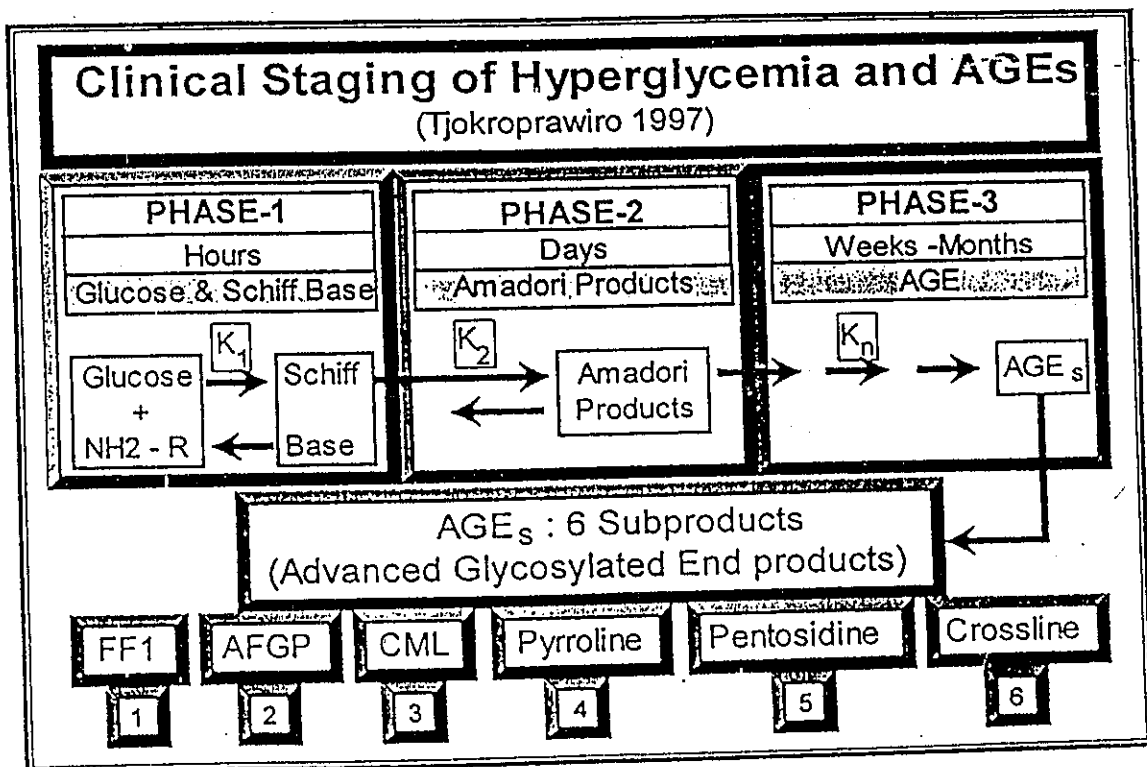
### FASE-3 :

Apabila terjadi hiperglikemia yang berkepanjangan ( berminggu-minggu, bulan, atau bertahun-tahun ), maka terbentuklah AGE, yang sangat toksik dan merusak semua protein tubuh, termasuk sel saraf, inilah peran AGE pada patogenesis neuropati diabetik.

Oleh karena itu, ketiga Fase ini sangat penting dipahami, dan harus dilakukan intervensi agresif sejak Fase-1, agar komplikasi khronik seperti neuropati diabetik dapat dicegah atau dihambat progresivitasnya.

Sebagai tindakan preventif, mencegah Fase-1 agar tidak bergerak ke Fase-2 atau Fase-3. Fase-3 mempunyai prognosis yang paling jelek karena sudah "irreversible", sedangkan Fase-2 masih semi-reversible meskipun reaksi cenderung ke Fase-3.

Tindakan yang paling tepat untuk mencegah terjadinya proses yang "irreversible" (yaitu : AGE ) adalah menurunkan kadar glukosa secepat mungkin ( Fase-1 ). Hiperglikemia jangan sampai berlangsung sehari-hari ( Fase-2 ), lebih-lebih sampai berminggu-minggu / bulan seperti Fase-3.<sup>5</sup>



Gambar 4 . Stadia – Prognostik Hiperglikemia<sup>5</sup>.

Hiperglikemia akan menyebabkan rusaknya urat saraf ( glukosa masuk saraf tanpa memerlukan insulin ), karena terbentuknya sorbitol dengan segala akibatnya.<sup>5,8</sup>

Apabila hiperglikemia berkepanjangan ( Fase-3 ), maka akan terbentuk AGE, dan AGE inilah yang akan menekan fungsi NO. Dengan terbentuknya Sorbitol dan AGE ini maka sintesis NO akan turun, dan fungsi NO akan tertekan, dengan akibat : vasodilatasi berkurang, aliran darah ke saraf menurun, dan bersama dengan rendahnya mioinositol dalam sel, maka terjadilah neuropati diabetik.<sup>5</sup>

Disisi lain pada penelitian *Hanefeld* pada tahun 1997 dinyatakan, pada responden dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) memiliki kadar trigleserid puasa, insulin puasa dan insulin post prandial yang lebih tinggi dibandingkan dengan responden dengan toleransi glukosa normal. Data ini mendukung teori mengenai kemungkinan sudah adanya risiko komplikasi vaskuler pada responden TGT, walaupun dalam kondisi tersebut belum didapatkan gejala gejala klinik DM<sup>12</sup>

#### **II.3.d. Klasifikasi.**

Sampai saat ini belum ada kata sepakat tentang klasifikasi polineuropati diabetik. Perubahan dan perbaikan klasifikasi akan terus diupayakan sesuai dengan konsep baru yang ditemukan.<sup>2,27,30</sup>

Beberapa klasifikasi yang diajukan :

1. Menurut onsetnya : serangan neuropati diabetik digolongkan menjadi akut dan kronik.
2. Menurut berat ringannya gejala neuropati diabetik : ringan, sedang, berat.
3. Menurut Goto ( 1986 ) :
  - A. Neuropati somatik
    1. Neuropati motorik : kelemahan motor / paresis.
    2. Neuropati sensorik : parestesi, hipestesi, hiperestesi, kaki rasa terbakar, dan sendi Charcot.
    3. Penumpukan sensorik : ketulian, pengurangan rasa kecap.

## B. Neuropati otonom.

1. Kardiovaskuler : denervasi jantung, hipotensi ortostatik, kelainan respon vasomotor.
2. Saluran cerna : esofagopati diabetik, gastroentroparesis, diare diabetik, hipokontraktibilitas.
3. Saluran kencing : atoni vesika urinaria, ejakulasi retrograd, impotensi.
4. Kulit dan tulang : "*bulosis diabetorum*", ulkus tropikum.

