

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang berisi kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat penurunan sekresi insulin yang progresif.²⁷ Hiperglikemia yang menetap juga dapat mempengaruhi hampir seluruh jaringan di tubuh dan berhubungan dengan timbulnya komplikasi pada berbagai sistem organ, termasuk mata, saraf, ginjal, dan pembuluh darah.²⁸

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi penyakit DM di dunia terus menerus meningkat tiap tahunnya. Prevalensi penyakit DM di dunia pada tahun 2014 mencapai 8,5% yaitu sejumlah 422 juta jiwa.² Angka prevalensi DM ini telah mengalami peningkatan secara cepat dilihat dari data *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun sebelumnya^{1,3} yang mengestimasi sejumlah 382 juta jiwa di dunia hidup dengan diabetes. Angka prevalensi ini juga diprediksi akan meningkat pada tahun 2035 menjadi sejumlah 592 juta orang atau hampir dua kalinya.^{3,4} Prevalensi DM di Asia-Tenggara menduduki peringkat ke-2 tertinggi di dunia yaitu sebesar 8,6% atau mengenai sejumlah 96 juta jiwa. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, kasus DM di Indonesia sendiri termasuk kasus yang sering terjadi. Prevalensi kasus DM di Indonesia menyentuh angka 6,9%³ dan menduduki peringkat ke-4 di

dunia sebagai negara dengan kejadian DM tertinggi.⁵ DM terbagi menjadi 2 kategori berdasarkan penyebab kurangnya insulin di dalam tubuh pasien, yaitu tipe 1 dan 2. Kasus DM tipe 2 diketahui mendominasi sebanyak 85-90% dari total kasus DM.²

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi DM dibagi berdasarkan etiologinya. Klasifikasi yang dipakai di Indonesia sesuai dengan klasifikasi menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2017²⁹ yang terbagi dalam empat kategori, yaitu :

- 1) DM tipe 1 yang disebabkan oleh karena destruksi sel- β pankreas akibat proses autoimun yang biasanya berakhir pada keadaan defisiensi insulin secara absolut.
- 2) DM tipe 2 yang disebabkan oleh karena penurunan secara progresif dari sekresi insulin sel- β pankreas yang didasari oleh adanya keadaan resistensi insulin.
- 3) *Gestational diabetes mellitus* (GDM) yang merupakan keadaan diabetes yang disebabkan oleh karena kehamilan dan biasanya didiagnosis pada trimester II ataupun III.
- 4) DM tipe spesifik yang disebabkan oleh penyebab khusus lain, contohnya seperti sindrom diabetes monogenik (seperti pada kasus *neonatal diabetes* dan *maturity-onset diabetes of the young* [MODY]), penyakit pada kelenjar eksokrin pankreas (seperti pada *cystic fibrosis*), dan diabetes yang diinduksi oleh penggunaan obat ataupun terapi medis lain (seperti pada kasus penggunaan glukokortikoid secara rutin, terapi HIV/AIDS, atau akibat transplantasi organ).

2.1.4 Manifestasi klinis

Seseorang yang menderita DM, terutama pada DM tipe 2 biasanya mengalami beberapa manifestasi klinis, diantaranya adalah sebagai berikut^{2,27}:

A. Poliuria

Keadaan defisiensi maupun resistensi insulin yang berfungsi dalam mengangkut glukosa melalui membran ke dalam sel menyebabkan terjadinya keadaan hiperglikemia. Hal ini menyebabkan serum plasma meningkat (hiperosmolaritas) dan berakibat pada cairan intrasel yang berdifusi ke dalam sirkulasi atau aliran darah. Akibatnya, aliran darah ke ginjal akan meningkat dan terjadi diuresis osmotik (poliuria).

B. Polidipsia

Peningkatan difusi cairan dari intrasel ke dalam vaskuler menyebabkan penurunan volume intrasel. Hal ini menyebabkan terjadinya dehidrasi sel. Akibatnya, otak terstimulasi untuk menimbulkan perasaan haus dan selalu ingin minum (polidipsia).

C. Polifagi

Penurunan kadar insulin ataupun keadaan resistensi insulin menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Oleh karena itu, produksi energi akan menurun dan menstimulasi otak mengeluarkan hormon pemicu rasa lapar. Akibatnya, reaksi yang timbul adalah seseorang akan lebih banyak makan karena merasa lapar terus menerus (polifagi).

D. Penurunan Berat Badan

Penurunan kadar glukosa yang dapat ditransfer ke dalam sel menyebabkan sel kekurangan cairan dan tidak mampu mengadakan metabolisme. Akibatnya, sel akan mengalami atrofi atau mengecil dan mengalami pengurangan jumlah secara berangsur-angsur.

E. Malaise atau Kelemahan

Keadaan malaise disebabkan oleh karena penurunan kadar glukosa yang dapat masuk ke dalam sel. Sedangkan glukosa sendiri merupakan bahan dasar metabolisme sel-sel tubuh untuk menghasilkan energi.

2.1.5 Diagnosis

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan beberapa pemeriksaan. Pemeriksaan klinis tersebut diantaranya^{30,31} :

1) Tes darah kapiler

Tes darah kapiler merupakan cara *screening* yang cepat dan murah. Tes ini sering disebut *finger-prick blood sugar screening* atau glukosa darah *stick*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara menusuk ujung jari untuk diambil darah dari bagian kapiler. Pada alat *stick* yang dipakai sudah terdapat bahan kimia yang bila ditetesi darah akan bereaksi dalam 1-2 menit dan memunculkan hasil pengukuran glukosa darah pasien. Pemeriksaan ini dapat dipakai untuk memeriksa glukosa darah puasa, 2 jam sesudah makan, maupun sewaktu atau acak.

2) Pemeriksaan glukosa darah vena

Pemeriksaan glukosa darah vena biasanya dilakukan pada laboratorium. Pemeriksaan dilakukan dengan mengambil darah dari pembuluh darah vena

pasien, biasanya pada bagian lengan. Pemeriksaan ini dapat untuk menilai kadar glukosa darah setelah puasa (minimal 8 jam) dan glukosa darah 2 jam sesudah makan (2 jam *pp-post prandial*).

3) Tes toleransi glukosa oral (TTGO)

Pada pemeriksaan glukosa ini, pasien diminta puasa terlebih dahulu selama 10 jam, setelah itu pada hari selanjutnya pasien dianjurkan datang ke laboratorium. Kemudian pasien diminta meminum cairan berisi glukosa 75 gram dan 2 jam kemudian diperiksa kembali kadar glukosa darahnya.

4) Tes glukosa urin

Glukosa yang tertimbun di dalam darah pada akhirnya akan keluar melalui urin sehingga dengan demikian dapat terdeteksi pada tes urin. Adanya glukosa pada urin adalah indikasi bahwa seseorang terkena penyakit DM. Namun, hal ini tidak dapat dipakai untuk memastikan diagnosis DM dikarenakan kadar glukosa dalam urin tersebut sangat tergantung pada jumlah urin, pengaruh obat-obatan, serta fungsi ginjal.

Diabetes melitus didiagnosis berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan sampel darah plasma vena.^{5,7} Dari hasil pemeriksaan glukosa dalam darah, dapat ditemui berbagai macam hasil kadar glukosa dalam darah, diantaranya :

A) Kadar glukosa darah sewaktu

Kadar glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan pada suatu waktu. Pemeriksaan ini dilakukan

sebanyak 4 kali sehari pada saat sebelum makan dan sebelum tidur sehingga dapat dilakukan secara mandiri.³² Pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu tidak menggambarkan pengendalian DM jangka panjang. Pemeriksaan ini biasa dilakukan untuk mengatasi masalah yang timbul akibat perubahan kadar glukosa secara mendadak. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu yang normal berkisar antara 70-150 mg/dL.²⁷ Diabetes melitus didiagnosis apabila kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan adanya gejala klasik. Hal ini juga berlaku pada pemeriksaan glukosa darah dengan metode TTGO.

