

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA ANKLE BRACHIAL INDEX (ABI)
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK
PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Correlation Between Ankle Brachial Index (ABI) And Diabetic
Neuropathy Degree of Severity of Type 2 Diabetes Mellitus



**FIDDYA PUTRI
C155182011**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN ANTARA *ANKLE BRACHIAL INDEX (ABI)*
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK
PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

FIDDYA PUTRI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA ANKLE BRACHIAL INDEX (ABI) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun dan diajukan oleh

FIDDYA PUTRI

C155182011

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 **8 MARET 2023**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K)
NIP 197703062009122002

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin


Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001


Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
NIP 196211161988031006

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Hjerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fiddy Putri

No. Mahasiswa : C155182011

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Antara Ankle Brachial Index (ABI) Dengan Derajat Keparahan Neuropati Diabetik Pada Diabetes Mellitus 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, 8 Maret 2023

Yang menyatakan



Fiddy Putri

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Puji dan Syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala. Dzat yang hanya kepada-Nya memohon pertolongan. Alhamdulillah atas segala pertolongan, rahmat, dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul HUBUNGAN ANTARA *ANKLE BRACHIAL INDEX (ABI)* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PADA DIABETES MELITUS TIPE 2. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Alm. Bapak H. Muridan dan Ibu Hj. Paity Arianingsih, kakak saya dr. Yuly Eko Prasetyo, Sp.PK, M.Kes beserta istrinya Norma Melati Amran dan Rendra Kurniawan S.T beserta istri, atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis 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, Dr. dr. Jumraini Tammase, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2028, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2028, dan Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) sebagai pembimbing akademik penulis, 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. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph. D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD, K-EMD, FINASIM sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing, dr. Ummu Atiah, Sp. S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Mochammad Erwin Rachman, M. Kes, Sp. S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

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. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S

(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompaa, 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. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K) yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Ibu I Masse, SE, Bapak Arfan dan Sdr. Ade, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan dan penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat geng Neurospartan (dr. Faisal Fakhri, dr. Raully Rahmadhani, dr. Anita Amir, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Kasmawati Amin, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. helen dr. Kharina Novialie, dr. Alvian Wandy, dr. A.M. Irsyadat, dr. Christian Solihin dan dr. A. Ahwal M.H. Rauf) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman-teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RSUD Labuang Baji, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Selayar; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Allah SWT selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 8 Maret 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fiddya Putri', is written over a light gray rectangular background.

Fiddya Putri

ABSTRAK

FIDDYA. Hubungan Antara Ankle Brachial Index (ABI) Dengan Derajat Keparahan Neuropati Diabetik Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 (dibimbing Audry Devisanty Wuysang, Yudy Goysal, Nirwana Fitriani Walenna, Andi Makbul Aman, Ummu Atiah, dan Mochammad Erwin Rachman).

Pendahuluan: Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Prevalensi NDP diatas 50% pada pasien DM tipe 2 yang dapat memperburuk kondisi pasien dan menyebabkan ulserasi, amputasi, gangguan gait, dan cedera akibat jatuh. Sebagian pasien diabetes dengan PAP tetap asimtomatik selama bertahun-tahun dan terjadi dengan neuropati perifer diabetik. *Nerve Conduction Studies* (NCS) diperlukan untuk konfirmasi neuropati perifer dan klasifikasi *Baba Diabetic Classification* (BDC) dimana terdapat staging NDP yang objektif untuk derajat keparahan neuropati dan Ankle brachial index (ABI) merupakan pemeriksaan untuk skrining insufisiensi aliran darah perifer. Di Indonesia, penelitian *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat neuropati diabetik pada pasien diabetes tipe 2 dengan BDC belum dilakukan.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi observasional analitik dengan desain potong-lintang (*cross-sectional*) di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Ankle Brachial Index dan Elektromioneurografi (EMNG) dilakukan pada subjek yang memenuhi kriteria. Statistik dilakukan dengan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 25. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Hasil: Sebanyak 36 subjek memenuhi kriteria, data diolah menggunakan uji Chi Square dan koefisien kontingensi. Pada sampel penelitian ABI kiri ($p= 0,001$) dan ABI kanan ($p= <0,001$) dan koefisien kontingensi ABI kiri (0,655) dan ABI kanan (0,682) yang menunjukkan hubungan yang signifikan dan bermakna.

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna dan signifikan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: Ankle Brachial Index, Neuropati diabetik perifer, Pemeriksaan Konduksi saraf tepi

ABSTRACT

FIDDYA. Correlation Between Ankle Brachial Index (ABI) And Diabetic Neuropathy Degree of Severity of Type 2 Diabetes Mellitus (supervised by Audry Devisanty Wuysang, Yudy Goysal, Nirwana Fitriani Walenna, Andi Makbul Aman, Ummu Atiah, dan Mochammad Erwin Rachman).

Introduction : Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to defects in insulin secretion, insulin action or both. The prevalence of NDP is above 50% in type 2 DM patients which can worsen the patient's condition and cause ulceration, amputation, gait disturbances, and injuries from falls. Most diabetic patients with PAD remain asymptomatic for years and develop diabetic peripheral neuropathy. Nerve Conduction Studies (NCS) are required for confirmation of peripheral neuropathy and the Baba Diabetic Classification (BDC) where there is an objective NDP staging for the degree of severity of neuropathy and Ankle brachial index (ABI) is an examination to screen for peripheral blood flow insufficiency. In Indonesia, research on the ankle brachial index (ABI) with the degree of diabetic neuropathy in type 2 diabetes patients with BDC has not been carried out.

Aim : To determine the relationship between ankle brachial index (ABI) and the degree of severity of neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods : This study used an analytic observational study design with a cross-sectional design at Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Ankle Brachial Index and Electromyoneurography (EMNG) was performed on subjects who met the criteria. Statistics were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25. The study protocol was approved by the Ethics Committee for Health Research, Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

Results : A total of 36 subjects met the criteria, the data was processed using the Chi Square test and the contingency coefficient. In the research sample left ABI ($p = 0.001$) and right ABI ($p = <0.001$) and the contingency coefficients of left ABI (0.655) and right ABI (0.682) showed a significant correlation

Conclusion : There is a correlation between the ankle brachial index (ABI) and the severity of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Ankle Brachial Index, Peripheral diabetic neuropathy, Peripheral nerve conduction examination

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	4
1.3 HIPOTESIS PENELITIAN.....	4
1.4 TUJUAN PENELITIAN.....	4
1.4.1 TUJUAN UMUM.....	4
1.4.2 TUJUAN KHUSUS.....	5
1.5 MANFAAT PENELITIAN.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 DIABETES MELITUS.....	6
2.2 NEUROPATI DIABETIK PERIFER	6
2.2.1 DEFINISI.....	6
2.2.2 EPIDEMIOLOGI.....	7
2.2.3 FAKTOR RESIKO.....	8
2.2.4 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIK.....	11
2.2.5 GEJALA KLINIS NDP.....	12
2.2.6 PATOGENESIS NEUROPATI.....	14
2.2.7 GRADING NEUROPATI DIABETIK.....	16
2.3 KOMPLIKASI MAKROVASKULAR.....	18
2.4 HUBUNGAN NEUROPATI DIABETIK DENGAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR.....	20
2.5 ANKLE BRACHIAL INDEX.....	22
2.5.1 TERMINOLOGI NILAI ABI	22
2.5.2 TUJUAN PEMERIKSAAN ABI	22
2.5.3 FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI...	24
2.6 ELEKTROMIONEUROGRAFI.....	25
2.7 KERANGKA TEORI.....	26
2.8 KERANGKA KONSEP.....	27
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 DESAIN PENELITIAN.....	28
3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	28
3.3 SUBJEK PENELITIAN.....	28

