

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus tipe 2

1. Definisi

Pengertian dari DMT2 merupakan suatu penyakit metabolik di dalam tubuh dimana ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh 2 kondisi yaitu : (Pamungkas, 2021)

- a. Resistensi insulin adalah sebuah kondisi dimana sel-sel tubuh tidak mampu menggunakan keseluruhan insulin yang diproduksi oleh tubuh dengan baik.
- b. Defisiensi insulin merupakan sebuah kondisi tubuh yang tidak dapat menghasilkan produksi insulin. Keadaan ini biasanya terjadi setelah kejadian resisten insulin dalam kurun waktu lama sehingga nantinya pankreas tidak dapat memproduksi insulin.

2. Epidemiologi

Diabetes Melitus tipe 2 termasuk masalah kesehatan masyarakat yang dianggap serius dan memiliki dampak cukup besar pada kehidupan manusia. Secara global diperkirakan ada 462 juta orang yang menderita DMT2 dimana setara dengan 6,28% dan diketahui lebih dari 1 juta orang yang meninggal dunia akibat DMT2 pada tahun 2017 serta menempatkan posisi kesembilan penyebab kematian seseorang. Di Asia Tenggara sendiri prevalensi kejadian

DMT2 adalah sebesar 5.961 per 100.000 termasuk di Indonesia dan dikabarkan telah naik peringkat dalam dua dekade terakhir (Abdul *et al.*, 2020).

Indonesia kini menduduki peringkat ke 5 dari seluruh dunia dan penderita DM tipe 2 mengalami peningkatan pada tahun 2019 (10,7 juta orang) hingga 2021 (19,5 juta orang). Selain itu, Riskesdas (2018) menyatakan bahwa jumlah prevalensi DM tipe 2 di Jawa Timur yaitu sebesar 2,6% jika dibandingkan dengan tahun sebelumnya yaitu tahun 2013 adalah sebesar 2,1% (Rondhianto, 2022).

3. Patofisiologi

Pankreas di dalam tubuh manusia memiliki 2 sel yang berperan penting diantaranya sel alfa dan sel beta. Mekanisme DMT2 berkaitan dengan adanya sel beta yang terdapat di pulau langerhans dan bertanggung jawab untuk memproduksi insulin yang selanjutnya akan dilepaskan apabila dipicu oleh respons terhadap konsentrasi glukosa yang tinggi. Selain itu, fungsi dari sel alfa secara normal adalah untuk mensekresi glukagon sebagai respons tubuh kekurangan glukosa di dalam darah.

Kondisi diabetes melitus tipe 2 bisa terjadi karena resistensi insulin dan defisiensi insulin. Kondisi kelebihan glukosa di dalam tubuh biasanya akan disimpan sebagai cadangan dengan bantuan insulin. Faktor risiko dari diabetes melitus tipe 2 salah satunya adalah obesitas dimana telah diperkirakan dapat menginduksi sekitar 50% peningkatan volume dari sel beta di pulau langerhans yang menjadikan sel tersebut menjadi hiperplasia. Akan tetapi, seiring

berjalannya waktu tubuh tidak dapat mengkompensasi kelebihan untuk menghasilkan insulin dan akibatnya terjadi penurunan kemampuan untuk mensekresi insulin dan banyak sel beta yang mengalami apoptosis karena dianggap sebagai akibat dari stresor atau respon stress. Gejala yang dapat ditimbulkan dari kondisi menurunnya kadar insulin meliputi dehidrasi, rasa haus dan buang air kecil berlebihan, serta kelesuan.

Selain apoptosis yang menyebabkan penurunan kadar insulin, bisa juga terjadi karena adanya kecacatan pada sinyal insulin yang kemudian mengakibatkan sedikit insulin yang berikatan dengan reseptornya. Hal ini akan membuat glukosa sedikit atau tidak dapat diangkut ke dalam sel oleh GLUT4 sehingga tidak terjadi proses katabolisme dan pengaruhnya terjadi penurunan produksi ATP di dalam sel.

Ketika cadangan glukosa tidak dapat digunakan maka akan digantikan dengan lemak yang dapat menyebabkan terjadinya ketoasidosis sebagai respon patologis. Keadaan ini dapat berakibat fatal karena terjadi penurunan pH darah walaupun lebih sering terjadi pada penderita DM1 dan jika kondisi ini berlangsung lama maka mengakibatkan terjadinya penurunan berat badan pada individu. Karena terjadi penurunan kadar insulin, secara otomatis akan menekan kerja fungsi dari sel alfa yang kemudian terjadi peningkatan sekresi glukagon dan hal ini akan memperburuk kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Reed *et al.*, 2021).

