

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan produksi atau kerja insulin. Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan jenis Diabetes Mellitus yang paling umum, mencakup lebih dari 90% dari seluruh kasus Diabetes Mellitus di dunia. Penyakit ini tidak hanya meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular tetapi juga menyebabkan komplikasi mikrovaskular, termasuk neuropati diabetik.

Jumlah penderita diabetes di dunia mencapai 537 juta orang, dengan Indonesia berada di peringkat ke-5 dunia, memiliki sekitar 19,47 juta penderita Diabetes Melitus. Prevalensi Diabetes Melitus yang tinggi ini sejalan dengan meningkatnya angka komplikasi, termasuk neuropati diabetik, yang menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan penurunan kualitas hidup pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (*IDF Diabetes Atlas*, 2025).

Neuropati diabetik adalah kelainan saraf akibat hiperglikemia kronis, yang menyebabkan kerusakan pada serabut saraf perifer, otonom, atau pusat. Komplikasi ini memiliki manifestasi yang beragam, mulai dari sensasi kesemutan, rasa terbakar, nyeri, hingga hilangnya refleks dan kelemahan otot, yang pada akhirnya dapat menyebabkan ulserasi, infeksi, dan amputasi ekstremitas.

Diabetes Melitus merupakan factor risiko utama dalam perkembangan neuropati diabetik. Pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2 yang telah berlangsung selama ≥ 10 tahun memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi mengalami neuropati dibandingkan pasien yang baru didiagnosis (< 5 tahun). Hal ini disebabkan oleh paparan hiperglikemia kronis yang berkepanjangan, yang memicu stress oksidatif, inflamasi kronis, disfungsi endotel, dan gangguan metabolik, sehingga mempercepat degenerasi saraf (Ziegler et al., 2022).

Selain durasi penyakit, faktor lain yang turut berkontribusi terhadap kejadian neuropati diabetik adalah kontrol glikemik yang buruk ($HbA_{1c} > 7\%$), hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan kebiasaan merokok. Namun, lama menderita Diabetes Mellitus tetap menjadi faktor independen yang sangat berpengaruh terhadap perkembangan neuropati diabetik (Ziegler et al., 2022).

RS Wahidin Sudirohusodo Makassar memiliki jumlah pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 yang cukup besar, sehingga menjadi lokasi yang strategis untuk meneliti hubungan antara lama menderita Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan kejadian neuropati diabetik. Hingga saat ini, belum banyak penelitian di Indonesia yang secara spesifik mengeksplorasi hubungan ini, terutama pada populasi di wilayah timur Indonesia.

Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih mendalam mengenai hubungan antara durasi Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan kejadian neuropati diabetik, sehingga dapat membantu dalam deteksi dini, pencegahan, dan pengelolaan neuropati diabetik pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi bahan rujukan bagi klinisi dalam memberikan edukasi kepada pasien serta membantu dalam perumusan kebijakan kesehatan terkait manajemen komplikasi Diabetes Mellitus di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara lama menderita Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan kejadian Neuropati Diabetik pada pasien di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis hubungan antara lama menderita Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2 dengan kejadian Neuropati Diabetik pada pasien yang dirawat di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

- Menambah wawasan ilmiah mengenai hubungan antara lama menderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan kejadian Neuropati Diabetik.
- Menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya yang selaras dengan materi yang dibahas.

1.4.2 Manfaat Klinis

- Membantu tenaga medis dalam mendeteksi dini risiko Neuropati Diabetik pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 berdasarkan durasi penyakitnya.
- Memberikan dasar bagi pencegahan dan intervensi yang lebih optimal dalam manajemen Neuropati Diabetik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes Mellitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), yang dapat terjadi akibat gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau kombinasi keduanya. Kondisi ini ditetapkan ketika kadar glukosa darah puasa melebihi 126 mg/dl (Harreiter & Roden, 2023).

