

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Dasar Teori**

##### **1. Neutrofil Absolut**

###### **a. Definisi Neutrofil Absolut**

Neutrofil merupakan mekanisme pertahanan tubuh pertama apabila ada jaringan tubuh yang rusak atau ada benda asing masuk dalam tubuh. Fungsi sel-sel ini berkaitan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Interaksi sistem-sistem ini dengan neutrofil meningkatkan kemampuan sel ini untuk melakukan fagositosis dan menguraikan beragam partikel. Neutrofil mampu mengeluarkan bahan yang tertelan atau difagositosis, dan neutrofil juga mampu mengeluarkan enzim mielinperoksidase ke lingkungan sekitarnya (Danes, *et.al.*, 2002; Langdon, *et.al.*, 2009).

Neutrofil merupakan leukosit pertama yang menjangkau daerah inflamasi dan mengawali pertahanan host melawan patogen. Aktivasi neutrofil juga berperan untuk melawan infeksi secara efektif, bersama monosit dan makrofag lewat fagositosis dan mikroorganisme atau lewat pengeluaran komponen inflamasi seperti radikal oksigen, protease, atau peroksidase. Emigrasi neutrofil dari sirkulasi darah menuju jaringan inflamasi merupakan suatu proses yang kompleks dan tergantung dari banyak fungsi seluler. Salah satu kunci proses tersebut adalah reseptor adhesi (Craig, *et.al.*, 2009).

Pengamatan histopatologi dengan cara menghitung jumlah sel radang (neutrofil), pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi), persentase reepitelisasi, serta persentase luasan jaringan ikat kolagen (Chen *,et.al.*, 2005; Winarsih *,et.al.*, 2010). Persentase reepitelisasi dihitung menggunakan rumus sebagai berikut: panjang luka dengan epitel baru dibagi panjang luka keseluruhan dikalikan 100%. Penghitungan dilakukan pada 10 lapang pandang dengan pembesaran objektif 40 kali kemudian dirata-ratakan.

b. Jumlah Normal Neutrofil Absolut

Neutrofil adalah sel granulosit yang efektif dalam mempertahankan tubuh terutama terhadap infeksi bakteri (Widman, 1995; Howard, 2008). Nilai total neutrofil selanjutnya disebut ANC adalah jumlah neutrofil imatur dan neutrofil matur yang beredar di dalam darah tepi. Jumlah ANC umumnya meningkat bila terdapat infeksi bakteri (Howard,2008; Levy, 2004). Nilai ANC dapat dihitung dari hasil hitung jenis dengan menjumlahkan prosentase dari segmen dan batang kemudian dikalikan dengan jumlah total leukosit.

Jumlah neutrofil normal di dalam darah pada bayi baru lahir umumnya tinggi (6.000 – 26.000/ml), dan menurun pada umur 1 minggu. Setelah umur 6 bulan, jumlah neutrofil berkisar antara 1500-8000 sel/ml (Oski, 1981).

c. Faktor yang Mempengaruhi Angka Neutrofil Absolut

1) Faktor yang menurunkan angka neutrofil absolut

Angka Neutrofil Absolut (ANC) dikatakan rendah apabila berada di bawah  $500/\text{mm}^3$ , keadaan ini dinamakan neutropenia. *New Health Guide* pada tahun 2014 menyatakan beberapa kondisi yang mempengaruhi penurunan ANC, antara lain :

a) Defisiensi Asam Folat (B12)

Kadar B12 yang menurun dalam tubuh dapat menyebabkan turunnya ANC yang mengakibatkan tubuh tidak dapat beroperasi secara optimal.

b) Infeksi bakteri yang berat

Infeksi yang berat dapat mengakibatkan rusaknya neutrofil yang berujung pada pembentukan pus di dalam darah.

c) Anemia Aplastik

Anemia aplastik dapat terjadi ketika sumsum tulang tidak dapat memproduksi sel darah dengan jumlah yang adekuat dalam tubuh.

d) Preleukemia dan Leukemia

Leukimia adalah kenaikan sel darah putih yang masif dan abnormal di dalam tubuh, sedangkan Preleukimia adalah penurunan neutrofil di dalam tubuh.

e) Penyakit Autoimun

Ketika tubuh memproduksi protein seperti antineutrofil yang akan merusak neutrofil. Contohnya pada pasien Lupus.

## f) Hipersplenism

Hipersplenism adalah pembesaran abnormal yang terjadi pada limpa dan dapat mengakibatkan kenaikan kadar leukosit.

## g) Jalur kardiopulmonari

Pengosongan aliran darah dari jantung ke paru-paru menuju aorta dapat memicu penurunan neutrofil dalam darah.

## h) Dialisis

Dialisis untuk memperbaiki fungsi ginjal. Dialisis dapat memicu turunnya angka neutrofil.

## i) Efek Pengobatan

Beberapa obat dapat menurunkan jumlah neutrofil dalam darah, seperti obat-obatan untuk alergi, psikotik, dan mual.

