

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Menurut IDF (2015), diabetes merupakan kondisi kronik yang terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin, dan didiagnosa dengan mengamati kenaikan kadar glukosa darah. Insulin adalah hormon yang diproduksi di pankreas, dibutuhkan untuk transportasi glukosa dari aliran darah ke sel tubuh yang digunakan sebagai energi. Kekurangan atau ketidakefektifan insulin pada penderita diabetes berarti bahwa glukosa tetap beredar dalam darah. Kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) mengakibatkan kerusakan pada jaringan tubuh, menyebabkan berkembangnya ketidakmampuan dan komplikasi yang mengancam kehidupan.

b. Klasifikasi

American Diabetes Association (ADA, 2015) membagi diabetes menjadi 4 kategori: tipe 1 diabetes (disebabkan oleh kerusakan sel β , biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut); tipe 2 diabetes (disebabkan oleh kerusakan sekresi insulin yang progresif karena resistensi insulin); *Gestational diabetes mellitus* (GDM); dan tipe diabetes spesifik yang disebabkan oleh penyebab lain, seperti

sindrom diabetes monogenik, penyakit eksokrin pankreas, dan induksi obat atau bahan kimia. Sedangkan menurut IDF (2015), terdapat tiga tipe utama diabetes, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, dan GDM.

Diabetes tipe 1 dulu dikenal sebagai tipe *juvenile-onset* dan tipe dependen insulin; namun kedua tipe ini dapat muncul pada sembarang usia. Diabetes tipe 1 dapat dibagi dalam dua subtipe: autoimun, akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel-sel beta; dan idiopatik, tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui sumbernya. Sedangkan diabetes tipe 2 dulu dikenal sebagai tipe dewasa atau tipe *onset maturitas* dan tipe nondependen insulin. Obesitas sering dikaitkan dengan diabetes tipe 2 (Price & Wilson, 2005).

Faktor risiko diabetes tipe 1 meliputi riwayat diabetes keluarga, genetik, infeksi dan faktor lingkungan lainnya. Tipe ini muncul secara tiba-tiba dan tidak dapat disembuhkan. Faktor risiko diabetes tipe 2 diantaranya yaitu berat badan berlebih, kurangnya aktivitas fisik, kurang nutrisi, genetik, riwayat diabetes keluarga, riwayat diabetes gestasional sebelumnya dan usia tua. Tipe ini biasanya dapat dikendalikan dengan perubahan diet dan meningkatkan aktivitas fisik (IDF, 2015).

c. Etiologi

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi DM bermacam-macam. Berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akan mengarah pada insufisiensi insulin. Pada DM tipe 1 akan mengalami proses bertahap perusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin sehingga mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin. Pada penderita DM tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin serta kerja

insulin sehingga tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia. Sekitar 80% pasien DM tipe 2 mengalami obesitas. Karena obesitas berkaitan dengan resistensi insulin, maka kelihatannya akan timbul kegagalan toleransi glukosa yang menyebabkan DM tipe 2 (Price & Wilson, 2005).

World Health Organization (WHO, 2000) membagi faktor risiko atau etiologi DM tipe 2 menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi (Tabel 2.1).

Tabel 2.1. Faktor etiologi dan risiko DM tipe 2 di Asia

A. Faktor genetic

Genetic markers, riwayat keluarga, “Thrifty Genotype”, dll

B. Karakteristik demografi

Jenis kelamin, usia, etnik

C. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Obesitas (termasuk distribusi dan durasi obesitas)

Aktivitas fisik

Diet

Urbanisasi, modernisasi, industrialisasi

Riwayat intrauterine, berat badan lahir rendah (BBLR)

d. Komplikasi

Price & Wilson (2005) membagi komplikasi diabetes menjadi dua kategori mayor, yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik akut meliputi ketoasidosis diabetik, hiperglikemia, hiperosmolar, koma nonketotik, dan hipoglikemia. Sedangkan komplikasi vaskular

jangka panjang melibatkan pembuluh-pembuluh kecil (mikroangiopati) dan pembuluh-pembuluh sedang dan besar (makroangiopati). Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina (retinopati diabetik) dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik), otot-otot serta kulit.