4. Diagnosis

Kriteria diagnosis dari diabetes secara umum dilihat dari kadar glukosa di dalam darah. Penegakan diagnosis diabetes melitus tipe 2 bisa dilakukan dengan melihat gejala yang dirasakan oleh pasien misalnya seperti kesemutan pada ekstremitas, pandangan menjadi kabur dan badan terasa lemas (Putri *et al.*, 2020).

Selain itu, sebuah pemeriksaan pengambilan darah juga dilakukan untuk menunjang dari penegakan diagnosis antara lain : (Pamungkas, 2021)

a. Kadar gula darah puasa

Pada pemeriksaan ini dilakukan dengan cara meminta pasien untuk berpuasa terlebih dahulu selama 8 jam tanpa makan dan minum. Tindakan pemeriksaan ini disarankan untuk dilakukan sebagai tindak lanjut dari pemeriksaan gula darah sewaktu. Adapun kriteria dari pemeriksaan ini :

Tabel 2. 1 Kategori Gula Darah Puasa

Kategori	Hasil
Normal	< 100 mg / dL
Prediabetes	100-125 mg / dL
Diabetes	126 mg / dL atau lebih

b. Kadar gula darah sewaktu

Untuk melakukan pemeriksaan ini dapat dilakukan sewaktu-waktu dan tidak ada persyaratan khusus. Nilai normal yang dipakai acuan pada pemeriksaan kadar gula darah sewaktu adalah < 200 mg/ dL, apabila nilai menunjukkan 200 mg/dL atau lewat dari nilai itu maka diabetes melitus dapat ditegakkan. Pemeriksaan ini kurang cocok atau kurang sensitif untuk dijadikan penentuan diagnosis dari DMT2. Hal ini bisa disebabkan oleh

beberapa faktor misalnya makanan yang dikonsumsi pasien sebelum melakukan pemeriksaan. Pemeriksaan ini sebenarnya dapat dijadikan acuan jangka pendek untuk terapi penderita DM tipe 2 dalam menentukan dosis obat.

c. Kadar gula darah 2 jam *post prandial*

Pemeriksaan kadar gula darah 2 jam *post prandial* merupakan lanjutan dari pemeriksaan kadar gula darah puasa dimana untuk pengambilan darahnya sendiri harus mengikuti persyaratan yang disampaikan kepada pasien yaitu tidak diperbolehkan untuk makan dan minum selama 2 jam setelah makan. Alasan diberikan jeda selama kurang lebih 2 jam pada pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui seberapa jauh glukosa di dalam tubuh diproses dan mengetahui aktivitas kerja hormon insulin di dalam tubuh untuk mengubah atau mengembalikan glukosa darah seperti keadaan normal. Keakuratan dari pemeriksaan ini juga dipengaruhi oleh asupan makanan yang dikonsumsi oleh pasien sehingga perlu adanya pemantauan atau petunjuk yang benar dari pemeriksa. Adapun kriteria dari pemeriksaan ini :

Tabel 2. 2 Kategori Gula Darah 2 Jam Post Prandial

Kategori	Hasil
Normal	< 140 mg / dl
Diabetes	≥ 180 mg/dl

d. HbA1c

Kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes melitus menandakan glukosa menumpuk secara berlebihan di dalam darah dan hal ini akan

menyebabkan glukosa akan berikatan dengan hemoglobin atau lebih dikenal dengan HbA1c. Pada pemeriksaan ini dapat dijadikan indikator pemantauan jangka panjang untuk mengontrol gula darah dalam waktu 2 – 3 bulan.

Nilai pada HbA1c dapat dilihat seperti tabel dibawah :

Tabel 2. 3 Kategori HbA1c

Kategori	Hasil
Normal	< 5.7 %
Prediabetes	5,7 – 6,4 %
Diabetes	> 6,4 %

5. Komplikasi

Penderita diabetes melitus tipe 2 berisiko tinggi untuk terjadi komplikasi dimana diantaranya komplikasi mikrovaskular yang erat kaitannya dengan tingkat keparahan dan durasi hiperglikemia termasuk nefropati, neuropati, dan retinopati. Kedua, terdapat komplikasi makrovaskular yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular (Wu *et al.*, 2014).

