



**FAKTOR-FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH
TERHADAP TIMBULNYA POLINEUROPATI
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

**KARYA AKHIR
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF**

**OLEH :
TEGUH PRIYANTONO**

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT SARAF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO / RSUP Dr. KARIADI
SEMARANG
2005**

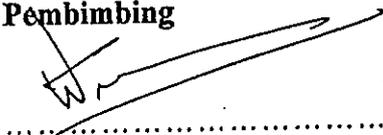
**LEMBAR PENGESAHAN
KARYA AKHIR**

**FAKTOR – FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH
TERHADAP TIMBULNYA POLINEUROPATI
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

**Oleh : Teguh Priyantono
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang**

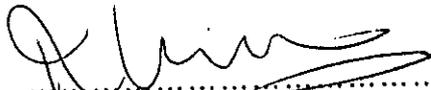
Disetujui oleh :

I. Pembimbing


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

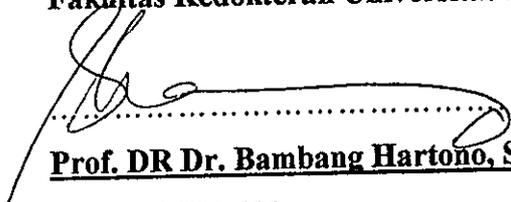
NIP. 130 345 805

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


.....
Dr Endang Kustiowati SpS (K)

NIP. 140 161 149

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


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

NIP. 130 701 411

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft.:	4175/1/2006/1/c1
Tgl.	4-1-06

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya naikkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala limpahan karunia dan anugerah-Nya, sehingga penulis mendapatkan hikmat dan pengetahuan dalam menyelesaikan karya akhir dengan judul **“FAKTOR-FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH TERHADAP TIMBULNYA POLINEUROPATI PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2”**, yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini saya mengucapkan rasa hormat, terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada guru-guru saya atas segala bantuan dan bimbingannya, selama menempuh pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf :

Pertama-tama ucapan terimakasih saya haturkan kepada yang terhormat Bapak Prof. DR.Dr. Bambang Hartono SpS (K) selaku Kepala Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan spesialisasi dan senantiasa memberikan nasehat, bimbingan dan dukungan moril selama ini.

Kepada yang terhormat Ibu Dr Endang Kustiowati SpS (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan, nasehat, bimbingan dan dukungan moril selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Ibu Dr MI Widiastuti Samekto, SpS (K), MSc selaku pembimbing materi sekaligus pembimbing metodologi atas petunjuk, bimbingan, kesabaran dan waktunya sehingga tulisan ini dapat saya selesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr Dani Rahmawati, SpS selaku sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama saya menempuh pendidikan ini.

Kepada Bapak Dr .M. Noerjanto, SpS (K) yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis di Bagian Saraf FK UNDIP dan juga atas nasehat-nasehat, bimbingan dan petunjuk yang sangat bermanfaat baik sebagai guru maupun orangtua.

Kepada yang terhormat Bapak – Bapak dan Ibu guru saya, Dr Setiawan SpS (K), Dr RB Wirawan SpS (K), Dr MN Jenie Sp S (K), Dr Amin Husni SpS (K), MSc, Dr Soetedjo SpS (K), Dr Y Mardiyanto SpS, Dr Dodik Tugasworo Sp S, Dr Aris Catur Bintoro SpS, Dr Retnaningsih SpS dan Dr Hexanto Muhartomo SpS, MKes yang telah memberikan bimbingan , motivasi dan ilmu selama saya mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR Dr Darmono SpPD-KE, selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan ijin dan kesempatan selama saya melakukan penelitian di poliklinik Penyakit Dalam.

Kepada yang terhormat Bapak Dekan FK UNDIP dan Bapak Direktur RSUP Dr Kariadi yang telah memberikan kesempatan kepada saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Ucapan terimakasih dan penghargaan juga saya sampaikan kepada semua rekan-rekan residen, seluruh paramedis di bangsal maupun di poliklinik, juga Bapak Sibud, Bapak

Swastomo Djaya, Bapak Toib dan Ibu Yuli Astuti yang banyak membantu saya dalam mengikuti pendidikan ini.

Tidak lupa kepada pasien – pasien yang menjadi subyek penelitian , atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan saya ucapkan banyak terimakasih dan penghargaan yang sedalam-dalamnya.

Kepada Ibu dan Ayah serta ibu mertua beserta seluruh keluarga, saya mengucapkan termakasih yang setulus-tulusnya atas doa, dorongan dan segala bantuan baik moril maupun material serta pengertiannya dalam meraih cita-cita dan pengharapan saya.

Ucapan terimakasih yang tulus terutama juga saya sampaikan kepada istri tercinta Rumia Magdalena yang telah menjaga dan mendidik anak-anak tercinta Rachel Amadea dan Benaya Pradipta dengan penuh cinta kasih dan pengorbanan, yang juga senantiasa memberikan semangat dan dorongan dalam penyelesaian karya akhir ini.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, oleh karena itu kritik dan saran kami harapkan untuk perbaikannya.

Akhirnya saya tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua. Amin.

Semarang, Juni 2005

Penulis

Teguh Priyantono

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL.....	vii
ABSTRAK.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi Polineuropati Diabetika.....	3
2.2. Patologi Polineuropati Diabetika.....	3
2.3. Patofisiologi Polineuropati Diabetika.....	6
2.4. Klasifikasi dan Gambaran Klinik.....	15
2.5. Faktor-faktor Risiko Polineuropati Diabetika	19
2.6. Toronto Clinical Scoring System (TCSS).....	21
2.7. Kerangka Teori.....	27
2.8. Kerangka Konsep.....	28
2.9. Hipotesis Penelitian	29
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Rancang Bangun Penelitian	30
3.2. Tempat dan Waktu.....	30
3.3. Populasi dan Besar Sampel.....	31
3.4. Variabel Penelitian.....	32
3.5. Bahan dan Alat	32
3.6. Pemeriksaan Toronto Clinical Scoring System (TCSS).....	33
3.7. Batasan Operasional	34
3.8. Pengumpulan Data	36
3.9. Analisa Data.....	37
3.10. Bagan Alur Penelitian.....	38
3.11. Jadwal Penelitian	39

BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40
4.1.	Karakteristik umum kasus penelitian.....	40
4.2.	Karakteristik klinis kasus penelitian.....	41
4.3.	Hubungan faktor risiko dengan timbulnya polineuropati	42
4.4.	Hubungan derajat berat polineuropati diabetika dengan faktor - faktor risiko.....	43
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1.	Kesimpulan.....	45
5.2.	Saran.....	46
	KEPUSTAKAAN.....	47
	LAMPIRAN.....	53
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik umum penderita DM tipe 2 dihubungkan dengan polineuropati	40
Tabel 4.2. Karakteristik klinis penderita DM tipe 2 dihubungkan dengan polineuropati	41
Tabel 4.3. Hubungan beberapa faktor risiko dengan timbulnya polineuropati diabetika	42
Tabel 4.4. Hubungan derajat berat polineuropati diabetika dengan beberapa faktor risiko	43

FAKTOR - FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH TERHADAP TIMBULNYA POLINEUROPATI PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

ABSTRAK

Latar belakang : Neuropati diabetika merupakan komplikasi kronis penyakit diabetes melitus (DM) yang paling banyak menyebabkan morbiditas dan menurunkan kualitas hidup penderita. Faktor-faktor risiko yang mungkin mempengaruhi timbulnya komplikasi neuropati diabetika meliputi umur, lamanya DM, hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan.

Tujuan : Untuk mengetahui pengaruh faktor-faktor risiko terhadap timbulnya polineuropati pada penderita DM tipe 2.

Metoda : Dilakukan studi "cross sectional" pada periode Juli 2004 – Maret 2005 terhadap 88 penderita DM tipe 2 untuk menganalisis 6 faktor risiko yang mungkin berpengaruh terhadap timbulnya polineuropati. Kriteria inklusi adalah penderita DM tipe 2 diagnosis sesuai kriteria Perkeni 2002, umur 35-65 tahun, sedangkan kriteria eksklusi meliputi afasia, demensia, Parkinson, sirosis hepatis, gagal ginjal, lepra, ulkus pada kaki, peminum alkohol dan amputasi kaki/ lengan. Data dianalisis menggunakan logistik regresi dan koefisien korelasi *spearman's*, dinyatakan bermakna bila didapatkan nilai $p < 0,05$.

Hasil : Didapatkan bahwa umur merupakan faktor risiko polineuropati diabetika (OR 1,136; 95% CI 1,049-1,230; $p= 0,002$), demikian pula dengan lamanya DM (OR 1,150; 95% CI 1,040-1,271; $p= 0,006$). Sedangkan hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan tidak terbukti sebagai faktor risiko polineuropati diabetika.

Terdapat kecenderungan adanya hubungan antara umur dengan derajat berat polineuropati, meskipun secara statistik tidak bermakna ($r = 0,199$, $p= 0,253$), demikian pula antara lamanya DM dengan derajat berat polineuropati ($r= 0,138$, $p=0,062$).

Kesimpulan : Umur dan lamanya DM menunjukkan peran penting sebagai faktor risiko polineuropati pada penderita DM tipe 2.

Kata kunci : polineuropati diabetika, faktor risiko

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Neuropati diabetika (ND) merupakan komplikasi kronis penyakit diabetes melitus (DM) yang paling banyak dijumpai, baik pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Dari semua komplikasi DM, neuropati menyebabkan morbiditas terbesar dan menurunkan kualitas hidup pasien apabila tidak dikelola dengan baik. Neuropati diabetika dapat berkembang asimtomatik dan tidak terdeteksi, dapat juga menunjukkan gejala dan tanda yang berjalan lambat bahkan terjadi komplikasi yang serius misalnya ulkus kaki dan aritmia jantung.^{1,2}

Prevalensi neuropati diabetika tidak diketahui dengan pasti dan dilaporkan bervariasi tergantung kriteria dan metode yang digunakan untuk mendiagnosisnya. Di Amerika Serikat diperkirakan 10-65 % pasien DM didapatkan neuropati perifer.³ Laporan lain menyebutkan neuropati diabetika didapatkan 10-20% pada pasien yang baru didiagnosis DM, dengan prevalensi sampai 50 % pada orang tua DM. Tapi penelitian –penelitian yang dilakukan menunjukkan prevalensi neuropati diabetika simtomatik rata-rata 30 % dari semua pasien DM.^{2,4}

Faktor –faktor risiko yang mempengaruhi timbulnya komplikasi neuropati diabetika meliputi umur, hipertensi, lamanya diabetes, dislipidemia, merokok dan tinggi badan.^{2,5} Dengan mengendalikan faktor-faktor risiko tersebut, diharapkan pencegahan neuropati diabetika dapat lebih optimal atau minimal dapat menghambat proses percepatannya.

Diagnosis neuropati diabetika ditegakkan bila didapatkan gejala dan tanda klinik berupa gangguan sensorik, motorik maupun otonom ditambah pemeriksaan obyektif saraf

perifer.^{6,7} Sampai saat ini pemeriksaan elektromiografi (EMG) banyak digunakan karena mempunyai nilai sensitivitas tinggi dan non invasif. Tetapi alat EMG ini hanya tersedia di rumah sakit rujukan, oleh karena itu diperlukan metode yang sederhana untuk diagnosis neuropati diabetika, salah satunya adalah *Toronto Clinical Scoring System (TCSS)*. TCSS telah menjadi konsensus antara ahli diabetes dan neurologi sebagai metode diagnosis neuropati diabetika, disamping pemeriksaan yang sederhana, praktis dan mudah dilakukan.⁸

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor risiko (seperti yang disebutkan di atas) yang berpengaruh terhadap timbulnya neuropati diabetika pada penderita DM tipe 2, dimana untuk mendiagnosis neuropati diabetika digunakan TCSS.

