

fkuwks

by Intan Putu

Submission date: 20-May-2022 10:07AM (UTC+0700)

Submission ID: 1840292962

File name: Splitted_Skripsi__Ni_Putu_Intan_Mulyasari_19700042.docx (2.58M)

Word count: 11440

Character count: 74563

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah kondisi tidak menular yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh disfungsi sekresi insulin, disfungsi cara kerja insulin atau keduanya (Ramadona et al., 2021). Hiperglikemia terjadi ketika kadar gula darah melebihi 200 mg/dl. Kemampuan memproduksi dan mengeluarkan hormon insulin oleh sel β di pankreas menentukan kadar gula darah. Hormon insulin berperan dalam membantu tubuh mengatur kadar gula darah dalam aliran darah. Diabetes mellitus disebabkan oleh ketidakseimbangan antara transportasi gula dalam sel dan produksi hormon insulin oleh pankreas (Plasma et al., 2018). Diabetes mellitus merupakan kondisi kronis yang menjadi tantangan di dalam dunia kesehatan. Prevalensinya meningkat secara global dan merupakan penyebab utama kegagalan kerja berbagai organ dan bahkan kematian (Putri & Waluyo, 2019)

Pada tahun 2017, diabetes mellitus mempengaruhi 425 juta orang antara usia 20 dan 79 tahun, menurut International Diabetes Federation (IDF). Selanjutnya, diperkirakan populasi 463 juta orang pada 2019 akan meningkat menjadi 700 juta pada 2045 dengan peningkatan prevalensi 51%. Menurut International Diabetes Federation (IDF), Indonesia berada pada peringkat 10 besar negara dengan penderita diabetes terbanyak di dunia

pada tahun 2019. Menurut hasil Riskesdas 2018, diabetes mellitus mempengaruhi 2% penduduk Indonesia di usia ≥ 15 tahun. Terjadi peningkatan dibandingkan temuan Riskesdas 2013 yang sebesar 1,5%. Berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah, prevalensi diabetes mellitus tumbuh dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5 persen pada tahun 2018. Hanya ⁸sekitar 25% pasien yang sadar bahwa dirinya menderita diabetes mellitus, menurut angka tersebut. (Ramadona et al., 2021). Prevalensi terbanyak adalah DM tipe 2 yaitu sebesar 30-50% sedangkan DM gestasional sebesar 10-15% dan DM tipe 1 sisanya (Rahmawati & Hargono, 2018).

Pada diabetes mellitus, hiperglikemia kronis yang menyebabkan stres oksidatif dan menurunkan enzim antioksidan yang dapat menyebabkan disfungsi endothelial dan komplikasi diabetes mellitus. Neuropati diabetik adalah salah satu komplikasi jangka panjang yang paling umum. Perubahan metabolisme poliol adalah salah satu paling berpengaruh dalam terjadinya kerusakan dan kematian sel saraf pada kondisi hiperglikemia kronis sehingga menyebabkan neuropati diabetik. Neuropati perifer diabetik adalah jenis neuropati yang paling umum pada pasien dengan diabetes. Neuropati perifer merupakan suatu gangguan saraf perifer, sensoris, motorik atau campuran yang biasanya simetris dan umumnya mengenai bagian distal daripada proksimal ekstremitas. Penderita DM memiliki keluhan nyeri neuropati, hambatan mobilitas, dan gangguan keseimbangan

sehingga kualitas hidup penderita DM menjadi rendah (Putri & Waluyo, 2019).

Di dunia, pada penderita prevalensi neuropati perifer sebanyak 25% (Sri Rahayu Lestari, 2020). Berdasarkan data epidemiologi, penderita DM yang sudah mengalami neuropati diabetik ketika didiagnosis DM sebanyak 8% dan 25% baru mengetahui setelah 25 tahun diagnosis DM. Angka kejadian neuropati pada penderita DM melebihi 50%. (Prasetyani, 2019). Prevalensi neuropati perifer diabetik di seluruh dunia mencapai 66%. Prevalensi neuropati perifer diabetik pada DM tipe 2 sebesar 50,8% sedangkan pada DM tipe 1 sebesar 25,6%. Prevalensi neuropati perifer diabetik lebih tinggi pada perempuan lebih tinggi pada perempuan yaitu sebesar 26,4% sedangkan laki-laki sebesar 20,0% (Rachmantoko et al., 2021). Kelompok usia 45-65 tahun memiliki prevalensi neuropati tertinggi. Jumlah penderita diabetes mellitus yang menderita komplikasi neuropati perifer lebih banyak daripada yang tidak mengalami neuropati perifer. Pada perempuan lebih banyak menderita neuropati dibandingkan laki-laki.

Usia, jenis kelamin, berat dan tinggi badan, luas permukaan tubuh, indeks massa tubuh, durasi diabetes mellitus merupakan faktor risiko yang mempengaruhi neuropati. Salah satu risiko terjadinya neuropati perifer pada penderita DM adalah lamanya penyakit. Semakin lama durasi menderita diabetes mellitus, maka lebih rentan terkena terjadi komplikasi neuropati perifer. Gejala yang paling umum dari sindrom neuropati perifer adalah

distal symmetrical neuropathy sehingga gejala tersebut bermanifestasi mulai dari ekstremitas bawah (kaki) sampai ke arah tangan. Pada gangguan sensoris yang paling umum terjadi di tungkai bawah.

Dari data diatas, peneliti tertarik untuk melakukan *literature review* mengenai hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah.

B. Rumusan Masalah

Adakah hubungan antara lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kejadian neuropati diabetik pada penderita diabetes mellitus dengan durasi kurang dari 5 tahun
- b. Mengetahui kejadian neuropati diabetik pada penderita diabetes mellitus dengan durasi lebih dari 5 tahun
- c. Mengetahui rata-rata lamanya menderita diabetes mellitus sampai terjadinya komplikasi neuropati diabetik

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan penelitian ini mampu menjadi bahan pembelajaran dan sumber referensi serta acuan untuk penelitian selanjutnya terkait topik yang berhubungan dengan hubungan lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah.

2. Manfaat bagi Masyarakat

Diharapkan penelitian ini mampu memberikan tambahan pengetahuan dan wawasan tentang hubungan lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah.

3. Manfaat bagi Peneliti

Diharapkan penelitian ini mampu memberikan tambahan pengetahuan dan wawasan serta keterampilan peneliti dalam melakukan sebuah penelitian tentang hubungan lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (PERKENI, 2019). Diabetes mellitus ditandai dengan peningkatan gula darah dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat gangguan fungsi hormon insulin. Kegagalan fungsi hormon insulin terjadi ketika sel beta langerhans di pankreas menghasilkan insulin yang tidak mencukupi atau sel-sel dalam tubuh tidak merespon hormon insulin. Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang menyebabkan banyak fungsi organ tubuh menjadi tidak berfungsi dan angka kejadiannya terus meningkat di dunia. Diabetes mellitus dikenal sebagai *The Sillent Killer* karena dapat menyerang semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai jenis keluhan. Seseorang didiagnosis menderita diabetes mellitus ketika pada saat pemeriksaan darah dari pembuluh darah halus (kapiler) selama puasa melebihi 120 mg/dL dan/atau ketika kadar gula darah pada saat 2 jam setelah makan melebihi 200 mg/dL. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus apabila pemeriksaan darah yang diambil dari pembuluh darah balik (vena) saat

puasa melebihi 140 mg/dL dan/atau 200 mg/dL pada saat 2 jam setelah makan (Yosmar et al., 2018).

2. Epidemiologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah keadaan kedaruratan abad ke-21 dan penyebab kematian ketujuh di Amerika Serikat pada tahun 2010. International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan sekitar 463 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun menderita diabetes pada tahun 2019. ¹² Diabetes mempengaruhi 700 juta orang di seluruh dunia dan akan terus meningkat pada tahun 2045. Berdasarkan hasil Riskesdas 2018, prevalensi diabetes di Indonesia berusia ≥ 15 tahun, pada rentang tahun 2013-2018, rata-rata kenaikan tiap provinsi sebesar 2% (Ramadona et al., 2021).

3. Patomekanisme Diabetes Mellitus

Ada hubungan yang jelas antara hiperglikemia dan reaksi fisiologis dan perilaku pada diabetes mellitus. Ketika hiperglikemia terjadi, otak mengidentifikasinya dan mengirimkan informasi ke pankreas dan organ lain melalui impuls saraf untuk meminimalkan efeknya.

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Sel T CD4+ dan CD8+ serta makrofag memasuki pulau, menghancurkan sel-sel yang memproduksi insulin di pankreas, menyebabkan diabetes tipe 1. Sebagai penyakit autoimun, diabetes mellitus tipe 1 memiliki ciri-ciri sebagai berikut :

- 1) Terdapat sel-sel imunokompeten dan aksesori di pulau pankreas yang terinfiltrasi
- 2) Asosiasi kerentanan terhadap penyakit dengan gen kelas II (respon imun) dari MHC dan HLA
- 3) Terdapat autoantibodi spesifik sel pulau
- 4) Perubahan imunoregulasi yang dimediasi oleh sel T, khususnya di kompartemen sel T CD4+
- 5) Monokin dan sel TH1 penghasil interleukin terlibat dalam proses penyakit
- 6) Respon terhadap imunoterapi
- 7) Perkembangan gangguan autoimun spesifik organ lain pada individu yang sakit atau pada anggota keluarganya.

Sebelum menerima terapi insulin, ⁵sekitar 85% pasien memiliki antibodi sel pulau yang bersirkulasi, dan mayoritas juga memiliki antibodi anti-insulin yang dapat dideteksi. Sebagian besar antibodi sel pulau diarahkan melawan *Glutamic Acid Decarboxylase* (GAD) dalam sel β pankreas.

DMT1 terkait dengan degradasi autoimun sel pankreas, yang mengakibatkan defisiensi sekresi insulin kemudian terjadi gangguan metabolisme. Penderita DMT1 memiliki aktivitas sel pankreas yang menyimpang serta peningkatan sekresi glukagon selain hilangnya sekresi insulin. Hiperglikemia pada umumnya menekan sekresi glukagon, namun pada pasien dengan DMT1

hiperglikemia tidak menekan sekresi glukagon. Peningkatan kadar glukagon yang tidak tepat yang mengakibatkan memperburuk defek metabolisme yang disebabkan oleh defisiensi insulin. Defisiensi insulin menyebabkan lipolisis yang tidak terkontrol dan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam plasma, yang menekan metabolisme glukosa di jaringan perifer seperti otot rangka. Hal ini mengganggu pemanfaatan glukosa dan defisiensi insulin juga menurunkan ekspresi sejumlah gen yang diperlukan untuk jaringan target untuk merespon secara normal terhadap insulin seperti glukokinase di hati dan kelas GLUT 4 transporter glukosa di jaringan adiposa menjelaskan bahwa gangguan metabolisme utama akibat defisiensi insulin pada DM1 adalah gangguan metabolisme glukosa, lipid dan protein.

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Pada DM tipe 2 terdapat dua cacat patologis utama adalah gangguan sekresi insulin akibat disfungsi sel pankreas, dan gangguan kerja insulin akibat resistensi insulin. Ketika resistensi terhadap insulin mendominasi, maka terjadi transformasi pada massa sel yang mengakibatkan pasokan insulin meningkat dan mengkompensasi peningkatan permintaan. Secara absolut, konsentrasi insulin plasma biasanya meningkat, meskipun “relatif” terhadap keparahan resistensi insulin, konsentrasi insulin plasma

tidak cukup untuk mempertahankan homeostasis glukosa normal. Mengingat hubungan erat antara sekresi insulin dan sensitivitas kerja hormon dalam pengaturan kompleks homeostasis glukosa, secara praktis tidak mungkin untuk memisahkan kontribusi masing-masing pada etiopatogenesis DM2. Pada akhirnya resistensi insulin dan hiperinsulinemia menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Kecuali untuk *maturity onset of the young* (MODY), cara pewarisan untuk diabetes mellitus tipe 2 tidak diketahui. MODY, diturunkan sebagai sifat dominan autosomal, dapat terjadi akibat mutasi pada gen glukokinase pada kromosom 7p. MODY didefinisikan sebagai hiperglikemia yang didiagnosis sebelum 5 tahun dan dapat diobati selama lebih dari lima tahun tanpa insulin dalam kasus di mana *islet cell antibodies* (ICA) negatif (Baynest, 2015)

4. Klasifikasi Diabetes Mellitus

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Disebabkan oleh penghancuran sel β , sering dikaitkan dengan defisiensi insulin absolut, misalnya autoimun atau idiopatik (PERKENI, 2019). Diabetes mellitus tipe 1 biasanya dimulai pada usia muda atau di bawah usia 10 tahun. Diabetes tipe 1 dapat terjadi pada semua usia karena faktor autoimun disfungsi dengan penghancuran sel beta pankreas, dan juga mungkin karena faktor idiopatik, faktor autoimun, dan asalnya tidak diketahui (Amrullah et al., 2017)

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Penyebabnya bervariasi yaitu dari resistensi insulin yang mendominasi disertai defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin yang mendominasi disertai resistensi insulin (PERKENI, 2019). Resistensi insulin adalah kondisi terkait dalam keadaan normal organ target gagal merespon aktivitas insulin (Muhammad, 2018). Absolut berarti insulin tidak dapat diproduksi sama sekali, dan relatif berarti sel pankreas masih dapat memproduksi insulin, tetapi kemampuan kerjanya tidak optimal. Diabetes mellitus Tipe 2 biasanya muncul pada usia dewasa atau usia di atas 40 tahun yang disertai dengan faktor genetik dan obesitas, gaya hidup dan kurangnya aktivitas fisik (Amrullah et al., 2017).