3.3.1	POPULASI PENELITIAN.....	28
3.3.2	SAMPEL PENELITIAN.....	28
3.3.3	KRITERIA INKLUSI.....	28
3.3.4	KRITERIA EKLUSI.....	29
3.3.5	KRITERIA DROP - OUT.....	29
3.3.6	PERKIRAAN BESAR SAMPLE PENELITIAN...	29
3.4	METODE PENGUMPULAN DATA.....	30
3.4.1	CARA PENGUMPULAN DATA.....	30
3.4.2	ALAT DAN BAHAN.....	30
3.4.3	PROSEDUR PENELITIAN.....	30
3.5	IDENTIFIKASI VARIABEL.....	34
3.6	DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.	34
3.7	ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK.....	37
3.8	IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	37
3.9	ALUR PENELITIAN.....	38
BAB IV	HASIL PENELITIAN	
4.1	KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN.....	39
4.2	ANALISIS HUBUNGAN ANKLE BRACHIAL INDEX DENGAN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI.....	41
BAB V	PEMBAHASAN	
5.1	KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN.....	43
5.2	HUBUNGAN ANKLE BRACHIAL INDEX DENGAN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI.....	48
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	
6.1	SIMPULAN.....	52
6.2	SARAN.....	52
	DAFTAR PUSTAKA.....	53
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Klasifikasi Neuropati Diabetika	11
Tabel 2	Manifestasi Klinis pada Neuropati Diabetika.....	14
Tabel 3	<i>Stadium Neuropati Diabetika</i>	17
Tabel 4	Interpretasi diagnostik ABI.....	23
Tabel 5	Karakteristik Subjek Penelitian	40
Tabel 6	Karakteristik subyek penelitian variabel numerik.....	41
Tabel 7	Analisis hubungan ABI kiri dengan Derajat keparahan neuropati diabetik	42
Tabel 8	Analisis hubungan ABI kanan dengan Derajat keparahan neuropati diabetik	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Pola kerusakan saraf pada neuropati diabetik.....	12
Gambar 2	Ringkasan skema mekanisme yang terlibat dalam patogenesis neuropati diabetik.....	16
Gambar 3	Algoritme Baba's Diabetic Neuropathy Classification...	17
Gambar 4	Advanced glycation end products	20
Gambar 5	Skema interaksi faktor hemodinamik dan seluler.....	21
Gambar 6	<i>Kerangka Teori</i>	26
Gambar 7	<i>Kerangka Konsep</i>	27
Gambar 8	<i>Skema Alur penelitian</i>	38

DAFTAR SINGKATAN

ABI	: <i>Ankle Brachial Index</i>
AGE	: <i>Advanced Glycation End-product</i>
BDC	: <i>Baba's Diabetic Neuropathy Classification</i>
CMAP	: <i>Compound Muscle Action Potential</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DPN	: <i>Diabetic Polyneuropathy</i>
DSP	: <i>Diabetic Neuropathy Pain</i>
DSPN	: <i>Distal Symmetrical Sensorimotor polyneuropathy</i>
EMG	: <i>Elektromiografi</i>
ER	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
HDL-C	: <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
KHS	: <i>Kecepatan Hantaran Saraf</i>
KTP	: <i>Kartu Tanda Penduduk</i>
MCV	: <i>Motor Nerve Conduction Velocity</i>
NCS	: <i>Nerve Conduction Study</i>
ND/NDP	: <i>Neuropati Diabetik / Neuropati Diabetik Perifer</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-Aspartat</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAP	: <i>Penyakit Arteri Perifer</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
QST	: <i>Quantitative Sensory Testing</i>
RAGE	: <i>Reseptor spesifik AGE</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCV	: <i>Sensory Nerve Conduction Velocity</i>
SNAP	: <i>Sensory Nerve Action Potential</i>
TNF	: <i>Tumor Nekrosis Faktor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1 LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2021). Prevalensi DM secara global terus meningkat hingga menjadi 3 kali lipat pada tahun 2030. Berdasarkan International Diabetes Federation (IDF) Atlas 2017, Indonesia menduduki peringkat ke-6 dunia sebanyak 10,3 juta jiwa usia 20-79 tahun. Pada hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi pasien diabetes naik menjadi 8,5% dari 6,9% (tahun 2013) (Riskesdas, 2018). Diagnosis dini dan tatalaksana komprehensif pada pasien DM diharapkan dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas terhadap adanya penyakit komorbid ataupun komplikasinya. Komplikasi kronis makrovaskuler (penyakit jantung iskemik, stroke dan penyakit arteri perifer) didapatkan pada 81 % pasien dengan DM tipe 2. Komplikasi mikrovaskuler (neuropati diabetik perifer (NDP) 82 %, retinopati 35%, nefropati 36%) (Adamescu et al., 2015).

Di Indonesia, prevalensi NDP diatas 50% pada pasien DM tipe 2 (Rahman T, 2017). Neuropati diabetik perifer (NDP) yang dapat memperburuk kondisi pasien dan menyebabkan ulserasi, amputasi, gangguan gait, dan cedera akibat jatuh (Adamescu, E., Dobjanschi, C., & Popa, A., 2015; Sadosky *et al.*, 2015).

Patogenesis NDP saat ini belum seluruhnya diketahui dengan jelas, namun terdapat bukti bahwa hiperglikemia dan iskemia merupakan dua

faktor utama yang berperan. Hiperglikemia memegang peranan penting pada perkembangan NDP. Terdapat empat jalur yang terlibat dalam patofisiologi komplikasi akibat DM yaitu jalur polyol, pembentukan AGE (advanced glycation end product), aktivasi protein kinase, dan jalur heksosamin. Peningkatan aktivitas pada jalur-jalur ini menimbulkan hipoksia jaringan hingga stres oksidatif, hipereksitabilitas dan kerusakan struktur saraf dengan berbagai manifestasi klinisnya (Vlassara and Uribarri, 2014; Cernea and Raz, 2021). Pada tingkat makroskopis, studi tentang distribusi dan kehilangan serabut pada saraf diabetes juga menunjukkan gangguan vascular (Pasnoor *et al.*, 2013). Empat mekanisme dimana hiperglikemi kronik menyebabkan kelainan struktural dan fungsional pembuluh darah yang menyebabkan komplikasi makrovaskular berupa kekakuan arteri dan aterosklerosis yang merupakan gangguan sirkulasi perifer yang disebabkan oleh sebagai dasar penyakit arteri perifer (PAP) (Khawaja *et al.*, 2018; Bilous, 2021).

PAP dan diabetes mellitus sangat berkorelasi, diabetes dianggap sebagai salah satu faktor risiko terkuat, dan adanya PAP dengan gejala pada pasien diabetes merupakan indikator hasil yang buruk. Manifestasi klinis PAP yang paling umum adalah klaudikasio yang memburuk saat berjalan atau beraktivitas. Sebagian pasien diabetes yang menderita PAP tetap asimtomatik selama bertahun-tahun. PAP lebih sering terjadi dengan bertambahnya usia, adanya neuropati perifer diabetik, dan durasi diabetes melitus yang lebih lama (Álvaro-Afonso *et al.*, 2018).

