

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) tipe 2 adalah penyakit metabolik kronik dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diagnosis DM ditegakkan bila glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L), atau glukosa darah 2 jam post-prandial ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) saat tes toleransi glukosa oral, atau HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol), atau glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia (American Diabetes Association, 2021). Penyakit ini dapat menimbulkan komplikasi kronik pada sistem saraf berupa neuropati diabetik yang memberikan gambaran klinis cukup beragam. Bentuk paling umum dari neuropati diabetik adalah *Distal Symmetrical Polyneuropathy* (DSPN) dan *Diabetic Autonom Neuropathy* (DAN) yang dapat bermanifestasi pada satu atau lebih sistem organ seperti kardiovaskular, maupun sudomotor. *Cardiovascular Autonom Neuropathy* (CAN) lebih menjadi perhatian utama karena menimbulkan risiko yang mengancam jiwa, sedangkan disfungsi sudomotor yang dinilai melalui *sympathetic skin response* (SSR) juga dapat menyebabkan komplikasi yang parah seperti timbulnya gangren hingga amputasi (Akbar et al., 2023; Vinik et al., 2003).

DSPN terjadi akibat disfungsi saraf tepi yang difus dengan prevalensi ditemukan 75 % pada neuropati diabetik. Kelainan paling umum ditemukan berupa gejala kram, nyeri ekstremitas bilateral, parastesia, dan pada kasus parah dapat terjadi ulkus yang berujung pada amputasi (Bodman et al., 2024). DSPN dapat melibatkan *small fiber*, *large fiber*, atau keduanya. *Nerve Conduction Study* (NCS) banyak digunakan untuk menilai fungsi saraf dan juga untuk mengevaluasi tingkat keparahan DSPN (Kucera et al., 2004).

CAN menimbulkan kelainan kontrol denyut jantung dan dinamika vaskular. Prevalensi CAN bervariasi, dilaporkan berkisar 12%-73%, meningkat seiring dengan usia dan durasi DM. CAN juga dapat ditemukan pada pasien prediabetes (Eleftheriadou et al., 2024; Vinik et al., 2003). CAN dapat memberikan manifestasi klinis berupa *resting tachycardia*, intoleransi olahraga, hipotensi ortostatik, dan *silent infark miokard* yang meningkatkan risiko mortalitas dan kematian mendadak. Akan tetapi, CAN juga seringkali tidak memiliki gejala yang spesifik sehingga sering tidak terdiagnosis dan ditangani dengan baik. Oleh karena itu, *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan untuk melakukan skrining klinis CAN secara rutin pada pasien diabetes. Pemeriksaan CAN dideskripsikan oleh Ewing (1970) yaitu dengan menilai 5 parameter refleks kardiovaskular yaitu *heart rate* saat bernafas dalam, berdiri, dan dengan Valsava serta tekanan darah saat berdiri dan setelah beraktivitas. Skrining CAN sangat penting karena dapat mengetahui komplikasi DM pada stadium awal. (Haq et al., 2019; Lin et al., 2021).

SSR adalah pemeriksaan sederhana dan non invasif yang digunakan untuk menilai disfungsi sudomotor dan mengukur aktivitas listrik kulit. SSR dapat digunakan

sebagai pelengkap atau alternatif dalam diagnosis gangguan simpatis dan mengevaluasi disfungsi otonom (Akbar et al., 2023; Lin et al., 2021). SSR dievaluasi pada kelompok DM tipe 2 dan kontrol dan menunjukkan bahwa DM tipe 2 dapat menyebabkan kerusakan pada respons kulit simpatis dan latensi respons kulit simpatis harus menjadi indikator yang tepat untuk neuropati perifer diabetik. Respon SSR dilaporkan menghilang pada 83 % penderita DSPN (Lin et al., 2021; Liu et al., 2024).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan CAN dan DSPN, namun mekanismenya masih belum jelas. Walaupun demikian, CAN dan DSPN diketahui dapat ditemukan bersamaan pada pasien DM. CAN dapat ditemukan 13 % pada pasien tanpa neuropati perifer, 34,4 % dengan neuropati subklinis, 49,3 % dengan gejala neuropati, dan 100% pada pasien neuropati perifer dengan gejala otonom (Haq et al., 2019). CAN dan DSPN yang terjadi bersamaan diketahui dapat meningkatkan angka mortalitas (Vági et al., 2021).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, CAN dapat terjadi pada pasien DSPN dan tanpa DSPN, sedangkan SSR dapat digunakan untuk deteksi dini suatu DSPN (Haq et al., 2019). Meskipun pasien DSPN lebih rentan mengalami CAN namun pemeriksaan untuk skrining CAN masih sulit dilakukan karena memerlukan waktu dan kemampuan kerjasama yang baik dari pasien (Haq et al., 2019). Oleh karena itu, dengan mengetahui perbedaan parameter CAN dan SSR pada pasien DM tipe 2 dengan dan tanpa DSPN diharapkan dapat memberikan wawasan penting bagi diagnosis dini sehingga penanganan terhadap komplikasi otonom yang berkaitan dengan diabetes menjadi lebih efektif. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui perbandingan parameter CAN dan SSR pada pasien DM tipe 2 dengan dan tanpa DSPN.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana perbandingan parameter CAN pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN?
2. Bagaimana perbandingan SSR pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN?