a. Komplikasi makrovaskular

Penyakit yang termasuk ke dalam komplikasi makrovaskular diantaranya hipertensi, hiperlipidemia, serangan jantung, penyakit arteri koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi makrovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kondisi DMT2 dan prediabetes.

b. Komplikasi mikrovaskular

- 1) Neuropati diabetik : neuropati dikaitkan dengan ulkus kaki atau gangren, amputasi, luka kulit yang lama sembuh dan disfungsi seksual. Gejala-gejala dari neuropati juga bervariasi dan umumnya terdapat rasa nyeri, sensasi terbakar, dan bahkan dapat mati rasa di bagian ekstremitas tertentu.
- 2) Nefropati diabetik : nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi paling penting dimana dapat diketahui dari adanya sejumlah kecil protein urin atau mikroalbuminuria yang dapat dideteksi dari pengujian khusus.
- 3) Retinopati diabetik : hiperglikemia kronis dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada pembuluh darah di retina sehingga mengakibatkan edema dan/atau perdarahan pada retina yang akibatnya oksigen tidak disalurkan dengan baik ke retina dan dapat mengganggu fungsi penglihatan karena tidak bisa mengubah cahaya menjadi sinyal saraf ke otak.

B. Neuropati Diabetik

1. Definisi

Neuropati diabetik merupakan keadaan kerusakan saraf pada penderita diabetes melitus yang memengaruhi sistem otonom, sensorik, dan motorik pada tubuh. Kondisi neuropati diabetik sebenarnya tidak dapat disembuhkan secara

sepenuhnya tetapi bisa diminimalkan dengan menjaga kadar glukosa dalam darah sehingga tetap dalam batas normal (Pamungkas, 2021).

Kondisi neuropati diabetik juga bisa disebut dengan nyeri neuropati diabetik atau dikenal dengan istilah NND. Nyeri dari keadaan neuropati diabetik ini dapat muncul disebabkan karena adanya lesi pada bagian jaringan saraf tepi dan termasuk juga komplikasi dari diabetes melitus. Adapun gejala-gejala lain dari neuropati diabetik diantaranya kesemutan, rasa seperti tertusuk, sensasi terbakar, dan juga gatal. Gejala dari NND umumnya berkembang dari arah distal ke proksimal atau didahului dari bagian kaki (Rachmantoko *et al.*, 2021).

2. Epidemiologi

Salah satu komplikasi yang banyak ditemukan pada penderita DMT2 adalah neuropati diabetik. Keadaan ini kasusnya cukup tinggi dimana sekitar 20-30% penderita DMT2 mengalami nyeri neuropati diabetik. Pasien dengan kondisi diabetes melitus tipe 2 ini yang menderita komplikasi NND akan memiliki kualitas hidup yang cenderung rendah serta tanggungan akan biaya kesehatan yang tidak murah (Juster *et al.*, 2016).

Penderita DMT2 di dunia yang mengalami komplikasi neuropati perifer diabetik mencapai 50,8%. Selain itu, menurut Riskesdas (2013) menyatakan bahwa setidaknya terdapat 8% pasien yang terdiagnosis diabetes melitus dan mengalami neuropati diabetik dan jumlahnya akan bertambah besar sekitar

50% setelah 25 tahun didiagnosis diabetes melitus (Prasetyani *et al.*, 2019; Arista *et al.*, 2018).

3. Faktor risiko

a. Usia

Sebagian besar kasus menyatakan bahwa semakin bertambah usia maka risiko dari komplikasi neuropati diabetik semakin besar. Semakin meningkatnya usia maka dapat menyebabkan perubahan pada dinding pembuluh darah yaitu dengan menebalnya lapisan intima maka lapisan tersebut akan mengalami kekakuan. Apabila pembuluh darah menjadi kaku maka pengangkutan oksigen dan nutrisi menuju jaringan akan menurun dan apabila hal tersebut berlangsung lama maka menyebabkan jaringan menjadi iskemia dan terjadi penurunan pada fungsi sel saraf. Selain itu, peningkatan usia dapat merangsang proses terjadinya degenerasi serta kerusakan sel saraf kecil ataupun besar sehingga terjadi neuropati (Suri *et al.*, 2018).

