

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus

a) Definisi

Diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif (*World Health Organization*, 2016). Diabetes adalah penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis terus menerus dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial luar kendali glikemik (*American Diabetes Association*, 2015).

b) Klasifikasi

Menurut ADA (*American Diabetes Association*) 2015 diabetes melitus dapat diklasifikasikan, antara lain : diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, gestational diabetes melitus (GDM) yaitu diabetes pada saat kehamilan trimester kedua atau ketiga, diabetes jenis khusus karena penyebab lain.

Diabetes tipe 1 atau dikenal istilah *Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM)* disebabkan karena adanya proses autoimun yang merusak sel beta pankreas menyebabkan kekurangan insulin secara

absolut (ADA, 2015). Diabetes melitus tipe 1 dapat terjadi pada usia <40 tahun (Safitri, 2014).

Diabetes tipe 2 karena kerusakan sekresi insulin yang progresif menyebabkan resistensi insulin (ADA, 2015). Diabetes tipe 2 merupakan salah satu gangguan metabolik dengan kondisi insulin yang diproduksi oleh tubuh tidak cukup jumlahnya atau cukup jumlahnya akan tetapi reseptor insulin di jaringan tidak berespon terhadap insulin tersebut (Anonim, 2015). Diabetes melitus Tipe 2 pada umumnya terjadi pada usia >40 tahun (Safitri, 2014).

Gestational diabetes melitus (GDM) yaitu diabetes pada saat kehamilan trimester kedua atau ketiga (ADA, 2015). Penyebab DM gestational adalah karena hormon yang disekresikan oleh plasenta yang menghambat kerja insulin, sehingga beresiko terjadinya bayi makrosomia (Anonim, 2015).

Diabetes jenis khusus karena penyebab lain seperti sindrom diabetes monogenik, penyakit eksokrin pankreas, penggunaan obat-obatan atau zat kimia (ADA, 2015).

Paradigma tradisional diabetes tipe 2 hanya terjadi pada orang dewasa dan diabetes tipe 1 pada anak-anak tidak lagi akurat, karena kedua penyakit terjadi pada kedua kelompok. Kadang-kadang pasien dengan diabetes tipe 2 datang dengan ketoasidosis diabetikum (KAD). Anak-anak dengan diabetes tipe 1 biasanya hadir dengan gejala ciri poliuria / polidipsia dan kadang-kadang dengan KAD. Timbulnya

diabetes tipe 1 mungkin bervariasi pada orang dewasa dan mungkin tidak hadir dengan gejala klasik terlihat pada anak-anak. Namun, kesulitan dalam diagnosis dapat terjadi pada anak-anak, remaja, dan orang dewasa, dengan diagnosis yang benar menjadi lebih jelas dari waktu ke waktu (ADA, 2015)

c) Diagnosis

Kriteria diagnosis diabetes melitus menurut ADA 2015 :

1. Nilai HbA1c $>6,5\%$, diagnosis DM harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan HbA1c ulangan, kecuali gejala klinis dan nilai kadar gula darah >200 mg/dl.
2. Kadar gula darah puasa >126 mg/dl. Puasa yang dimaksud pasien tidak menerima asupan kalori selama 8 jam sebelum pemeriksaan, atau
3. Adanya gejala hiperglikemia dan kadar gula darah sewaktu >200 mg/dl. Gejala klasik hiperglikemia yaitu poliuri, polidipsi, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, atau
4. Kadar gula darah 2 jam setelah makan >200 mg/dl setelah tes toleransi glukosa menggunakan glukosa 75 gram.

d) Faktor risiko

Faktor risiko diabetes melitus dibagi menjadi 2 yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Trisnawati & Setyorogo, 2013).

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu jenis kelamin, umur, dan faktor genetik.
- 2) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu merokok, obesitas, aktivitas fisik, dan dislipidemia.

e) Pengelolaan

Diabetes melitus tidak dapat disembuhkan, maka perlu pengaturan pola hidup untuk mempertahankan kondisi fisik dan metabolik penderita diabetes melitus, serta mencegah terjadinya komplikasi (Safitri, 2014).