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah suatu penyakit yang utama disebabkan oleh resistensi insulin. Kondisi ini dapat memicu berbagai komplikasi, termasuk penyakit jantung dan stroke. Selain itu, tingkat kematian akibat Diabetes Melitus tipe 2 tergolong cukup tinggi (Harreiter & Roden, 2023).

Hiperglikemia merupakan salah satu gejala utama Diabetes Mellitus tipe 2, yang terjadi akibat kombinasi resistensi terhadap efek insulin, produksi insulin yang tidak memadai, serta sekresi glukagon yang berlebihan atau tidak terkontrol (Lestari et al., 2021).

Resistensi insulin merupakan karakteristik utama Diabetes Mellitus tipe 2, yang terjadi ketika tubuh tidak mampu merespons insulin secara optimal. Akibatnya, kadar glukosa darah terus meningkat, sementara pankreas berusaha mengimbangnya dengan memproduksi lebih banyak insulin. Seiring waktu, kondisi ini dapat menyebabkan kelelahan pada pankreas, sehingga produksi insulin menurun dan akhirnya menyebabkan hiperglikemia atau peningkatan kadar gula darah (Lestari et al., 2021).

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum, mencakup lebih dari 90% dari seluruh kasus diabetes di dunia. Penyakit ini ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, yang menyebabkan hiperglikemia kronis. Menurut data Internasional Diabetes Federation (IDF) tahun 2021, terdapat 537 juta penderita diabetes di dunia, dan angka ini diprediksi mencapai 800 juta pada 2045, mayoritas Diabetes Melitus Tipe 2. Peningkatan ini didorong oleh gaya hidup tidak sehat, obesitas, dan kurang aktivitas fisik, terutama di negara berkembang seperti China, India, dan Indonesia (*IDF Diabetes Atlas*, 2025).

Di Indonesia, DMT2 menjadi masalah kesehatan utama, dengan 19,5 juta penderita (peringkat ke-5 di dunia). Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 melaporkan prevalensi 11,7% pada usia >15 tahun, dengan risiko lebih tinggi pada lansia. Gaya hidup sedentary dan kurangnya kesadaran pencegahan turut memperburuk situasi (*IDF Diabetes Atlas*, 2025).

Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang sering ditemukan. Salah satu komplikasi utamanya adalah neuropati diabetik, yang dapat menurunkan kualitas hidup. Oleh karena itu, penting dilakukan deteksi penangan dini untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

2.1.3 Patogenesis

Patogenesis hiperglikemia pada Diabetes Melitus Tipe 2 melibatkan sebelas mekanisme utama yang dikenal sebagai *egregious eleven*. Salah satunya adalah disfungsi sel beta pankreas, di mana terjadi penurunan sekresi insulin yang signifikan. Selain itu, sel alfa pankreas memproduksi glukagon secara berlebihan, yang meningkatkan produksi glukosa oleh hati. Sel lemak pada penderita diabetes juga mengalami resistensi terhadap insulin sehingga meningkatkan lipolisis dan kadar asam lemak bebas (FFA), yang berkontribusi terhadap resistensi insulin di jaringan lain. Otot, sebagai tempat utama penggunaan glukosa akibat

resistensi insulin. Hati juga memperlihatkan peningkatan produksi glukosa melalui glukoneogenesis karena resistensi insulin. Di otak, resistensi insulin menyebabkan peningkatan nafsu makan, sementara perubahan komposisi mikrobiota usus juga berperan dalam regulasi glukosa dan sensitivitas insulin. Di usus halus, gangguan hormone incretin (GLP-1 dan GIP) serta peningkatan penyerapan karbohidrat menyebabkan peningkatan kadar glukosa postprandial. Ginjal menyerap kembali glukosa secara berlebihan karena peningkatan ekspresi SGLT-2, yang memperparah hiperglikemia. Penurunan kadar amylin pada lambung mempercepat pengosongan lambung dan penyerapan glukosa. Terakhir, aktivasi sistem imun bawaan dan inflamasi sistemik tingkat rendah turut memperburuk resistensi insulin dan menyebabkan komplikasi metabolik. Kesebelas mekanisme ini saling berinteraksi dan menjadi dasar pemilihan terapi farmakologis dalam pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 (Soelistijo, 2021).