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan parameter CAN pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN
2. Terdapat perbedaan SSR pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan parameter CAN dan SSR pada pasien DM Tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur parameter CAN pada pasien DM tipe 2 tanpa DSPN
2. Mengukur parameter CAN pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN
3. Membandingkan respon denyut jantung terhadap respirasi pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN
4. Membandingkan respon denyut jantung terhadap posisi berdiri pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN
5. Membandingkan respon denyut jantung terhadap manuver valsava pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN
6. Membandingkan respon tekanan darah terhadap posisi berdiri pada pasien DM tipe 2 dengan dan tanpa DSPN
7. Membandingkan respon tekanan darah diastolik saat latihan isometrik pada pasien DM tipe 2 dengan dan tanpa DSPN
8. Mengukur SSR pada pasien DM tipe 2 tanpa DSPN
9. Mengukur SSR pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN
10. Membandingkan nilai SSR pada pasien DM tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi dan pengetahuan di bidang neurologi tentang perbandingan parameter CAN dan SSR pada pasien DM Tipe 2 dengan DSPN dan tanpa DSPN.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan untuk memantau perkembangan penyakit pada pasien DM tipe 2 sehingga skrining dini dapat dilakukan untuk mencegah komplikasi otonom yang lebih parah.

1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi oleh peneliti lain yang berkeinginan untuk melanjutkan penelitian tentang CAN dan SSR pada pasien DM Tipe 2.

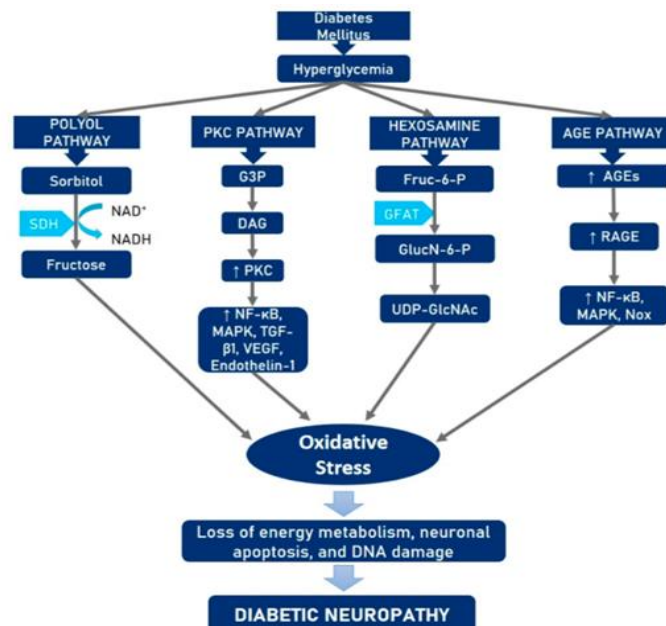
1.6 Kajian dan Kerangka Teori

1.6.1 Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi yang umum ditemukan pada pasien diabetes. Sekitar 50-60 % pasien diabetes akan mengalami neuropati diabetik dan prevalensinya lebih tinggi pada DM tipe 2 karena durasinya yang lebih lama dan tingkat komorbiditasnya yang tinggi. Neuropati diabetik ditemukan 26 % pada durasi DM lebih 5 tahun dan 41 % dengan durasi lebih 10 tahun (Bodman et al., 2024).

Patomekanisme neuropati diabetik belum diketahui secara pasti. Faktor yang diduga berperan yaitu gangguan vaskular, metabolik, imun, dan peran *nerve growth*

factor (NGF) (Akbar et al., 2023). Peningkatan glukosa serum menyebabkan resistensi insulin, dislipidemia, dan stres oksidatif pada retikulum endoplasma dan mitokondria. Proses-proses ini berkontribusi terhadap akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), peradangan, dan kerusakan sel. Infiltrasi makrofag ke dalam sel saraf perifer memicu produksi sitokin dan kemokin, yang memicu terjadinya inflamasi dan kerusakan serabut saraf. Selain itu, kerusakan saraf perifer juga disebabkan oleh produk akhir glikosilasi yang tinggi dan adanya gangguan jalur heksosamin, protein kinase C, dan polimerase. Gangguan neurovaskular dengan proses perbaikan yang buruk dan disfungsi endotel juga diketahui ikut berperan dalam mekanisme neuropati (Atmaca et al., 2024; Bodman et al., 2024). Mekanisme kerusakan saraf terjadi akibat dari adanya perubahan struktural seperti demielinasi segmental, degenerasi Wallerian, dan mikroangiopati, serta menginduksi apoptosis neuron ganglia akar dorsal, yang selanjutnya mengakibatkan kerusakan dan hilangnya serat bermielin dan tidak bermielin (Atmaca et al., 2024). Penelitian histopatologis pada biopsi saraf, baik pada model hewan atau pada manusia dengan polineuropati diabetik, mengungkapkan adanya degenerasi aksonal yang disertai dengan demielinasi primer juga demielinasi sekunder. Beberapa temuan kunci meliputi kerusakan pada *myelin sheath* dan sel Schwann. Sel-sel ini mengalami disosiasi dari akson, baik pada neuron bermielin ataupun tidak bermielin. Mekanisme patologis ini mengganggu konduksi impuls aksonal dan transduksi sinyal saraf, diperburuk oleh penurunan beberapa faktor neurotrofik. selanjutnya, terjadi degenerasi sentripetal serta kehilangan aksonal distal yang bersifat *length-dependent* (Galiero et al., 2023).