Prinsip utama pengelolaan diabetes melitus meliputi penyuluhan, latihan fisik, pengaturan makan, pengobatan.

1) Penyuluhan

Penyuluhan bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan tentang diabetes melitus dan pengelolaan cara merawat diri sehingga mampu mempertahankan hidup dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Soegondo, 2009)

2) Latihan fisik

Latihan fisik dianjurkan 3-4 kali tiap minggu selama ± 30 menit yang bersifat Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance training (CRIPE) secara teratur. Latihan tersebut dapat berupa jalan kaki, jogging, lari, renang, bersepeda dan mendayung (Darmono, 2007).

3) Pengaturan makan

Pengaturan makan pada penderita diabetes melitus adalah makan makanan gizi seimbang, sesuai jumlah kalori yang dibutuhkan masing-masing individu, makan secara teratur baik waktu dan jenisnya sangatlah penting, terutama bagi yang menggunakan OHO atau insulin (Darmono, 2007).

4) Pengobatan

Jika telah menerapkan pengaturan makanan dan kegiatan jasmani yang teratur namun pengendalian kadar gula darah belum tercapai maka dipertimbangkan pemberian obat meliputi obat hipoglikemi oral (OHO) dan insulin, pemberian obat *hipoglikemi* oral diberikan kurang lebih 30 menit sebelum makan, pemberian insulin biasanya diberikan lewat penyuntikan di bawah kulit (*subkutan*) dan pada keadaan khusus diberikan secara *intravena* (melalui vena) atau *intramuskuler* (melalui otot) (Soegondo, 2009).

Obat Hipoglikemik Oral (OHO) :

a. Sulfonilurea

Sulfonilurea bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin. Obat ini memiliki efek hipoglikemia yang dapat mengancam nyawa (Nathan, *et al.*, 2008).

b. Biguanid

Preparat yang aman adalah metformin. Obat ini jarang memberikan efek hipoglikemia daripada sulfo-nilurea.

Metformin bekerja dengan cara menekan resistensi insulin di perifer, meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan lemak dan otot, serta menekan produksi gula pada hati (Gotera, 2012).

c. Thiazolidinedione (TZD)

TZD bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas otot, lemak dan hepar terhadap insulin. Obat ini memberikan efek dalam penurunan HbA1C, tetapi memiliki efek samping terjadinya retensi cairan (Nathan, *et al.*, 2008)

d. Inhibitor α Glukosidase

Obat ini menghambat kerja enzim α glukosidase pada saluran cerna, sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial (Nathan, *et al.*, 2008).

f) Komplikasi

Menurut Price & Wilson (2006), komplikasi DM dibedakan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronis.

a. Komplikasi Akut

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia terjadi akibat peningkatan kadar insulin sesudah penyuntikan insulin subkutan atau dikarenakan obat yang meningkatkan sekresi insulin. Keadaan hipoglikemia jika kadar gulkosa plasma < 63 mg/dl (Price & Wilson, 2006).

2) Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis diabetik adalah keadaan ketika terdapat defisiensi insulin absolut dan peningkatan hormon kontra regulator (glukagon, katekolamin, kortisol dan hormon pertumbuhan). Hal ini menyebabkan produksi glukosa hati mengalami peningkatan dan utilisasi glukosa sel tubuh menurun. Hal ini disebut hiperglikemia. Trias KAD adalah hiperglikemi, asidosis, dan ketosis (Prince & Wilson, 2006).

3) Koma Diabetik

Koma diabetik terjadi karena kadar glukosa dalam darah yang terlalu tinggi (Prince dan Wilson, 2006). Gambaran klinis dari koma diabetik, antara lain: nafsu makan menurun, poliuri, polidipsi, mual, muntah, nafas kussmaul, dan nafas berbau aseton (Tjokroprawiro, *et al.*, 2007).

b. Komplikasi kronis

1) Mikrovaskular

Komplikasi ini terdiri dari nefropati diabetik, glomerulosklerotik diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati perifer (neuropati diabetik).

a) Nefropati diabetik

Nefropati diabetik merupakan komplikasi diabetes melitus pada ginjal dan dapat berakhir menjadi gagal ginjal (Prince & Wilson 2006).

