

TESIS

**HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHIDE DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN *DIABETIC SYMMETRICAL
POLYNEUROPATHY* PADA PENDERITA DIABETES
MELITUS TIPE 2**

***CORRELATION BETWEEN MALONDIALDHEHYDHE
LEVELS WITH THE SEVERITY OF DIABETIC
SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY (DSPN) AMONG TYPE
2 DIABETES MELITUS PATIENTS***



CANDRA ARISANDI

C155172007

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHIDE DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN *DIABETIC SYMMETRICAL
POLYNEUROPATHY* PADA PENDERITA DIABETES
MELITUS TIPE 2**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

CANDRA ARISANDI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHIDE DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
DIABETIC SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY PADA PENDERITA DIABETES
MELITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh:

**CANDRA ARISANDI
C155172007**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **4 AGUSTUS 2022**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S (K)
NIP. 19640826 1990112001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Candra Arisandi

No. Mahasiswa : C155172007

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Malondialdehyde Dengan Derajat Keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy* Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 4 Agustus 2022

Yang menyatakan



Candra Arisandi

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bimbingan dan kerja sama dari berbagai pihak yang telah memberikan semangat, bimbingan, ide, serta bantuan moril dan materil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebar-besarnya kepada segenap pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta, bapak H. Zalzuli dan Ibu almarhumah Hj. Maryati, kedua mertua saya bapak Herianto, SE., M.Si dan ibu Putisari yang tanpa henti memberikan dukungan serta doa restunya selama ini. Tak lupa kepada istri tercinta Hermayani Purwati S.Tr.Keb yang senantiasa memberikan support, kesabaran, kasih sayang dan doanya tanpa henti kepada penulis, serta seluruh keluarga besar yang juga selalu mendoakan penulis selama masa pendidikan. Semoga penulis dapat menjadi kebanggaan keluarga, dan senantiasa melakukan yang terbaik dalam hal apapun.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K), sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Gita Vita Soraya Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, serta Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K), sebagai Anggota Tim Penilai yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga selesainya tesis ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); dr. Cahyono

Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM; dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S(K) dan dr. Nurussyariah Hammado, Sp.N(K) yang telah dengan tulus ikhlas senantiasa memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan dan tesis ini. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, kak Syukur, kak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman seperjuangan saudara Ubur-ubur sejak awal masuk hingga selesai pendidikan periode 2018 (dr. Ade Sofiyana, dr. Willy Candra, dr. Wa Ode Syakinah, dr. Mustikayani Asrum, dr. Edo Febrian, dr. Denise Dewanto Setiawan, dr. Andi Israyanti Mawardi, dr. Rudi Hermawan, dr. Ahmad Zaki) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan. Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi FK-UNHAS atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan.

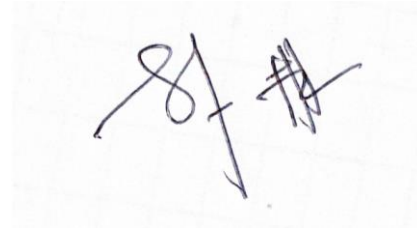
Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD

Labuang Baji, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi Alor; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri; serta kepada semua partisipan yang telah memberikan persetujuannya dalam penelitian ini. Terima kasih kepada teknisi laboratorium RSUH atas bantuannya.

Akhir kata kepada segala pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, penulis mengucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Makassar, 4 Agustus 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to read 'Candra Arisandi'.

Candra Arisandi

ABSTRAK

CANDRA ARISANDI. **Hubungan Kadar Malondialdehide dengan Derajat Keparahan Diabetic Symmetrical Polyneuropathy pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2** (dibimbing oleh Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar, Yudy Goysal, Gita Vita Soraya, David Gunawan Umbas, dan Nadra Maricar).

Polineuropat distal atau DPN merupakan jenis neuropati diabetik yang paling umum ditemukan. Polineuropati distal berdampak pada sensitivitas kaki, tungkai, tangan, dan lengan. Derajat keparahan penderita DPN ditentukan oleh beberapa faktor di antaranya durasi menderita DM, penyakit penyerta seperti dislipidemia dan hipertensi. *Nerve conduction study* (NCS) merupakan standar baku emas untuk pengukuran DSPN. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar malondialdehide dan derajat *keparahan diabetic symmetrical polyneuropathy* pada pasien DM tipe 2. Metode yang diterapkan adalah rancangan potong-lintang yang dilakukan di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada bulan Juli 2022. Pengukuran NCS dilakukan pada subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Data dianalisis secara statistik menggunakan program Graphpad Prism versi 8.0. Protokol studi disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kami menemukan, sebanyak 33 subjek memenuhi kriteria inklusi. Ditemukan perbedaan nilai rata-rata yang signifikan pada penderita DM lebih dari 5 tahun dan kurang dari 5 tahun, penderita dislipidemia dan tidak menderita, dan penderita hipertensi dan tidak menderita ($p < 0,05$). Ditemukan korelasi positif kuat antara kadar MDA dengan HbA1c $r (0,6849)$ dan antara kadar MDA dengan BDC $r (0,7426)$. Dengan demikian, semakin tinggi kadar MDA pasien penderita DM tipe 2, semakin tinggi kadar HbA1c dan derajat keparahan DPN. Faktor lamanya durasi menderita DM dan penyakit penyerta dislipidemia dan hipertensi akan memperparah risiko terhadap derajat keparahan. Pada penderita DM tipe 2 dengan kadar malondialdehide yang tinggi ditemukan derajat keparahan DSPN yang lebih berat.

Kata kunci: diabetes, *diabetic symmetrical polyneuropathy*, *malondialdehide*, derajat keparahan DPN



ABSTRACT

CANDRA ARISANDI. **Correlation Between Malondialdehyde Levels and the Severity of Diabetic Symmetrical Polyneuropathy (DSPN) Among the Type 2 Diabetes Mellitus Patients** (supervised by Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar, Yudy Goysal, Gita Vita Soraya, David Gunawan Umbas, and Nadra Maricar)

Distal polyneuropathy or DPN is the most common type of diabetic neuropathy. Distal polyneuropathy affects the sensitivity of feet, legs, hands, and arms. The severity of DPN patients is determined by several factors including the duration of suffering DM, comorbidities such as dyslipidemia and hypertension. Nerve conduction study (NCS) is the gold standard for measuring DSPN. This research aims to determine the relationship between malondialdehyde level and the severity of Diabetic Symmetrical Polyneuropathy in type 2 DM patients. This study applied a cross-sectional design conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar in July 2022. NCS measurements were carried out on subjects who met the inclusion criteria. Statistical data analysis was performed using the Graphpad Prism program version 8.0. Protocol was approved by the Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Hasanuddin University. The results indicate that 33 subjects are eligible. Significant differences are found in patients with DM over five years and under five years, patients with dyslipidemia and not experiencing it, and patients with hypertension and not experiencing it ($p < 0.05$). Strong positive correlation is found between MDA level and HbA1c $r(0.6849)$ between MDA level and BDC $r(0.7426)$. The higher the MDA level of type 2 DM patients, the higher the HbA1c level and the severity of DPN. The factor of the duration of suffering from DM and comorbidities of dyslipidemia and hypertension will exacerbate the risk of the severity of DPN. In conclusion, the type 2 DM 2 patients with high level of malondialdehyde are found to have a more severe degree of severity of DSPN.

