

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis, yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Hal ini menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah atau hiperglikemia (Edwina, 2012).

Sel kekurangan sumber energi dan menimbulkan respon glikogenolisis, glukoneogenesis, dan lipolisis untuk menghasilkan glukosa untuk energi. Hal ini memperparah hiperglikemia dan menimbulkan asidosis melalui peningkatan produksi badan keton yang dapat berakibat fatal. Penghancuran protein dan lemak tubuh menyebabkan vasodilatasi dan hipotermia. Pasien menjadi hiperventilasi untuk membuang asidosis dalam bentuk karbon dioksida. Penurunan anabolik dan hiperglikemia menyebabkan kelelahan (Greenstein, 2010).

a. Klasifikasi diabetes menurut ADA, 2013 menjadi:

1) Tipe I

Diabetes yang diperantarai imun, terdapat pada sekitar 5-10% dari seluruh pasien diabetes yang sebelumnya dikenal dengan istilah insulin dependen diabetes (IDDM) atau diabetes *juvenile* merupakan hasil dari destruksi sel b pankreas oleh *cell-*

mediated autoimun. Infiltrasi pulau pankreas oleh makrofag yang teraktivasi, limfosit T sitotoksik dan supresor, dan limfosit B menimbulkan insulinitis destruktif yang sangat selektif terhadap populasi sel beta. Sekitar 70-90% sel beta hancur sebelum timbul gejala klinis. DM tipe I merupakan gangguan poligenik dengan peran faktor genetic sebesar 30%. Terdapat kaitan dengan HLA kelas II yang terlibat dalam inisiasi respon imun. Faktor lingkungan dapat juga berperan sebagai etiologi DM tipe I, peran virus dan diet sedang diteliti (Greenstein, 2010).

2) Tipe 2

Mempunyai dua defek fisiologik: sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin pada jaringan target. Secara deskriptif, terdapat tiga fase, pertama, glukosa plasma tetap normal meskipun terlihat resistensi insulin karena kadar insulin meningkat. Kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun konsentrasi insulin meningkat tampak intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Fase ketiga, resistensi insulin tidak berubah tetapi sekresi insulin menurun menyebabkan hiperglikemia puasa dan diabetes nyata. Massa sel beta intak pada DM tipe II ini, sehingga populasi sel alfa meningkat yang menyebabkan rasio sel alfa dan beta meningkat lalu terjadi kelebihan relatif glukagon dibanding insulin.

3) Tipe Diabetes Spesifik Lain

Contohnya seperti defek genetik sel beta, defek fungsi insulin, endokrinopati, diabetes karena induksi obat atau zat kimia, penyakit eksokrin pankreas, infeksi, bentuk tidak lazim diabetes yang diperantarai imun, dan lain-lain.

Kriteria diagnosis diabetes menurut *American Diabetes Association*, 2014, $A1C \geq 6,5\%$, tes dilakukan di laboratorium dengan metode yang telah distandardisasi DCCT dan sertifikat NGSP. FPG ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L) puasa terhitung sebagai tidak ada kalori selama 8 jam. Glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) selama OGTT, tes dilakukan sesuai standar WHO menggunakan glukosa komposisi setara dengan 75g glukosa anhidrous yang dilarutkan dalam air. Pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemik atau krisis hiperglikemik ditemukan glukosa plasma random ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

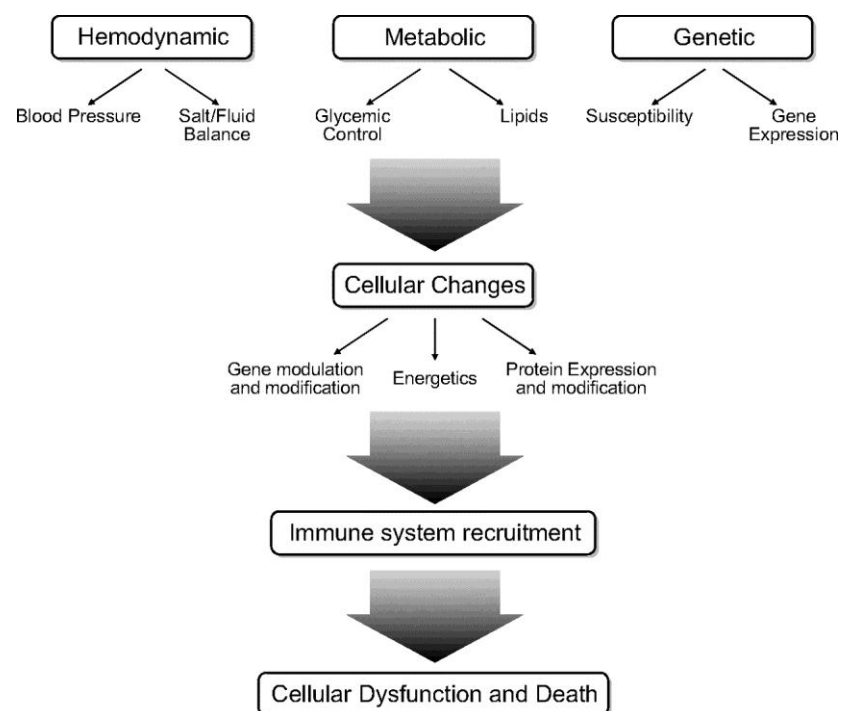
Jika terdapat salah satu dari tanda di atas dapat dipastikan pasien telah menderita diabetes.