## 2) Faktor yang meningkatkan angka neutrofil absolut

Angka Neutrofil dapat dikatakan meningkat jika melebihi angka 8.000. Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan ANC (New Health Guide, 2014) antara lain :

## a) Stress

Angka neutrofil dapat meningkat akibat stress, seperti olahraga, kejang, dan gugup.

## b) Infeksi bakteri

Onset yang mendadak dari infeksi oleh bakteri dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan sehingga dapat mengakibatkan kenaikan jumlah neutrofil dengan tajam.

c) Ketoasidosis

Ketoasidosis terjadi ketika asam dan racun diproduksi oleh tubuh. Ketika kondisinya sudah kronis, maka dapat menyebabkan peningkatan neutrofil.

d) Eklampsia

Terjadi pada ibu hamil pada trimester kedua akibat kenaikan tekanan darah, kenaikan protein pada urin, dan edema.

e) Kanker

Jumlah neutrofil dapat meningkat ketika kanker menyebar di dalam tubuh.

f) Anemia hemolitik

Terjadi ketika sel darah merah rusak dan mengakibatkan terganggunya pengangkutan O<sub>2</sub> ke dalam darah.

g) Efek Pengobatan

Beberapa obat dapat mengakibatkan kenaikan yang tajam pada angka neutrofil absolut. Seperti, Kortikosteroid. Kerja obat ini sama dengan kerja hormon kortikosteroid. Hormon ini dapat mengontrol nutrisi, garam dan juga air dalam tubuh.

## 2. Diabetes Melitus

a. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronik yang terjadi di seluruh negara di dunia, dan terus menerus mengalami peningkatan jumlah yang signifikan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2011

terdapat 366 juta orang penderita DM (diabetisi) di dunia, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 552 juta orang di tahun 2030. Sebagian besar diabetisi ini hidup di negara berpenghasilan rendah dan sedang. Indonesia sendiri dengan jumlah populasi diabetisi 7,292 juta di tahun 2011, diprediksi akan meningkat menjadi 11,802 juta di tahun 2030 (Whiting, *et.al.*, 2011). Berdasarkan data tersebut, peningkatan jumlah diabetisi di Indonesia lebih tinggi (23,6%) dibandingkan di tingkat dunia (20,26%).

*World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa Diabetes Melitus (DM) merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Purnamasari, 2009).

b. Klasifikasi Etiologis Diabetes Melitus

**Tabel 2. Klasifikasi Etiologis Diabetes Melitus**

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut
Tipe 2	Bervariasi, dimulai dari yang dominan resistensi insulin relative hingga yang dominan insulin disertai resistensi insulin.
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Defek genetik fungsi beta</li> <li>- Defek genetik kerja insulin</li> <li>- Penyakit eksokrin pankreas</li> <li>- infeksi</li> <li>- sebab imunologi yang jarang</li> <li>- Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM</li> </ul>
Diabetes Melitus gestasional	

(Sumber : PERKENI,2011)

c. Diagnosis

Menurut PERKENI (2011), Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien diabetes. Keluhan klasik DM ada seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain pula berupabadan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Pemeriksaan kadar glukosa darah adalah dasar untuk mendiagnosis diabetes melitus. Yang harus diperhatikan pada saat pemeriksaan adalah asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Terdapat dua macam pemeriksaan , yaitu uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik DM dilakukan untuk mereka yang sudah mempunyai gejala/ tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring digunakan untuk mengidentifikasi yang tidak mempunyai gejala DM, yang mempunyai risiko DM antara lain :

- 1) Usia >45 tahun
- 2) Berat badan lebih: BBR >110% BB idaman atau  $IMT > 23 \text{ kg/m}^2$
- 3) Hipertensi ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ )

- 4) Riwayat DM dalam garis keturunan
- 5) Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau BB lahir bayi > 4000 gram
- 6) Kolesterol HDL  $\leq$  35 mg/dl dan atau trigliserid  $\geq$  250 mg/dl