Keywords: diabetes, distal symmetric polyneuropathy, malondialdehyde, severity of Diabetic Symmetrical Polyneuropathy (DSPN)



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 TUJUAN UMUM.....	4
1.3.2 TUJUAN KHUSUS.....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.4.1 MANFAAT TEORITIS	5
1.4.2 MANFAAT PRAKTIS.....	5
1.4.3 MANFAAT METODOLOGI.....	5
1.5 HIPOTESIS PENELITIAN	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 NEUROPATI DIABETIKA.....	6
2.1.1 PATOGENESIS NEUROPATI DIABETIK.....	7
2.1.2 FAKTOR RISIKO NEUROPATI DIABETIKA.....	10
2.1.3 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIKA.....	12
2.1.4 MANIFESTASI KLINIS NEUROPATI DIABETIKA	14

2.1.5	GRADING NEUROPATI DIABETIKA.....	15
2.2	MALONDIALDEHIDE	16
2.3	HUBUNGAN ANTARA KADAR MALONDIALDEHIDE DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DIABETIC SYMMETRICAL POLYNEUROPHATY (DSPN)	18
2.4	HUBUNGAN ANTARA sNERVE CONDUCTION STUDY DENGAN DIABETIC SYMMETRICAL POLYNEUROPHATY (DSPN)	21
2.5	KERANGKA TEORI	24
2.6	KERANGKA KONSEP	25
BAB III.....		26
METODE PENELITIAN.....		26
3.1	DESAIN PENELITIAN	26
3.2	WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	26
3.3	SUBJEK PENELITIAN.....	26
3.3.1	POPULASI PENELITIAN	26
3.3.2	SAMPEL PENELITIAN.....	26
3.3.3	KRITERIA INKLUSI.....	27
3.3.4	KRITERIA EKSKLUSI	27
3.3.5	KRITERIA <i>DROP-OUT</i>	27
3.3.6	PERKIRAAN BESAR SAMPEL.....	28
3.4	CARA PENGUMPULAN DATA	28
3.4.1	ALAT DAN BAHAN	28
3.4.2	CARA KERJA	29
Cara kerja dalam penelitian ini dijelaskan sebagai berikut:.....		29
3.5	IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARIABEL	31
3.6	DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	31
3.7	ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK	35
3.8	IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	36
3.9	ALUR PENELITIAN.....	37
BAB IV		38
HASIL PENELITIAN.....		38

4.1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	38
4.2 NILAI RATA-RATA KADAR MDA BERDASARKAN DURASI DIABETES MELITUS, DISLIPIDEMIA, DAN HIPERTENSI	40
4.3 ANALISIS ANTARA MDA DENGAN IMT.....	42
4.4 KORELASI ANTARA HbA1c DENGAN MDA	43
4.5 KORELASI ANTARA BDC DENGAN MDA	44
PEMBAHASAN	46
BAB VI	51
KESIMPULAN DAN SARAN	51
6.1. KESIMPULAN.....	51
6.2. SARAN.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN	57

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetika (Pop-Busui et al., 2017).....	13
Tabel 2. Stadium Neuropati Diabetika.....	16
Tabel 3. Struktur Malondialdehide	17
Tabel 4. Nilai Normal NCS Motorik Ekstremitas Bawah	22
Tabel 5. Nilai Normal NCS Sensorik Ekstremitas Bawah	23
Tabel 6. Karakteristik Subjek Penelitian.....	39
Tabel 7. Hasil Analisis Kadar MDA Berdasarkan Durasi DM.....	41
Tabel 8. Analisis Beda Nilai rata-rata kadar MDA pada Kategori IMT	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Ringkasan skema mekanisme yang terlibat dalam patogenesis neuropati diabetik. PKC = protein kinase K; AGE = advanced glycation end-products; RAGE = receptor for AGE; ROS = reactive oxygen species ER = endoplasmic reticulum (Cernea and Raz, 2021)	9
Gambar 2. Fenomena glove and stocking	14
Gambar 3. Algoritme Baba's Diabetic Neuropathy Classification (Baba et al., 2018).	15
Gambar 4. Kerangka Teori	24
Gambar 5. Kerangka Konsep	25
Gambar 6. Skema Alur penelitian	37
Gambar 7. Analisis Perbedaan Kadar MDA Berdasarkan (A) Durasi DM, (B) Dislipidemia, dan (C) Hipertensi. Nilai p diperoleh menggunakan uji Mann-Whitney	42
Gambar 8. Analisis korelasi antara HbA1C dengan MDA. MDA= Malondialdehyde, IMT= Indeks Massa Tubuh. Nilai r diperoleh dengan uji Spearman.....	43
Gambar 9. Analisis korelasi antara HbA1C dengan MDA. HbA1c= Hemoglobin A1c, MDA= Malondialdehyde. Nilai r diperoleh dengan uji Spearman.....	44
Gambar 10. Analisis korelasi antara BDC dengan kadar MDA. BDC = Baba's Diabetic Classification, MDA = Malondialdehyde. Nilai r diperoleh dengan uji Spearman.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan	57
Lampiran 2. Formulir Subjek Penelitian	59
Lampiran 3. Formulir Elektromioneurografi (EMNG)	61
Lampiran 4. Persetujuan Etik Penelitian	62
Lampiran 5. Izin Penelitian Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo	63
Lampiran 6. Raw Data Penelitian.....	64
Lampiran 7. Analisis data.....	66

DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	: Angiotensi-converting enzyme inhibitor
ADL	: <i>Activity of Daily Living</i>
AE	: <i>Adverser Event</i>
AGE	: <i>Advanced Glycation End-product</i>
AHB	: <i>Abduktor Halluci Brevis</i>
AS	: <i>Amerika Serikat</i>
BDC	: <i>Baba's Diabetic Neuropathy Classification</i>
CCM	: <i>Corneal Confocal Microscopy</i>
CMAP	: <i>Compound Muscle Action Potential</i>
DAG	: <i>Diasilgliserol</i>
DAN	: <i>Diabetic Autonomic Neuropathy</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNSS	: <i>Diabetic Neuropathy Symptom Score</i>
DPN	: <i>Diabetic Polyneuropathy</i>
DSP	: <i>Diabetic Neuropathy Pain</i>
DSPN	: <i>Distal Symmetrical Sensorimotor polyneuropathy</i>
EDB	: <i>Esktensor Digitorum Brevis</i>
EMG	: <i>Elektromiografi</i>
ER	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
GDPT	: <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>

GLA	: <i>Gamma Linoleic Acid</i>
HDL-C	: <i>High Density Lipoprotein Cholestrol</i>
IFE	: <i>Immunofixation Electrophoresis</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
KHS	: <i>Kecepatan Hantaran Saraf</i>
KORA	: <i>Cooperative Research in the Region of Augsburg</i>
KTP	: <i>Kartu Tanda Penduduk</i>
LDL-C	: <i>Low Density Lipoprotein Cholestrol</i>
LDL-r	: <i>LDL reseptor</i>
LPO	: <i>Lipid peroxidase</i>
MCV	: <i>Motor Nerve Conduction Velocity</i>
MDA	: <i>Malondialdhehydhe</i>
NCS	: <i>Nerve Conduction Study</i>
ND	: <i>Neuropati Diabetik</i>
NDS	: <i>Neuropathy Disability Score</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-Aspartat</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSAID	: <i>Non Steroid Anti Inflamaton Drugs</i>
NSS	: <i>Neuropathy Symptom Score</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
QST	: <i>Quantitative Sensory Testing</i>
RAGE	: <i>Reseptor spesifk AGE</i>

RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCV	: <i>Sensory Nerve Conduction Velocity</i>
SNAP	: <i>Sensory Nerve Action Potential</i>
T1D	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 1</i>
T2D	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>
TGT	: <i>Toleransi Glukosa Terganggu</i>
TNF	: <i>Tumor Nekrosis Faktor</i>
UKPDS	: <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang dari waktu ke waktu menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (American Diabetes Association, 2021). Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, penderita DM usia 20-79 tahun di Asia Tenggara mencapai 11.3% dan di Indonesia sebanyak 10,7 juta (6.1%). Di Indonesia Pada 2030 diperkirakan meningkat menjadi 13,7 juta penderita dari populasi dewasa ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 1-2 kali lipat (International Diabetes Federation, 2019). Distal symmetric polyneuropathy merupakan jenis neuropati diabetika yang paling sering ditemukan (Juster-Switlyk and Smith, 2016, Pop-Busui *et al.*, 2017).

Neuropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai tanda dan gejala disfungsi saraf perifer pada pasien dengan diabetes mellitus (DM) di mana penyebab lain disfungsi saraf perifer telah disingkirkan (Pop-Busui *et al.*, 2017). Sebuah *systematic review* yang ditulis oleh Khan *et al.* melaporkan bahwa neuropati diabetik memiliki dampak negatif pada *activity of daily living* (ADL) khususnya pada keseimbangan postural, gaya berjalan dan peningkatan risiko jatuh serta perasaan nyeri yang tidak menyenangkan.

Hal ini disebabkan akibat kerusakan saraf-saraf perifer dalam jangka waktu yang lama (Khan and Andersen, 2021).

Jenis neuropati diabetik yang paling umum adalah Jenis polineuropati distal atau DPN yang mana mempengaruhi sensitivitas kaki, tungkai, tangan, dan lengan Anda. Ini juga dapat mempengaruhi pergerakan anggota tubuh Anda (Silvio, *et al.*, 2012). Prevalensi mencapai 50% dari seluruh neuropati diabetik (farheen A, 2015). Polineuropati diabetik merupakan penyebab utama penurunan kualitas hidup karena nyeri neuropatik yang melumpuhkan, kehilangan sensorik, ketidakstabilan gaya berjalan, cedera terkait jatuh, dan ulserasi kaki dan amputasi (sadosky et al, 2012, callaghan et al, 2012).

Polineuropati diabetik (DPN) didefinisikan sebagai disfungsi saraf perifer. Ada tiga perubahan utama yang terlibat dalam perubahan patologis DPN: peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria. Peradangan menginduksi aktivasi faktor inti kappa B, protein aktivator, dan protein kinase yang diaktifkan mitogen (Román *et al.*, 2016). Polineuropati diabetik (DPN) juga didefinisikan sebagai bentuk komplikasi diabetes mellitus yang ditandai dengan kematian progresif serabut saraf, yang menyebabkan hilangnya saraf, peningkatan sensitivitas, dan perkembangan ulkus kaki. Insiden DPN dikaitkan dengan faktor risiko kardiovaskular yang berpotensi dapat dimodifikasi, peningkatan kadar trigliserida, indeks massa tubuh, merokok, dan hipertensi (Tesfaye *et al.*, 2020).

Hiperglikemia kronis dikaitkan dengan stres oksidatif, kerusakan endotel, dan menyebabkan gangguan mikrovaskular dan hemorheologi. Keadaan stress oksidatif biasanya terjadi bila jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan jumlah antioksidan dalam tubuh. Stres oksidatif dapat ditentukan dengan beberapa cara, seperti MDA. MDA merupakan salah satu penanda yang direkomendasikan untuk stres oksidatif. MDA merupakan produk dari peroksidasi lipid yaitu sebagai salah satu penanda biologis yang dapat diandalkan untuk stres oksidatif, berdasarkan Studi BOS (Biomarker Oxidative Stress) (Zheng *at al.*, 2018, Decroli *at al.*, 2019). Hal ini senada dengan temuan Partiban (1995) bahwa Malondialdehid (MDA) merupakan indikator untuk mengevaluasi stres oksidatif pada penderita neuropati diabetik, studi menunjukkan bahwa Malondialdehid (MDA) meningkat secara signifikan dalam plasma. Semakin tinggi kadar MDA plasma maka semakin tinggi stress oksidatif yang terjadi dalam sel-sel tubuh (Valko 2006). Stress oksidatif dapat disebabkan oleh paparan yang berasal dari radiasi, rokok, polusi udara, logam berat, pestisida dan food additive (Miharja 2005).

Nerve conduction study (NCS) merupakan standar baku emas untuk pengukuran DSPN karena sifatnya yang non invasif serta lebih objektif (Farheen A., 2015). Berdasarkan berbagai studi hantaran saraf terhadap pasien dengan DPN menunjukkan bahwa terdapat kerusakan saraf terutama sensorik berupa penurunan kecepatan hantar saraf (KHS) sensorik, penurunan amplitudo dan pemanjangan latensi diikuti dengan degenerasi

aksonal dan penurunan KHS motorik dan amplitudo terutama pada bagian distal saraf perifer. Kelainan ini dapat diketahui dengan pemeriksaan NCS sehingga dapat dibedakan apakah kelainan yang terjadi merupakan proses aksonal, demielinisasi atau campuran aksonal dengan demielinisasi dengan mengukur CMAP dan SNAP serta kecepatan hantar saraf (Suri et al, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti ingin melakukan penelitian mengenai Kadar Malondialdehyde Dengan Derajat Keparahan Diabetic Symmetrical Polyneuropathy (DSPN) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 untuk melihat hubungan kedua variabel tersebut.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah ada hubungan antara kadar Malondialdehyde dengan derajat keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy* pada pasien DM tipe 2.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui hubungan antara kadar malondialdehyde dengan derajat keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy* pada pasien DM tipe 2.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Menghitung kadar Malondialdehyde pada pasien DM tipe 2.
2. Mengukur derajat keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy* melalui NCV.

3. Menilai korelasi hubungan antara kadar Malondialdehyde dengan derajat keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy*.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT TEORITIS

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap bidang ilmu pengetahuan neurologi pada pasien DSPN.

1.4.2 MANFAAT PRAKTIS

Hasil penelitian ini akan memberikan *evidence based* gambaran Malondialdehyde dengan *diabetic symmetrical polyneuropathy* (DSPN).

1.4.3 MANFAAT METODOLOGI

Penelitian ini akan menjadi bahan untuk studi lebih lanjut baik dalam bentuk penelitian primer ataupun penelitian sekunder/*systematic review-meta analysis*.

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

Ada hubungan kadar Malondialdehyde dengan derajat keparahan *diabetic symmetrical polyneuropathy* pada pasien DM tipe 2, semakin tinggi kadar Malondialdehyde semakin berat derajat keparahan *diabetic symmetrical polyneuropathy* pada pasien DM tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 NEUROPATI DIABETIKA

Neuropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai tanda dan gejala disfungsi saraf perifer pada pasien dengan diabetes mellitus (DM) di mana penyebab lain disfungsi saraf perifer telah disingkirkan (Pop-Busui *et al.*, 2017). Diabetes Neuropati mengacu pada berbagai gangguan klinis yang mempengaruhi sistem saraf dengan tampilan perubahan anatomi dan terjadinya perjalanan klinis. Patofisiologi yang mendasari terjadinya neuropati diabetik tidak jauh dari konsekuensi hiperglikemia dan mikroangiopati. Bentuk neuropati yang paling sering yaitu *distal symmetric sensorimotor polyneuropathy*. Namun, sebagian besar sistem tubuh dapat dipengaruhi melalui keterlibatan sistem saraf otonom.

Studi epidemiologi mengenai neuropati diabetik memberikan hasil yang heterogen, dikarenakan perbedaan populasi, perbedaan definisi yang diterapkan dan juga metode penelitian yang digunakan. Neuropati diabetes umumnya lebih banyak terjadi pada orang dewasa yang lebih tua (>50 tahun), karena waktu yang dibutuhkan untuk kerusakan saraf terjadi dan timbulnya rasa sakit. Menurut *SEARCH for diabetes in young study*, prevalensi neuropati diabetik pada anak di bawah 20 tahun berkisar sekitar 7% pada diabetes tipe I, dan 22% pada diabetes tipe II (Zakin, Abrams and Simpson, 2019). Seiring waktu, setidaknya 50% individu dengan diabetes akan berkembang menjadi neuropati diabetik. Kontrol glukosa secara

efektif menghentikan perkembangan neuropati diabetes pada pasien dengan diabetes mellitus (Feldman *et al.*, 2019).