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes didiagnosis selama trimester ke-2 atau ke-3 pada masa kehamilan tanpa diabetes pra-kehamilan (PERKENI, 2019)

d. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain

- 1) Sindrom diabetes monogenik
- 2) Penyakit eksokrin pankreas
- 3) Karena obat atau bahan kimia

5. Tanda dan Gejala Diabetes Mellitus

a. Trias poli yaitu :

1. Poliuria adalah keadaan produksi urine berlebih akibat dari hiperglikemia, yang mengakibatkan ⁹ terjadilah penambahan

bentuk air kemih dengan jelas penarikan cairan ke berbagai sel tubuh.

2. Polidipsi adalah keadaan haus yang berlebihan sehingga penderita menjadi sering minum. Keluhan ini merupakan reaksi tubuh akibat adanya poliuria yang menyebabkan kekurangan cadangan air dalam tubuh.
 3. Poliphagia adalah keadaan peningkatan nafsu makan yang dikarenakan karbohidrat tidak dapat digunakan akibat jumlah insulin yang tidak dapat menjamin keberlangsungan proses metabolisme glukosa.
- b. Lemas adalah keadaan yang diakibatkan karena karbohidrat yang keluar bersamaan dengan keluarnya urine maka tubuh mengalami kekurangan kalori.
- c. Berat badan menurun adalah keadaan yang disebabkan karena gula yang ada pada darah tidak dapat dioksidasi namun harus tetap menghasilkan energi sehingga tubuh bereaksi dengan memecah cadangan lemak terjadilah kehilangan lemak yang mengakibatkan penderita menjadi kurus.
- d. Hiperglikemia adalah keadaan kadar gula dalam tubuh mengalami peningkatan yang dikarenakan tubuh kekurangan insulin sehingga glukosa tidak dapat diubah menjadi glikogen (Nugroho, 2015)

6. Diagnosis Diabetes Mellitus

Pemeriksaan kadar gula darah digunakan untuk mendiagnosis diabetes. Tes glukosa enzimatis dengan plasma vena adalah tes glukosa darah yang direkomendasikan. Alat pengukur kadar gula darah juga dapat digunakan untuk pemantauan kemajuan pengobatan. Penderita DM memiliki berbagai macam keluhan. Apabila memiliki salah satu keluhan berikut, maka harus mencurigai DM:

- a) Keluhan utama yang khas dari DM: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan.
 - b) Keluhan utama lainnya: kelemahan, kesemutan, gatal-gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, gatal-gatal pada alat kelamin wanita.
- a. Kriteria Diagnosis

Berdasarkan tingkat tes laboratorium darah

Tabel II.1: Kriteria Diagnosis

Tes glukosa plasma puasa adalah ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah ketika tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam
Atau
Periksa glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dan beban glukosa 75 g
Atau
Cek glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL, disertai keluhan khas
Atau

Uji HbA1c ≥ 6.5 menggunakan metode yang distandarisasi oleh National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)

Sumber: PERKENI, 2019

Tingkat tes laboratorium darah yang digunakan untuk mendiagnosis diabetes dan pra-diabetes

Tabel II.2: Tingkat Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis

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

Sumber: PERKENI, 2019

- b. Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar BSN (blood sugar nuchter) dan kadar BS2JPP (blood sugar 2 jam post prandial). (Pramesti, 2020)

Tabel II.3: Tingkat Hasil Pemeriksaan Kadar BSN dan BS2JPP untuk diagnosis

No.	Kadar BSN	Kadar BS2JPP	Keterangan
1.	>126 mg/dL	>200 mg/dL	DM
2.	>126 mg/dL	<200 mg/dL	Belum pasti DM
3.	<126 mg/dL	<200 mg/dL	Bukan DM

Sumber: Pramesti, 2020

7. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Tujuan penatalaksanaan adalah untuk meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes. Sasaran penatalaksanaan meliputi:

- a. Jangka pendek : menghilangkan keluhan DM, meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan risiko komplikasi akut.
- b. Jangka panjang : mencegah dan menghambat perkembangan komplikasi mikro dan makro.
- c. Tujuan akhir dari manajemen adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas diabetes.

8

1. Langkah-langkah Penatalaksanaan Umum

Evaluasi medis lengkap diperlukan pada kunjungan pertama termasuk:

1) Riwayat medis

- a. Usia dan ciri-ciri saat onset diabetes.
- b. Diet, status gizi, status aktivitas fisik dan riwayat perubahan berat badan.
- c. Riwayat tumbuh kembang
- d. Riwayat pengobatan sebelumnya dan yang sedang berlangsung
- e. Riwayat komplikasi akut
- f. Riwayat infeksi
- g. Gejala dan riwayat pengobatan komplikasi kronis
- h. Faktor resiko.
- i. Riwayat penyakit
- j. Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.

2) Pemeriksaan fisik

- a. Pengukuran tinggi dan berat badan.
- b. Pengukuran tekanan darah
- c. Pemeriksaan dasar.
- d. Pemeriksaan mulut dan tiroid.
- e. Pemeriksaan jantung.
- f. Pengukuran denyut nadi
- g. Pemeriksaan seluruh kaki.
- h. Pemeriksaan kulit.
- 8 i. Tanda-tanda kondisi lain yang dapat menyebabkan DM dari jenis lain.

7 3) Evaluasi Laboratorium

- a. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah TTGO
- b. Pemeriksaan kadar HbA1C

4) Penapisan komplikasi

- a. Profil lipid pada keadaan puasa : kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida.
- b. Tes fungsi hati.
- c. Tes fungsi ginjal : kreatinin serum dan estimasi GFR.
- d. Tes urin rutin.
- e. Albumin urin kuantitatif.

- f. Rasio albumin-kreatinin sewaktu.
- g. Elektrokardiogram.
- h. Foto rontgen dada
- i. Pemeriksaan kaki secara komprehensif.
- j. Pemeriksaan funduskopi untuk melihat retinopati diabetik.

2. Langkah-langkah Penatalaksanaan Khusus

Penatalaksanaan DM dimulai dengan penerapan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) serta intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral dan atau suntik. Obat hipoglikemik oral dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi. Dalam keadaan darurat dengan dekompensasi metabolik yang parah pasien harus dirujuk ke layanan medis ⁸ sekunder atau tersier. Pengetahuan tentang pemantauan diri, tanda dan gejala terjadinya hipoglikemia dan cara penangannya harus dikomunikasikan kepada pasien (PERKENI, 2019).

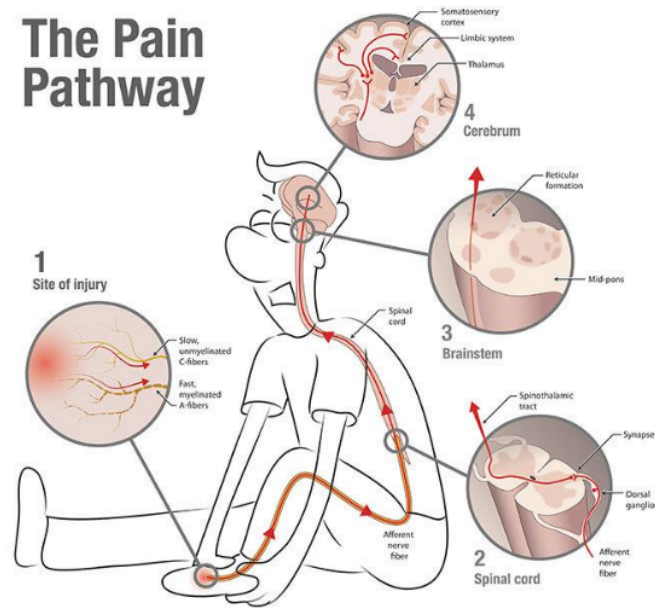
8. Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi DM khususnya pada makrovaskuler dan mikrovaskuler serta pada sistem saraf atau neuropati akan mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas serta akan berdampak signifikan terhadap pembiayaan DM dan menurunkan produktivitas penderita DM (PERKENI, 2019). Komplikasi diabetes sering terjadi ⁷ pada pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2, tetapi juga

merupakan penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas. Komplikasi kronis diabetes umumnya dibagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular meliputi neuropati, penyakit ginjal, dan retinopati, sedangkan komplikasi makrovaskular meliputi penyakit kardiovaskular, stroke, dan *Peripheral Arterial Disease (PAD)*. Sindrom kaki diabetik didefinisikan sebagai adanya ulkus kaki yang berhubungan dengan neuropati, PAD, dan infeksi, dan merupakan penyebab utama amputasi ekstremitas bawah. Terakhir, komplikasi diabetes lainnya tidak dapat diabaikan, seperti penyakit gigi, penurunan kemampuan melawan infeksi, komplikasi kelahiran pada wanita dengan diabetes gestasional (Papatheodorou et al., 2018)

B. Nyeri Neuropati

1. Fisiologi Nyeri



Gambar II.1: Pathway Nyeri (Sumber: Muench, 2015)

Nyeri adalah respon tubuh terhadap kerusakan saraf atau jaringan yang nyata atau potensial yang disebabkan oleh rangsangan nyeri. Sensasi dari kulit, sendi, dan *viscera* dibawa oleh saraf aferen /sensorik melalui serat besar dan kecil. Serabut A-beta mengangkut sensasi proprioseptif ekstremitas, tekanan, dan getaran. **Serat besar, seperti A-alpha, bertanggung jawab untuk proprioseptif ekstremitas.** Sensasi nosiseptif sebagian besar dibawa oleh akson bermielin A-delta yang besar dan neuron kecil C yang tidak bermielin. Serabut

A-delta mentransmisikan nyeri superfisial, yang biasanya berupa rasa tajam atau tertusuk. Hiperalgnesia dan allodynia adalah efek samping yang umum dari rasa sakit yang mendalam, terbakar, gatal, nyeri, yang dikomunikasikan melalui serat C yang lamban dan tidak bermielin. Kerusakan jaringan menyebabkan pelepasan substansi inflamasi seperti prostaglandin, bradikinin, dan histamin pada tempat inflamasi, menyebabkan nosiseptor terdepolarisasi dan menghasilkan potensial aksi.

Ganglion akar dorsal mentransfer sensasi nosiseptif ke tanduk dorsal sumsum tulang belakang melalui potensial aksi. Pelepasan glutamat dan substansi P menyebabkan sinyal nosiseptif diteruskan ke traktus spinotalamikus, talamus, dan akhirnya ke korteks, tempat nyeri diinterpretasikan dan dirasakan. Respon normal terhadap serangan berbahaya atau cedera pada jaringan seperti kulit, otot, organ visceral, dan sendi adalah nyeri nosiseptif. Ketika lesi jaringan sembuh, nyeri nosiseptif biasanya hilang. Nyeri neuropati pada sisi lain, disebabkan oleh penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensori tanpa rangsangan nyeri. Nyeri neuropati ditandai dengan aktivasi jalur nyeri yang menyimpang pada saraf perifer dan radiks posterior (nyeri neuropati perifer) atau medula spinalis dan otak (nyeri neuropati sentral) sebagai akibat kerusakan atau perubahan patologis. Nyeri neuropati dapat

terlokalisasi, multifokal, atau luas, tergantung pada apakah kondisi perifer atau sentral dalam asal dan penyebab (Aslam et al., 2014).

2. Definisi Nyeri Neuropati

Nyeri neuropati dapat didefinisikan sebagai proses yang terjadi setelah lesi primer atau penyakit pada sistem saraf somatosensori. Kondisi ini merupakan hasil dari serangkaian mekanisme patologis yang berbeda dan biasanya dijelaskan berdasarkan lokalisasi anatomi atau etiologi. Kondisi dan keadaan patofisiologis yang menentukan timbulnya nyeri neuropati yang paling banyak terlibat adalah gangguan metabolisme (misalnya neuropati diabetik perifer) neuropati yang terkait dengan infeksi virus (misalnya neuralgia pascaherpes, HIV, kusta), gangguan autoimun yang mempengaruhi sistem saraf pusat (misalnya multiple sclerosis dan sindrom Guillain-Barre), neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi, kerusakan pada sistem saraf yang berasal dari trauma (misalnya cedera tulang belakang dan amputasi), gangguan inflamasi, neuropati herediter, dan *channelopathies* (Cavalli et al., 2019).