B) Kadar glukosa darah puasa

Kadar glukosa darah puasa merupakan hasil pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8-10 jam. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya diabetes atau reaksi hipoglikemik.³¹ Pemeriksaan ini dianjurkan untuk dilakukan minimal 3 bulan sekali. Kadar glukosa darah normal saat puasa adalah 70-100 mg/dL. Menurut IDF, ADA, dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni), seseorang didiagnosis DM apabila kadar glukosa darah pada saat puasa di atas 7,0 mmol/dL atau sebesar 126 mg/dL.^{31,33}

C) Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (*Post prandial*)

Kadar glukosa darah *post prandial* merupakan hasil pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan 2 jam setelah makan. Pemeriksaan ini juga dianjurkan untuk dilakukan minimal 3 bulan sekali. Kadar glukosa dalam darah akan mencapai kadar maksimal pada saat dua jam setelah makan.

Meskipun demikian, menurut batasan normal kadar glukosa darah tidak akan melebihi 180 mg/dL. Seseorang dapat didiagnosis DM apabila kadar glukosa darahnya melebihi 11,1 mmol/dL atau 200 mg/dL.³³

D) HbA1C

HbA1C merupakan senyawa yang terbentuk akibat reaksi antara molekul glukosa dengan hemoglobin dalam sel darah merah. Semakin tinggi kadar glukosa darah, maka semakin banyak molekul hemoglobin yang dapat berikatan dengan molekul glukosa. Pemeriksaan ini dianjurkan untuk dilakukan pasien DM setiap 3 bulan sekali dengan tujuan sebagai tindakan evaluasi terapi pengendalian DM. Jumlah HbA1C yang terbentuk, bergantung pada kadar glukosa dalam darah sehingga hasil pemeriksaan HbA1C dapat menggambarkan rata-rata kadar glukosa pasien DM dalam waktu 3 bulan. Hasil pemeriksaan HbA1C tidak dipengaruhi oleh asupan makanan, obat, maupun olahraga sehingga dapat dilakukan kapan saja tanpa ada persiapan khusus.³¹ Seseorang dapat didiagnosis menderita DM apabila kadar HbA1C lebih dari 6,5%.³³

Tabel 2. Kriteria untuk Mendiagnosis Diabetes²⁹

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 gram. (peringkat bukti B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode <i>High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)</i> yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)</i>.

2.1.6 Komplikasi

Komplikasi DM dapat digolongkan menjadi dua berdasarkan onsetnya yaitu komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut merupakan komplikasi jangka pendek akibat ketidakseimbangan glukosa yang meliputi hipoglikemia, ketoasidosis diabetik (DKA), dan sindrom hiperglikemik hiperosmolar non ketotik (NHNK). Komplikasi kronis umumnya terjadi setelah menyandang diabetes selama 5-15 tahun yang meliputi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

Komplikasi makrovaskular (penyakit pembuluh darah besar), yaitu mengenai sirkulasi koroner, vaskular perifer dan vaskular serebral, sedangkan komplikasi mikrovaskular (penyakit pembuluh darah kecil) dapat mengenai mata (retinopati), ginjal (renopati), dan saraf (neuropati). Neuropati diabetika merupakan kasus komplikasi mikrovaskular dari penyakit DM yang paling banyak dijumpai.⁶ Pasien DM mempunyai risiko 2 kali lebih besar untuk mengalami penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah otak, 5 kali lebih mudah menderita ulkus/gangren, 7 kali lebih mudah mengidap gagal ginjal terminal, dan 25 kali lebih mudah mengalami kebutaan akibat kerusakan retina daripada pasien non diabetes.⁷

2.2 Neuropati Diabetika

2.2.1 Definisi

Definisi neuropati diabetika adalah adanya gejala dan/ atau tanda dari disfungsi saraf perifer dari pasien DM tanpa ada penyebab lain selain keadaan diabetes. Neuropati perifer mengacu pada manifestasi klinis dari neuropati

diabetika yang sering ditemui pada pasien DM yang merupakan satu komplikasi mikrovaskular karena gangguan saraf disebabkan kenaikan kadar glukosa darah persisten.¹⁴

2.2.2 Epidemiologi

Kasus neuropati diabetika mengenai sebanyak 54% pasien DM tipe 2.^{7,14} Berdasarkan data dari studi epidemiologi, prevalensi neuropati pada pasien DM kira – kira 30% pada pasien rumah sakit dan 20% pada pasien di masyarakat. Berdasarkan penelitian *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)³⁴, juga diketahui bahwa insidensi kasus neuropati setiap tahun kira– kira 2% dan pada *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT)³⁵ didapatkan data bahwa setiap 7% pasien yang didiagnosis dengan DM mengalami neuropati serta insidensinya mendekati 50% pada pasien yang menderita DM selama 25 tahun atau lebih.

2.2.3 Faktor risiko

a. Usia

Komplikasi neuropati dapat menyerang pasien DM pada berbagai usia. Semakin lama seorang pasien mengalami DM, maka risiko mengalami komplikasi DM akan meningkat.²⁷ Penyebab dari hal ini adalah karena faktor degeneratif, yaitu penurunan fungsi tubuh terutama kemampuan dari sel- β pankreas dalam memproduksi insulin dan organ-organ tubuh lain yang juga melakukan mekanisme kompensasi selama keadaan hiperglikemia persisten^{10,28} Kasus neuropati perifer lebih sering ditemukan pada rentang usia 40-79 tahun dengan rerata usia sekitar 55,5 tahun.^{35,36} Penelitian lain juga menyebutkan prevalensi

neuropati perifer sebesar 47.5% pada pasien DM yang berusia 50-59 tahun. Namun meski demikian, tidak tertutup kemungkinan kejadian neuropati perifer juga dapat ditemukan pada pasien DM yang berusia lebih muda.³⁵

b. Jenis kelamin

Perempuan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami komplikasi neuropati. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa komplikasi neuropati pada pasien DM lebih banyak pada perempuan (63%) dibandingkan dengan laki-laki (37%).³⁷

c. Lamanya menderita DM

Semakin lama seseorang menderita DM, maka risiko untuk mengalami kejadian komplikasi akibat DM juga akan meningkat. Gejala neuropati diabetika ditemukan pada 35-40% pasien dengan lama waktu menderita DM lebih dari 3 tahun dan mencapai 70% pada pasien dengan lama waktu menderita DM lebih dari 5 tahun. Hal ini disebabkan oleh karena terjadinya disfungsi sel-sel saraf yang berlangsung secara progresif akibat keadaan hiperglikemia persisten.⁸

