

**HUBUNGAN KONTROL GLIKEMIK DAN DURASI DIABETES
MELLITUS DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DIABETIC
SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY**

**THE CORRELATION OF THE GLYCEMIC CONTROL AND THE
DURATION OF DIABETES MELLITUS WITH THE DIABETIC
SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY SEVERITY**

STEVEN SAKASASMITA



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2017

**HUBUNGAN KONTROL GLIKEMIK DAN DURASI DIABETES
MELLITUS DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DIABETIC
SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

STEVEN SAKASASMITA

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2017**

TESIS

HUBUNGAN KONTROL GLIKEMIK DAN DURASI DIABETES MELITUS DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DIABETIC SYMMETRICAL POLINEUROPATHY

Disusun dan diajukan oleh :

STEVEN SAKASASMITA

Nomor Pokok : P1507213070

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 25 Oktober 2017

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K)
Pembimbing Utama

Dr. dr. Yudy Goysal, Sp. S(K)
Pembimbing Anggota

**Ketua Program Studi Biomedik
Program Pascasarjana Unhas**

Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp. OG(K)

**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**

Prof. Dr. Muhammad Ali, S.E, M.S.

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Steven Sakasasmita
No. Stambuk : P1507213070
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2017

Yang Menyatakan

Steven Sakasasmita

ABSTRAK

STEVEN SAKASASMITA. *Hubungan Kontrol Glikemik dan Durasi Diabetes Mellitus dengan Derajat Keparahan Diabetic Symmetrical Polyneuropathy* (dibimbing oleh Hasmawaty Basir, Yudy Goysal, dan Ilhamjaya Pattelongi).

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kontrol glikemik dan durasi diabetes mellitus dengan derajat keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy*.

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang terhadap pasien DM tipe II yang menderita *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy*. Penelitian dilakukan selama Agustus sampai dengan Oktober 2017 di Poliklinik Saraf dan Poliklinik Endokrin Rumah Sakit Dr. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar serta rumah sakit jejaringnya. Seluruh data diolah menggunakan analisis statistik. Hubungan antarvariabel dianalisis dengan uji korelasi yang dilanjutkan dengan uji regresi linear dan *Mann Whitney U*.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 30 orang sampel yang terdiri atas 17 orang perempuan (56,7%) dan 13 orang laki-laki (43,3%). Sebanyak 12 pasien mempunyai kontrol glikemik baik dan 18 pasien buruk, sedangkan 14 orang menderita DM < 5 tahun dan 16 orang \geq 5 tahun. Uji *Mann Whitney* menunjukkan hubungan yang bermakna kontrol glikemik dan lamanya menderita diabetes mellitus dengan derajat keparahan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy*.

Kata kunci: kontrol glikemik, durasi diabetes mellitus, *diabetic symmetrical polyneurpathy*



ABSTRACT

STEVEN SAKASASMITA. *The Correlation of the Glycemic Control and the Duration of Diabetes Mellitus with the Diabetic Symmetrical Polyneuropathy Severity* (supervised by **Hasmawaty Basir, Yudy Goysal, and Ilhamjaya Pattelongi**)

This study aimed to analyze the correlation of glycemic control and the duration of diabetes mellitus with the severity of Diabetic Symmetrical Polyneuropathy.

The study used the cross-sectional design for the patients with DM type II, who had suffered from Diabetic Symmetrical Polyneuropathy during the period from August through October 2017 in Endocrine and Neurology Clinic of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar and its network. All the data were processed using the statistical analysis. The correlation between the variables was analyzed using the correlation test followed by the linear regression test and Mann-Whitney U. There were 30 samples, 17 female samples (56.7%) and 13 male samples (43.3%).

The research results indicated that a total of 12 patients had good glycemic control and 18 patients had poor glycemic control, while 14 patients had suffered from DM for >5 years and 16 patients had suffered from DM for ≥ 5 years. The Mann-Whitney test revealed a significant correlation of glycemic control and duration of diabetes mellitus with the severity of Diabetic Symmetrical Polyneuropathy.

Keywords: *glycemic control, duration of diabetes mellitus, diabetic symmetrical polyneuropathy*



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah global (A Farheen, B. S. Malipatil 2015). *World Health Organisation* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskerdas) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan menunjukkan bahwa rata-rata prevalensi DM di daerah urban untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7% (PERKENI 2015). Prevalensi penderita DM di Sulawesi Selatan sendiri mencapai 1,6% dan cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan tingkat pendidikan tinggi serta meningkat sesuai dengan bertambahnya usia (KEMENKES 2013). Data-data di atas menunjukkan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia sangat besar dengan kemungkinan terjadi peningkatan jumlah penderita DM di masa mendatang akan menjadi beban yang sangat berat (PERKENI 2015).

Penyulit DM dapat dibagi menjadi 2, yaitu penyulit akut (hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, dan status hiperglikemi hiperosmolar) dan penyulit menahun (makroangiopati, mikroangiopati,

neuropati, dislipidemia, hipertensi, obesitas, dan gangguan koagulasi) (PERKENI, 2015). *Diabetic symmetrical polyneuropathy* (DSPN) merupakan bentuk neuropati akibat komplikasi menahun DM paling sering yang mengenai saraf perifer distal dengan prevalensi mencapai 50% dari seluruh neuropati diabetik (ND) (A Farheen, B. S. Malipatil 2015; Dixit & Maiya 2014).

Untuk mencegah terjadinya penyulit kronik, diperlukan kontrol glikemik yang baik. Diabetes melitus dikatakan terkendali baik bila kadar glukosa darah, lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan demikian pula status gizi dan tekanan darah (Wah Cheung et al. 2009). Kadar HbA1c merupakan penanda kontrol glikemik yang terstandar dan dapat menggambarkan kondisi kontrol glikemik dalam 9-12 minggu terakhir. Pemeriksaan ini telah dipakai secara luas dan dipercaya dalam menilai kontrol glikemik (Sanusi 2014; Syed 2011). Kadar HbA1c berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Menurut penelitian, kontrol glikemik dalam hal ini HbA1c juga berkorelasi positif dengan derajat DSPN secara klinis dan derajat kerusakan saraf berdasarkan pemeriksaan elektrodagnostik (Suri et al. 2015). Pada kontrol glikemik yang buruk akan mempengaruhi progresivitas komplikasi terhadap neuron sehingga kontrol glikemik diperlukan sebagai kewaspadaan awal untuk memperlambat progresivitas dari ND (A Farheen, B. S. Malipatil 2015).