Pada tahap awal penyakit, neuropati diabetika menyerang saraf yang memiliki diameter kecil (*small-fiber*). Seiring paparan hiperglikemia yang berkelanjutan, saraf dengan diameter lebih besar (*large-fiber*) akan terkena dampaknya. Neuropati diabetika melibatkan sistem saraf sensorik, motorik, dan autonom. Morbiditas dan komplikasi terkait neuropati lebih tinggi pada pasien DM yang tidak terkontrol. Trauma berulang pada area tertentu menyebabkan abrasi kulit, ulserasi progresif, infeksi, amputasi, dan kematian. Ulserasi kaki dan amputasi ekstremitas bawah merupakan penyebab rawat inap paling sering pada pasien DM di negara Barat. Prognosis pasien neuropati diabetika umumnya baik, namun kualitas hidup pasien menurun (Diabetic Neuropathy: Practice Essentials, Background, Anatomy, 2021).

2.1.1 PATOGENESIS NEUROPATI DIABETIK

Mekanisme kerusakan saraf perifer pada diabetes mellitus merupakan suatu hal yang kompleks dan tidak sepenuhnya dapat dijelaskan. Faktor metabolik (hiperglikemia dan hiperlipidemia) memiliki peran utama. Keadaan hiperglikemik kronis akan menstimulasi glikolisis dan menyebabkan aktivasi poliol, heksosamin dan jalur protein kinase C (PKC), menghasilkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), akumulasi diasilgliserol (DAG), yang selanjutnya akan mengakibatkan kerusakan pada mitokondria, stres oksidatif, peradangan,

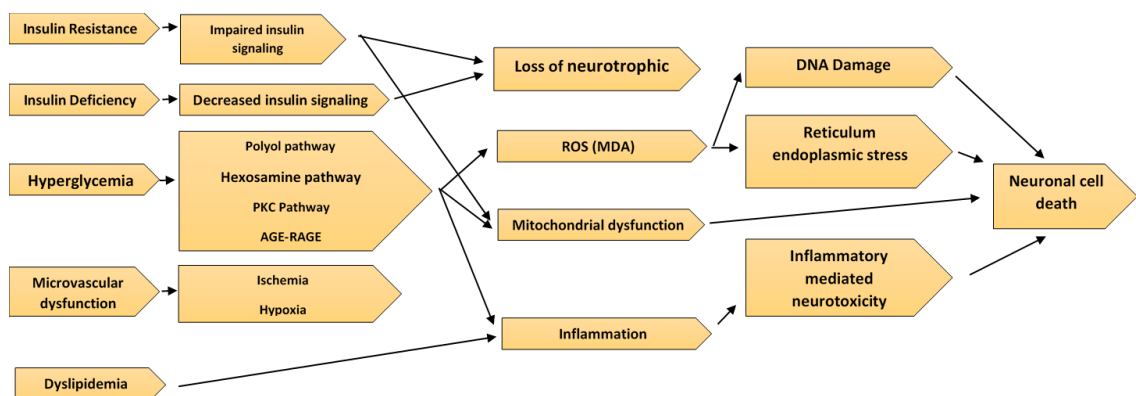
perubahan ekspresi gen, dll. Berbagai gangguan metabolisme dan inflamasi pada akhirnya menyebabkan kerusakan intraseluler, disfungsi saraf dan kematian. Sejumlah molekul yang menyebabkan keadaan proinflamasi kronis pada DM telah diidentifikasi berperan pada *distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy* (DSPN) yaitu, faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin (IL) 1 β , 2, 6, 8, dll.). Selain itu, terjadi peningkatan produksi *advanced glycation end-products* (AGEs) yang menjadi jembatan penghubung terjadinya modifikasi fungsi protein. Melalui interaksi dengan reseptor spesifik AGE (RAGE) akan menginduksi kerusakan struktur dan fungsi, melalui stres oksidatif, peradangan dan kerusakan DNA. Interaksi AGE-RAGE dalam sel-sel endotel di pembuluh darah mikro saraf perifer mengaktifkan faktor transkripsi yang selanjutnya berkontribusi untuk neuropati melalui disfungsi endoneural vaskular endoneural (Cernea and Raz, 2021).

Resistensi insulin/penurunan sinyal insulin juga dapat menyebabkan stres dan kerusakan saraf. Dislipidemia juga berkontribusi pada patogenesis neuropati diabetik, pada bagian akumulasi senyawa beracun, seperti asilkarnitin, zat antara asam lemak B-oksidasi, yang dapat menginduksi degenerasi aksonal, dengan cara oksidasi kolesterol dan lipoprotein (Cernea and Raz, 2021).

Perubahan struktural dan fungsional/hemodinamik mikrovaskuler juga dapat dikaitkan dengan berbagai gangguan metabolisme, inflamasi dan bioenergi, yang berkontribusi terhadap disfungsi saraf dengan

perubahan sawar darah-saraf, hipoksia dan peradangan berikutnya, oleh iskemia yang diinduksi diabetes, dan gangguan vasodilatasi. Rupanya, neuron sensorik di *dorsal root ganglia* sangat rentan terhadap perubahan mikrovaskular karena berkurangnya sawar pelindung neurovaskular (Cernea and Raz, 2021).

DSPN dapat mempengaruhi serat kecil dan besar. Kerusakan serat besar bermielin berhubungan dengan mati rasa dan keseimbangan yang buruk, sementara perubahan tipis dari serat kecil berhubungan dengan rasa sakit (rasa terbakar, menusuk, sengatan listrik) dan. Nyeri neuropatik mungkin disertai dengan alodinia atau hiperalgesia. Namun, diperkirakan sekitar 50% pasien dengan DSPN tidak menunjukkan gejala (Cernea and Raz, 2021).



Gambar 1 Ringkasan skema mekanisme yang terlibat dalam patogenesis neuropati diabetik. PKC = protein kinase K; AGE = advanced glycation end-products; RAGE = receptor for AGE; ROS = reactive oxygen species ER = endoplasmic reticulum (Cernea and Raz, 2021)

2.1.2 FAKTOR RISIKO NEUROPATI DIABETIKA

1.) Durasi Diabetes

Durasi diabetes adalah faktor risiko neuropati diabetikum (ND) yang utama dan diketahui dengan baik. Kontrol metabolik ketat jangka panjang dapat mengurangi prevalensi ND. Sebuah studi melaporkan bahwa lama menderita DM lebih dari 5 tahun akan meningkatkan risiko terjadinya diabetik neuropati pada penderita DM tipe 2 sebesar 5-6 kali dibandingkan dengan lama menderita DM kurang dari 5 tahun (Papanas and Ziegler, 2015). Durasi penyakit mempunyai efek yang signifikan secara statistik pada komplikasi neuropati perifer yaitu pada penderita diabetes dengan durasi 5 – 12 tahun (Liu *et al.*, 2019). Durasi penyakit diabetes menandakan lama pasien mengidap diabetes melitus sejak ditentukan diagnosis. Durasi diabetes melitus terkait dengan risiko terhadap komplikasi. Selain durasi, komplikasi pada penderita diabetes melitus dapat terjadi karena tingkat keparahan diabetes (Zimmet, 2009).