1.2. RUMUSAN MASALAH

- Sejauh manakah faktor – faktor risiko (umur, lamanya diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok, tinggi badan) berpengaruh terhadap timbulnya polineuropati pada penderita diabetes melitus (DM) tipe 2.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

- Untuk mengetahui sejauh manakah faktor-faktor risiko (umur, lamanya diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok, tinggi badan) berpengaruh terhadap timbulnya polineuropati pada penderita diabetes melitus (DM) tipe 2.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

- Mendapatkan informasi sejauh mana faktor – faktor risiko yang berpengaruh terhadap timbulnya polineuropati pada penderita diabetes melitus (DM) tipe 2, dengan demikian diharapkan bermanfaat untuk pencegahan yang lebih optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DEFINISI POLINEUROPATI DIABETIKA

Istilah “neuropati” merupakan terminologi yang luas, dimana saraf tepi mengalami gangguan fungsi yang bisa disebabkan berbagai faktor antara lain metabolik, trauma, *entrapment* (terjepit), penyakit defisiensi, keracunan (zat kimia toksik, logam berat), gangguan imunologis bahkan etiologi yang sifatnya genetik. Neuropati diabetika adalah keadaan dimana saraf tepi mengalami gangguan fungsi akibat kerusakan seluler ataupun molekuler yang etiologinya karena penyakit diabetes melitus (DM). Sedangkan “polineuropati diabetika” menggambarkan keterlibatan banyak saraf tepi dan distribusinya umumnya bilateral simetris meliputi gangguan motorik, sensorik maupun otonom.^{7,9}

2.2. PATOLOGI POLINEUROPATI DIABETIKA

Secara morfologik kelainan sel saraf pada neuropati diabetika ini terdapat pada sel-sel Schwann selain mielin dan akson. Kelainan yang terjadi terutama tergantung pada derajat dan lamanya mengidap DM. Perubahan patologis dasar dalam hubungannya dengan patofisiologi neuropati termasuk polineuropati diabetik meliputi demielinisasi segmental, degenerasi aksonal dan degenerasi Wallerian.^{9,10,11,12,13,14,15}

1. Demielinisasi Segmental

Segmen-segmen internodal saraf perifer mengalami demielinisasi, sedang akson masih dalam keadaan utuh. Meskipun demielinisasi telah terjadi secara luas, namun seringkali aksornya tidak mengalami perubahan degeneratif.¹⁶

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 satu struktur seperti lapisan bawang merah yang disebut "*onion bulb*", yang dengan palpasi akan teraba benjolan-benjolan pada saraf.^{13,14}

2. Degenerasi Aksonal

Penyebab degenerasi aksonal berupa gangguan nutrisi, metabolik atau toksik sehingga mengakibatkan gangguan metabolisme badan sel, transpor aksonal serta fungsi – fungsi lainnya. Bagian ujung distal akson yang pertama mengalami degenerasi dan apabila proses terus berlanjut degenerasi akan berjalan ke arah proksimal. Proses ini menimbulkan suatu keadaan yang dikenal sebagai "*dying back neuropathy*".^{13,14,15}

3. Degenerasi Wallerian

Suatu trauma mekanik, khemis, termis ataupun iskemik lokal yang menyebabkan terputusnya satu serabut saraf secara mendadak, akan diikuti oleh suatu proses degenerasi aksonal di sebelah distal tempat terjadinya perlukaan, yang kemudian diikuti terputusnya mielin secara sekunder. Proses tersebut dikenal sebagai degenerasi Wallerian.

Kelainan mulai timbul antara 12-36 jam setelah terjadinya perlukaan saraf. Perubahan awal 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 di sebelah proksimal dari tempat perlukaan.^{11,13,14}

Sel Schwann pada bagian ini akan mengalami proliferasi hebat. Makrofag endoneuron akan membantu sel Schwann dalam 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 galaktoserebrosida. Jumlah protein mielin dari sel Schwann menurun drastis. Akson sebelah distal dari lesi menjadi hancur, aksoplasma dan aksolema 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.^{14,17}

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.¹⁷

Lesi saraf sendiri dibagi 3 tingkatan sesuai komponen yang terlibat, yang paling ringan hanya mengenai mielin, lesi derajat sedang sampai akson dan yang paling berat bila terjadi diskontinuitas jaringan saraf (connective tissue). Proses patologi ini menggambarkan prognosisnya.^{9,15,18}

Lesi derajat 1 : Neuropraksis

Terjadi hambatan pada fungsi hantaran saraf yang dihubungkan dengan “transient ischemia”. Menurut Seddon lesi tipe ini berhubungan dengan keadaan akut, dimana terjadi kerusakan mielin lokal di sekitar nodus Ranvier (demielinisasi segmental). Gangguan pada hantaran saraf menetap sampai adanya perbaikan mielin lokal yang memerlukan waktu beberapa minggu. Pada lesi neuropraksi ini kontinuitas akson masih baik. Contohnya pada kasus

“ Saturday night palsy “, dimana terjadi paralisis pada otot-otot yang diinervasi nervus radialis di sebelah distal dari lesi.^{15,18}

Lesi derajat 2 : Aksonotmesis

Menunjukkan adanya diskontinuitas / terputusnya akson, tetapi tanpa kerusakan pada lamina basal sel Schwann dan jaringan endoneural. Terjadi degenerasi Wallerian di bawah lesi.

Lesi ini dapat menimbulkan gangguan / hilangnya fungsi sensorik, motorik dan simpatetik karena terputusnya serabut yang tak bermielin maupun yang bermielin. Prognosis masih baik dengan adanya regenerasi aksonal yang berlangsung dalam beberapa bulan.^{9,15,18}

Lesi derajat 3 : Neurotmesis

Merupakan lesi yang paling berat dengan terputusnya akson termasuk jaringan penyambung endoneurium, perineurium dan epineurium. Seperti pada aksonotmesis lesi ini juga berakibat adanya degenerasi Wallerian. Terputusnya jaringan penyambung / connective tissue ini juga mengakibatkan terjadinya regenerasi aksonal yang menyimpang (abberant regeneration).

Prognosisnya jelek, diperlukan pembedahan dengan atau tanpa autograft.^{9,18}

2.3. PATOFISIOLOGI POLINEUROPATI DIABETIKA

Banyak teori yang dikemukakan para ahli untuk menjelaskan patofisiologi terjadinya polineuropati diabetika, namun semuanya masih dalam perdebatan dan dianggap belum dapat memuaskan semua pihak.

Teori – teori patofisiologi polineuropati diabetika tersebut adalah.:^{1,3,11,15,19,20,21,22,23,24,25}

1. Teori Vaskuler
2. Teori Metabolik :
 - a. Penimbunan sorbitol

- b. Penurunan kadar mioinositol
 - c. Glikosilasi non enzimatis
3. Teori Hipoksia
 4. Teori Hormonal
 5. Teori Osmotik
 6. Teori Nerve Growth Factor (NGF).

1. Teori Vaskuler

Pada pasien DM yang lama seringkali sudah terjadi mikroangiopati yang menjadi dasar komplikasi kronik DM berupa retinopati, nefropati dan neuropati. Mikroangiopati akan merubah fungsi dan struktur kapiler endoneural sehingga menurunkan penyediaan darah pada saraf yang terkena (iskemik). Selain itu terjadi penebalan membrana basalis yang menyebabkan kerusakan "*blood nerve barrier*" dan peningkatan permeabilitas sel saraf sehingga metabolit-metabolit yang "toksik" masuk ke dalam sel saraf.^{20,21}

Biopsi pada nervus suralis pasien neuropati diabetika ditemukan adanya penebalan pembuluh darah, agregasi trombosit, hiperplasi sel endotel yang kesemuanya menyebabkan iskemik. Proses iskemik ini juga menyebabkan terganggunya transport aksonal, aktivitas Na^+/K^+ -ATP ase yang akhirnya menimbulkan degenerasi akson.¹⁹

2. Teori Metabolik

Pengendalian kadar glukosa darah sedini mungkin merupakan dasar pengobatan terhadap DM dan pencegahan timbulnya komplikasi vaskuler. Kondisi hiperglikemia menyebabkan glukosa dan metabolitnya dipakai oleh beberapa jalur.^{1,21,22}

Beberapa teori yang diajukan untuk menerangkan dampak negatif hiperglikemia adalah :

2.a. Penumpukan sorbitol (Polyol Pathway)

Metabolisme glukosa melalui jalur poliol ini terdiri atas dua reaksi yaitu : 1) reduksi glukosa menjadi sorbitol oleh enzim *aldose reductase* ; 2) oksidasi sorbitol menjadi fruktosa oleh enzim *sorbitol dehidrogenase*. Pada keadaan normal hanya sebagian kecil metabolisme glukosa yang melalui jalur ini. Pada keadaan hiperglikemia terjadi peningkatan glukosa intraseluler yang berakibat meningkatnya jalur ini. Sorbitol dan fruktosa bersifat osmotik sehingga banyak menarik air, yang akan menimbulkan edema pada sel Schwann dan rusaknya akson. Kerusakan ini terutama mengakibatkan gangguan penghantaran impuls saraf.^{1,3,21,22}

2.b. Penurunan kadar mioinositol

Mioinositol ialah suatu heksitol siklik yang merupakan bahan utama membran fosfolipid dan merupakan komponen dari vitamin B. Mioinositol berperan dalam transmisi impuls, transport elektrolit dan sekresi peptida. Dalam keadaan normal kadar mioinositol dalam saraf kurang lebih 100 kali dari kadarnya dalam plasma.^{1,3,20,21}

Hiperglikemi diduga menurunkan konsentrasi mioinositol melalui 2 cara ; 1) glukosa secara kompetitif menghambat transport aktif mioinositol oleh saraf , yang tergantung dari natrium dan energi, 2) Peningkatan aktivitas jalur poliol di dalam sel saraf menyebabkan hilangnya mioinositol saraf. Karena mioinositol berfungsi dalam transmisi impuls saraf, akibatnya akan terjadi gangguan hantaran saraf baik motorik maupun sensorik.^{19,20,21,26}

2.c. Glikosilasi non enzimatik

Kondisi hiperglikemia yang berlangsung lama akan menyebabkan terjadinya proses glikosilasi protein dengan hasil akhir terbentuknya *advanced glycosylated end products (AGE)* yang ireversibel dan sangat toksik yang dapat mengubah protein tubuh. Tiga mekanisme AGE yang dapat menyebabkan perubahan patologis : 1) terbentuknya AGE intraseluler dengan cepat oleh glukosa, fruktosa dan bahan perantara sangat reaktif dari jalur metabolik yang

secara langsung akan mengubah fungsi protein pada jaringan target 2) AGE dapat mengubah alur transduksi sinyal termasuk ligan pada matrik ekstraseluler 3) AGE dapat mengubah tingkat ekspresi gen melalui reseptor spesifik AGE. Akumulasi AGE pada hewan yang dibuat DM berhubungan dengan defek pada respon vasodilator *nitric oxide (NO)*.^{1,21,26}

Glikosilasi dari protein saraf ini akan menyebabkan terbentuknya *glycosilated myelin* yang mempunyai reseptor spesifik dan akan difagositosis oleh makrofag. Serangan sel-sel makrofag tersebut akan menyebabkan hilangnya mielin pada saraf tepi, dengan akibat terjadinya gangguan fungsi sel saraf tersebut.^{1,19}

3. Teori Hipoksia

Hipotesis ini dikembangkan dari teori vaskuler dan teori metabolik, dimana perubahan vaskuler dan perubahan metabolik saling terkait satu sama lain. Hiperglikemia kronik menyebabkan perubahan-perubahan metabolik yaitu ; 1) perubahan pelepasan oksigen dari sel darah merah 2) perubahan pola aliran darah mikrovaskuler 3) perubahan pada mikrovaskuler itu sendiri. Secara keseluruhan menyebabkan mikrohipoksia endoneuron yang mempengaruhi perubahan-perubahan struktural dan fungsional pada serabut-serabut saraf.²⁰