Keadaan hiperglikemia yang terjadi pada DM dapat menimbulkan hipoksia saraf, terutama saraf sensorik, dan mengubah stabilitas listrik. Iskemia saraf dapat menyebabkan hilangnya saraf secara progresif pada segmen proksimal dan distal, sehingga kepadatan serabut saraf intraepidermal berkurang, mengakibatkan degenerasi dan regenerasi aksonal (Jeličić Kadić et al. 2014; Schreiber 2015). Aktivasi jalur polioliol dapat menyebabkan kerusakan sel Schwann, dan defisiensi mio-inositol dalam saraf (Oates et al. 2009; Zychowska et al. 2013). Menurunnya konsentrasi mio-inositol menyebabkan disfungsi enzim ATP-ase Na⁺/ K⁺ renal yang diperlukan untuk depolarisasi saraf (Haanpää & Hietaharju 2015). Semua perubahan tersebut di atas dapat menyebabkan perubahan struktural dalam saraf, seperti degenerasi Wallerian dan demielinasi segmental, mengakibatkan kerusakan saraf dan hilangnya serabut saraf (Zychowska et al. 2013).

Lamanya menderita diabetes mellitus dan kontrol glikemik yang buruk dikaitkan dengan peningkatan produksi produk akhir glikosilasi, gangguan metabolik, cedera endotel, dan produk oksidatif. Oguejiofor, dkk. menemukan prevalensi polineuropati yang lebih rendah pada mereka dengan durasi DM kurang dari 5 tahun dan tertinggi pada mereka yang memiliki DM lebih dari 15 tahun. Sebuah studi besar di Inggris menunjukkan bahwa neuropati terjadi sebanyak 36% pada pasien dengan durasi diabetes yang lebih dari 10 tahun dibandingkan 20% pada durasi diabetes dibawah lima tahun (Nisar et al. 2015).

Nerve conduction study (NCS) merupakan standar baku emas untuk pengukuran DSPN karena sifatnya yang non invasif serta lebih objektif (A Farheen, B. S. Malipatil 2015). Berdasarkan berbagai studi hantaran saraf terhadap pasien dengan polineuropati diabetik menunjukkan bahwa terdapat kerusakan saraf terutama sensorik berupa penurunan kecepatan hantar saraf (KHS) sensorik, penurunan amplitudo dan pemanjangan latensi diikuti dengan degenerasi aksonal dan penurunan kecepatan hantaran saraf motorik dan amplitudo terutama pada bagian distal saraf perifer. Kelainan ini dapat diketahui dengan pemeriksaan NCS sehingga dapat dibedakan apakah kelainan saraf perifer yang terjadi merupakan proses aksonal, demielinasi atau campuran aksonal dengan demielinasi dengan mengukur *CMAP* (*Compound Muscle Action Potential*) dan *SNAP* (*Sensory Nerve Action Potential*) serta kecepatan hantar saraf (Suri et al. 2015).

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti ingin melakukan penelitian yang mengkaji hubungan kontrol glikemik yaitu HbA1c dan durasi DM terhadap derajat beratnya DSPN melalui pemeriksaan NCS menggunakan elektromioneurografi (EMNG) untuk mengukur *CMAP*, *SNAP* dan KHS distal ekstremitas superior dan inferior pada pasien DSPN di instalasi rawat jalan Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kontrol glikemik dan durasi diabetes mellitus dengan derajat keparahan *diabetic symmetrical polyneuropathy*?

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kontrol glikemik dan durasi diabetes mellitus dengan derajat keparahan *diabetic symmetrical polyneuropathy*.

b. Tujuan Khusus

1. Mengukur kontrol glikemik (HbA1c) pada pasien DSPN
2. Mencatat durasi DM pada pasien DSPN
3. Menentukan derajat beratnya DSPN
4. Mengetahui hubungan kontrol glikemik (HbA1c) dan durasi diabetes mellitus dengan derajat keparahan *diabetic symmetrical polyneuropathy*.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kontrol glikemik dan durasi diabetes mellitus dengan derajat keparahan *diabetic symmetrical polyneuropathy*.

2. Memberikan kontribusi tentang pentingnya pemeriksaan NCS untuk mengetahui derajat keparahan DSPN yang berkaitan dengan kontrol glikemik dan durasi DM.
3. Memberikan kontribusi tentang pentingnya kontrol glikemik serta pengaruh durasi DM terhadap progresivitas DSPN.
4. Peneliti lain, sebagai sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait dengan kontrol glikemik dan NCS pada pasien DSPN.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI 2015). Sementara *World Health Organisation* (WHO) mendefinisikan DM sebagai penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja atau sekresi insulin (WHO 2011).

Klasifikasi DM yang dipakai di Indonesia adalah menurut Konsensus PERKENI, sesuai dengan klasifikasi menurut ADA 2010 terdapat 4 klasifikasi DM yaitu (PERKENI 2015):

1. Diabetes Melitus tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)
2. Diabetes Melitus tipe 2 (bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin)
3. DM tipe lain

Diabetes tipe 2 (DM tipe 2) adalah jenis yang paling umum pada DM, sekitar 90-95% penderita diabetes berusia ≥ 20 tahun. Pada DM tipe 2 ini, pankreas masih mampu menghasilkan insulin meskipun jumlahnya tidak mencukupi untuk memelihara keadaan fisiologis, atau tubuh tidak mampu merespon (juga dikenal sebagai resistensi insulin), sehingga kadarnya di dalam darah meningkat. Penderita DM tipe 2 bertumbuh pesat di seluruh dunia. Kenaikan ini terkait dengan pembangunan ekonomi, usia, meningkatnya urbanisasi, perubahan pola makan, kurangnya aktivitas fisik, dan perubahan dalam pola gaya hidup (KEMENKES 2013) .

Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penderita DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (PERKENI 2015). Menurut data Riskerdas, prevalensi DM di Indonesia untuk usia diatas 15 tahun sebesar 5,7%. Prevalensi tertinggi terdapat di Daerah

Istimewa Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%) sedangkan di Sulawesi Selatan sendiri mencapai 1,6% (KEMENKES 2013). Berdasarkan data IDF 2014, saat ini diperkirakan 9,1 juta orang penduduk terdiagnosis sebagai penderita DM. Berdasarkan angka tersebut Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan data IDF pada tahun 2013 yang menempati peringkat ke-7 di dunia dengan 7,6 juta orang penderita DM (KEMENKES 2013) .