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin juga dapat menjadi faktor risiko dari kondisi neuropati diabetik dimana wanita mempunyai risiko 2 kali lebih besar dari laki-laki. Hal ini dikarenakan indeks massa tubuh wanita lebih besar dari laki-laki serta dipengaruhi juga oleh proses hormonal dimana pada keadaan sindrom siklus menstruasi atau *pasca-menopause* yang ditandai dengan pendistribusian lemak akan semakin mudah menumpuk yang berakibat pada terhambatnya pengangkutan glukosa ke dalam sel (Mildawati *et al.*, 2019).

Selain itu, hormon estrogen pada perempuan justru dapat mengganggu proses penyerapan dari iodium sehingga mengakibatkan terhambatnya proses pembentukan saraf myelin. Berbeda dengan hormon yang dimiliki oleh laki-laki yaitu hormon testosteron ini memiliki peran yang salah satunya dapat melindungi tubuh dari keadaan diabetes melitus tipe 2 (Beata *et al.*, 2018).

c. Lama menderita diabetes

Perlu diketahui bahwa durasi menderita diabetes berbanding lurus dengan komplikasinya dimana akan terjadi perubahan penebalan dinding pembuluh darah yang akan berdampak pada tekanan darah seseorang. Semakin lama durasi seseorang menderita penyakit diabetes melitus maka semakin tinggi pula dampak pada bagian sel sarafnya. Adapun bagian yang terdampak mulai dari serabut saraf kecil dan lama kelamaan akan mengenai serabut saraf besar dan terjadi penurunan kecepatan hantaran saraf (Rahmi *et al.*, 2022).

d. Kontrol kadar glukosa

Penderita diabetes melitus yang tidak menjaga kontrol gula darahnya bisa mengakibatkan komplikasi neuropati diabetik atau bisa juga memperburuk keadaan neuropati diabetik. Kontrol glukosa dapat dilihat dari adanya pemeriksaan baik jangka panjang (HbA1c) ataupun jangka pendek (gula darah sewaktu, gula darah puasa, dan gula darah 2 jam *post prandial*). Kondisi hiperglikemia ini menyebabkan teraktivasinya jalur polyol, jalur *advance glycosilation and products* (AGEs), jalur protein kinase C (PKC), dan terbentuknya radikal bebas yang akan mengakibatkan kondisi kerusakan pada sel saraf atau dikenal dengan neuropati diabetik (Putri *et al.*, 2020).

4. Patofisiologi

Kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas jalur polyol dan secara otomatis akan mengakibatkan peningkatan pengambilan glukosa oleh GLUT (tidak tergantung insulin). Kemudian glukosa ini akan diubah menjadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reduktase yang ditemukan banyak di jaringan seperti saraf, retina, lensa, glomerulus, dan sel vaskular. Selanjutnya, sorbitol akan dioksidasi menjadi fruktosa dengan bantuan enzim sorbitol dehydrogenase (SDH). Pada penderita diabetes melitus sorbitol ini akan diproduksi lebih cepat jika dibandingkan dengan banyaknya sorbitol yang harus diubah ke dalam bentuk fruktosa akibatnya akan terjadi akumulasi berlebih sorbitol di intrasel. Dengan meningkatnya sorbitol di intrasel dapat mengakibatkan efek hiperosmotik dimana air masuk ke dalam sel dan terjadi edema pada saraf (Prawitasari, 2019; Schmidt *et al.*, 2010).

Kondisi hiperglikemia yang mengakibatkan peningkatan akumulasi sorbitol juga berdampak pada menurunnya sintesis sel saraf mioinositol. Hal ini tentunya berpengaruh pada konduksi saraf dimana terjadi penurunan sensasi saraf perifer serta kerusakan pada persarafan otot-otot kecil di kaki. Ketika saraf telah mengalami kerusakan maka pasien berisiko tinggi mengalami luka ringan tanpa disadari dan dapat berkontribusi untuk mengembangkan ulkus diabetik atau gangren (Dinker R Pai, 2013).

Akumulasi sorbitol juga berakibat pada meningkatnya kadar fruktosa sehingga prekursor AGEs juga akan mengalami peningkatan. Selanjutnya AGEs akan berikatan dengan reseptornya yang disebut dengan RAGE dan dalam prosesnya akan mengaktifkan ekspresi gen di nukleus terkait dengan kematian sel sehingga dapat menyebabkan gangguan pada saraf, menimbulkan manifestasi nyeri, dan keterlambatan penghantaran saraf (Papachristou, Pafili and Papanas, 2021).