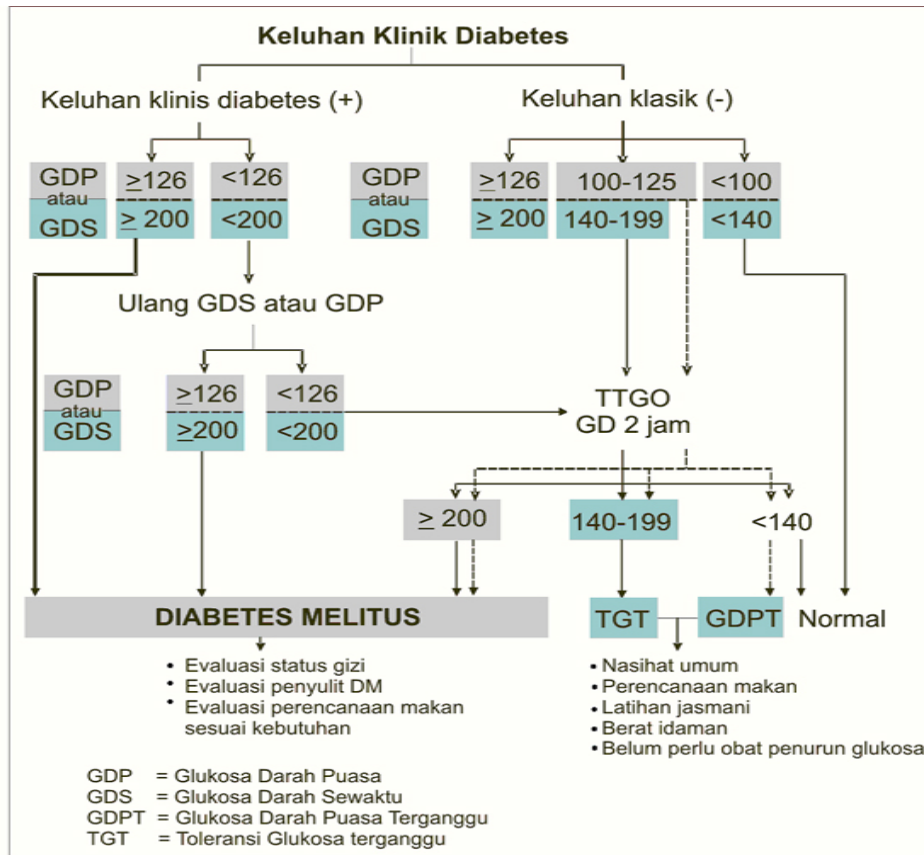
Pada umumnya terdapat keluhan yang khas pada DM berupa polifagi, polidipsi, poliuri, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Keluhan lain yang mungkin ditemukan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita. Jika terdapat keluhan khas tersebut dan gula darah sewaktu  $\leq$  200 mg/dl maka sudah cukup untuk mendiagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan pemeriksaan lebih lanjut hingga mendapat satu kali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa  $\geq$ 126 mg/dl, kadar gula darah sewaktu  $\geq$ 200 mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah pasca pembebanan  $\leq$  200 mg/dl (Gustaviani, 2006).

**Tabel 3. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus**

1.	Gejala klasik DM + Gula Darah Sewaktu $\geq$ 200 mg/dl. Gula Darah Sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhirnya ATAU
2.	Gejala klasik DM + Kadar gula darah puasa $\geq$ 126 mg/dl Puasa diartikan penderita tidak mendapatkan kalori tambahan setidaknya 8 jam ATAU
3.	Kadar gula darah 2 jam TTGO $\geq$ 200 mg/dl TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa setara dengan 75g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.



(Sumber : Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe-2, 2011)



**Gambar 1. Langkah-Langkah Diagnostik DM dan Toleransi Glukosa Terganggu**

(Sumber: Gustaviani,2006)

#### d. Komplikasi Diabetes Melitus

Secara garis besar, komplikasi diabetes melitus dibagi 2 yaitu :

1)Komplikasi metabolik; 2) Komplikasi vaskular jangka panjang.

Komplikasi metabolik yang paling sering dijumpai adalah pada DM tipe 1 yaitu ketoasidosis diabetik (DKA), yang ditandai dengan adanya hiperglikemia, asidosis metabolik akibat penimbunan benda keton dan diuresis osmotik. Sedang komplikasi vaskular jangka panjang melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil (mikroangiopati) diantaranya retinopati

diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan komplikasi pembuluh darah besar ataupun sedang (makroangiopati) antara lain aterosklerosis, ganggren pada ekstremitas dan stroke akibat DM (Foster, *et.al.*, 2000).

### **3. Neuropati DM**

#### **a. Definisi Neuropati DM**

Diabete Melitus dapat menyebabkan komplikasi pada berbagai sistem tubuh. Komplikasi DM bersifat jangka pendek dan jangka panjang. Komplikasi jangka pendek meliputi; hypoglikemia dan ketoasidosis, sedangkan komplikasi jangka panjang dapat berupa kerusakan makroangiopati dan mikroangiopati. Kerusakan makroangiopati meliputi: penyakit arteri koroner, kerusakan pembuluh darah serebral dan kerusakan pembuluh darah perifer. Adapun komplikasi mikroangiopati meliputi: retinopati, nefropati dan neuropati (Smeltzer & Bare, 2008).

Konferensi neuropati perifer pada bulan Februari 1988 di San Antonio menyebutkan bahwa ND adalah istilah deskriptif yang menunjukkan adanya gangguan, baik klinis maupun subklinis, yang terjadi pada diabetes melitus tanpa penyebab neuropati perifer yang lain. Gangguan neuropati ini termasuk manifestasi somatik dan atau autonom dari sistem saraf perifer (Subekti, 2009).

Neuropati dalam diabetes mengacu kepada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf, termasuk saraf perifer (sensorimotor), otonom, dan spinal. Dua tipe neuropati diabetik yang paling sering dijumpai adalah polineuropati sensorik (perifer) dengan gejala

permulaannya adalah parestesia (rasa tertusuk-tusuk, kesemutan), rasa terbakar, kaki terasa baal (patirasa) dan neuropati otonom yang mengakibatkan berbagai disfungsi hampir seluruh organ tubuh seperti kardiovaskuler, gastrointestinal, urinarius, kelenjar adrenal, dan disfungsi seksual (Smeltzer & Bare, 2008).