2.1.4 Gambaran Klinis

Gambaran klinis merupakan hal-hal yang dirasakan dan dikeluhkan pasien, serta keadaan yang dapat dilihat pada pemeriksaan fisik. Berikut beberapa gambaran klinis diabetes melitus tipe 2

- a. Poliuri (sering buang air kecil)
Terjadi ketika kadar glukosa darah melebihi ambang ginjal (>180 mg/dL), menyebabkan glukosa ikut terbuang bersama urine. Untuk mencegah urine menjadi terlalu pekat, tubuh akan menarik lebih banyak air ke dalam urine, sehingga volume urine meningkat. Akibatnya, pasien sering buang air kecil, bahkan hingga mengganggu kualitas tidur pada malam hari.
- b. Polidipsi (Sering Merasa Haus)
Peningkatan frekuensi buang air kecil menyebabkan tubuh kehilangan banyak cairan, yang dapat memicu dehidrasi. Sebagai respons terhadap kondisi ini, tubuh merangsang rasa haus untuk menggantikan cairan yang hilang. Akibatnya, pasien diabetes sering merasa haus dan cenderung ingin mengonsumsi minuman dalam jumlah besar, terutama yang dingin, manis, dan menyegarkan (MICHA, 2017).
- c. Polifagi (Nafsu Makan Meningkat)
Pada pasien diabetes, gangguan pada insulin menyebabkan glukosa tidak dapat masuk secara optimal ke dalam sel-sel tubuh, sehingga produksi energi menjadi kurang. Kondisi ini membuat tubuh merasa kekurangan tenaga. Selain itu, sel yang kekurangan glukosa mengirimkan sinyal ke otak bahwa tubuh memerlukan lebih banyak energi, sehingga memicu rasa lapar. Hal ini menyebabkan peningkatan nafsu makan dan keinginan untuk mengonsumsi makanan atau camilan lebih sering.
- d. Penurunan Berat Badan
Ketika tubuh tidak mendapatkan energi yang cukup dari glukosa akibat kekurangan insulin, ia akan mulai memecah cadangan lemak dan protein untuk digunakan sebagai sumber energi alternatif. Jika kondisi ini berlangsung dalam waktu lama, simpanan lemak dan protein di jaringan otot serta lemak akan berkurang, menyebabkan penurunan berat badan. Pada pasien diabetes yang tidak terkontrol, kehilangan glukosa melalui urine dapat mencapai 500 gram per hari, setara dengan hilangnya sekitar 2000 kalori setiap 24 jam. Hal ini berkontribusi terhadap penurunan berat badan yang signifikan.
- e. Penglihatan Kabur
Kadar gula darah yang tinggi dapat menarik cairan dari lensa mata, menyebabkan perubahan ketebalan lensa. Akibatnya, mata mengalami kesulitan dalam memfokuskan objek, sehingga penglihatan menjadi kabur (Soelistijo, 2021).
- f. Luka Sulit Sembuh

Lingkungan dengan kadar gula darah tinggi menjadi tempat ideal bagi pertumbuhan bakteri dan jamur, yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka serta meningkatkan risiko infeksi. Selain itu, kerusakan pada dinding pembuluh darah dan gangguan aliran darah memperburuk kondisi ini. Kerusakan saraf juga dapat menyebabkan pasien tidak menyadari adanya luka, sehingga luka dapat memburuk dan bahkan mengalami pembusukan (Soelistijo, 2021).

g. Kesemutan

Kerusakan pada pembuluh darah dapat menghambat suplai nutrisi ke saraf, menyebabkan gangguan fungsi saraf sensoris. Akibatnya, pasien dapat mengalami sensasi kesemutan atau bahkan mati rasa, terutama pada tangan dan kaki, namun bisa juga terjadi di seluruh tubuh (Widiasari et al., 2021).