b) Glumerulosklerotik diabetik

Glumerulosklerotik diabetik menjadi penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (Prince & Wilson, 2006).

c) Retinopati diabetik

Retinopati diabetik adalah penyebab utama kebutaan akibat diabete melitus (Prince & Wilson, 2006).

d) Neuropati perifer (neuropati diabetik)

Neuropati perifer atau juga disebut dengan neuropati diabetik penyebab ulserasi pada kaki penderita diabetes melitus. Manifestasinya yaitu hilangnya rasa nyeri dengan kerusakan kulit akibat trauma (Prince & Wilson, 2006).

2) Makrovaskular

Komplikasi ini merupakan gangguan pada pembuluh darah perifer. Gangguan pembuluh darah perifer berkaitan dengan neuropati diabetik yang menimbulkan gangren kaki sehingga harus dilakukan amputasi. Selain itu, dapat juga terjadi aterosklerosis yang menyebabkan kelainan jantung dan stroke (Prince & Wilson, 2006).

2. Neuropati Diabetik

a) Definisi

Neuropati adalah salah satu komplikasi jangka panjang yang paling umum dari diabetes, yang mempengaruhi sekitar 50% dari pasien diabetes. Neuropati sangat terkait dengan durasi dan keparahan hiperglikemia (Chawla, 2014). Diabetes neuropati perifer (DPN) atau disebut juga neuropati diabetik dikaitkan dengan berbagai manifestasi klinis, prediksi ulkus kaki, tungkai amputasi dan kematian pada pasien diabetes. Hingga 50% dari pasien dengan DPN tidak menunjukkan gejala tetapi mungkin sudah berkembang cedera mati rasa pada kaki (Wang, *et al.*, 2014).

b) Epidemiologi

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyebab utama dari neuropati perifer yang terjadi pada banyak kasus. Penelitian di *Mayo Clinic*, dimana didapatkan 47% pasien DM mengalami neuropati diabetik (ND). Penelitian lain juga melaporkan prevalensi dari ND mencapai 70% pada pasien yang mengalami DM tipe 2 selama 25 tahun atau lebih (Maghfirlyami, 2015). Prevalensi nyeri ND yang lebih rendah secara signifikan pada kedua ekstremitas baik ekstremitas bawah maupun atas pada pasien dengan DM tipe 1 dibandingkan dengan kedua ekstremitas baik ekstremitas bawah maupun atas pada pasien dengan DM tipe 2 (Veves, 2008).

c) Patogenesis

Para ahli mengemukakan banyak teori tentang patofisiologi terjadinya neuropati diabetik, tetapi sampai saat ini masih belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori yang dapat diterima sampai saat ini diantaranya :

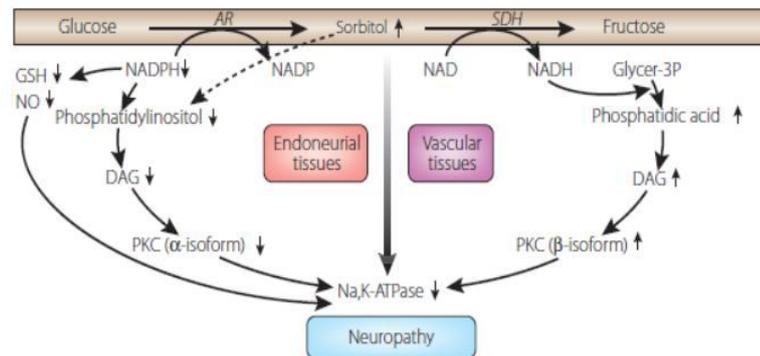
1) Teori Vaskular

Penelitian membuktikan bahwa hiperglikemia mempunyai hubungan dengan kerusakan mikrovaskular. Hiperglikemia persisten merangsang produksi radikal bebas oksidatif yang disebut *reactive oxygen species (ROS)*. Radikal bebas ini membuat kerusakan endotel vaskular dan menetralkan *Nitric oxide (NO)*, yang berefek menghalangi vasodilatasi mikrovaskular. Mekanisme kelainan mikrovaskular tersebut dapat melalui penebalan membrana basalis, trombosis pada arteriol intraneural, peningkatan agregasi trombosit dan berkurangnya aliran darah saraf dan peningkatan resistensi vaskular, stasis aksonal, pembengkakan dan demielinisasi pada saraf akibat iskemia akut. Kejadian neuropati yang didasari oleh kelainan vaskular masih bisa dicegah dengan modifikasi faktor risiko kardiovaskular yaitu, kadar trigliserida yang tinggi, indeks massa tubuh, merokok, dan hipertensi (Subekti, 2009).