2. Komplikasi Diabetes

Diabetes menimbulkan sejumlah komplikasi seperti metabolik akut berhubungan dengan tingkat mortalitas termasuk di dalamnya adalah ketoasidosis diabetik dari peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) dan koma sebagai hasil dari munurunnya glukosa darah atau hipoglikemi. Komplikasi jangka panjang biasanya melibatkan vascular

yang menyebar lalu diperparah dengan kenaikan glukosa darah kronis menyebabkan kerusakan vasa darah (angiopati) (Forbes, 2013).

Komplikasi vaskular kronis berupa mikrovaskular yaitu kerusakan pembuluh darah kapiler seperti retinopati, nefropati, dan neuropati, dan makrovaskular atau rusaknya pembuluh darah arteri seperti penyakit jantung iskemik, penyakit vaskular perifer, dan penyakit serebrovaskular dapat bermanifestasi stroke. Statistik menunjukkan penderita sekitar sepertiga sampai setengah pasien diabetes (Diabetologia, 1991). Komplikasi kronik lainnya seperti demensia (Cukierman, 2005), disfungsi seksual (Thorve, 2011), dan depresi (Nouwen, 2011).



Gambar 1.

Skema area mayor yang terlibat di komplikasi diabetes melitus (Forbes, 2013).

a. Komplikasi Mikrovaskular

1) Retinopati

Diabetik retinopati adalah komplikasi mikrovaskular yang menyerang retina perifer, makula, dan atau keduanya menyebabkan gangguan penglihatan bahkan kebutaan pada penderita diabetes usia 20-74 tahun (Hirai, 2011). Tahapan keparahan dimulai dari non proliferasif, preproliferasif, dan, proliferasif berat ditandai dengan pertumbuhan abnormal kapiler baru (neovaskularisasi) (Harding, 2003).

Fase non proliferasif dimulai dari hiperglikemia yang memicu kematian *pericyte* intramural dan penebalan membran basal. *Pericyte* adalah pemanjangan sel kontraktil yang membungkus sel endotel kapiler (Yamagishi, 2005) dan berfungsi membantu perawatan tonus kapiler saat dilatasi dan konstriksi (Rajala, 2000), pertumbuhan kapiler, dan, proteksi dari kerusakan ROS (Yamagishi, 1993). Hilangnya *pericyte* menyebabkan perubahan integritas kapiler pembuluh darah di retina berupa tidak bisa berkonstriksi selalu berdilatasi, kerusakan barier pembuluh retina, penebalan membrane basalis kapiler (Carlson, 2003), peningkatan permeabilitas vaskular, dan, pembentukan mikroaneurisma (dinding pembuluh darah melemah terproyeksi seperti kantong balon). Biasanya gejala belum dirasakan pada fase ini (Frank, 2004).



Gambar 2. Mikroaneurisma pada retinopati diabetik (Stensaas, 2008).

Berlanjut ke fase proliferasi dimana neovaskularisasi sudah terbentuk dan adanya akumulasi cairan di retina atau edema makula, berkontribusi dalam gangguan penglihatan. Pada sebagian kasus berat, perdarahan mungkin muncul dengan mengubah struktur anatomi retina termasuk perkembangan dari jaringan fibrovaskular yang akan berakhir sebagai ablasi retina (Frank, 2004).

Progresi dan perkembangan dari neuropati DM dipengaruhi secara signifikan oleh diabetes dengan control glikemik yang buruk (UKPDSS, 1997). Saat kondisi hiperglikemik, aliran darah retina melemah, adhesi sel-sel inflamasi ke kapiler retina meningkat, dan, blockade kapiler menyebabkan hipoksia dan kerusakan retina (Kohner, 1995).