Aliran darah yang menuju ke saraf perifer tikus yang dibuat menderita DM berkurang akibat terjadinya mikroangiopati dan hiperviskositas. Keadaan ini akan didapatkan penurunan oksigen endoneural yang selanjutnya akan menurunkan kecepatan saraf, kandungan mioinositol, transport aksoplasmik, aktivitas Na-K-ATP ase dan konsumsi oksigen. Berkurangnya oksigen ini akan mengakibatkan kerusakan saraf.^{19,20}

4. Teori Hormonal

Fungsi saraf perifer pada polineuropati diabetika dipengaruhi oleh 3 hormon : tiroksin, testosteron dan insulin. Williamson dkk mengamati bahwa ternyata pemberian tiroksin pada tikus jantan DM dapat memperbaiki hantaran saraf motorik dan peningkatan aktivitas Na- K- ATP ase. Sedangkan pemberian insulin dengan maksud mencapai glukosa normal (euglikemia) ternyata dapat mencegah neuropati diabetika.²⁴

5. Teori Osmotik

Akibat hiperglikemia terjadi penimbunan sorbitol dan fruktosa melalui jalur poliol di dalam sel Schwann yang menyebabkan akumulasi air didalamnya dan terjadi peningkatan tekanan osmotik di dalam sel Schwann. Hal ini akan mengakibatkan kerusakan sel saraf dan selanjutnya terjadi demielinisasi.^{1,11,16,26}

Dengan alat - alat *magnetic resonance proton imaging* dan *magnetic resonance spectroscopy* yang sangat sensitif dengan 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.²⁵

6. Teori Nerve Growth Factor (NGF)

Nerve Growth Factor (NGF) berupa protein yang memberi dukungan besar terhadap kehidupan serabut saraf dan neuron simpatis. Pada pasien dengan DM terjadi penurunan NGF sehingga transport aksonal yang *retrograde* (dari organ target menuju badan sel) terganggu. Penurunan kadar NGF pada kulit pasien DM berkorelasi positif dengan adanya gejala awal *small fibers sensory neuropathy*.^{3,16}

Faktor –faktor lain yang diduga juga dapat mempermudah terjadinya neuropati diabetika adalah :¹

1. Faktor mekanik

Beberapa peneliti mendapatkan bahwa serat saraf pada penderita DM lebih peka terhadap tekanan, baik tekanan dari luar akibat trauma maupun tekanan dari dalam. Tekanan dari dalam dapat disebabkan oleh adanya pembengkakan dalam serabut saraf , sehingga sel saraf seperti “terjepit” dalam pembungkusnya.

2. Faktor stres

Faktor stres seperti tindakan operasi, infeksi, melahirkan dan infark jantung dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia pada pasien DM yang sebelumnya terkontrol baik.

3. Faktor autoimun

Walaupun bukti yang jelas mengenai peranan imunologi terhadap terjadinya neuropati diabetika ini belum terungkap dengan baik, tetapi diduga glikosilasi dapat meningkatkan imunogenitas dari neural protein, sehingga mempercepat terjadinya proses neuropati.

4. Faktor nutrisi

Kekurangan beberapa vitamin seperti tiamin, piridoksin dan kobalamin dapat mengakibatkan terjadinya neuropati perifer. Sampai saat ini karena karena belum ada terapi khusus untuk neuropati diabetika, obat – obat anti neuritik tersebut dicoba untuk mengurangi gejala yang ada.

5. Hipoglikemia

Seperti diketahui pada penderita DM yang mendapatkan terapi insulin, kadang-kadang timbul gejala neuropati yang dikenal sebagai insulin neuritis. Hal ini diduga akibat terjadinya

hipoglikemia reaktif yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel saraf. Akan tetapi sampai sekarang belum ada bukti secara biokimiawi maupun klinis yang mendukung hipotesis ini.

Secara umum komplikasi diabetes melitus termasuk neuropati dapat terjadi melalui tiga hal : ^{1,21,26,27,28,29,30}

1. Toksisitas glukosa
2. Disfungsi endotel
3. Perubahan biokimiawi.

1. Toksisitas glukosa

Kadar glukosa yang tinggi dapat mengganggu fungsi dan replikasi sel, termasuk sel beta pankreas (*glucose toxicity*). Glukosa juga mempunyai efek toksik langsung pada endotel dengan mengganggu fungsi replikasi sel endotel sehingga jumlahnya akan berkurang dan kemudian meningkatkan permeabilitas lapisan endotel, yang akan mengakibatkan masuknya bahan-bahan yang berasal dari sirkulasi darah ke dalam lapisan intima dan media.^{26,27,29}

2. Disfungsi endotel

Endotel mempunyai peran yang sangat penting sebagai daerah antara sirkulasi dan dinding vaskuler. Resistensi insulin, hiperglikemia dan asam lemak bebas mempengaruhi fungsi endotel dan mengurangi produksi NO. Karena NO merupakan kunci anti-aterogen maka temuan ini mempunyai arti klinis yang penting dalam perkembangan komplikasi vaskuler. Hiperglikemia dapat menyebabkan disfungsi endotel melalui 3 mekanisme yaitu ; 1) sintesis diasil gliserol (DAG), yang mengaktifkan protein kinase C (PKC) 2) peningkatan metabolisme aldose reduktase 3) pembentukan Advanced Glycosilated End Products (AGE). Peningkatan aktivitas PKC oleh DAG kemudian akan merangsang sintesis dan daya kerja prostanoid, yang dapat mengurangi produksi NO. Aktivitas aldose

reduktase dapat menyebabkan peningkatan konversi nikotinamid adenine dinukleotida phosphate (NADPH) yang tereduksi menjadi bentuk teroksidasi (NADP) dan meningkatkan konversi NAD menjadi NADH. Pemakaian yang berlebihan kofaktor NADPH, dapat menyebabkan pengurangan konversi glutathion teroksidasi (GSSG) menjadi bentuk reduksi (GSH). GSH merupakan suatu antioksidan seluler yang penting, kekurangannya dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif dianggap sebagai faktor patogenik komplikasi diabetes karena produksi radikal bebas selama peningkatan kadar glukosa akut dapat menyebabkan terjadinya glikasi yang labil, auto-oksidasi glukosa dan aktivasi jalur poliol intraseluler yang kemudian dapat menyebabkan ketidakseimbangan rasio NADH / NAD dan mempermudah pembentukan radikal bebas. Kelainan metabolik ini semua akan mengganggu produksi dan pembuangan serta respon NO, yang kemudian untuk jangka panjang akan menyebabkan perubahan vaskuler.^{1,26,27,28,29,30}

Sedangkan penelitian mengenai AGE telah membuktikan bahwa kenaikan AGE yang cukup tinggi dapat disebabkan oleh berbagai reaksi oksidatif termasuk peroksidase lipid. AGE dapat terbentuk melalui oksidasi suatu produk yang disebut sebagai *amadori* (1 amino – 1-deoksi ketose), yang merupakan hasil reaksi glukosa dengan gugus amino protein. Pada dinding pembuluh darah kecil maupun besar terjadi akumulasi penimbunan secara kontinu protein plasma yang berasal dari AGE, dan keadaan ini akan berperan pada proses penyempitan lumen pembuluh darah. Disamping itu AGE juga meningkatkan aktivitas prokoagulan, pembentukan *adhesion molecules* (*ICAM*, *VCAM*, *ELAM*), meningkatkan stress oksidatif, menstimulasi produksi faktor proinflamator serta menurunkan aktivitas NO.^{21,26,27,29}

3. Perubahan biokimiawi

Mekanisme yang dapat menerangkan bagaimana hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan kemudian dapat menimbulkan sindrom klinis dapat dibagi 2 kategori :

Pertama, adalah terjadinya perubahan-perubahan yang cepat pada metabolit *intraseluler* sebagai respon terhadap hiperglikemia pada diabetes. Kelainan-kelainan ini umumnya masih reversibel dan dapat kembali normal, bila glukosa darah kembali normal, tetapi kelainan tersebut secara kumulatif masih dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang ireversibel. Sebagai contoh dari perubahan seperti ini adalah peningkatan metabolisme poliol, peningkatan sintesis DAG, perubahan status redoks intraseluler dan pembentukan AGE. Kelainan metabolik ini dapat merusak secara langsung komponen seluler yang spesifik dari jaringan yang rentan terhadap terjadinya komplikasi (misalnya akson atau sel Schwann saraf perifer).Sebaliknya kelainan metabolik dapat pula merangsang kelainan reologik sistemik atau lokal atau defek vasoaktif (NO) yang pada waktunya akan mengubah struktur dan atau fungsi organ target.

Kedua, perubahan yang terjadi secara lambat seperti yang terjadi pada molekul *ekstraseluler* sebagai akibat kondisi hiperglikemia, menyebabkan terbentuknya produk *peroksidase lipid* oleh AGE. Kelainan ini akan mengakibatkan disfungsi pada organ target yang akan mengakibatkan kerusakan yang tidak langsung melalui perubahan struktur dan fungsi dari elemen mesenkimal penunjang atau mikrovaskuler.^{26,27,28,29}

Selain hiperglikemia, faktor lain yang dapat menyebabkan degenerasi saraf perifer pada penderita DM adalah iskemia saraf lokal dan defisiensi faktor neurotropik. Peran iskemia saraf lokal ditunjukkan dengan adanya gangguan pada vaskularisasi saraf secara

lokal. Gangguan tersebut meliputi penebalan membrana basalis, proliferasi sel endotel dan oklusi pembuluh darah. Terdapat bukti tentang penurunan tekanan oksigen endoneural pada nervus suralis penderita neuropati diabetika. Hilangnya serabut saraf fokal pada neuropati diabetika menyerupai yang terjadi setelah embolisasi mikrovaskuler atau vaskulitis. Iskemia sendiri memiliki konsekuensi metabolik yang dapat dieksaserbasi oleh defisiensi insulin dan hiperglikemia. Iskemia juga dapat menginduksi stres oksidatif dan timbul jejas pada saraf. Telah banyak dilakukan penelitian mengenai adanya faktor pertumbuhan saraf, yaitu suatu protein yang berperan pada ketahanan hidup neuron sensorik serabut kecil dan neuron simpatik sistem saraf perifer. Beberapa penelitian pada binatang menunjukkan adanya defisiensi faktor neurotropik sehingga menurunkan proses regenerasi saraf dan mengganggu pemeliharaan saraf. Selain itu penurunan faktor neurotropik juga menurunkan resistensi sel saraf terhadap jejas yang diakibatkan stress oksidatif.^{27,30}

2.4. KLASIFIKASI DAN GAMBARAN KLINIK

Neuropati diabetika mempunyai gambaran klinik yang sangat luas, sehingga muncul berbagai klasifikasi. Namun kebanyakan para ahli menerima klasifikasi yang diusulkan Thomas (1997) seperti tertera di bawah ini.