Terapi dan pencegahan terjadinya neuropati diabetik adalah dengan melakukan pengontrolan kadar gula darah secara teratur dan mencegah terjadinya luka pada kaki karena adanya komplikasi yang disebut neuropati, pasien diabetes mengalami penurunan sensitivitas dan intoleransi terhadap dingin di kaki mereka. Neuropati terjadi ketika suplai darah ke ujung saraf kecil di kaki dan tangan berhenti atau berkurang (Echeverry, 2007).

b. Epidemiologi Neuropati DM

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 2 dibandingkan dengan kedua ekstremitas baik ekstremitas bawah maupun atas pada pasien dengan DM tipe 2 (Veves, 2008).

### c. Patogenesis

Terdapat faktor-faktor etiologik dari neuropati diabetik antara lain, vaskuler, metabolisme, neutrofik dan imunologik (Sjahrir, 2006).

#### 1) Faktor vaskular

Abnormalitas vaskuler yang terjadi pada pasien yang mengalami diabetik polineuropati meliputi penebalan membran basalis dinding pembuluh darah, endotelial hiperplasia, disfungsi endotelial, peningkatan ekspresi endotelin dan juga peningkatan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

Diabetes secara selektif dapat merusak sel, seperti endotelial sel dan mesangial sel, dimana kecepatan pengangkutan glukosa tidak merosot dengan cepat seperti halnya hasil peningkatan kadar gula darah, hal ini mendorong ke arah penumpukan glukosa tinggi di dalam sel. Berdasarkan teori ini, terjadi perkembangan proses iskemia endoneurial karena adanya peningkatan resistensi vaskular terhadap daerah hiperglikemi (Sjahrir, 2006).

#### 2) Teori metabolisme

Ada 2 teori utama yang berhubungan dengan efek yang berhubungan dengan metabolisme dari hiperglikemi kronis dan efek iskemia pada saraf perifer. Efek hiperglikemi yang berhubungan dengan metabolisme meliputi pembuatan potensi neurotoksin (seperti jenis oksigen reaktif dan sorbitol) dan perubahan tingkatan enzim

transeluler dan molekul pemberian isyarat (seperti Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, protein kinase C, dan protein mitogen-*activated* kinase).

a) Jalur Polyol

Pada keadaan normoglikemik, kebanyakan glukosa intraselluler terdapat di phosphorylated ke *glucose-6-phosphate* oleh *hexokinase*. Hanya sebagian kecil dari glukosa masuk ke jalur polyol. Selain kondisi hiperglikemi, *hexokinase* disaturasi, maka akan terjadi peningkatan influks glukosa ke dalam jalur polyol *aldose reductase*, yang akan mengkatalisa pengurangan glukosa ke sorbitol, keadaan ini dinamakan *rate limiting enzim*.

*Aldose reductase* yang secara normal mempunyai fungsi mengurangi aldehyd beracun di dalam sel menuju alkohol non aktif, tetapi ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi terlalu tinggi, *aldose reductase* juga akan mengurangi glukosa itu ke sorbitol, kemudian dioksidasi menjadi *fruktose*. Sedangkan dalam proses mengurangi glukosa intraselluler tinggi ke sorbitol, *aldose reductase* mengkonsumsi *co-factor* NADPH (*Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate Hydrolase*). NADPH juga *co-factor* yang penting untuk memperbaharui suatu *intraselluler critical antioxidant*, dan pengurangan glutathione. Dengan mengurangi jumlah glutathione, polyol pathway meningkatkan kepekaan ke *intracelluler oxidative stress*. *Oxydative stress* berperan utama didalam patogenesis diabetik perifer neuropati (Sjahrir, 2006).

b) Aktivasi jalur protein kinase C

Berperan dalam patogenesis diabetic neuropati perifer. Hiperglikemi di dalam sel meningkatkan sintesa suatu molekul yang disebut dengan *diacylglycerol* (DAG), yaitu suatu *critical activating factor* untuk isoforms protein kinase-  $\gamma, \beta, \alpha, \delta$ . Protein kinase C juga diaktifkan oleh *oxydative stress* dan *advanced glycation end product*. Aktivasi protein kinase C dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, gangguan sintesa *nitric oxide* (Nos), dan perubahan aliran darah (Sjahrir, 2006).

*Advanced glycation end product* sangat toksik dan merusak semua protein tubuh, termasuk sel saraf. Dengan terbentuknya AGEs dan sorbitol, maka sintesis dan fungsi NO akan menurun, sehingga vasodilatasi berkurang, aliran darah ke saraf menurun, dan bersama rendahnya mionisitol dalam sel saraf, terjadilah neuropati diabetik (Duby, *et al.*, 2004).

c) Adenosine Diphosphate (ADP)

*Poly Adenosine Diphosphate (ADP)-ribose polymerase* (PARP) mempunyai suatu peran penting dalam menjadi mediator beberapa pathway dari kerusakan akibat hiperglikemia (Sjahrir, 2006).

d) Jalur Hexosamin

Ketika hiperglikemia intraselluler berkembang didalam sel target dari komplikasi diabetes, menyebabkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) mitokhondria. *Reactive Oxygen Species* (ROS)

menerobos inti DNA, yang mengaktifkan PARP. *Poly Adenosine Diphosphate (ADP)-Ribose Polymerase (PARP)* kemudian memodifikasi enzim GAPDH (*Glycolytic Glyceraldehyde-3 Fosfat Dehidrogenase*), dengan demikian mengurangi aktivitasnya. Akhirnya, pengurangan aktivitas GAPDH akan mengaktifkan *polyol pathway*, meningkatkan pembentukan AGE intraseluler (*lycation and product*), mengaktifkan PKC dan sesudah itu NF $\kappa$ B, dan mengaktifkan *hexosamine pathway flux* (Sjahrir, 2006).