Gambar 1. Mekanisme Neuropati Diabetik (Akbar et al., 2023)

Manifestasi klinis neuropati diabetik cukup beragam dan diklasifikasikan menjadi neuropati difus yang terdiri dari DSPN dan neuropati otonom, mononeuropati (mononeuropati multiplex), dan radikulopati atau poliradikulopati. Neuropati diabetik dapat mempengaruhi sistem saraf somatik maupun otonom. DSPN merupakan bentuk neuropati paling umum ditemukan sedangkan neuropati otonom dapat melibatkan sistem kardiovaskular (CAN), gastrointestinal, urogenital, sudomotor, dan mata. CAN merupakan komplikasi yang cukup menjadi perhatian utama karena dapat membahayakan nyawa (Pop-Busui et al., 2016).

1.6.2 Distal Symmetrical Polyneuropathy (DSPN)

DSPN didefinisikan sebagai polineuropati distal yang simetris, *length-dependent*, disebabkan oleh gangguan mikrovaskuler dan metabolik akibat paparan hiperglikemia yang kronik. DSPN ditemukan 75 % pada pasien neuropati diabetik, 10-15 % pada pasien yang baru terdiagnosis diabetes, dan rerata meningkat 50 % setelah 10 tahun. DSPN dihubungkan dengan kadar glukosa, tinggi dan berat badan, merokok, dan tekanan darah. Sekitar 50 % pasien DSPN mengalami gejala klinis, namun beberapa pasien dapat asimtomatik sehingga kelainan hanya dapat ditemukan dengan pemeriksaan neurologis. Penilaian dini dapat membantu menghindari ulkus diabetik yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas (Atmaca et al., 2024; Pop-Busui et al., 2016).

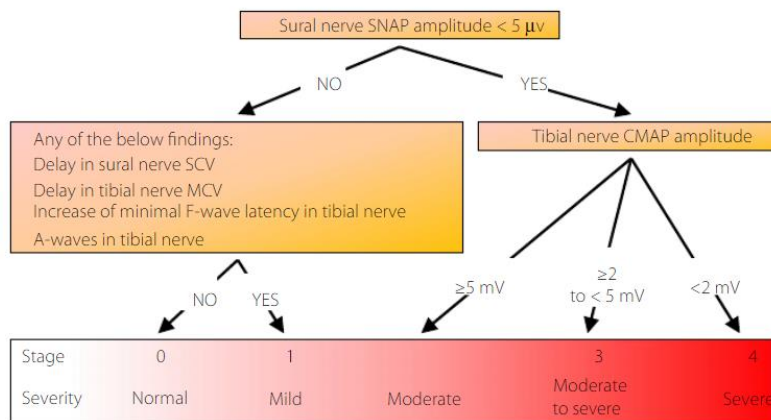
Gejala klinis cukup bervariasi tergantung dari serabut sensorik yang terlibat. DSPN dapat mengenai *small fiber*, *large fiber* atau keduanya. *Small fiber* terdiri dari *myelinated Aδ fiber* (bertanggung jawab atas rangsangan nyeri dan persepsi dingin) dan *non-myelinated C fiber* yang spesifik memberikan pengaruh pada serat somatik kecil (persepsi hangat dan nyeri) sedangkan *large fiber* terdiri dari serabut Aα dan Aβ memiliki fungsi sensorik seperti persepsi terhadap sentuhan, getaran dan posisi, fungsi motorik dan kontrol otot (Hovaguimian & Gibbons, 2011). Gejala awal yang dirasakan berupa gejala “positif” seperti nyeri neuropati (nyeri tertusuk-tusuk, rasa terbakar), parastesia, hiperestesia, atau gejala “negatif” termasuk hilang/kurangnya sensasi nyeri, gangguan fungsi suhu, getaran, posisi dan *ataxic gait*. Secara umum penyakit ini tidak berbahaya tetapi jika tidak diobati perjalanan penyakitnya menjadi kronis dan progresif (Atmaca et al., 2024; Bodman et al., 2024). Kerusakan *small fiber* terjadi pada tahap pra diabetes dan mendahului kerusakan *large fiber*, yang mungkin kerusakannya masih dapat mengalami perbaikan (Akbar et al., 2023).

Kerusakan saraf pada pertama kali mengenai saraf sensorik bagian distal yang berkembang mengenai saraf proksimal. Ekstremitas bawah dengan akson terpanjang lebih rentan terhadap kerusakan sehingga DSPN pertama kali mengenai kaki, dan menyebabkan hilangnya sensasi nyeri pada kulit dan kaki secara bertahap. Keadaan ini memberikan gambaran *stocking-glove distribution* (Bodman et al., 2024).