Resistensi insulin pada otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2 dan telah diketahui bahwa kegagalan sel beta pankreas terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, hati dan sel beta pankreas, organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (fesiensi incretin), sel alpha pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin) ikut berperan dalam menimbulkan toleransi glukosa pada DM tipe 2. Penurunan respon sel beta pankreas dan resistensi insulin mengakibatkan berkurangnya pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh sehingga konsentrasi glukosa darah akan naik (PERKENI 2015).

Penyakit DM merupakan penyakit kronis yang membutuhkan pelayanan kesehatan dan edukasi pada pasien untuk mencegah

terjadinya komplikasi akut dan menurunkan risiko komplikasi jangka panjang. Hiperglikemia kronis yang terjadi pada penderita DM berkaitan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai fungsi organ terutama mata, ginjal, sistem saraf, jantung, dan pembuluh darah (Suri et al. 2015).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Dapat pula disertai keluhan lain yang berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui beberapa cara, yaitu : (1) pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 g/dL dengan puasa minimal 8 jam tanpa asupan kalori; (2) pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL setelah tes toleransi glukosa dengan beban glukosa 75 gram; (3) pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik; (4) pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi (PERKENI 2015).

Penderita DM bila tidak dikelola dengan baik akan berpotensi mengalami komplikasi akut maupun kronik. Komplikasi akut DM dapat berupa (PERKENI 2015):

1. Hipoglikemia, diagnosis ditegakkan apabila terdapat gejala klinis seperti lapar, gemetar, keringat dingin, pusing, gelisah, hingga koma dan disertai kadar glukosa darah $<30-60$ mg/dL.
2. Ketoasidosis Diabetik (KAD), merupakan komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dL), disertai dengan adanya tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/mL) dan terjadi peningkatan anion gap.
3. Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH), pada keadaan ini terjadi peningkatan glukosa darah sangat tinggi (600-1200 mg/dL), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 mOs/mL), plasma keton (+/-), anion gap normal atau sedikit meningkat.

Komplikasi penyakit DM kronik dapat berupa (PERKENI 2015) :

1. Makroangiopati

Terutama mengenai pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi dan pembuluh darah otak.

2. Mikroangiopati

Dapat berupa retinopati diabetik, nefropati diabetik dan neuropati perifer yang merupakan faktor penting untuk risiko

tinggi terjadinya ulkus kaki yang meningkatkan risiko amputasi.

Untuk dapat mencegah terjadinya penyulit kronik, diperlukan pengendalian kadar glukosa darah yang baik yang merupakan sasaran terapi. Diabetes terkontrol baik, apabila kadar glukosa darah mencapai kadar yang diharapkan serta kadar lipid dan HbA1c juga mencapai kadar yang diharapkan (PERKENI 2015).

B. Hemoglobin terglykosilasi (HbA1c) dan Albumin terglykosilasi (GA)

Kadar HbA1c merupakan penanda kontrol glikemik yang terstandar dan dapat menggambarkan kondisi kontrol glikemik dalam 9-12 minggu terakhir. Pemeriksaan ini telah dipakai secara luas dan dipercaya dalam menilai kontrol glikemik (Sanusi 2014; Syed 2011)

Hemoglobin terglykosilasi pertama kali dikenal pada tahun 1960 melalui suatu proses elektroforesis dari hemoglobin. Pertama kali HbA1c diajukan sebagai indikator dari toleransi glukosa dan regulasi glukosa pada DM pada tahun 1970. HbA1c telah diterima sebagai indeks rata-rata kadar glukosa pada pasien DM ukuran risiko dari perkembangan komplikasi DM dan sebagai ukuran dari kualitas terapi DM. HbA1c adalah istilah yang diterima secara internasional untuk GHb. Istilah *glycoslated hemoglobin* atau dalam istilah laboratorium disebut *glycated hemoglobin* (GHb) tidak digunakan secara umum (Syed 2011).

Komponen utama hemoglobin adalah hemoglobin A, yaitu 90% dari total komponen hemoglobin. Komponen minor hemoglobin adalah hemoglobin A₂ dan F yang merupakan hasil rantai gen hemoglobin yang berbeda yaitu δ dan γ . Komponen minor lainnya adalah modifikasi post-translasional hemoglobin A. Komponen tersebut ditemukan pertama kali oleh Allen, Schroeder dan Balog yang memisahkannya melalui proses kromatografi yang disebut sebagai hemoglobin A_{1a}, A_{1b}, A_{1c}. Hemoglobin A_{1c} merupakan komponen minor paling besar dari sel darah manusia, normalnya sekitar 4% dari total hemoglobin A. Ketertarikan terhadap HbA_{1c} dimulai saat Rahbar menemukan peningkatan komponen tersebut sebanyak dua sampai tiga kali lipat pada pasien diabetes (Syed 2011; Sanusi 2014).

Hemoglobin A₁ adalah *derivat adult hemoglobin* (HbA) dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa) dan merupakan sub tipe utama dari hemoglobin. Sebanyak 4-5% dari total hemoglobin merupakan HbA_{1c} dan merupakan fraksi terpenting dan paling banyak diteliti di antara tiga jenis HbA₁. Struktur molekul HbA_{1c} adalah ikatan antara hemoglobin dengan glukosa dalam bentuk *N-(10deoxy)-fructosyl hemoglobin* atau *N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain* sedangkan fraksi lainnya merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lainnya. Definisi dari HbA_{1c} adalah sebagai hemoglobin yang terglukosasi secara ireversibel pada satu atau kedua *N-terminal valines* dari rantai beta hemoglobin. Glikohemoglobin total atau total

hemoglobin terlikasi terbentuk melalui jalur non enzimatis akibat dari hemoglobin yang normal terpapar oleh kadar glukosa yang tinggi dalam plasma dan dapat diukur yang disebut HbA1c. Laju sintesis HbA1c merupakan fungsi konsentrasi glukosa yang terikat pada eritrosit selama pemaparan. Konsentrasi HbA1c tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan eritrosit (Sanusi 2014).