Gambaran disfungsi sel saraf tersebut berupa *demyelinisasi* segmental, kerusakan pada akson, dan penebalan membran basal yang mengelilingi permukaan sel *schwan*. Semakin lama, akson sel saraf akan hilang sama sekali. Selain kelainan morfologi, pada pasien DM juga akan ditemukan adanya kelainan fungsional sel saraf berupa gangguan kemampuan penghantaran implus, baik motorik maupun sensorik.^{13,38} Disamping itu, secara biokimiawi juga akan

ditemukan adanya kelainan dalam jumlah dan bentuk-bentuk protein sel saraf yang terkena.^{8,13}

d. Kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah yang tinggi dapat membuat aliran darah menurun sehingga dapat mengurangi pasokan oksigen dan nutrisi untuk jaringan saraf di bagian tungkai. Akibatnya saraf pada tungkai mengalami penurunan sensitivitas. Selain itu, glikosilasi kolagen sebagai akibat dari keadaan DM yang kronik juga dapat menyebabkan kekakuan pada struktur kapsuler sendi dan ketegangan ligamen.³⁷

e. Riwayat penyakit penyerta/ komorbiditas

Keadaan hipertensi diketahui meningkatkan risiko terjadinya komplikasi DM, salah satunya yaitu neuropati. Hal ini disebabkan karena keadaan hipertensi dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi endotel disertai peningkatan permeabilitas endotel yang meningkatkan timbulnya proses aterogenesis. Proses aterogenesis tersebut akan menambah tahanan perifer karena terbentuknya plak pada pembuluh darah. Akibatnya, terjadi penurunan laju aliran darah ke bagian perifer dan penurunan kadar NO (*nitric oxide*) dalam darah sehingga memicu terjadinya stres oksidatif.^{10,13}

f. Riwayat merokok

Kandungan zat nikotin pada rokok dapat menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah dan kemudian terjadi proses aterogenesis yang memicu agregasi trombosit ke daerah yang mengalami kerusakan. Timbulnya plak akibat proses

aterosklerosis ini dapat memicu terjadinya stres oksidatif.¹⁰ Rokok juga diketahui merupakan faktor risiko terjadinya gangguan aliran darah dan bersifat toksik terhadap sel-sel saraf.

g. Kadar zink serum

Zink memiliki peranan penting dalam progresivitas penyakit DM tipe 1 maupun tipe 2.^{24,39} Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa salah satu penyebab kejadian DM tipe 2 berkaitan dengan adanya penurunan ekspresi gen pengkode *zinc transporter-8* yang bersifat protektif terhadap sel.^{40,41} Zink juga diketahui memiliki peranan sebagai antioksidan yang dapat menurunkan akumulasi radikal bebas yang menumpuk di dalam sel akibat adanya mekanisme stres oksidatif pada keadaan hiperglikemia.²⁶

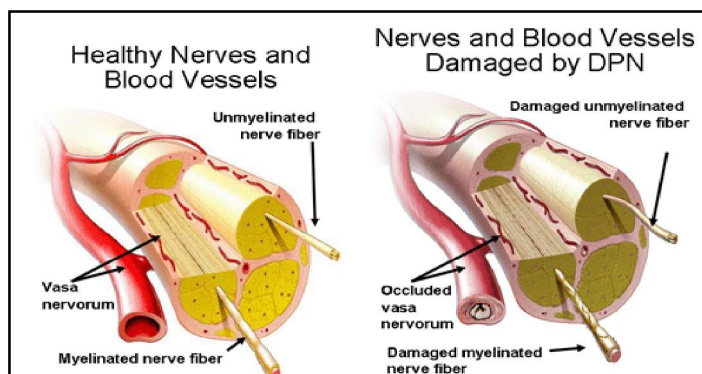
Berdasarkan temuan tersebut, defisiensi zink serum diduga berkaitan dengan timbulnya komplikasi pada pasien DM. Dari penelitian yang belum lama ini dilakukan, didapatkan hasil bahwa keadaan defisiensi zink pada pasien DM berhubungan erat dengan durasi pasien menderita DM dalam jangka waktu yang lebih lama, kadar HbA1C yang meningkat, prevalensi komorbiditas seperti penyakit hipertensi dan kejadian komplikasi DM terutama jenis komplikasi mikrovaskular yang meningkat.^{24,26}

2.2.4 Patofisiologi

Beberapa teori yang telah dikemukakan mengenai patofisiologi terjadinya neuropati pada pasien DM adalah sebagai berikut :

A) Teori Vaskular

Pada pasien neuropati diabetika terjadi penurunan laju aliran darah ke *endoneurium* yang disebabkan oleh adanya resistensi pembuluh darah akibat keadaan hiperglikemia. Dari hasil pemeriksaan biopsi nervus suralis pasien neuropati diabetika ditemukan adanya penebalan pembuluh darah, agregasi platelet, hiperplasia endotelial, dan pembuluh darah semu yang berkontribusi dalam terjadinya keadaan iskemia. Keadaan iskemia ini menyebabkan terganggunya transpor aksonal dan aktivitas Na^+/K^+ ATPase yang pada akhirnya menimbulkan degenerasi akson dan disfungsi saraf.⁴² Hal ini juga dipengaruhi oleh kadar VEGF.



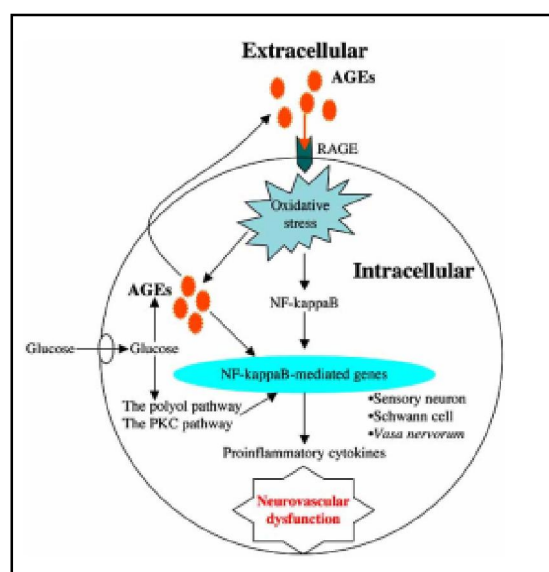
Gambar 1. Perbedaan Serabut Saraf Normal dan yang Mengalami Iskemia⁴³

B) Teori Metabolik

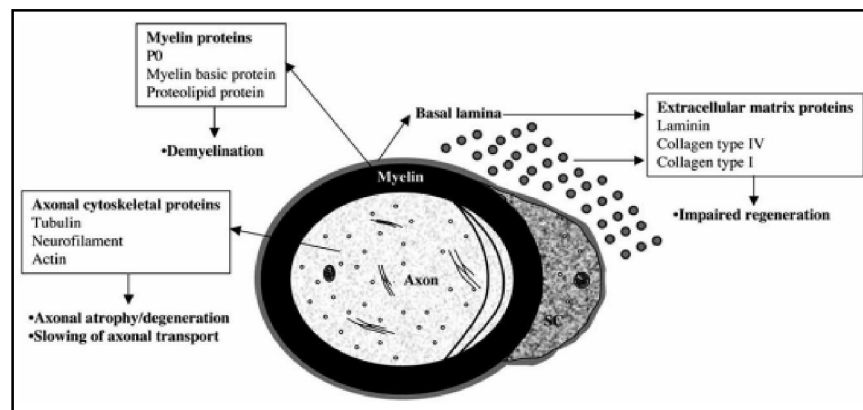
Pada teori ini dijelaskan bahwa adanya gangguan metabolik akibat keadaan hiperglikemia dan/atau keadaan defisiensi insulin yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi dan struktural. Gangguan ini menyebabkan kerusakan jaringan saraf dan timbulnya defisit neurologi.⁴⁴

1. Teori *Advance Glycation End Product* (AGE)

Kadar hiperglikemia persisten pada pasien DM memicu terjadinya proses glikasi lipid dan protein yang mengakibatkan peningkatan *Advance Glycation End Product* (AGE). AGE memegang peran yang signifikan dalam proses terjadinya berbagai komplikasi pada DM.¹⁰ Ketika AGE terbentuk, maka AGE akan terikat dengan reseptor seluler spesifik yang dikenal sebagai *Receptor Advance Glication End Product* (RAGE). Interaksi AGE dengan RAGE akan meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) melalui aktivasi NADPH oksidase yang merusak endotel. Proses pembentukan ROS dikenal dengan mekanisme stres oksidatif dan dapat meningkat seiring dengan peningkatan oksidasi lipid dan protein baik pada DM tipe 1 maupun tipe 2. Selain itu, keadaan stres oksidatif juga memicu *upregulation* dari *nuclear factor* (NF)-kappaB dan faktor-faktor inflamatorik lain yang termediasi oleh *nuclear factor* (NF)-kappaB . Akibatnya, terjadi disfungsi pada saraf yang menyebabkan timbulnya rasa nyeri dan perlambatan hantaran konduksi saraf.⁴⁵