### 3) Faktor neurotropik

*Nerve Growth Factor (NGF)* diperlukan untuk mempercepat dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Pada penderita diabetes kadar NGF serum cenderung turun dan berhubungan dengan derajat neuropati.

### 4) Faktor imunologi

Pada penderita diabetes dijumpai adanya antineural antibodies dalam serum yang secara langsung dapat merusak struktur saraf sensorik dan motorik yang bisa dideteksi dengan indeks immunoflorens.

## d. Gejala Klinis

Gejala bergantung pada tipe neuropati dan saraf yang terlibat. Pada beberapa orang bisa tidak dijumpai gejala. Gejala bisa melibatkan sistem saraf sensoris, motorik atau sisten saraf otonom.

**Tabel 4. Gejala Khas pada Neuropati Diabetik**

<i>Nonpainful</i>	<i>Painful</i>
<i>Thick</i>	<i>Prickling</i>
<i>Stiff</i>	<i>Tingling</i>
<i>Asleep</i>	<i>Knife-like</i>
<i>Prickling</i>	<i>Electric shock-like</i>
	<i>Squeezing</i>
	<i>Constricting</i>
	<i>Hurting</i>
	<i>Burning</i>
	<i>Freezing</i>
	<i>Throbbing</i>
	<i>Allodynia, Hyperalgesia</i>

(Sumber: Boulton, 2005)

## e. Diagnosis

Diagnostik neuropati deabetic ditegakkan berdasarkan adanya gejala dua atau lebih dari empat kriteria dibawah ini (Sjahrir, 2006):

- 1) Kehadiran satu atau lebih gejala.
- 2) Ketidakhadiran dua atau lebih refleks ankle atau lutut.
- 3) Nilai ambang persepsi getaran/*vibration*-abnormal.
- 4) Fungsi otonomik abnormal (berkurangnya *Heart Rate Variability* (HRV)) dengan rasio RR kurang dari 1,04 *postural hypotension* dengan turunnya tekanan darah sistolik 20 mmHg atau lebih atau kedua-duanya.

## f. Klasifikasi Neuropati DM

- Sensorimotor neuropathy*
- Distal symmetrical polyneuropathy
  - Focal neuropathy
    - Diabetic mononeuropathy (cranial, truncal and peripheral nerves)
  - Mononeuropathy multiplex
  - Diabetic amyotrophy
- Autonomic neuropathy*
- Cardiovascular autonomic neuropathy
  - Vasomotor neuropathy
  - Sudomotor neuropathy (sweat glands)
  - Gastrointestinal autonomic neuropathy
    - Gastric atony
    - Diabetic diarrhea or constipation
    - Fecal incontinence
  - Genitourinary autonomic neuropathy

**Gambar 2. Klasifikasi Neuroopati Diabetes**

(Sumber: Chawla, 2014)



Neuropati diabetes secara luas diklasifikasikan ke dalam sensorimotor dan otonom neuropati, yang selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan daerah dan jaringan yang terlibat (gambar 2) (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).

#### **4. Hubungan antara *Absolute Neutrophil Count* (ANC) dengan Neuropati Diabetes Melitus**

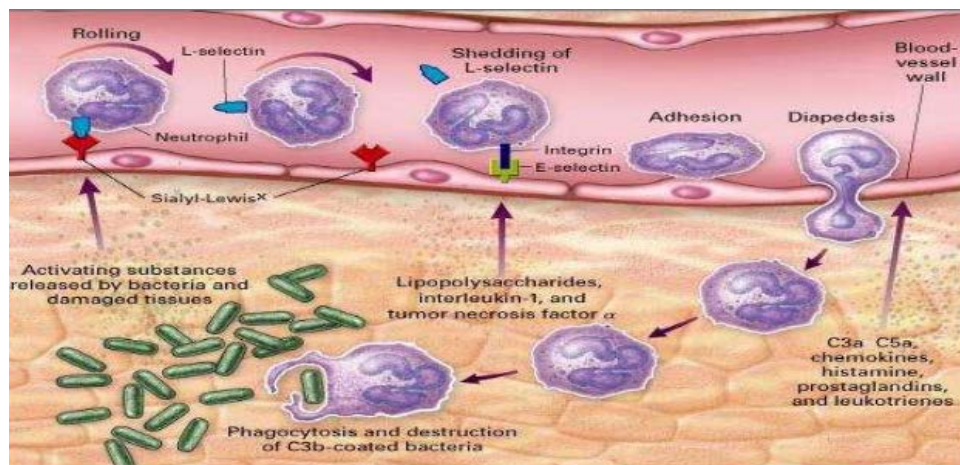
Neutrofil (Leukosit Polimorfonuklear/PMN) adalah granulosit dalam sirkulasi yang berperan dalam inflamasi terhadap infeksi dalam tubuh. Jumlah leukosit dalam sirkulasi 70% merupakan neutrofil dengan fungsi utama yaitu fagositosis. Neutrofil dari sirkulasi darah menuju jaringan sasaran berfungsi untuk menghancurkan mikroba. Neutrofil dengan proses kemotaksis berfungsi sebagai fagosit dan bakterisid, dan dengan melepaskan kolagenase yang dapat memperbaiki kerusakan sel dalam merubah matrik ekstraseluler dan membersihkan luka dari sel yang rusak (Kumar, *et.al.*, 2005).