2. Neuropati Diabetik

e. Definisi

Kerusakan atau disfungsi sistem saraf pusat (SSP) atau saraf perifer dapat menyebabkan nyeri. Jenis nyeri ini disebut nyeri neuropati atau deafferentasi. Nyeri neuropati dapat terjadi akibat lesi di SSP (*nyeri sentral*) atau kerusakan saraf perifer (*nyeri perifer*). Nyeri sentral neuropati adalah suatu konsep yang berkembang akibat bertambahnya bukti bahwa kerusakan ujung-ujung saraf nosiseptif perifer di jaringan lunak, pleksus saraf, atau saraf itu sendiri juga dapat menyebabkan nyeri sentral nosiseptif melalui proses sensitisasi. Nyeri neuropatik perifer terjadi akibat kerusakan saraf perifer. Kerusakan yang berasal dari perifer menyebabkan tidak saja pelepasan muatan spontan serat saraf perifer yang terkena tetapi juga lepas muatan spontan sel-sel ganglion akar dorsal saraf yang rusak. Contoh-contoh sindrom yang mungkin dijumpai adalah neuralgia pascaherpes, neuropati diabetik, neuralgia trigeminus, kausalgia, dan *phantom limb pain* (Price & Wilson, 2005).

Neuropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler tersering diabetes mellitus tipe I (*insulin dependent diabetes mellitus – IDDM*), maupun tipe II (*non-insulin dependent diabetes mellitus - NIDDM*). Kejadian neuropati meningkat sejalan dengan lama penyakit dan tingginya hiperglikemia (Sadeli, 2008).

Menurut Konferensi Neuropati Diabetik, San Antonio tahun 1992 neuropati diabetik ditandai dengan kerusakan saraf somatik dan atau saraf otonom yang ditemukan secara klinis atau subklinis dan semata karena diabetes mellitus, tanpa adanya penyebab neuropati perifer lainnya (Sadeli, 2008). Gambaran klinis tersering adalah polineuropati perifer bilateral yang terutama sensorik. Pada neuropati sensorik diabetik, yang terutama terkena adalah serat saraf kecil, dan neuropati ini umumnya nyeri (Price & Wilson, 2005).

Polineuropati merupakan gangguan beberapa saraf perifer yang sering diakibatkan oleh proses peradangan, metabolik, atau toksik yang menyebabkan kerusakan dengan pola difus, distal, dan simetris yang biasanya mengenai ekstremitas bawah sebelum ekstremitas atas. Pasien dapat menunjukkan gejala baal pada bagian distal dan/atau parestesia atau nyeri. Gejala motorik meliputi kelemahan dan atrofi otot distal. Neuropati jangka panjang dapat menyebabkan deformitas pada kaki dan tangan, dan gangguan sensorik berat dapat menyebabkan ulserasi neuropati dan deformitas sendi, serta dapat pula disertai gejala otonom. Tanda-tanda klinisnya adalah keterlibatan luas *lower motoric neuron* (LMN) distal dengan atrofi, kelemahan otot, serta arefleksia tendon. Hilangnya sensasi posisi distal dapat menyebabkan ataksia sensorik, hilangnya sensasi nyeri, suhu, dan raba dengan distribusi '*glove and stocking*', serta terjadi penebalan saraf perifer (Girnsberg, 2007).

Neuropati diabetik dapat dibagi menjadi beberapa tipe: (1) distal, neuropati serabut kecil; (2) poliradikulopati diabetik; (3) polineuropati sensorimotor; (4) mononeuropati diabetik; (5) mononeuritis multipeks. Polineuropati umumnya nyeri

dan dapat menimbulkan nyeri terbakar bersama dengan hilangnya sensori di kaki (Kirshner, 2007).

f. Patogenesis

Sampai saat ini terdapat dua kelompok pemikiran mengenai etiologi dan patogenesis neuropati diabetik: metabolik dan vaskular. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kedua faktor ini terlibat di semua tahap neuropati diabetik. Kehilangan serabut saraf adalah penyebab ketidakpekaan pada neuropati diabetik. Pada biopsi fasciculus saraf sural, serabut saraf pada penderita DM tanpa neuropati diabetik lebih banyak daripada penderita dengan neuropati diabetik. Biopsi saraf sural juga mengungkapkan kerusakan mikrovaskular pada pembuluh endoneural, seperti penebalan membran basal, proliferasi sel endotel dan hipertrofi maupun penurunan tekanan oksigen pada pasien dengan neuropati diabetik dibandingkan dengan penderita DM tanpa neuropati diabetik (Tsfaye & Selvarajah, 2012).