2.) Indeks Glikemik

Hiperglikemia adalah faktor risiko utama lainnya dari neuropati diabetikum. Telah diteliti bahwa setiap 1% kenaikan HbA1c berhubungan dengan 10-15% frekuensi ND yang lebih tinggi. Oleh karena itu, efektivitas kontrol glikemik yang ketat dalam mengurangi

kejadian dan perkembangan ND (Papanas and Ziegler, 2015). Pasien dengan DM tipe 2 dan HbA1c $\geq 7.0\%$ menunjukkan peningkatan risiko neuropati diabetik perifer. Gula darah tinggi yang tidak terkontrol merusak saraf dan mengganggu kemampuan untuk mengirim sinyal yang menyebabkan neuropati diabetik. Gula darah tinggi juga melemahkan dinding pembuluh darah kecil (kapiler) yang memasok saraf dengan oksigen dan nutrisi (Liu *et al.*, 2019).

3.) Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko tambahan, menurut beberapa penelitian. Setelah penyesuaian untuk kontrol metabolik, usia, dan kovariat lainnya, neuropati diabetik telah terbukti berkorelasi dengan kolesterol dan trigliserida yang tinggi. Pada T1D, peningkatan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDLc) dan trigliserida telah diidentifikasi sebagai prediktor neuropati diabetik. Dalam T2D, penggunaan fibrat dan penggunaan statin secara signifikan mengurangi kejadian neuropati diabetik selama 5 tahun. Baru-baru ini, studi tindak lanjut selama 6 tahun terhadap 48 pasien Korea mengungkapkan bahwa penurunan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDLc) dan trigliserida secara signifikan meningkatkan risiko neuropati diabetik (Papanas and Ziegler, 2015).

4.) Obesitas

Pada populasi umum AS 40 tahun, obesitas dan adanya setidaknya 2 faktor risiko kardiovaskular (trigliserida atau glukosa plasma,

penurunan HDLc, peningkatan lingkaran pinggang, hipertensi) meningkatkan kemungkinan neuropati perifer. Subyek dengan obesitas telah ditemukan menunjukkan gambaran disfungsi serabut saraf kecil (gangguan persepsi nyeri dan berkurangnya refleksi vasodilatasi) (Papanas and Ziegler, 2015).

5.) Hipertensi

Sebuah penelitian telah mengidentifikasi hipertensi sebagai prediktor terkuat neuropati diabetikum, karena meningkatkan risiko relatif sekitar empat kali lipat dalam periode 6 tahun. Hipertensi dapat menyebabkan penebalan pembuluh darah arteri menyebabkan diameter pembuluh darah menyempit. Penyempitan pembuluh darah akan mempengaruhi pengangkutan metabolisme dalam darah, sehingga kadar glukosa darah akan terganggu (Ponirakis, 2019). Menurut Huang, et al. (2020) melaporkan bahwa DPN pada pasien DM tipe 2 berasosiasi dengan peningkatan darah sistolik.

2.1.3 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIKA

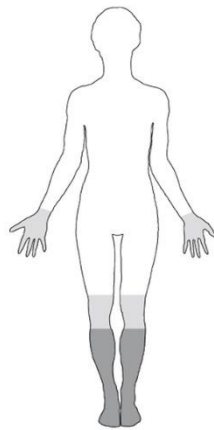
Tabel 1 menunjukkan klasifikasi neuropati diabetika menurut *American Diabetes Association*. DSPN dan neuropati otonom adalah bentuk yang paling umum ditemui dalam praktek sehari-hari (Pop-Busui et al., 2017)

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetika (Pop-Busui et al., 2017)

Neuropati Diabetika
<p>A. Neuropati difus</p> <p>DSPN (<i>Distal Symmetric Polyneuropathy</i>)</p> <p>Neuropati <i>small-fiber</i> primer</p> <p>Neuropati <i>large-fiber</i> primer</p> <p>Neuropati campuran <i>small-fiber</i> dan <i>large-fiber</i> (paling sering)</p> <p>Autonom</p> <p>Kardiovaskular</p> <p>Penurunan variabilitas denyut jantung</p> <p>Takikardia saat istirahat</p> <p>Hipotensi ortostatik</p> <p>Kematian mendadak (aritmia maligna)</p> <p>Gastrointestinal</p> <p>Gastroparesis (gastropati) diabetika</p> <p>Enteropati (diare) diabetika</p> <p>Hipomotilitas kolon (konstipasi)</p> <p>Urogenital</p> <p>Sistopati diabetika (<i>neurogenic bladder</i>)</p> <p>Disfungsi ereksi</p> <p>Disfungsi seksual pada perempuan</p> <p>Disfungsi sudomotor</p> <p>Hipohidrosis/anhidrosis distal</p> <p><i>Gustatory sweating</i></p> <p><i>Hypoglycemia unawareness</i></p> <p>Abnormalitas pupil</p>
<p>B. Mononeuropati (mononeuritis multipleks) (atipikal)</p> <p>Nervus kranialis atau perifer terisolasi (okulomotorius, ulnaris, medianus, femoralis, peroneus)</p> <p>Mononeuritis multipleks (jika konfluens dapat menyerupai polineuropati)</p>
<p>C. Radikulopati atau poliradikulopati (atipikal)</p> <p>Neuropati radikulopleksus (poliradikulopati lumbosakral, amiotropi motor proksimal)</p> <p>Radikulopati torasik</p>

2.1.4 MANIFESTASI KLINIS NEUROPATI DIABETIKA

Pasien dengan neuropati diabetik biasanya mengalami mati rasa, kesemutan, nyeri, dan/atau kelemahan yang dimulai pada kaki dan menyebar ke proksimal dengan cara yang bergantung pada panjangnya. Gejalanya simetris dengan gejala sensorik lebih menonjol daripada keterlibatan motorik. Neuropati perifer sensorik terdapat pada sekitar 80% pasien DM dan sering digambarkan sebagai "fenomena *glove and stocking*", sensasi kaus kaki mereka diikat atau sepatu mereka tidak pas. Pasien bahkan bisa memiliki paradoks mati rasa dan kepekaan yang luar biasa pada saat yang bersamaan.



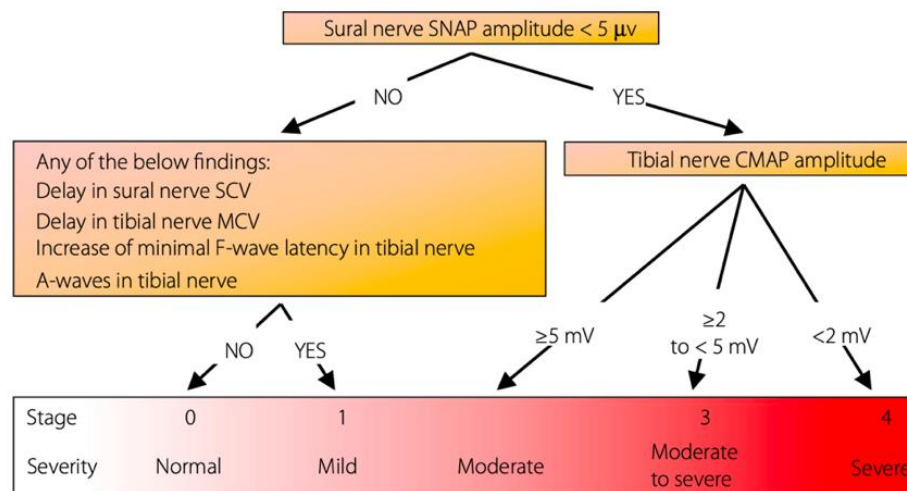
Gambar 2. Fenomena *glove and stocking*

Gejala dapat bervariasi menurut jenis serabut mana yang terkena. Secara klinis, Nampak suatu perbedaan gejala dari *large fiber neuropathy (A Beta Fiber)* dengan *small fiber neuropathy (A Delta dan C fiber)*. (Callaghan et al., 2012; Charnogursky et al., 2014). Bila neuropati melibatkan saraf sensorik berdiameter besar maka gejala yang timbul

berupa gangguan rasa getar dan kedudukan sendi serta reflex tendinei negatif sedangkan bila melibatkan saraf sensorik berdiameter kecil timbul gejala berupa parastesi/hipestesi kemudian timbul rasa tebal. Keluhan sensorik lainnya berupa rasa nyeri yang muncul pada bagian paling distal tungkai bawah yaitu jari-jari kaki kemudian perlahan merambat keatas (Limoa RA, Aliah A, 2000).