Kadar HbA1c lebih tinggi didapatkan pada individu yang memiliki kadar glukosa darah tinggi sejak lama seperti pada diabetes Melitus. Banyak penelitian yang telah menunjukkan bahwa HbA1c adalah indeks rata-rata glukosa selama beberapa minggu sampai beberapa bulan sebelumnya (WHO 2011; Syed 2011).

Hemoglobin A1c merupakan baku emas untuk penilaian homeostasis glukosa atau kontrol glikemik yang merupakan integrasi variasi glukosa puasa dan postprandial selama periode 3 bulan. Menurut hasil penelitian *Landmark study DCCT* selama 9 tahun menunjukkan adanya korelasi antara kadar HbA1c dengan risiko komplikasi diabetes. Hasil penelitian tersebut dengan tegas menunjukkan keterkaitan penurunan kadar HbA1c melalui terapi terhadap penurunan risiko komplikasi DM. Nilai batas kontrol glikemik HbA1c adalah 7% (Sanusi 2014).

Glikasi (kadang disebut glikosilasi nonenzimatis) merupakan proses sederhana dimana kelebihan molekul gula seperti fruktosa atau glukosa, menempelkan dirinya sendiri dengan molekul protein atau lipid

yang normal dalam darah tanpa intervensi enzimatik (Kim & Lee, 2012). Monosakarida memiliki aktivitas glikasi bawaan yang berbeda; diketahui bahwa galaktosa dan fruktosa memiliki sekitar 10 kali aktivitas glikasi glukosa. Kekhawatiran mengenai glikasi pada diabetes muncul dari fakta bahwa gula tereduksi berpotensi untuk menginduksi glikasi dan mengganggu fungsi sejumlah protein. Karena semua protein rentan terhadap glikasi, gangguan ini dapat menimbulkan efek yang menonjol. Produk glikasi dapat diklasifikasikan menjadi produk awal dan produk tahap lanjut. Awalnya, basa Schiff yang reversibel dan tidak stabil dibentuk dari ikatan glukosa atau derivatnya dengan grup albumin yang memiliki amin bebas (glikasi reversibel, glikasi 1-2 minggu), menyebabkan pembentukan residu fruktosamin yang stabil (ketoamin). Pengaturan ulang senyawa ini akhirnya menghasilkan senyawa amadori yang ireversibel (glikasi ireversibel, glikasi 6-8 minggu). Ini merupakan proses glikasi awal dan juga dikenal sebagai reaksi Maillard. Modifikasi tahap lanjut pada produk glikasi tahap awal ini (aduksi Amadori), seperti pengaturan ulang, oksidasi, polimerisasi, dan pembelahan, menghasilkan konjugat ireversibel yang disebut advanced glycated end products (AGE). (Koga & Kasayama 2010; JH et al. 2011; Arasteh et al. 2014)

Masa paruh albumin serum lebih pendek dibandingkan eritrosit. Hal tersebut menyebabkan perubahan kadar GA lebih cepat ketika terjadi perubahan status kontrol glikemik dalam waktu yang singkat.

Perubahan status glikemik pada GA yang lebih cepat dibandingkan HbA1C sehingga GA dapat sangat bermanfaat pada saat penyesuaian dosis untuk pasien dalam terapi. GA merupakan bentuk formasi ikatan antara molekul-molekul albumin dan glukosa melalui reaksi oksidasi non-enzimatik. Serupa dengan fruktosamin, GA merupakan indeks kontrol glikemik yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin. Selain itu, GA mencerminkan status glukosa darah yang lebih pendek dibandingkan HbA1C, yakni 2-4 minggu sebelumnya. GA tidak dipengaruhi oleh kadar protein serum layaknya fruktosamin, karena GA menghitung rasio antara kadar albumin glikat dengan total albumin serum (Koga & Kasayama 2010). Glukosa berikatan kuat dengan albumin serum pada 4 situs residu lisin, dan reaksi glikasi terjadi 10 kali lipat lebih cepat dibandingkan glikasi pada hemoglobin. Karena itu, GA dapat lebih menangkap fluktuasi dan perubahan status glikemik lebih cepat dan nyata dibandingkan HbA1C (Yoshiuchi et al. 2008).

C. Jenis-jenis Neuropati Diabetik

Neuropati Diabetik dapat diklasifikasi sebagai berikut :

1. Neuropati perifer yang menyebabkan nyeri atau kehilangan rasa pada jari-jari kaki, kaki, tungkai, tangan, dan lengan.
2. Neuropati otonom yang menyebabkan perubahan pada pencernaan, usus, fungsi kandung kemih, respon seksual dan perspirasi. Neuropati ini juga dapat mempengaruhi saraf-saraf

yang mengurus jantung dan tekanan darah, saluran pencernaan, traktus urinarius, organ seks, kelenjar keringat, dan mata.

3. Neuropati proksimal menyebabkan nyeri di paha, panggul, atau pada bokong dan bisa menyebabkan kelemahan pada tungkai.
4. Neuropati fokal menyebabkan kelemahan mendadak dari suatu saraf atau kumpulan saraf yang menyebabkan kelemahan otot atau rasa nyeri dan setiap saraf di badan dapat terkena dan bisa mengenai mata, otot muka, telinga, pelvis, panggul bawah, paha, dan abdomen.

D. Diabetic Symmetrical Polyuropathy

DSPN merupakan sindrom neuropati yang paling sering terlihat dan umum terjadi pada pasien DM. Sindrom yang lebih jarang terlihat yaitu *cranial mononeuropathies* dan *focal neuropathies* seperti *proximal motor neuropathy*. DSPN dimulai dari jari-jari kaki dan secara gradual menjalar keatas yang mencapai lebih dari 50% penderita diabetes dengan adanya peningkatan insiden kasus baru sebesar 2% tiap tahunnya. Walaupun prevalensi DSPN diperkirakan bervariasi berdasarkan kriteria yang digunakan dalam mendiagnosis DSPN, secara umum diketahui bahwa setidaknya 50% pasien dengan diabetes terkena DSPN dan sekitar 30%-50% pasien dengan prediabetes juga memiliki gejala neuropati (Deli et al. 2014; Suri et al. 2015). Neuropati merupakan komplikasi mikrovaskuler paling sering yang berhubungan