h. Gusi Merah dan Bengkak

Diabetes melemahkan kemampuan rongga mulut dalam melawan infeksi, yang dapat menyebabkan gusi membengkak, berwarna merah, serta mudah mengalami infeksi. Selain itu, kondisi ini juga dapat mengakibatkan gigi menjadi tidak rata dan lebih mudah tanggal (MICHA, 2017).

i. Kulit Kering dan Gatal, Termasuk di Area Kemaluan

Pasien diabetes sering mengalami kulit yang terasa kering dan gatal, yang sering kali menjadi alasan mereka memeriksakan diri ke dokter dan kemudian didiagnosis diabetes. Sementara itu, rasa gatal di area kemaluan disebabkan oleh pertumbuhan jamur, yang berkembang lebih mudah dalam kondisi dengan kadar gula tinggi (David et al., 2023).

j. Mudah Terkena Infeksi

Kadar gula darah yang tinggi dapat mengganggu fungsi leukosit (sel darah putih), sehingga sistem kekebalan tubuh menjadi kurang efektif dalam melawan infeksi. Akibatnya, pasien diabetes lebih rentan mengalami berbagai jenis infeksi, termasuk infeksi saluran kemih (Soelistijo, 2021).

2.1.5 Kriteria Diagnosis

Diagnosis Diabetes Mellitus harus didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa darah. Dalam menetapkan diagnosis, penting untuk mempertimbangkan jenis spesimen darah yang digunakan serta metode pemeriksaan yang diterapkan. Pemeriksaan yang direkomendasikan untuk diagnosis adalah metode enzimatis dengan sampel darah yang diambil dari plasma vena.

Diagnosis diabetes didasarkan pada gejala klinis utama serta pemeriksaan kadar glukosa darah. Gejala utama meliputi trias poli, yaitu poliuri, polidipsi, dan polifagi, serta penurunan berat badan yang signifikan tanpa penyebab yang jelas. Selain itu, keluhan seperti tubuh lemas, gatal-gatal, penurunan libido, kesemutan, dan penglihatan kabur juga menjadi faktor yang perlu diperhatikan dalam menegakkan diagnosis (Care & Suppl, 2024).

Menurut PERKENI (2019), kriteria diagnosis Diabetes Mellitus adalah sebagai berikut:

- a. Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, di mana puasa didefinisikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam.
- b. Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL yang diperiksa 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa sebesar 75 gram.
- c. Kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL disertai gejala klasik diabetes.
- d. Kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ yang diperiksa dengan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Tabel 2.1 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

	HbA1c	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5%	≥ 126	≥ 200
Pre- diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

2.1.6 Tatalaksana

Manajemen Diabetes Melitus Tipe 2 melibatkan empat pilar utama: edukasi, terapi nutrisi medis (TNM), latihan fisik, dan terapi farmakologis. Edukasi menjadi komponen penting untuk meningkatkan kesadaran pasien terhadap penyakit dan perubahan gaya hidup yang diperlukan. TNM disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien dan melibatkan kerja sama antara tenaga kesehatan, pasien, dan keluarganya. Latihan fisik seperti berjalan kaki, senam, atau olahraga ringan lainnya disarankan dilakukan selama 30-45 menit, tiga hingga lima kali per minggu, karena terbukti membantu mengendalikan kadar gula darah (Soelistijo, 2021).

Sementara itu, terapi farmakologis dibagi menjadi dua jenis: oral dan suntik. Obat oral mencakup beberapa golongan berdasarkan mekanisme kerja, seperti pemacu sekresi insulin (sulfonilurea dan glinid), peningkat sensitivitas insulin (metformin dan tiazolidindion), penghambat absorpsi glukosa (acarbose), serta inhibitor SGLT-2 (dapagliflozin, empagliflozin, dll). Sedangkan obat suntik meliputi insulin agonis GLP-1, atau kombinasi keduanya. Pemilihan obat disesuaikan dengan kondisi klinis pasien guna mencapai kontrol glikemik optimal dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Kuan et al., 2021).