3. Peran Nav 1.7 dan 1.8 dalam Patofisiologi Nyeri

Diketahui bahwa keluarga NaV 1 VGSC terdiri dari sembilan anggota yaitu Nav1.1-1.9 yang dikodekan oleh gen SCN1A-SCN5A dan SCN8A-SCN11A. Ekspresi isoform saluran natrium ini diatur secara spasial dan temporal, dan mereka memiliki sifat elektrofisiologi yang berbeda. Nav1.1, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 dan Nav1.9 diekspresikan dalam neuron *dorsal root ganglion* (DRG). Di antara

subtipe saluran ini, Nav1.7 (lebih disukai diekspresikan dalam neuron DRG), Nav1.8 dan Nav1.9 (diekspresikan secara selektif dalam neuron DRG) yang sangat diekspresikan dalam nosiseptor dan Nav1.3, yang diregulasi di nosiseptif neuron setelah cedera.

a. Struktur dan Fungsi VGSCs

VGSC adalah protein transmembran yang penting dalam pembentukan dan konduksi *action potential* (AP) sebagai respons terhadap rangsangan ambang batas dalam sel yang dapat dieksitasi. Subunit α pembentuk pori besar dan satu atau dua subunit β yang lebih kecil merupakan komponen penting dari VGSC. Subunit α disusun menjadi empat domain homolog (DI-DIV), masing-masing dengan enam segmen rentang membran (S1-S6). Pori penghantar ion saluran natrium dibentuk oleh daerah loop-P antara segmen heliks S5 dan S6 dari masing-masing domain berulang, yang tersusun rapat di pusat struktur kuartener. VGSC memiliki status yang berbeda, yang terdiri dari status istirahat tertutup, status terbuka aktif, dan status tertutup tidak aktif. Segmen S4 (di masing-masing dari empat domain) memiliki beberapa residu asam amino bermuatan positif, dan ini mampu 'merasakan' perubahan tegangan melintasi membran pada pembukaan saluran sebagai akibat dari depolarisasi sel. Di atas ambang kritis, residu bermuatan positif dari segmen S4 dipindahkan ke luar ke posisi yang lebih dekat ke permukaan ekstraseluler membran sel, yang memicu serangkaian

perubahan konformasi yang mengakibatkan aktivasi saluran. Arus yang kemudian melewati pori saluran merupakan upstroke (fase depolarisasi) dari AP.

b. Sifat Elektrofisiologis Nav1.7 dan Nav1.8

Saluran Nav1.7 dan Nav 1.8 berbeda sehubungan dengan sifat kinetik dan tegangannya serta sensitivitasnya terhadap *sodium channel blocker tetrodotoxin* (TTX). Perbedaan ini memungkinkan saluran Nav1.7 dan Nav1.8 untuk menghasilkan arus natrium yang berbeda dan berkontribusi pada sifat elektrogenik neuron di bawah kondisi normal dan patogen dengan cara tertentu. Saluran Nav1.7 sensitif untuk diblokir oleh konsentrasi nanomolar TTX (TTX-S), sedangkan saluran Nav1.8 tahan terhadap konsentrasi TTX yang 100-1000 kali lipat lebih besar (TTX-R). Menggunakan teknik *whole-cell patch clamp*, para peneliti menemukan bahwa subunit α memunculkan pengaktifan dan penonaktifan arus masuk dengan kinetika cepat, yang dengan cepat diblokir oleh TTX dengan cara yang dapat dibalik. Nav1.7 memiliki kinetika *repriming* yang lambat berbeda dengan isoform saluran lainnya dan menunjukkan perkembangan lambat dari inaktivasi keadaan tertutup. Inaktivasi keadaan tertutup yang lambat dari Nav1.7 memungkinkan saluran untuk merespons depolarisasi yang kecil dan lambat dengan menghasilkan arus ramp. Sesuai dengan ini, saluran Nav1.7 telah ditemukan ditempatkan di terminal saraf nosiseptor dimana potensi

generator terjadi sebagai respons terhadap stimulasi ujung saraf sensorik. Oleh karena itu, keberadaan Nav1.7 di sini dapat berfungsi untuk memperkuat potensi generator. Jadi, Nav1.7 dianggap bertindak sebagai saluran ambang, mengatur penguatan di nosiseptor.

Di sisi lain, saluran Nav 1.8 yang diekspresikan dalam oosit *Xenopus* menampilkan arus TTX-R yang mengaktifkan dan menonaktifkan secara lambat. Selain itu, saluran Nav 1.8 pulih dengan cepat dari inaktivasi dan memiliki ketergantungan tegangan aktivasi dan inaktivasi yang lebih terdepolarisasi dibandingkan dengan isoform saluran natrium lainnya. Menggunakan rekaman *whole-cell patch clamp* menemukan sifat-sifat saluran Nav1.8 ini juga ada pada neuron DRG manusia, menegaskan bahwa hasil sebelumnya yang diperoleh dengan Nav1.8 oosit yang mengekspresikan relevan dengan nosiseptor manusia. Karakteristik biofisik saluran Nav 1.8 menyoroti kontribusi pentingnya terhadap penembakan berulang dan rangsangan saraf.

Berbeda dengan saluran Nav1.7, yang mungkin memainkan peran sebagai saluran ambang batas di neuron sensorik perifer, saluran Nav 1.8 telah ditemukan membawa sebagian besar arus natrium yang bertanggung jawab untuk fase kenaikan AP. Para peneliti menentukan bahwa arus TTX-R menyumbang sebagian

besar arus natrium selama durasi AP, terutama selama *upstroke* AP. Meskipun kedua saluran TTX-R Nav1.8 dan Nav1.9 diekspresikan dalam neuron DRG, Nav1.8 membawa sebagian besar arus natrium TTX-R karena kinetika aktivasi dan inaktivasi dan tegangan yang lebih terdepolarisasi. Sifat biofisik yang berbeda dari Nav1.7 dan Nav1.8 memungkinkan saluran natrium ini memberikan kontribusi khusus untuk elektrogenesis saraf dalam kondisi normal dan patologis.

c. Nyeri Neuropati

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang timbul sebagai akibat ¹ langsung dari lesi atau penyakit yang mempengaruhi sistem. Hal ini ditandai dengan nyeri di daerah kelainan sensorik, yang biasanya muncul dengan hipersensitivitas terhadap berbagai rangsangan dan dalam beberapa kasus alodinia. Dalam bentuknya yang paling umum, nyeri neuropatik terjadi setelah penyakit atau cedera saraf yang melibatkan saraf perifer, yang mengakibatkan demielinasi dan aksonopati. Lesi di dalam sistem saraf menyebabkan perubahan plastisitas yang dapat terjadi pada setiap titik di sepanjang neuraksis. Nyeri neuropatik kronis adalah akibat dari manifestasi maladaptif dari plastisitas ini. Sebagai akibat dari cedera saraf, neuron yang terkena mengalami remodeling membran dan menjadi hipereksitasi karena pergeseran ambang nyeri. Elektrogenesis ektopik terjadi ketika eksitabilitas aferen

dideregulasi sebagai akibat dari cedera saraf, yang menyebabkan aktivitas ektopik spontan, penurunan ambang aktivasi nosiseptor dan respons yang meningkat terhadap rangsangan *suprathreshold*. Penembakan ektopik persisten di neuron aferen primer menghasilkan dorongan persisten dari perifer yang penting untuk pengembangan dan pemeliharaan sensitisasi sentral, yang penting untuk pengembangan dan pemeliharaan nyeri neuropatik kronis yang ditandai dengan peningkatan eksitabilitas saraf pusat. neuron, perluasan bidang reseptif, persepsi nyeri sebagai respons terhadap aktivasi neuron A β mekanoreseptif ambang rendah (diyakini menimbulkan *allodynia*) dan rekrutmen neuron non-nosiseptif.

Ekspresi Nav1.7 dan Nav1.8 di neuron sensorik secara signifikan diubah setelah transeksi saraf perifer dan pada model hewan neuropati. Dipercaya secara luas bahwa perubahan neuropatik yang menyebabkan aktivitas abnormal spontan pada neuron perifer melibatkan perubahan sub tipe spesifik dalam densitas, distribusi, dan fungsi termasuk perubahan sifat kinetik VGSC.

d. Nav1.7

Peran Nav1.7 pada nyeri neuropatik masih belum jelas dengan banyak penelitian yang bertentangan. Dengan demikian

masih dipertanyakan apakah Nav1.7 berkontribusi dalam perkembangan nyeri neuropatik. Secara umum diyakini bahwa upregulasi subtype spesifik saluran natrium TTX-S berkontribusi secara signifikan dalam pengembangan pelepasan ektopik di neuron sensorik. Namun, penurunan tingkat Nav1.7 *messenger RNA* (mRNA) telah dilaporkan setelah axotomy di *Spinal Nerve Ligation* (SNL) dan *Spared Nerve Injury* (SNI) model hewan dari nyeri neuropatik, menunjukkan bahwa Nav1.7 tidak penting dalam perkembangan ektopik. Penurunan regulasi Nav1.7 pada neuron yang cedera konsisten dengan transisi arus TTX-S pada neuron DRG tikus dari *repriming* lambat ke *repriming* cepat.

Di sisi lain, diamati bahwa Nav1.7 diregulasi pada akson berujung buntu pada neuroma manusia yang menyakitkan dibandingkan dengan jaringan kontrol yang diperoleh lebih proksimal dari saraf yang sama. Selain itu, kadar p38 *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) yang diaktifkan dan *Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2* (ERK1/2) teraktivasi meningkat pada akson-akson yang berujung buta ini. Modulasi Nav1.7 oleh MAPK yang diaktifkan mungkin penting dalam pengembangan pelepasan ektopik pada nosiseptor dan berkontribusi pada nyeri terkait neuroma pada manusia. Menggunakan neuron DRG yang dikultur, menunjukkan bahwa penghambatan ERK1/2 menyebabkan pergeseran depolarisasi

dalam ketergantungan tegangan aktivasi Nav1.7 dan inaktivasi cepat keadaan tunak. Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya ERK1/2, kebalikannya dapat terjadi, di mana fosforilasi Nav1.7 oleh protein kinase dapat menyebabkan pergeseran hiperpolarisasi dalam ketergantungan tegangan aktivasi Nav1.7 dan pembangkitan AP. Dengan demikian, modulasi Nav1.7 oleh ERK1/2 dapat berkontribusi pada kemampuan saluran untuk memperkuat input *subthreshold* dengan menurunkan ketergantungan tegangan dari aktivasi saluran Nav1.7, yang mengarah pada peningkatan respons saraf dan pelepasan ektopik. Ini pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan output dari neuron nosiseptif perifer dan dengan demikian berkontribusi pada pengembangan dan pemeliharaan sensitisasi sentral dan nyeri neuropatik kronis. Oleh karena itu, ini mungkin menunjukkan peran Nav1.7 dalam neuropati perifer nyeri yang didapat. Perbedaan antara peran Nav1.7 pada model hewan dari nyeri neuropatik dan pada nyeri neuropatik manusia, sehubungan dengan peningkatan atau penurunan regulasi ekspresi dan aktivitas Nav1.7 tidak dipahami dengan baik dan mungkin karena kurangnya validitas prediktif model eksperimental yang mengakibatkan terjemahan hasil yang buruk dari hewan pengerat ke manusia. Selain itu, ada varian sambungan yang berbeda dari Nav1.7, yang mungkin memiliki sedikit perbedaan fungsional dan perbedaan spesies dalam jumlah relatif dan jenis isoform Nav1.7

yang diekspresikan dalam nosiseptor dapat berkontribusi pada perbedaan yang diamati.

Meskipun penelitian menunjukkan jenis tertentu dari keadaan nyeri neuropatik dan inflamasi bergantung pada Nav1.7, ada beberapa keadaan nyeri independen Nav1.7 yang telah ditemukan pada tikus dan manusia. Nyeri yang disebabkan oleh kanker tulang dan agen kemoterapi oxaliplatin telah ditemukan tidak bergantung pada keberadaan Nav1.7 dan Nav1.8, yang terjadi tanpa adanya VGSC ini pada tikus. Lebih lanjut, laporan kasus manusia baru-baru ini tentang seorang wanita dengan mutasi kehilangan fungsi autosomal resesif pada gen SCN9A yang menyebabkan ketidakpekaan *Congenital Insensitivity to Pain* (CIP) menemukan bahwa terlepas dari kondisi, gejala dan tanda nyeri neuropatik masih terlihat jelas. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan nyeri neuropatik tertentu tidak tergantung pada keberadaan Nav1.7.

e. Nav 1.8

Para peneliti menemukan bahwa pengurangan ekspresi Nav1.8 membalikkan perilaku nyeri neuropatik, yaitu, hiperalgesia dan alodinia taktil yang diinduksi oleh L5/L6 SNL. Hal ini menunjukkan bahwa Nav1.8 terlibat dalam nyeri neuropatik dan bahwa arus Nav1.8 penting dalam perkembangan hiperalgesia dan *allodynia*, manifestasi perilaku nyeri neuropatik kronis.

Tampaknya tidak mungkin bahwa peran Nav1.8 dalam nyeri neuropatik dimediasi melalui saraf yang terluka karena ditemukan bahwa ekspresi Nav1.8 berkurang secara signifikan bersama dengan arus inaktivasi perlahan yang dimiliki saluran ini pada neuron DRG yang terluka dari saraf perifer yang ditranseksi. Sebaliknya, Nav1.8 tampaknya berkontribusi pada perkembangan nyeri neuropatik melalui upregulasinya di neuron peka yang berdekatan yang tidak terluka. Model hewan nyeri neuropati *Spinal Nerve Ligation* (SNL) memungkinkan neuron yang terluka dan tidak cedera dari saraf yang diakotomi untuk diselidiki. Emas dkk, melakukan SNL L5 pada tikus, menyebabkan cedera pada semua neuron L5 DRG, sementara semua neuron L4 DRG tetap utuh.

Para peneliti mengamati sekitar 8% dari gelombang C (mencerminkan konduksi AP dalam serat C yang tidak bermielin) dari potensi aksi senyawa di saraf siatik tikus yang dioperasikan palsu setelah paparan TTX 5 menit, sedangkan sekitar 40% dari C - gelombang hadir di saraf siatik tikus yang diikat setelah terpapar TTX untuk jumlah waktu yang sama. Menyoroti peningkatan arus TTX-R pada serat C yang tidak terluka setelah SNL. Para peneliti juga mengamati peningkatan kecil pada komponen TTX-R dari gelombang A yang berjalan perlahan, menunjukkan bahwa bagian dari peningkatan immunostaining untuk Nav1.8 di saraf skiatik disebabkan oleh peningkatan fungsional saluran Nav1.8 di neuron

A δ bermielin tipis yang tidak terluka. Kinetika penebalan cepat Nav1.8 memungkinkan isoform saluran natrium ini untuk mendukung penembakan AP berulang, dan ini konsisten dengan pengamatan aktivitas ektopik spontan pada serat C yang tidak terluka setelah SNL. Jadi Nav1.8 tampaknya terlibat dalam pembentukan nyeri neuropatik melalui upregulasinya pada serat nosiseptif peka yang tidak terluka yang berdekatan dengan neuron yang terluka di dalam saraf yang rusak, peningkatan terkait dalam arus natrium TTX-R di neuron ini dapat menyebabkan peningkatan pelepasan AP sebagai Nav1.8 telah ditentukan untuk membawa sebagian besar arus natrium yang bertanggung jawab untuk AP, menyebabkan peningkatan elektrogenesis dan hipereksitabilitas nosiseptor yang tidak terluka. Peningkatan rangsangan nosiseptor yang tidak terluka akan menyebabkan peningkatan input perifer yang berkontribusi pada pengembangan sensitisasi sentral dan dengan demikian nyeri neuropatik kronis. Oleh karena itu, ini mungkin merupakan mekanisme yang mendasari peran Nav1.8 dalam pembentukan hiperalgesia dan alodinia setelah cedera saraf.