Pemeriksaan neurologis harus dilakukan secara hati-hati karena hampir separuh pasien neuropati diabetika tidak memiliki gejala neuropati. Abnormalitas pada elektromiografi (EMNG) atau *Nerve Conduction Studies* (NCS) diperlukan untuk konfirmasi neuropati (Bril *et al.*, 2009). EMNG adalah pemeriksaan objektif yang digunakan sebagai standar emas untuk mendiagnosis neuropati diabetika (Farheen, 2015). Berdasarkan berbagai studi hantaran saraf terhadap pasien dengan NDP menunjukkan bahwa terdapat kerusakan saraf terutama sensorik berupa penurunan kecepatan hantar saraf (KHS) sensorik, penurunan amplitudo dan pemanjangan latensi terutama pada bagian distal saraf perifer. Pemeriksaan EMNG dapat membedakan kelainan yang terjadi merupakan proses aksonal, demielinisasi atau campuran aksonal dan demielinisasi dengan mengukur CMAP dan SNAP serta kecepatan hantar saraf (Suri, *et al.*, 2015; Hamid *et al.*, 2021). Beberapa literatur memperkenalkan klasifikasi diagnostik yaitu klasifikasi Baba atau *Baba Diabetic Classification* (BDC) dimana terdapat staging DPN yang objektif dengan parameter NCS yang menunjukkan derajat keparahan neuropati. (Baba M, Suzuki C, Tomiyama M, 2015).

Ankle brachial index (ABI) merupakan pemeriksaan untuk skrining gangguan sirkulasi perifer terutama akibat aterosklerosis. Telah dibuktikan oleh beberapa penelitian tentang hubungan antara ABI dan NDP. Yokoyama *et al.*, (2007) menemukan bahwa NDP dikaitkan dengan kekakuan arteri yang dinilai dengan kecepatan gelombang denyut brachial-ankle pada 294 pasien dengan diabetes tipe 2. Pada penelitian (Kim *et al.*, 2011) DPN secara signifikan terkait dengan kekakuan arteri tanpa perubahan intima karotis pada pasien dengan diabetes tipe 2. Penelitian (Kim *et al.*, 2014) menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan PAP memiliki NDP dan *coronary artery disease* (CAD) merupakan faktor risiko iskemik NDP. Secara khusus, PAP dengan diabetes mewakili

prevalensi NDP yang lebih tinggi. Pada penelitian (Hamasaki and Hamasaki, 2017) menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara PAD dan NDP. Namun pada penelitian Miftahurachman et al., (2019) tidak didapatkan korelasi antara skor ABI dan derajat keparahan NDP.

Sepanjang penelusuran literatur penulis mendapatkan beberapa studi yang masih berbeda dalam menghubungkan *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat neuropati diabetik dan belum ada penelitian di Indonesia yang menggunakan klasifikasi diagnostik yaitu klasifikasi Baba atau *Baba Diabetic Classification* (BDC) dalam menilai derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes tipe 2. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2. Semakin meningkat *ankle brachial index* (ABI) semakin berat derajat keparahan neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *ankle brachial index* (ABI) pada pasien diabetes melitus tipe 2.
2. Mengukur derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.
3. Menganalisis hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara *ankle brachial index* (ABI) dengan derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam tindakan atau aplikasi klinis dalam terapi preventif maupun kuratif pemantauan *ankle brachial index* (ABI) pada pasien diabetes melitus tipe 2, bila dilakukan deteksi derajat keparahan neuropati dapat segera diberikan tatalaksana yang adekuat dalam mencegah dan menghindari perburukan neuropati diabetik sehingga kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.
3. Menjadi referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETES MELITUS

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. DM membutuhkan pelayanan kesehatan dan edukasi untuk mencegah terjadinya komplikasi akut dan menurunkan risiko komplikasi jangka panjang. Hiperglikemia kronis yang terjadi pada penderita DM berkaitan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai fungsi organ terutama mata, ginjal, sistem saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2020). Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara, yaitu (Perkeni, 2021):

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemik.
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ %.

2.2 NEUROPATI DIABETIK PERIFER

2.2.1 Definisi

Neuropati diabetika perifer (NDP) didefinisikan sebagai adanya gejala dan / atau tanda dari disfungsi saraf perifer (sensorik, motorik, dan

/atau otonom) pada pasien diabetes melitus (DM) tanpa ada penyebab lain (Boulton *et al.*, 2005; Sjahrir, 2006).

2.2.2 Epidemiologi

Prevalensi neuropati diabetika di seluruh dunia adalah 21,3 – 34,5% pada DM tipe 2 (Kisozi *et al.*, 2017). Di beberapa negara yang spesifik, prevalensi neuropati diabetika dilaporkan sebesar 46,5% di Amerika Latin dan Karibia (Yovera-Aldana *et al.*, 2021), 26,1% di India (Pradeepa *et al.*, 2008), dan 19,7% di Bangladesh (Mørkrid, Ali and Hussain, 2010).

Sekitar 20-30 % pasien neuropati diabetik perifer mengalami nyeri neuropatik (Sadosky *et al.*, 2015). Secara global, biaya medis pasien DM sekitar \$ 16.795 pada tahun pertama, sedangkan Indonesia memerlukan biaya sebesar Rp.1,3 juta sampai dengan Rp. 1,6 juta perbulan dan Rp. 43,5 juta per tahun setelah diagnosis dan meningkat dua kali lipat saat kontrol DM. Biaya pasien DM dengan NDP meningkat 3 kali lipat lebih banyak dan jika disertai nyeri neuropatik berat biaya perawatan medis meningkat menjadi 4 kali lipat (Sadosky *et al.*, 2015; Rina, et al. 2016; Smith and Živković, 2020). Data di atas menunjukkan bahwa jumlah pasien DM dengan tingkat morbiditas yang tinggi akan menjadi beban bagi biaya Kesehatan nasional sehingga dibutuhkan penanganan yang optimal baik preventif dan kuratif (PERKENI, 2021).

2.2.3 Faktor Resiko

1.) Usia

Usia telah lama dianggap sebagai faktor risiko NDP. Beberapa kelompok telah menunjukkan bahwa usia memberikan efek pada keparahan NDP dan mengarah ke peningkatan progresif dalam prevalensinya untuk setiap dekade kehidupan. Efek independen usia juga telah ditunjukkan untuk pradiabetes dalam epidemiologi survei. Usia menyebabkan kerusakan progresif dalam fungsi neurologis. Dampak usia pada fungsi saraf melebihi pengaruh diabetes pada populasi lansia (Papanas and Ziegler, 2015).

2.) Durasi Diabetes

Durasi diabetes merupakan faktor risiko neuropati diabetik yang utama. Kontrol metabolik ketat jangka panjang dapat mengurangi prevalensi NDP. 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).

3.) 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).

4.) 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. Trigliserida telah diidentifikasi sebagai prediktor neuropati diabetik (pada DM tipe 1). Pada DM tipe 2 penggunaan fibrat dan penggunaan statin secara signifikan mengurangi kejadian neuropati diabetik selama 5 tahun. Baru-baru ini, studi lanjut selama 6 tahun terhadap 48 pasien Korea mengungkapkan bahwa penurunan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) dan trigliserida secara signifikan meningkatkan risiko neuropati diabetik (Papanas and Ziegler, 2015).