2.1.5 GRADING NEUROPATI DIABETIKA

Nerve Conduction Study (NCS) telah lama dikenal sebagai *gold standard* untuk diagnosis neuropati diabetik. Baba *et al* mengusulkan diagnosis berbasis NCS dengan klasifikasi keparahan (*grading*) neuropati diabetik. Gambar 2 menunjukkan pembagian stadium neuropati diabetik berdasarkan pemeriksaan EMNG pada ekstermitas. Sistem ini dikenal dengan Baba's Diabetic Neuropathy Classification (BDC) (Baba et al., 2018).



Gambar 3. Algoritme Baba's Diabetic Neurphaty Classification (Baba et al., 2018).

Tabel 2. Stadium Neuropati Diabetika

Stadium	Interpretasi	Keterangan
0	Normal	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu\text{V}$ dan tidak ada perlambatan NCV saraf suralis dan tibialis
1	Ringan	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu\text{V}$ dan terdapat perlambatan NCV saraf suralis atau tibialis
2	Sedang	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu\text{V}$ dan amplitudo saraf tibialis $\geq 5 \text{ mV}$
3	Sedang-berat	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu\text{V}$ dan amplitudo saraf tibialis 2–4,9 mV
4	Berat	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu\text{V}$ dan amplitudo saraf tibialis $< 2 \text{ mV}$

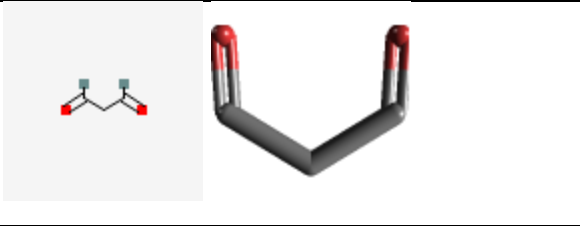
Sumber: Baba *et al.*, 2018
 NCV *nerve conduction velocity*

2.2 MALONDIALDEHIDE

Radikal bebas (*free radical*) atau sering juga disebut reactive oxygen species (ROS) berasal dari bahasa latin *radicalis* adalah bahan kimia yang dapat berupa atom maupun molekul yang tidak memiliki elektron berpasangan pada lapisan luarnya. Sifat dari radikal bebas adalah sangat reaktif dan memiliki waktu paruh yang sangat cepat. Radikal bebas akan segera bereaksi dengan cepat dengan mengambil elektron molekul disekitarnya. Radikal bebas dapat merusak jaringan normal terutama apabila jumlahnya terlalu banyak. Akibat dari radikal bebas dalam jumlah besar adalah gangguan produksi DNA, lapisan lipid pada dinding sel, pembuluh darah, produksi prostaglandin, kerusakan sel dan mengurangi kemampuan sel untuk beradaptasi terhadap lingkungannya.

Malondialdehyde merupakan senyawa hasil peroksidasi lipid yang terbentuk dari peroksidasi lipid pada membran sel yaitu reaksi radikal bebas (radikal hidroksi) dengan PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*). Reaksi tersebut terjadi secara berantai akan menghasilkan sejumlah radikal lipid dan senyawa yang sangat sitotoksik terhadap endotel (Winarsi., 2007). Hal ini sesuai dengan apa yang dikatakan Hardiany et al. (2019) bahwa Malondialdehida (MDA) merupakan petanda stres oksidatif yang merupakan produk akhir dari reaksi berantai proksidasi lipid.

Tabel 3. Struktur Malondialdehyde

Struktur	
Molecular Formula	OCHCH ₂ CHO or <u>C₃H₄O₂</u>
Synonyms	Malonaldehida Propanedial Malonyldialdehyde Malonodialdehyde
Molecular Weight	72.06

Satu sel yang rusak dapat dengan cepat merusak sel lain. Saat DNA berubah, sel tersebut bisa bermutasi dan berkembang secara tidak normal dengan cepat. Proses inflamasi dan cedera juga dapat memproduksi radikal bebas. Selain berasal dari proses dalam tubuh, radikal bebas juga terdapat dalam bahan-bahan lain dari sekitar. Sumber radikal bebas utama berasal dari: (Lobo *at al.*, 2010)

- a. Ozon.

- b. Radiasi X-ray.
- c. Polusi udara dan asap rokok.
- d. Makanan dan air yang terkontaminasi racun dan pestisida.
- e. Minuman keras.
- f. Sebagian produk industri.

Derajat peroksidasi lipid dapat diperkirakan dengan jumlah malondialdehid dalam jaringan bersifat reaktif dan berpotensi mutagenik (Davei, 2005).

2.3 HUBUNGAN ANTARA KADAR MALONDIALDEHIDE DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DIABETIC SYMMETRICAL POLYNEUROPHATY (DSPN)

Diabetic polyneuropathy Polyneurophaty (DSPN) adalah salah satu komplikasi utama DM yang menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas di antara pasien diabetes (Argoff *et al.*, 2006).

Ada beberapa mekanisme yang mendasari perkembangan dan progresi DSPN salah satunya saat ini dianggap memiliki pengaruh paling kuat adalah stres oksidatif, yang diduga bertanggung jawab atas perubahan patofisiologis yang diamati pada subjek DMT2 yang mengarah pada degenerasi aksonal dan demielinasi segmental, sehingga meningkatkan kejadian dan progresivitas DSPN (Kamenov and Traykov, 2012). *Lipid Peroxidase* (LPO) saat ini telah sering dikaitkan dengan stres oksidatif pada penyakit manusia dan umumnya digunakan sebagai biomarker stres

oksidatif (Niki, 2008). Selain itu, sebuah studi melaporkan bahwa LPO pada membran saraf dapat menyebabkan iskemia saraf perifer dan hipoksia, yang pada gilirannya dapat berkontribusi pada perkembangan neuropati.

Neuropati perifer yang merupakan bagian dari Polineuropati diabetik yang disebabkan oleh kadar gula darah tinggi yang tidak terkontrol. Kadar gula darah yang meningkat selalu disertai dengan meningkatnya kadar radikal bebas yang nanti dapat meningkatkan stress oksidatif yang dapat berkontribusi untuk menimbulkan berbagai macam kerusakan sel, jaringan dan organ yang akan menyebabkan timbulnya berbagai komplikasi (Manohar SM et al, 2013). Keadaan stress oksidatif biasanya terjadi bila jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan jumlah antioksidan dalam tubuh. Radikal bebas menghasilkan proses peroksidasi lipid dalam suatu organisme. Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu produk akhir peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda di dalam sel. Peningkatan radikal bebas menyebabkan kelebihan produksi MDA. Sehingga meningkatnya radikal bebas dikarenakan produksi MDA yang berlebihan, sehingga kadar MDA digunakan sebagai tanda adanya stress oksidatif (Gawel S, 2004).

MDA merupakan produk dari peroksidasi lipid, telah diterima sebagai salah satu penanda biologis yang dapat diandalkan untuk stres oksidatif, berdasarkan Studi BOS (Biomarker Oxidative Stress) (Zheng *at al.*, 2018). Hal ini senada dengan temuan Partiban (1995) bahwa Malondialdehid (MDA) merupakan indikator untuk mengevaluasi stres oksidatif pada penderita neuropati diabetik, studi menunjukkan bahwa Malondialdehid

(MDA) meningkat secara signifikan dalam plasma. Semakin tinggi kadar MDA plasma maka semakin tinggi stress oksidatif yang terjadi dalam sel-sel tubuh (Valko 2006). Melihat hubungan tersebut, sehingga kadar MDA merupakan salah satu penanda yang direkomendasikan untuk mengukur stres oksidatif.