Peran Nav1.8 pada nyeri neuropatik tampaknya dimediasi melalui upregulasinya pada nosiseptor yang cedera. Oleh karena itu, mungkin ada pergeseran tergantung waktu dalam mekanisme yang mendasari tindakan Nav1.8 dalam patofisiologi nyeri neuropatik. Jadi, Nav1.8 dapat berkontribusi pada patofisiologi nyeri neuropatik

akut dan kronis melalui mekanisme yang agak berbeda, di mana pentingnya perannya bergeser dari neuron yang tidak cedera menjadi neuron yang cedera seiring waktu.

Studi tentang efek analgesik potensial dari penargetan saluran Nav1.8 sebagian besar telah diterjemahkan dari model nyeri tikus. Ini karena tidak adanya mutasi kehilangan fungsi pada gen SCN10A, yang belum dideskripsikan pada manusia. Sebaliknya, banyak keuntungan dari mutasi fungsi yang mempengaruhi gen SCN10A telah dilaporkan dalam literatur, memperkuat peran Nav1.8 dalam mekanisme nosiseptif pada manusia. Beberapa mutasi gain-of-fungsi SCN10A telah diidentifikasi. Ini berkontribusi pada neuropati perifer yang menyakitkan melalui peningkatan respons saluran Nav1.8 terhadap depolarisasi yang menghasilkan pemeliharaan hipereksitabilitas neuron pada tingkat DRG. Ini mendukung peran Nav1.8 dalam patofisiologi keadaan nyeri neuropatik spesifik pada manusia (Hameed, 2019)

4. Tanda dan Gejala Nyeri Neuropati

Tanda dan gejala yang berhubungan dengan adanya nyeri neuropati adalah alodinia (nyeri akibat stimulus yang biasanya tidak menimbulkan nyeri), hiperalgesia (peningkatan persepsi nyeri yang ditimbulkan oleh stimulus yang menyebabkan nyeri), dan parestesia (suatu kondisi persepsi sensasi abnormal seperti gigitan jarum,

kesemutan, gatal, berkurang, atau bahkan kehilangan sensitivitas) (Cavalli et al., 2019).

5. Klasifikasi Nyeri Neuropati

Tabel II.4: Klasifikasi Nyeri Neuropati

Asal nyeri	Struktur	Contoh
Sistem saraf tepi	Saraf	Neuropati Diabetik Neuroma <i>Phantom limb pain</i> Trigeminal neuralgia Pleksopati lumbosakral
	Akar dorsal	Neuralgia pasca herpetik <i>Brachial plexus avulsion</i>
Sistem saraf pusat	Saraf tulang belakang	Cedera saraf tulang belakang Infraaksi saraf tulang belakang Sklerosis multipel
	Talamus	Infark Tumor Penyakit Parkinson

Sumber: Aslam et al., 2014

6. Klasifikasi Neuropati Perifer

Neuropati ekstremitas bawah distal dibagi menjadi neuropati perifer sensorik, motorik, dan otonom. Neuropati sensorik berkurang atau tidak ada sensasi getaran (mati rasa) dan nyeri superfisial (tekan, sentuhan) serta parestesia subjektif. Yang paling membuat stres adalah “*burning feet syndrome*”. Biasanya terjadi pada malam hari dan disertai dengan rasa sakit yang hebat. Nyeri sangat berkurang karena neuropati sensorik kronis. Dalam kebanyakan kasus, neuropati sensorik disertai

dengan penurunan persepsi suhu. Pada awalnya hilangnya sensasi biasanya perifer, seperti kaus kaki, dan simetris. Hilangnya sensasi biasanya dimulai secara simetris. Refleks Achilles biasanya berkurang dan sering memiliki refleksi patela. Disfungsi otot sebagai akibat dari penyakit neurologis yang mendasarinya. Seringkali, kelompok otot anterior tungkai bawah yang mengalami atrofi akan menimbulkan ketegangan selama rotasi dengan peningkatan tekanan pada kaki depan.

Tiga komplikasi timbul dari kurangnya sensitivitas:

- e. Tekanan terus menerus selama beberapa jam menyebabkan nekrosis iskemik (misalnya, tidak ada rasa sakit saat memakai sepatu ketat).
- f. Tekanan tinggi jangka pendek menyebabkan cedera langsung. Benda permukaan kecil seperti paku tajam, jarum dan batu, dll. menyebabkan kerusakan mekanis langsung.
- g. Tekanan sedang berulang menginduksi proses autoinflamasi jaringan. Tekanan terus menerus pada jaringan yang sudah meradang atau terpengaruh secara struktural juga mendorong perkembangan bisul. Selain itu, gangren berkembang sebagai akibat dari luka bakar yang disebabkan oleh benda panas seperti botol air panas, paparan sinar matahari yang berlebihan, luka, dan penggunaan disinfektan yang tidak tepat.

Neuropati motorik dapat terlihat ketika atrofi otot-otot kecil kaki menyebabkan ketidaksejajaran jari-jari kaki (claw toes). Selain itu,

kelumpuhan motorik dan hilangnya refleks otonom dapat diamati. Yang penting, hilangnya refleks tendon Achilles merupakan tanda awal penyakit neuron motorik. Kombinasi neuropati motorik perifer dan sensorik menyebabkan ketidakseimbangan beban pada kaki dengan gaya berjalan yang berbahaya. Seiring waktu, hiperkeratosis berkembang karena neuropati dan peningkatan beban tekanan di area kaki. Dari pembentukan higroma subepidermal dan hematoma berlubang berkembang. Lokasi yang disukai adalah area pergelangan kaki dan tumit pertama.

Neuropati otonom perifer menyebabkan paralisis vasomotor yang mengakibatkan penyempitan arteri jaringan vaskular subkutan. Selain itu, sekresi keringat menjadi disfungsi melalui kelumpuhan motorik karena neuropati otonom. Perfusi darah ke lapisan kulit yang lebih dalam meningkat, menyebabkan kulit menjadi terlalu panas. Selain itu, keringat yang tidak berfungsi menyebabkan dehidrasi dan pendinginan evaporatif. Akibatnya, kulit kaki mengering, yang mengurangi fungsi pelindung kulit dan karenanya meningkatkan risiko cedera. Selain itu, muncul neuropati otonom, arteriosklerosis medial, kaki Charcot (osteopati diabetik), neuroedema serta perubahan ketebalan kulit. Arteriosklerosis mediastinum dikaitkan dengan dua kali lipat peningkatan risiko ulserasi dan tiga kali lipat peningkatan risiko amputasi. Karena neuropati, glikosilasi non-enzimatik dan ikatan silang matriks ekstraseluler merusak fungsi elastis kaki, yang menyebabkan

kekakuan pergelangan tangan dan kaki pada sekitar 40% pasien (Volmer-Thole & Lobmann, 2016).

C. Neuropati Diabetik

1. Definisi Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai kerusakan neurologis pada pasien DM, setelah menyingkirkan penyebab lain. ND dapat mempengaruhi sistem saraf perifer, otonom, dan pusat, sehingga menunjukkan beberapa gejala klinis (Bruschi et al., 2017).

2. Epidemiologi Neuropati Diabetik

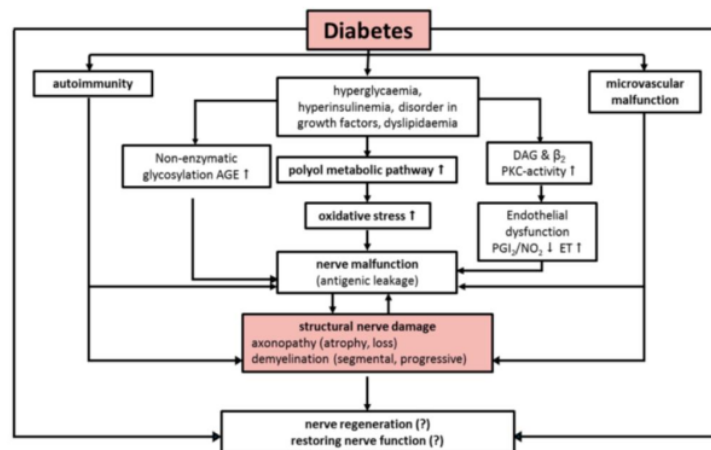
Di dunia ⁶prevalensi neuropati perifer diabetik mencapai 66%. Pada DM tipe 2 sebesar 50,8% sedangkan pada DM tipe 1 sebesar 25,6% pada perempuan lebih tinggi ⁶yaitu sebesar 26,4% sedangkan laki-laki sebesar 20,0%. Angka kejadian nyeri neuropati kronis terjadi pada diabetes mellitus sebesar 13-26% (Rachmantoko et al., 2021).

3. Tanda dan Gejala Neuropati Diabetik

Terdapat karakteristik yang khas berupa kesemutan, mati rasa, rasa terbakar, jenis nyeri yang dirasakan seperti menusuk yang menyiksa, terkadang tidak dapat mereda dan kemungkinan terdapat hubungan dengan parestesia dan hiperestesia diperburuk dengan rasa sakit yang dalam di kaki atau tangan. Adapun karakteristik lainnya yang dikarenakan keterlibatan dari serabut saraf kecil dan besar. Pertama-tama adalah bagian paling distal dari ekstremitas yang menyebabkan

hilangnya sensorik dengan bentukan glove dan stocking yang khas, yang menunjukkan keterlibatan serabut saraf terpanjang. Hilangnya sensorik diikuti dengan keterlibatan tungkai atas bagian distal, aspek anterior batang tubuh dan kemudian puncak kepala. Secara keseluruhan, ada gangguan ringan pada sensasi raba, sensitivitas tekanan dan getaran, dan proprioseptif sendi. Gejala muncul lebih sering pada malam hari dan mempengaruhi kualitas hidup individu secara keseluruhan, termasuk mobilitas, pekerjaan, tidur, suasana hati, harga diri, relaksasi, dan aktivitas sosial (Rachmantoko et al., 2021).

4. Patofisiologi Neuropati Diabetik



2 Jalur poliol mengubah glukosa menjadi fruktosa melalui dua langkah reduksi/oksidasi; Pertama, *aldose reductase* mengubah glukosa menjadi sorbitol, kemudian sorbitol dehidrogenase mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa. Kedua, *aldose reductase* dan *sorbitol*

dehidrogenase terjadi di jaringan sebagai akibat komplikasi diabetes. Jalur aldosa reduktase sensitif terhadap aktivasi berlebihan dari efek hiperglikemia, yang menyebabkan ketidakseimbangan metabolic, NADPH, dan sorbitol. Kelebihan glukosa yang bersirkulasi melalui jalur ini menyebabkan konsumsi NADPH, yang diperlukan untuk regenerasi *glutation* yang kekurangan. Penipisan *glutation* sekunder dari peningkatan aktivitas reduktase aldose, sehingga membuat sel peka terhadap stres oksidatif. Peningkatan produksi sorbitol menyebabkan lingkungan intraseluler menjadi hipertonik dan menyebabkan masuknya zat osmotik lainnya seperti myoinositol dan taurin. Hiperglikemia mengakibatkan produksi fruktosa meningkat yang mendorong glikasi dan selanjutnya menurunkan NADPH. Akhirnya, aktivasi aldose reduktase juga dapat meningkatkan pembentukan diasilgliserol, yang mengaktifasi degradasi jalur protein kinase C.

Hiperglikemia menyebabkan jalur pensinyalan PKC terlalu aktif dengan meningkatkan sintesis diasilgliserol (DAG), yang mengaktifkan PKC. Secara khusus, isoform PKC- β telah dikaitkan dengan perkembangan retinopati, penyakit ginjal, dan penyakit jantung. Protein angiogenik, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), nuclear factor *kappa-light-chain-enhancer of activated β cells* (NF- $k\beta$), dan *transforming growth factor β* (TGF- β), semuanya diekspresikan secara berlebihan ketika PKC distimulasi secara berlebihan. Semua temuan ini mendukung

gagasan bahwa aktivasi PKC berperan dalam patogenesis neuropati diabetik.

Hiperglikemia persisten menyebabkan peningkatan aktivitas jalur poliol dengan produk glikasi, sorbitol, fruktosa, dan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) yang terakumulasi, yang dapat menyebabkan kerusakan saraf. Hal ini berhubungan dengan adanya perubahan aktivitas PKC, yang besar kemungkinan terkait dengan patogenesis neuropati dengan mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Selain itu, hiperglikemia meningkatkan *diacylglycerol* (DAG) kemudian mengaktifasi PKC, yang kemudian meningkatkan aktivitas Na^+/K^+ -ATPase di sel schwann (SS) dan neuron. Terjadi hubungan dua arah, melalui kontak langsung, atau dengan pelepasan lokal mediator autokrin dan parakrin sebagai sitokin mempertahankan homeostasis faktor saraf dan penyangga sistem saraf perifer tetap terkendali. Aktivitas PKC dan Na^+/K^+ -ATPase yang mengalami perubahan mempengaruhi perubahan ekspresi berbagai gen, termasuk sitokin. Gangguan Na^+/K^+ -ATPase akan menginduksi peningkatan aktivitas PKC, yang menyebabkan peningkatan regulasi sitokin inflamasi, interleukin II (IL-II), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan ekspresi gen dalam inti monosit.