5.) Obesitas

Pada populasi umum AS 40 tahun, obesitas dan adanya setidaknya 2 faktor risiko kardiovaskular (trigliserida atau glukosa plasma, penurunan HDL, peningkatan lingkar pinggang, hipertensi) meningkatkan kemungkinan neuropati perifer. Subyek dengan obesitas telah ditemukan menunjukkan gambaran disfungsi akson serabut saraf kecil (gangguan persepsi nyeri dan berkurangnya refleks vasodilatasi) yang tidak berselubung mielin. Obesitas berhubungan dengan edema yang mengawali terjadinya fenomena jepitan yang mengganggu barrier sehingga kekurangan nutrisi pada jaringan saraf yang rentan. Obesitas dengan sindrom metabolik yang lain menyebabkan

peningkatan resistensi insulin. Sebuah studi menyatakan obesitas sebagai prekursor DM tipe 2 melalui mekanisme resistensi insulin (Yagihashi, Mizukami and Sugimoto, 2011; Papanas and Ziegler, 2015).

6.) Hipertensi

Sebuah penelitian telah mengidentifikasi hipertensi sebagai prediktor terkuat neuropati diabetik 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 *et al.*, 2019).

7.) Merokok

Pada DM tipe 2 merokok menjadi faktor risiko tetapi dengan korelasi yang lemah dan tidak independen. Merokok dikaitkan dengan stres oksidatif, peradangan sistemik, dan disfungsi endotel, hal tersebut dapat meningkatkan risiko kerusakan saraf melalui jalur ini secara paralel dengan faktor-faktor metabolik.

Merokok juga dapat memiliki efek toksik langsung dan dapat menyebabkan NDP melalui hipoksemia dan insufisiensi mikrovaskuler. Serupa dengan yang terjadi dengan pembuluh darah besar (arteri koroner), arteri kecil, termasuk vasa nervorum, bisa rusak oleh merokok yang pada akhirnya mengarah pada perkembangan dan progresifitas NDP. Merokok telah ditemukan menjadi variabel kausal pada komplikasi mikrovaskular lainnya seperti retinopati dan nefropati, dan mekanisme serupa mungkin terjadi untuk NDP yang merusak target organ tersebut. Faktor perancu juga

bisa berkontribusi pada hubungan antara merokok dan NDP. Perokok mungkin memiliki kepatuhan yang lebih buruk dalam perawatan diri dibandingkan dengan bukan perokok. Perokok juga cenderung memiliki perilaku hidup tidak sehat, termasuk penyalahgunaan alkohol, kurangnya aktivitas fisik, dan diet tinggi lemak dan kurang asupan buah-buahan dan sayuran. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan komplikasi diabetes melalui kontrol diabetes yang buruk (Clair *et al.*, 2015).

2.2.4 Klasifikasi Neuropati Diabetik

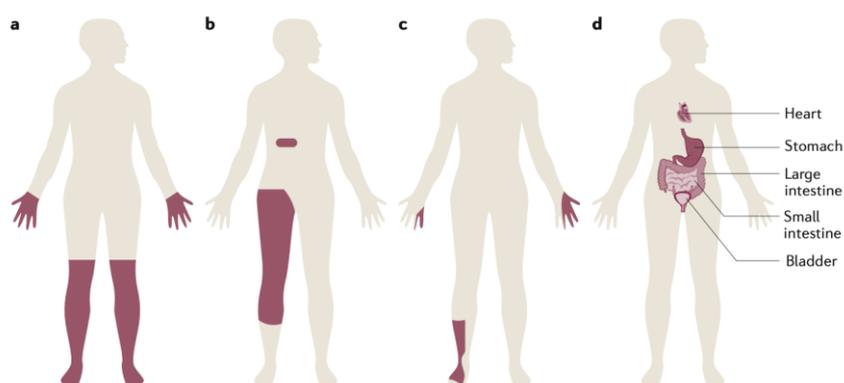
Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetika (Pop-Busui *et al.*, 2017)

Neuropati Diabetika
<p>A. Neuropati difus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DSPN (<i>Distal Symmetric Polyneuropathy</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Neuropati <i>small-fiber</i> primer • Neuropati <i>large-fiber</i> primer • Neuropati campuran <i>small-fiber</i> dan <i>large-fiber</i> (paling sering) 2. Autonom <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskular <ul style="list-style-type: none"> Penurunan variabilitas denyut jantung Takikardia saat istirahat Hipotensi ortostatik Kematian mendadak (aritmia maligna) • Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> Gastroparesis (gastropati) diabetika Enteropati (diare) diabetika Hipomotilitas kolon (konstipasi) • Urogenital <ul style="list-style-type: none"> Sistopati diabetika (<i>neurogenic bladder</i>) Disfungsi ereksi Disfungsi seksual pada perempuan • Disfungsi sudomotor <ul style="list-style-type: none"> Hipohidrosis/anhidrosis distal <i>Gustatory sweating</i> 3. Ketidakwaspadaan hipoglikemia (<i>Hypoglycemia unawareness</i>) 4. Fungsi pupil abnormal <p>B. Mononeuropati (mononeuritis multipel) (jenis atipikal) Nervus kranialis atau perifer (CN III, ulnaris, medianus, femoralis, peroneus) Mononeuritis multipleks (jika bertemu dapat menggambarkan polineuropati)</p> <p>C. Radikulopati atau poliradikulopati (jenis atipikal) Neuropati radikulopleksus (poliradikulopati lumbosakral, amiotropi motor proksimal) Radikulopati thoraks</p>

Tabel 1 menunjukkan klasifikasi neuropati diabetika menurut *American Diabetes Association*. *Distal Symmetric Polyneuropathy* (DSPN) dan neuropati autonom merupakan subtype neuropati diabetika yang paling sering ditemukan dalam praktek klinis sehari-hari (Pop-Busui *et al.*, 2017). DSPN atau polineuropati distal simetris didefinisikan sebagai polineuropati sensorimotor yang bersifat simetris dan *length-dependent* terkait perubahan metabolik dan mikrovaskular akibat paparan hiperglikemia kronik (Tsfaye and Selvarajah, 2012).

2.2.5 Gejala Klinis NDP

Gejala dan tanda klinis NDP pada beberapa pasien mungkin tidak menunjukkan gejala sama sekali namun terdapat pasien dengan ulkus kaki menjadi gejala pertama. DSPN bermanifestasi dengan distribusi stocking dan sarung tangan dimana tangan dan tungkai bawah biasanya terkena (Gambar 1) dan neuropati otonom, seperti pada jantung, dan dismotilitas gastro intestinal. Neuropati fokal termasuk disfungsi saraf perifer yang menyebabkan mononeuropati atau lebih jarang ke akar saraf yang menyebabkan radikulopati atau poliradikulopati (Gambar 1) (Feldman *et al.*, 2017)



Gambar 1 Pola kerusakan saraf pada neuropati diabetik.

(a) Distal Symmetrical Polyneuropathy, (b) Radikulopleksopati atau radikulopati, (c) mononeuropati, (d). neuropati otonom

Manifestasi klinis NDP sangat bergantung pada jenis komponen saraf yang terlibat, saraf pada bagian apa yang terlibat, dan mekanisme patofisiologi yang mendasarinya (Deli G, 2014; Carine, 2014). NDP 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. Gejala positif sangat berkaitan dengan kualitas hidup pasien 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 (Deli *et al.*, 2013).