Classification of Diabetic Neuropathy :³²

A. Diffuse Neuropathy

1. Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy
2. Autonomic Neuropathy
 - a. Sudomotor neuropathy
 - b. Cardiovascular autonomic neuropathy

- c. Gastrointestinal neuropathy
 - d. Genitourinary neuropathy
3. Symmetric proximal lower limb motor neuropathy (amyotrophy)

B. Focal Neuropathy

- 1. Cranial Neuropathy
- 2. Radiculopathy/ plexopathy
- 3. Entrapment neuropathy

Gambaran klinik polineuropati diabetika secara garis besar dibagi dalam :

1. Gejala Sensorik

Gejala 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.^{11,33}

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.^{12,35,36}

Sebagian besar kasus 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.¹¹

Pada pemeriksaan sensorik pasien-pasien dengan polineuropati diabetika 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.^{12,17}

Pada pola serabut kecil, tanda yang menonjol gangguan pada sensasi nyeri kulit dan nyeri dalam, serta sensasi suhu pada kaki. Pada pemeriksaan reflek – reflek tendon, hampir semua kepustakaan menyatakan adanya penurunan atau hilangnya reflek – reflek tersebut, terutama reflek patella dan reflek tendo Achilles.^{11,12,17}

2. Gejala Motorik

Gejala 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 diabetika.³²

Distribusi kelemahan atau paralisis otot pada polineuropati diabetika 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*".^{11,33}

Pendekatan yang lebih praktis untuk pemeriksaan motorik pada pasien – pasien dengan polineuropati diabetika adalah dengan pemberian skor kekuatan otot secara klinis. Kekuatan otot dinilai dengan gradasi 0 – 5 :³⁵

0 : tidak didapatkan adanya kontraksi otot

1 : didapatkan sedikit kontraksi otot.

- 2 : pergerakan aktif terbatas, tidak mampu melawan gaya berat.
- 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 diabetika, kadang – kadang didapatkan kelemahan terutama pada otot – otot distal, yang tidak sampai menyebabkan “*drop foot*”.³²

Selain kekuatannya, perlu juga diperiksa tonus otot yang biasanya menurun, serta diperiksa adanya atrofi atau tidak.^{32,35}

3. Gejala Otonom

Akibat terlibatnya serabut – serabut saraf otonom pada polineuropati diabetika dapat menimbulkan berbagai keluhan yang disampaikan penderita.^{10,32} Karena dapat mengenai semua sistem simpatis maupun parasimpatis, maka keluhan yang disampaikan sangat bervariasi. Keluhan – keluhan tersebut meliputi antara lain.^{25,32,34}

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

2.5. FAKTOR – FAKTOR RISIKO POLINEUROPATI DIABETIKA

Menurut Echeverry DM (2001), faktor – faktor risiko terjadinya polineuropati diabetika adalah :²

1. Umur

Penuaan merupakan proses fisiologis yang dihubungkan dengan perubahan anatomi dan fisiologi semua sistem dalam tubuh, dimana perubahan itu umumnya dimulai pada umur pertengahan. Umur lanjut akan menyebabkan kelainan pada saraf tepi, karena terjadi penurunan aliran darah pada pembuluh darah yang menuju ke saraf tepi dan berkurangnya secara progresif serabut – serabut baik yang bermielin maupun tak bermielin. Perubahan pada serabut saraf besar karakteristik ditandai dengan hilangnya reflek Achilles dan gangguan sensitivitas vibrasi pada kaki. Sedangkan pada serabut saraf kecil terjadi penipisan akson, yang dapat menjelaskan kerentanan umur lanjut terhadap timbulnya neuropati.^{37,38}

2. Lamanya Diabetes

Lamanya menderita diabetes menyebabkan risiko timbulnya komplikasi yang khas seperti retinopati, nefropati dan neuropati meningkat. Aterosklerosis, suatu fenomena yang “fisiologis” pada usia lanjut, timbul lebih dini dan lebih berat pada penderita diabetes. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan pembentukan radikal bebas sedangkan kemampuan meredam aktivitas radikal bebas tersebut menurun, sehingga menyebabkan kerusakan endotel vaskuler dan menurunkan vasodilatasi yang diduga karena abnormalitas pada alur produksi NO.^{38,39,40}

3. Hipertensi

Pada hipertensi esensial terjadi gangguan fungsi endotel disertai peningkatan permeabilitas endotel yang secara tidak langsung berpengaruh terhadap aterogenesis.

Disfungsi endotel ini akan menambah tahanan perifer dan komplikasi vaskuler ditambah lagi penurunan kadar NO. Abnormalitas transportasi ion dan metabolisme akan menambah respon kontraktil, hipertrofi dan proliferasi sel – sel otot polos pembuluh darah arteri kecil sampai besar. Disamping itu hipertensi akan memudahkan terjadinya stress oksidatif dalam dinding arteri, dimana superoksida akan memacu progresifitas aterosklerosis melalui destruksi NO. Konsentrasi angiotensin II yang meningkat akan memacu aktivitas lipooksigenase menyebabkan oksidasi LDL dan memacu proses inflamasi yang selanjutnya terbentuk hidrogen peroksida dan radikal bebas dalam plasma. Proses ini semua akan mengakibatkan penurunan NO oleh sel endotel, peningkatan adhesi leukosit dan peningkatan resistensi perifer^{40,41,42,43}

4. Dislipidemia

Kelainan lipoprotein merupakan faktor utama dalam proses aterosklerosis mencakup peningkatan "*Low Density Lipoprotein*" (LDL), penurunan "*High Density Lipoprotein*" (HDL). Disamping itu trigliserida terbukti dapat berperan sebagai faktor resiko aterosklerosis. Sebagian besar dari sel di pembuluh darah (sel endotel, sel otot polos dan sel makrofag) dapat mengoksidasi LDL. Kolesterol LDL yang teroksidasi akan merusak alur L-arginin- NO melalui inaktivasi protein G1, penurunan penyediaan L-arginin intraseluler dan destruksi NO oleh superoksida. Sebagai anti proliferasi apabila aktivitas NO ini berkurang akan memacu lesi aterosklerosis dan bila inhibisi NO berlangsung kronis akan memperluas daerah neo intima dan penurunan fungsi endotel. Kolesterol LDL yang teroksidasi juga menghambat vasodilatasi dan menstimulasi faktor pertumbuhan (*growth factor*) menyebabkan hiperproliferasi sel otot polos dan sel endotel pembuluh darah. Sedangkan HDL memegang peranan penting dalam transport kolesterol dari jaringan perifer ke hepar.^{40,41,43}

5. Merokok

Merokok dihubungkan dengan berkembangnya komplikasi multipel diabetes, termasuk berbagai tipe neuropati. Merokok juga merupakan faktor risiko mayor terjadinya aterosklerosis, yang diduga disebabkan mekanisme interaksi trombosit dan dinding pembuluh darah, peningkatan kadar kolesterol LDL yang teroksidasi di dalam sirkulasi dan jaringan, penurunan kolesterol HDL dan terjadinya stres oksidatif. Menurut Soenarto (1998), efek negatif merokok adalah konstiksi pembuluh darah melalui gangguan fungsi endotel, meningkatkan karbonmonoksida dan *oxygen free radicals*. Disamping itu dapat menyebabkan spasme arteri dan penurunan kapasitas oksigen darah. Disfungsi endotel pada perokok yang sudah berhenti lama dapat reversibel, bila tidak disertai faktor risiko lainnya.^{40,43,44}

6. Tinggi Badan

Penelitian menunjukkan bahwa tinggi badan (TB) berpengaruh terhadap kecepatan konduksi saraf tepi (n. peroneus dan n. tibialis posterior), artinya makin tinggi seseorang kecepatan konduksi saraf tepinya relatif makin lambat. Disamping itu secara anatomis seseorang dengan TB yang makin tinggi, maka juga lebih panjang saraf tepinya sehingga akan lebih "vulnerable".^{45,46}

2.6. TORONTO CLINICAL SCORING SYSTEM (TCSS)

Latar belakang dari pemeriksaan *Toronto Clinical Scoring System (TCSS)* adalah bahwa selama ini belum ada pemeriksaan klinik yang sederhana tetapi dapat dipakai untuk mengetahui ada tidaknya dan beratnya neuropati diabetika (ND). TCSS menggunakan sistem skor 0-19 dan telah dilakukan validasi antara TCSS dengan morfologi saraf melalui biopsi pada saraf suralis. TCSS sebagai alat skrining maupun diagnosis adanya ND sebelumnya juga

telah dilakukan uji nilai diagnostik yaitu dibandingkan dengan Elektromiografi (EMG) sebagai baku emas, ternyata menghasilkan sensitifitas dan spesifitas yang cukup tinggi (sensitifitas 86,6 %, spesifitas 94,1 %).^{8,47}

Bril V dan Perkins BA melakukan validasi TCSS di Toronto, Kanada. Pada awalnya dilakukan anamnesis terhadap penderita tentang nyeri khas neuropati perifer seperti : rasa terbakar, seperti tertusuk-tusuk, rasa tebal, kesemutan dan kelemahan pada kaki dan tangan serta gangguan motorik (ataksia). Kemudian dilakukan pemeriksaan sensorik pada ibu jari kaki. Pemeriksaan motorik yang dilakukan yaitu reflek achilles dan patella kanan -kiri.⁸

Pemeriksaan yang dilakukan meliputi :⁸

a. Gejala

Gejala pada kaki berupa nyeri, rasa tebal, kesemutan dan kelemahan. Gejala adanya ataksia serta gejala pada lengan. Sistem skornya adalah : ada gejala skor 1, tidak ada gejala skor 0.

b. Pemeriksaan Reflek

Pemeriksaan dilakukan pada kaki kiri dan kanan untuk reflek patella dan achilles. Sistem Skornya adalah tidak ada reflek skor 2, reflek menurun skor 1 dan reflek normal skor 0.

c. Pemeriksaan Sensorik

Pemeriksaan meliputi nyeri tusuk, suhu, raba halus, vibrasi dan posisi. Sistem skornya adalah sensorik abnormal skor 1, sensorik normal skor 0.

Total skor keseluruhan 19.

Hasilnya adalah skor klinik untuk neuropati diabetika dengan rentang 0-19 terdiri dari 6 untuk gejala, 8 untuk reflek tungkai dan 5 untuk sensoris ibu jari.

Tabel Pemeriksaan TCSS

			Skor		Keterangan
A. Gejala					
1. Kaki	a. nyeri	0	1	0 = Tidak ada keluhan	
	b. rasa tebal	0	1	1 = Ada keluhan	
	c. kesemutan	0	1		
	d. lemah	0	1		
	2. Ataksia	0	1		
	3. Gejala pada lengan	0	1		
B. Reflek					
Kanan	a. patella	0	1	2	0 = Normal
	b. achilles	0	1	2	1 = Menurun
Kiri	a. patella	0	1	2	2 = Negatif
	b. achilles	0	1	2	
C. Sensorik					
	a. nyeri tusuk	0	1	0 = Normal	
	b. suhu	0	1	1 = Negatif	
	c. raba	0	1		
	d. vibrasi	0	1		
	e. posisi	0	1		

Penentuan ada tidaknya dan beratnya ND dengan skor sebagai berikut :

- 0-4 : tidak ada ND
 ≥ 5 : ND ; 5 - 7 : ND ringan
 8 - 10 : ND sedang
 11- 19 : ND berat

Pemeriksaan sensorik dan motorik : ^{48,49}

A. Pemeriksaan koordinasi gerak

Beberapa tes untuk memeriksa ataksia, misalnya tes tunjuk-hidung (tangan menunjuk hidung) dan tes tumit-lutut (tumit ditempatkan pada lutut yang satunya), bila tes tersebut dilakukan dengan mata tertutup merupakan tes rasa gerak dan sikap. Rasa -gerak dan rasa-sikap dapat pula diperiksa dengan memperhatikan bagaimana pasien bergerak dan berjalan. Seseorang yang menderita gangguan rasa-gerak dan rasa-sikap pada ekstremitas bawah tidak mengetahui bagaimana sikap kaki atau badannya.

B. Pemeriksaan rasa raba

Sebagai perangsang dapat digunakan sepotong kapas yang ujungnya dipilin sekecil mungkin. Hindarkan adanya tekanan atau pembangkitan rasa nyeri dan dibandingkan bagian-bagian yang simetris.