Menurut ADA *Standard of Care in Diabetes 2024*, evaluasi DSPN harus dilakukan pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis melalui anamnesis riwayat penyakit dan pemeriksaan neurologis dan direkomendasikan untuk dievaluasi setiap tahun. Terdapat beberapa skala klinis yang menggabungkan penilaian gejala dengan evaluasi klinis seperti *Michigan Neuropati Instrumen Skrining* (MNSI), *Toronto Clinical*

Neuropathy Score (TCNS), *United Kingdom Screening Test* (UKST), dan *Neuropathy Impairment score for Lower Limbs* (NIS-LL). Penilaian ini dan telah diusulkan untuk digunakan sebagai skrining dan penilaian tingkat keparahan DSPN, namun penilaian ini masih subjektif dan sangat bergantung pada interpretasi pemeriksa. *Nerve Conduction Studies* (NCS) sering digunakan untuk memastikan diagnosis dan mengetahui tingkat keparahan DSPN. Tes konduksi saraf dan elektromiografi, memberikan sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan klinis dalam evaluasi DSPN walaupun metode diagnostik ini memerlukan alat dan keterampilan khusus, relatif mahal, dan terkadang menimbulkan ketidaknyamanan pasien (Atmaca et al., 2024).

NCS telah lama dikenal sebagai baku standar untuk diagnosis DSPN. Berdasarkan definisi ADA, proses *length dependent* lebih awal akan melibatkan saraf sensoris kemudian saraf motorik pada ekstremitas bawah dan selanjutnya mengenai ekstremitas atas. Oleh karena itu, studi konduksi saraf pada tiga saraf utama yaitu saraf sensoris sural, tibialis, dan peroneal secara unilateral atau bilateral (mungkin opsional) dapat digunakan untuk mendiagnosis DSPN (Lee et al., 2023). Dalam upaya untuk mengembangkan lebih lanjut kemungkinan NCS, Baba dkk. mengusulkan diagnosis berbasis NCS dan klasifikasi tingkat keparahan DPN (Gambar 3). (Himeno et al., 2019).



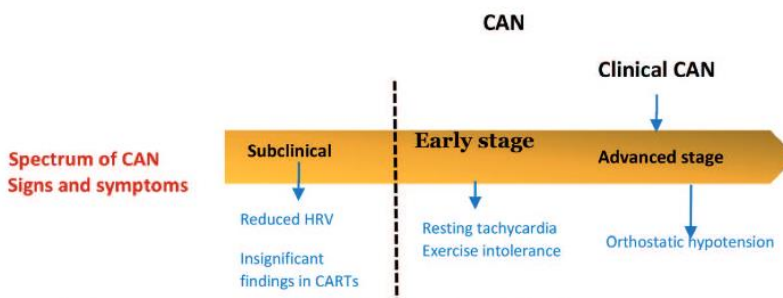
Gambar 2. Klasifikasi Baba : algoritma diagnosis dan *staging* polineuropati diabetik berdasarkan NCS (Himeno et al., 2019)

1.6.3 Cardiovascular Autonomic Neuropathy (CAN)

CAN memiliki angka prevalensi bervariasi tergantung dari etiologi diabetesnya. , Dilaporkan sekitar 29%-54% ditemukan pada DM tipe 1 dan 12%-73% ditemukan pada DM tipe 2 (Eleftheriadou et al., 2024). CAN ditandai dengan adanya kerusakan pada serabut saraf otonom yang mempersarafi jantung dan pembuluh darah sehingga mengakibatkan kelainan pada kontrol detak jantung dan dinamika pembuluh darah. Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi perkembangan neuropati

otonom, termasuk durasi diabetes, kontrol glikemik yang buruk, dan adanya komorbiditas seperti hipertensi dan dislipidemia (Ferdousi et al., 2021).

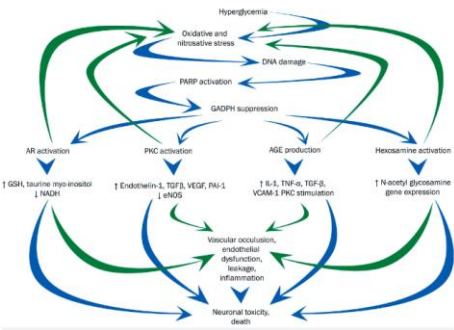
CAN berkembang melalui bentuk subklinis hingga klinis yang berkepanjangan dan telah ditemukan berhubungan dengan aritmia jantung, *silent* infark miokard dan kematian mendadak. CAN subklinis sebagian besar terjadi akibat perubahan fungsional yang dominan pada nervus vagus dan dianggap sebagai kelainan yang reversibel. CAN subklinis atau tahap awal dimulai dengan berkurangnya kontrol parasimpatis menyebabkan gangguan variasi detak jantung (HRV), sedangkan CAN klinis atau tahap akhir terjadi karena denervasi parasimpatis dan simpatis jantung dan bermanifestasi sebagai takikardia saat istirahat, hipotensi ortostatik, intoleransi olahraga, dan *silent* iskemia miokard (Ferdousi et al., 2021). Hipotensi ortostatik terjadi pada 6-32% pasien diabetes, sedangkan gejala intoleransi ortostatik muncul pada 4-18% pasien diabetes. Gejala ortostatik yang dapat timbul antara lain pusing, penglihatan kabur, pingsan, atau nyeri pada leher atau bahu saat berdiri, yang memberat pada saat awal pagi hari, setelah makan, suhu inti meningkat, berdiri lama, atau saat beraktivitas. Gejala mungkin tidak dapat diatasi sehingga dapat mengganggu efektifitas tatalaksana pengobatan antihipertensi dan dapat menyebabkan jatuh pada lansia. CAN sangat berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular sehingga diagnosis pada tahap awal sangat penting untuk mencegah komplikasi ini (Williams et al., 2022).