2.2 Neuropati Diabetik

2.2.1 Definisi

Neuropati diabetik merupakan kondisi hilangnya fungsi sensorik yang biasanya dimulai dari area distal ekstremitas bawah, sering disertai nyeri dan tingkat morbiditas yang cukup tinggi. Bentuk paling umum dari neuropati ini adalah polineuropati distal simetris, meskipun bentuk lain seperti neuropati fokal, multifokal, serta neuropati otonom juga sering ditemukan. Di antara berbagai komplikasi akibat diabetes, kerusakan pada sistem saraf perifer dan otonom merupakan yang paling sering terjadi. Kondisi ini, secara kolektif dikenal sebagai neuropati, timbul akibat kerusakan saraf yang menyebar (difus) maupun terlokalisasi (fokal) dan dialami oleh sekitar 50% penderita diabetes. Selain polineuropati, terdapat juga neuropati difus lain yang berhubungan dengan diabetes, termasuk neuropati otonom. Manifestasi otonom ini mencakup neuropati jantung otonom, gangguan gerak saluran cerna (dismotilitas gastrointestinal), gangguan fungsi kandung kemih (sistopati diabetik), serta disfungsi ereksi (impotensi) (Rachmantoko et al., 2021).

2.2.2 Epidemiologi

International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan bahwa sebanyak 425 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, menjadikannya sebagai epidemi global terbesar di abad ke-

21. Indonesia menempati peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sekitar 10,7 juta orang. Sekitar 50% dari penderita diabetes akan mengalami komplikasi berupa neuropati perifer diabetik. Di antara bentuk neuropati tersebut, polineuropati distal simetris merupakan penyebab utama terjadinya ulkus kaki dan amputasi ekstremitas bawah di Amerika Serikat. Penderita diabetes yang mengalami polineuropati distal simetris dan telah menjalani amputasi pada salah satu tungkai memiliki risiko sebesar 50% untuk kehilangan tungkai satunya dalam waktu dua tahun ke depan. Selain itu, angka harapan hidup 5 tahun pada pasien dengan komplikasi neuropati ini lebih rendah dibandingkan dengan pasien diabetes tanpa komplikasi neuropatik. Neuropati perifer diabetik juga merupakan penyebab paling umum dari neuropati di seluruh dunia, dan diperkirakan mempengaruhi sekitar 50% dari penderita diabetes. Dari jumlah tersebut, sekitar 10% hingga 20% pasien mengalami gejala yang berat hingga memerlukan penanganan medis intensif (Labib Bima et al., 2023), (Mizokami-Stout et al., 2020), (Liu et al., 2019).

2.2.3 Patogenesis

Neuropati diabetik bermula dari kondisi hiperglikemia kronis, yang memicu peningkatan aktivitas jalur poliol, produksi advanced glycation end products (AGEs), pembentukan radikal bebas, serta aktivasi protein kinase C (PKC). Serangkaian proses ini menyebabkan penurunan vasodilatasi, yang berdampak pada berkurangnya aliran darah ke jaringan saraf. Bersamaan dengan penurunan kadar mioinositol intraseluler, hal ini memicu kerusakan saraf yang dikenal sebagai neuropati diabetik. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa durasi dan derajat keparahan diabetes melitus sangat berkorelasi dengan terjadinya komplikasi ini.