### II.3.e. Manifestasi klinik polineuropati diabetik.

#### 1. Simtom Sensorik.

Lebih sering timbul pada segmen distal anggota gerak, dan lebih sering pada tungkai daripada lengan. Akibat disfungsi saraf sensorik, dapat menimbulkan simtom positif, simtom negatif atau kombinasi keduanya.<sup>17,22</sup>

Keluhan sensorik yang termasuk simtom positif adalah : parestesi atau gringgingan, rasa seperti terbakar, nyeri seperti tertusuk, rasa gatal. Sedang keluhan sensorik yang termasuk simtom negatif adalah : mati rasa, rasa tebal (hipestesi), seperti mengenakan kaos kaki, seperti berjalan tidak menginjak tanah. Simtom-simtom positif biasanya cenderung menjadi berat pada malam hari.<sup>31,32,33</sup>

Pada sebagian besar polineuropati, seluruh modalitas sensorik ( raba-tekan, nyeri dan suhu, getar serta posisi sendi ) terganggu atau menghilang, meskipun kadang-kadang satu atau dua modalitas terganggu dengan proporsi yang lebih bila dibanding dengan modalitas lainnya.<sup>22</sup>

Pada pemeriksaan sensorik pasien-pasien dengan polineuropati diabetik pada serabut saraf yang besar, sering didapatkan gangguan menilai sentuhan ringan dengan pola distribusi "kaus-kaki", menurun atau hilangnya sensasi getar pada kaki, sedang sensasi suhu relatif masih baik. Pada kasus yang berat, dapat ditemukan gangguan sensasi posisi sendi atau gangguan proprioseptif.<sup>25,33</sup>

Pada pola serabut saraf kecil, tanda yang menonjol adalah gangguan pada sensasi nyeri kulit dan nyeri dalam, serta sensasi suhu pada kaki. Pada pemeriksaan refleks-reflek tendon, hampir semua kepustakaan menyatakan adanya penurunan atau

hilangnya reflek-reflek tersebut, terutama reflek patella dan reflek tendo Achilles.<sup>22,25,33</sup>

## 2. Simtom Motorik.

Simtom motorik adalah keluhan yang disampaikan oleh penderita, sebagai akibat kelemahan otot-otot yang berfungsi sebagai alat gerak aktif dari organ tertentu tubuh kita. Kelemahan otot tersebut disebabkan karena terlibatnya serabut-serabut saraf motorik pada neuropati diabetik.<sup>16</sup>

Distribusi kelemahan atau paralisis otot pada polineuropati diabetik adalah khas. Biasanya otot-otot kaki dan tungkai bawah yang pertama kali terkena dan lebih berat, sedang otot-otot tangan dan lengan bawah lebih akhir terkena dan kurang berat. Pola ini dapat dijelaskan dengan patogenesis dari "*dying back neuropathy*" atau "*distal axonopathy*".<sup>17,22</sup>

Pendekatan yang lebih praktis untuk pemeriksaan motorik pada pasien-pasien dengan polineuropati diabetik adalah dengan pemberian skor kekuatan otot secara klinis. Kekuatan otot dinilai dengan gradasi 0 sampai 5<sup>31</sup> :

- 0 : tidak didapatkan adanya kontraksi otot.
- 1 : didapatkan sedikit jejak kontraksi otot.
- 2 : pergerakan aktif dengan gaya berat terbatas.
- 3 : pergerakan aktif melawan gaya berat.
- 4 : pergerakan aktif melawan gaya berat dan tahanan ringan.
- 5 : pergerakan aktif melawan tahanan kuat tanpa adanya kelelahan.

Pada penderita polineuropati diabetik, kadang-kadang didapatkan kelemahan terutama pada otot-otot distal, yang tidak sampai menyebabkan "*drop foot*".<sup>16</sup>

Selain kekuatannya, perlu juga diperiksa tonus otot yang biasanya menurun, serta diperiksa adanya atrofi atau tidak.<sup>16,31</sup>

## 3. Simtom Otonom.

Akibat terlibatnya serabut-serabut saraf otonom pada polineuropati diabetik dapat menimbulkan berbagai keluhan yang disampaikan oleh penderita<sup>16,21</sup>. Karena



dapat mengenai semua sistem simpatis maupun parasimpatis, maka keluhan yang disampaikan sangat bervariasi. Keluhan-keluhan tersebut meliputi antara lain<sup>3,16,19</sup> :

- Kardiovaskuler : pusing, pingsan, pingsan saat kencing, pingsan saat batuk, pingsan karena kelelahan.
- Sudomotor : keringat sedikit, keringat berlebihan pada tempat tertentu, keringat berlebihan sewaktu makan, kulit kering.
- Pupil : adaptasi jelek di tempat gelap, tidak tahan sinar yang terang.
- Seksual : impotensia, tidak dapat ejakulasi, tidak dapat orgasme.
- Kandung kemih : inkontinensia urin, urin menetes, rasa tidak puas setelah kencing.
- Gastrointestinal : tumpah-tumpah, diare malam hari, konstipasi.

Jenis pemeriksaan fungsi otonom yang dapat dilakukan secara sederhana adalah<sup>16</sup> :

- Pemeriksaan ortostatik hipotensi.
- Pemeriksaan reflek takikardi akibat turunnya tekanan darah yang dikaitkan dengan posisi tegak.
- Pemeriksaan termoregulator dengan berkeringat.

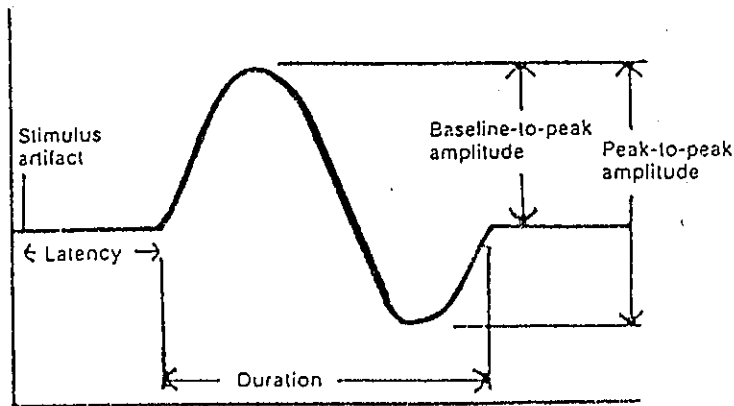
Ditemukannya metode-metode dengan peralatan yang canggih, memungkinkan untuk memeriksa semua fungsi otonom.<sup>16</sup>

#### **II.4. Pemeriksaan Elektrodiagnostik**

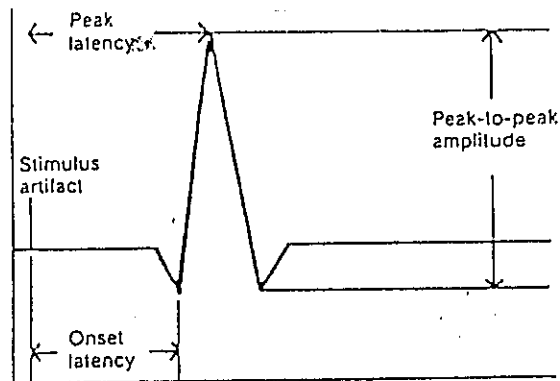
Studi elektrofisiologi, sangat diperlukan untuk diagnosis polineuropati perifer, karena banyaknya kasus yang secara klinis tidak jelas. Seperti pada kasus dengan gejala dan tanda yang murni otonom atau pasien dengan nyeri lokal, pemeriksaan elektrofisiologis dapat membantu memberi informasi dengan memperhatikan keterlibatan saraf secara umum. Demikian juga polineuropati diabetik yang sangat ringan atau pada bentuk yang laten, dengan penentuan periode refrakter saraf perifer terutama serabut sensorik nervus suralis dan medianus, studi elektrofisiologis dapat memberi informasi penting adanya polineuropati. Dengan demikian pemeriksaan elektrofisiologi sangat penting untuk deteksi dini adanya polineuropati diabetik.<sup>16,17</sup>

#### II.4.a. Studi Hantaran Saraf.

Pemeriksaan hantaran saraf berguna untuk menilai fungsi saraf tepi, sensorik dan motorik. Hantaran saraf motorik dapat dievaluasi dengan merangsang saraf tepi dan merekam gelombang potensial yang timbul pada otot yang disarafinya. Sedang hantaran saraf sensorik didapat dengan merangsang saraf campuran ( sensorik dan motorik ), dan merekam dari saraf kutannya. Atau sebaliknya, merangsang saraf kutan dan merekam dari saraf campuran.<sup>34,35</sup>



Gambar 5. Pengukuran beberapa parameter potensial aksi motorik campuran<sup>36</sup>.