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. 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 (Riyaz Mohammed, 2014).

Tabel 2. Manifestasi Klinis pada Neuropati Diabetika

Jenis Komponen Saraf	Manifestasi Klinis	Bentuk Pemeriksaan
Sensorik	Peningkatan sensitivitas terhadap nyeri > Alodinia > Hiperestesia	Monofilamen 10 g
	Penurunan sensitivitas terhadap nyeri > Hipoestesia > Parastesia	Pin Prick
	> Anesthesia Kehilangan persepsi	Garpu tala 128 Hz
Motorik	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 jaringan vasomotor	Inspeksi : callus

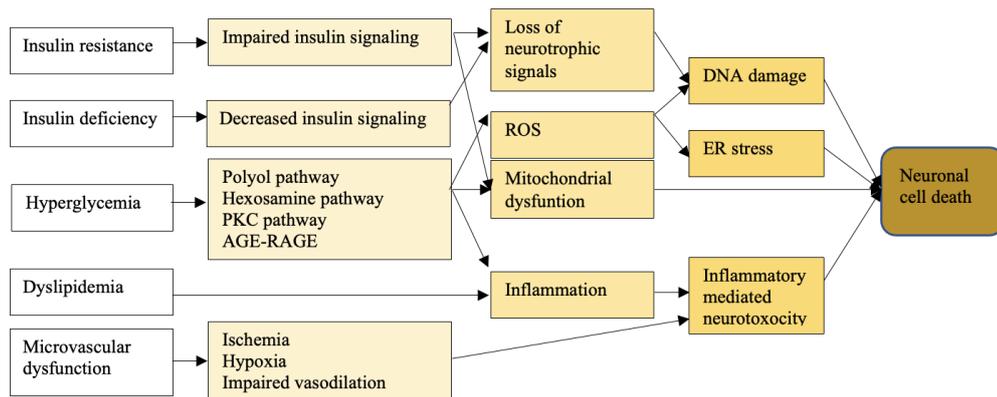
2.2.6 Patogenesis Neuropati Diabetik

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, dan lain-lain. 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 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 (Cernea and Raz, 2021b).

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 β -oksidasi, yang dapat menginduksi degenerasi aksonal, dengan cara oksidasi kolesterol dan lipoprotein (Cernea and Raz, 2021b).

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. Neuron sensorik di *dorsal root ganglia* sangat rentan terhadap perubahan mikrovaskular karena berkurangnya sawar pelindung neurovaskular (Cernea and Raz, 2021b).



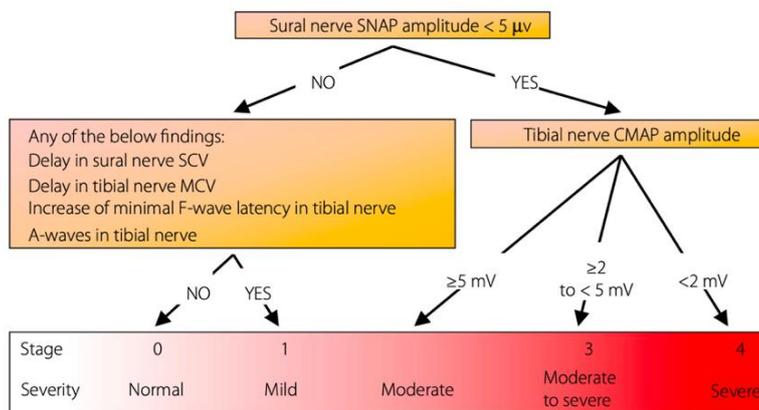
Gambar 2 Ringkasan skema mekanisme yang terlibat dalam patogenesis neuropati diabetik. PKC = protein kinase K; AGE = advanced glycation end-products; RAGE = receptor for AGE; ROS = reactive oxygen species ER = endoplasmic reticulum (Cernea and Raz, 2021)

Peningkatan aktivitas pada jalur-jalur ini menimbulkan disfungsi endotel yang nantinya akan menimbulkan perubahan mikroangiopati dan selanjutnya akan menimbulkan hipoksia jaringan. Hasil selanjutnya pada kerusakan struktur saraf dan neuropati reversibel atau penurunan kecepatan hantar saraf (Tesfaye, 2004).

2.2.7 Grading Neuropati Diabetik

Nerve Conduction Study (NCS) telah lama dikenal sebagai *gold standard* untuk diagnosis neuropati diabetik. Interpretasi yang tepat dari data NCS yang diperoleh dari perangkat yang telah ditetapkan dari perangkat belum dapat memprediksi tingkat keparahan DPN. Beberapa literatur memperkenalkan klasifikasi diagnostik yang banyak digunakan di Jepang, yaitu klasifikasi Baba, dimana staging DPN yang objektif dan dapat direproduksi menggunakan parameter NCS yang diperoleh dengan EMG standar telah disubstansikan (Kamiya, 2021; AASD, JDI, 2020).

Sebuah studi prospektif 5 tahun baru-baru ini (dilaporkan dalam bahasa Jepang) menunjukkan bahwa tingkat keparahan DPN yang dibedakan oleh klasifikasi Baba berhubungan dengan kejadian kardiovaskular dan prognosis (Baba et al, 2015). Baba *et al* mengusulkan diagnosis berbasis NCS dengan klasifikasi keparahan (*grading*) neuropati diabetik. Gambar 6 menunjukkan pembagian stadium neuropati diabetik berdasarkan pemeriksaan EMNG pada ekstremitas. Sistem ini dikenal dengan Baba's Diabetic Neuropathy Classification (BDC) (Baba et al, 2018). Pada penelitian lain telah memverifikasi kinerja prediktif perangkat menggunakan klasifikasi Baba sebagai referensi diagnostik selain kriteria diagnostik resmi yang terdiri dari kelainan konduksi saraf pada dua atau lebih saraf (Shibata, 2019; Kamiya, 2021).



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

Tabel 3. Stadium Neuropati Diabetika

Stadium	Interpretasi	Keterangan
0	Normal	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu V$ dan tidak ada perlambatan NCV saraf suralis dan tibialis
1	Ringan	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu V$ dan terdapat perlambatan NCV saraf suralis atau tibialis
2	Sedang	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu V$ dan amplitudo saraf tibialis $\geq 5 mV$

3	Sedang-berat	Amplitudo saraf suralis <5 μ V dan amplitudo saraf tibialis 2–4,9 mV
4	Berat	Amplitudo saraf suralis <5 μ V dan amplitudo saraf tibialis <2 mV

Sumber: (Iwamoto *et al.*, 2022)

NCV *nerve conduction velocity*

2.3 KOMPLIKASI MAKROVASKULAR

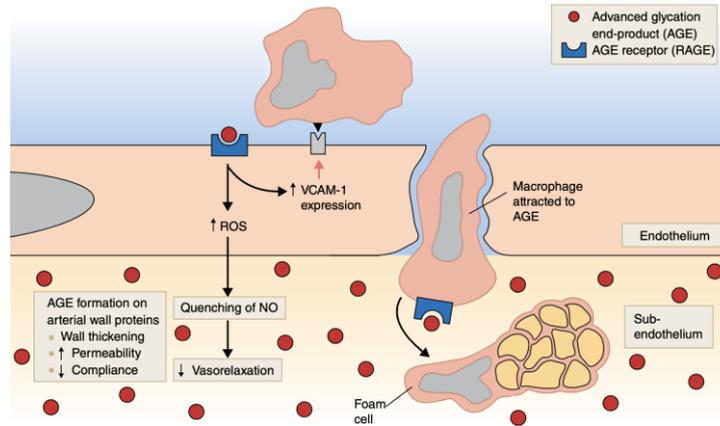
Pada usia tertentu, kadar kolesterol atau BP, risiko *cardiovascular disease* (CVD) adalah tiga sampai lima kali lipat lebih tinggi di antara pasien dengan diabetes dibandingkan dengan non-diabetes. Komplikasi makrovaskular termasuk kejadian penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer (PAP). CVD menyumbang sebagian besar (>75%) dari kematian dini dan harapan hidup yang lebih pendek di antara pasien dengan diabetes. Ini mempengaruhi kedua jenis kelamin secara setara, dan khususnya efek perlindungan dari status pramenopause hilang pada wanita dengan diabetes (Bilous, 2021).