Gambar 2. Reaksi AGE dan RAGE dalam Patogenesis Neuropati Diabetika⁴⁵



Gambar 3. Perubahan pada Protein Sel Saraf akibat AGE ⁴⁵

1. Teori Jalur Poliol

Pada keadaan normoglikemia, sebagian besar glukosa intrasel mengalami fosforilasi menjadi glukosa 6-fosfat oleh enzim *heksokinase*. Namun, sebagian kecil dari glukosa yang tidak mengalami fosforilasi akan memasuki jalur poliol yang merupakan jalur alternatif metabolisme glukosa. Melalui jalur ini, glukosa intrasel mengalami reduksi menjadi sorbitol dengan bantuan enzim *aldose reduktase* (AR) dan selanjutnya diubah menjadi fruktosa dengan bantuan enzim *sorbitol dehydrogenase* (SDH). Berbeda dengan keadaan normal, konsentrasi sorbitol akan mengalami peningkatan pada keadaan hiperglikemia karena terjadi peningkatan kerja enzim *aldose reduktase* (AR). Akibatnya, kerja dari enzim *sorbitol dehydrogenase* (SDH) juga akan meningkat untuk mengkompensasi penumpukan sorbitol pada sel. Hal itu menyebabkan timbulnya mekanisme stres oksidatif pada sel yang berakibat pada kerusakan hingga kematian sel.^{10,46} Di samping itu, penumpukan sorbitol pada sel juga menyebabkan terjadinya *osmotic stress* yang menyebabkan timbulnya lesi pada sel saraf.⁴⁷

transforming

growth factor- β 1 (TGF- β 1) dan *plasminogen activator inhibitor*-1 (PAI-1).

Ekspresi gen TGF- β 1 berlebihan menyebabkan peningkatan pembentukan jaringan ikat fibrosa pada endotelial dan penurunan proliferasi sel mesangial. Di samping itu, ekspresi PAI-1 yang berlebihan menyebabkan peningkatan mitosis jaringan otot polos pada vaskuler yang berkaitan dengan aterosklerosis. Kedua hal tersebut menyebabkan timbulnya gejala komplikasi pada DM.^{10,48}

3. Teori Jalur Protein Kinase C

Keadaan hiperglikemia yang terjadi secara kronik meningkatkan pembentukan *diacyglycerol* (DAG) dan proses aktivasi isoform enzim protein kinase C (PKC). Aktivasi dari isoform PKC- α , PKC- β 1/2, dan PKC- δ diketahui berkaitan dengan proses perubahan pada homeostasis pembuluh darah. Aktivasi dari isoform enzim PKC tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, kontraktilitas pembuluh darah, sintesis matriks ekstraseluler, apoptosis sel, adhesi sel leukosit dan lain-lain.^{49,50} Berdasarkan penelitian sebelumnya, aktivasi isoform enzim PKC memiliki beberapa efek yaitu sebagai berikut :

- a. Peningkatan produksi molekul proangiogenik *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mengakibatkan timbulnya neovaskularisasi,
- b. Peningkatan aktivitas protein vasokonstriktor endotelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator *endothelial nitric oksida sinthase* (eNOS),
- c. Peningkatan produksi molekul *Tumor Growth Factor-Betha* (TGF- β) yang memicu deposisi matrik ekstraselular dan material membran basalis,

- d. Peningkatan produksi molekul *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) yang memicu penurunan fibrinolisis dan peningkatan kejadian oklusi pembuluh darah,
- e. Peningkatan produksi sitokin proinflamatorik oleh sel endotel pembuluh darah,
- f. Peningkatan formasi AGE dan memicu *upregulation* dari *nuclear factor* (NF)-kappaB.

Proses-proses yang telah dijelaskan sebelumnya mengakibatkan terjadinya perubahan pada homeostatis pembuluh darah yang berujung pada kejadian komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular pada pasien DM.⁴⁹

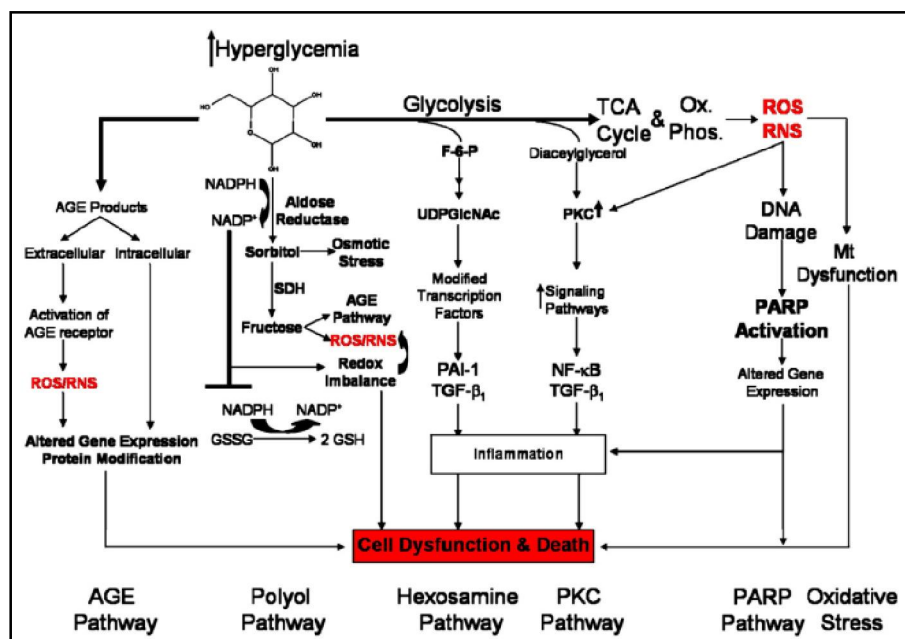
4. Teori Jalur *Poly ADP-ribose polymerase* (PARP)

PARP dapat ditemukan pada sel Schwann, endotelial, dan neuron sensorik. Metabolisme PARP mengalami gangguan akibat keadaan hiperglikemia. PARP merupakan enzim nuklear yang berhubungan erat dengan mekanisme stres oksidatif-nitrosatif. Kejadian stres oksidatif di dalam sel dapat menstimulasi proses aktivasi PARP, namun PARP juga diketahui dapat menimbulkan keadaan suatu stres oksidatif. PARP bekerja dengan cara memecah *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) menjadi senyawa *nicotinamide* dan residu *ADP-ribose* untuk dapat menempel pada protein inti sel. Hasil dari proses ini adalah deplesi dari NAD⁺, perubahan dari transkripsi dan ekspresi gen, peningkatan produksi senyawa radikal bebas dan konsentrasi oksidan dalam sel, serta perubahan arah proses metabolisme senyawa intermediet glikolitik ke jalur patologik yaitu ke jalur Protein Kinase-C dan formasi AGE. Disfungsi pada metabolisme PARP

diketahui bermanifestasi pada penurunan *nerve conduction velocity* (NCV), neuropati pada serabut saraf kecil, gangguan neurovaskuler, retinopati, hiperalgesia termal dan mekanik, serta alodinia.^{48,51}