Stres oksidatif yang dikaitkan dengan tingkat antioksidan endogen yang lebih rendah jelas terkait dengan penuaan dan efeknya pada sistem saraf tepi. *Nitric oxide* (NO) dianggap perantara antara

metabolisme dan hipotesis vaskular. ²Induksi iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) dan produksi NO adalah salah satu cara kerja sitokin. Reaksi ²sel Schwann terhadap sitokin adalah meningkatkan iNOS dan produksi NO. Pada sel endotel, Na⁺/K⁺-ATPase yang menurun secara sinergis mempengaruhi efek proinflamasi dan sitokin imun ²terhadap induksi iNOS dan induksi *cell adhesion molecules* (CAMs) pada sel-sel. Ketidakefektifan ²relatif dari *aldose reductase inhibitor* (ARIs) dan terjadi kegagalan kontrol glikemik untuk mencegah perkembangan neuropati. (Kurniawan, 2012)

5. Patogenesis Neuropati Diabetik

Hiperglikemia kronis merupakan penyebab utama neuropati diabetik yang dapat merusak sel dalam berbagai cara, termasuk aktivasi jalur poliol, produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan nitrogen, dan akumulasi *advanced glycation end products* (AGE) yang mengaktifkan inflamasi kaskade, mengakibatkan kerusakan sel dan kematian. Karena digunakan dalam sintesis peroksinitrit, oksidan kuat yang berbahaya bagi sel endotel, oksida nitrat endotel (NO), vasodilator kuat, menjadi kurang dapat diakses. Selanjutnya substansi P, bradikinin, peptida terkait gen kalsitonin, polipeptida usus vasoaktif, dan histamin memiliki reaksi yang buruk terhadap efek vasodilatasinya. Jalur lain yang dapat berperan dalam patogenesis neuropati perifer diabetik adalah aktivasi *nuclear enzyme poly* (ADP ribosa) *polymerase* (PARP) seperti stres oksidatif, dapat menyebabkan kekurangan energi sel.

Karena insulin memiliki efek neurotropik yang mengatur pertumbuhan dan kelangsungan hidup neuron, keadaan defisit insulin yang terkait dengan DM juga mendorong perkembangan neuropati diabetik. Diabetes jangka panjang, iskemia saraf perifer, fluktuasi glikemik, dan kontrol glikemik yang buruk semuanya terkait dengan peningkatan risiko DN (Bruschi et al., 2017)

6. Klasifikasi Neuropati Diabetik

a. Diffuse Neuropathy/Generalisata

a) *Diabetic sensorimotor peripheral neuropathy (DSPN)*

- Neuropati serat kecil
- Neuropati serat besar
- Campuran neuropati serat kecil dan besar

DSPN merupakan bentuk paling umum dari neuropati diabetik. Individu penderita DSPN umumnya memiliki satu atau lebih dari keluhan kesemutan, baal, nyeri/kelemahan. Keluhan ini dapat dirasakan mulai dari bagian kaki dan menjalar secara proksimal sepanjang distribusi persyarafan seperti membentuk kaos kaki dan sarung tangan (distribusi *stoking* dan *glove*). Keluhan yang muncul bersifat simetris dengan gejala sensorik yang lebih dominan daripada gejala motorik.

b) Otonom

- Kardiovaskular

- Gastrointestinal
- Urogenital
- Disfungsi Sudomotor
- Ketidakwaspadaan hipoglikemia
- Fungsi pupil abnormal

b. Mononeuropathy/Fokal

Saraf kranial atau perifer terisolasi (CN III, ulnar, median, femoral, peroneal)

c. Radiculopathy/polyradiculopathy/Multifokal

- *Radiculoplexus neuropathy (lumbosacral polyradiculopathy)*
- *Thoracic radiculopathy* (Pop-Busui et al., 2017).

7. Diagnosis Neuropati Diabetik

a. Penegakan Diagnosis

Untuk penegakan diagnosis dilakukan beberapa pemeriksaan :

1) Pemeriksaan bedside

Pemeriksaan ini diharuskan mencakup penilaian kekuatan otot, sensasi tusuk jarum, posisi sendi, sentuhan, dan suhu.

2) Tes getaran

Disarankan menggunakan garpu tala berukuran 128 Hz.

3) Sensasi sentuhan

Disarankan dengan filamen mono 1 g.

4) Pemeriksaan sensorik

Pemeriksaan harus dilakukan pada tangan dan kaki secara bilateral

5) Tes sensorik kuantitatif

Bisa dipergunakan hanya sebagai tes tambahan

6) Tes fungsi otonom

Biasa dipergunakan untuk diabetes mellitus didasarkan pada tekanan darah dan respons detak jantung terhadap serangkaian manuver.

7. Tes khusus

Digunakan untuk mengevaluasi fungsi gastrointestinal, genitourinary, sudomotor, dan aliran darah kulit tepi.

8. Biopsi saraf

Digunakan untuk menyingkirkan penyebab lain dari neuropati (Rachmantoko et al., 2021).

b. Sistem Skoring

1) *Neuropathy Symptom Score* (NSS)

Skor NSS adalah kuesioner standar yang menilai keluhan klinis sensorik dan motorik. Nilai maksimum di bawah sistem penilaian NSS adalah 10 poin. Dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan neuropati diabetik, yang dapat dibagi menjadi tiga : ringan (3-4), sedang (5-6), dan berat (7-10). Pendekatan studi NSS memerlukan analisis gejala negatif neuropati seperti rasa

terbakar, penebalan, kesemutan, dan kelemahan, serta tanda-tanda neuropati positif seperti rasa sakit dan kram serta menilai lokasi dan karakteristik gejala. Ada dua jenis gejala : yang disebabkan oleh kerusakan serat besar (*large fiber*), seperti terbakar, mati rasa, kesemutan (*paraesthesia*), dan melemah, dan yang disebabkan oleh kerusakan serat kecil (*small fiber*), seperti nyeri dan kram.

2) *Neuropathy Deficit Score* (NDS)

Skor NDS merupakan penilaian berbasis kuesioner dari gangguan refleks dan sensorik. Skor maksimum 10 pada sistem penilaian NDS menunjukkan hilangnya sensasi total di semua modalitas dan hilangnya refleks. Tingkat keparahan neuropati dibagi menjadi tiga, skor (3 -4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat (Score, 2016).

D. Neuropati Serat Kecil/Small Fiber Neuropathy

1. Definisi Neuropati Serat Kecil

Neuropati serat kecil adalah suatu kondisi yang ditandai dengan nyeri hebat yang biasanya dimulai pada kaki atau tangan. Seiring bertambahnya usia, nyeri dapat mempengaruhi area lain.

2. Tanda dan Gejala Neuropati Serat Kecil

Pada awalnya beberapa orang mengalami nyeri seluruh tubuh yang lebih umum. Serangan biasanya terdiri dari rasa sakit yang digambarkan seperti ditusuk atau terbakar, atau sensasi kulit yang tidak

biasa seperti kesemutan atau gatal. Pada beberapa orang, rasa sakit lebih intens selama waktu istirahat atau di malam hari. Tanda dan gejalanya umumnya dimulai pada masa remaja hingga pertengahan dewasa.

Individu dengan neuropati serat kecil tidak mampu merasakan nyeri yang terkonsentrasi di area yang sangat kecil, seperti misalnya tusukan peniti. Namun, mereka memiliki peningkatan kepekaan terhadap rasa sakit secara umum (hiperalgesia) dan mengalami rasa sakit dari rangsangan yang biasanya tidak menimbulkan rasa sakit (alodinia). Orang yang terkena penyakit ini mungkin juga memiliki kemampuan yang berkurang untuk membedakan antara panas dan dingin. Namun, pada beberapa individu, serangan nyeri dipicu oleh pemicu dingin atau hangat. Beberapa individu yang terkena memiliki masalah kencing atau usus, episode detak jantung yang cepat (palpitasi), mata atau mulut kering, atau keringat abnormal, mengalami penurunan tajam tekanan darah saat berdiri (hipotensi ortostatik), yang dapat menyebabkan pusing, penglihatan kabur, atau pingsan. Neuropati serat kecil dianggap sebagai bentuk neuropati perifer karena mempengaruhi sistem saraf perifer, yang menghubungkan otak dan sumsum tulang belakang ke otot dan sel yang mendeteksi sensasi seperti sentuhan, bau, dan rasa sakit.

3. Etiologi Neuropati Serat Kecil

Nyeri neuropati adalah jenis nyeri yang disebabkan oleh saraf. Nyeri neuropati berasal sebagai akibat langsung dari lesi atau penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensori. Hal ini ditandai dengan

nyeri di daerah kelainan sensorik, yang sering disertai dengan hipersensitivitas terhadap berbagai rangsangan dan alodinia. Dalam bentuknya yang paling umum, nyeri neuropati muncul sebagai akibat dari demielinasi dan aksonopati pada saraf perifer yang disebabkan oleh penyakit atau cedera saraf. Cedera saraf menyebabkan pergeseran ambang nyeri sehingga neuron rusak lalu mengalami remodeling membran dan menjadi hipereksitasi. Elektrogenesis ektopik terjadi ketika rangsangan aferen terganggu sebagai akibat dari cedera saraf, mengakibatkan aktivitas ektopik spontan, penurunan ambang aktivasi nosiseptor, dan peningkatan respon terhadap rangsangan ambang batas. Penembakan ektopik yang konsisten di neuron aferen primer menghasilkan dorongan terus-menerus dari perifer, yang diperlukan untuk pengembangan dan pemeliharaan sensitisasi sentral, yang ditandai dengan peningkatan eksitabilitas neuron pusat, perluasan bidang reseptif, dan persepsi nyeri sebagai respons terhadap aktivasi neuron $A\beta$ mekanoreseptif ambang rendah (diyakini menimbulkan nyeri neuropati kronis). Ekspresi saluran $NaV1.7$ dan $NaV1.8$ di neuron sensorik berubah secara signifikan seperti variasi sub tipe spesifik dalam kepadatan, distribusi, dan fungsi neuron perifer, termasuk perubahan karakteristik kinetik *Voltage Gate Sodium Channel* (VGSC), terlibat dalam perubahan neuropati yang menghasilkan aktivitas menyimpang spontan di saraf perifer (Hameed, 2019).

Saluran Nav1.7 dan Nav1.8 adalah saluran natrium berpintu tegangan yang memainkan peran penting dalam pembangkitan dan konduksi potensial aksi dan penting untuk rangsangan neuron sensorik. Mereka terdiri dari satu subunit α yang terkait dengan satu atau lebih subunit β . Subunit α terdiri dari empat domain homolog (DI-DIV) yang terdiri dari enam segmen transmembran. Nav1.7 adalah saluran natrium peka tetrodotoxin yang terbuka sebagai respons terhadap depolarisasi kecil. Nav1.7 secara istimewa diekspresikan dalam sistem saraf perifer dalam neuron sensorik dan simpatik. Protein Nav1.7 terdeteksi di lamina I dan II dari kornu dorsalis medula spinalis di terminal aferen primer neuron sensori. Nav1.8 menghasilkan inaktivasi lambat, arus tahan tetrodotoxin, dan diketahui pulih dengan cepat dari inaktivasi. Nav1.8 berkontribusi pada peningkatan fase potensial aksi. Protein Nav1.8 diekspresikan dalam neuron sensorik berdiameter kecil dari ganglion trigeminal dan *dorsal root ganglion* (DRG) dan di bagian neuron berdiameter sedang dan besar serta di lamina I dan II dari kornu dorsalis medula spinalis. SCN9A dan SCN10A menunjukkan bahwa saluran natrium ini memainkan peran penting dalam sensasi nyeri akut (nosisepsi) dan

berkontribusi pada sensitisasi sirkuit nyeri, yang mengarah ke hiperalgesia (Xue et al., 2021)

Mutasi pada gen *Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 9* (SCN9A) atau *Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 10* (SCN10A) dapat menyebabkan terjadinya neuropati serat kecil. Mutasi gen SCN9A telah ditemukan pada sekitar 30% individu dengan neuropati serat kecil dan mutasi gen SCN10A bertanggung jawab atas sekitar 5% kasus. Gen ini memberikan instruksi untuk membuat potongan (subunit alfa) saluran natrium. Gen SCN9A menginstruksikan produksi subunit alfa untuk saluran natrium NaV1.7 dan gen SCN10A menginstruksikan produksi subunit alfa untuk saluran natrium NaV1.8. Saluran natrium mengangkut atom natrium bermuatan positif (ion natrium) ke dalam sel dan memainkan peran kunci dalam kemampuan sel untuk menghasilkan dan mengirimkan sinyal listrik. Saluran natrium NaV1.7 dan NaV1.8 ditemukan di sel saraf yang disebut nosiseptor yang mengirimkan sinyal rasa sakit ke sumsum tulang belakang dan otak. Mutasi gen SCN9A yang menyebabkan neuropati serat kecil mengakibatkan saluran natrium NaV1.7 tidak menutup sempurna saat saluran dimatikan. Banyak mutasi gen SCN10A menghasilkan saluran natrium NaV1.8 yang terbuka lebih mudah dari biasanya. Saluran yang diubah memungkinkan ion natrium mengalir secara tidak normal ke nosiseptor. Peningkatan ion natrium ini meningkatkan transmisi sinyal rasa nyeri, menyebabkan individu menjadi lebih sensitif terhadap

rangsangan yang mungkin tidak menyebabkan rasa sakit. Dalam kondisi ini, serat-serat kecil yang memanjang dari nosiseptor tempat sinyal nyeri ditransmisikan (akson) berdegenerasi seiring waktu. Kombinasi peningkatan sinyal nyeri dan degenerasi serat transmisi nyeri menyebabkan kondisi tanda dan gejala yang dapat berubah dari waktu ke waktu (Zhou, 2019).