dengan diabetes dan DSPN merupakan bentuk paling umum dari ND (Charnogursky et al. 2014; Dixit & Maiya 2014; Kaku et al. 2015; Callaghan et al. 2012). Kelainan ini ditandai oleh nyeri, parestesi, dan berkurangnya gejala sensorik, yang dapat mengenai lebih dari 50% penderita diabetes. Keparahan DSPN tergantung dari lamanya menderita DM dan level kontrol glukosa darah. Individu dengan DSPN memiliki keluhan awal berupa hilangnya sensasi pada bagian distal kaki, dimana 80% berikutnya akan menimbulkan rasa tebal dan tidak sensitif pada kaki tanpa rasa nyeri. Saat hilangnya sensasi ini mencapai pertengahan betis maka penderita akan mulai merasakan hilangnya sensorik dibagian distal ujung-ujung jari tangan. Seiring memberatnya penyakit DM, jari tangan dan lengan akan terkena sehingga memberikan gambaran “sarung tangan dan kaos kaki” (Callaghan et al. 2012; Vinik 2016; Charnogursky et al. 2014). Kelainan ini dapat mengenai saraf sensoris, motor dan fungsi otonom dengan berbagai tingkatan terutama gejala dominannya adalah sensoris. Kelemahan otot tungkai dan penurunan refleks patella dan achilles terjadi lebih lambat. Gejala nyeri meliputi rasa terbakar, paresthesia (pins and needle's), hiperesthesia, dan *allodynia* (nyeri kontak) dapat menimbulkan rasa stres dan biasanya memburuk pada malam hari. Nyeri ini dapat berkisar dari rasa kesemutan pada satu atau lebih jari-jari kaki hingga nyeri berat dan nyeri neuropati yang persisten. Pasien sering mendeskripsikan gejala mereka seperti terkena sengatan listrik yang

mengenai kaki atau seperti berjalan pada pecahan kaca (Callaghan et al. 2012; Dixit & Maiya 2014; Charnogursky et al. 2014). Adanya rasa nyeri dan menurunnya rasa terhadap temperatur melibatkan serabut saraf kecil dan merupakan predisposisi terjadinya ulkus kaki. Gangguan proprioseptif, rasa getar dan gaya berjalan menunjukkan keterlibatan serabut saraf besar (Kaku et al. 2015).

Derajat keparahan DSPN tergantung dari lamanya menderita DM dan tingkat kontrol glikemik (Kusumadevi & Veeraiah 2013). Individu dengan DSPN memiliki keluhan awal berupa hilangnya sensasi pada bagian distal kaki, dimana 80% berikutnya akan menimbulkan rasa tebal dan tidak sensitif pada kaki tanpa rasa nyeri. Saat hilangnya sensasi ini mencapai pertengahan betis maka penderita akan mulai merasakan hilangnya sensorik dibagian distal ujung-ujung jari tangan (Callaghan et al. 2012) .

Terdapat empat jalur yang terlibat dalam komplikasi akibat DM, yaitu (1) Jalur polyol; (2) pembentukan AGE (*advanced glycation end product*); (3) aktivasi protein kinase; (4) jalur heksosamin (Callaghan et al. 2012; Deli et al. 2014; Premkumar & Pabbidi 2013; Rao et al. 2015). Pada status normoglikemik, glukosa intraseluler difosforilasi menjadi *glukosa-6-phosphate* oleh *hexokinase* dan hanya sebagian kecil glukosa yang masuk jalur polyol. Keadaan hiperglikemi akan mengaktivasi jalur polyol dengan merubah glukosa menjadi sorbitol.

Aldose reductase merupakan enzim utama dalam jalur polyol yang mengkonversi glukosa yang berlebihan menjadi sorbitol dengan menggunakan NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphat hydrolase*) sehingga akan terjadi oksidasi atau reduksi sel dengan penurunan kadar NADPH dan *glutation*. Peningkatan aktivitas jalur ini selanjut akan menghabiskan NADPH sehingga memerlukan regenerasi *antioksidan glutation*. Tanpa *glutation* yang mencukupi, kemampuan sistem saraf akan menurun dan berubah menjadi *reactive oxygen species* (ROS) yang menimbulkan stres oksidatif. Penurunan NADPH yang merupakan suatu kofaktor untuk enzim *nitric oxide synthase* akan menyebabkan penurunan formasi *nitric oxide* yang akan menimbulkan vasodilatasi sehingga terjadi kegagalan suplai darah ke jaringan saraf. Sorbitol akan dioksidasi oleh *sorbitol dehydrogenase* menjadi fruktosa. Proses ini akan menimbulkan kaskade seperti penurunan aktivitas membran Na/K ATP-ase, akumulasi sodium intra aksonal akan menyebabkan penurunan *CMAP* dan perubahan struktur jaringan saraf. Sel membran saraf dikatakan relatif impermiabel terhadap sorbitol dan fruktosa sehingga akan berakumulasi pada jaringan saraf. Fruktosa dan sorbitol secara osmotik aktif menimbulkan perubahan osmotik yang mengubah potensial antioksidan dalam sel dan akan meningkatkan akumulasi ROS. Pembentukan fruktosa pada jalur polyol juga menyebabkan pembentukan *nonenzymatic glycation/glycooxidation* yang dapat meningkatkan ROS yang mediasi

kerusakan selular protein dan lipid (Premkumar & Pabbidi 2013; Rao et al. 2015)

Pembentukan AGE berasal dari *auto-oxidation* dari glukosa menjadi *glyoxal amadori* dan *methylglyoxal* akibat keadaan hiperglikemi. AGE bersifat ireversibel dan tidak akan kembali menjadi normal meskipun keadaan hiperglikemi telah dikoreksi tetapi akan terakumulasi seiring dengan perjalanan waktu. AGE akan merusak sel melalui 3 mekanisme umum yaitu (1) perubahan protein intraseluler oleh AGE sehingga merubah fungsinya; (2) komponen matriks ekstraseluler yang diubah oleh AGE berinteraksi secara abnormal dengan komponen matriks dan reseptor lainnya; (3) Molekul yang memicu pembentukan AGE berikatan dengan reseptor AGE (RAGE). Hiperglikemia dan tingginya aliran polyol akan meningkatkan proses ini. AGE dapat menimbulkan kerusakan neuronal spesifik dengan menghambat transport aksonal yang menimbulkan degenerasi akson. Aktivasi RAGE akan memicu pembentukan *reactive oxygen/nitrogen species* (RO/NS) dan aktivasi faktor transkripsi NFκB yang menyebabkan perubahan patologik pada ekspresi gen (Premkumar & Pabbidi 2013; Deli et al. 2014).