Gambar 6 . Pengukuran beberapa parameter potensial aksi saraf sensorik<sup>36</sup>.

Kecepatan Hantaran Saraf (KHS) dapat dihitung secara tidak langsung, dengan merangsang satu saraf pada dua tempat. Kemudian KHS dihitung dengan rumus<sup>34</sup>

$$\text{KHS} = \frac{\text{Jarak dua tempat stimulasi (mm) proksimal dan distal}}{\text{Latensi proksimal (m.det) - latensi distal (m.det)}}$$

Dari berbagai studi hantaran saraf pasien-pasien dengan polineuropati diabetik, menunjukkan bahwa hantaran saraf sensoriklah yang pertama kali terganggu berupa<sup>11,17</sup>:

- Penurunan kecepatan hantaran saraf sensorik.
- Penurunan amplitudo.
- Pemanjangan durasi potensial aksi.

Penurunan kecepatan hantaran saraf pada polineuropati diabetik tidak begitu menyolok seperti pada neuropati demielinisasi seperti sindroma Guillain-Barre (SGB), karena proses patologis yang menyolok pada polineuropati diabetik adalah degenerasi aksonal, terutama pada bagian distal dari saraf perifer. Biasanya penurunan kecepatan hantaran saraf tersebut < 40% rata-rata harga normal, atau < 30% batas bawah harga normal.<sup>17,36</sup>

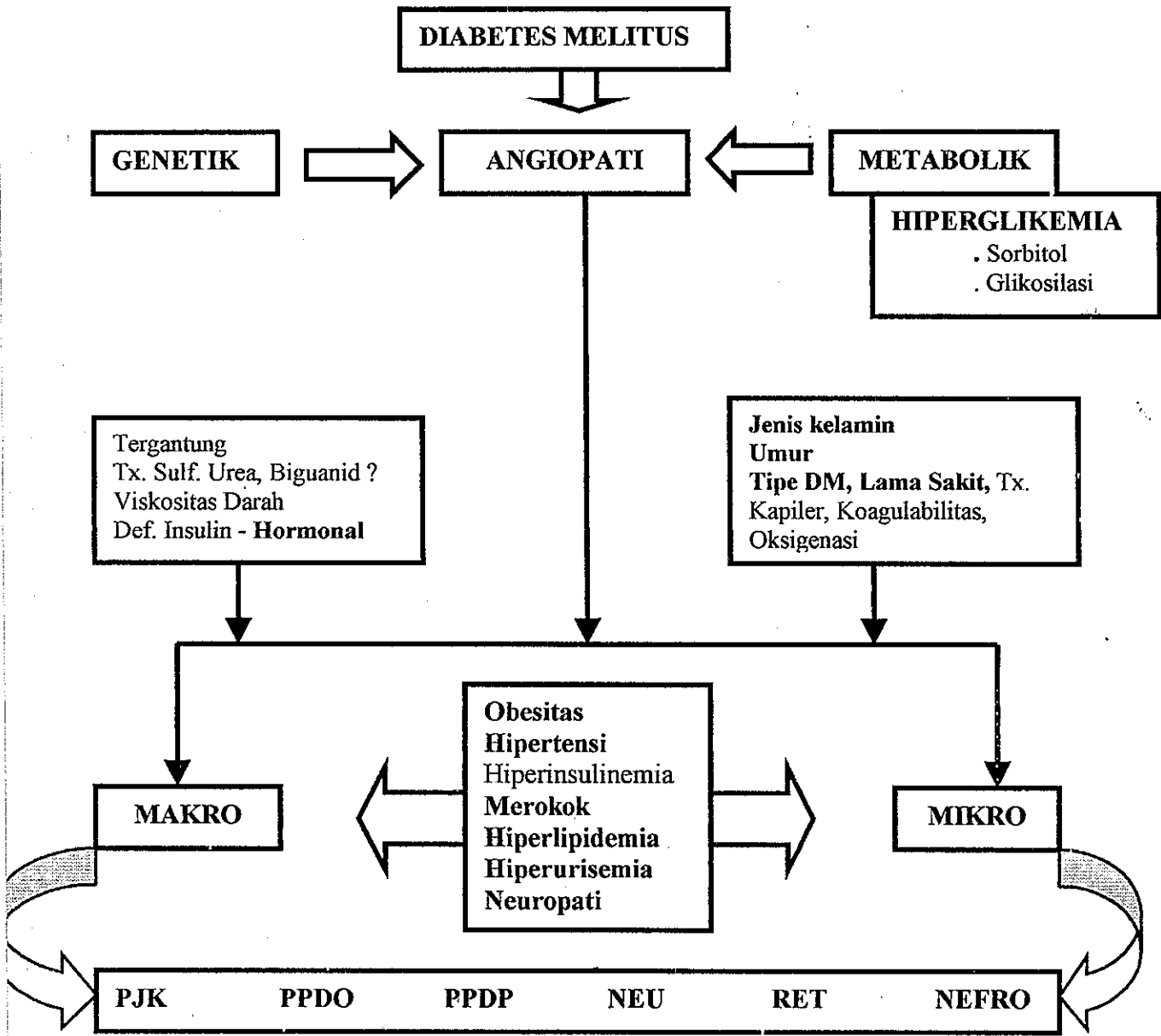
Penurunan kecepatan hantaran saraf motorik juga sering didapatkan pada polineuropati diabetik, meskipun secara klinis belum menunjukkan gejala dan tanda neuropati. Tetapi yang lebih nyata adalah penurunan amplitudonya, sama seperti pada studi hantaran saraf sensorik.<sup>17,36</sup>

Berikut tabel harga-harga normal Kecepatan Hantaran Saraf ( KHS ) :

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 mV.	

II.5. Kerangka Teori.



Keterangan :

PJK = Penyakit jantung koroner.

Neu = Neuropati.