5. Teori Stres Oksidatif

Keadaan stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara unsur pembentuk senyawa radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang mengakibatkan timbulnya kerusakan hingga kematian pada sel. Proses pembentukan senyawa radikal bebas secara alamiah dapat terbentuk dari aktivitas transport elektron di mitokondria, RE, dan peroksisom, aktivitas beberapa enzim sitosolik, serta proses oksidatif beberapa neurotransmitter, seperti norepinefrin dan dopamin. Pada pasien dengan penyakit kronik seperti DM terjadi gangguan pada proses metabolisme di dalam tubuh yang mengakibatkan terjadinya penumpukan senyawa radikal bebas di dalam sel. Penumpukan senyawa radikal bebas ini menyebabkan terjadinya keadaan stres oksidatif.¹⁰ Fase awal dari keadaan ini adalah kondisi hipoksia pada sel. Kondisi tersebut akan berlanjut pada keadaan iskemia yang dapat merusak sel. Kerusakan pada sel dapat menurunkan fungsi utama sel, aktivitas biologi sel, kemampuan metabolisme sel, kemampuan transduksi sinyal antarsel, dan transportasi senyawa antarsel. Proses tersebut berujung pada kerusakan dan kematian sel. Sel saraf merupakan salah satu sel tubuh yang mengalami kerusakan secara signifikan akibat suatu keadaan stres oksidatif.^{10,13} Stres oksidatif juga menyebabkan penurunan kadar *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin-3* (NT-3), *neutrophil factor* dan *insulin like growth factor-I* (IGF-I) yang menyebabkan timbulkan gejala neuropati.^{8,12,48}



Gambar 5. Stres Oksidatif dalam Patogenesis Neuropati Diabetika⁴⁸

2.2.5 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis neuropati diabetika sangat bergantung pada jenis komponen saraf yang terlibat, saraf pada bagian apa yang terlibat, dan mekanisme patofisiologi yang mendasarinya.^{38,51} Neuropati diabetika dapat mengenai semua saraf yang berada dalam tubuh pasien dan manifestasinya dapat berupa gejala positif dan gejala negatif. Gejala positif menunjukkan peningkatan pada aktivitas spontan serabut-serabut saraf, sebagai contoh timbulnya alodinia, paraestesia, dan hiperalgesia sedangkan gejala negatif menunjukkan terjadinya penurunan aktivitas serabut-serabut saraf, sebagai contoh timbulnya rasa kebas dan anestesi.^{52,53} Gejala positif sangat berkaitan dengan kualitas hidup pasien neuropati diabetika karena tidak jarang gejala-gejala tersebut menyebabkan gangguan tidur dan depresi yang timbul pada 5-10% pasien. Disisi lain, gejala negatif memiliki

tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi sebab pasien cenderung mengabaikan gejala-gejala tersebut sehingga terlambat mendapat penanganan.^{38,54}

Manifestasi klinis dari neuropati diabetika yang paling umum dijumpai dan dapat dideteksi secara dini adalah disfungsi saraf perifer yang dikenal sebagai *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN).^{7,14} Gejala neuropati perifer atau DPN dapat melibatkan komponen sistem saraf sensorik atau motorik maupun sistem saraf otonom.

Disfungsi pada saraf sensorik dapat menyebabkan timbulnya rasa nyeri, kesemutan, kebas, hingga sensasi terbakar. Kasus neuropati perifer dengan gejala sensorik yang dominan biasanya memiliki angka kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan yang mengalami jenis gejala lain.¹⁵ Disfungsi pada saraf motorik dapat menyebabkan atrofi otot, deformitas tulang, perubahan kondisi fisiologis biomekanika, dan terganggunya distribusi tekanan saat bergerak. Hal-hal tersebut meningkatkan risiko timbulnya luka hingga ulkus pada daerah perifer yang biasanya dimulai dari daerah tungkai yang sering disebut *diabetic foot ulcer*. Timbulnya luka meningkatkan risiko pasien DM mengalami amputasi. Gangguan pada saraf otonom menyebabkan penurunan ekskresi dari cairan keringat sehingga kulit menjadi kering, terbentuk fisura dan mudah terbentuknya *callus*.⁵⁵

Gejala-gejala klinis ini menyebabkan penurunan fungsi fisik maupun sosial pasien DM dalam aktivitas kehidupan sehari-hari. Pasien DM dengan neuropati perifer diketahui mengalami penurunan angka kualitas hidup hingga sebesar 80%¹⁵ dan pendeteksian dini manifestasi klinis neuropati diabetika diketahui dapat memperbaiki prognosis penyakit.⁶

Tabel 3. Manifestasi Klinis pada Neuropati Diabetika⁴²

Jenis Komponen Saraf	Manifestasi Klinis	Bentuk Pemeriksaan
Sensorik	Peningkatan sensitivitas terhadap nyeri	Monofilamen 10 g
	> Alodinia	
	> Hiperestesia	
	Penurunan sensitivitas terhadap nyeri	<i>Pin Prick</i>
	> Hipoestesia	
	> Parastesia	
	> Anesthesia	
Motorik	Kehilangan persepsi	Garpu tala 128 Hz
	Atrofi kaki	PF kekuatan otot dan reflek fisiologis
	Deformitas	Inspeksi: deformitas
Otonom	Gangguan hidrasi kulit	Inspeksi : kulit kering
	Penurunan turgor kulit	Inspeksi : kulit pecah-pecah
	Atrofi pada kulit dan bantalan	Inspeksi : <i>callus</i>
	jaringan vasomotor	

2.2.6 Diagnosis

Dalam hal pendeteksian dini kejadian neuropati diabetika, terdapat beberapa jenis pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis suatu keadaan disfungsi saraf perifer/ DPN. Skrining terhadap DPN dianjurkan untuk dilakukan pada setiap pasien DM tipe 1 yang sudah menderita DM selama 5 tahun atau lebih serta pada setiap pasien DM tipe 2. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan saraf klinis sederhana. Pemeriksaan tersebut dianjurkan untuk dilakukan berulang tiap tahun.²⁹

Dalam anamnesis, riwayat medis pasien yang perlu digali adalah riwayat terkena penyakit yang berhubungan dengan neuropati, seperti gangguan endokrin (hipertiroid, hipotiroid, dsb), insufisiensi renal, disfungsi hepar, infeksi HIV, vaskulitis dan penyakit keganasan. Selain itu, riwayat sosial pasien juga perlu digali terutama yang berkaitan dengan pekerjaan (kemungkinan paparan bahan toksik), lingkungan tempat tinggal, pola hidup, konsumsi alkohol, dan merokok. Riwayat pengobatan juga perlu ditanyakan mengenai jenis obat yang pernah dikonsumsi pasien, durasi penggunaan obat, dan riwayat alergi obat. Kemoterapi pengobatan HIV, dan antibiotik golongan kuinolon merupakan beberapa contoh obat yang dapat menyebabkan gejala neuropati. Selain itu diketahui bahwa konsumsi vitamin B6 (*Pyridoxine*) melebihi dosis 50-100 mg per hari juga dapat menimbulkan gejala neuropati.^{29,56,57}

Pada anamnesis, hal yang harus diperhatikan adalah keluhan utama yang berkaitan dengan gejala yang dirasakan pasien. Gejala yang muncul dapat bervariasi pada setiap pasien. Gejala yang paling sering dirasakan pasien adalah

gejala yang berkaitan dengan serabut saraf kecil yang menyebabkan rasa nyeri dan disestesia (sensasi kesemutan dan terbakar). Gejala lain yang berkaitan dengan serabut saraf besar biasanya menyebabkan timbulnya rasa kebas dan penurunan daya sensitivitas terhadap posisi. Gejala tersebut mengindikasikan adanya polineuropati sensomotorik pada bagian distal tubuh yang meningkatkan risiko kejadian *diabetic foot ulcer*.²⁹ Pemeriksaan di bawah ini dapat dilakukan untuk menilai fungsi serabut saraf kecil maupun besar dan daya sensitivitas terhadap adanya luka yang merangsang nyeri :