Malondiadehid (MDA) adalah salah satu marker radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas merupakan molekul yang terbentuk akibat kerusakan oksidatif. Stress oksidatif dapat disebabkan oleh paparan yang berasal dari radiasi, rokok, polusi udara, logam berat, pestisida dan food additive (Miharja 2005).

Pada umumnya, penyandang DM memiliki kadar MDA-P yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat. Selanjutnya, kadar MDA-P lebih tinggi pada penyandang DM dengan komplikasi dibandingkan dengan yang tidak mengalami komplikasi. Bila dilihat dari tipe diabetesnya, penyandang DM tipe 2 (DMT2) memiliki kadar MDA-P yang lebih tinggi dibandingkan tipe 1 (Nazarina, 2013).

Tujuan dari pengecekan kadar MDA adalah untuk mengevaluasi stress oksidatif yang dipicu oleh derajat Diabetic Symmetrical Polyneuropathy (DSPN). DSPN merupakan bentuk neuropati akibat komplikasi menahun DM paling sering yang mengenai saraf perifer distal dengan prevalensi mencapai 50% dari seluruh neuropati diabetik (ND).

2.4 HUBUNGAN ANTARA sNERVE CONDUCTION STUDY DENGAN DIABETIC SYMMETRICAL POLYNEUROPHATY (DSPN)

NCS (*Nerve Conduction Studies*) atau studi hantar rangsang saraf tepi mengukur seberapa cepat impuls listrik bergerak melalui saraf. Pemeriksaan ini bagian dari prosedur elektrodagnostik yang bermanfaat untuk mengevaluasi fungsi sistem saraf tepi, dan membantu menentukan jenis serta derajat abnormalitas saraf. NCS bergantung pada diameter serabut saraf, derajat mielinisasi, dan jarak internodal (Sukarini et al., 2015) *Sensory Nerve Action Potensial* (SNAP) memberikan informasi tentang akson saraf sensorik dan jalurnya dari reseptor distal di kulit menuju ganglia dorsal, sedangkan *Compound Muscle Action Potensial* (CMAP) adalah penilaian serat saraf motorik dari asal kornu anterior sampai terminasi di sepanjang serabut otot. Berbagai parameter bentuk gelombang SNAP dan CMAP digunakan untuk menentukan jumlah serabut saraf yang berfungsi dan kecepatan konduksi. Demikian pula, pola elektrodagnostik spesifik yang melibatkan amplitudo SNAP dan CMAP, latensi, dan pengukuran lainnya dapat membantu membedakan patofisiologi saraf yang mendasari sebagai hilangnya akson atau demielinasi alami.

NCS memainkan peranan penting untuk menegakkan diagnosis penyakit sistem saraf perifer, seperti penyakit motor neuron, gangguan ganglion dorsalis, radikulopati, pleksopati, neuropati, kelainan taut saraf-otot, dan miopati (Tavee J et al., 2019). Selama tes, saraf akan dirangsang, biasanya dengan tempelan elektroda yang menempel pada kulit. Dua

elektroda ditempatkan pada kulit di atas saraf. Satu elektroda merangsang saraf dengan impuls listrik yang sangat ringan. Elektroda lain merekamnya. Respon yang dihasilkan direkam oleh elektrode permukaan (*surface electrode*). Nilai NCV (*Nerve Conduction Velocity*) atau kecepatan hantar rangsang saraf tepi dan amplitudo abnormal menunjukkan patofisiologi yang mendasari gangguan saraf tepi.

Secara elektrofisiologis, berdasarkan patogenesis, neuropati dibagi menjadi 3 kelompok yang meliputi demielinasi, aksonal, dan *mixed* (campuran). Pemanjangan latensi distal atau penurunan NCV motorik dan sensorik dibawah batas normal dievaluasi sebagai neuropati demielinasi. Penurunan amplitudo saraf motorik dan sensorik dibawah batas normal dievaluasi sebagai neuropati aksonal. Neuropati campuran didiagnosis bila terdapat kriteria demielinasi dan aksonal (Kaymaz S et al., 2020). Tabel 6 dan 7 menunjukkan nilai normal NCS ekstremitas bawah untuk orang dewasa (Preston and Shapiro., 2021)

Tabel 4. Nilai Normal NCS Motorik Ekstremitas Bawah

Saraf	Otot	Amplitudo (mV)	NCV (m/s)	Latensi Distal (ms)	Jarak (cm)
Peroneus	EDB*	≥2,0	≥44	≤6,5	9
Tibialis	AHB**	≥4,0	≥41	≤5,8	9

* EDB : ekstensor digitorum brevis

** AHB : abduktor hallucis brevis

Tabel 5. Nilai Normal NCS Sensorik Ekstremitas Bawah

Saraf	Lokasi Perekaman	Amplitudo (μV)	NCV (m/s)	Latensi Puncak (ms)	Jarak (cm)
Suralis	Pergelangan kaki posterior	≥ 6	≥ 40	$\leq 4,4$	14
Peroneus superficialis	Pergelangan kaki lateral	≥ 6	≥ 40	$\leq 4,4$	14

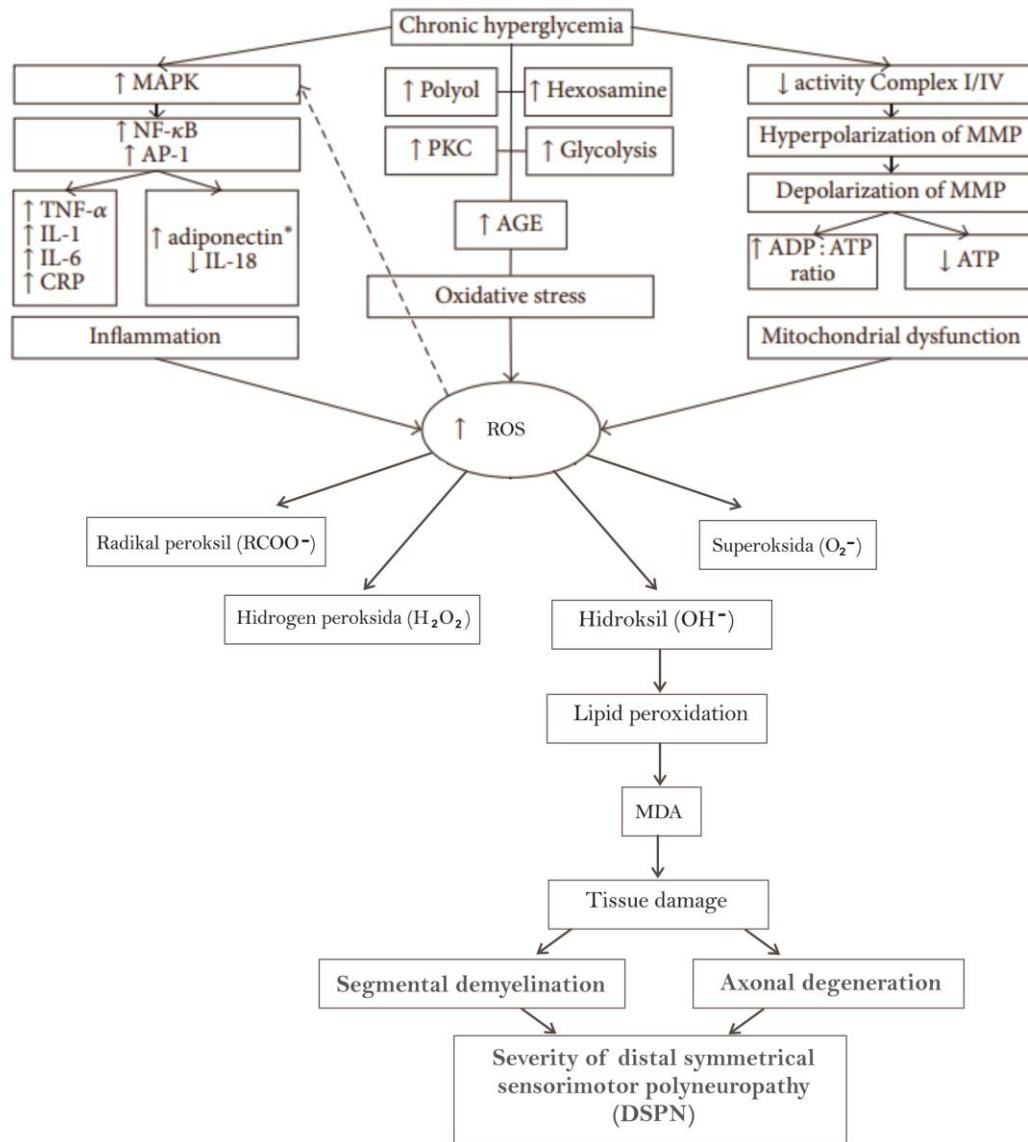
Sumber: Preston and Shapiro, 2021
 NCV *nerve conduction velocity*