Peningkatan aktivitas jalur polyol mengaktifasi PKC sebagai stimulasi osmotik dari *stress-activated protein kinase*. Aktivasi PKC akan menimbulkan aktivasi *MAP-kinase* dan faktor-faktor transkripsi

fosforilasi yang akan meningkatkan ekspresi gen dan *multiple stress related gene* (*C-jun kinase* dan *Heat shock protein*) yang nantinya akan merusak sel. Walaupun aktivitas PKC terutama terjadi pada retina, ginjal, dan mikrovaskular dibanding saraf, dalam patogenesis ND dipercaya sebagai hasil dari efek pada aliran darah vaskular. Aktivasi PKC dapat mengganggu aliran darah pada saraf dan konduksi saraf pada ND, dimana aktivitas yang tinggi akan mengurangi fungsi saraf yang melibatkan regulasi neurokimia (Premkumar & Pabbidi 2013).

Keadaan hiperglikemi juga mengaktifasi jalur *hexosamine* dimana *fructose-6-phosphate* diubah dari glikolisis untuk membentuk substrat dalam reaksi yang membutuhkan *UDP-N-acetyl glucosamine* seperti sintesis proteoglikan dan pembentukan *O-linked glycoprotein*. Peningkatan jalur hexosamine menginduksi perubahan baik pada ekspresi gen maupun fungsi protein dimana keduanya akan berkontribusi terhadap patogenesis komplikasi diabetes. Sebagai contoh, beberapa protein *acylglycosilated* yang diproduksi pada jalur ini merupakan faktor transkripsi yang meningkatkan protein yang berhubungan dengan komplikasi diabetes. Protein-protein ini merupakan *inflammatory intermediates* dan meliputi transformasi *growth factor B1* yang berperan dalam nefropati dan *plasminogen-activator inhibitor* yang menghambat pembekuan darah normal dan peningkatan komplikasi vaskular. Aktivasi dari jalur ini akan meningkatkan stres

oksidatif saraf dan pada vaskular akan menimbulkan oklusi mikrovaskular dan memproduksi ROS (Premkumar & Pabbidi 2013).

Masing-masing dari keempat jalur diatas memiliki kontribusi untuk pembentukan formasi ROS. Reaksi-reaksi ini terjadi melalui jalur polyol yang meningkatkan stres oksidatif dengan menurunkan kofaktor yang berperan dalam ketahanan antioksidan. Melalui produk ROS dari formasi AGE akan meningkatkan stres oksidatif. Aktivasi PKC menghasilkan penurunan aliran darah, angiogenesis, oklusi kapiler, inflamasi, dan ROS. Jalur *hexosamine* menimbulkan oklusi makro dan mikrovaskular, iskemia, dan ROS. Saat jumlah glukosa berlebihan, terjadi kerusakan pada rantai transfer elektron mitokondria dengan menghambat sintesis *adenosine triphosphatase*. Hal ini menimbulkan lambatnya transfer elektron mitokondria, meningkatnya pelepasan elektron yang berperan untuk kombinasi dengan molekular oksigen untuk memproduksi superoxide serta menimbulkan aktivasi NADH yang menghasilkan superoxide sebagai produknya. *Superoxide* dimetabolisme menjadi *hidrogen peroksidase* dan air dengan bantuan enzim *superoxide dismutase*. *Hidrogen peroksidase* dapat dioksidasi dengan mudah menjadi komponen selular multipel dan secara difus menembus membran. Saat hidrogen peroksidase bereaksi dengan iron bebas, akan menghasilkan Hidroksil Radikal yang bereaksi dengan lipid. Lipid peroksidase bersifat toksik terhadap sel dan memediasi kematian sel sehingga *superoxide* dan *hidrogen peroksidase* bersifat

mematikan atau menimbulkan kerusakan pada saraf-saraf. Peningkatan aktivitas pada jalur-jalur ini menimbulkan disfungsi endotel yang nantinya akan menimbulkan perubahan mikroangiopati dan selanjutnya akan menimbulkan hipoksia jaringan. Hasil selanjutnya pada kerusakan struktur saraf dan neuropati reversibel atau penurunan *CMAP* (Premkumar & Pabbidi 2013; Al-Nimer et al. 2012).

Pada akhirnya, keadaan hiperglikemia yang terjadi pada DM dapat menimbulkan hipoksia saraf, terutama saraf sensorik, dan mengubah stabilitas listrik. Iskemia saraf dapat menyebabkan hilangnya saraf secara progresif pada segmen proksimal dan distal, sehingga kepadatan serabut saraf intraepidermal berkurang, mengakibatkan degenerasi dan regenerasi aksonal (Jelicic dkk., 2014; Schreiber dkk., 2015). Aktivasi jalur poliol dapat menyebabkan kerusakan sel Schwann, dan defisiensi mio-inositol dalam saraf (Oates, 2002; Zychowska dkk., 2013). Menurunnya konsentrasi mio-inositol menyebabkan disfungsi enzim ATP-ase Na^+/K^+ renal yang diperlukan untuk depolarisasi saraf (Haanpää dan Hietaharju, 2015). Semua perubahan tersebut di atas dapat menyebabkan perubahan struktural dalam saraf, seperti degenerasi Wallerian dan demielinasi segmental, mengakibatkan kerusakan saraf dan hilangnya serabut saraf (Zychowska et al. 2013).

E. Hubungan kontrol glikemik dan durasi diabetes meliitus dengan *Diabetic Symmetrical Polineuropathy*

Seperti yang telah diketahui sebelumnya, hemoglobin terglikasi telah digunakan secara luas sebagai indikator kontrol glikemik karena mencerminkan konsentrasi glukosa darah 3 bulan sebelum pemeriksaan dan tidak dipengaruhi oleh diet sebelum pengambilan sampel darah (Schneider et al. 2003; ADA 2012).