C. Pemeriksaan rasa nyeri

Rasa nyeri dapat dibagi atas rasa nyeri tusuk dan rasa nyeri tumpul, atau rasa nyeri cepat dan rasa nyeri lamban. Bila kulit ditusuk dengan jarum kita rasakan nyeri yang bersifat tajam, cepat timbulnya dan cepat hilangnya. Nyeri serupa ini disebut nyeri tusuk.

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan jarum atau peniti. Tusukan dilakukan cukup kuat sehingga betul-betul dirasakan rasa nyeri dan bukan rasa disentuh/raba. Bagian-bagian yang simetris dibandingkan dengan tusukan yang sama kuat.

D. Rasa suhu

Ada dua macam rasa suhu, yaitu rasa panas dan rasa dingin. Rangsangan rasa suhu yang berlebihan akan mengakibatkan rasa nyeri. Rasa suhu diperiksa dengan menggunakan tabung reaksi yang diisi dengan air es untuk rasa dingin dan untuk rasa panas dengan air panas. Penderita disuruh mengatakan "dingin" atau "panas" bila dirangsang dengan tabung reaksi yang berisi air dingin atau air panas. Untuk memeriksa rasa dingin dapat digunakan air yang bersuhu sekitar 10-20 °C, dan untuk rasa panas yang bersuhu 40-50° C. Suhu yang kurang dari 5°C dan yang lebih tinggi dari 50°C dapat menimbulkan rasa nyeri.

Kepekaan bagian-bagian tubuh terhadap rangsangan suhu tidak sama. Bagian dari badan dan bagian proksimal ekstremitas kurang peka terhadap rasa dingin, bila dibandingkan dengan bagian distal ekstremitas.

E. Pemeriksaan rasa gerak dan rasa sikap

Biasanya rasa gerak dan rasa sikap/posisi diperiksa bersamaan. Ini dilakukan dengan menggerakkan jari-jari secara pasif dan menyelidiki apakah pasien dapat merasakan gerakan tersebut dan serta mengetahui arahnya. Juga diselidiki derajat gerakan terkecil yang masih dapat dirasakannya. Pada orang normal ia sudah merasakan arah gerakan bila sendi interfalang digerakkan sekitar dua derajat atau 1 mm. Selain itu juga diselidiki apakah ia tahu posisi dari jari-jarinya.

F. Pemeriksaan rasa getar

Pemeriksaan rasa getar biasanya dilakukan dengan jalan menempatkan garputala yang sedang bergetar pada ibu jari kaki, maleolus lateral dan medial kaki, tibia, spina iliaca anterior superior, sacrum, prosesus stiloideus radii, ulna dan jari-jari.

Sebelumnya perlu dijelaskan kepada pasien bahwa kita akan memeriksa rasa getar dan bukan rasa raba yang ditimbulkan oleh ditematkannya garputala atau bunyi garputala tersebut. Biasanya garputala yang digunakan berfrekuensi 128 Hz. Garputala kita ketok dan ditempatkan pada ibu jari kaki atau tulang maleolus. Pasien ditanya apakah meras getarannya dan memberitahukan bila ia mulai tidak merasakan getaran lagi. Bila getaran mulai tidak dirasakan, garputala kita pindahkan ke pergelangan atau sternum atau klavikula atau kita bandingkan dengan jari kaki kita sendiri. Dengan demikian kita dapat memeriksa adanya rasa getar dan masih berapa lemah masih dapat dirasakan, dengan jalan membandingkan dengan bagian lain dari tubuh atau dengan rasa getar pemeriksa.

G. Reflek kuadriseps femoris (Reflek tendon lutut, reflek patella)

Teknik pemeriksaan reflek ini, tungkai difleksikan dan digantungkan misalnya pada tepi tempat tidur. Kemudian diketok pada tendon musculus kuadriseps femoris di bawah atau

di atas patella (biasanya di bawah patella). Kuadriseps femoris akan berkontraksi dan mengakibatkan gerakan ekstensi tungkai bawah.

H. Reflek triseps sure (reflek tendon Achilles)

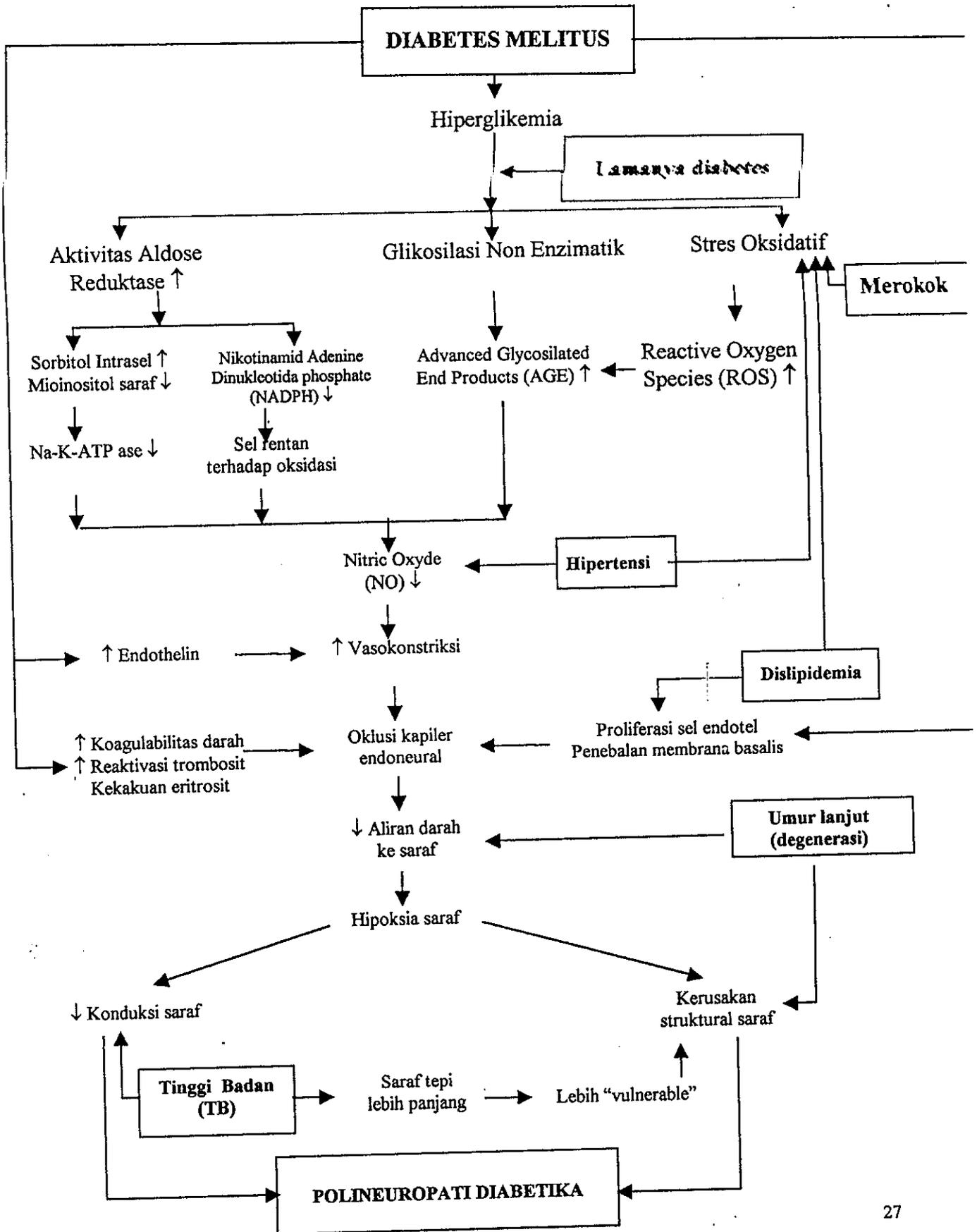
Tungkai bawah difleksikan sedikit, kemudian kita pegang kaki pada ujungnya untuk memberikan sikap dorsofleksi ringan pada kaki, kemudian tendon achilles diketok. Hal ini mengakibatkan berkontraksinya m. triseps sure dan memberikan gerak plantar fleksi.

I. Tingkat jawaban reflek

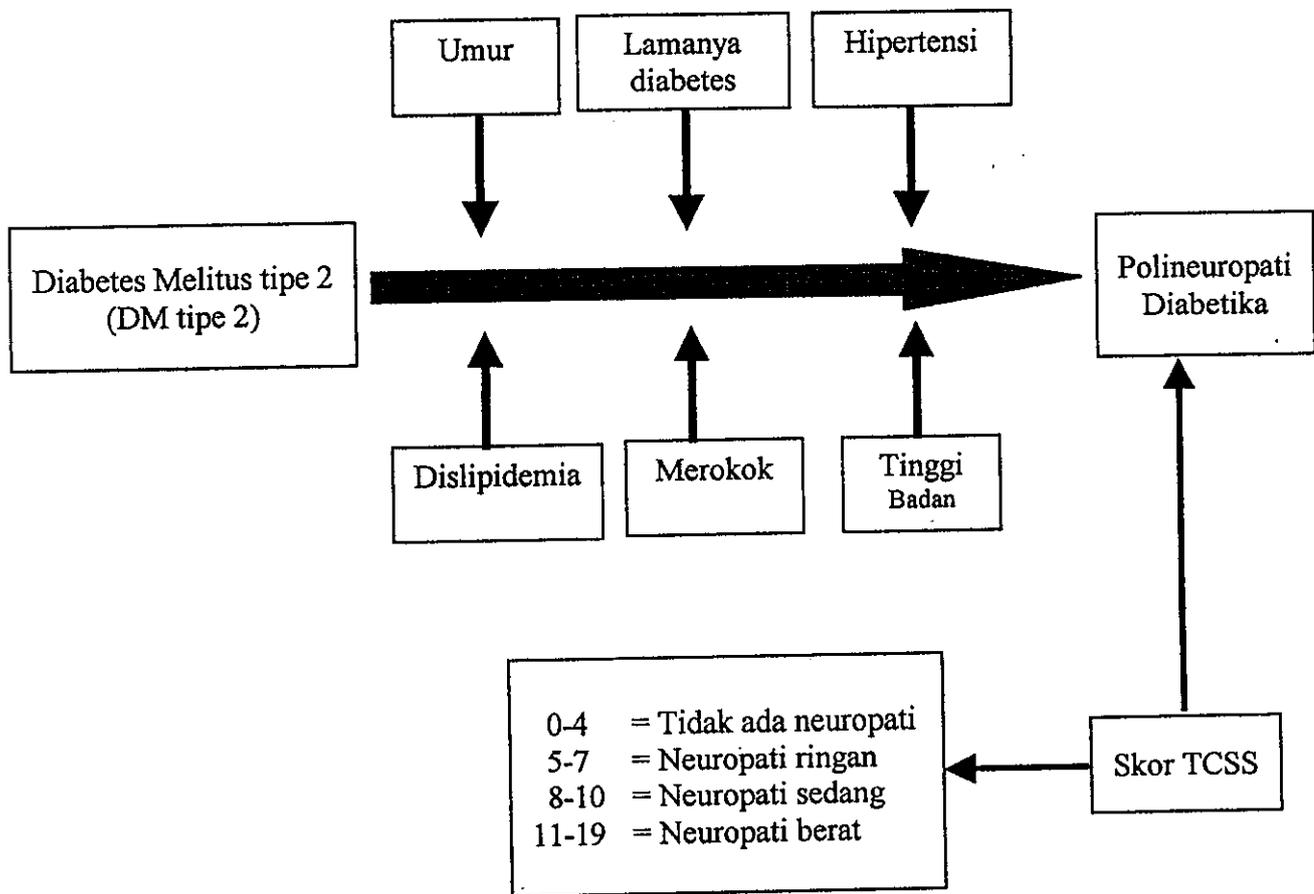
Jawaban reflek dapat dibagi atas beberapa tingkat yaitu :

- : tidak ada reflek sama sekali
- ± : kurang jawaban, reflek menurun
- + : jawaban normal
- ++ : jawaban berlebih, reflek meningkat

2. 7. KERANGKA TEORI ^{1,2,3,11,16,,21,22,,24,26,27,28,30,38,40,41,42,44,45,46}



2. 8. KERANGKA KONSEP



2. 9. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Secara sendiri-sendiri dan atau bersama-sama ; umur, lamanya diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan berpengaruh terhadap timbulnya polineuropati pada penderita DM tipe 2.