E. Anatomi Ekstremitas Bawah

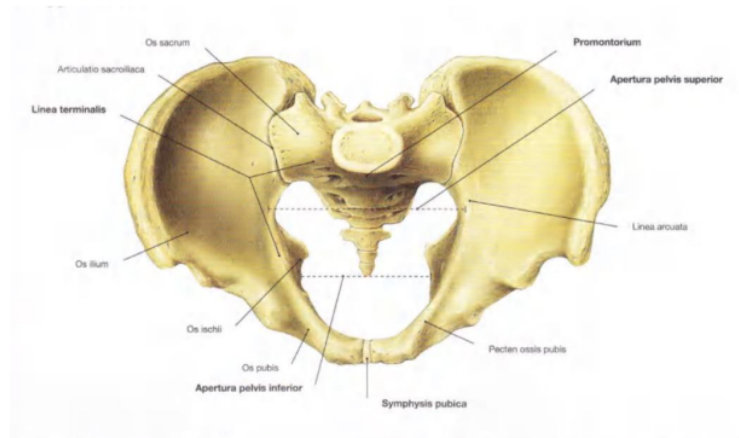
1. Definisi Anatomi

Anatomi berasal dari bahasa Yunani “ana” yang artinya habis atau ke atas dan “tomos” yang artinya memotong atau mengiris. Jadi, anatomi merupakan ilmu yang mempelajari struktur tubuh manusia dengan memotong tubuh manusia menjadi bagian yang lebih kecil l selanjutnya diangkat, dipelajari, dan diperiksa di bawah mikroskop.

2. Struktur Anatomi Ekstremitas Bawah

Kerangka ekstremitas bawah dapat dibagi menjadi dua, yaitu tulang-tulang gelang panggul (*ossa cinguli ekstremitas inferior*) dan tulang-tulang anggota bawah yang bebas (*ossa ekstremitas inferior liberae*).

a. Gelang Panggul



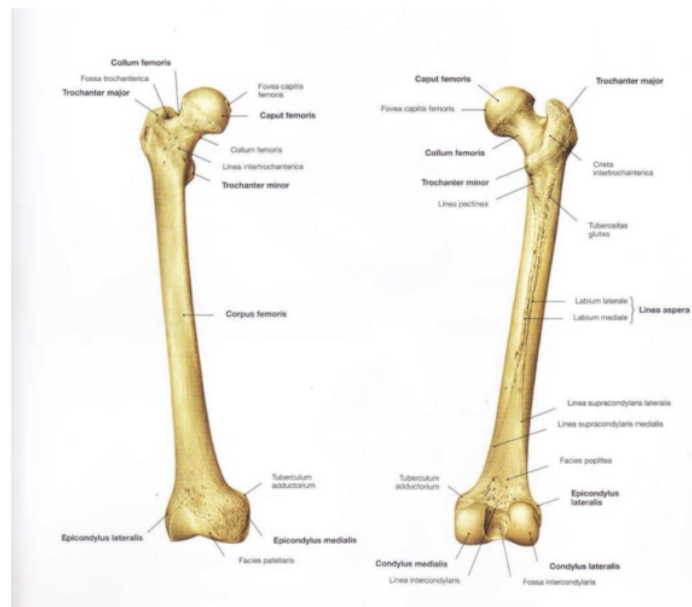
Gambar II.2: Anatomi Tulang Gelang Panggul (Sumber: Waschke, 2013)

Gelang panggul adalah cincin tulang yang hampir kaku. Os sacrum merupakan bagian dari tulang belakang, ditemukan di bagian belakang (dorsal). Ossa coxae membentuk dua cangkang tulang yang bertemu di sisi berlawanan yaitu pada bagian ventral, di bawah Mons pubis, tepatnya di Symphysis pubica. Setiap tulang panggul terdiri atas tiga tulang tunggal yang terhubung oleh sinostosis begitu pertumbuhannya telah selesai : Os ilium di sisi kranial, Os ischii di sisi kaudodorsal dan Os pubis di sisi kaudoventral. Pulsasi Arteri femoralis bisa teraba sedikit lateral dari kedua sisi Mons pubis di regio inguinalis..

b. Ekstremitas Bawah

Terdiri atas :

a. Paha (Femur)



Gambar II.3: Anatomi Tulang Paha (Sumber: Waschke, 2013)

¹ Ditunjang oleh tulang dengan nama yang sama, yang merupakan tulang panjang terbesar tubuh. Karena Femur dikelilingi oleh otot, bagian yang hanya bisa diraba yaitu dua epil-Condylus terletak bilateral di atas lutut dan Trochanter major di regio pinggul.

b. Regio Genus

¹ Di regio genus, os Femur dan Tibia membentuk persendian pada lutut. Patella adalah bagian ventral Articulatio genus dan berartikulasi dengan Femur di sepanjang permukaan bagian posteriornya. Area di belakang Patella, yakni Fossa poplitea, teraba lembut dan ¹ lunak ketika lutut difleksikan. Jauh

di dalam fossa, cabang – cabang Nervus ischiadicus dan Arteri poplitea turun dari paha ke tungkai.

c. Tungkai bawah

Ditunjang oleh Tibia yang terletak di medial dan anterior serta Fibula yang terletak di posisi lateral. Caput fibulae mudah diraba di sisi distal sendi lutut (yang tidak turut disusun oleh Fibula).

d. Kaki (Pes)

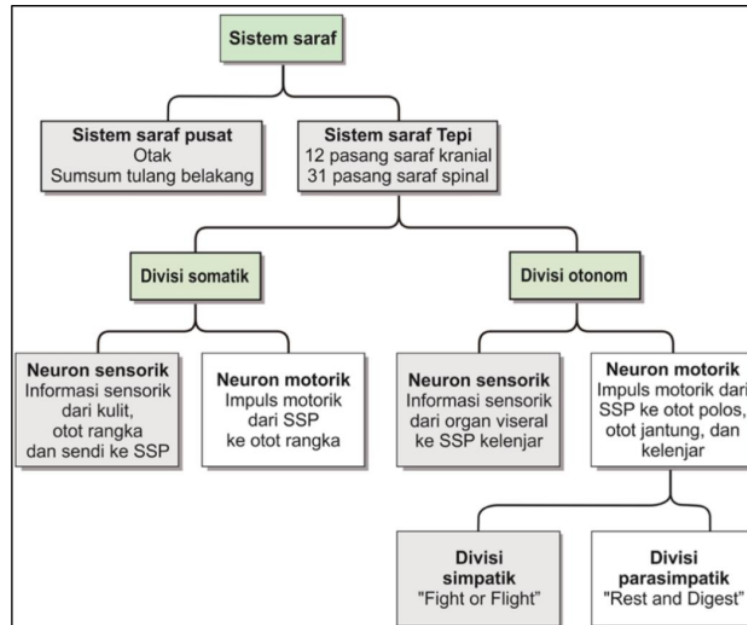


Gambar II.4: Anatomi Tulang Penyusun Kaki (Sumber: Waschke, 2013)

Terdapat tonjolan pergelangan kaki yang dapat teraba di kedua sisi (Malleolus lateralis dan medialis). Pada bagian inferior dan posterior Malleolus medialis, sekumpulan

1 pembuluh darah, saraf dan tendo turun dari sisi dorsal Crus menuju 1 telapak kaki. Denyut Arteri tibialis posterior dapat teraba di dekat 1 Malleolus medialis. Kedua malleoli baik Tibia dan Fibula berartikulasi dengan Talus, membentuk sendi pergelangan kaki. Tendo – tendo 1 ekstensor jari kaki menonjol di permukaan Dorsum pedis dan bisa teraba pulsasi Arteri dorsalis pedis. Tulang penyusun kaki meliputi Tarsus, Metatarsus, dan Phalanges (Digiti). Ada 7 buah tulang Tarsal dan Talus terletak di bagian atasnya. Pada bagian bawah Talus terdapat tulang tumit (Calcaneus) yaitu tempat melekatnya tendo Achilles di 1 permukaan posteriornya. Di bagian medial, Os naviculare terletak di inferior dan anterior dari Talus. Ketiga tulang tersebut bergabung membentuk Articulatio talocalcaneonavicularis. Tersisa 3 1 tulang tarsal, tiga Ossa cuneiformia dan Os cuboideum 1 saling terkait oleh sendi yang ketat dan mobilitas terbatas (hampir tidak bergerak). Metatarsus ditopang oleh lima tulang panjang, yakni Ossa metatarsi. 1 Bersama dengan tulang tarsal, mereka bergabung membentuk Arcus plantaris yang ditunjang oleh otot – otot dan tendo – tendo yang terletak di telapak kaki. 1 Jari-jari I sampai V terbentuk dari tulang panjang yang lebih pendek, yakni phalanges (Waschke, 2013)

3. Sistem Saraf



Gambar II.5 Klasifikasi Sistem Saraf (Sumber: Raimundus Chalik, 2016)

Sistem saraf mengontrol, mengatur, dan berkomunikasi dengan bagian tubuh lainnya. Sistem saraf dibagi menjadi dua kategori. Yang pertama adalah sistem saraf pusat yang berfungsi sebagai pusat kontrol dan integrasi sistem saraf. Struktur ini terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang.

Fungsi SSP dibagi menjadi tiga kategori:

1. Sumsum tulang belakang. Refleksi diproses, dan impuls saraf dikirim dan diterima dari otak.

2. Batang otak (brainstem). Menerima input sensorik dan memulai tindakan motorik untuk mengontrol proses kelangsungan hidup
3. Cerebrum dan korteks serebral (otak besar). Memproses, mengintegrasikan, dan mengevaluasi data; bertanggung jawab untuk fungsi kognitif tingkat tinggi.

Sistem saraf perifer diklasifikasikan menjadi 2 :

1. Sistem aferen perifer, yang terdiri dari neuron aferen atau sensorik yang menyampaikan informasi dari reseptor di perifer atau perifer tubuh ke otak dan sumsum tulang belakang,
2. Sistem eferen perifer, yang terdiri dari neuron eferen atau motorik yang mengirimkan informasi dari otak dan sumsum tulang belakang ke otot dan kelenjar.

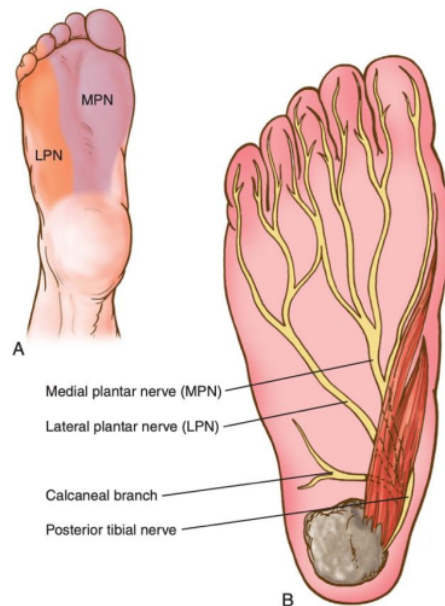
Sistem eferen perifer dibagi menjadi 2 :

- 1) Sistem saraf somatik adalah yang mentransfer sinyal dari otak dan sumsum tulang belakang ke otot rangka, memungkinkan kita untuk beradaptasi dengan perubahan di lingkungan kita.
- 2) Sistem saraf otonom (SSO) yang mentransfer sinyal dari otak dan sumsum tulang belakang dikirim ke jaringan otot polos. SSO termasuk saraf yang tidak sadar (involuntary). Organ yang dipengaruhi oleh SSO menerima dari 2 divisi yaitu divisi simpatis yang merangsang atau mempercepat aktivitas dan akibatnya membutuhkan pengeluaran energi, sedangkan divisi

parasimpatis merangsang atau mempercepat aktivitas vegetatif tubuh (Raimundus Chalik, 2016).

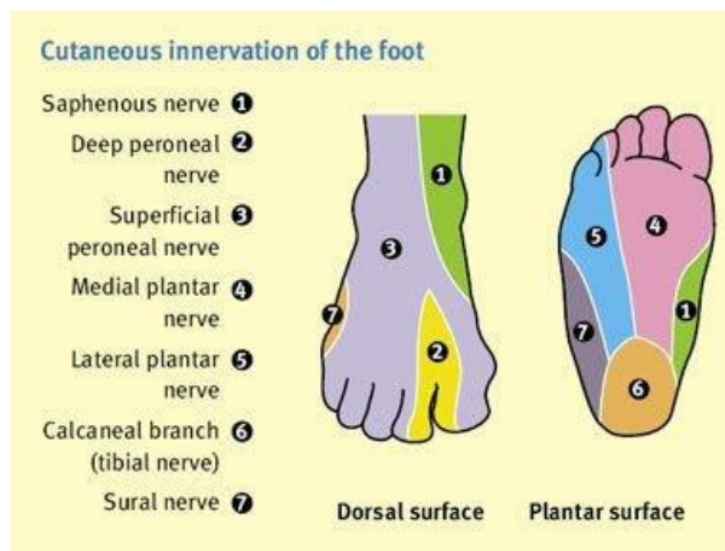
4. Inervasi pada Ekstremitas Bawah

Ekstremitas bawah dipersarafi oleh 2 pleksus utama, yaitu pleksus lumbalis dan sacralis. Pleksus lumbalis akan membentuk nervus femoralis setinggi lumbal 2, 3, dan 4. Nervus femoralis bercabang menjadi nervus saphenous. Adapun pleksus sacralis setinggi L4-L5 akan membentuk nervus ischiadicus. Nervus ischiadicus bercabang menjadi Nervus tibialis dan dan nervus fibularis communis. Nervus fibularis communis selanjutnya menjadi Nervus cutaneus surae lateralis sedangkan Nervus tibialis bercabang menjadi Nervus cutaneus surae medialis.