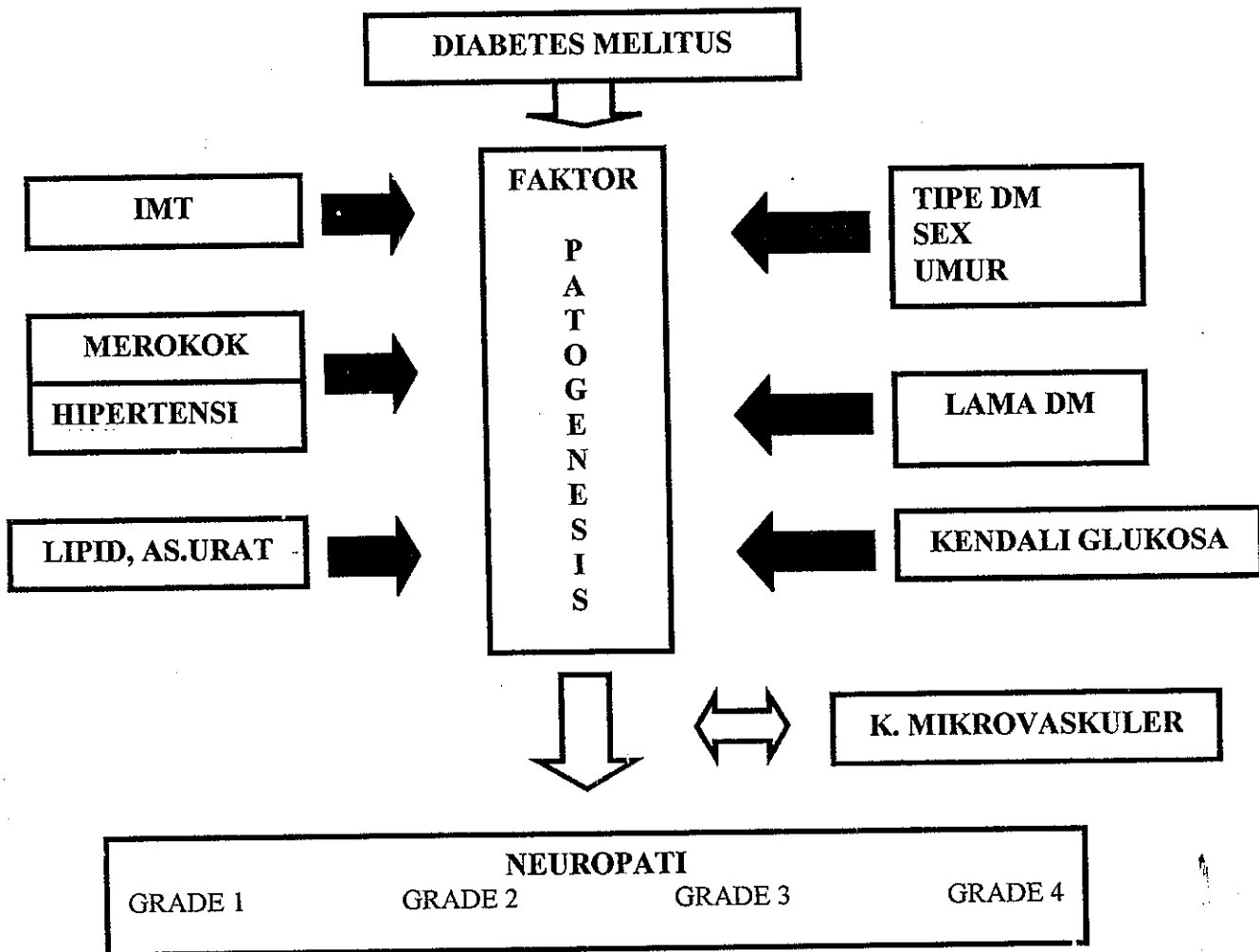
PPDO = Penyakit pembuluh darah otak.

Ret = Retinopati.

PPDP = Penyakit pembuluh darah perifer.

Nefro = Nefropati.

## II.6. Kerangka konsep.



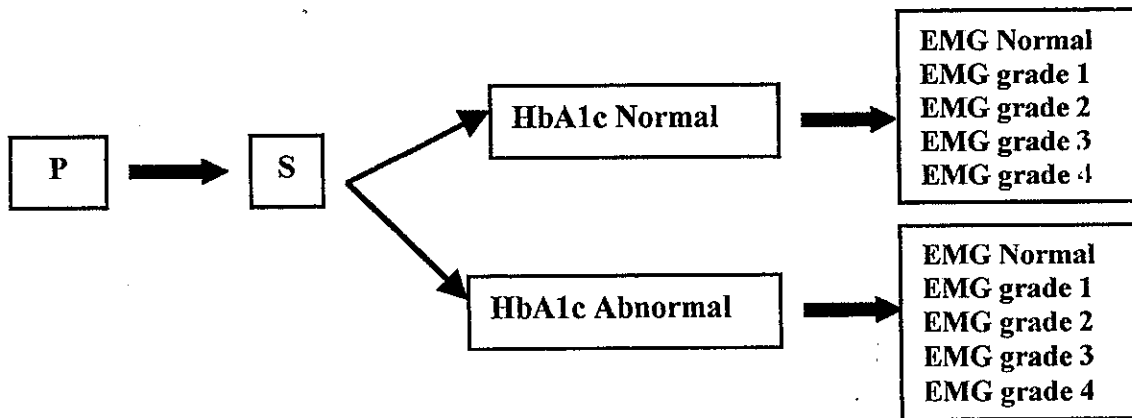
## II.7. Hipotesis.

Pada penderita DM yang tidak terkontrol gula darahnya akan mempercepat dan memperberat komplikasi mikroangiopati, sehingga memperberat derajat neuropatinya.

## BAB III METODA PENELITIAN

### III.1. Rancang bangun penelitian.

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



Keterangan :

P : Populasi.

S : Penderita yang memenuhi kriteria DM tipe 2.

### III.2. Tempat dan waktu.

Penelitian dilakukan di poliklinik dan bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama periode 1 Agustus 2001 s/d 31 Desember 2001.

### III.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 diagnosisnya, sesuai kriteria Perkeni 1998.
- umur 40 – 60 tahun.

### Kriteria eksklusi

- menderita komplikasi akut
- menderita kelainan hematologik dengan umur eritrosit yang tidak normal
- penderita sedang hamil.
- ditemukan kelainan trombosit.
- menderita gagal ginjal.
- paska splenektomi.
- dalam pengobatan dengan obat anti agregasi.
- mengidap ikterus dan kelainan hepar yang berat.

### III.4. Besar Sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi dengan menggunakan ketepatan absolut.<sup>37,38,39</sup>

Rumus yang digunakan :

$$N = \frac{(Za^2) \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan :

Za : kemaknaan dipakai 95 %, maka  $Za^2 = (1,96)^2$

p : prevalensi proporsi berdasarkan studi kepustakaan kejadian neuropati diabetik penderita DM tipe II = 40 % = 0,4.

q :  $1 - p = 1 - 0,4 = 0,6$ .

d : kekuatan penelitian ( 90 % = 0,1 ).

$$\text{Jumlah sampel} = \frac{(1,96)^2 \times 0,4 \times 0,6}{(0,1)^2} = 92 \text{ responden.}$$

### III.5. Variabel Penelitian.

Variabel penelitian meliputi variabel dependen, variabel independen dan variabel karakteristik.

1. Variabel dependen adalah tingkat polineuropati secara EMG yang ditemukan pada penderita dan dibedakan menjadi Normal, Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4.



2. Variabel independen adalah variabel diabetes yang diduga terkait dengan terjadinya polineuropati pada penderita DM meliputi : umur, lama sakit DM, tingkat pengendalian gula darah, gula darah puasa, gula darah 2 jam p.p, indeks massa tubuh, kadar lipid, asam urat darah, ureum, kreatinin, kebiasaan merokok dan hipertensi.
3. Variabel karakteristik adalah ciri ciri responden yang diperiksa, misalnya : umur, jenis kelamin, pendidikan.

### III.6. Batasan Operasional.

1. Diagnosis DM responden berdasarkan catatan medis penderita atau pemeriksaan gula darah (sesuai konsensus Perkeni 1998) untuk penderita baru yaitu kadar gula darah sewaktu (plasma vena)  $\geq 200$  mg/dl atau kadar gula darah puasa (plasma vena)  $\geq 126$  mg/dl.<sup>40</sup>
2. Umur adalah usia berdasarkan anamnesis/kartu identitas dinyatakan dalam tahun.
3. Lama sakit DM adalah lama menderita DM dihitung berdasarkan saat pertama kali didiagnosis DM dari anamnesis atau catatan medis penderita.
4. Tingkat pengendalian gula darah adalah ukuran status glikemik penderita DM berdasarkan pemeriksaan HbA1c dengan kategori sebagai berikut; Normal  $\leq 7\%$ , Abnormal  $> 7\%$ <sup>5,41,42</sup>
5. Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah besaran obesitas yang ditentukan dengan pemeriksaan tinggi dan berat badan. Berdasarkan klasifikasi WHO dikategorikan sebagai berikut, kurang ( $18,5-20,0$  kg/m<sup>2</sup>), normal ( $20,1-25,0$  kg/m<sup>2</sup>) dan kegemukan ( $25,1-30,0$  kg/m<sup>2</sup>).
6. Kadar lipid responden dinilai berdasarkan 1 kali pemeriksaan kadar total kolesterol dan trigliserida darah, dengan kategori sebagai berikut : Normal = 50-200 mg/dl, Hiperkolesterolemia/hipertrigliseridemia  $> 200$  mg/dl.
7. Asam urat darah responden dinilai berdasarkan 1 kali pemeriksaan asam urat darah dengan kategori ; Normal = 2,4-7,0 mg/dl dan Hiperurisemia  $\geq 7$  mg/dl.
8. Ureum dan kreatinin darah responden dinilai berdasarkan 1 kali pemeriksaan dengan kategori ; Ureum Normal : 10-50 mg/dl, Abnormal  $> 50$  mg/dl, Kreatinin Normal : 0,5-1,1 mg/dl, Abnormal  $> 1,1$  mg/dl.