Gambar 3. Manifestasi Klinis CAN (Ferdousi et al., 2021)

Neuropati otonom dan DSPN diketahui memiliki patomekanisme yang serupa. CAN awalnya akan mempengaruhi bagian distal nervus vagus yang merupakan saraf parasimpatis terpanjang. Nervus vagus mencakup 75 % dari seluruh serabut saraf parasimpatis dan menginervasi miokardium. Eferen vagal berasal dari medula oblongata dan serabut postganglionik mempersarafi atrium jantung, neurotransmisi berikutnya dimodulasi oleh reseptor nikotinik. Penurunan tonus otonom parasimpatis diamati pada CAN awal yang diukur melalui *cardiovascular autonomic reflex test* (CART) yang ditunjukkan oleh variabilitas detak jantung (HRV) yang menurun. Akibatnya, terdapat dominasi simpatis yang terlihat dari *resting heart rate* yang tinggi. Ketidakseimbangan sistem saraf otonom berkembang pada awal patogenesis CAN dan dihubungkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular sebelum perkembangan CAN definitif. Disfungsi vagal parasimpatis yang tidak diobati terus memburuk dan

selanjutnya menyebabkan takikardia saat istirahat (>100 denyut/menit). Pada tahap ini, pasien dapat mengalami palpitasi atau asimtomatik. Pada CAN tahap lanjut, neuropati otonom berkembang di pleksus simpatis menyebabkan berkurangnya respon postural simpatik yang menyebabkan hipotensi postural. Gangguan parasimpatis dan simpatis mengakibatkan jantung mengalami denervasi sehingga timbul *resting takikardia* yang menetap (Williams et al., 2022).



Gambar 4. Patomekanisme CAN (Agashe, 2018)

Skrining CAN harus didasarkan pada penilaian klinis yang cermat terhadap tanda dan gejala. Beberapa kuesioner telah ditemukan untuk mendiagnosis CAN seperti *Autonomic Symptom Profile (ASP)* dan *Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS31)*, namun diagnosis pasti tetap menggunakan *cardiovascular autonomic reflex test (CART)* (Eleftheriadou et al., 2024). *CAN Subcommittee of the Toronto Consensus Panel* merekomendasikan 4 tes standar emas untuk CAN yaitu respons detak jantung terhadap pernapasan dalam, berdiri, dan manuver Valsava serta respons tekanan darah terhadap berdiri (Williams et al., 2022). Sedangkan dalam studi yang dilakukan oleh Ewing et al. (1970), mengusulkan 5 parameter CART (gambar 4) untuk menilai secara objektif saraf parasimpatis dan simpatis pada sistem saraf otonom (Agashe, 2018).

TEST	TECHNIQUE	NORMAL RESPONSE AND VALUES
Beat-to-beat HRV	With the patient at rest and supine, heart rate is monitored by ECG while the patient breathes in and out at 6 breaths/min, paced by a metronome or similar device.	A difference in heart rate of > 15 bpm is normal and < 10 bpm is abnormal. The lowest normal value for the expiration-inspiration ratio of the R-R interval is 1.17 in patients aged 20-24; this value decreases with age.
Heart rate response to standing	During continuous ECG monitoring, the R-R interval is measured at beats 15 and 30 after standing.	Typically, a tachycardia is followed by reflex bradycardia. The 30:15 ratio should be > 1.03.
Heart rate response to Valsalva maneuver	The subject forcibly exhales into the mouthpiece of a manometer to 40 mm Hg for 15 s during ECG monitoring.	Healthy subjects develop tachycardia and peripheral vasoconstriction during strain and an overshoot bradycardia and rise in blood pressure with release. The normal ratio of longest to shortest R-R is > 1.2.
Systolic blood pressure response to standing	Systolic blood pressure is measured in the supine subject. The patient stands, and the systolic blood pressure is measured after 2 min.	Normal response is a fall of < 10 mm Hg; borderline is a fall of 10-29 mm Hg; abnormal is a fall of > 30 mm Hg with symptoms.
Diastolic blood pressure response to isometric exercise	The subject squeezes a handgrip dynamometer to establish a maximum. Grip is then squeezed at 30% maximum for 5 min.	A normal response for diastolic blood pressure is a rise of > 16 mm Hg in the opposite arm.

