

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi diabetes mellitus

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme 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 Silent 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. 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, sekitar 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 25 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 0 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 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

- a) Tes glukosa plasma puasa adalah ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah ketika tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam
- b) Periksa glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dan beban glukosa 75 g
- c) Cek glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL, disertai keluhan khas
- d) Uji HbA1c ≥ 6.5 menggunakan metode yang distandarisasi oleh National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)

(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.

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.
- i. Tanda-tanda kondisi lain yang dapat menyebabkan DM dari jenis lain.

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 sekunder atau tersier. Pengetahuan tentang pemantauan diri, tanda dan gejala terjadinya hipoglikemia dan cara penangannya harus dikomunikasikan kepada pasien (PERKENI, 2019).

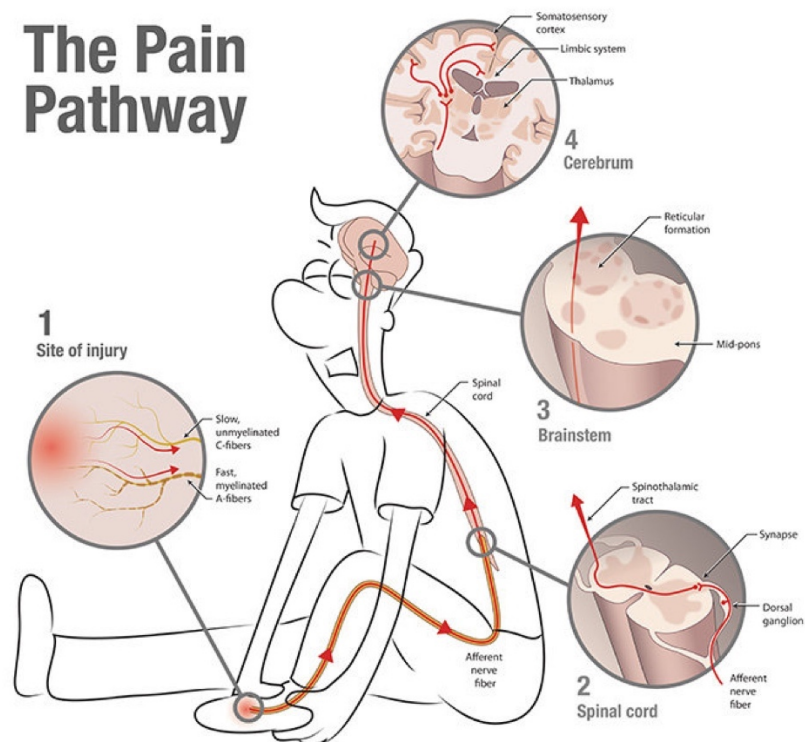
8. Komplikasi diabetes mellitus

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 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. Serabut 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 lambat 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 spinothalamikus, 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, *Human Immunodeficiency Virus* atau 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 Nav 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 sub tipe 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 kuarterner. 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 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 subtype spesifik dalam densitas, distribusi, dan fungsi termasuk perubahan sifat kinetik VGSC.

d. Nav 1.7

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 refleks 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:

- a. Tekanan terus menerus selama beberapa jam menyebabkan nekrosis iskemik (misalnya, tidak ada rasa sakit saat memakai sepatu ketat).
- b. Tekanan tinggi jangka pendek menyebabkan cedera langsung. Benda permukaan kecil seperti paku tajam, jarum dan batu, dll. menyebabkan kerusakan mekanis langsung.
- c. 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 disfungsional 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

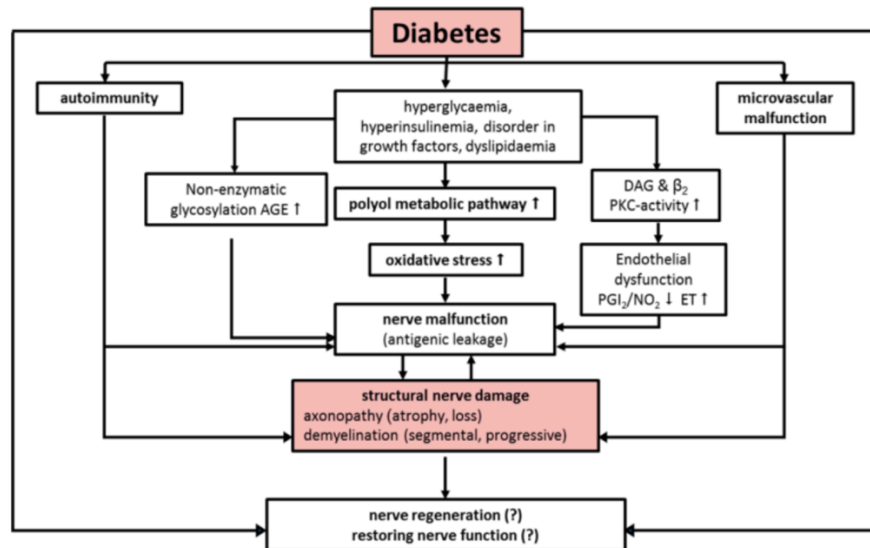
Di dunia prevalensi neuropati perifer diabetik mencapai 66%. Pada DM tipe 2 sebesar 50,8% sedangkan pada DM tipe 1 sebesar 25,6% pada perempuan lebih tinggi yaitu sebesar 26,4% sedangkan laki-laki sebesar 20,0%. Angka kejadian nyeri neuropati kronis terjadi pada diabetes mellitus sebesar 13-26% (Rachmantoko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



Gambar II.2: Patofisiologi Neuropati Diabetik (Sumber: Volmer-Thole & Lobmann, 2016)

Jalur polioliol 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 *glutathion* yang kekurangan. Penipisan *glutathion* sekunder dari peningkatan aktivitas reduktase aldose, sehingga membuat sel peka terhadap stres oksidatif. Peningkatan produksi sorbitol menyebabkan

lingkungan intraseluler menjadi hipertonic 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- $\kappa\beta$), 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. Induksi iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) dan produksi NO adalah salah satu cara kerja sitokin. Reaksi sel 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 terhadap induksi iNOS dan induksi *cell adhesion molecules* (CAMs) pada sel-sel. Ketidakefektifan relatif 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 Sodomotor
- 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 (Zamroni, Ahmad Asmedi, 2016).

3) *Numeric rating scale* (NRS)

Skor NRS merupakan penilaian intensitas nyeri yang dilakukan pada awal dan akhir terapi menggunakan lembar observasi NRS dengan skala 0 (tidak ada nyeri), skala 1-3 (nyeri ringan), skala 4-6 (nyeri sedang), skala 7-9 (nyeri berat) dan skala 10 (nyeri tidak terkontrol) (Margiyanti *et al.*, 2015).

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 sensitivitas sentral, yang ditandai dengan peningkatan eksitabilitas neuron pusat, perluasan bidang reseptif, dan persepsi nyeri sebagai respons terhadap aktivasi neuron A β mekanoreseptif ambang rendah (diyakini menimbulkan nyeri neuropati kronis). Ekspresi saluran NaV1.7 dan NaV1.8 di neuron sensorik berubah secara signifikan seperti variasi subtype 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 tetrodotoksin 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 tetrodotoksin, 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. 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 (R A Neilan Amroisa, 2015).