1. Fungsi serabut saraf kecil dapat dinilai dengan uji sensitivitas *pin-prick* dan suhu,
2. Fungsi serabut saraf besar dapat dinilai dengan uji persepsi getaran, monofilamen 10g, dan refleks tungkai,
3. Daya sensitivitas terhadap luka yang merangsang nyeri dapat dinilai menggunakan uji monofilamen 10g.⁵¹

Selain pemeriksaan terhadap fungsi sensorik, pemeriksaan terhadap fungsi motorik saraf juga diperlukan. Pemeriksaan motorik yang komprehensif mencakup penilaian tonjolan otot, seperti observasi terhadap atrofi otot, hipereksitabilitas, tonus otot, kekuatan otot, dan adanya deformitas. Sebagian besar neuropati mengakibatkan kelemahan distal. Dengan demikian, gejala akan muncul pertama kali pada otot intrinsik kaki dengan manifestasi tersering berupa kaki bengkok dan ibu jari seperti palu (*hammer toes*). Kelemahan saat fleksi dan ekstensi jari kelingking dan kelemahan ekstensi ibu jari juga sering muncul pada

fase awal. Pada ekstremitas atas, otot abduktor jari telunjuk dan kelingking yang seringkali terkena lebih dulu.^{29,57}

Pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjang diagnosis cukup banyak, dan tergantung dari klinis pada pasien. *American Academy of Neurology* (AAN) mengajukan parameter praktis pemeriksaan laboratorium dan genetik pada neuropati diabetika. Panduan tersebut merekomendasikan pemeriksaan glukosa darah puasa, HbA1C, elektrolit untuk menilai fungsi ginjal dan hepar, pemeriksaan darah tepi lengkap, kadar vitamin B12 serum, laju endap darah, dan uji fungsi tiroid. Pemeriksaan urin juga dapat dilakukan untuk mengonfirmasi kemungkinan paparan bahan kimia logam berat, seperti uji kadar arsenik dan tembaga dalam urin. Prosedur ini perlu dilakukan bila terdapat riwayat paparan logam berat.^{51,58,59}

Sebagai pemeriksaan lanjutan setelah pemeriksaan klinis, uji elektrodiagnostik memberikan gambaran mengenai keterlibatan relatif kerusakan motorik atau sensorik, beratnya kelainan neuropati, dan distribusi kerusakan saraf. Selain itu, uji elektrodiagnostik juga dapat menilai kelainan dari sisi anatomi serta dapat digunakan untuk mengevaluasi progresivitas penyakit. Pemeriksaan uji elektrodiagnostik pada pasien neuropati perifer mencakup uji kecepatan hantaran saraf dan *needle electromyography (needle-EMG)*. Kedua uji tersebut merupakan standar untuk mendiagnosis neuropati, terutama neuropati serabut saraf besar.⁶⁰ EMG dapat menyingkirkan kemungkinan diagnosis selain polineuropati, seperti miopati, neuronopati, atau poliradikulopati. Pemeriksaan *needle-EMG* juga menilai aktivitas listrik dari otot volunter. Pada keadaan neuropati biasanya

didapatkan hasil berupa peningkatan frekuensi letupan yang berhubungan dengan penurunan pola interferensi.⁵⁸

Pemeriksaan elektrodiagnostik lainnya yaitu *Somatosensory Evoked Potential* (SSEP) yang memiliki kemampuan untuk dapat menentukan lokasi gejala sensorik pada saraf, pleksus, ataupun radiks dan mengevaluasi segmen saraf yang terkena. Selain itu, pemeriksaan elektrodiagnostik yang sering digunakan adalah *Quantitative Sensory Testing* (QST) yang berguna untuk mendeteksi neuropati sensorik. Uji QST meliputi pemeriksaan vibrasi, suhu, dan nyeri pada ibu jari atau telunjuk untuk menentukan ambang sensasi tersebut.^{29,56,59,60}

Pemeriksaan biopsi saraf dapat dilakukan untuk menilai etiologi, lokalisasi patologik, dan menilai beratnya kerusakan saraf. Pemeriksaan ini berguna pada kasus neuropati progresif akut/ sub akut, asimetrik dan multifokal. *American Academy of Neurology* (AAN) menganjurkan pemeriksaan ini untuk mendiagnosis neuropati akibat penyakit inflamasi seperti vaskulitis dan sarkoidosis.^{58,60}

Untuk memudahkan proses diagnosis pasien neuropati diabetika, biasanya digunakan kuesioner-kuesioner yang menitikberatkan pada pemeriksaan fungsi saraf perifer. Kuesioner yang telah diterbitkan hingga saat ini, diantaranya *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), *Neuropathy Symptom Profile* (NSP), *Neuropathy Symptom Score* (NSS), *Diabetic Neuropathy Symptom Score* (DNS), *Neuropathy Impairment Score* (NIS), *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs* (NIS-LL), *Toronto Clinical Scoring System* (TCSS), *modified*

Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS), *Neuropathy Disability Score* (NDS), dan the *UT Abbreviated Neuropathy Questionnaire*.⁶¹ Dari berbagai kuisioner yang tersedia diatas, TCSS paling banyak digunakan untuk pemeriksaan di klinik karena tingkat sensitivitas (~88%) yang tinggi.⁴⁸

2.3 Zink

2.3.1 Karakteristik

Zink merupakan mikronutrien esensial yang penting bagi tubuh terutama sistem saraf. Mineral ini banyak didapatkan dari daging merah dan protein hewani, *seafood*, *dairy food products*, sereal, dan kacang-kacangan.¹⁸ Zink merupakan mineral dengan jumlah kedua terbesar setelah mineral besi (Fe). Jumlah zink dalam tubuh manusia berkisar antara 1,5-2,5 gram atau sekitar 0,003% dari total berat tubuh. Konsentrasi zink dalam serum berkisar antara 70-125 µg/dL.⁶² Beberapa jenis enzim memerlukan zink untuk dapat aktif berfungsi. Di samping itu, beberapa metaloenzim juga memiliki gugus mineral zink dalam struktur kimia molekulnya, sebagai contoh enzim *carbonic anhidrase* dan *alkaline phosphatase*, insulin, dan karbopeptidase. Enzim-enzim tersebut berperan dalam berbagai metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak.¹⁹ Mineral zink juga dapat berperan sebagai agen pereduksi dan dapat menangkap ion-ion radikal bebas seperti superoksida.¹⁷ Selain itu, zink juga diketahui berperan aktif dalam metabolisme insulin. Berdasarkan literatur, insulin dalam bentuk heksamer yang berada dalam tubuh membutuhkan zink untuk dapat menjalankan proses metabolismenya.²⁰⁻²²

Keadaan defisiensi zink pada negara berkembang seringkali disebabkan

oleh karena kombinasi diet rendah protein hewani dan diet tinggi produk nabati, padahal produk nabati serat tumbuhan yang dapat berperan sebagai pengikat mineral zink di dalam usus sehingga menurunkan kadar zink yang dapat diabsorpsi ke dalam tubuh.⁶³ Apabila tubuh dalam keadaan defisiensi zink, maka dapat terjadi gangguan pada berbagai sistem organ, seperti depresi, rambut rontok, *age-related macular degeneration* (ARMD), dan gangguan saraf lain.^{26,40} Selain itu, keadaan tersebut juga dapat menyebabkan timbulnya gangguan pada proses produksi, penyimpanan, maupun sekresi dari insulin yang dapat memperberat suatu kasus DM hingga timbulnya komplikasi.²²

Zink memiliki dua bentuk utama dalam tubuh, yaitu dalam bentuk *fixed zinc* dan *labile zinc*. *Fixed zinc* terdistribusi secara merata di dalam tubuh dan berperan menjaga homeostasis dalam proses metabolisme sel dan proses ekspresi berbagai gen, sedangkan bentuk *labile zinc* merupakan cadangan mineral yang siap untuk dimetabolisme oleh tubuh apabila tubuh mengalami defisiensi. Sebagian besar zink labil terkonsentrasi pada beberapa jaringan spesifik, yaitu epitelium prostat, saraf pre-sinaps, dan sel sekretorik.^{18,40}

Kadar zink serum seseorang dapat dipengaruhi oleh pola konsumsi, puasa, keadaan stres, dan kehamilan.^{19,24} Kadar zink intraseluler selalu bernilai lebih tinggi daripada kadar di serum, sehingga kadar zink serum tidak sepenuhnya mencerminkan status nutrisi seseorang. Konsentrasi kadar zink serum hanya merepresentasikan 0,1% dari konsentrasi zink dalam tubuh. Kadar zink serum dapat berada pada batas paling rendah pada kisaran normal walaupun sudah

terjadi keadaan defisiensi zink.⁶² Kadar zink serum dapat diukur menggunakan metode *Atomic Absorption Spectrophotometry* (AAS).