1. Faktor Metabolik

Neuropati diabetik diawali oleh hiperglikemia kronis, yang menyebabkan aktivasi berbagai jalur metabolik, termasuk jalur poliol. Pada jalur ini, enzim aldose reduktase mengubah glukosa menjadi sorbitol, yang selanjutnya dimetabolisme menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase. Akumulasi kedua senyawa ini di dalam sel saraf dapat menyebabkan kerusakan, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Salah satu hipotesis menyebutkan bahwa penumpukan sorbitol menyebabkan tekanan osmotik tinggi di dalam sel, memicu edema saraf. Selain itu, peningkatan produksi sorbitol menghambat masuknya mioinositol ke dalam sel saraf, yang berdampak pada terganggunya transduksi sinyal. Tekanan osmotik akibat sorbitol dan rendahnya mioinositol juga menyebabkan kerusakan mitokondria dan mengaktifkan protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC ini menghambat kerja pompa Na^+/K^+ -ATPase, yang mengakibatkan penumpukan natrium di dalam sel dan memperparah defisiensi mioinositol. Di sisi lain, jalur poliol ini juga mengonsumsi NADPH, yang merupakan kofaktor penting untuk glutathione(antioksidan sel) dan nitric oxide synthase (NOS). Kekurangan NADPH menurunkan kapasitas saraf untuk melawan radikal bebas dan mengurangi produksi nitric oxide (NO), zat penting untuk vasodilatasi. Tak hanya itu, hiperglikemia jangka panjang juga menyebabkan pembentukan advanced glycation end-products (AGEs) yang bersifat toksik terhadap berbagai protein, termasuk struktur saraf. AGEs dan sorbitol secara bersamaan mengurangi produksi NO, menurunkan aliran darah ke saraf, serta mengganggu keseimbangan mioinositol intraseluler, yang secara keseluruhan berujung pada terjadinya neuropati diabetik. Kerusakan saraf pada tahap awal yang bersifat metabolik masih dapat diperbaiki dengan pengendalian glukosa darah yang baik. Namun, jika berlanjut menjadi kerusakan iskemik, maka kerusakan akson struktural menjadi permanen dan tidak dapat pulih (Labib Bima et al., 2023).

2. Kelainan Vaskular

Penelitian menunjukkan bahwa hiperglikemia juga berkontribusi terhadap kerusakan mikrovaskular. Kadar glukosa darah yang tinggi secara terus-menerus memicu pembentukan radikal bebas oksidatif yang dikenal sebagai reactive oxygen species (ROS). Radikal ini merusak endotel pembuluh darah kecil dan menetralkan nitric oxide (NO), yang mengganggu proses vasodilatasi mikrovaskular. Kerusakan mikrovaskular tersebut dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain:

- a. Penebalan membran basal kapiler
- b. Trombosis pada pembuluh darah kecil di dalam saraf
- c. Peningkatan agregasi trombosit dan penurunan fleksibilitas eritrosit
- d. Penurunan perfusi darah ke saraf dan meningkatnya resistensi vaskular
- e. Gangguan pada akson berupa stasis, pembengkakan, serta demielinisasi akibat iskemia akut

Neuropati akibat gangguan vaskular ini masih dapat dicegah bila dilakukan modifikasi faktor risiko kardiovaskular, seperti mengontrol kadar trigliserida, menjaga indeks massa tubuh, berhenti merokok, dan mengelola tekanan darah tinggi.

3. Mekanisme Imun

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 22% penderita diabetes melitus (DM) tipe 1 dan 25% DM tipe 2 menunjukkan hasil positif terhadap antibodi penetral komplemen terhadap saraf iskiatik, yang mengindikasikan peran antibodi dalam patogenesis neuropati diabetik (ND). Dukungan tambahan terhadap peran sistem imun ditunjukkan oleh keberadaan antibodi antineural dalam serum beberapa pasien DM. Autoantibodi ini berpotensi menyebabkan kerusakan langsung pada struktur saraf motorik dan sensorik, dan dapat dideteksi melalui metode imunofluoresensi tidak langsung. Selain itu, ditemukan pula akumulasi antibodi dan komplemen pada berbagai struktur saraf suralis, yang semakin memperkuat dugaan bahwa mekanisme imunologis turut berperan dalam perkembangan ND.