Kehilangan penglihatan total atau parsial dapat terjadi melalui perdarahan vitreus dan kehilangan penglihatan sentral melalui mekanisme kebocoran kapiler darah dan edema makula (Sheetz, 2002).

2) Neuropati

Neuropati diabetik adalah sindrom meliputi somatik dan otonom sistem saraf perifer. Namun ada penelitian yang berkembang bahwa kerusakan pada korda spinalis (Selvarajah, 2006) dan sistem saraf pusat (Wessels 2006) yang lebih tinggi juga bisa muncul dan neuropati menjadi faktor utama gangguan penyembuhan luka, disfungsi ereksi, dan, disfungsi kardiovaskular pada diabetes. Progresifitas neuropati secara klasik memiliki karakter perkembangan abnormal vaskuler seperti penebalan membran basal dan hiperplasia endotel dengan pengurangan tegangan oksigen dan hipoksia. Inhibitor sistem renin-angiotensin dan α -1 antagonis meningkatkan kecepatan konduksi saraf akan meningkatkan aliran darah neuronal. Pada neuropati yang lebih *advance* yang kerusakannya pada serabut sarafnya ditandai dengan kesalahan persepsi sensitivitas getaran dan panas, menandai progresifitas gangguan sensorik.

Hilangnya sensasi pada ekstremitas bawah dengan gangguan fungsi vaskular perifer berkontribusi dalam pembentukan ulserasi di ekstremitas bawah (Holt, 1997). Faktor resiko neuropati DM seperti kontrol glikemik yang buruk (peningkatan level glikasi hemoglobin dan gangguan toleransi glukosa (Sumner, 2003)), usia, durasi diabetes, kebiasaan merokok, dislipidemia, dan, hipertensi (terutama diastolik).

Hiperalgesia, paraestesi, dan, allodinia muncul pada 40-50% dengan nyeri pada pasien neuropati DM. Nyeri juga muncul pada pasien diabetes tanpa ada gejala klinis dari neuropati (10-20%) yang mana akan mengganggu kualitas hidup penderita (Obrosova, 2009).

3) Nefropati

Nefropati DM merupakan progresifitas komplikasi yang serius dari dua tipe DM. Manifestasi awal dengan kemunculan mikroalbuminuria, berlanjut ke albuminuria (peningkatan albumin dalam urin, indikasi disfungsi renal berat) dan berakhir sebagai gagal ginjal (Drummond, 2002) dan menuju ke arah penyakit gagal ginjal terminal (Brenner, 2001).

Konsentrasi glukosa tinggi menginduksi efek spesifik seluler pada organ sel endotel, sel otot polos, sel mesangial, podosit, sel tubular, dan sistem tubulus kolektivus, sel inflamasi, dan myofibroblas.

Proteinuria, termasuk di dalamnya protein albumin sebagai *marker* utama, sering ditemukan perubahan hemodinamik renal dan dihubungkan dengan perubahan filtrasi glomerular pada podosit.

Fase awal dimulai dari hipertrofi yang signifikan dilihat dari pembesaran ginjal kombinasi dari hyperplasia dan hipertrofi, sudah terlihat saat terdiagnosis diabetes (Andersen, 1983). Hipertrofi

glomerulus disertai ekspansi mesangial dan penebalan membran basal.

b. Komplikasi Makrovaskular

1) Serebrovaskular

Diabetes merupakan faktor utama stroke untuk semua umur (CDC, 2014), orang dengan diabetes faktor resiko meningkat 2-4 kali, lebih besar lagi pada orang kulit putih dan perempuan. Diabetes juga faktor resiko terjadinya kematian mendadak karena stroke dan orang dengan diabetes juga stroke memiliki derajat defisit neurologi dan disabilitas yang sangat berat, prognosis jangka panjang lebih buruk, dan tinggi insidensi stroke rekuren dari orang yang tanpa diabetes (Cade, 2008).

Homeostasis vaskular dijaga oleh endothelium dengan mempertahankan keseimbangan faktor vasoaktif sebagai kontrol permeabilitas, keadhesifan, dan, integritas seperti angiotensin II dan oksida nitrat, diabetes menyebabkan homeostasis tidak berjalan (Okon, 2005). Abnormalitas yang terjadi lokal mengarah ke atherogenesis dimana sel imun termasuk makrofag dan sel T saling mengikat di dinding pembuluh darah (O'Brien, 1996) yang menginisiasi LDL (*low-density lipoprotein*) masuk ke jaringan subendotelial lalu membentuk sel busa (*foam cell*) dan formasi bercak lemak (Glass, 2001) yang sering dijumpai ditempat

terjadinya aliran turbulensi seperti bifurcatio, cabang, dan, lekukan (Ross, 1995).