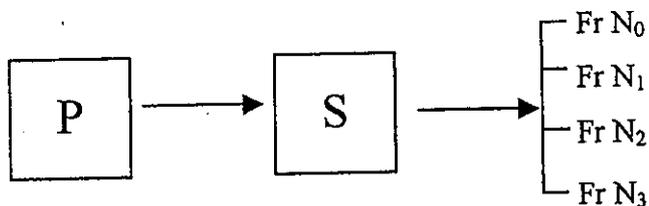
BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. RANCANG BANGUN PENELITIAN

Jenis penelitian : observasional

Desain penelitian : belah lintang (cross sectional)



Keterangan :

P = Populasi

S = Penderita yang memenuhi kriteria DM tipe 2

Fr = Faktor risiko

N₀ = Tidak ada neuropati

N₁ = Neuropati ringan

N₂ = Neuropati sedang

N₃ = Neuropati berat

3.2. TEMPAT DAN WAKTU

Penelitian dilakukan di poliklinik Penyakit Dalam dan poliklinik Saraf RSUP Dr Kariadi

Semarang, selama periode Juli 2004 s.d Maret 2005.

3.3. POPULASI DAN BESAR SAMPEL

Semua penderita yang memenuhi kriteria DM tipe 2 yang berobat di poliklinik Saraf dan poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang.

Sampel diambil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi :

- Penderita DM tipe 2 yang telah tegak diagnosis nya sesuai kriteria Perkeni 2002
- Umur 35-65 tahun
- Bersedia sebagai responden

Kriteria eksklusi :

- Gangguan berbahasa (Afasia)
- Penyakit neurodegeneratif (Demensia, Parkinson)
- Kelainan hepar berat (Sirrrosis Hepatis)
- Gagal ginjal
- Lepra
- Amputasi lengan / kaki
- Ulkus pada kaki
- Peminum Alkohol

Besar sampel dihitung berdasarkan sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi dengan menggunakan ketepatan absolut.^{50,51}

Rumus yang digunakan :

$$N = \frac{(Z\alpha^2) x p x q}{d^2}$$

Keterangan :

$Z \alpha =$ Kemaknaan dipakai 95%, maka $Z \alpha^2 = (1,96)^2$

p = prevalensi proporsi berdasarkan studi kepustakaan kejadian neuropati diabetika pada penderita DM tipe 2

q = 1 - p = 1 - 0,3 = 0,7

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

Jumlah sampel: $\frac{(1,96) \times 0,3 \times 0,7}{(0,1)^2} = 81$ responden

3. 4. VARIABEL PENELITIAN

Variabel penelitian meliputi :

1. Variabel dependen adalah tingkat polineuropati yang diukur secara klinis dengan Toronto Clinical Scoring System (TCSS) dan dibedakan menjadi normal, neuropati ringan, neuropati sedang dan neuropati berat.
2. Variabel independen adalah faktor risiko yang diduga terkait dengan terjadinya polineuropati pada penderita DM tipe 2 meliputi : umur, lamanya diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan.
3. Variabel Karakteristik adalah cirri-ciri responden yang diperiksa misalnya jenis kelamin, pendidikan.

3.5. BAHAN DAN ALAT

Pemeriksaan TCSS menggunakan alat-alat sebagai berikut :

- Tes pinprick dengan jarum pentul disposibel.
- Pemeriksaan suhu dengan tabung reaksi diisi es/air es.
- Tes raba halus dengan menggunakan kapas dipilin.
- Tes sensasi getar dengan garputala frekuensi 128 Hz, buatan Jerman.

- Tes posisi dengan menggerakkan jari secara pasif.
- Pemeriksaan reflek tendo patella dan tendo achilles dengan menggunakan palu reflek buatan Taiwan, pegangan lentur, ujung bulat dengan tepi dilapisi karet.

3.6. PEMERIKSAAN TORONTO CLINICAL SCORING SYSTEM (TCSS)

- Pemeriksaan diawali dengan anamnesis tentang adanya keluhan nyeri, rasa tebal, rasa kesemutan dan kelemahan pada kaki.
- Ditanyakan pula keluhan tersebut pada tangan.
- Ataksia diperiksa dengan cara memperhatikan posisi kaki waktu berjalan/ salah posisi.
- Pemeriksaan reflek patella dilakukan pada posisi duduk di tepi tempat tidur, diketok dengan palu reflek pada tendon di bawah patella kanan dan kiri.
- Pemeriksaan reflek achilles dilakukan pada posisi tidur dengan memfleksikan tungkai bawah disilangkan di atas tungkai kontralateral, diketok pada tendon achilles di sebelah proksimal kalkaneus kanan dan kiri.
- Pemeriksaan sensorik dilakukan pada posisi tidur, rilek dan mata terpejam.
- Pemeriksaan nyeri tusuk dilakukan dengan jarum pentul pada ibu jari kaki.
- Pemeriksaan suhu dilakukan dengan tabung reaksi diisi air es pada ibu jari kaki.
- Pemeriksaan rasa raba dengan kapas dipilin digoreskan pada ibu jari kaki.
- Pemeriksaan vibrasi dilakukan dengan garputala 128 Hz pada ibu jari kaki dan maleolus medialis.
- Pemeriksaan posisi dilakukan dengan menggerakkan ibu jari kaki ke atas, ke bawah kanan dan kiri.
- Didapatkan hasil skor 1-19.

3.7. BATASAN OPERASIONAL

1. Diagnosis DM responden berdasarkan catatan medis penderita atau pemeriksaan gula darah (sesuai Konsensus Perkeni 2002), untuk penderita baru yaitu kadar gula darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg / dl atau kadar gula darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg / dl.⁵²
2. Umur adalah usia berdasarkan anamnesis/kartu identitas, dinyatakan dalam tahun, ditentukan dengan skala numerik interval.
3. Lamanya diabetes adalah lama menderita DM dihitung berdasarkan saat pertama kali didiagnosis DM, dari anamnesis atau catatan medis penderita. Dalam analisis hasil penelitian ditentukan dengan skala numerik interval.
4. Hipertensi pada responden berdasarkan pemeriksaan tekanan darah saat dilakukan pemeriksaan atau dari catatan medis penderita telah ditemukan riwayat pengobatan antihipertensi. Diagnosis berdasarkan kriteria JNC VII (2003) yaitu stadium I sistolik 140-159 atau diastolik 90-99 (mmHg), stadium II sistolik ≥ 160 atau diastolik ≥ 100 (mmHg).⁵³
Dalam analisis hasil penelitian hanya ditentukan ada atau tidak ada hipertensi.
5. Dislipidemia pada responden berdasarkan pemeriksaan laboratorium saat diperiksa atau dari catatan medis penderita. Kriteria diagnosis berdasarkan NCEP-ATP III (2001) yaitu HDL kolesterol < 40 mg / dl (laki-laki), < 50 mg / dl (perempuan), trigliserida ≥ 150 mg / dl.⁵⁴
Dalam analisis hasil penelitian hanya ditentukan ada atau tidak ada dislipidemia.
6. Kebiasaan merokok responden ditentukan dengan wawancara. Kriteria kebiasaan merokok berdasarkan American Thoracic Society (ATS), perokok adalah orang yang

telah merokok lebih dari 20 bungkus pertahun atau 1 batang rokok per hari selama 1 tahun dan masih merokok sampai 1 tahun terakhir. Bekas perokok adalah perokok yang telah berhenti merokok sekurang-kurangnya pada 1 bulan terakhir. Sedangkan bukan perokok yaitu orang yang tidak pernah merokok atau merokok kurang dari 100 batang rokok selama hidupnya.⁵⁵ Dalam penelitian ini kebiasaan merokok dibagi dalam 2 kelompok yaitu perokok dan bukan perokok (bekas perokok termasuk kelompok bukan perokok).

7. Tinggi badan (TB) ditetapkan dengan mengukur langsung TB penderita atau berdasarkan kartu identitas (SIM). Dalam analisis hasil penelitian ditentukan dengan skala numerik interval.
8. Polineuropati diabetika ditentukan dengan pemeriksaan klinis menggunakan Toronto Clinical Scoring System (TCSS), dilakukan peneliti ;
 - Gejala : keluhan pada kaki berupa nyeri seperti terbakar, seperti ditusuk-tusuk, seperti memakai kaos kaki, rasa tebal, kesemutan, kelemahan. Gejala tersebut juga ditanyakan pada lengan. Disamping itu juga gejala ataksia dari posisi kaki. Sistem skornya adalah ada gejala skor 1, tidak ada gejala skor 0.
 - Pemeriksaan reflek patella : pasien duduk di tepi tempat tidur, tungkai menggantung, diketok di bawah patella dengan palu reflek. Reflek akhiles : pasien tidur, tungkai bawah difleksikan diatas tungkai kontralateral diketok pada tendon akhiles. Skornya tidak ada reflek skor 2, reflek menurun skor 1, reflek normal skor 0
 - Pemeriksaan sensorik : nyeri tusuk dengan jarum pentul pada ibu jari kaki, suhu dengan tabung reaksi diisi air es pada ibu jari kaki, raba dengan kapas dipilin pada

ibu jari kaki, vibrasi dengan garpu tala 128 Hz pada ibu jari kaki dan maleolus medialis, posisi dengan menggerakkan ibu jari ke atas-bawah, samping kanan-kiri.

Sistem skornya adalah sensorik abnormal skor 1, sensorik normal skor 0.

Total skor keseluruhan : 19

Normal : skor 0-4

Neuropati ringan : skor 5-7

Neuropati sedang : skor 8-10

Neuropati berat : skor 11-19

3. 8. PENGUMPULAN DATA

Data yang diperoleh berupa :