Tabel 4. Kadar Zink Serum

Kadar zink serum ($\mu\text{g/dL}$)	Kemungkinan Kondisi	Tindakan yang Perlu Dilakukan
300-700	Intoksikasi akut	Pertolongan pertama
160-299	Intoksikasi/peningkatan sekunder akibat intake berlebihan atau karena hemodialisis	Identifikasi penyebab dan singkirkan DD, selanjutnya <i>Follow up</i>
70-150	Kisaran normal	-
60-69	Defisiensi Zink -fluktuasi fisiologis -variasi dapat disebabkan oleh konsumsi obat-obatan	Identifikasi penyebab dan singkirkan sesuai kebutuhan Terapi diet (makanan kaya zink) dan pemberian suplementasi zink
Di bawah 59	Defisiensi Zink	Identifikasi penyebab dan singkirkan DD, terapi diet (makanan kaya zink) dan pemberian suplementasi zink
Di bawah 30	Defisiensi Zink Definit	Suplementasi zink

2.3.2 Metabolisme

Penyerapan zink terjadi di usus halus bagian atas. Sebanyak kurang lebih 28% zink di dalam plasma akan berikatan dengan 2 α -makroglobulin dan sebanyak 70% zink akan berikatan dengan albumin, serta sisanya sekitar 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein. Senyawa kompleks

zink-albumin disebut sebagai ligan zink makromolekul utama sedangkan senyawa kompleks zink-histidin disebut sebagai ligan mikromolekul. Ligan zink-sistein berfungsi untuk proses transport zink ke seluruh jaringan tubuh termasuk ke hepar, otak, dan sel-sel darah merah. Zink berikatan dengan senyawa albumin dan transferin saat berada di aliran darah dan selanjutnya dibawa ke hepar. Kelebihan zink sebagian besar akan disimpan dalam hepar dengan bantuan *zinc binding protein* yaitu metalotionein (MT), sedangkan yang lainnya dibawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain. Di pankreas, zink digunakan untuk mengaktifkan beberapa enzim pencernaan. Ion zink dalam bentuk bebas juga dilepaskan ke saluran cerna saat proses digesti.^{62,64}

Absorpsi dari zink diatur oleh kadar MT yang disintesis di dalam sel pelapis dinding saluran pencernaan dan ketersediaan transporter zink yaitu ZnT-8.²⁵ Peran adalah sebagai pengatur homeostatis zink dalam tubuh. MT mempunyai peran penting sebagai pelindung sel (dikarenakan sifat redoksnya) saat terjadi radiasi, toksisitas logam berat, peroksidasi lipid, atau adanya ROS. Pada kondisi dengan produksi ROS yang meningkat, MT akan meningkatkan kadar zink bebas dengan melepas ion zink. Sebaliknya, pada produksi ROS yang menurun, MT akan menangkap zink bebas melalui peningkatan afinitas ikatan. Sedangkan, ZnT-8 merupakan transporter zink yang disintesis oleh sel- β pankreas. Transporter zink (ZnT-8) memfasilitasi proses transport zink ke dalam vesikel sekretotik yang nantinya akan didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh.^{21,25}

Absorpsi zink juga dipengaruhi oleh jenis makanan yang dikonsumsi. Serat dan fitat menghambat ketersediaan biologik zink, sebaliknya protein histidin,

metionin dan sistein dapat meningkatkan penyerapan. Tembaga dalam jumlah melebihi kebutuhan faal juga menghambat penyerapan zink. Sebagian zink menggunakan senyawa transferin sebagai protein transport meski transferin sendiri juga merupakan protein transport untuk senyawa Fe. Hal ini menyebabkan terjadinya mekanisme inhibisi kompetitif antara kedua zat tersebut.⁶⁴

Zink diekskresikan melalui feses, urin, cairan tubuh seperti keringat serta jaringan kulit, cairan haid dan mani. Ekskresi zink paling banyak terjadi di saluran cerna, meskipun sejumlah zink juga mengalami reabsorpsi. Jumlah zink yang diekskresi melalui urin berkisar antara 0.3-0.7 mg sedangkan melalui keringat antara 1 sampai 3 mg.^{17,25}

2.3.3 Fungsi

Secara umum, zink memiliki tiga fungsi biologi utama dalam tubuh yaitu fungsi katalitik, fungsi struktural dan fungsi regulasi. Fungsi katalitik zink adalah sebagai kofaktor lebih dari 300 enzim dan 2000 *transcription factor* di dalam tubuh. Zink juga merupakan senyawa antioksidan. Peranan zink sebagai antioksidan terjadi melalui beberapa mekanisme. Mekanisme pertama, zink dapat menurunkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan cara menghambat (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) NADPH dan *inducible Nitric Oxide Syntase* (iNOS) yang merupakan enzim katalisator proses produksi ROS pada metabolisme aerob dan peroksidasi lipid. Mekanisme kedua, zink yang berperan sebagai kofaktor enzim *Superoxide Dismutase* (SOD), *glutation*, dan katalase yang berfungsi mengubah molekul ROS menjadi H₂O₂. Mekanisme ketiga, zink berperan sebagai inhibitor kompetitif dari senyawa Fe²⁺ dan Cu²⁺

yang dapat berikatan dengan membran sel dan beberapa protein sehingga dengan demikian pembentukan ROS dari H_2O_2 akan terhambat. Selain itu, mekanisme lainnya adalah zink dapat meningkatkan produksi MT yang diketahui juga memiliki kapasitas sebagai senyawa antioksidan.^{18,25,64}

2.3.4 Defisiensi Zink

Keadaan defisiensi zink terjadi karena asupan zink di bawah *Recommended Daily Allowance* (RDA).⁶² Pada kondisi defisiensi zink, penurunan jumlah zink jaringan tidak merata. Penurunan kadar zink paling besar terjadi di jaringan tulang, hepar, testis dan plasma sedangkan kadar zink pada jaringan otot serat lintang, kulit dan jantung relatif konstan. Defisiensi zink juga dapat disebabkan oleh karena eksresi zink yang berlebihan dalam urin. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terdapat gangguan metabolisme zink pada pasien dengan DM tipe 2 sehingga terjadi kondisi hiperzinkuria.²⁵