Gambar 5. Cardiovascular Autonomic Reflex Test (CART) (Agashe, 2018)

1.6.3.1 Respon detak jantung terhadap bernafas dalam

Variasi denyut jantung selama pernapasan dalam utamanya diperantarai aktivitas parasimpatis melalui saraf vagus. Mekanisme ini terjadi melalui inhibisi pada tonus vagal selama ekspirasi serta peningkatannya selama inspirasi. Proses inspirasi akan meningkatkan aktivitas simpatis dan menghambat parasimpatis sehingga timbul takikardi, sedangkan proses ekspirasi akan meningkatkan tonus vagal (parasimpatis) dan menimbulkan bradikardi. Beberapa teknik berbeda telah dijelaskan dalam literatur klinis, namun pengukuran selama pernapasan dalam dianggap yang paling dapat diandalkan (Vinik et al., 2003).

1.6.3.2 Respon detak jantung terhadap berdiri

Parameter ini bertujuan untuk mengevaluasi respons kardiovaskular yang ditimbulkan oleh perubahan dari posisi horizontal ke posisi vertikal yang dinilai pada menit ke 15 dan menit ke 30 (rasio 30 :15). Respon detak jantung yang khas saat berdiri sebagian besar dilemahkan oleh blokade parasimpatis yang dicapai dengan atropin. Pada subjek sehat, terdapat peningkatan denyut jantung yang khas dan cepat sebagai respons terhadap berdiri, yang mencapai maksimal kira-kira pada detak ke-15 setelah berdiri. Hal ini diikuti oleh bradikardia relatif yang maksimal pada kira-kira denyut ke-30 setelah berdiri. Pada pasien diabetes dan neuropati otonom, hanya terjadi peningkatan denyut jantung secara bertahap. (Agashe, 2018; Vinik et al., 2003).

1.6.3.3 Respon detak jantung terhadap manuver valsava

Pada subjek sehat, respons refleks terhadap manuver Valsava mencakup takikardia dan vasokonstriksi perifer selama manuver, diikuti oleh peningkatan tekanan darah dan bradikardia setelah pelepasan manuver. Responsnya dimediasi melalui aktivasi serabut saraf parasimpatis dan simpatis secara bergantian. Pada pasien dengan kerusakan otonom akibat diabetes, jalur refleksnya rusak. Hal ini terlihat sebagai respon detak jantung yang tumpul dan kadang-kadang sebagai penurunan tekanan darah yang lebih rendah dari normal selama melakukan aktivitas, diikuti dengan pemulihan yang lambat setelah pelepasan. (Agashe, 2018; Vinik et al., 2003).

1.6.3.4 Respon tekanan darah terhadap berdiri

Pada respon tekanan darah sistolik terhadap berdiri, tekanan darah normalnya hanya berubah sedikit saat berdiri dari posisi duduk atau terlentang. Respons terhadap berdiri dimediasi oleh serabut saraf simpatis. Pada subjek sehat, terjadi pengumpulan darah dalam sirkulasi dependen yang mengakibatkan penurunan tekanan darah yang dengan cepat dikoreksi oleh vasokonstriksi perifer dan takikardia yang dimediasi oleh baroreflex. Pada orang normal, tekanan darah sistolik turun 10 mmHg dalam waktu 30 detik. Pada pasien diabetes dengan neuropati otonom, kompensasi baroreflex ini akan mengalami gangguan (Vinik et al., 2003).

1.6.3.5 Respon detak jantung saat berdiri

Pada respon tekanan darah diastolik terhadap latihan isometrik, kontraksi otot berkelanjutan diukur dengan *handgrip* dinamometer. Kontraksi otot kontinyu menyebabkan peningkatan sistolik dan diastolik serta denyut jantung akibat refleksi dari otot ke saraf pusat dan kembali ke serabut eferen jantung dan vaskuler, selanjutnya meningkatkan curah jantung, tekanan darah dan denyut jantung. (Agashe, 2018; Vinik et al., 2003).

Diagnosis CAN dapat ditegakkan jika ditemukan 1 atau lebih hasil pemeriksaan yang abnormal (Hag et al., 2019). CAN dibagi menjadi 3 kategori:

1. *Possible* atau *early* CAN (jika 1 parameter CART abnormal)
2. *Definite* atau CAN terkonfirmasi (jika 2–3 parameter CART abnormal), dan
3. *Severe* CAN (hipotensi ortostatik + ≥ 2 parameter CART abnormal) (Williams et al., 2022)

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa severitas dan frekuensi neuropati otonom lebih tinggi pada pasien dengan gejala DSPN. Selain itu, dari 5 parameter CAN, respon denyut jantung terhadap inspirasi dan manuver valsava memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok DSPN dan tanpa DSPN (Ha et al., 2001). DSPN yang dikaitkan dengan keterlibatan sistem saraf otonom dapat meningkatkan risiko angka kematian tiga kali lipat (Anandhanarayanan et al., 2000).