9. Hipertensi pada responden ditentukan berdasarkan pemeriksaan tekanan darah saat diperiksa atau dari catatan medik penderita telah ditemukan riwayat pengobatan anti hipertensi. Kriteria diagnosis berdasarkan kriteria JNC VI yaitu : Stage I sistolik 140-159 atau diastolik 90-99 (mmHg), Stage II sistolik 160-179 atau diastolik 100-109 (mmHg), Stage III sistolik  $\geq 180$  atau diastolik  $\geq 110$  (mmHg). Dalam analisis hasil penelitian hanya ditentukan ada dan tidaknya hipertensi
10. Kebiasaan merokok responden ditentukan dengan wawancara. Kriteria kebiasaan merokok berdasarkan American Thoracic Society (ATS). Perokok : orang yang telah merokok lebih dari 20 bungkus pertahun atau 1 batang rokok perhari selama 1 tahun dan masih merokok sampai 1 tahun terakhir. Bekas perokok : perokok yang telah berhenti merokok sekurang-kurangnya pada 1 bulan terakhir. Bukan perokok : orang yang tidak pernah merokok atau merokok kurang dari 100 batang rokok selama hidupnya. Dalam penelitian ini kebiasaan merokok dibagi dalam dua kelompok yaitu perokok dan bukan perokok (bekas perokok termasuk kelompok bukan perokok)<sup>43</sup>
11. Tingkat polineuropati diabetik dengan pemeriksaan EMG berdasarkan kriteria dari bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi (Widiastuti 1994) dikelompokkan menjadi<sup>44</sup>:
  - Normal : tak ada kelainan pada saraf suralis maupun peroneus.
  - Derajat 1 : saraf suralis abnormal (saraf sensoris tungkai).
  - Derajat 2 : saraf suralis dan saraf peroneus abnormal (saraf sensoris dan motoris tungkai).
  - Derajat 3 : saraf suralis abnormal dan atau tanpa saraf peroneus abnormal, saraf medianus dan saraf ulnaris sensoris abnormal.
  - Derajat 4 : saraf suralis, saraf peroneus, saraf medianus dan saraf ulnaris abnormal (saraf sensoris dan motoris lengan dan tungkai).

### III.7. Pengumpulan Data.

Seluruh responden dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, termasuk pemeriksaan sensorik, motorik. Responden yang memenuhi syarat inklusi dicatat : nama, umur, jenis kelamin, alamat, pendidikan, lama menderita DM, berat badan (kg), tinggi badan (cm), jumlah rokok yang dihisap tiap hari (batang/hari).

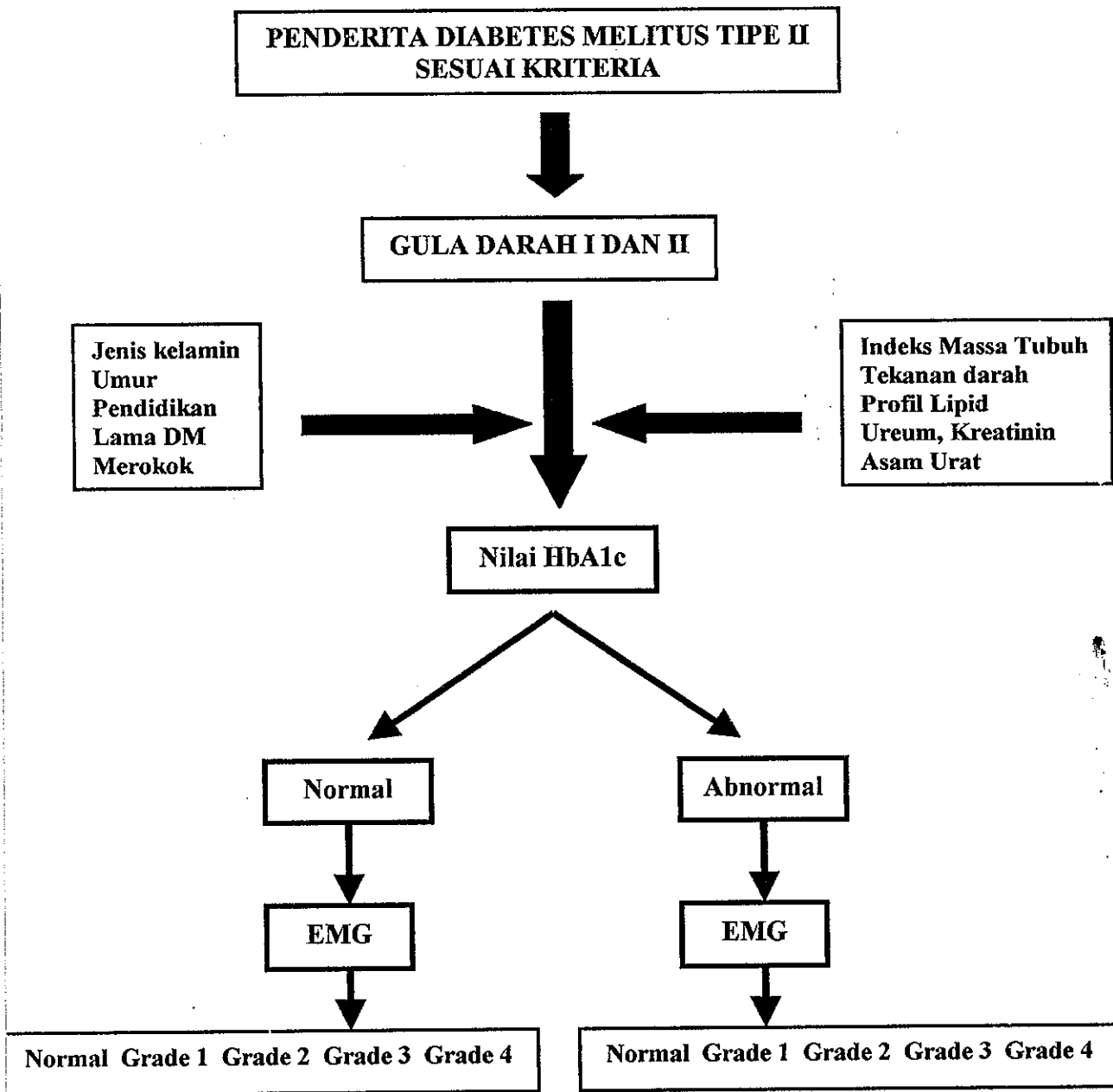
Responden yang telah tegak diagnosis DM tipe 2, diperiksa kadar gula darah puasa dan 2 jam post prandial, kolesterol total, trigliserida, ureum, kreatinin, asam urat darah dan HbA1c.

Kemudian dilakukan pemeriksaan EMG di bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan alat merek Amplaid tipe BF, Milan / Italy.

### **III.8. Analisis Data**

Data dikumpulkan dan kemudian dilakukan *coding, editing* yang kemudian dilakukan tabulasi. Data yang ada dimasukkan dalam komputer dengan menggunakan program SPSS for Window (version 10.1), untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik, menggunakan analisis univariat (frekuensi, distribusi, mean, standar deviasi) dan analisis bivariate (tabulasi silang) / korelasi dan multivariate dengan regresi logistik / stratifikasi.