2) Kardiovaskular

Diabetesi terutama DM tipe II banyak memiliki faktor resiko klasik untuk penyakit kardiovaskular termasuk obesitas sentral, dislipidemia (trigliserid serum naik, LDL tinggi, kadar asam lemak bebas tinggi, dan HDL turun), dan, hipertensi (Reusch, 2007). Kombinasi obesitas sentral, dislipidemia, hiperglikemia, dan, hipertensi dinamakan sindrom metabolik (Grundy, 2001). Faktor-faktor di atas ditambah dengan diabetes secara kumulatif maupun independen dapat menimbulkan resiko signifikan penyakit kardiovaskular. Kombinasi resistensi insulin, hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, dan inflamasi kronik dapat menimbulkan perlukaan pada dinding endothelium, mengarah ke macrovaskulopati dan penyakit kardiovaskular pada DM tipe 2 (Beckman, 2002).

3. Neuropati Diabetik

Neuropati DM merupakan komplikasi diabetes mikrovaskular yang memiliki mortalitas dan morbiditas terbesar pada orang dengan diabetes, sebab itu neuropati DM menjadi penting. Pasien diabetes baru sering sudah mengalami rasa geli, paraestesia, dan, nyeri tungkai. Gangguan sensasi atau nyeri pada kaki atau tangan, penurunan waktu cerna makanan, *carpal tunnel syndrome*, ulkus tungkai, dan, masalah saraf lain muncul

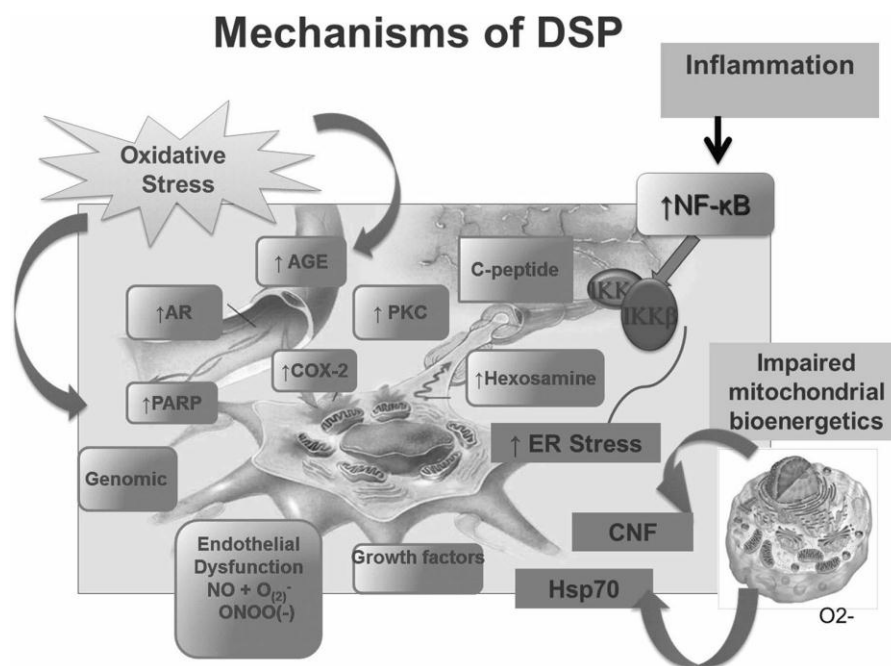
pada pasien dengan kontrol glikemik buruk. Diabetes berkontribusi sebesar 60% kasus dalam amputasi tungkai non-traumatik (Abougamalambou, 2012).

Hiperglikemia mengaktifkan mekanisme kerusakan tambahan karena peningkatan produksi radikal bebas mitokondria (Brownlee, 2005) sehingga pertahanan antioksidan tidak adekuat. Peningkatan formasi *advanced glycation end product*, pengaturan reseptor untuk *advanced glycation end products* (Witzke, 2011), aktivasi sinyal polioldos reduktase dengan akumulasi protein kinase-C (Pacher, 2002), aktivasi siklooksigenase 2, disfungsi endothelial, dan, gangguan fungsi pompa Na^+/K^+ -ATPase (Edward, 2008), merupakan mekanisme tambahan yang langsung berpengaruh terhadap aktivitas neuronal, fungsi mitokondria, permeabilitas membrane, dan, fungsi endotel. Hiperglikemi juga menginduksi stres retikulum endoplasma (RE) dan terjadi hasil akumulasi respon protein *unfolded* atau *misfolded*, sinyal kaskade untuk pengembalian fungsi normal lumen retikulum endoplasma.