Mekanisme patofisiologis yang tepat dari neuropati diabetik belum diketahui meskipun beberapa mekanisme termasuk hubungan struktur saraf dengan neuropati sudah disampaikan. Mekanisme potensial lainnya termasuk hubungan ketidakstabilan peningkatan glukosa darah pada kejadian nyeri neuropati, peningkatan aliran darah saraf tepi epineural, perubahan mikrovaskular kulit kaki, penurunan densitas serabut saraf intraepidermal pada awal neuropati, dan disfungsi otonom (Tsfaye & Selvarajah, 2012).

Menurut Ziegler (2004), terdapat tujuh mekanisme yang diduga berkontribusi dalam patogenesis neuropati diabetik: (1) peningkatan jalur poliol yang menyebabkan akumulasi sorbitol dan fruktosa, depleksi mioinositol dan

penurunan Na^+ , K^+ , ATPase; (2) gangguan pada asam lemak esensial dan metabolisme prostaglandin yang menyebabkan perubahan struktur membran saraf dan mikrovaskular dan kelainan hemoreologikal; (3) defisit mikrovaskular endoneurial dengan iskemia dan hipoksia serta oksigen reaktif; (4) peningkatan aktivitas protein kinase $\text{C}\beta$ (PKC β); (%) defisit neurotropisme yang menyebabkan berkurangnya ekspresi dan faktor neurotropik seperti *nerve growth factor* (NGF), neurotrophin-3 dan *insulin-like growth factor* (IGF), serta gangguan transportasi aksonal; (6) peningkatan *non enzymatic glycation* dan akumulasi *advance glycation end products* (AGEs) pada protein dinding saraf dan atau pembuluh darah; (7) proses imunologi dengan auto-antibodi terhadap nervus vagal, ganglia simpatis, dan medulla adrenal, serta proses inflamasi.

Neuropati diabetik perifer merupakan komplikasi vaskulitis di susunan saraf perifer. Anoksia akibat mikro-trombosis dan mudah terkena substansi-substansi yang bersifat toksik mungkin sekali merupakan mekanisme yang mendasari disfungsi susunan saraf perifer, terutama komponen sensoriknya (Mardjono & Sidharta, 2010).

Penyebab neuropati diabetik mungkin berbeda pada masing-masing tipe. Kerusakan saraf kemungkinan disebabkan oleh kombinasi dari faktor-faktor berikut: metabolisme (seperti hiperglikemia, durasi DM, dyslipidemia, dan kadar insulin rendah); neurovascular (menyebabkan kerusakan pembuluh darah yang mengangkut oksigen dan nutrisi ke saraf); autoimun (menyebabkan inflamasi saraf); cedera saraf mekanik; atau gaya hidup (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* [NIDDK], 2009).

Neuropati diabetik cenderung terjadi dalam keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama (beberapa dekade), tergantung pada insulin atau tidak. Sejauh ini neuropati yang paling umum berkaitan dengan diabetes mellitus adalah jenis sensoris difus dan autonom (Fauci *et al.*, 2001).

Neuropati diabetik disebabkan gangguan jalur poliol (glukosa → sorbitol → fruktosa) akibat kekurangan insulin. Penimbunan sorbitol dan fruktosa serta penurunan kadar mioinositol pada jaringan saraf menimbulkan neuropati. Perubahan biokimia dalam jaringan saraf akan mengganggu kegiatan metabolik sel-sel Schwann dan menyebabkan hilangnya akson. Kecepatan konduksi motorik akan berkurang dan berlanjut timbul nyeri, parestesia, berkurangnya sensasi getar dan proprioseptik, dan gangguan motorik yang disertai hilangnya refleks-refleks tendon dalam, kelemahan otot, dan atrofi (Price & Wilson, 2005).

g. Diagnosis

Gejala awal neuropati perifer sering intermiten dan hasil pemeriksaan dapat menunjukkan kondisi normal. Pasien dapat menunjukkan gejala positif dan/atau negatif (Harrison, 2008). Gejala yang timbul berdasarkan lokasi dari patologi saraf perifer. Lesi saraf tunggal menunjukkan gejala lokal. Polineuropati mempengaruhi difusi tungkai, biasanya dominan distal. Gejala motorik termasuk: kelemahan, kelelahan, kram, dan kedutan. Gejala sensori termasuk: mati rasa, nyeri, perubahan sensasi, dan kehilangan koordinasi (ataksia sensori) (Kirshner, 2007).