2) Teori Metabolik

Pada keadaan kadar gula darah normal, sebagian besar glukosa intrasel difosforilasi menjadi glukosa 6 fosfat oleh heksokinase, hanya sebagian kecil glukosa yang masuk pada jalur poliol. Hiperglikemia persisten menyebabkan aktivitas jalur poliol meningkat, yaitu terjadi aktivasi enzim *aldose-reduktase*, yang merubah glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian dimetabolisasi oleh *sorbitol dehidrogenase* (SDH) menjadi fruktosa. Peningkatan sintesis sorbitol berakibat terhambatnya mioinositol masuk ke dalam sel saraf. Penurunan mioinositol dan akumulasi sorbitol secara langsung menimbulkan stres osmotik yang akan merusak mitokondria dan akan menstimulasi protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC ini akan menekan fungsi Na-K-ATP-ase, sehingga kadar Natrium (Na) intraseluler menjadi berlebihan, yang berakibat terhambatnya mioinositol masuk ke dalam sel saraf sehingga terjadi gangguan transduksi sinyal pada saraf (Subekti, 2009).

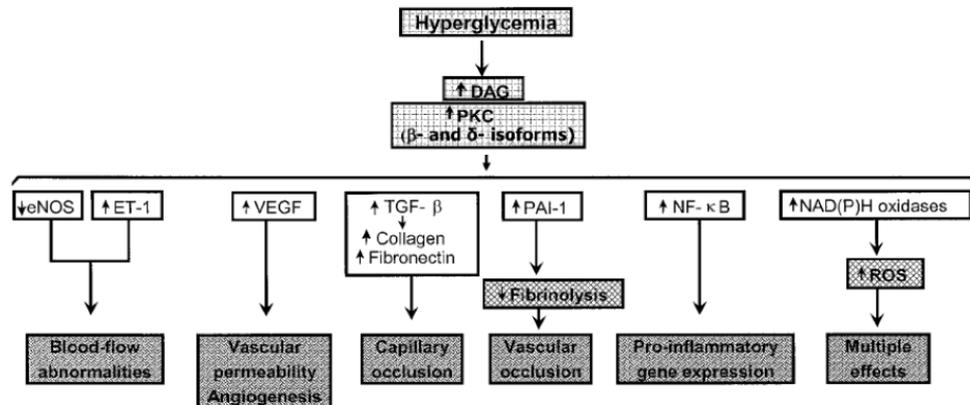
Reaksi jalur poliol ini juga menyebabkan turunnya persediaan *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) saraf yang merupakan kofaktor penting untuk glutathion dan *nitric oxide synthase* (NOS), pengurangan kofaktor tersebut membatasi kemampuan saraf untuk mengurangi radikal bebas dan penurunan produksi *nitric oxide* (NO) (Subekti, 2009).



Gambar 1. Mekanisme Neuropati Diabetik melalui Jalur Polioliol
 Dikutip dari: Rayas, A.M. 2005. *Pathophysiology of Diabetic Neuropathy*. in: Donnelly, R., Horton, E., editors. *Vascular Complications of Diabetes: Current Issues in Pathogenesis and Treatment*. 2th. Ed. Blackwell Publishing. pp. 85-90

Disamping meningkatkan aktivitas jalur polioliol, hiperglikemia berkepanjangan akan menyebabkan terbentuknya *advance glycosilation end products* (AGEs) melalui glikosilasi non enzimatik pada protein seluler. AGEs ini sangat toksik dan merusak semua protein tubuh, termasuk sel saraf. Dengan terbentuknya AGEs dan sorbitol, maka sintesis dan fungsi NO akan menurun, kemudian menyebabkan aliran darah ke saraf menurun (Subekti, 2009).