Saat waktu ekstrem atau stres jangka panjang, respon protein *unfolded* makin menjadi, men-trigger sebagian proses apoptosis (O'Brien, 2014), termasuk reseptor TNF-2 dan sinyal regulasi apoptosis kinase 1, pelepasan simpanan kalsium ke sitosol, depolarisasi membran mitokondria, dan pelepasan sitokrom-c (Timmins, 2009).

Tambahan mekanisme seperti gangguan perfusi, dislipidemia dengan kenaikan non-saturasi asam lemak dan tinggi sirkulasi asam lemak,

penurunan kadar asam glikolitik dan tricarbosiklik intermediet, dan, kerusakan status redoks. Bukti lain terdapat gangguan bioenergi mitokondria di ganglia dorsal basal yang sepertinya diatur oleh panas, *shock*, dan protein serta faktor neurotropik siliaris (Albert, 2014).



Gambar 3.
Mekanisme distal simetris polineuropati diabetic(Albers, 2014).

Pasien dengan neuropati DM biasanya memiliki satu atau lebih gejala dengan ikutan seperti: mati rasa, geli, nyeri, dan, kelemahan. Gejala dimulai dari kaki dan menyebar ke arah proksimal yang rasanya seperti memakai *stocking* dan sarung tangan. Gejalanya simetris dengan gejala sensoris lebih prominen daripada keterlibatan motorisnya. Banyak pasien merasakan sensasi seperti memakai kaos kaki terlalu ketat atau memakai sepatu yang kelonggaran, variasi gejala antara satu pasien dengan pasien lainnya berbeda (Callaghan, 2012).

4. Proteinuria

Proteinuria adalah adanya protein di dalam urin manusia yang melebihi nilai normalnya yaitu lebih dari 150 mg/24 jam atau pada anak-anak lebih dari 140 mg/m². Dalam keadaan normal, protein di dalam urin dalam jumlah tertentu masih dianggap fungsional. Ada kepustakaan yang mengatakan bahwa protein urin masih dianggap fisiologis jika jumlahnya kurang dari 150 mg/hari pada dewasa (pada anak-anak 140 mg/m²), tetapi ada juga yang menuliskan jumlahnya tidak lebih dari 200 mg/hari (Bawazier, 2009).

Kejadian proteinuria faktor glomerular diduga karena peningkatan protein dari hasil albumin yang berlebihan di epitel tubulus proksimal menuju ke inflamasi tubulointerstisial dan menjadi jaringan fibrosis. Hipotesis lain mengatakan kerusakan tubulointerstisial karena induksi proteinuria berasal dari perubahan tubular sebagai hasil dari gangguan glomerotubular *junction* akibat glomerular *crescent* (Erkan, 2013).

Pada pasien DM kerusakan podosit dan pengurangan densitas sel karena hiperglikemia menjadi mekanisme utama menuju komplikasi nefropati diabetik disamping penyebab lain seperti produk akhir glikosilasi, angiotensin II, dan, kerusakan oksidatif diinduksi aldosteron (Tumlin, 2013). Trauma berulang dari mekanisme di atas meningkatkan ekspresi TGF- β (*transforming growth factor*) dan inhibisi aktivitas VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang memproduksi podosit (Wu, 2005).

Data dari biopsi renal menunjukkan semakin berat derajat nefropati diabetik, densitas sel podosit semakin menurun dan berkorelasi dengan penurunan ekspresi VEGF (Hohenstein, 2006).

5. Nefropati Diabetik

Nefropati DM yang lebih dikenal dengan glomerulonekrosis atau penyakit diabetik renal, merupakan komplikasi mayor berakibat ke gagal ginjal terminal, progresifitas yang persisten dan lambat merupakan karakteristik nefropati DM dan gagal ginjal diabetik (Li, 2013).

Menurut Andy Lim, 2014, karakteristik gejala patologis yang tampak kuantitas ekskresi albumin urin, lesi glomerular diabetik, dan turunnya aliran filtrasi glomerular (GFR).

Nefropati DM dikarakteristikan sebagai akumulasi di matriks ekstraseluler dan progresi nefropati terdiri dari 3 tahap, pertama hipertrofi dan hiperinflitrasi glomerular, kedua inflamasi glomeruli dan area tuberointersisial, dan, ketiga, reduksi jumlah sel karena apoptosis dan akumulasi di matriks ekstraseluler.