Screening pada neuropati diabetik dapat dilakukan dengan menggunakan instrumen yang pada umumnya bersifat non invasif, *low cost*, sensitif, spesifik dan mampu memprediksi secara klinis dengan tepat, salah satunya menggunakan

Diabetic Neuropathy Symptom (DNS-Score) (Lavery, Armstrong, & Boulton, 2004).

3. Obesitas

h. Definisi

WHO mendefinisikan obesitas sebagai kondisi dimana terdapat kelebihan lemak tubuh. Menurut Sherwood (2011), komposisi tubuh adalah persentase dari berat badan yang tersusun dari jaringan tanpa lemak dan jaringan adiposa. Menilai komposisi tubuh merupakan langkah yang penting dalam mengevaluasi status kesehatan seseorang. Salah satu cara sederhana untuk menilai komposisi tubuh adalah dengan menghitung Indeks Massa Tubuh (IMT).

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kilogram)}}{\text{Tinggi Badan}^2 \text{ (meter}^2\text{)}}$$

i. Klasifikasi

Tabel 1.2 Klasifikasi IMT pada dewasa Asia*:

| Klasifikasi | IMT (kg/m ²) |
|---------------|--------------------------|
| Kurang | < 18,5 |
| Normal | 18,5 - 22,9 |
| Berlebih: | ≥ 23 |
| Dengan risiko | 23 – 24,9 |
| Obes 1 | 25 – 29,9 |
| Obes 2 | ≥30 |

*WHO WPR/IASO/IOTF dalam *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment*.

Menurut Sherwood (2011), berdasarkan distribusi anatomi dari jaringan adiposa yang diukur sebagai perbandingan lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul, maka penderita obesitas dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu; android (tipe laki-laki), dan ginoid (tipe perempuan). Obesitas android ditandai dengan distribusi lemak abdominal terlihat seperti buah apel, sedangkan obesitas ginoid ditandai dengan distribusi lemak pada pinggul dan paha terlihat seperti buah pir. Kedua jenis kelamin dapat menampilkan obesitas android atau ginoid.

Obesitas android berhubungan dengan beberapa gangguan, termasuk resistensi insulin, DM tipe 2, hiperlipidemia, hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke. Sedangkan obesitas ginoid tidak berhubungan dengan risiko tinggi dari gangguan-gangguan tersebut (Sherwood, 2011).

4. Sindroma Metabolik

j. Definisi

Sindroma metabolik terdiri dari kumpulan kelainan metabolik yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus. Tanda utama dari sindroma metabolik termasuk obesitas sentral, hipertrigliseridemia, HDL rendah, hiperglikemia, dan hipertensi. Peningkatan prevalensi dan derajat obesitas pada anak mengawali tanda sindroma metabolik pada populasi muda. Adipositas sentral merupakan tanda penting dari sindroma ini yang mencerminkan fakta bahwa prevalensi sindroma metabolik dikendalikan oleh hubungan yang erat antara lingkaran pinggang dan peningkatan adipositas. Diabetes mellitus juga termasuk dalam definisi sindroma metabolik. Diperkirakan sebagian besar (75%) penderita DM tipe

2 atau gangguan toleransi glukosa (IGT) mengalami sindroma metabolik. Usia, gaya hidup, penyakit jantung coroner, dan lipodistrofi juga merupakan faktor risiko sindroma metabolik selain obesitas dan DM (Fauci *et al.*, 2012).

k. Etiologi

Terdapat beberapa etiologi dari sindroma metabolik, diantaranya; resistensi insulin, peningkatan lingkaran pinggang, dislipidemia, intoleransi glukosa, dan hipertensi (Fauci *et al.*, 2012).