1.6.4 Disfungsi Sudomotor

Disfungsi sudomotor merupakan salah satu manifestasi awal dari neuropati otonom. Disfungsi sudomotor terjadi akibat pelepasan neurotransmitter yang dihambat oleh saraf terminal menyebabkan penurunan aktivitas kelenjar keringat dan menimbulkan manifestasi klinis berupa kulit kering, kurang berkeringat, dan retakan pada kulit, yang selanjutnya berkembang menjadi bisul, gangren, dan bahkan amputasi. Oleh karena itu, diagnosis lebih awal sangat penting untuk mencegah komplikasi yang lebih parah (Akbar et al., 2023).

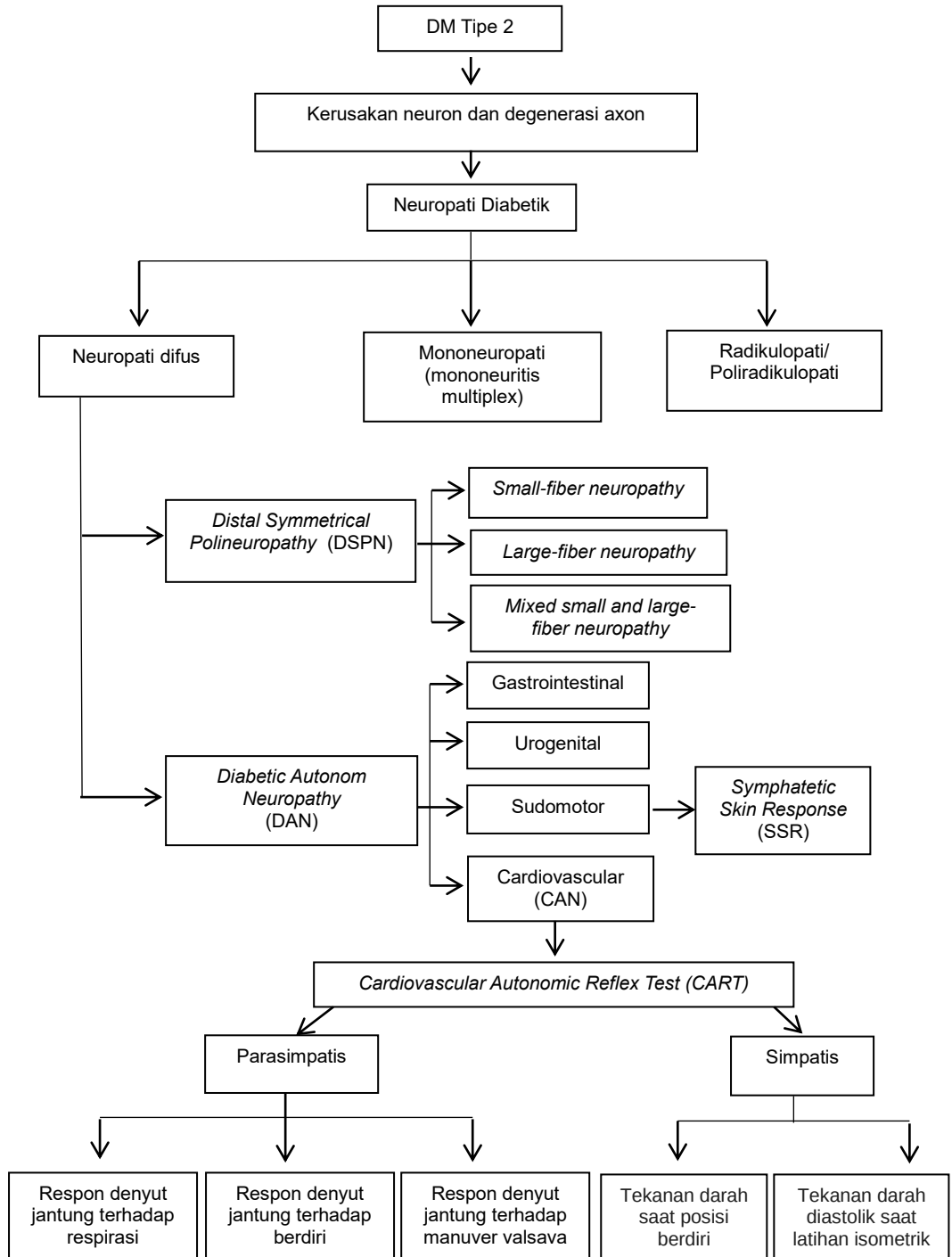
Kelenjar keringat menerima persarafan sistem saraf simpatis, dan terbagi menjadi dua komponen yaitu neuron preganglionik dan postganglionik. Neuron postganglionik merangsang kelenjar keringat dengan melepaskan asetilkolin yang mengikat reseptor muskarinik di kulit (Akbar et al., 2023). Neuropati pada DM tipe 2 dapat menyebabkan hilangnya serabut saraf simpatis di sekitar kelenjar keringat. Penurunan kepadatan ini mengurangi kemampuan kelenjar untuk menerima sinyal dari sistem saraf, sehingga mengakibatkan disfungsi sudomotor (Nica et al., 2024).