Aktivasi Protein Kinase C (PKC) juga berperan dalam patogenesis neuropati diabetik. Hiperglikemia didalam sel meningkatkan atau pembentukan *diacylglycerol* (DAG) dan selanjutnya peningkatan PKC (Freeman, 2006; Felman, 2003). Protein Kinase juga diaktifkan oleh stres oksidatif dan *advanced glycosilation products* (AGEs).



Gambar 2. Proses Hiperglikemia dalam induksi PKC
 Dikutip dari: Brownlee M. *The Pathology of Diabetic Complications: A Unifying of Mechanism*. American Diabetes Association, 2005; 54 (6) : 1615-25

Aktivasi PKC menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, gangguan sintesis *nitric oxide synthase* (NOS) dan perubahan aliran darah (Brownlee, 2005).

3) Teori *Nerve Growth Factor* (NGF)

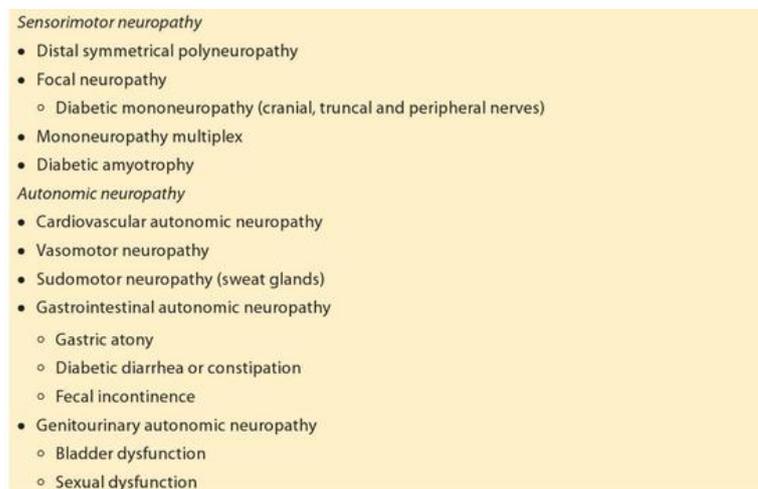
Faktor *neurotrophic* penting untuk pemeliharaan, pengembangan, dan regenerasi unsur-unsur yang responsif dari saraf. *Neurotrophic Factor* (NF) sangat penting untuk saraf dalam mempertahankan perkembangan dan respon regenerasi. *Nerve Growth Factor* (NGF) berupa protein yang memberi dukungan besar terhadap kehidupan serabut saraf (Subekti, 2009). Beberapa penelitian pada binatang menunjukkan adanya defisiensi neurotropik sehingga menurunkan proses regenerasi saraf dan mengganggu pemeliharaan saraf. Pada banyak kasus, defisit yang paling awal, melibatkan serabut saraf yang kecil. Pada pasien

dengan DM terjadi penurunan NGF sehingga transport aksonal yang retrograde (dari organ target menuju badan sel) terganggu. Penurunan kadar NGF ada kulit pasien DM berkorelasi positif dengan adanya gejala awal *small fibers sensory neuropathy* (Ametov, *et al.*, 2006; Meliala, 2004)

4) Teori Autoimun

Neuropati autoimun dapat muncul dari perubahan imunologik sel endothelial kapiler. Teori ini mulai dapat dianggap benar atas dasar laporan kesuksesan pengobatan neuropati diabetik dengan menggunakan immunoglobulin ke dalam pembuluh darah (Prasetyo, 2011).

d) Klasifikasi



Gambar 3. Klasifikasi Neuropati Diabetik

Dikutip dari: Chawla, R. 2014. *Manual of Diabetes Care*. India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. pp 177-190.

Neuropati diabetes secara luas diklasifikasikan ke dalam sensorimotor dan otonom neuropati, yang selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan daerah dan jaringan yang terlibat (gambar 3) (Chawla, 2014).