Selama respon inflamasi, pada proses marginasi neutrofil berakumulasi mendekati sel endotel dinding venula, hal ini terjadi karena adanya molekul adhesi yang dilepaskan oleh endotel akibat pengaruh IL-1 yang dihasilkan neutrofil, molekul adhesi tersebut antara lain P-selektin, *Intracellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). Selanjutnya neutrofil bergulir pada permukaan endotel akibat daya dorong aliran plasma, dan penempelan neutrofil pada endotel makin kuat dan bergerak aktif secara diapedesis, kemudian berhenti dan mengeluarkan pseudopodia mengerutkan diri menyusup melewati celah antara membran sel endotel dan bermigrasi meninggalkan kapiler menuju jaringan target infeksi (Kumar, *et al.*, 2005).

Kemajuan penting lain dalam memahami patogenesis dari disfungsi neutrofil dan gangguan inflamasi dalam diabetes adalah pengamatan glukosa atau interaksi analognya dengan protein-protein atau lipid. Produk akhir dari

reaksi katalisasi secara non-enzimatik ini, disebut *Advanced Glycation (glycosylation/Glycoxidation) End products (AGEs)*, telah dihubungkan dengan perkembangan komplikasi jangka panjang dari diabetes (Brownlee, 2001).

Melalui interaksi dengan beberapa reseptor yang berbeda pada endothelial sel, sel otot polos dan infiltrasi mononuclear fagosit, struktur sel AGEs yang dimodifikasi dan fungsi memacu komplikasi microvaskular dan makrovaskular pada diabetes (Goldin, *et al.*, 2006).



**Gambar 3. Aktivasi neutrofil pada proses inflamasi**  
(Sumber: Kumar, et al., 2005)

*Polyol pathway* (jalurpolyol) adalah rute metabolik lain yang dapat menjelaskan mengapa hiperglikemi berhubungan dengan disfungsi leukosit. Dalam kondisi fisiologis, glukosa dikonversi menjadi glukosa-6-fosfat oleh hexokinase. Ketika glukosa berlebihan, glukosa akan dikonversi menjadi sorbitol oleh *aldose reductase* karena *hexokinase pathway* (jalur heksokinase) terpenuhi. *Aldose-reductase* adalah enzim pada jalur polyol yang jumlahnya

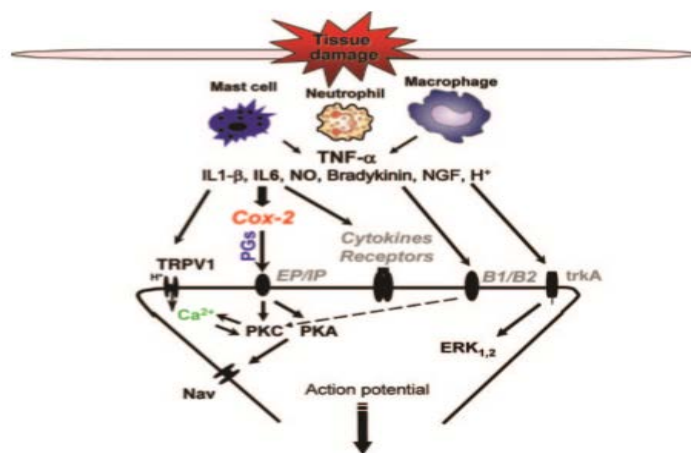
terbatas. Sorbitol kemudian akan dikonversi menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehydrogenase*, dan menjadi *fructose-3-phosphate* oleh *3-phosphokinase* (Hotta, 1995). Abnormalitas fungsi neutrofil telah terlihat memiliki hubungan dengan jalur polyol (Boland, *et al.*, 1993).

Pada saat terjadi respons inflamasi, berkurangnya jumlah leukosit yang bermigrasi dan adhesi (menempel) yang terlihat pada tikus diabetes tidak terjadi jika tikus tersebut diobati dengan tolrestat, agen *aldose-reductase inhibitor*. Pengamatan ini menunjukkan hubungan positif antara aktivasi jalur polyol dan disfungsi leukosit pada percobaan diabetes melitus. Hipotesisnya adalah percepatan pembentukan sorbitol pada hewan diabetes dapat meningkatkan osmolaritas seluler atau menurunkan ketersediaan ko-faktorenzim NADPH, yang mengarah kepada gangguan fungsi sel endotel yang dapat mengubah interaksi leukosit-sel endotel. Kenyataannya, inhibisi jalur polyol dapat memperbaiki interaksi leukosit-selendotel yang bermasalah. Bukti ini didapatkan pada percobaan diabetes pada hewan dan mungkin akan memiliki efek sama pada pasien dengan diabetes (Cruzz, *et al.*, 2000).