Berdasarkan patofisiologi terjadinya mikroangiopati diabetik jelas bahwa pada penderita DM dengan regulasi glukosa darah yang buruk dimana HbA1c tinggi ($\geq 7\%$) merupakan salah satu parameter untuk menilai tidak terkontrolnya DM tipe 2 yang akan menimbulkan kondisi hiperglikemia kronik. Kondisi ini akan menstimulasi 4 jalur, baik secara langsung maupun tidak langsung, yaitu melalui: formasi glycation end product (interaksi AGE-RAGE), jalur hiperaktivitas polyol, stres oksidatif, dan aktivasi protein kinase C (PKC). Peningkatan aktivitas jalur-jalur ini akan menurunkan pembentukan NO dan meniadakan efek NO yang berakibat terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel selanjutnya akan menimbulkan keadaan mikroangiopati yang menimbulkan hipoksia saraf. Kondisi mikroangiopati juga diperberat oleh DM itu sendiri yang menimbulkan rigiditas Red Blood Cell (RBC), peningkatan koagulabilitas, dan peningkatan reaktivitas platelet. Hasil akhirnya akan menimbulkan kerusakan struktural yang berdampak

menurunkan kecepatan hantar saraf (KHS) dan sebagai penyebab terjadinya DSPN (Zychowska et al. 2013; Schneider et al. 2003)

Berbagai penelitian telah menyatakan bahwa kejadian DSPN berhubungan erat dengan lama dan beratnya DM. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan Pirart pada 4400 pasiennya, dihasilkan 12% dari pasiennya yang baru pertama kali didiagnosis DM, telah mengalami DSPN, sedangkan lebih dari 50% pasiennya telah mengalami DSPN setelah menderita DM selama 25 tahun atau lebih (Tesfaye dan Selvarajah, 2012). Hal ini membuktikan bahwa kejadian DSPN terus meningkat seiring dengan lamanya menderita DM (Feldman dan Vincent, 2004). Penelitian lain yang dilakukan pada 294 orang dengan DM tipe 2 menunjukkan bahwa lamanya menderita DM dan kadar HbA1c merupakan faktor risiko yang signifikan pada kejadian DSPN. Hasil penelitian tersebut menyebutkan dari 294 pasien DM tipe 2, 19,7%nya mengalami DSPN. Prevalensi DSPN meningkat seiring dengan meningkatnya durasi menderita DM yaitu dari 14,1% (pasien telah terdiagnosis DM tipe 2 selama 5 tahun) menjadi 27,8% (pasien telah terdiagnosis DM tipe 2 selama 9-11 tahun). Kemudian hasil penelitian tersebut juga menunjukkan hubungan usia dengan kejadian DSPN yaitu 11% dari pasien DSPN berusia 23-40 tahun, dan prevalensinya meningkat menjadi 32,3% pada pasien DSPN yang berusia 60-80 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya DSPN. (Morkrid et al., 2010).

F. Hubungan *Nerve Conduction Study* dengan *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy*

Gelombang potensial dapat ditimbulkan dalam otot dengan memberikan stimulus pada saraf motorik yang mengelolanya. *Nerve conduction study* merupakan tehnik utama untuk studi fungsi saraf perifer yang melibatkan stimulasi kulit dari saraf sensorik dan motorik. Hasil NCS sensorik dan motorik nampak sebagai amplitudo, *conduction velocity*, dan latensi distal (Poernomo H, Basuki M 2003). NCS terdiri dari CMAP untuk motorik dan SNAP untuk sensorik. CMAP memiliki komponen latensi, amplitudo dan kecepatan hantaran saraf (KHS). Untuk mengukur KHS motorik dengan merangsang saraf motorik pada dua tempat disebelah proksimal dan distal. Latensi adalah waktu yang dibutuhkan dalam menghantarkan impuls dari tempat perangsangan (stimulus) sampai ke akson terminal dan transmisi dari akson terminal ke *motor end plate*, sehingga timbul potensial aksi. Dengan memberi stimulus pada dua tempat, akan timbul dua gelombang potensial yang masing-masing latensi distalnya berbeda. Agar lebih akurat hasilnya, sebaiknya jarak antara 2 stimulus adalah ≥ 10 cm. KHS motorik dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Poernomo H, Basuki M 2003):

$$\text{KHS (m/det)} = \frac{\text{jarak antara ke 2 titik stimulus (mm)}}{\text{Latensi distal 2 (proksimal) – latensi I (distal) (milidetik)}}$$

Untuk mengukur saraf sensorik dilakukan dengan memberikan stimulus pada saraf sensorik. Aksi potensial saraf sensorik dapat direkam dengan elektrode permukaan yang dililitkan pada jari. Pengukuran KHS sensorik adalah dengan menghitung jarak dari stimulus tunggal sampai elektroda perekam dibagi dengan latensi. Aksi potensialnya jauh lebih kecil daripada otot (Poernomo H, Basuki M 2003).