Faktor-faktor yang mempengaruhi NCS adalah :

- a. Faktor fisiologis seperti temperatur, umur, tinggi badan, segmen proksimal dibanding distal dan anomali inervasi
- b. Faktor nonfisiologis tahanan elektrode dan interferensi 60 hz, stimulus artefak, filiter, posisi katode, stimulus supramaksimal, kostimulasi saraf yang berdekatan, penempatan elektroda, perekaman antidromik dibandingkan ortodromik, jarak antara elektrode aktif dan saraf yang diperiksa, jarak elektrode aktif dengan elektrode referens, posisi ekstremitas dan pengukuran jarak, sweep speed dan sensitivitas (Poemomo H, Basuki M 2003)

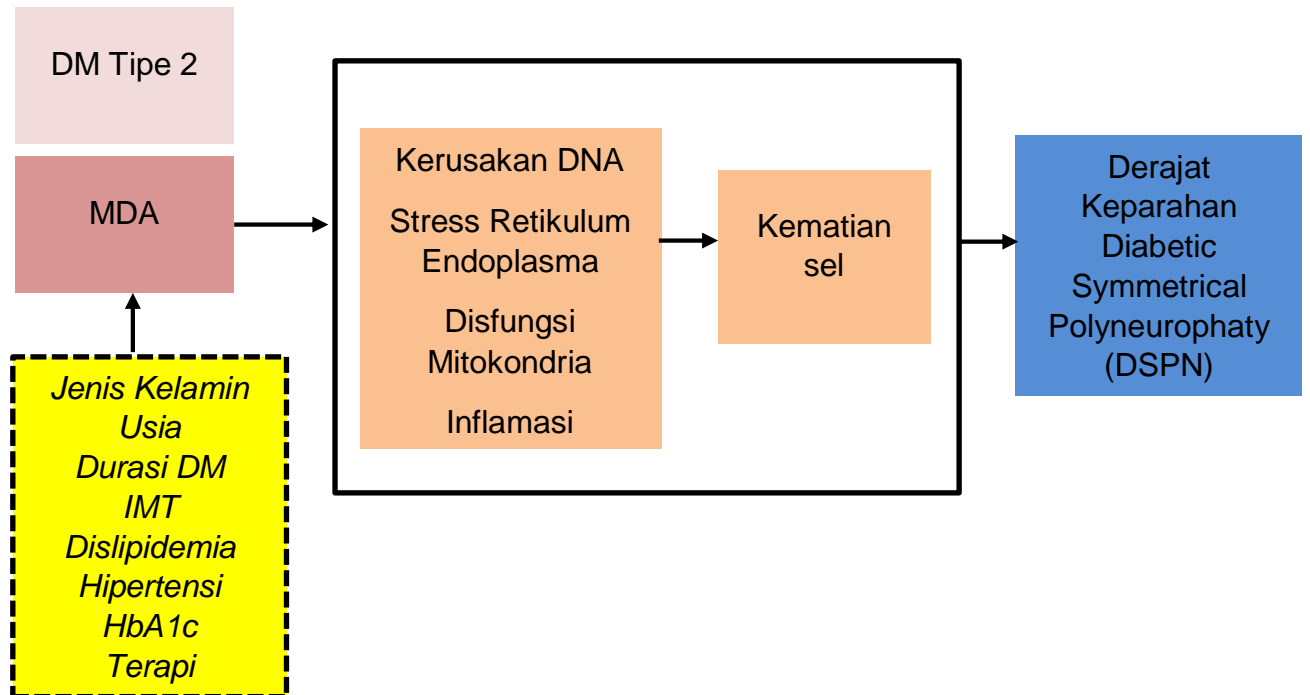
Pemeriksaan KHS sensorik merupakan pemeriksaan konduksi saraf yang paling sensitif untuk DSPN. Pada pasien asimtomatik dengan DM, diperoleh 50% pasien dengan penurunan *amplitudo Sensory Nerve Action Potential* (SNAP) dan CMAP dan lebih dari 80% pasien asimtomatik memiliki abnormalitas konduksi sensorik.

2.5 KERANGKA TEORI

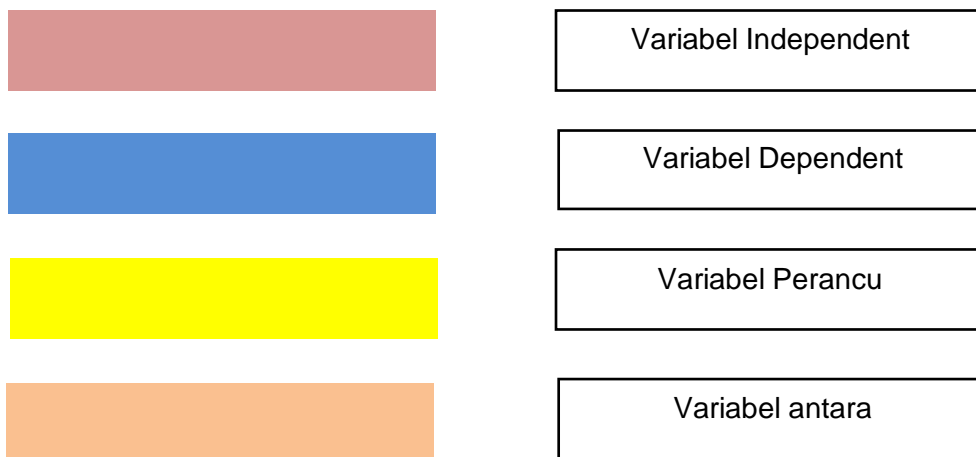


Gambar 4. Kerangka Teori

2.6 KERANGKA KONSEP



Keterangan warna :



Gambar 5. Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian dengan pendekatan kuantitatif dengan jenis penelitian eksposfakto menggunakan rancangan potong lintang (*cross-sectional data*).

3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada Juli 2022 sampai jumlah sampel terpenuhi.

3.3 SUBJEK PENELITIAN

3.3.1 POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian adalah pasien Polineuropati diabetik di Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

3.3.2 SAMPEL PENELITIAN

Sampel penelitian ditentukan dengan cara consecutive sampling, yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel diambil dari populasi penelitian berdasarkan urutan masuknya ke Rumah Sakit (*consecutive sampling*) dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.