III.9. Bagan Alur Penelitian.



**BAB IV**  
**HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

**IV.1. Karakteristik demografik kasus penelitian.**

Telah dilakukan penelitian terhadap 51 responden yang memenuhi kriteria inklusi dengan desain *cross sectional* selama periode 1 Agustus sampai dengan 31 Desember 2001. Dalam penelitian ini perempuan lebih banyak dibanding laki-laki, dengan perbandingan 1,68 : 1 (tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik demografik kasus penelitian.

	Pengendalian normal HbA1c $\leq$ 7 %	Pengendalian abnormal HbA1c $>$ 7 %	nilai- <i>P</i>
	<i>n</i> = 41	<i>n</i> = 10	
Jenis kelamin :			
Laki-laki	17	2	0,21
Perempuan	24	8	
Umur (tahun)	52,1 $\pm$ 6,1	52,6 $\pm$ 4,3	0,63
Pendidikan :			
SD	7	2	0,86
SLTP	10	2	
SLTA	16	5	
PT	8	1	

Chi-Square Test.

*P* < 0,05 : signifikan.

Berbeda dengan Askandar Tjokprawiro dan Soetedjo yang menyatakan bahwa kecenderungan antara perempuan dan laki-laki 1 : 1. Perbedaan hasil tersebut diatas kemungkinan oleh lama periode penelitian masing-masing yang berbeda, Askandar 14 tahun, Soetedjo 2 tahun<sup>9,45</sup>.

Kelompok umur terbanyak antara umur 50 – 60 tahun : 38 responden (74,5 %), sedangkan kelompok umur 41 – 49 tahun : 13 responden (25,5 %).

## IV.2. Karakteristik klinis kasus penelitian.

Tabel 3. Karakteristik klinis kasus penelitian.

	Pengendalian normal HbA1c $\leq$ 7 %	Pengendalian abnormal HbA1c $>$ 7 %	95 % CI	nilai-P
	<i>n</i> = 41	<i>n</i> = 10		
IMT	24,98 $\pm$ 4,62	24,95 $\pm$ 3,72	-2,89 - 2,94	0,99
T.D. sistolik	135,00 $\pm$ 19,56	136,00 $\pm$ 13,50	-11,97 - 9,97	0,85
T.D. diastolik	85,24 $\pm$ 9,93	84,00 $\pm$ 4,59	-3,09 - 5,57	0,56
Merokok	2,85 $\pm$ 5,95	3,00 $\pm$ 6,75	-5,19 - 4,90	0,95
Lama DM	4,15 $\pm$ 4,60	5,30 $\pm$ 2,41	-3,30 - 0,99	0,28
G.D. puasa	166,63 $\pm$ 70,87	211,50 $\pm$ 70,35	-98,22 - 8,49	0,09
G.D. 2 jam p.p.	252,90 $\pm$ 82,03	288,90 $\pm$ 51,82	-79,18 - 7,19	0,10
Kolesterol	207,39 $\pm$ 34,03	231,00 $\pm$ 24,30	-43,19 - -4,03	0,02
Trigliserid	157,00 $\pm$ 93,70	189,20 $\pm$ 87,20	-98,93 - 34,53	0,32
Asam urat	5,41 $\pm$ 1,63	5,52 $\pm$ 0,86	-0,88 - 0,65	0,77
Ureum	29,24 $\pm$ 8,06	29,30 $\pm$ 7,43	-5,76 - 5,63	0,98
Kreatinin	0,95 $\pm$ 0,24	0,83 $\pm$ 0,20	0,04 - 0,28	0,13

Data : rerata  $\pm$  SB.

$P < 0,05$  : signifikan.

Keterangan :

- IMT : Indeks massa tubuh.
- T.D. : Tekanan darah
- DM : Diabetes melitus
- G.D. : Gula darah.

Seluruh responden rata-rata dengan berat badan ideal. Obesitas sering dijumpai bersama-sama dengan DM dan, atau dislipidemi. Pada penderita DM yang mempunyai peranan dalam patogenesis terjadinya DM obese adalah resistensi insulin<sup>41,46</sup>.

Frekuensi yang menderita hipertensi adalah 20 responden (39 %), sedangkan yang mempunyai kebiasaan merokok 13 responden (25 %). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok pengendalian gula darah normal dengan tidak normal, baik tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, maupun jumlah rokok yang dihisap perhari (tabel 3). Tingginya prevalensi hipertensi pada pasien DM ada hubungannya dengan sindroma resistensi insulin. Hipertensi dan merokok pada penderita DM akan meningkatkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler<sup>5,47</sup>.

Lama DM mempunyai rentang yang luas, antara 6 bulan – 20 tahun, dengan rerata seluruh responden 4,37  $\pm$  4,26 tahun. Pada umumnya polineuropati didapat

setelah menderita DM lebih dari 5 tahun, meskipun jangka waktu tersebut dapat bervariasi 4 – 10 tahun<sup>48,49</sup>.

Rerata gula darah puasa dan 2 jam post prandial antara kelompok pengendalian normal dan tidak normal terdapat peningkatan, tetapi pada analisis statistik perbedaan tersebut tidak bermakna (tabel 3).

Rerata kadar asam urat darah, ureum dan kreatinin seluruh responden dalam batas normal, tidak ada perbedaan yang bermakna antara dua kelompok pengendalian gula darah (tabel 3).

Berdasarkan kriteria lipid seperti yang direkomendasikan oleh konsensus nasional lipid, maka kadar lipid pada kasus penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan, terdapat peningkatan kolesterol total ( $>200$  mg/dl) pada 33 responden (65%), dengan rerata seluruh responden  $212,02 \pm 33,51$  mg/dl, sedangkan hipertriglisidemia ditemukan pada 12 responden (24%), dengan rerata seluruh responden  $163,31 \pm 92,52$  mg/dl. Djokomoeljanto mengatakan pada DM tipe II dislipidemia sering terjadi dengan gambaran yang khas yaitu adanya hipertriglisidemia, HDL turun, LDL tetap namun kualitasnya berubah, dan tidak akan hilang sempurna meskipun hiperglikemia terkontrol, penyebab utama kelainan ini adalah resistensi insulin dan hiperinsulinemia<sup>50</sup>. Demikian pula didalam penelitian Franklin juga mengatakan tidak ada perbedaan kadar lipid pasien DM tipe II antara responden dengan polineuropati dan tanpa polineuropati<sup>51</sup>. Pada penelitian ini antara kelompok pengendalian yang normal dan tidak normal terdapat perbedaan kolesterol yang bermakna, sedangkan triglisidid tidak berbeda bermakna (tabel 3). Keadaan ini belum dapat kami jelaskan, kemungkinan adanya faktor diet yang berbeda, yang tidak terungkap pada penelitian ini. Wijaya, A. dalam penelitiannya melaporkan 41% penderita hiperkolesterolemia disebabkan oleh faktor makanan dan lingkungan yang dapat diturunkan dengan diet saja<sup>52</sup>.

### IV.3. Hubungan tingkat pengendalian gula darah (HbA1c) dan polineuropati dengan mengendalikan kolesterol (Stratifikasi).

Tabel 4. Hubungan tingkat pengendalian gula darah dan polineuropati dengan mengendalikan kolesterol.

	Pengendalian gula darah (HbA1c)	
	<i>r</i>	nilai- <i>P</i>
<b>Polineuropati</b>		
<b>Kolesterol normal</b>		
<i>n</i> = 18	0,39	0,11
<b>Hiperkolesterolemia</b>		
<i>n</i> = 33	0,56	0,00
Korelasi Spearman.	<i>r</i> : Koefisien korelasi. <i>P</i> < 0,05 : signifikan.	