Hiperglikemia menginduksi perubahan fenotip sel mesangial melepaskan ekspresi bentuk embrionik dari rantai berat myosin, berhubungan dengankenaikan lanjutan produksi matriks ekstraseluler dan glomerulosklerosis. Hiperglikemi juga menginduksi siklus istirahat sel dan hipertrofi sel podosit, dan, berkurangnya ekspresi nefrin (Hirufumi, 2013).

Aktivasi jalur *polyol* dengan aldose reduktase dan protein kinase C yang mengubah kelebihan glukosa menjadi sorbitol dan dikonversi sebagai

fruktosa dengan sorbitol dehidrogenasa yang berkontribusi dalam stres oksidatif dengan meningkatkan ratio NADH/NAD⁺. Formasi AGE (*advanced glycaion end-products*) lewat pengikat glukosa nonenzimatik pada protein, lemak, dan asam nukleat dapat mengarah menjadi kerusakan struktur dan fungsi protein, stres oksidatif, dan, ekspresi sitokin proinflamasi dan *growth factors* (Lim, 2014).

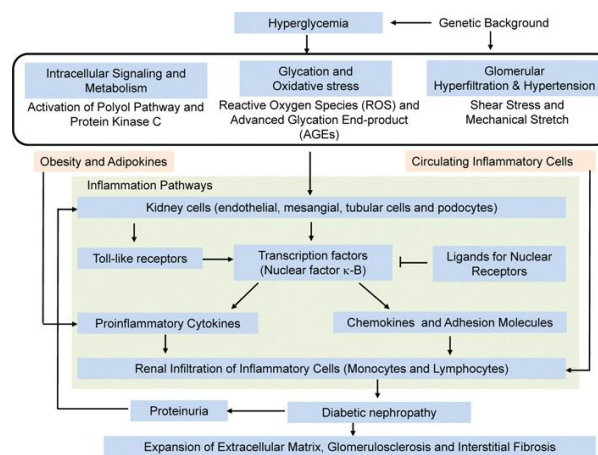
Sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-18, dan, TNF terlibat dalam pathogenesis (Rivero, 2009). Sel B dan fibroblast merupakan mediator poten dalam inflamasi dan imunitas. IL-6 mRNA muncul pertama di glomerulus dan interstitium pada biopsi renal pasien nefropati dan terdapat peningkatan IL-6 pada serum dan urin, sitokin ini berkorelasi dengan massa lemak tubuh dan resistensi insulin dengan atau tanpa nefropati DM (Eriksson, 2011). Multifungsi sitokin seperti TNF yang disekresi monosit dan makrofag dalam metabolisme lemak, koagulasi, resistensi insulin, dan biologi endotel. TNF juga diproduksi oleh adiposit dan makrofag, diekspresikan dari urin dan jaringan ginjal (Kalantarinia, 2003).

Protein kinase C mengaktivasi sistem renin-angiotensin untuk meningkatkan angiotensin II, mengarah ke vasokonstriksi arteriolar eferen dan memproduksi proinflamasi dan molekul profibrotik lewat mekanisme yang kompleks. Tingginya ACE (*angiotensin converting enzyme*) berhubungan dengan albuminuria yang lebih besar dan nefropati DM. Kenaikan endotelin-1 dan urotensin II berkontribusi dalam vasokonstriksi. Disregulasi yang bervariasi dari nitrit oksida dan nitric

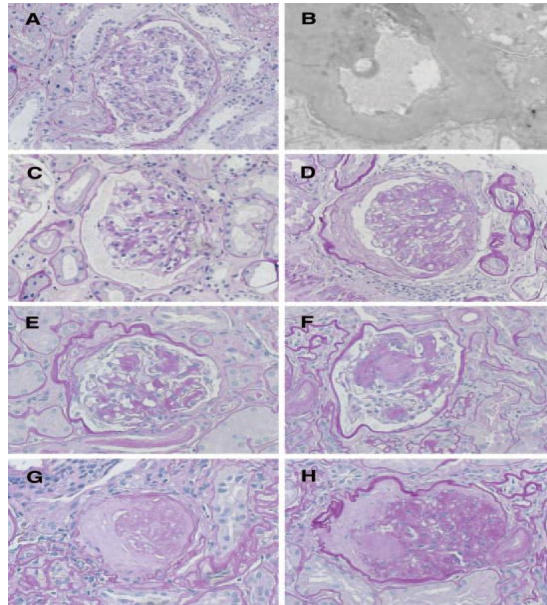
oksida sintase tampak pada nefropati DM, nitrit oksida memediasi dependen endothelium untuk vasodilatasi (Lim, 2014).