Secara histologis, penyakit aterosklerotik pada pasien dengan diabetes serupa dengan non-diabetes, tetapi plak cenderung lebih menyebar dan melibatkan lebih banyak distal, arteri yang lebih kecil, yang seringkali membuat revaskularisasi (angioplasti/stent atau bypass) kurang memungkinkan. Pada pasien dengan diabetes, penyakit aterosklerotik terjadi pada usia yang lebih muda, berkembang lebih cepat, dan ruptur plak yang menyebabkan trombus dan oklusi pembuluh darah besar lebih sering terjadi. Hasil dari infark miokard akut (AMI) dan stroke semuanya secara konsisten lebih buruk pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan non-diabetes, mis. tingkat reperfusi koroner dan re-oklusi, fungsi ventrikel kiri, dan kematian mendadak. Ada juga komponen inflamasi untuk

perkembangan penyakit aterosklerotik dan ruptur plak, dan beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara risiko kejadian CVD dan sirkulasi biomarker inflamasi seperti high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (Bilous, 2021).

PAP pada pasien dengan diabetes biasanya melibatkan banyak pembuluh darah dengan penyempitan distal dan difus, dan terdapat peningkatan risiko empat puluh kali lipat dari amputasi ekstremitas bawah. Arteri dan arteriola yang lebih kecil dirusak lebih lanjut oleh penyakit mikrovaskular yang mempengaruhi vasa vasorum (pembuluh nutrisi kecil yang memasok oksigen ke dinding arteri itu sendiri), yang membuat lapisan medial arteri rentan terhadap kalsifikasi – dikenal sebagai 'sklerosis medial Mönckeberg', yang sering terlihat pada arteri digital pasien diabetes dengan nefropati dan/atau neuropati (Bilous, 2021).

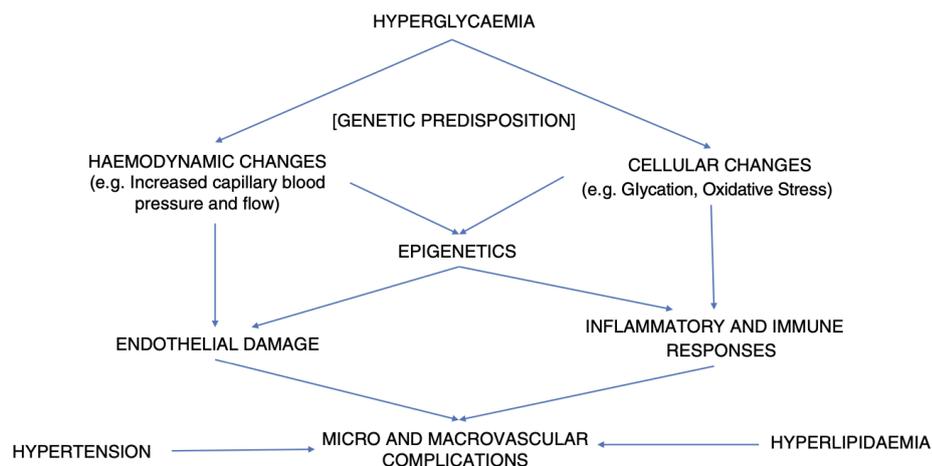
Ada empat mekanisme utama dimana hiperglikemia menyebabkan kelainan struktural dan fungsional pembuluh darah yang terkait dengan diabetes: (i) glikasi protein jaringan non-enzimatik dan pembentukan Produk Akhir Glikosilasi Lanjutan (AGEs), yang berikatan dengan reseptor spesifik untuk AGEs (RAGEs) terutama pada sel endotel dan sel otot polos, (ii) metabolisme glukosa melalui jalur reduktase aldosa, (iii) kelebihan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif dan pembentukan produk akhir yang sangat aterogenik seperti teroksidasi - LDL, dan (iv) peningkatan sintesis de novo dari diasilgliserol (DAG) dari langkah menengah dalam glikolisis, yang pada gilirannya menyebabkan aktivasi protein kinase C, terutama PKC- β . Jalur ini tidak eksklusif satu sama lain, dan memang keempatnya mungkin berkontribusi dan berinteraksi untuk mempengaruhi perkembangan komplikasi makrovaskular (Gambar 4).



Gambar 4 Advanced glycation end products (AGEs) memiliki sejumlah efek yang tidak diinginkan pada struktur dan fungsi pembuluh darah. Secara khusus, AGEs mengikat reseptor spesifik (RAGEs) dan, melalui penurunan bioavailabilitas oksida nitrat, meningkatkan kekakuan arteri dan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). AGEs juga menarik makrofag dan mendorong pembentukan *foam cell*. *Foam cell* berkontribusi pada perkembangan penyakit aterosklerotik.

2.4 HUBUNGAN NEUROPATI DIABETIK DENGAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR

Diabetes kronis dihasilkan dari perkembangan komplikasi jaringan, terutama mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan penyakit makrovaskular (aterosklerosis). Mikroangiopati ditandai dengan oklusi progresif lumen kapiler dengan gangguan perfusi jaringan berikutnya, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan peningkatan produksi bahan ekstraseluler oleh sel perivaskular, menghasilkan penebalan membran basal. Penyakit makrovaskular pada diabetes telah ditandai sebagai aterosklerosis yang dipercepat dan memiliki beberapa tanda patologis spesifik diabetes. Baik faktor metabolik maupun hemodinamik berperan dalam etiopatogenesis komplikasi diabetes (Gambar 5) (Bilous, 2021).



Gambar 5 Skema yang menunjukkan interaksi faktor hemodinamik dan seluler dalam etiopatogenesis komplikasi diabetes.

Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular terjadi pada sel dan jaringan yang tidak mampu membatasi transpor glukosa saat menghadapi hiperglikemia (khususnya retina, mesangium di ginjal, sel Schwann, dan sel endotel). Hasil peningkatan glukosa intraseluler memulai berbagai perubahan yang memulai atau mengatur berbagai jalur metabolisme yang menyebabkan komplikasi vaskular. Banyak dari jalur ini terkait erat dan aktivitas abnormal di satu jalur difasilitasi oleh jalur lainnya. Hal ini menunjukkan blokade pada suatu proses individu jauh lebih tidak efektif dalam mencegah kerusakan karena yang lain akan tetap aktif.