ADA telah merekomendasikan penilaian sudomotor sebagai strategi untuk deteksi dini neuropati pada penderita diabetes, dan saat ini sudah banyak penelitian yang menggunakan penilaian ini untuk diabetes dan bahkan pada pra-diabetes. Pemeriksaan sudomotor bertujuan menilai kelenjar keringat yang dipersarafi oleh *unmyelinated C fibers* di dermis dan juga terlibat dalam fungsi simpatis. Selain itu, tes fungsi sudomotor juga dapat digunakan untuk mendeteksi komplikasi kardiovaskular diabetes. Terdapat beberapa modalitas pemeriksaan sudomotor non invasif antara lain *quantitative sudomotor axon reflex test* (QSART), *thermoregulatory sweat test* (TST), *sympathetic skin response* (SSR) dan sebagainya. SSR merupakan tes

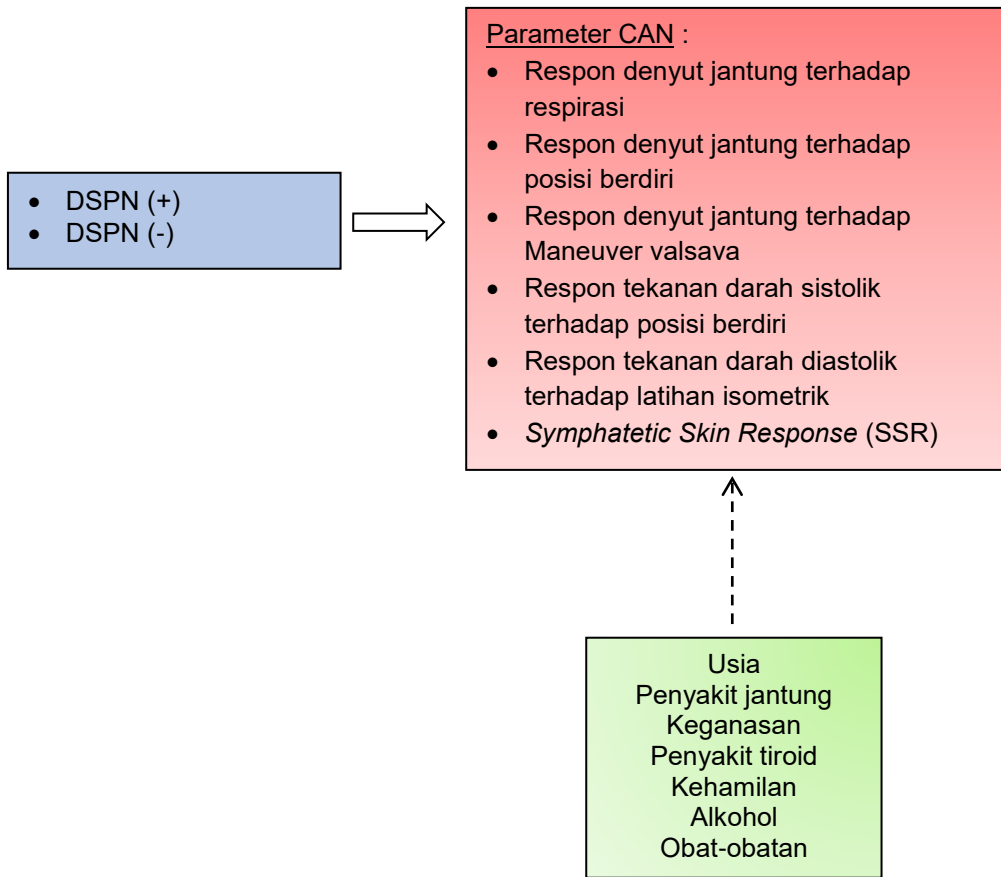
sederhana untuk menilai perubahan sementara potensial listrik yang dihasilkan oleh refleks multisinaptik kelenjar keringat sebagai respons terhadap berbagai stimulus. (Akbar et al., 2023).

Teknik pemeriksaan SSR yang biasa dipakai adalah yang direkomendasikan oleh Shahani dan Knezevic dan Bajada. Stimulus dilakukan sebanyak 5 kali dengan jarak 60 detik antar setiap stimulus untuk menghindari habituasi. Rerata dari 5 respon tersebut dihitung untuk pengukuran latensi dan amplitudo (Kucera et al., 2004). Tidak adanya respon SSR sebagai indikator neuropati otonom memiliki sensitivitas 87,5%, spesifisitas 88,2%. SSR dievaluasi pada kelompok diabetes mellitus tipe 2 dan kontrol dan menunjukkan bahwa diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan kerusakan pada respons kulit simpatis dan latensi respons kulit simpatis harus menjadi indikator yang tepat untuk neuropati perifer diabetik (Lin et al., 2021; Liu et al., 2024).

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dari penelitian ini.



Gambar 6. Kerangka Teori



Keterangan :

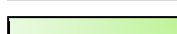
Variabel independen



Variabel dependen



Variabel perancu



Gambar 7. Kerangka Konsep