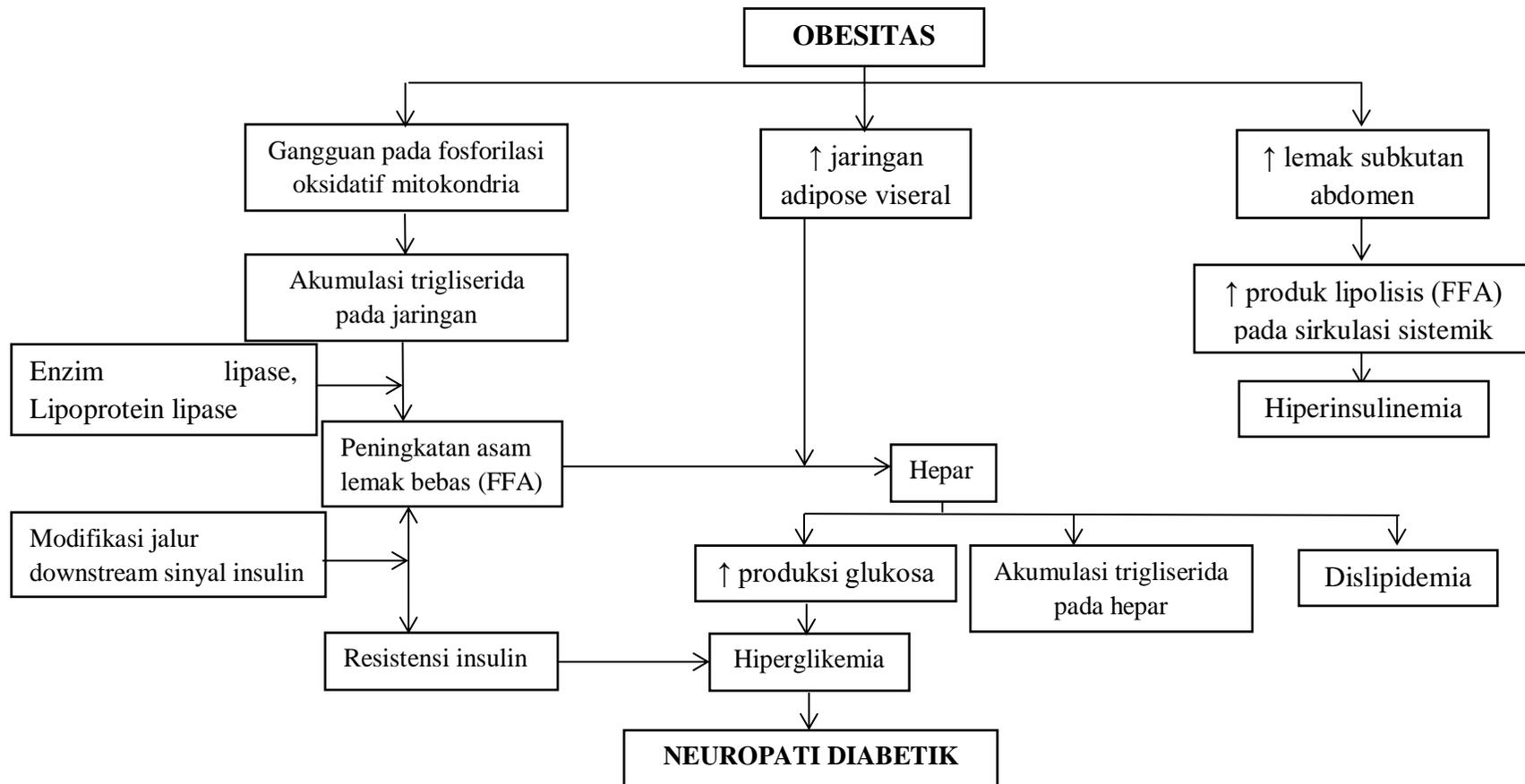
Resistensi insulin merupakan hipotesa yang paling diterima sebagai patofisiologi dari sindroma metabolik. Kontributor awal utama dari berkembangnya resistensi insulin adalah sirkulasi asam lemak yang berlebihan. Ikatan plasma albumin asam lemak bebas (FFA) didominasi berasal dari simpanan trigliserida jaringan adiposa yang dilepaskan oleh enzim lipolitik lipase. Asam lemak juga berasal dari lipolisis lipoprotein kaya trigliserida dalam jaringan oleh lipoprotein lipase (LPL). Insulin menjadi perantara antilipolisis dan stimulasi LPL pada jaringan adiposa. Inhibisi lipolisis pada jaringan adiposa merupakan mekanisme paling sensitif dari aksi insulin. Jadi, ketika resistensi insulin berkembang, meningkatkan lipolisis yang memproduksi lebih banyak asam lemak, yang selanjutnya menurunkan efek antilipolisis dari insulin. Asam lemak berlebih memperbesar ketersediaan substrat dan menimbulkan resistensi insulin dengan memodifikasi jalur desenden. Asam lemak merusak fungsi insulin sebagai perantara penyerapan glukosa dan terakumulasi sebagai trigliserida di otot lurik dan otot jantung, sedangkan peningkatan produksi glukosa dan akumulasi trigliserida tampak pada hepar.