Selain itu, akumulasi sorbitol di intrasel mengakibatkan terjadinya stress osmotik pada retikulum endoplasma sebagai tempat proses pembentukan protein yang kemudian dapat terbentuk radikal bebas. Semakin banyak sorbitol yang terakumulasi maka akan terjadi peningkatan radikal bebas yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif yang istilah umumnya dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS). Hiperglikemia akan merangsang mitokondria untuk membentuk radikal superoksida secara berlebihan yang dapat menyebabkan *nitric oxide* (NO) mengalami penurunan. Senyawa ini memiliki peran yaitu untuk menjaga Na⁺/K⁺-ATPase dan menjamin dari keelastisitasan dari pembuluh vaskuler. Dengan meningkatnya radikal superoksida maka akan mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel (Prawitasari, 2019; Sativa, 2019; K.a., 2006).

5. Diagnosis

Dalam menegakkan diagnosis dari neuropati diabetik diperlukan dua dari lima macam kriteria menurut konsensus San Antonio (1995) dimana ada beberapa hal yang harus diperhatikan yaitu dari gejala dan tanda klinis ND, tes sensorik kuantitatif yang meliputi suhu dan getar, pemeriksaan elektrodiagnosis, serta dari penilaian fungsi otonom (Mardastuti *et al.*, 2016).

Ahli diabetes kini menetapkan konsensus San Antonio sebagai acuan diagnostik dimana meliputi beberapa instrumen untuk skoring salah satunya yaitu : (Pamungkas, 2021)

a) Neuropathy system score

Disebut juga NSS dimana skor ini diperlukan untuk mendeteksi adanya neuropati atau tidak. Penilaian dilakukan untuk mengetahui gejala yang dirasakan oleh pasien misalnya kesemutan, rasa seperti terbakar, nyeri, dan lain sebagainya. NSS biasanya berupa kuesioner dimana penilaiannya akan dibagi menjadi 3 diantaranya :

- Ringan = 3 - 4
- Sedang = 5 - 6
- Berat = 7 - 10

b) Neuropathy deficit score

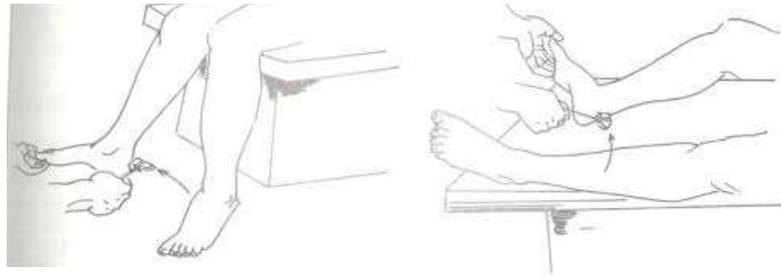
Dikenal dengan singkatan NDS dimana pada skor ini digunakan untuk memberikan penilaian sensorik dan refleks yang abnormal pada penderita DM. Penilaian dilakukan dengan mengisi lembar kuesioner serta dilakukan pemeriksaan fisik pada pasien. Pemeriksaan dilakukan untuk

mengetahui letak saraf yang terganggu pada ekstremitas. Penilaian skor yang pada NDS sama dengan penilaian NSS yaitu dibagi menjadi 3 (ringan, sedang, dan berat). Adapun pemeriksaan fisik yang dilakukan pada instrumen ini diantaranya :

1. Refleks otot akiles

Pada pemeriksaan ini pasien diminta untuk berbaring atau duduk dan telapak kaki dalam posisi dorsofleksi. Selanjutnya otot akiles diketuk menggunakan palu refleks secara cepat dan diperhatikan bila ada gerakan plantar fleksi (normal).

Gambar 2. 1 Cara pemeriksaan refleks akiles



2. Kepekaan terhadap getar

Pada pemeriksaan ini pasien diminta untuk menutup mata dan kemudian pasien menentukan letak sisi pada tubuh baik kanan atau kiri pada ekstremitas yang dirangsang oleh pemeriksa. Selain itu, dapat dilakukan pemeriksaan dengan memberikan sentuhan ringan menggunakan kapas dengan cara yang sama.

3. Sensasi nyeri dan suhu

Pemeriksaan sensasi nyeri dilakukan dengan menyentuh benda dengan ujung yang tajam (contoh: jarum) pada kulit dan meminta pasien memberitahukan kepada pemeriksa dimana letak yang dirasa oleh pasien. Begitu juga dengan pemeriksaan suhu, dimana dikatakan normal apabila pasien dapat mempersepsikan suhu dengan benar.