Gambar II.6: Nervus Tibialis (Sumber: Tanenberg & Donofrio, 2008)

Divisi tibialis saraf sciatic dibentuk oleh akar saraf L5-S2 dan sebagai bagian dari saraf sciatic. Mempersarafi semua otot hamstring dengan pengecualian pada *short head of the biceps femoris*. Ini juga memberikan persarafan parsial ke adductor magnus. Di dalam fossa poplitea berkontribusi pada saraf sural dan mempersarafi otot-otot kompartemen posterior tungkai bawah. Kemudian melewati posterior malleolus medial melalui kanal tarsal dan kemudian terbagi menjadi cabang terminalnya, calcaneal, plantar medial, dan plantar lateral (Craig, 2013)

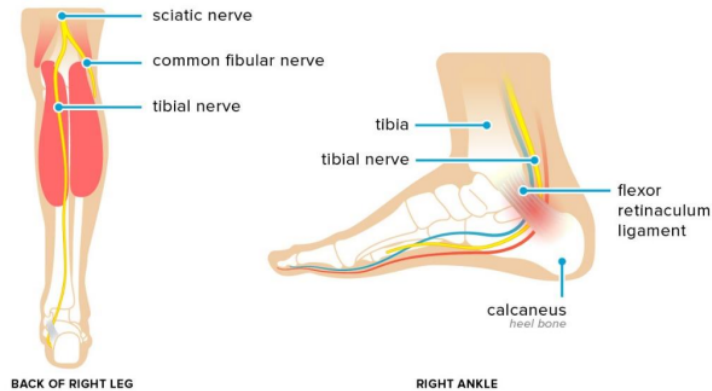


Gambar II.7: Saraf Ekstremitas Bawah (Sumber: (Anon., 2006)

Persarafan sensorik nervus tibialis oleh Nn. cutaneus dan motorik oleh cabang-cabang saraf muskular. Saraf *sciatic* mencabangkan diri menjadi N. tibialis di medial dan N. fibularis communis di lateral saat berjalan dari tengah ke bagian bawah paha. ¹ Otot-otot dorsal (otot-otot hamstring dan bagian dorsal Muskulus adductor magnus) disuplai oleh saraf tibialis. Nervus tibialis terus berjalan searah Nervus ischiadicus dan melewati Fossa poplitea, lalu turun di antara dua Caput Muskulus gastrocnemius di bawah Arcus tendinous musculi solei. Bersama Arteri tibialis posterior dan Vena tibialis posterior selanjutnya berjalan di antara ¹ otot-otot fleksor superficial dan profundus menuju Malleolus medialis. Di fossa poplitea, Nervus cutaneus surae medialis bercabang dan mempersarafi ¹ otot betis bagian medial dan terbagi menjadi Nervus suralis untuk ¹ mempersarafi bagian distal otot betis dan Nervus cutaneus dorsalis ¹ lateralis untuk mempersarafi tepi lateral kaki. Saraf yang terakhir ini sering kali berhubungan dengan cabang cutaneus dari Nervus fibularis communis. Ketika berjalan di bawah Retinaculum musculorum flexorum (Canalis malleolaris), Nervus tibialis mencabangkan diri menjadi dua ¹ cabang terminalnya (Nn. Plantares medialis et lateralis) untuk mempersarafi telapak kaki. Dengan demikian, N. tibialis memberi persarafan ¹ motorik ke semua ¹ otot-otot fleksor betis dan otot-otot planta pedis serta persarafan sensorik ke ¹ otot-otot betis bagian medial dan, ¹ setelah membentuk Nervus suralis, ke otot betis ¹ bagian bawah dan tepi lateral kaki (Waschke, 2013)

5. Saraf yang terkena pada Ekstremitas Bawah Terkait Gejala

Stocking



Gambar II.8: Saraf pada Ekstremitas Bawah (Sumber: Gotter, 2006)

Percabangan saraf tibialis dapat terjadi sebelum atau di dalam kanal tarsal, saat terjadi tekanan pada saraf tibialis mengakibatkan terjadinya berbagai gejala. Gejala umum yang terjadi adalah parestesia atau mati rasa di kaki bagian distal dan tumit atau tanpa tumit.

F. Hubungan Lama Menderita Diabetes Mellitus dengan Terjadinya Neuropati Diabetik

Komplikasi kronis yang paling umum dari diabetes adalah neuropati diabetik. Neuropati dapat menyebabkan serangan pada semua jenis saraf, seperti saraf sensorik, motorik, dan otonom, paling sering di bagian perifer tubuh. Salah satu faktor risiko nyeri neuropati pada pasien diabetes adalah lamanya pasien menderita diabetes. Semakin lama seseorang menderita

diabetes, semakin berisiko neuropati diabetik. Rata-rata kejadian komplikasi nyeri neuropati pada pasien diabetes di atas 10 tahun. Di antaranya, risiko pasien diabetes di atas 10 tahun adalah 19 kali lipat dari pasien diabetes di bawah 10 tahun (Mildawati et al., 2019).

Pasien dengan diabetes jangka panjang akan mengalami hiperglikemia kronis. Hiperglikemia merusak fungsi endotel dan menurunkan sintesis NO, mengakibatkan perubahan pelepasan oksigen sel darah merah, pola aliran darah mikrovaskular, dan sistem mikrovaskular itu sendiri. Mikrohipoksia dapat disebabkan oleh ketiga hal tersebut yang dapat menyebabkan mikroangiopati dan hiperviskositas. Selanjutnya menyebabkan oksigen endoneural menurun diikuti dengan kecepatan saraf dan kandungan mioinositol menurun serta saraf menjadi rusak. Ada degenerasi serat kecil tak bermielin tipe C dan beberapa serat delta A sangat bermielin tetapi juga terkait dengan serat besar bermielin, beberapa serat C kehilangan sinaps dengan medulla spinalis dan terjadi degenerasi akson. Untuk mengimbangi serabut besar bermielin timbul tunas (sprout) muncul di daerah yang kehilangan sinaps, yaitu di daerah superfisial kornu dorsalis medula spinalis. Serat besar juga menghasilkan percikan ektopik abnormal, yang merupakan penyebab utama nyeri neuropati (Malahayati, 2015).

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian dengan judul “ Hubungan antara Lamanya Menderita Diabetes Mellitus dengan Terjadinya Neuropati Diabetik pada Ekstremitas Bawah”. Penelitian ini merupakan penelitian *literatur review* yang menggunakan hasil penelitian sebelumnya untuk mencari referensi teori yang relevan terhadap permasalahan yang ditemukan. Semua data yang digunakan pada penelitian ini bukan berdasarkan data primer, melainkan menggunakan data sekunder yang diperoleh melalui jurnal, buku dan sumber data resmi lainnya dari rentang tahun 2011-2021.

B. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi atau menyebabkan perubahan atau terjadinya variabel terikat (Syafitri, 2010). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah lamanya menderita Diabetes Mellitus.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat (dependen) adalah variabel yang dipengaruhi atau hasil dari variabel bebas (Syafitri, 2010). Dalam hal ini variabel terikatnya adalah terjadinya Neuropati Diabetik.

C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Berikut merupakan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini :

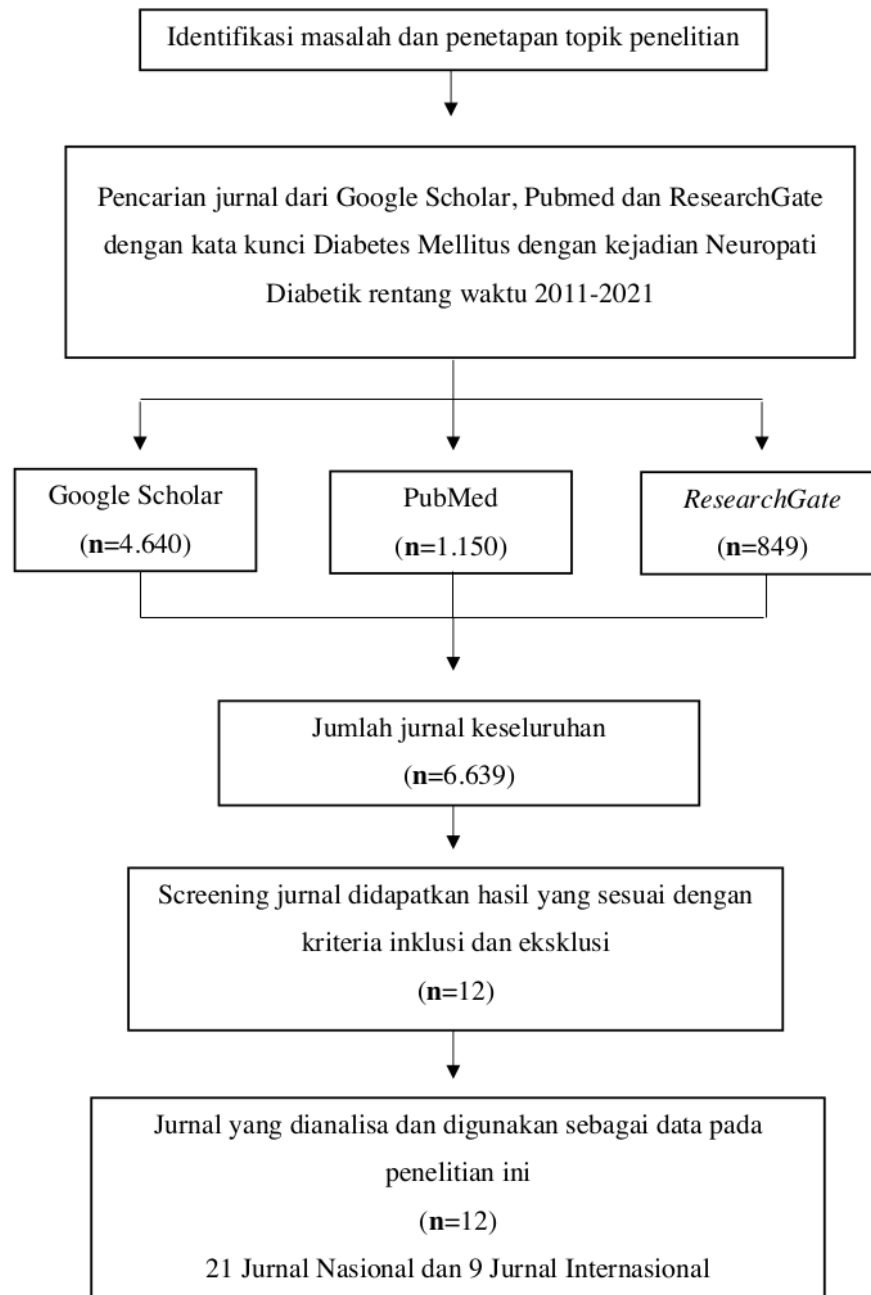
Tabel III.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
1. Jurnal membahas terkait hubungan lama menderita diabetes Mellitus dengan neuropati diabetik	1. Jurnal yang tidak membahas terkait hubungan lama menderita diabetes Mellitus dengan neuropati diabetik
2. Jurnal dipublikasikan dengan rentang waktu 2011-2021 dari <i>Google Scholar</i> , <i>Pubmed</i> , dan <i>ResearchGate</i>	2. Jurnal yang dipublikasikan di bawah tahun 2011
3. Jurnal yang digunakan merupakan jurnal penelitian (<i>original research</i>)	3. Jurnal yang tidak dapat diakses secara lengkap
4. Jurnal yang digunakan merupakan jurnal nasional dan internasional	
5. Jurnal merupakan jurnal <i>full text</i>	

D. Teknik Pengumpulan Data

Pada penelitian ini menggunakan data sekunder. Data diperoleh tidak secara langsung dari objek atau subjek penelitian melainkan dari jurnal nasional dan internasional yang berasal dari *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *ResearchGate* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi

E. Tahapan Literatur Review



Gambar III.1 Tahapan *Literature Review*

Keterangan :

n : jumlah hasil yang dicari pada *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ResearchGate*

Penjelasan tahapan *Literatur Review*

1. Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah merupakan langkah awal yang sangat penting dalam proses penelitian sebagai penentuan kualitas dari sebuah penelitian. Dalam penelitian ini peneliti mengkaji permasalahan melalui jurnal nasional dan internasional.

2. Pencarian data

Pencarian data merupakan proses pencarian informasi atau data pada situs penyedia. Situs penyedia memiliki milyaran data dengan berbagai macam kategori. Dalam pencarian data pada penelitian ini menggunakan kata kunci yaitu Diabetes Mellitus dengan kejadian Nyeri Neuropati pada situs-situs resmi penyedia jurnal nasional dan internasional meliputi *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ResearchGate* yang dapat diakses secara bebas (*open access journal*).

3. Screening

Screening merupakan suatu proses dalam melakukan seleksi atau penyaringan dari data yang telah diperoleh dengan tujuan untuk menyesuaikan

artikel dengan topik permasalahan dalam penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan

4. Penelitian Kualitas

Penelitian kualitas dalam metode *literature review* adalah dengan melakukan analisis terhadap jurnal nasional maupun internasional yang didapat dari situs-situs resmi pencarian yang meliputi *Google Scholar*, *PubMed*, *ResearchGate* serta yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dalam rentang waktu 10 tahun terakhir.

F. Analisis Data

Analisis data berawal dari pengumpulan jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Seluruh data yang sesuai dimasukkan ke dalam tabel dengan format nomor, nama peneliti, judul penelitian, tahun penerbitan penelitian, tempat penelitian, tujuan penelitian, metode penelitian, hasil penelitian dan sumber penelitian. Hasil data akan dimuat dalam bentuk tabel yang sudah ditentukan kemudian akan dilakukan analisis isi. Analisis isi merupakan teknik analisis secara mendalam terhadap isi suatu informasi setiap jurnal dengan kriteria penelitian, kemudian menarik kesimpulan dari berbagai data yang telah dianalisis tersebut berdasarkan rumusan masalah serta tujuan penelitian yang ada.