Hipotesis stres oksidatif menyajikan teori yang menyatukan usia dan predisposisi sindroma metabolik. Dalam penelitian yang dilakukan pada penderita resistensi insulin dengan obesitas dan DM tipe 2, keturunan penderita DM tipe 2, dan lansia, kerusakan diidentifikasi pada fosforilasi oksidatif mitokondria, menyebabkan akumulasi trigliserida dan berhubungan dengan molekul lemak dalam otot. Akumulasi lemak pada otot berhubungan dengan resisten insulin.

Lingkar pinggang merupakan komponen yang penting dari kriteria diagnosis sindroma metabolik terbaru dan sering digunakan. Namun, mengukur lingkar pinggang tidak reliabel dalam membedakan peningkatan jaringan adiposa subkutan dibandingkan lemak visceral, perbedaan ini membutuhkan CT atau MRI. Meningkatnya jaringan adiposa visceral memicu FFA jaringan adiposa menuju ke hepar. Sebaliknya, peningkatan lemak abdominal subkutan melepaskan produk lipolisis ke sirkulasi sistemik dan mencegah efek langsung pada metabolisme hepar.

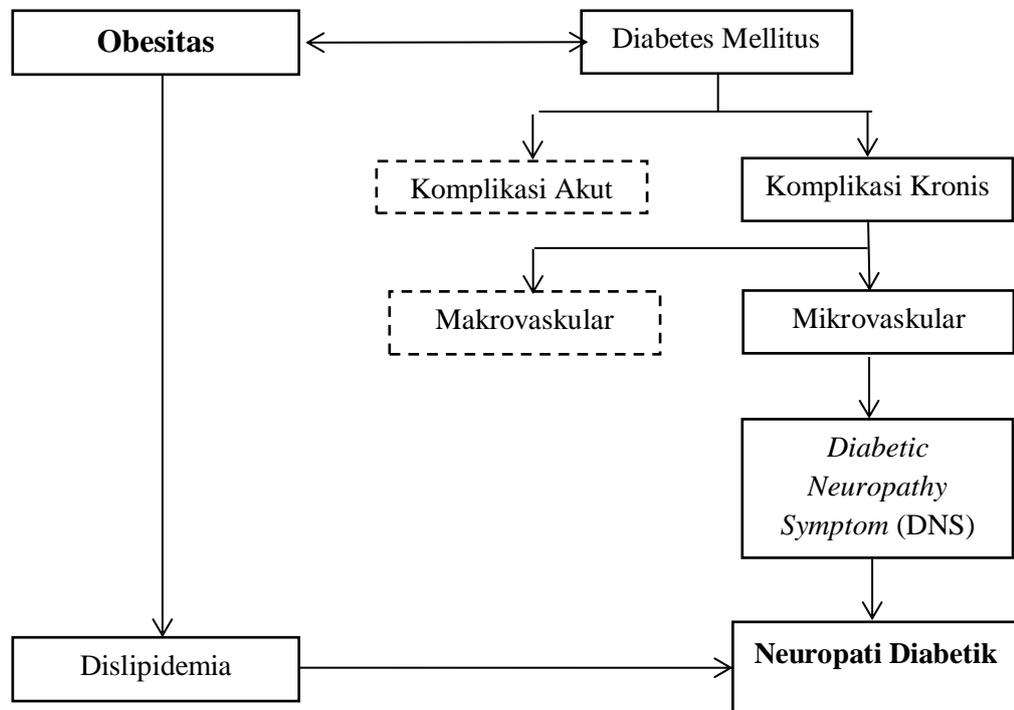
Sindroma metabolik biasanya tidak berhubungan dengan gejala. Pada pemeriksaan fisik, lingkar pinggang melebar dan tekanan darah meningkat. Secara keseluruhan, risiko DM tipe 2 pada penderita sindroma metabolik meningkat tiga sampai lima kali lipat (Fauci *et al.*, 2012).

B. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 1.2 Kerangka Konsep

----- = Area yang tidak diteliti

———— = Area yang diteliti

D. Hipotesis Penelitian

H₀: Tidak terdapat hubungan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan neuropati diabetik.

H₁: Terdapat hubungan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan neuropati diabetik.