1) *Distal Symmetrical Polyneuropathy*

Distal symmetrical polyneuropathy adalah jenis yang paling umum dari neuropati diabetes dan menyumbang 75% dari neuropati diabetes. Nyeri paresthesia dengan gangguan getaran, posisi sendi, sentuhan dan sensasi tekanan bersama dengan hilangnya refleks pergelangan kaki adalah karakteristik dari polineuropati simetris distal (Chawla, 2014).

Onset dan durasi mononeuropati diabetes umumnya akut. Neuropati mempengaruhi cranial, truncal dan saraf. Pasien dengan mononeuropati diabetes dapat mengalami perubahan asosiasi visual saraf kranial dan kelemahan otot. Keterlibatan saraf kranial ketiga mengakibatkan ophthalmoplegia, ptosis, diplopia dengan berkurangnya fungsi pupil. Saraf popliteal pada median, radial dan lateral adalah saraf perifer paling sering terkena. (Chawla, 2014).

2) *Autonomic Neuropathy*

Autonomic neuropathy dapat terjadi setelah 20 tahun menderita diabetes. *Autonomic neuropathy* ditandai adanya anomali simpatik (Chawla, 2014).

e) Faktor risiko neuropati diabetik

Faktor risiko dari komplikasi DM terbagi 2 yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi untuk komplikasi mikrovaskular dari DM antara lain :

1) Usia lanjut

Pada pasien DM dengan usia lanjut terjadi peningkatan risiko terhadap terjadinya ND, karena pada usia lanjut fungsi tubuh secara fisiologis menurun (Hastuti, 2007)

2) Genetik (*polimorfisme* dari *gen aldose reductase*)

3) Peningkatan durasi DM

Lama mengidap DM mempunyai rentang yang luas. Pada umumnya ND didapat setelah mengidap DM lebih dari 5 tahun, meskipun jangka waktu tersebut dapat bervariasi antara 4-10 tahun (Subiyantoro, 2002).

4) Tinggi badan

Pasien DM yang lebih tinggi lebih rentan untuk mengalami ND karena memiliki saraf perifer yang lebih panjang (Tanenberg, 2009)

5) Jenis kelamin

Pada umumnya laki-laki lebih tinggi daripada perempuan, maka lebih banyak laki-laki yang mengalami ND dibandingkan perempuan (Tanenberg, 2009).

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk komplikasi mikrovaskular dari DM antara lain :

1) Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan salah satu faktor risiko utama ND. Kontrol glikemik intensif merupakan terapi yang sangat efektif untuk mengurangi insiden atau memperlambat progresivitas ND dan memperbaiki kualitas hidup pasien DM yang mengidap ND (Tanenberg, 2009).

2) Hipertensi, dislipidemia, merokok, peminum alkohol, kolesterol total, *low density lipoprotein (LDL)* kolesterol, trigliserida, *body mass index (BMI)*, mikroalbuminuria dan penyakit kardiovaskular (Tanenberg, 2009).

f) Diagnosis dan Stadium Neuropati Diabetik

Untuk menegakkan diagnosis neuropati diabetik sangat kompleks, karena gangguannya menyebabkan timbulnya variasi serat saraf yang terlibat. Untuk memenuhi klasifikasi neuropati diabetik perifer (DPN) pasien membutuhkan penilaian gejala, tanda klinis, tes kuantitatif sensoris, fungsi otonom, dan pemeriksaan elektrodiagnostik. Direkomendasikan 1 dari 5 kriteria dibawah ini dipakai untuk menegakkan diagnosis neuropati diabetik, yakni (1). *Symptom scoring*; (2). *Physical examination scoring*; (3). *Quantitative Sensory Testing (QST)*; (4). *Cardiovascular Autonomic Function Testing (cAFT)*, dan (5). *Electro-diagnostic Studies (EDS)* (Concensus

Statement San Antonio, 1988). Standar diagnosis DPN adalah biopsi saraf. Karena keterbatasan dan kesulitan dalam biopsi saraf sebagai standar diagnosis, elektrodagnostik mempunyai nilai akurasi yang lebih tinggi sebagai alternatif prosedur diagnosis untuk menghindari *underdiagnosis* DPN (Mete, *et al.*, 2013)