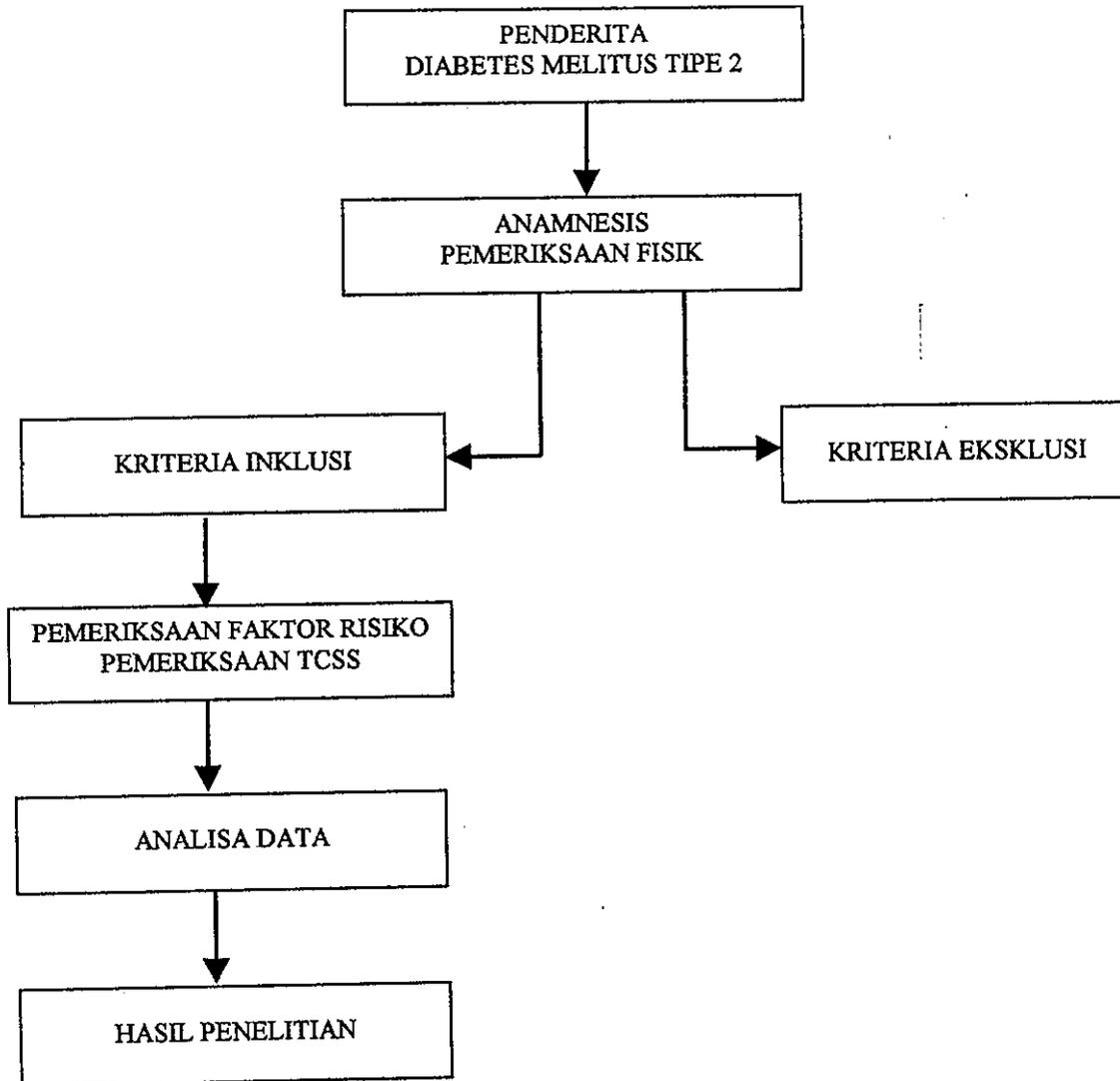
1. Data karakteristik : jenis kelamin
2. Data sosial ekonomi : pendidikan, pekerjaan.
3. Data faktor risiko : umur, lamanya diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan.
4. Data deskriptif : data hasil pemeriksaan laboratorium meliputi gula darah sewaktu, gula darah puasa, gula darah post prandial, kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, trigliserida, ureum, kreatinin.

Pengumpulan data dikerjakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan klinik neurologik (TCSS) melalui kuesioner yang ada.

3.9. ANALISA DATA

Data yang diperoleh dilakukan pemeriksaan/validasi data, pengkodean, rekapitulasi dan tabulasi. Data yang ada dimasukkan dalam komputer dengan menggunakan program SPSS for windows versi 10, untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik yang sesuai.

3.10. BAGAN ALUR PENELITIAN



3.11. JADUAL PENELITIAN

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| - Penyusunan proposal penelitian | Januari 2004 – Mei 2004 |
| - Pengajuan proposal penelitian | Juni 2004 |
| - Pelaksanaan pengumpulan data | Juli 2004 – Maret 2005 |
| - Pengolahan data | Maret 2005 – Mei 2005 |
| - Penelusuran kepustakaan | Januari 2004 – Mei 2005 |
| - Penyajian laporan penelitian | Juni 2005 |

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Karakteristik umum kasus penelitian

Telah didapatkan 88 penderita kasus penelitian yang telah berobat di poliklinik Penyakit Dalam dan poliklinik Saraf RSUP Dr Kariadi Semarang selama periode Juli 2004-Maret 2005. Dari 88 penderita tersebut, 35 kasus (39,8 %) diantaranya didapatkan polineuropati diabetika, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1: 1,4. Penderita terbanyak berumur 56-65 tahun sebanyak 50 kasus (56,8 %) dan hanya ada 9 kasus (10,2 %) penderita dibawah umur 45 tahun. Sedangkan berdasarkan tinggi badan terdapat 79 kasus (89,8 %) mempunyai tinggi badan 145-165 cm. Data karakteristik umum kasus penelitian terdapat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Karakteristik umum penderita DM tipe 2 dihubungkan dengan polineuropati

Polineuropati Diabetik (PND)	Jenis Kelamin				Umur (Tahun)						Tinggi Badan (Cm)					
	Laki-Laki		Perempuan		35-45		46-55		56-65		145-155		156-165		166-175	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tidak ada PND	17	19.3	36	40.9	8	9.1	22	25	23	26.1	24	27.3	24	27.3	5	5.7
PND ringan	10	11.4	10	11.4	-	-	6	6.8	14	15.9	8	9.1	10	11.4	2	2.3
PND sedang	9	10.2	5	5.7	1	1.1	1	1.1	12	13.7	5	5.7	8	9.1	1	1.1
PND berat	1	1.1	-	-	-	-	-	-	1	1.1	-	-	-	-	1	1.1
Total	37	42,0	51	58,0	9	10.2	29	33	50	56.8	37	42.1	42	47.7	9	10.2

Menurut Echeverry DM (2001) dan penulis sebelumnya Dyck P J (1993) perbandingan laki-laki dan perempuan adalah sama.^{2,56} Pada penelitian ini sedikit berbeda mungkin karena jumlah penderita DM tipe 2 yang kontrol secara teratur di poliklinik relatif lebih banyak perempuan, disamping terbatasnya jumlah kasus yang menjadi responden.

Sedangkan umur pada penelitian ini menunjukkan jumlah yang tinggi pada umur 56 tahun keatas (56,8 %), hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Soliman E (2002) yang menyebutkan kasus polineuropati paling banyak terdapat pada umur lebih dari 50 tahun.^{2,3}

4.2. Karakteristik klinis kasus penelitian

Dari keseluruhan 88 responden, 35 diantaranya didapatkan polineuropati diabetika (39,8 %). Sedangkan dari 35 kasus polineuropati diabetika, sebanyak 23 kasus (65,7 %) menderita DM selama 1-10 tahun dan hanya 3 kasus (8,6 %) yang menderita DM lebih dari 20 tahun (tabel 4.2.). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Dyck PJ dkk (1993) yang mendapatkan lamanya menderita DM pada pasien DM tipe 2 dengan neuropati adalah 8,1 tahun. Demikian pula Fischer W dkk (1991) mendapatkan neuropati pada pasien dengan lama menderita DM rata-rata 5 tahun.^{56,57}

Tabel 4.2. Karakteristik klinis penderita DM tipe 2 yang dihubungkan dengan polineuropati

Polineuropati Diabetika (PND)	Lama Diabetes Melitus (Tahun)						Hipertensi				Dislipidemia				Merokok			
	1-10		11-20		21-30		Ya		Tidak		Ya		Tidak		Ya		Tidak	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tidak ada PND	47	53.4	6	6.8	-	-	28	31.8	25	28.4	21	23.9	32	36.4	1	1.1	52	59.1
PND ringan	16	18.2	3	3.4	1	1.1	15	17.1	5	5.7	6	6.8	14	15.9	1	1.1	19	21.7
PND sedang	7	8.0	5	5.7	2	2.3	10	11.4	4	4.5	6	6.8	8	9.1	1	1.1	13	14.8
PND berat	-	-	1	1.1	-	-	1	1.1	-	-	1	1.1	-	-	-	-	1	1.1
Total	70	79.6	15	17.0	3	3.4	54	61.4	34	38.6	34	38.6	54	61.4	3	3.3	85	96.7

Pada tabel 4.2. di atas juga menunjukkan dari 35 kasus polineuropati diabetika, 26 kasus (74,3 %) diantaranya juga menderita hipertensi dan 13 kasus (37,1 %) terdapat

dislipidemia. Sedangkan merokok hanya ditemukan pada 3 kasus dari keseluruhan 88 responden atau 2 kasus dari 35 kasus polineuropati diabetika (5,7 %).

4.3. Hubungan faktor-faktor risiko dengan timbulnya polineuropati diabetika

Semua faktor risiko yang diteliti yaitu umur, lama DM, hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan dianalisis dengan menggunakan regresi logistik, seperti terdapat pada tabel 4.3

Tabel 4.3. Hubungan beberapa faktor risiko dengan timbulnya polineuropati diabetika

Faktor Risiko	B	ODDS Ratio (OR)	95 % CI		Kemaknaan (p)
			Lower	Upper	
Umur	0.127	1.136	1.049	1.230	0,002
Lama diabetes melitus (DM)	0.140	1.150	1.040	1.271	0,006
Tekanan darah sistolik	0.017	1.017	0.962	1.075	0,550
Tekanan darah diastolik	0.033	1.034	0.916	1.166	0,593
Kolesterol	0.004	0.996	0.985	1.008	0,538
Trigliserida	0.000	1.000	0.993	1.008	0,958
Merokok	0.288	1.334	0.525	3.385	0,545
Tinggi badan	0.026	1.026	0.942	1.118	0,556
Konstanta	17.219	0.000			

Dari analisa logistik regresi didapatkan bahwa :

- Semakin tua umur penderita maka risiko untuk terjadinya polineuropati diabetika adalah 1,136 x dibandingkan yang lebih muda (p = 0,002).
- Semakin lama menderita diabetes melitus (DM) maka risiko untuk terjadinya polineuropati diabetika adalah 1,150 x dibandingkan penderita DM yang belum lama (p = 0,06).
- Sedangkan faktor-faktor tekanan darah, dislipidemia, merokok dan tinggi badan tidak

menunjukkan peranan sebagai faktor risiko terjadinya polineuropati diabetika pada penelitian ini.

Faktor-faktor tersebut diatas (umur, lama DM, tekanan darah, dislipidemia, merokok, dan tinggi badan) secara bersama-sama mempunyai peranan untuk terjadinya polineuropati diabetika sebesar 76,1 %, sedangkan sisanya 23,9% adalah determinan-determinan lain yang belum diteliti pada penelitian ini.

4.4 Hubungan derajat berat polineuropati diabetika dengan faktor-faktor risiko

Beberapa faktor risiko yaitu umur, lama DM, lama hipertensi, dan tinggi badan juga dinilai hubungannya dengan derajat beratnya polineuropati (berdasarkan TCSS) dengan menggunakan koefisien korelasi *Spearman's*, seperti pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 Hubungan derajat berat polineuropati diabetika dengan beberapa faktor risiko

Faktor Risiko	Koefisien Korelasi Spearman's (r)	Kemaknaan (p)
Umur	0,199	0,253
Lama DM	0,381	0,062
Lama hipertensi	0,032	0,853
Tinggi Badan	0,091	0,602

Dari analisis korelasi *Spearman's* didapatkan kecenderungan adanya hubungan antara umur dengan derajat beratnya polineuropati, meskipun secara statistik tidak bermakna ($r = 0,199$ dan $p = 0,253$), demikian pula didapatkan kecenderungan adanya hubungan antara lamanya DM dengan derajat beratnya polineuropati, meskipun secara statistik juga tidak bermakna ($r = 0,381$ dan $p = 0,062$). Hal ini mungkin disebabkan jumlah sampel yang terbatas pada penelitian ini.