Komplikasi makrovaskular menjadi penyebab utama kematian pasien diabetes. Presentasi penyakit jantung iskemik pada diabetes termasuk angina, infark miokard akut (AMI) dan gagal jantung, seperti yang terjadi pada populasi non-diabetes. Namun, angina dan AMI mungkin relatif tidak nyeri ('tidak ada keluhan') pada pasien diabetes, terutama pada orang tua (mungkin karena kerusakan neuropatik pada saraf otonom pada miokardium); gejala seperti malaise, berkeringat, mual, dyspnoea, dan sinkop dapat diabaikan atau dikacaukan dengan hipoglikemia. Kematian langsung dan jangka panjang akibat

infark miokard meningkat pada diabetes, sebagian besar melalui peningkatan risiko gagal jantung pada diabetes (karena kardiomiopati diabetik, hipertensi superimposed, dan hilangnya fungsi miokardium setelah oklusi koroner) (Bilous, 2021).

2.5 ANKLE BRACHIAL INDEX

2.5.1 Terminologi nilai ABI

ABI merupakan metode pemeriksaan yang aman digunakan untuk memantau gejala penyakit dan untuk diagnosis insufisiensi arteri perifer di seluruh dunia (Álvaro-Afonso *et al.*, 2018; Verma *et al.*, 2018).

2.5.2 Tujuan pemeriksaan ABI

Pengukuran ABI bermanfaat untuk mengetahui tanda-tanda kelainan pembuluh darah perifer serta temuan lain seperti nyeri saat berjalan (klaudikasio), mati rasa (paresthesia), kelemahan (paralysis), perubahan irama denyut nadi kaki (pulsus dorsalis pedis dan tibialis posterior) serta kepuatan ekstremitas pada kaki (Stanford Medicine, 2018). Pengukuran ABI merupakan metode sederhana untuk mendeteksi gangguan sirkulasi arteri perifer dan mengevaluasi prognosis gangguan kardiovaskular (Potier *et al.*, 2011). ABI memiliki sensitivitas sebesar 79 %, spesifitas sebesar 99,0 % dan akurasi sebesar 89,2 % untuk mengetahui adanya gangguan sirkulasi arteri perifer (Dachun Xu *et al.*, 2010). Pengukuran ABI direkomendasikan oleh American Heart Association (AHA) untuk mendeteksi aterosklerosis (Aboyans *et al.*, 2018). Dalam kasus PAD yang berperan sebagai penyebab terjadinya *diabetic foot ulcer*, peningkatan risiko amputasi dilaporkan ketika nilai ABI <0,50 pada pasien

diabetic foot ulcer yang tidak dilakukan revaskularisasi. Dengan tidak adanya revaskularisasi, penurunan nilai ABI berkorelasi dengan penurunan klinis (Aboyans *et al.*, 2018). Penghitungan ABI disajikan pada rumus berikut (Stanford Medicine, 2018) :

$$ABI = \frac{\text{Nilai sistolik tertinggi dari arteri dorsalis pedis atau tibialis posterior}}{\text{Nilai tertinggi sistolik arteri brachialis lengan kanan ataupun lengan kiri}}$$

Keakuratan ABI dipengaruhi oleh lamanya periode istirahat sebelum pengukuran, penempatan manset pengukuran, ukuran manset dan kecepatan inflasi/deflasi. Nilai normal ABI adalah 1,0 hingga 1,30. Nilai ABI yang kurang dari 0,91 mengindikasikan terjadi gangguan vaskular (stenosis di arteri antara pergelangan kaki dan aorta) (Handfield, 2013). Nilai di bawah 0,4 menunjukkan penyakit arteri perifer yang berat, dan nilai di atas 1,4 menunjukkan dinding arteri yang kaku (Álvaro-Afonso *et al.*, 2018).

Pemantauan nilai ABI pada pasien DM penting dilakukan untuk mendiagnosis gejala kaki yang spesifik terutama neuropati perifer (Chevtchouk, Silva and Nascimento, 2017). Interpretasi diagnostik mengindikasikan bahwa rasio ABI yang rendah berhubungan dengan risiko kelainan vaskuler yang tinggi (tabel 1) (Beldon, 2010; Potier *et al.*, 2011).

Tabel 4. Interpretasi diagnostik ABI

Nilai ABI	Derajat Keparahan
>1,3	Kalsifikasi
1,01-1,3	Normal
0,91 – 1,00	Borderline
0,70 – 0,90	Oklusi ringan
0,40 – 0,69	Oklusi sedang
< 0,40	Oklusi berat

Prinsip pengukuran ABI adalah membandingkan tekanan darah ekstremitas bawah dengan tekanan darah sentral. Ini dilakukan dengan membandingkan tekanan darah sistolik antara lengan (yang mewakili perkiraan tekanan sentral aorta) dan tungkai bawah (Álvaro-Afonso *et al.*, 2018).

Dasar teori untuk mengukur ABI dalam keadaan normal, tekanan darah sistolik di ekstremitas bawah harus sama dengan tekanan darah sistolik sentral di aorta, serta tekanan darah sistolik di ekstremitas atas. Ini berarti bahwa rasio antara dua nilai harus 1,0. Dalam kasus stenosis atau insufisiensi arteri perifer, tekanan darah sistolik di ekstremitas bawah akan lebih rendah daripada tekanan darah ekstremitas sentral atau atas. Dengan demikian, rasionya akan kurang dari 1 (Al-Qaisi, 2009)

2.5.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi ABI

Terdapat studi yang menjelaskan mengenai faktor risiko yang mempengaruhi nilai ABI pasien DM tipe 2 adalah bahwa rendahnya nilai ABI yang menimbulkan gangguan vaskular dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya usia penderita DM lebih dari 60 tahun, lama menderita DM lebih dari 5 tahun, kontrol glikemik buruk dan obesitas (Ulfa, 2017; Verma *et al.*, 2018). Penelitian lain juga mengemukakan bahwa rendahnya nilai ABI dipengaruhi oleh ketidakteraturan mengkonsumsi obat anti hiperglikemik, ketidakteraturan melakukan aktivitas fisik, ketidakteraturan melakukan perawatan kaki dan ketidakteraturan melakukan diet DM (Ulfa, 2017).