BAB IV HASIL STUDI LITERATUR DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Studi Literatur

Dari studi literatur didapatkan hasil sebagai berikut

Tabel IV.1: Hasil Studi Literatur

No	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Tahun	Metode	Sumber	Hasil Penelitian
1	Mildawati, Noor Diani, Abdurrahman Wahid	Hubungan usia, jenis kelamin, dan lama menderita diabetes dengan kejadian neuropati perifer diabetik	2019	Cross sectional	Google Scholar	Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes dengan kejadian neuropati diabetik. Terbanyak dengan durasi menderita > 5 tahun dengan lama menderita selama 5 tahun.
2.	Ian Risaldy Tofure, Laura B S Huwae, Eka Astuty	Karakteristik pasien penderita neuropati perifer diabetik di poliklinik saraf RSUD dr. M. Haulussy ambon tahun 2016-2019	2021	Cross sectional	Google Scholar	Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik. Paling banyak ditemukan dengan durasi menderita > 5 tahun dengan rata-rata lama menderita selama 7 tahun.
3.	Muhammad Zainal Ilmi, Abdurrahman, Aries Abiyoga	Hubungan antara lama menderita diabetes mellitus tipe 2 dengan kejadian neuropati sensorik di Puskesmas Loakan	2020	Cross sectional	Google Scholar	Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik. Paling banyak ditemukan dengan durasi menderita > 5 tahun dengan lama menderita selama 15 tahun.
4.	Nahla Khawaja, Jawad Abu-Shennar, Moham	The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2	2018	Cross sectional	Research Gate	Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik dengan durasi

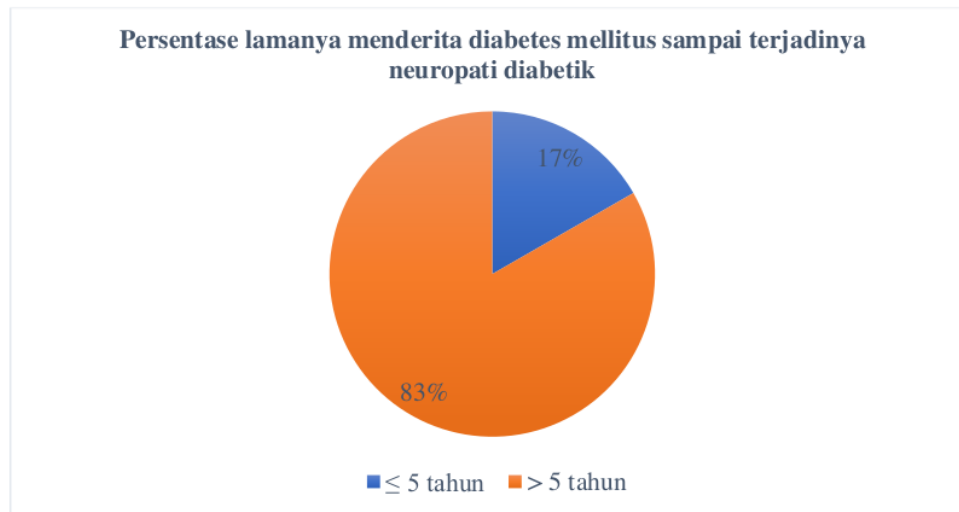
- mad diabetes
Saleh, mellitus; the
Said S. case of Jordan
Dahbour
, Yousef
S.
Khader,
and
Kamel
M.
Ajlouni
5. Sri Gambaran 2020 *Cross* Google
Rahayu karakteristik *sectional* Scholar
Lestari, komplikasi
Yesti mikrovaskuler
Hasneli, neuropati
Ganis perifer pada
Indriati penderita dm
tipe II
6. Harveen Prevalence of 2020 *Cross* Pubmed
Baxi, peripheral *sectional*
Anwar neuropathy and
Habib, associated pain
Md in patients with
Sarfara diabetes
j Hussain, mellitus:
Salman Evidence from
Hussain, a cross-
Kirain sectional study
Dubey
7. Muham Association of 2015 *Case* Pubmed
mad diabetic *control*
Umer neuropathy *study*
Nisar, with duration
Ambree of type 2
n Asas, diabetes and
Ahmed glycemic
Waqas, control
Nazia
Ali,
Anam
Nisar,
Mohsin
A.
Qayyum
, Hafsa
Maryam,
Mohsin
Javaid,
Mohsin
amil
- menderita > 5 tahun dengan lama
menderita 9,24 tahun.
- Berdasarkan hasil dari penelitian
ini didapatkan bahwa terdapat
hubungan antara lama menderita
diabetes mellitus dengan kejadian
neuropati diabetik dengan durasi
menderita ≤ 5 tahun dengan lama
menderita 2-5 tahun.
- Berdasarkan hasil dari penelitian
ini didapatkan bahwa terdapat
hubungan antara lama menderita
diabetes mellitus dengan kejadian
neuropati diabetik dengan durasi
menderita > 15 tahun dengan lama
menderita 23 tahun.
- Berdasarkan hasil dari penelitian
ini didapatkan bahwa terdapat
hubungan antara lama menderita
diabetes mellitus dengan kejadian
neuropati diabetik dengan durasi
menderita > 5 tahun dengan lama
menderita 9 tahun.

8. Akhmad Azmiardi, Didiko, Tamtomo, Bhisma Murti. Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Surakarta, Central Java. 2019. *Cross sectional*. Google scholar. Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik dengan durasi menderita > 5 tahun dengan lama menderita 5,49 tahun. ³
9. Sewnet Adem Kabede, Biruk Shalmeno Tusa, Adisu Birhanu Weldese nbet, Zemenu Tadesse Tessema, and Tadesse Awoke Ayele. Time to diabetic neuropathy and its predictors among newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients in Northwest Ethiopia. 2021. *Cohort study*. Pubmed. Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik dengan durasi menderita > 5 tahun dengan lama menderita 6 tahun.
10. Nishitha Chowdary DL, Somasundaram. Prevalence and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in patients with type-2 diabetes mellitus with low economic status. 2018. *Study design*. Pubmed. Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik dengan durasi menderita ≤ 5 tahun dengan lama menderita 5 tahun. ⁶ ³
11. Prasad Katulanda, Priyanga Ranasinghe, Ranil Jayawardena, Godwin R Constantine, M H. The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country. 2012. *Cross sectional*. Pubmed. Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik dengan durasi menderita > 5 tahun dengan lama menderita 7,8 tahun. ³

Rezyl
Sheriff,
and
David R
Matthew
s

12. J. C. Won, H. S. Kwon, C. H. Kim, J. H. Lee, T. S. Park, K.S. Ko, and B. Y. Cha. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with Type 2 diabetes in Korea. 2012. *Cross sectional*. Pubmed. Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara lama menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik dengan durasi menderita > 5 tahun dengan lama menderita 9,6 tahun
-

B. Pembahasan



Gambar IV.1: Persentase lamanya menderita diabetes mellitus sampai terjadinya neuropati diabetik

1. Hubungan lamanya menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik

Berdasarkan hasil *review* 12 jurnal penelitian terkait diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik yang ditemukan, didapatkan ada hubungan antara lamanya menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik pada ekstremitas bawah. Penelitian yang dilakukan oleh Mildawati et al (2019) menyatakan bahwa lamanya menderita diabetes mellitus dengan gula darah yang tidak terkontrol menyebabkan pasien berada dalam keadaan hiperglikemia kronis. Semakin lama pasien menderita diabetes mellitus, semakin besar peluang pasien untuk mengalami neuropati diabetik. Hasil penelitian ini diperkuat oleh Khawaja

et al (2018) dan Azmiardi et al (2019), menyatakan hiperglikemia kronis menyebabkan terjadinya komplikasi mikrovaskular, hal ini terkait dengan mekanisme patogen umum sebagai efek toksik hiperglikemia dalam bentuk peningkatan ketebalan pembuluh darah mikro endo-neuroal, *Advanced glycation end products (AGEs)*, aktivasi jalur poliol dan stress oksidatif.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tofure et al (2021) menyatakan bahwa kadar gula darah tinggi dalam jangka panjang menghasilkan akumulasi sorbitol, dimana akan meningkatkan aktivitas jalur poliol dan menyebabkan perubahan jaringan saraf. Perubahan tersebut berdampak pada kelainan transduksi sinyal pada saraf yang mengakibatkan berkurangnya sensitivitas pada kaki pasien diabetes mellitus. Hal ini menyebabkan kurangnya kepekaan terhadap rasa sakit, panas, dan trauma mekanis, dan pasien dengan diabetes sering tidak menyadari bahwa mereka telah mengalami cedera kaki. Penelitian yang dilakukan oleh Muhammad Zainal Ilmi, Lestari et al, Baxi et al (2020), dan Katulanda et al (2012), menyatakan bahwa hiperglikemia kronis dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada sistem sensorik dan serabut saraf besar yang mempersarafi bagian distal kaki sehingga mengakibatkan hilangnya sensasi dan sentuhan pada kaki. Pasien dengan diabetes mellitus menunjukkan kelainan sistem saraf sensorik sebagai akibat dari terhambatnya aliran darah ke perifer, yang membuat saraf perifer kekurangan nutrisi. Hilangnya fungsi saraf perifer menyebabkan hilangnya rasa sensasi protektif dan menghambat kemampuan pasien untuk mendeteksi ulserasi yang baru berkembang atau

bahkan tampak jelas pada kaki. Akibat gejala tersebut, penderita diabetes tidak akan bisa merasakan sentuhan atau tekanan pada telapak kaki mereka. Diabetes dikaitkan dengan defisit yang signifikan dalam sensitivitas sentuhan dan nyeri, kinestesi, proprioseptif tungkai bawah, dan sensasi getaran, sebagai akibat dari kematian neuron dan pembatasan regenerasi saraf.

2. Kejadian neuropati diabetik dengan durasi \leq 5 tahun

Penelitian Lestari et al (2020) menyatakan penderita diabetes mellitus mengalami neuropati diabetik setelah menderita selama 2-5 tahun. Kejadian neuropati dapat dihubungkan dengan berbagai faktor risiko seperti kontrol kadar gula yang buruk, tekanan darah, lama dan beratnya pasien mengalami diabetes mellitus. Kadar gula darah yang tidak terkontrol dengan baik akan meningkatkan risiko terjadinya neuropati. Penderita diabetes mellitus yang memiliki riwayat hipertensi berisiko 4 kali lebih besar terjadi neuropati diabetik. Hal ini disebabkan karena viskositas darah tinggi yang akan menurunkan aliran darah sehingga terjadi defisiensi vaskuler maupun lesi pada pembuluh darah endotel. Kerusakan endotel akan berpengaruh terhadap kematian jaringan khususnya jaringan perifer. Peningkatan komplikasi neuropati diabetik disebabkan oleh peningkatan kolesterol akibat makanan berminyak, bersantan, kurang mengonsumsi sayur dan buah serta jarang melakukan olahraga secara teratur

3. Kejadian neuropati diabetik dengan durasi > 5 tahun

10 dari 12 artikel menunjukkan prevalensi neuropati diabetik paling banyak terjadi pada pasien dengan lamanya menderita diabetes mellitus > 5 tahun. Angka kejadian neuropati diabetik rata-rata 8,8 tahun pada pasien dengan durasi diabetes mellitus > 5 tahun. Menurut penelitian Nisar et al (2015), menyatakan tingkat denervasi kulit meningkat seiring dengan meningkatnya durasi diabetes. Hal ini meningkatkan prevalensi neuropati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus dengan durasi > 5 tahun dibandingkan dengan durasi \leq 5 tahun. Penelitian Azmiardi et al., (2019) menyatakan bahwa pasien yang telah lama didiagnosis menderita diabetes mellitus terlalu lelah untuk melakukan perawatan diri dan niat untuk berperilaku sehat juga menurun.

Menurut penelitian Tofure et al., (2021) dalam kurun waktu 5-10 tahun seseorang terdiagnosis diabetes mellitus akan menyebabkan terjadinya komplikasi. Seiring dengan lama seorang menderita diabetes mellitus akan menyebabkan penurunan fungsi sel beta pankreas yang kemudian akan berdampak pada berkurangnya jumlah produksi insulin di dalam darah. Hal ini akan menurunkan proses glikolisis di dalam sel sehingga mengakibatkan glukosa tidak terserap oleh sel dan terjadilah peningkatan akumulasi glukosa pada pembuluh darah dan menjadikan kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia kronis dalam waktu yang lama menyebabkan penimbunan sorbitol yang meningkatkan aktivitas jalur poliol dan berakibat pada perubahan jaringan saraf. Perubahan ini menyebabkan

gangguan transduksi sinyal pada saraf sehingga penderita diabetes mellitus mengalami penurunan sensitivitas di kaki. Diabetes mellitus sering tidak terdeteksi atau mulai terjadinya diabetes adalah 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan sehingga angka morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik pada ekstremitas bawah.

1. Kejadian neuropati diabetik pada penderita diabetes mellitus dengan durasi ≤ 5 tahun sebesar 17% dengan rentang waktu menderita 2-5 tahun.
2. Kejadian neuropati diabetik pada penderita diabetes mellitus dengan durasi > 5 tahun sebesar 83% dengan minimal durasi menderita 6 tahun.
3. Rata-rata menderita diabetes mellitus sampai terjadinya komplikasi neuropati diabetik yaitu 8,8 tahun.

B. Saran

1. Bagi Peneliti Lain
 - 1.1 Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian lanjutan mengenai hubungan lamanya menderita diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik pada ekstremitas bawah.
 - 1.2 Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian lanjutan mengenai faktor risiko lain diabetes mellitus dengan kejadian neuropati diabetik
2. Bagi Masyarakat

Masyarakat yang menderita diabetes mellitus disarankan konsultasi rutin ke dokter dan mengontrol gula darahnya agar dapat mencegah kejadian neuropati diabetik.

ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.scribd.com Internet Source	3%
2	www.neurona.web.id Internet Source	2%
3	Repository.umy.ac.id Internet Source	1%
4	docobook.com Internet Source	1%
5	pdfcoffee.com Internet Source	1%
6	ejournal.poltekkes-denpasar.ac.id Internet Source	1%
7	repository.ub.ac.id Internet Source	1%
8	eprints.umm.ac.id Internet Source	1%
9	media.neliti.com Internet Source	1%

10	ojs3.unpatti.ac.id Internet Source	1 %
11	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	1 %
12	nanopdf.com Internet Source	1 %
13	journal.ugm.ac.id Internet Source	1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off