Pada penelitian ini terbukti dengan hanya melihat status pengendalian gula darah sekali saja, tidak dapat untuk memperkirakan tingkat polineuropati pada penderita DM. Oleh karena HbA1c hanya untuk memantau kadar gula darah dalam kurun waktu 3 bulan<sup>14,15</sup>, sedangkan polineuropati muncul sejak terjadinya hiperglikemia, bahkan mungkin sejak terjadi gangguan toleransi glukosa<sup>5,12</sup>. Disamping itu masih ada faktor komorbit lain yang mungkin mempengaruhi, seperti dislipidemia, dan terjadinya puncak-puncak peningkatan kadar glukosa darah.

Berbeda dengan Franklin (1994) yang meneliti 277 responden DM tipe II terdiri dari 200 responden tanpa neuropati dan 77 responden dengan neuropati dan Adler (1997) yang meneliti 775 responden terdiri dari 388 dengan neuropati dan 387 tanpa neuropati yang diikuti perkembangannya (*follow up*) mengatakan adanya hubungan antara HbA1c dengan adanya neuropati, meskipun tidak menerangkan adanya hubungan dengan tingkat beratnya polineuropati<sup>49,51</sup>. Demikian pula Ivan Tkac (1998) yang meneliti 97 responden terdiri dari 21 pasien DM tipe I dan 72 pasien DM tipe II, dengan batasan pengendalian gula darah HbA1c  $\leq$  9% dengan HbA1c  $>$  9% (pengendalian sedang dengan pengendalian buruk), mengatakan bahwa beratnya polineuropati dengan pemeriksaan EMG berhubungan secara bermakna dengan HbA1c<sup>11</sup>. Perbedaan hasil tersebut diatas kemungkinan disebabkan proporsi pasien dan desain penelitian yang berbeda dengan penelitian ini.



Menurut Djokomoeljanto dan R. Tjandrawinata tingginya kadar gula darah post prandial juga menyebabkan terjadinya komplikasi diabetes jangka panjang, jadi dengan hanya melihat kriteria ter kendalinya glikemi seseorang dengan menggunakan HbA1c tidak menjamin bahwa tidak terjadi percepatan komplikasi diabetes<sup>13,53</sup> Hanefeld dalam penelitiannya mengatakan kemungkinan sudah adanya risiko komplikasi mikrovaskuler pada responden toleransi glukosa terganggu (TGT), walaupun dalam kondisi tersebut belum didapatkan gejala-gejala klinik DM<sup>12</sup>.

#### **Keterbatasan penelitian.**

- Perhitungan jumlah sampel agar kekuatan penelitian 90% dengan batas kemaknaan  $<0,05$  ( 92 responden ) tidak terpenuhi, hal ini berkaitan dengan keterbatasan waktu, tenaga dan biaya.
- Proporsi jumlah sampel masing-masing kelompok pengendalian gula darah (HbA1c) kurang seimbang, terutama kelompok HbA1c yang tidak normal, hal ini diakibatkan oleh kriteria inklusi eksklusi yang ditetapkan yaitu dengan tidak mengikutsertakan penderita dengan komplikasi akut, sehingga keseluruhan pasien diambil dari poliklinik rawat jalan yang mayoritas kontrol teratur.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **V.1. KESIMPULAN.**

Berdasarkan hasil penelitian dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara baik buruknya pengendalian gula darah DM dengan berat ringannya polineuropati, dapat ditarik kesimpulan :

- Dengan hanya melihat status pengendalian gula darah (HbA1c) sekali saja, tidak dapat untuk memperkirakan tingkat polineuropati pada penderita DM.

#### **V.2. SARAN.**

- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih memadai dan dengan desain penelitian yang lebih baik.
- Pada setiap penderita diabetes melitus perlu ditelusuri lebih lanjut adanya berbagai komplikasi mikroangiopati, khususnya polineuropati, agar derajat polineuropati yang lebih berat dapat dihindari.

## KEPUSTAKAAN :

1. Sarwono W. Komplikasi kronik diabetes melitus : Pengenalan dan penanganannya. Dalam : Sjaifoellah Noer (eds) Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I edisi ke tiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996 : 597 – 600.
2. Ari Sutjahjo. Neuropati Diabetik dasar-dasar diagnosis, patogenesis dan penatalaksanaan ditinjau dari sudut pandang diabetologis. Dalam : . Sjafii Piliang (eds) Simposium Pengenalan Penyakit Endokrin dan Metabolik. Perkeni Cabang Medan, 1995 : 95 – 111.
3. Hadinoto S, Soetedjo. Polineuropati Diabetik ancaman terhadap kualitas sumber daya manusia. Dalam : Soetedjo (eds). Penatalaksanaan Rasional Diabetes Melitus. . Semarang : Badan Penerbit FK. Undip, 1994 : 17 – 34.
4. Darmono, Bambang Sutrisno. Diagnosis Diabetes Melitus. Dalam : Penatalaksanaan Diabetes Melitus secara menyeluruh dan terpadu. Semarang : Badan Penerbit FK Undip, 1989 : 23 – 46.
5. Tjokroprawiro A. Diabetes Update – 1997 A. Dalam : Tjokroprawiro, A (eds). Diabetes Update II. Surabaya : Pusat diabetes dan nutrisi RSUD. Dr. Sutomo. FK. Unair. 1997 : 1 – 21.
6. Gaster B, Hirsch IB. The Effects of Improved Glycemic Control on Complications in type 2 Diabetes. Arch Intern Med. , 1998 , 158 : 134 – 40.
7. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D , Pogach LM. Preventive Foot Care in People with Diabetes. Diabetes Care. 1998, 21 ( 12 ) : 2161 – 72.
8. Darmono. Patofisiologi komplikasi vaskuler diabetes melitus. Dalam : Prijanto P (eds). Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke II. Ilmu Penyakit Dalam. Semarang : Badan Penerbit FK. Undip, 1997 : 1 – 70.
9. Tjokroprawiro A. Diabetes Melitus masa kini – 1994. Dalam : Tjokroprawiro A (eds). Simposium Nasional diabetes dan lipid. . Surabaya : Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr. Sutomo FK. Unair, 1994 : 2 – 30.
10. Tjokroprawiro A. Angiopati Diabetik. Dalam : Sjaifoellah Noer (eds) Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I edisi ke tiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996 : 601 – 15.

11. Tkac I, Bril V. Glycemic Control is Related to the Electrophysiologic severity of Diabetic Peripheral Sensorimotor Polyneuropathy. *Diabetes Care* . 1998, 21 (10): 1749 – 52.
12. Darmono. Status Glikemi dan Komplikasi Vaskuler Diabetes Melitus. Dalam : Simposium “Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease”, Semarang : 2002 : 1 – 12.
13. Djokomoeljanto. Peranan Hiperglikemia Post-Prandial Dalam Perkembangan Komplikasi Lanjut Diabetes Melitus. Dalam : Simposium Hiperglikemia Post-Prandial dan Bahaya Komplikasi DM. Semarang : 1998 : 13 – 23.
14. Wijaya A. Pemeriksaan Laboratorium untuk Diabetes Melitus. Bandung : Forum Diagnosticum. Prodia, 1997 : 1 – 16.
15. Teupe B. Quantitative Determination of Glycated Hemoglobin using affinity chromatography. In Symposium The Role of Glycated Hemoglobin in the management of Diabetes. Ohio : 1988 : 9 – 19.
16. Asbury AK, Porte D. Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1995, 18 ( 1 ) : 59 – 82.
17. Notermans SLH. Polyneuropathies in Current Practice of Clinical Electromyography. New York : Elsevier Science Publishers, 1984 : 279 – 309.
18. Sunarto Hariman. Glikohemoglobin ( HbA1c, Glycosylated hemoglobin ). . Semarang : Bagian Patologi Klinik. FK. Undip, 1994 : 1 – 55.
19. Moerdowo. Diagnosis Diabetes Melitus. Dalam : Hendra T.L. (eds). Spektrum Diabetes Melitus. . Jakarta : Badan Penerbit Djambatan, 1989 : 53 – 189.
20. Kaniawati M. HbA1c dalam pemantauan Diabetes Melitus. Bandung : Informasi Laboratorium. Program Pustaka Laboratorium Klinik. Prodia, 1994 : 1 – 14.
21. Suyono S. Masalah Diabetes di Indonesia. Dalam : Sjaifoellah Noer (ed). Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. jilid I edisi ke tiga. . Jakarta : Balai Penerbit. FKUI, 1996 : 571 – 85.
22. Adam RD, Victor M. Diseases of The Peripheral Nervus in Principles of Neurology, 5<sup>th</sup> ed. Singapore : Mc Graw-Hill, 1993 : 1117 – 69.