Beberapa instrumen dipakai untuk menegakkan diagnosis DPN. *Neuropathy Diabetic Score* (NDS) merupakan instrumen dengan skor yang lengkap untuk menilai neuropati DM, tapi sulit dalam aplikasi klinis. Salah satu modifikasi dari NDS adalah *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS). DPN dan stadium DPN ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik kuantitas. Parameter klinis yang dipilih dalam MDNS memiliki prediksi yang tinggi terjadinya neuropati diabetik dan berkorelasi dengan NDS, seperti tes vibrasi, fungsi otonom dan konduksi saraf (Feldman,1994).

Tabel 2. Stadium DPN (Feldman, 1994)

Stadium 0 : Skor MDNS < 6 (tidak ada neuropati)
Stadium 1 : Skor MDNS <12 (neuropati ringan)
Stadium 2 : Skor MDNS < 29 (neuropati sedang)
Stadium 3 : Skor MDNS < 46 (neuropati berat)

3. Hubungan faktor risiko pada DM terhadap derajat neuropati diabetik

Penderita diabetes melitus perlu melakukan pengelolaan secara baik yang terdiri dari empat pilar, yaitu memperhatikan edukasi yang diberikan oleh dokter, pengaturan makanan sesuai kebutuhan kalori, latihan fisik, pengobatan minum OHO maupun menyuntikkan insulin sesuai anjuran

dokter agar tidak terjadi komplikasi, salah satunya adalah neuropati diabetik. Terjadinya komplikasi neuropati dipengaruhi oleh jenis kelamin, umur, faktor genetik, merokok, *body mass index* (BMI), obesitas, hipertensi, aktivitas fisik, dislipidemia, hiperglikemia, kolesterol total, *low density lipoprotein (LDL)* kolestrol, trigliserida, mikroalbuminuria dan penyakit kardiovaskular, peningkatan durasi DM, dan tinggi badan (Safitri, 2014; Trisnawati & Setyorogo, 2013; Tanenberg, 2009)

a) Merokok

Merokok memiliki efek toksik langsung dan dapat menyebabkan DPN melalui hipoksemia dan mikrovaskuler insufisiensi. A1C bertindak sebagai mediator antara merokok dan DPN yang terkait dengan kontrol metabolik. Beberapa studi sampai saat ini telah menunjukkan hubungan positif yang jelas antara merokok dan DPN (Clair, *et al.*, 2015).