4. Peran *nerve growth factor* (NGF)

Nerve Growth Factor (NGF) berfungsi penting dalam merangsang dan mempertahankan pertumbuhan serabut saraf. Pada individu dengan diabetes, kadar NGF dalam serum umumnya menurun dan hal ini berkorelasi dengan tingkat keparahan neuropati. Selain itu, NGF juga berperan dalam mengatur ekspresi gen *substance P* dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), dua peptida yang berpengaruh terhadap vasodilatasi, pergerakan usus, dan persepsi nyeri. Ketiga fungsi ini diketahui mengalami gangguan pada kondisi neuropati diabetik (ND) (Taiello et al., 2020).

2.2.4 Gambaran Klinis

Keluhan seperti sensasi terbakar, mati rasa, atau kesemutan di kaki yang memburuk saat malam merupakan gejala khas neuropati diabetik. Penderita sering mengalami gangguan dalam aktivitas sehari-hari (ADL) akibat parastesia dan disestesia yang tidak spesifik. Neuropati perifer sensorik ditemukan pada sekitar 80% pasien diabetes, dengan pola khas "glove and stocking", yang berkembang perlahan. Gangguan pada serabut saraf besar bermielin biasanya menyebabkan mati rasa, kesemutan, dan gangguan keseimbangan, sedangkan serabut saraf kecil lebih sering menimbulkan nyeri, sensasi terbakar, atau seperti tersengat listrik (Taiello et al., 2020).

Tabel 2.2 Stadium neuropati diabetik perifer

Stadium neuropati diabetik perifer	Karakteristik
Stadium 0/1 : tidak ada klinis neuropati	Tidak ada tanda atau gejala
Stadium 2 : neuropati klinis	
- Nyeri kronis	Gejala positif (nyeri bertambah ketika malam) : rasa terbakar, nyeri menusuk ±
- Nyeri akut	Tidak sering, diabetes yang tidak terkontrol, hiperestesia, atau

- Tidak nyeri dengan kehilangan sensoris komplit/parsial - Amiotropi diabetik	pemeriksaan neurologi perifer yang normal Tidak ada gejala kesemutan dikaki, sensivitas suhu menurun, dan cedera yang tidak nyeri Kelemahan otot dan wasting, hilang sedikit sensoris
Stadium 3 : Komplikasi lambat neuropati klinis	Lesi kaki seperti ulcer Deformitas neuropati seperti Charchot joint Amputasi non trauma

2.2.5 Kriteria Diagnosis

Diagnosis neuropati diabetik dapat ditegakkan berdasarkan pedoman Konsensus San Antonio, yang menyatakan bahwa minimal satu dari lima metode evaluasi berikut dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis tersebut:

1. Penilaian gejala (symptom scoring)
2. Penilaian pemeriksaan fisik (physical examination scoring)
3. Quantitative Sensory Testing (QST)
4. Pemeriksaan fungsi otonom kardiovaskular (cardiovascular Autonomic Function Testing/cAFT)
5. Pemeriksaan elektrodiagnostik (Electro-diagnostic studies/EDS)

Dari berbagai metode tersebut, penilaian gejala dan pemeriksaan fisik menggunakan skor Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) dan Diabetic Neuropathy Examination (DNE) terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam mendiagnosis neuropati atau polineuropati diabetik (Labib Bima et al., 2023).

Pengujian reliabilitas terhadap skor neurologis untuk menilai neuropati sensorimotor pada pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan bahwa skor DNS memiliki sensitivitas sebesar 64,41% dan spesifisitas 80,95%, sedangkan skor DNE menunjukkan sensitivitas lebih tinggi sebesar 96% namun dengan spesifisitas lebih rendah yaitu 51%. Berdasarkan temuan ini, dapat disimpulkan bahwa DNE merupakan skor yang paling sensitif, sedangkan DNS adalah skor yang paling spesifik. Kedua skor ini dapat digunakan sebagai alat skrining cepat untuk mendeteksi polineuropati sensorimotor, termasuk yang terjadi pada pasien dengan neuropati diabetik (Majeedkuty et al., 2019).