Hasilnya kapiler permeabel selektif glomerular mengalami kerusakan dan mnginduksi proteinuria serta kerusakan lanjutan fokal dan sklerosis meluas. Kerusakan ini mengakibatkan *remodeling* pada jaringan yang rusak oleh makrofag seperti makrofag M1 yang memperparah kerusakan sel ginjal dan makrofag M2 yang mengembalikan morfologi vaskular serta epitel (Ryu, 2011).

Konklusi di atas, terdapat tiga jalur utama abnormalitas metabolisme intraseluler nefropati, pertama, aktivasi protein kinase C dan *polyol*, kedua, formasi AGE, dan, ketiga, hipertensi intraglomeruler diinduksi hiperinfiltrasi glomerular (Hirufumi, 2013).



Gambar. 4. Jalur patogenesis inflamasi pada nefropati DM (Hirufumi, 2013).



Gambar 5.
Lesi morfologik nefropati DM (Tervaert, 2010).

Class	Description	Inclusion Criteria
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening	Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older ^a
IIa	Mild mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
IIb	Severe mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)	Biopsy does not meet criteria for class IV At least one convincing Kimmelstiel–Wilson lesion
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli Lesions from classes I through III

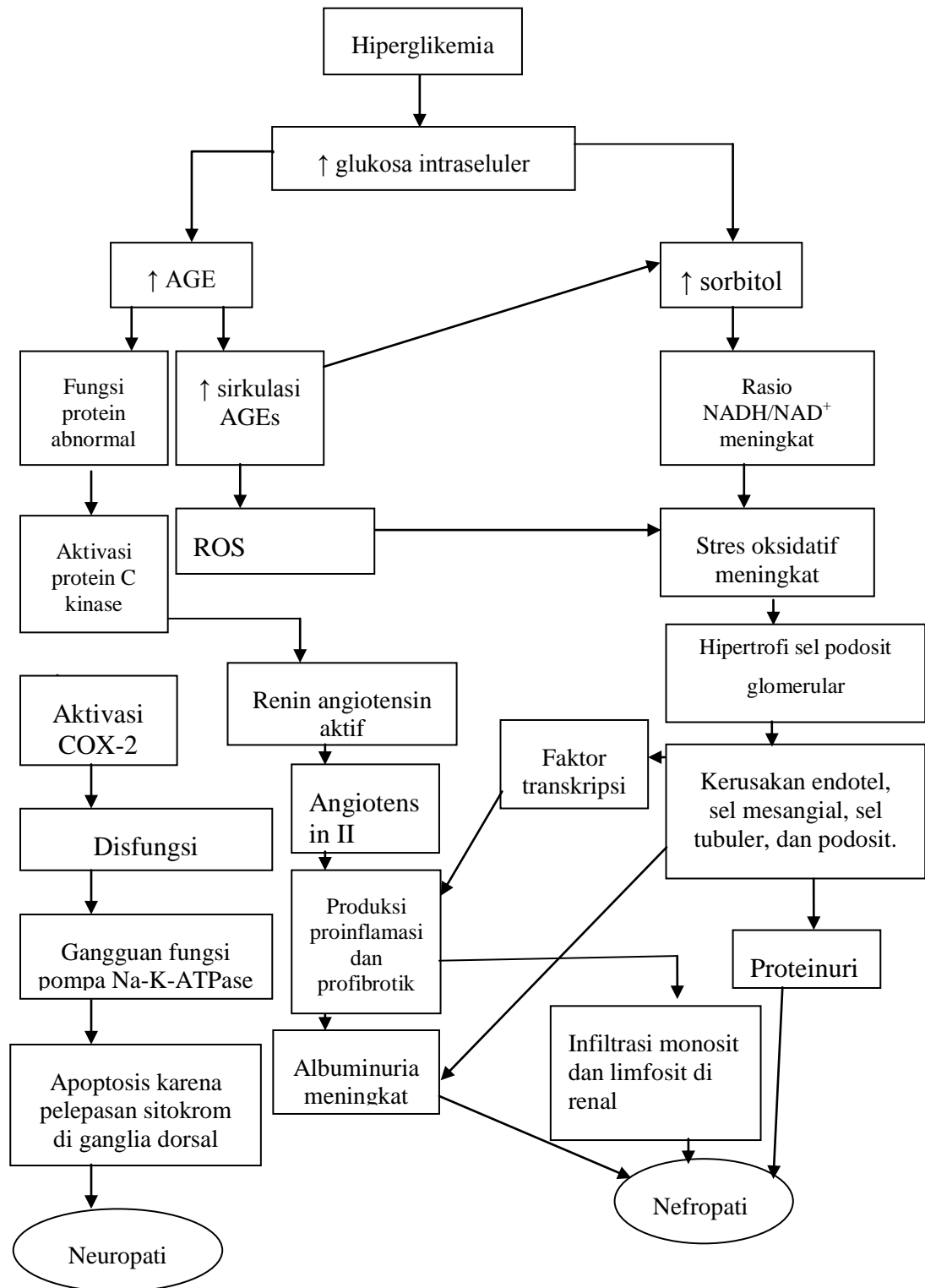
LM, light microscopy.
^aOn the basis of direct measurement of GBM width by EM, these individual cutoff levels may be considered indicative when other GBM measurements are used.