b) Hipertensi

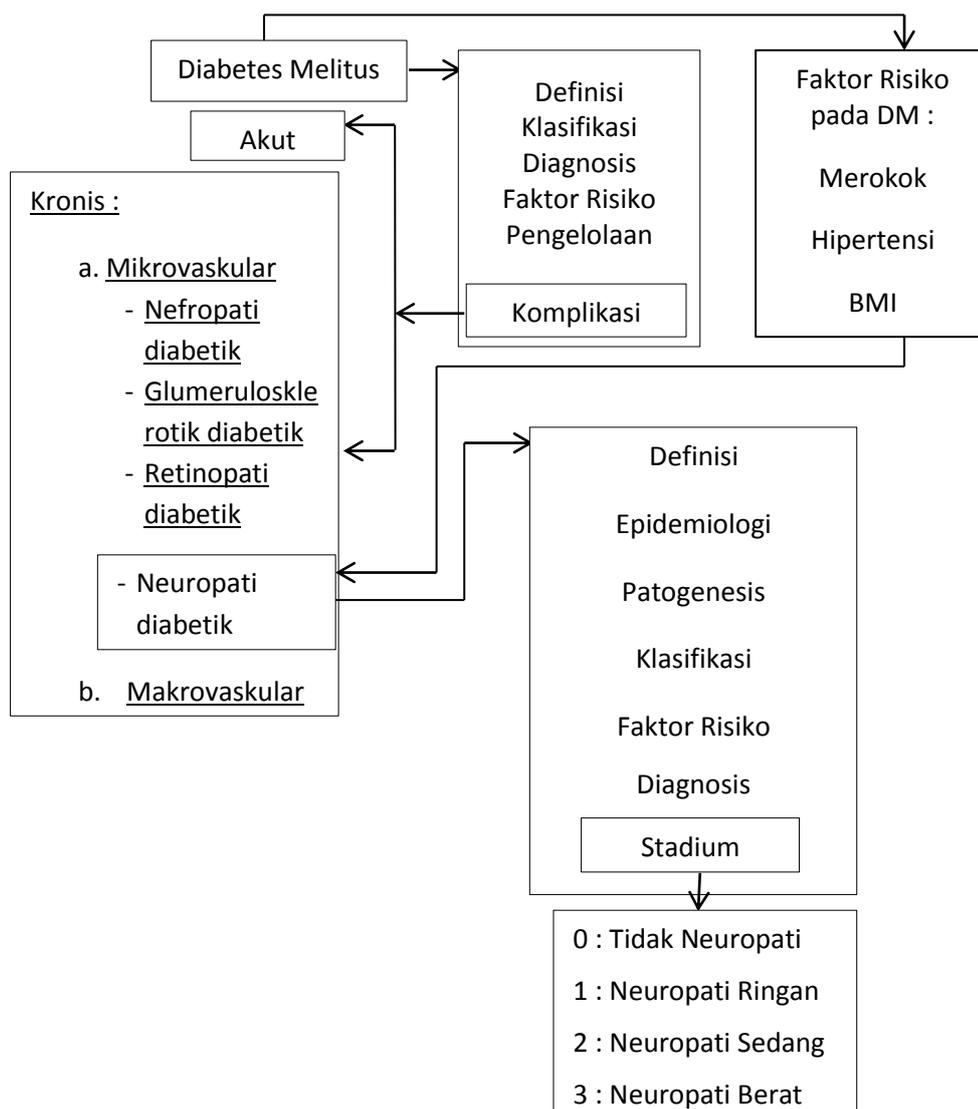
Penelitian Gregory (2012) mengatakan bahwa terdapat hubungan hipertensi dan diabetes memperburuk neuropati yang disebabkan karena lesi vaskuler endoneurial dengan morfologi seperti penyempitan lumen pembuluh darah, hipertrofi endotel, dan duplikasi lamina basal sekitar endotelium yang konsisten (Gregory, *et al.*, 2012).

c) *Body mass index* (BMI)

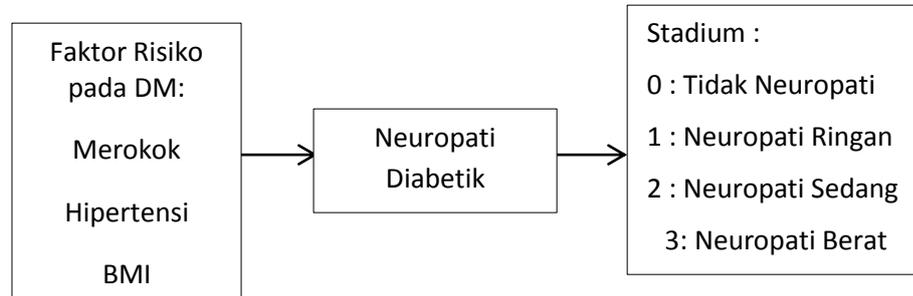
Seseorang yang mempunyai *body mass index* (BMI) berlebih hingga mengalami obesitas biasanya disertai dengan suatu penyakit

metabolik, salah satunya adalah diabetes melitus. Suatu keadaan pada tubuh yang mengalami gangguan sekresi insulin, yang mengarah kepada hiperglikemia. Gejala awal diantaranya adalah *polydipsia*, *polyphagia*, *polyuria*, dan pandangan berkabut, dan yang pada akhirnya dapat menyebabkan komplikasi berupa neuropathy, nephropathy, dan menjadi faktor risiko penyebaran infeksi (Chiolero, *et al.*, 2008; Lestariningsih, 2014).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Terdapat hubungan faktor risiko pada diabetes melitus terhadap derajat neuropati diabetik pada kelompok PERSADIA RSI Amal Sehat Sragen.