Skor DNS (Diabetic Neuropathy Symptom) terdiri dari 4 poin gejala yang digunakan untuk menyaring kemungkinan polineuropati pada pasien diabetes. Gejala yang dinilai mencakup: (1) ketidakstabilan saat berjalan, (2) kesemutan atau rasa baal, (3) nyeri seperti tertusuk jarum, dan (4) sensasi terbakar atau nyeri tekan. Setiap gejala mendapat nilai 1, dengan skor maksimum 4. Skor ≥ 1 dianggap sebagai indikasi adanya neuropati diabetik. Meskipun mudah diterapkan dalam praktik klinis, penilaian DNS sebaiknya dikombinasikan dengan metode diagnostik lainnya untuk memastikan diagnosis polineuropati diabetik.

Skor DNE (Diabetic Neuropathy Examination) merupakan alat penilaian yang digunakan untuk mendiagnosis polineuropati distal pada penderita diabetes melitus. Skor ini bersifat sensitif, telah melalui proses validasi, dan dapat dilakukan dengan cepat serta praktis dalam praktik klinis. Penilaian DNE mencakup 8 komponen, yaitu:

- a. Evaluasi kekuatan otot:
 1. otot quadriceps femoris (untuk gerakan ekstensi lutut)
 2. otot tibialis anterior (untuk gerakan dorsifleksi kaki)
- b. Pemeriksaan refleks:
 3. refleks triceps surae atau tendo achilles
- c. Pemeriksaan sensibilitas:
 4. respons jari telunjuk terhadap rangsangan tusukan jarum
 5. sensitivitas ibu jari kaki terhadap tusukan jarum
 6. terhadap sentuhan ringan
 7. terhadap getaran
 8. serta terhadap posisi sendi

Skor DNE diberikan berdasarkan tingkat keparahan defisit neurologis:

- a. Skor 0 menunjukkan hasil normal.
- b. Skor 1 menunjukkan defisit ringan hingga sedang, seperti kekuatan otot pada level 3–4 atau penurunan refleks dan sensibilitas.
- c. Skor 2 mencerminkan defisit berat, yaitu kekuatan otot sangat lemah (skor 0–2), refleks dan sensibilitas yang tidak ada atau negatif.

Total nilai maksimal dari seluruh pemeriksaan adalah 16, dan didiagnosis sebagai neuropati jika skor melebihi 3 dari 16.

Pemeriksaan elektrofisiologis yang paling akurat untuk mendiagnosis neuropati perifer adalah Nerve Conduction Studies (NCS). NCS memiliki sensitivitas tinggi, mencapai 95%, sehingga sangat berguna dalam menegakkan diagnosis neuropati perifer. Pemeriksaan ini khusus mengevaluasi fungsi saraf sensorik dan motorik, sehingga memungkinkan untuk membedakan jenis saraf yang terlibat. Selain itu, NCS juga dapat mengidentifikasi lokasi kerusakan saraf, apakah terjadi pada selubung mielin atau akson.

Pada pemeriksaan Nerve Conduction Study (NCS) motorik, rangsangan listrik diberikan di permukaan kulit yang berada di atas saraf motorik tertentu, kemudian respons berupa potensial aksi dicatat dari otot yang dipersarafi oleh saraf tersebut. Sementara itu, pada NCS sensorik, rangsangan juga diberikan di permukaan kulit, namun sinyal yang diukur berasal dari bagian distal saraf sensorik.

Potensial aksi yang terekam mencerminkan jumlah serabut saraf yang mengalami depolarisasi. Tiga parameter utama yang dianalisis dalam pemeriksaan ini adalah:

1. Amplitudo
2. Latensi distal
3. Kecepatan konduksi saraf

Pada neuropati yang disebabkan oleh kerusakan akson, ditemukan penurunan amplitudo, tetapi latensi distal dan kecepatan konduksi tetap normal. Sebaliknya, jika mielin yang rusak, maka akan tampak peningkatan latensi distal serta penurunan kecepatan konduksi saraf.