Gambar 6.
Klasifikasi nefropati diabetes melitus (Tervaert, 2010).

6. Korelasi Neuropati Diabetik dengan Nefropati Diabetik

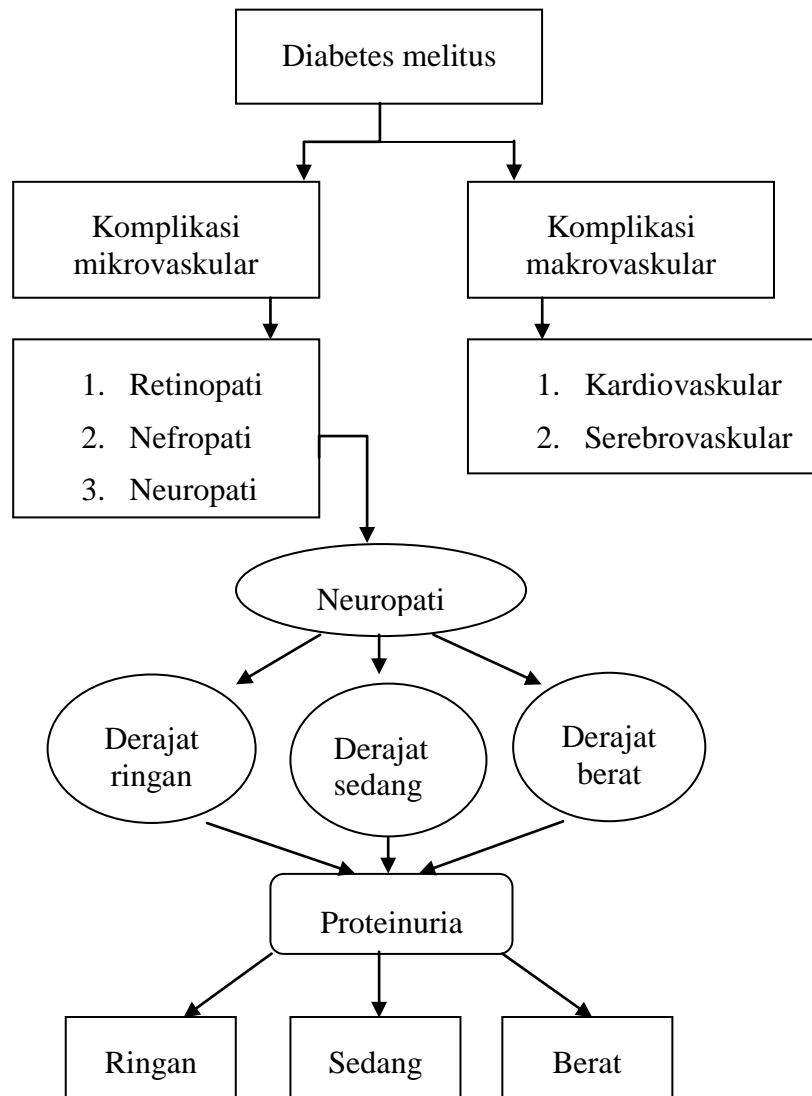
Studi *cross sectional* Duong *et al*, 2015, mengatakan memang ada hubungan yang signifikan antara munculnya neuropati perifer DM dengan gangguan fungsi ginjal yaitu level ekskresi albumin urin dengan level latensi sensoris distal. Kemunculan nefropati pada neuropati ditandai dengan ekskresi albumin urin, mikroalbuminuria (ekskresi albumin urin 30-300 $\mu\text{g}/\text{mg}$), atau, makroalbuminuria (ekskresi albumin urin lebih dari 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$).

B. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah, tinjauan pustaka, dan kerangka konsep dapat dikemukakan hipotesis yaitu terdapat korelasi kemunculan proteinuria dengan derajat neuropati diabetes pada pasien neuropati diabetes melitus.