23. Asbury KA, Bird SJ. Disorder of peripheral nerve. In : Asbury AK, Mc Khann GM, Mc Donald WI (eds). Diseases of The nervous system clinical neurobiology. 2<sup>nd</sup> ed. vol. 1. Philadelphia : WB Saunders company, 1992 : 252 – 68.
24. Saïd G, Thomas PK. Pathophysiology of nerve and root disorder. In : Asbury AK, Mc Khann GM, Mc Donald WI. (eds). Diseases of the nervous system clinical neurobiology. 2<sup>nd</sup> ed. vol. 1. . Philadelphia : WB Saunders Company, 1992 : 241 – 49.
25. Kimura J. Polyneuropathies in Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle principles and practise, 2<sup>nd</sup> ed, , Philadelphia : FA Davis Company, 1989, Chap. 22 : 463 – 5.
26. Kimura J. Anatomy and Physiology of the Peripheral Nerve in Diseases of Nerve and Muscle principles and practise, 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia : FA Davis Company, 1989, Chap. 4 : 55 – 77.
27. Noerjanto M. Aspek klinis neurologis gangguan endokrin. Dalam : Soetedjo W (eds). Simposium penatalaksanaan manifestasi neurologik penyakit-penyakit internal. Surakarta : B.P. UNS, 1995 : 1 – 18.
28. Darmono. Status Glikemi dan Komplikasi vaskuler dari Diabetes Melitus. Dalam : Prijanto P.(eds). Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke II. Ilmu Penyakit Dalam. , Semarang : Badan Penerbit FK. Undip, 1997 : 85 – 96.
29. Williamson JR, Chang K, Franger M , et al. Prespectives in Diabetes. Hyperglycemic Pseudohypoxia and Diabetic Complications. Diabetes 1993 , 42 : 801 – 13.
30. Goto Y. Etiology, Symptomology and Treatment of Diabetic Neuropathy. Sendai Japan : Tohoku University : 401 – 627.
31. Widjaja Dj. Nyeri Neuropatik serta penanganannya. Surabaya Diabetes Update-VIII. Surabaya : Diabetes and Nutrition Center RSUD Dr. Sutomo FK. Unair , 2000 : 25 – 67.
32. Jenie MN. Aspek klinis Nyeri Neuropatik. Dalam : Simposium Pengelolaan Paripurna Nyeri Neuropati, Pertemuan Regional Neurologi ke XVI. Semarang : 1999 : 7 – 20.
33. Endang K. Elektrodiagnosis pada polineuropati. Dalam : Simposium Pengelolaan Paripurna Nyeri Neuropati, Pertemuan Regional Neurologi ke XVI Semarang : 1999 : 41 – 52.

34. Kimura J. Principles of nerve conduction studies. In : *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle principles and practise*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : FA. Davis Company, 1989 : 759 – 98.
35. De Lisa JA, Lee HJ, Baron ME, Lai KS, Spielholz N. Introduction. In : *Manual of nerve conduction velocity and clinical neurophysiology*. Third ed. New York : Raven Press, 1994 : 1 – 10.
36. Sethi RK, Thompson LL. Introduction to Nerve Conduction Studies in The *Electromyographer's Handbook*, 2<sup>nd</sup> ed, , Boston : Little Brown and Co, 1989 : 1 – 21.
37. Bambang Madiyono, Moeslichan, S Sudigdo Sastroasmoro, Budiman I, Harry Purwanto S. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sudigdo Sastroasmoro, Sofyan Ismael (eds). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak*, Jakarta : FKUI, 1995 : 187 – 212.
38. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. *A Practical Manual*. World Health Organization. Geneva : 1991 : 1 – 5 dan 25 – 6.
39. Suprihati. Menentukan besar sampel. Dalam : Ministry of Education and Culture Faculty of Medicine, Diponegoro University, Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit. Semarang : FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi, 2000 : 61 – 7.
40. PB. Perkeni. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia*. Denpasar : PB. Perkeni, 1998 : 1 – 26.
41. Wilding J, Williams G. Diabetes Mellitus and Disorders of Lipid and Intermediary Metabolism. In : Souhami RL, Maxham J.(eds). *Textbook of Medicine*. third ed, ., New York : Churchill Livingstone Inc, 1997, Chap. 21 : 796 – 839.
42. Adam JMF. Penatalaksanaan diabetes melitus fokus pada hiperglikemi dan beberapa faktor risiko. Solo : Pertemuan Regional Neurologi ke XVIII, 2001 : 1 – 10.
43. Faridawati R, Yunus F, Aditama TY, Mangunegoro H, Mamdy Z. Prevalensi penyakit bronkitis kronik, emfisema dan asma kerja pada pekerja di PT. Krakatau Stell. *J. Respir Indo*, 1997 , 17 : 52 – 8.
44. Widiastuti S. Kajian anatomis n. facialis, n. trigeminus dan batang otak pada polineuropati diabetik, *Majalah Kedokteran Diponegoro*. 29 ( 3 ), 1994 : 197 – 215.

45. Soetedjo, Widiastuti S. Komplikasi neuropati pada diabetes melitus. Dalam : Soetedjo (eds). Penatalaksanaan Rasional Diabetes Melitus. Semarang : Badan Penerbit FK. Undip, 1994 : 47 – 55.
46. Foster DW. Diabetes Mellitus. In : Wilson JD. et al (eds). Harrison's principles of internal medicine 12<sup>th</sup> vol 2, . New York : Mc Graw Hill Inc, 1994 : 1754 – 5.
47. Djokomoeljanto R. Komplikasi mikro dan makroangiopati pada diabetes tipe 2. Dalam : Soehardjono (ed) Naskah lengkap PIT V PADDI. Semarang : Badan Penerbit FK. UNDIP, 2001 : 293 – 305.
48. Allen C, Shen G, Palta M, Lotz B., Jacobson R, D'Alessio D. Long-term hyperglycemia is related to peripheral nerve changes at a diabetes duration of 4 years. Diabetes Care. 1997, 20 ( 7 ) : 1154 – 8.
49. Adler A, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Diabetes Care. 1997, 20 ( 7 ) : 1162 – 7.
50. Djokomoeljanto R. Dislipidemia pada diabetes melitus. Dalam : Soehardjono (ed) Naskah lengkap PIT V PAPDI. Semarang : Badan Penerbit FK UNDIP, 2001 : 312 – 24.
51. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. Diabetes Care. 1994, 17 ( 10 ) : 1172 – 7.
52. Wijaya A. Patogenesis hiperlipidemia. Bandung : Forum Diagnosticum. Prodia , 1993 : 1-8.
53. Tjandrawinata R. Resistensi insulin dan defisiensi insulin. Dexa Media. 2001, 14 (1) : 7 – 12.