KETERBATASAN PENELITIAN

- Tidak memasukkan status pengendalian DM sebagai faktor risiko pada penelitian ini.
- Diagnosis neuropati diabetika dengan menggunakan instrumen klinis tidak dapat menghilangkan unsur subyektifitas dari peneliti, meskipun sudah diusahakan seminimal mungkin.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian terhadap 88 responden penderita DM tipe 2 di RSUP Dr Kariadi Semarang tentang faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap timbulnya polineuropati pada penderita DM tipe 2, dapat ditarik kesimpulan :

- Terdapat hubungan yang bermakna antara umur dengan timbulnya polineuropati diabetika, penderita dengan umur lebih tua maka risiko timbulnya polineuropati diabetika 1,13 kali dibanding umur yang lebih muda.
- Terdapat hubungan yang bermakna antara lamanya DM dengan timbulnya polineuropati diabetika, semakin lama menderita DM maka risiko timbulnya polineuropati 1,15 kali dibanding penderita DM yang belum lama.
- Faktor-faktor hipertensi, dislipidemia, merokok dan tinggi badan tidak menunjukkan peranan sebagai faktor risiko timbulnya polineuropati diabetika pada penelitian ini.
- Terdapat kecenderungan adanya hubungan antara umur dengan derajat berat polineuropati, yaitu penderita dengan umur semakin tua maka polineuropati yang diderita semakin berat.
- Terdapat kecenderungan adanya hubungan antara lamanya DM dengan derajat berat polineuropati, yaitu semakin lama menderita DM maka polineuropati yang diderita semakin berat.

5.2. Saran

- Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan memasukkan pemeriksaan status pengendalian DM dan faktor risiko lainnya dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dengan rancangan studi yang lebih baik.

KEPUSTAKAAN

1. Hendromartono. Neuropati Diabetik Patogenesis dan Penatalaksanaan. Dalam : Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ,Up date on Neurology. Surabaya : FK UNAIR, 2002
2. Echeverry D M. Diabetic Neuropathy. eMedicine journal, <http://www.emedicine.com>, 2001.
3. Soleman E, Gellido C. Diabetic Neuropathy. Emedicine journal, <http://www.author.com/neuro/topic88.htm>, 2002.
4. Powers A C. Diabetes Mellitus. In : Horrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed New York : Mc Graw-Hill,2001.
5. Sadeli H A. Nyeri Neuropati Diabetika. Dalam : Meliala L dkk (eds), Nyeri Neuropatik Patofisiologi dan Penatalaksanaan. Jakarta : Kelompok Studi Nyeri PERDOSSI, 2001 : 67-80.
6. Daniel T, Locke S. The Nervous System and Diabetes. In : Diabetes Mellitus, 12th ed. Lea & Feliger. Philadelphia, 1985 : 665-80.
7. Rosenberg NR, Portegeis P, Visser MD. Diagnostic Investigation of Patients with Chronic Polyneuropathy : evaluation of clinical guideline. J. Neurology. Neurosurgery.Psychiatry, 2001 ; 71 : 205-9.
8. Bril V, Perkins B A. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. Diabetes Care. 2002 ; 25 (11) : 2048-52.
9. Schaumburg H H, Berger A R, Thomas P K. Disorders of Peripheral Nerves. Pennsylvania : F A Davis Company, 1992.
10. Suyono S. Masalah Diabetes di Indonesia. Dalam: Sjaifoellah Noer (ed), Buku Ajar Ilmu Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I edisi ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996 :571-85.
11. Adam R D, Victor M. Disease of the Principle of the Peripheral Nerve. In : Priciple of

- Neurology, 5th ed. Singapore : McGraw-Hill, 1993 : 1117-69.
12. Endang K. Elektrodiagnostik pada Polineuropati. Dalam : Simposium Pengelolaan Nyeri Neuropati, Pertemuan Regional Neurologi ke XVI. Semarang, 1999 : 41-52.
 13. Vasculitis Neuropathy, [http://www.akron children.org/neuropathology](http://www.akronchildren.org/neuropathology).
 14. Thomas P K. The Pathology of Diabetic Neuropathy. In : International Text Book of Diabetic Mellitus, Second edition. London : Jhon Wiley and Sons Ltd, 1997.
 15. Kimura J. Anatomy and Physiology of the Peripheral Nerve and Muscle Principle and Practise, 2nd. Philadelphia : F A Davis Company, 1989 : Chap. 4 : 55-77.
 16. Gominak S, Parry G J. Neuropathies and Diabetes. In : Cros D (ed), Peripheral Neuropathy. Philadelphia : Lippincot, 2001 : 141-56.
 17. Kimura J. Polyneuropathies in Elektrodiagnosis in Disease of Nerve and Muscle Principle and Practise, 2nd. Philadelphia : F A Davis Company, 1989 : Chap.22 : 463-5.
 18. Lundborg G, Dahlin L B. Pathophysiology of Nerve Compression. In : Szabo R M (ed) Nerve Compression Syndromes. New York : Slack Incorporated, 1989 :29-33.
 19. Clements R S. New Trends Iin the Etiopathogenesis of Diabetic Neuropathy. In : Adreani D et al (eds), Diabetic Complication : Early Diagnosis and Treatment. Chicester : Jhon Wiley & Sons, 1989 :115-22.
 20. Noerjanto M. Aspek Klinis Neurologis Gangguan Endokrin. Dalam : Soetedjo W (ed) Simposium Penatalaksanaan Manifestasi Neurologik Penyakit - Penyakit Internal Surakarta : B P UNS, 1995 : 1-18.
 21. Darmono. Status Glikemi dan Komplikasi Vaskuler Diabetes Melitus. Dalam : Djokomoeljantu R (eds). Kongres Nasional V PERSADIA. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002.
 22. Tjokroprawiro A. Angiopati Diabetic. Dalam : Sjaifoellah Noer (eds), Buku Ajar Ilmu

- Penyakit Dalam, Jilid I, edisi ketiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996 : 601-15.
23. Williamson J R, Chang K, Franger M et al. Perspective in Diabetes Hyperglycemia Pseudohypoxia and Diabetic Complication. *Diabetes*, 1993, Chap. 42 : 801-13.
 24. Djokomoeljanto R. Neuropati Diabetika. Simposium Neuropati. Semarang, 1986 : 201-12.
 25. Hadinoto S, Soetedjo. Polineuropati Diabetika Ancaman terhadap Kualitas Sumber Daya Manusia. Dalam Soetedjo (ed), *Penatalaksanaan Rasional Diabetes Melitus*. Semarang : Badan Penerbit FK UNDIP, 1994 : 17-34.
 26. Soegondo S. Mekanisme Komplikasi Diabetes Melitus - Aspek Ilmu-Ilmu Dasar pada Keadaan Klinik. Dalam : Sudoyo A W (ed), *Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta : Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian IPD FKUI, 1999 : 87-101.
 27. Wiyono P. Diabetes and Endothelial Dysfunction : A Clinical Perspective Dalam : H A H Asdie (ed), *Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam IV*. Yogyakarta : Medika FK UGM, 2003 : 51-58.
 28. King G L, Brownlee M. The Cellular and Molecular Mechanisms of Diabetic Complication in *Endocrinology and Metabolism Clinic*, 1996 : 255-67.
 29. Ward J D. Pathogenesis Diabetic Neuropathy. In : Pickup J C, William G (eds) *Text Book of Diabetes*, 2nd, vol 2. London : Blackwell Science Ltd, 1997.
 30. Wiyono P. Etiopatogenesis Neuropati Diabetika. Dalam : Meliala L (ed), *Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Berkala I Indonesia Pain Society*. Yogyakarta, 2003 : 105-09.
 31. Thomas P K. Classification, Differential Diagnosis and Staging of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes*. London, 1997 : S54-S57.
 32. Asbury AK, Porte D. Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*, 1995 ; 18 (1) : 59-82.
 33. Notermans S L H. Polyneuropathies in *Current Practice of Clinical Electromyography*.

- New York : Elsevier Science Publishers, 1984 : 279-309.
34. Moerdowo. Diagnosis Diabetes Melitus. Dalam : Hendra TL (eds). Spektrum Diabetes Melitus. Jakarta : Badan Penerbit Djambatan, 1989 : 53-189.
 35. Widjaja Dj. Nyeri Neuropatik Serta Penanganannya. Surabaya Diabetes Update VIII. Surabaya : Diabetes and Nutrition Centre RSUD Dr Sutomo FK INAIR, 2000 : 25-67.
 36. Jenie M N. Aspek Klinis Nyeri Neuropatik. Dalam : Simposium Pengelolaan Paripurna Nyeri Neuropati, Pertemuan Regional Neurologi ke XVI. Semarang, 1999 : 7-20.
 37. Meh D. Neuropathies Affecting Small Nerve Fibres. In Invited Symposium : Complex Rehabilitation, Neurology and Psychiatry hand in hand. Slovenia, 2002 : 1-6.
 38. Soeatmadji D W. Radikal Bebas, Kerusakan Oksidatif dan Mekanisme Patogenik Mikro dan Makro Angiopati Diabetik. Malang : Kelompok Studi Diabetes dan Radikal Bebas FK Universitas Brawijaya, 2002 : 1-10.
 39. Sukmawati I R, Mekanisme dan Aspek Laboratorium Komplikasi Diabetes. Bandung : Forum Diagnosticum Laboratorium Klinik Prodia, 1999 : 1-6.
 40. Soemantri D. Modulasi Fungsi Endotel Strategi Jangka Panjang Dalam Rangka Proteksi Sistem Kardiovaskuler. Surabaya : Lab-SMF Penyakit Jantung FK UNAIR R S U D Dr Soetomo, 1998 : 1-8.
 41. Wijaya A. Disfungsi Endotel, Aterosklerosis dan Trombosis. Bandung : Lab. Kimia Klinik F MIPA UNPAD Bandung, 1998 : 1-14.
 42. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes, www. Care. Diabetes journals. Org.
 43. Soenarto A A. Intervensi Multifaktorial Pada Proses Aterosklerosis. Dalam : Jurnal Kardiologi Indonesia Vol XXIII No. 4. Jakarta, 1998 : 186-92.
 44. Mitchell B, Hawthorne V and Vinik A. Cigarette Smoking and Neuropathy in Diabetic Patients. Diabetic Care, 1990 : 434-47.

45. Gadia MT, Natori N, Ramos LB, Ayyar DR, Shyler JS and Sosenke MJ. Influence of height on quantitative sensory, nerve conduction and clinical indices of diabetic peripheral neuropathy, 1987. *Diabetes Care*, vol 10 Issue 5 : 613-16.
46. Wibowo BS. Manfaat Elektroneurografi dalam Diagnosis dan Follow up. Dalam : *Temu Regional Neurologi XIX – Neurophysiology update*. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002 : 13-18.
47. Supriyanto A. Nilai Diagnostik Toronto Clinical Scoring System Pada Neuropati Diabetik Semarang : *Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP*, 2004.
48. Sidharta P. *Tata Pemeriksaan Klinis Dalam Neurologi*. Jakarta : Dian Rakyat (cetakan 4), 1999.
49. Lumbantobing S M. *Neurologi Klinik Pemeriksaan Fisik dan Mental*. Jakarta : Balai Penerbit FK UI, 2000.
50. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan Besar Sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismail S (eds). *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta : *Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI*, 1995 : 187-212.
51. Saunders BD, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. New Jersey : Prentice-Hall International Inc, 1990.
52. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PERKENI, 2002.
53. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. The JNC 7 Report, 2003.
54. NCEP-ATP III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285 : 2486-96.
55. Faridawati R, Yunus F, Aditama TY, Mangunegoro H, Mandy Z. Prevalensi penyakit

bronchitis kronis, emfisema dan asma kerja pada pekerja di PT Krakatau Stell. Resper Indo, 1997 ; 17 :52-8.

56. Dyck PJ, Kratz KM, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, et al. The Prevalence By Staged Severity of Various Types of Diabetic Neuropathy , Retinopathy, and Nephropathy In A Population Base Cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology 1993; 43 : 817-24.

57. Fischer W, Reichel G, Rabending G, Diabetic Polyneuropathy. Leipzig : Veb. George Thieme, 1991.