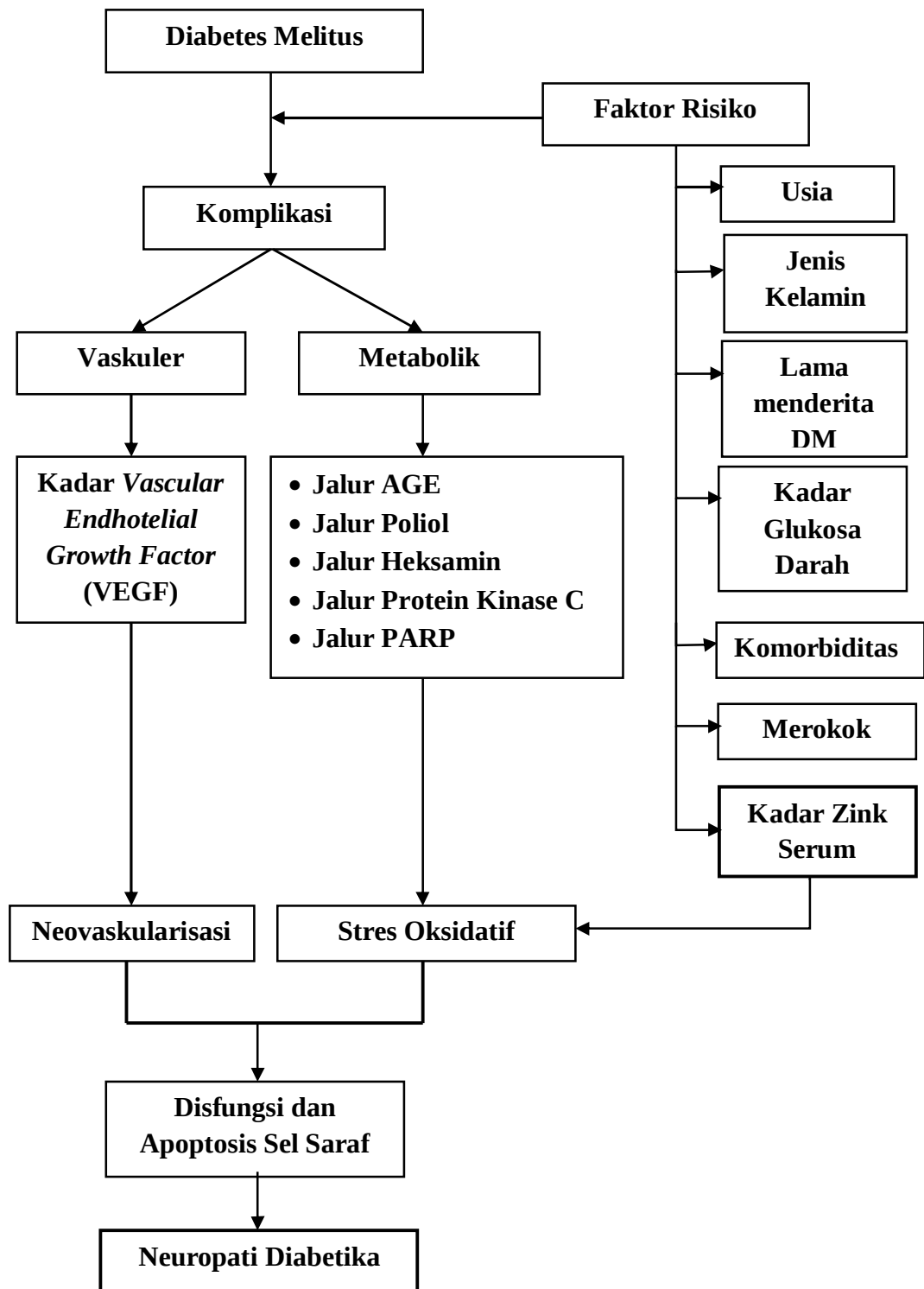
Secara umum gejala defisiensi zink tidak spesifik, namun pada beberapa kasus dapat ditemukan gejala berupa kelainan neurologis, dermatitis, disfungsi sistem imun, retardasi pertumbuhan, diare, alopesia, glositis, penurunan berat badan, distrofi kuku, hipofungsi tetis, dan sebagainya. Keadaan defisiensi zink dapat meningkatkan risiko seseorang menderita kanker, penyakit kardiovaskular, anemia, kelainan fungsi ginjal, hingga osteoporosis, serta dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit.^{62,63}

Keadaan defisiensi zink dapat menyebabkan gangguan pada fungsi katalitik, fungsi struktural dan fungsi regulasi berbagai enzim di dalam tubuh. Hampir semua proses metabolisme hingga proses transkripsi dan ekspresi gen juga akan

terganggu mengingat fungsi zink sebagai salah satu *transcription factor*. Keadaan defisiensi zink juga menyebabkan berkurangnya produksi senyawa antioksidan di dalam tubuh. Tidak hanya zink sendiri yang termasuk senyawa antioksidan, melainkan berkaitan pula dengan penurunan produksi MT. MT juga diketahui memiliki sifat antioksidan. Akibat dari hal tersebut, proses stres oksidatif maupun produksi senyawa radikal bebas terjadi secara terus menerus. Selain itu, saat terjadi proses stres oksidatif dalam sel, maka sel akan mudah mengalami kerusakan hingga kematian secara apoptosis.^{18,25,64}

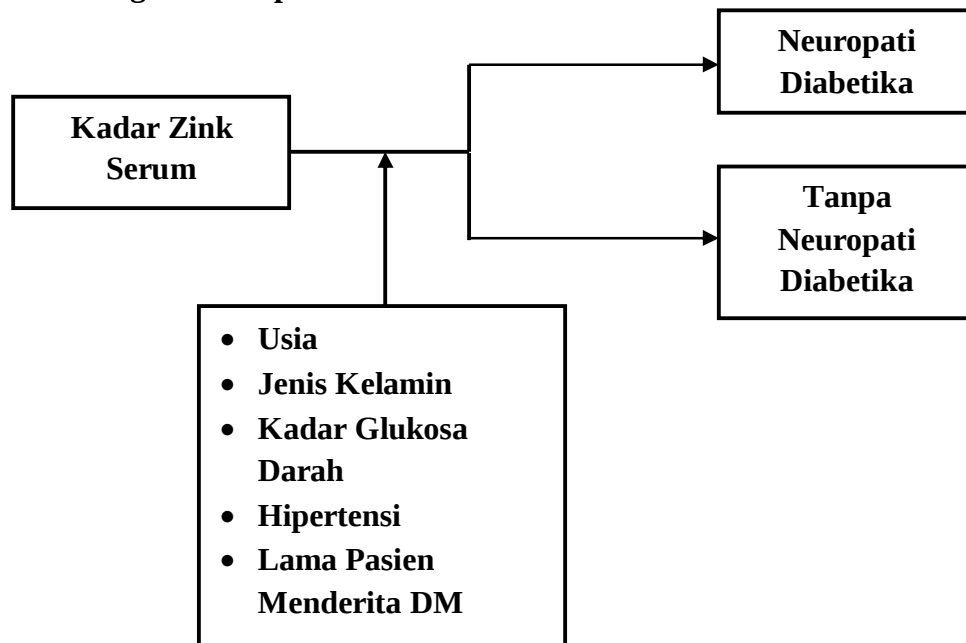
Berdasarkan literatur, insulin dalam bentuk heksamer yang berada dalam tubuh membutuhkan zink untuk dapat menjalankan proses metabolismenya.²⁰⁻²² Oleh sebab itu, keadaan defisiensi zink dalam tubuh juga dapat menyebabkan timbulnya gangguan pada proses produksi, penyimpanan, maupun sekresi dari insulin yang dapat memperberat suatu kasus DM.²² Hal-hal tersebut meningkatkan risiko timbulnya berbagai komplikasi DM, diantaranya neuropati diabetika.¹⁶

2.4 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat perbedaan kadar zink serum antara pasien DM dengan neuropati dan tanpa neuropati.

2.6.2 Hipotesis Minor

- Pasien DM memiliki kadar zink serum yang rendah.
- Kadar zink serum pada pasien DM dengan neuropati lebih rendah dibandingkan pada pasien DM tanpa neuropati.
- Faktor-faktor perancu yang dapat mempengaruhi kejadian neuropati diabetika yaitu usia, jenis kelamin, kadar glukosa darah, riwayat hipertensi, lama menderita DM, dan riwayat merokok.