Selain peningkatan *polyol pathway flux*, perubahan metabolik terbesar yang disebabkan oleh hiperglikemia adalah peningkatan pembentukan *oxygen-free* (*oxygen-free* merupakan keadaan dimana tidak adanya oksigen pada lingkungan atau pada sebuah benda hidup), penurunan daya tahan tubuh terhadap stress oksidatif dan selanjutnya akan menyebabkan

*protein glycosylation*. Semua faktor tersebut diatas dapat memicu perkembangan komplikasi diabetes (Brownlee, 2001).

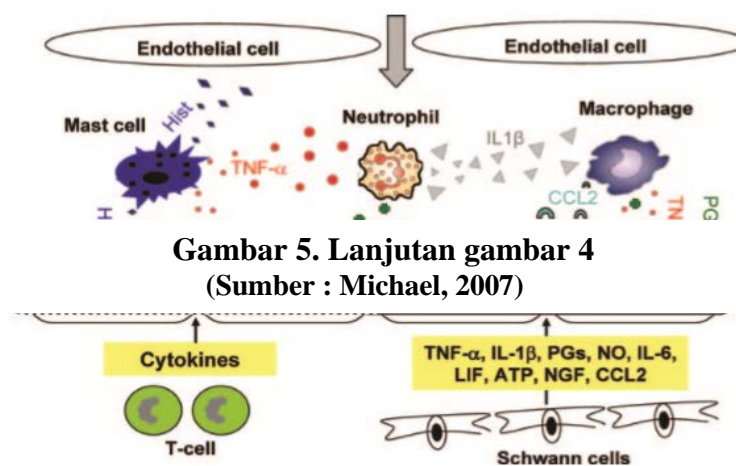
Pada gambar 4 dibawah dijelaskan setelah kerusakan jaringan, sel mast dan makrofag diaktifkan kembali dan beberapa sel kekebalan darah kelahiran termasuk neutrofil. Berbagai mediator kekebalan tubuh dilepaskan, yang mengarahkan tindakan algesik dengan bertindak langsung pada *nociceptor*, atau secara tidak langsung melalui pelepasan mediator lainnya, terutama prostanoids. Ada peningkatan pengetahuan tentang tekanan intraseluler yang diaktifkan di *nociceptor* oleh mediator ini, yang pada akhirnya mengaktifkan neuron ini. TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*), IL-1 (Interleukin-1), IL-6 (interlekin-6), NO (Nitrat Oksida), PG (Prostaglandin), NGF (*Nerve Growth Factor*), Cox-2 (*Cyclooxygenase 2*).



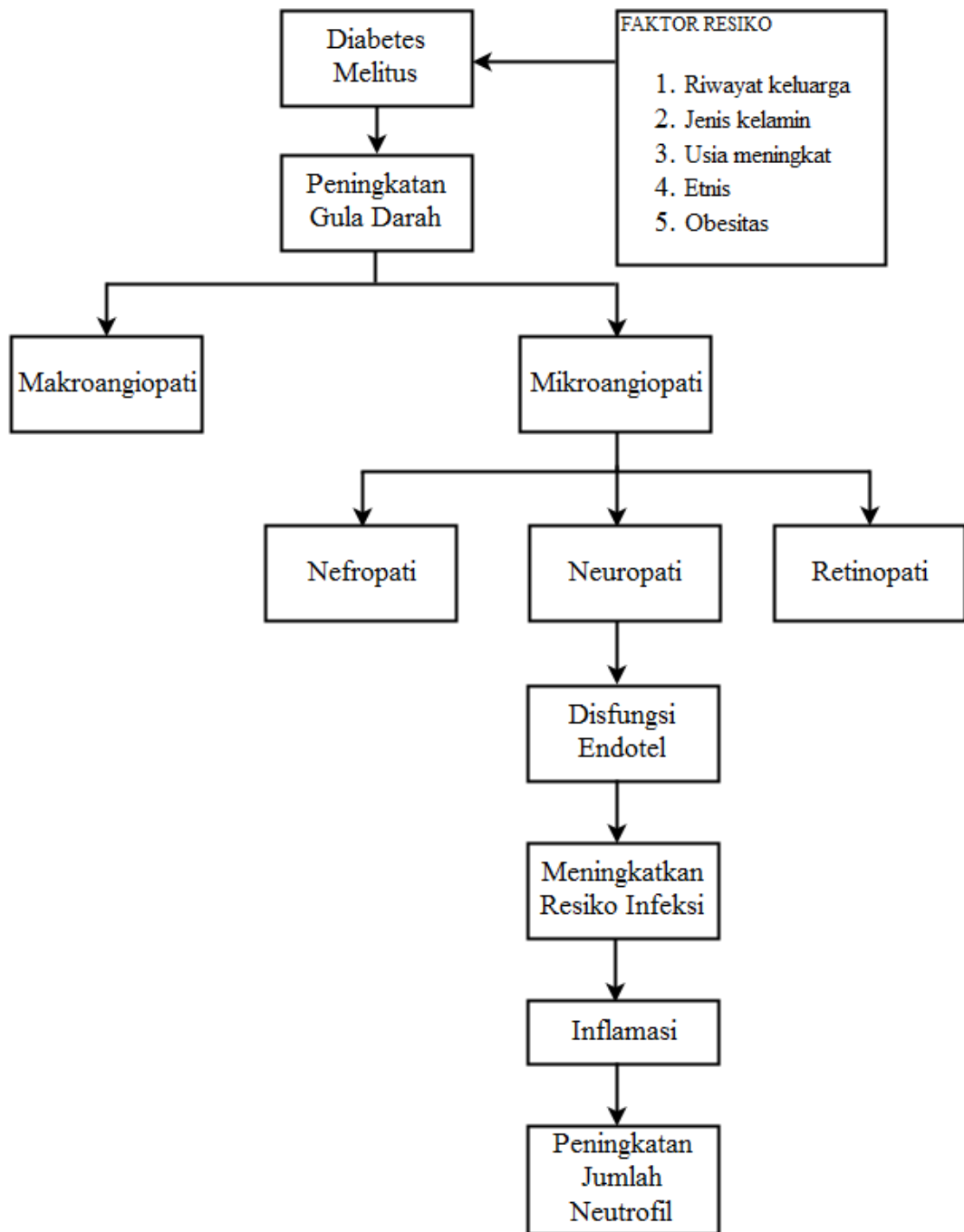
**Gambar 4. Inflamasi dan nyeri**  
(Sumber : Michael, 2007)