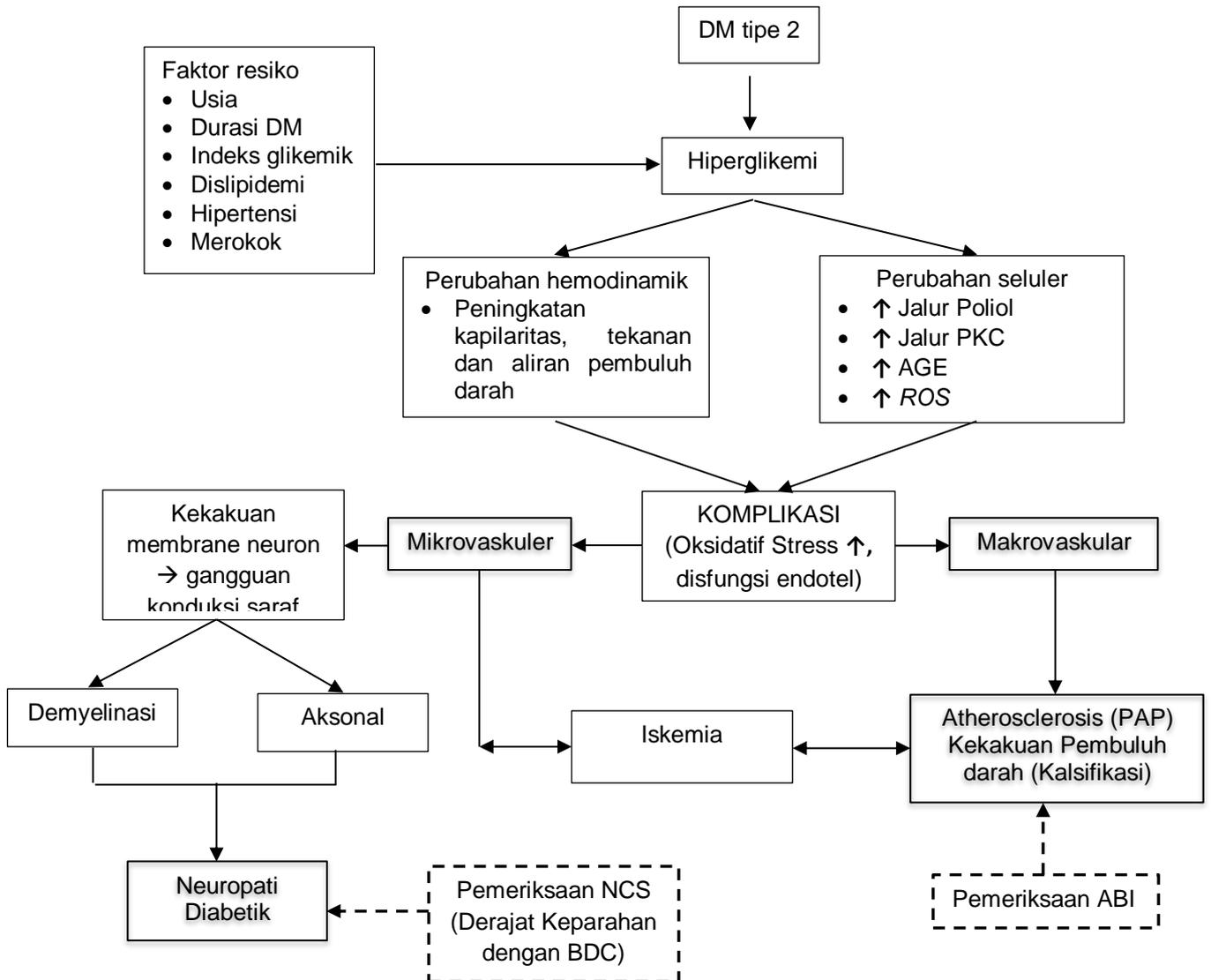
2.6 ELEKTROMIONEUROGRAFI (EMNG)

Elektromioneurografi (EMNG) atau *Nerve Conduction Studies* (NCS) atau studi hantar rangsang saraf tepi 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. Instrumen ini merupakan standar emas untuk mendiagnosis neuropati diabetika, serta merupakan pemeriksaan yang efektif, objektif, dan sensitif (Poernomo, 2003). Dalam kasus neuropati diabetika, EMNG biasanya digunakan jika terdapat manifestasi klinis atipikal, diagnosis yang tidak jelas, atau kecurigaan terhadap etiologi selain neuropati diabetika (Pop-Busui *et al.*, 2017).

Prosedur EMNG disesuaikan dengan diagnosis klinis setiap pasien. Stimulasi saraf perifer dilakukan untuk membangkitkan respon motorik dan sensorik. Respon yang dihasilkan direkam oleh elektrode permukaan (*surface electrode*). Nilai *Nerve Conduction Velocity* (NCV) atau kecepatan hantar rangsang saraf tepi dan amplitudo abnormal menunjukkan patofisiologi yang mendasari gangguan saraf tepi (Poernomo, 2003).

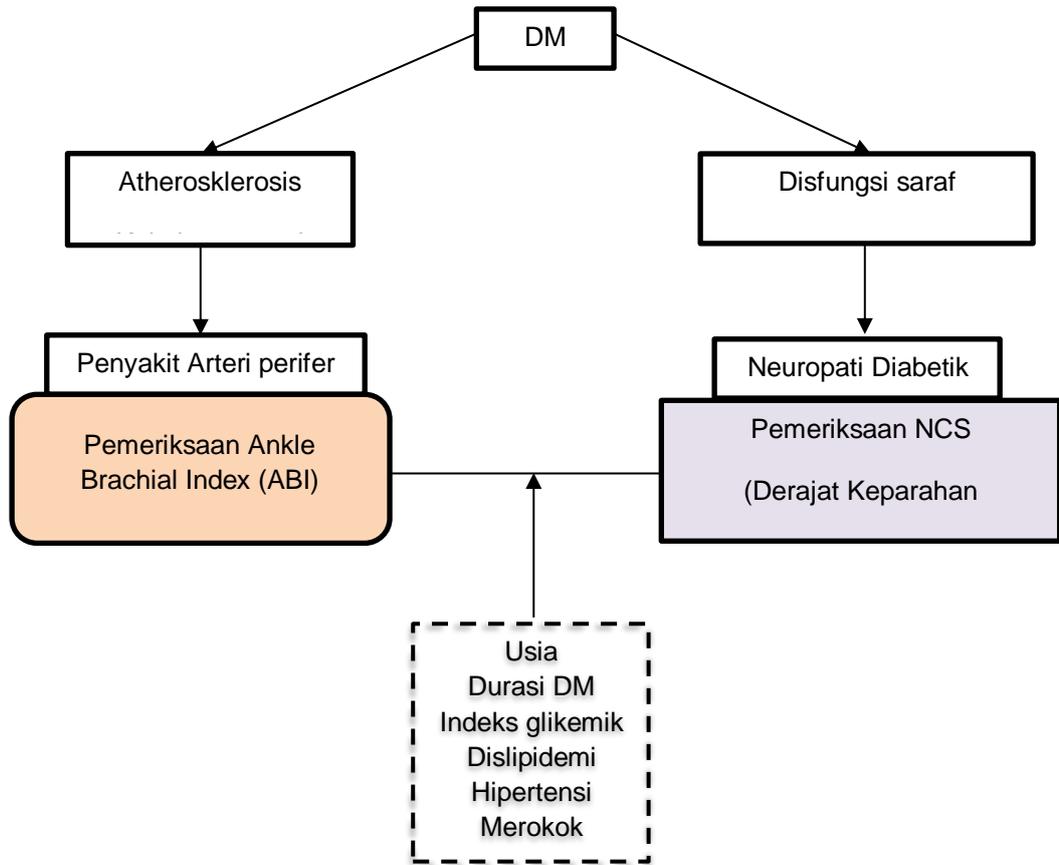
Klasifikasi neuropati berdasarkan modalitas yang terlibat meliputi neuropati motorik, sensorik, dan sensorimotor. Klasifikasi neuropati berdasarkan patogenesis meliputi neuropati demielinasi, aksonal, dan campuran. Pemanjangan latensi distal atau penurunan NCV motorik dan sensorik dibawah batas normal dievaluasi sebagai neuropati demielinasi. Penurunan amplitudo saraf motorik dan sensorik dibawah batas normal dievaluasi sebagai neuropati aksonal. Neuropati campuran didiagnosis bila terdapat kriteria neuropati demielinasi dan aksonal (Kaymaz *et al.*, 2020).

2.7 KERANGKA TEORI



Gambar 6. Kerangka Teori

2.8 KERANGKA KONSEP



Gambar 7. Kerangka Konsep

Keterangan