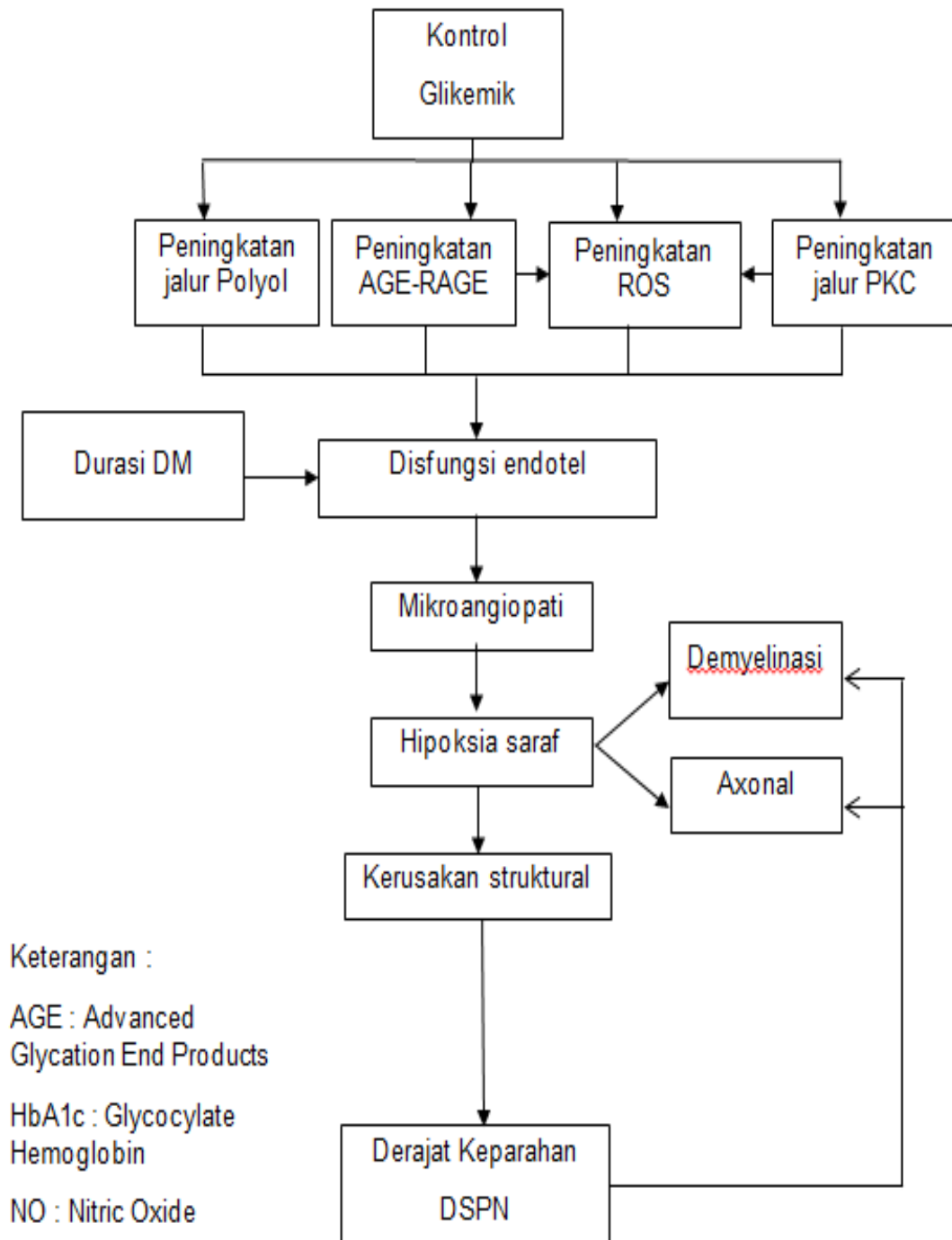
Faktor-faktor yang mempengaruhi KHS adalah :

1. Faktor fisiologis seperti temperatur, umur, tinggi badan, segmen proksimal dibanding distal dan anomali inervasi.
2. Faktor nonfisiologis : tahanan elektrode dan interferensi 60 hz, stimulus artefak, filter, posisi katode, stimulus supramaksimal, kostimulasi saraf yang berdekatan, penempatan elektroda, perekaman antidromik dibandingkan ortodromik, jarak antara elektrode aktif dan saraf yang diperiksa, jarak elektrode aktif dengan elektrode referens, posisi ekstremitas dan pengukuran jarak, sweep speed dan sensitivitas (Poernomo H, Basuki M 2003).

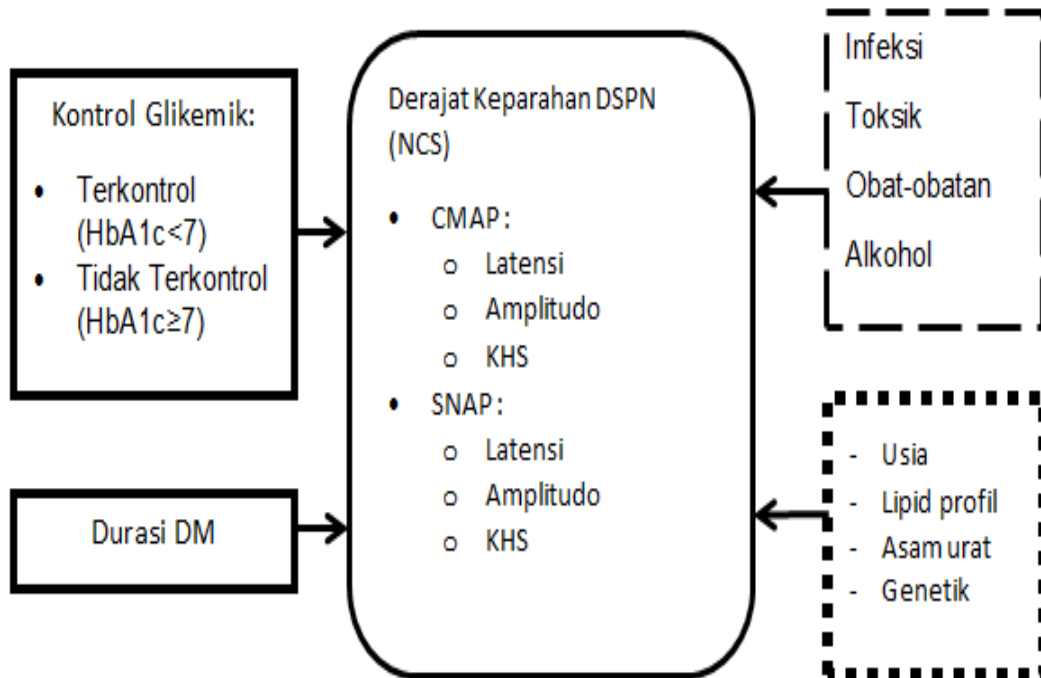
Pemeriksaan KHS sensorik merupakan pemeriksaan konduksi saraf yang paling sensitif untuk DSPN. Pada pasien asimtomatik dengan DM, diperoleh 50% pasien dengan penurunan amplitudo *Sensory Nerve Action Potential* (SNAP) dan *CMAP* dan lebih dari 80% pasien asimtomatik memiliki abnormalitas konduksi sensorik. Abnormalitas

biasanya pertama kali terlihat pada bagian distal ekstremitas bawah (seperti saraf suralis dan plantaris). Pada pasien dengan neuropati dengan gangguan pada SNAP, terlihat adanya latensi distal yang memanjang dan KHS lambat. Pemeriksaan *CMAP* motorik memperlihatkan hal yang serupa pada jaringan saraf sensorik. Reduksi pada *CMAP* juga terlihat serupa pada jaringan sensorik. Latensi distal motorik terlihat adanya sedikit pemanjangan, terutama pada ekstremitas bawah (Kannan et al. 2014; Poernomo H, Basuki M 2003).


KERANGKA TEORI





KERANGKA KONSEP




Keterangan :

 = Variabel independen

 = Variabel Dependen

 = Variabel moderator

 = Variabel Kendali