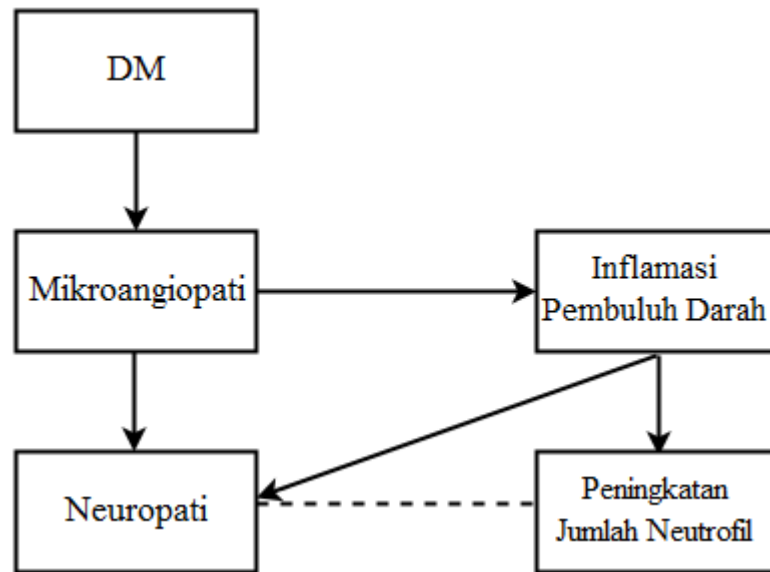
Setelah cedera saraf perifer, lokasi kerusakan ditandai dengan aktivasi sel kekebalan tubuh dan proliferasi elemen non-neuronal (seperti sel

Schwann, sel mast, neutrofil, makrofag dan T-sel), yang melepaskan faktor (misalnya: TNF, IL-1, IL-6, CCL2, histamin, PGE2, dan NGF) yang memulai dan mempertahankan kelainan sensorik setelah cedera. Faktor-faktor ini mungkin baik menginduksi aktivitas di akson atau diangkut ke badan sel dalam ganglia akar dorsal, di mana mereka dapat mengubah ekspresi gen dari neuron. Sel mast yang berada di saraf adalah sel pertama yang akan diaktifkan dan berkontribusi terhadap peranan neutrofil dan makrofag. Kejadian-kejadian awal mempromosikan pengaktifan T-sel yang mana dapat memperkuat dan mempertahankan reaksi inflamasi. Histamin, TNF (*Tumor Necrosis Factor*), IL-1 (Interleukin-1), IL-6 (Interleukin-6), NO (Nitrat Oksida) ATP (Adenosin Trifosfat), PG (Prostaglandin), PG E2 (Prostaglandin E2), NGF (*Nerve Growth Factor*), CCL 2 (*C-Chemokine Ligan 2*).



**Gambar 5. Lanjutan gambar 4**  
(Sumber : Michael, 2007)

**B. Kerangka Teori****Skema 1. Kerangka Teori**

**C. Kerangka Konsep****Skema 2. Kerangka Konsep**



**D. Hipotesis**

H0 : Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara jumlah neutrofil absolut dengan kadar gula darah pada penderita neuropati diabetes.

H1 : Terdapat korelasi yang bermakna antara jumlah neutrofil absolut dengan kadar gula darah pada penderita neuropati diabetes.