

BAB II

LANDASAN TEORI

2.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (*Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, 2015). DM pada beberapa kelompok etnis seperti Asia, Amerika, dan Amerika Latin memiliki sedikit perbedaan akan tetapi belum dapat dijelaskan secara patofisiologi. Secara umum, etnis Latin meneunjukkan patofisiologi resistensi insulin yang lebih besar. Pada etnis Asia Timur dan Asia Selatan lebih banyak terjadi disfungsi sel beta. Namun, kedua kelainan ini (resistensi insulin dan disfungsi sel beta) ditemukan pada kedua populasi. Prevalensi DM Tipe 2 pada orang Asia Timur dan Selatan terjadi pada usia yang lebih muda dan BMI yang lebih rendah (Jameson, 2017).

DM disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara faktor genetika dan lingkungan. Selain akibat faktor etiologi DM, faktor lain yang berkontribusi terhadap terjadinya hiperglikemia antara lain berkurangnya sekresi insulin, penurunan pemanfaatan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Disregulasi metabolik tersebut akan mengakibatkan perubahan patofisiologis sekunder pada banyak sistem organ pada pasien DM. Di Amerika Serikat, DM adalah penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (*ESRD*), amputasi ekstremitas bawah non-trauma, dan kebutaan pada orang dewasa. DM juga merupakan predisposisi penyakit kardiovaskular. Dengan meningkatnya insiden di seluruh dunia, DM kemungkinan akan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada saat ini (Jameson, 2017).

DM tipe 2 adalah kelainan kelompok heterogen yang ditandai dengan derajat resistensi insulin yang bervariasi, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa. Cacat genetik dan metabolisme yang berbeda dalam aksi insulin dan/atau sekresi merupakan fenotipe umum dari hiperglikemia pada DM tipe 2. Patofisiologi ini penting dalam menentukan target terapi. Teori ini berimplikasi secara farmakologis, yakni terapi yang tersedia ditargetkan pada kelainan metabolisme tertentu. DM tipe 2 didahului oleh periode homeostasis glukosa abnormal yang diklasifikasikan sebagai gangguan glukosa sedang (IFG) atau gangguan toleransi glukosa (IG).

Istilah *insulin dependent diabetes melitus (IDDM)* dan *non independent diabetes melitus (NIDDM)* sudah tidak relevan untuk digunakan karena banyak individu dengan DM tipe 2 pada akhirnya membutuhkan perawatan insulin atau kontrol glukosa sehingga penggunaan istilah NIDDM menyebabkan kerancuan. Perbedaan kedua adalah dari faktor usia. Meskipun DM tipe 1 paling umum berkembang pada usia 30 tahun, proses autoimun destruksi sel beta dapat terjadi pada usia berapa pun. Diperkirakan antara 5% dan 10% individu yang mengalami DM pada usia lebih dari 30 tahun, memiliki DM tipe 1. Meskipun DM tipe 2 lebih berkembang dengan bertambahnya usia, sekarang didiagnosis lebih banyak pada anak-anak dan dewasa muda, terutama pada remaja obesitas (Jameson, 2017).

2.1.1. Fisiologi

DM tipe 2 ditandai oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepatic yang berlebihan, dan metabolisme insulin yang abnormal. Obesitas terutama tipe visceral atau sentral (sebagaimana dibuktikan dengan rasio pinggul-pinggang), sangat umum terjadi pada DM tipe 2 ($\geq 80\%$ pasien mengalami obesitas). Pada tahap awal, toleransi glukosa masih mendekati normal meskipun terdapat resistensi insulin karena sel beta pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan output insulin. Namun, ketika resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemia meningkat, pankreas pada individu tertentu tidak dapat mempertahankan keadaan hiperinsulinemia sehingga terjadi intoleransi glukosa yang ditandai oleh peningkatan glukosa *postprandial*. Walaupun resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin berkontribusi terhadap setogenogenik DM tipe 2, kontribusi terapinya masing-masing bervariasi dari individu ke individu.

2.1.2. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis menggunakan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Beberapa gejala yang dapat dipertimbangkan pada pasien dengan DM antarlain:

- a. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.

- b. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Gambaran pemeriksaan glukosa darah yang dapat digunakan sebagai dasar diagnosis adalah sebagai berikut.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Apabila hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dl maka termasuk kriteria Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). Apabila hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dl maka termasuk kriteria Toleransi Glukosa Terganggu (TGT). Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4% (*Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, 2015*).

2.1.3. Komplikasi

Komplikasi DM mempengaruhi banyak sistem organ dan menyebabkan morbiditas maupun mortalitas terkait gangguan atau penyakit dari organ yang terlibat. Di Amerika Serikat, diabetes adalah penyebab utama kebutaan pada orang dewasa, penyakit ginjal, dan amputasi ekstremitas bawah non traumatik. Komplikasi yang berhubungan dengan diabetes biasanya belum muncul hingga dekade kedua setelah terjadi hiperglikemia. Karena diabetes melitus tipe 2 (DM) memiliki periode asimtomatik yang lama antara hiperglikemia hingga tegaknya diagnosis, banyak orang dengan DM tipe 2 menunjukkan komplikasi pada saat diagnosis ditegakkan. Namun, komplikasi yang berhubungan dengan diabetes dapat dicegah atau ditunda dengan deteksi dini dan kontrol glikemik yang agresif sebagai upaya untuk meminimalkan risiko komplikasi.

Komplikasi terkait diabetes dapat dibagi menjadi komplikasi vaskular dan nonvaskular pada DM tipe 1 dan tipe 2. Komplikasi vaskular pada DM dibagi lagi menjadi mikrovaskular (retinopati, neuropati, nefropati) dan komplikasi makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer). Komplikasi mikrovaskular spesifik pada pasien diabetes, sedangkan komplikasi makrovaskular mirip dengan pasien nondiabetik tetapi terjadi pada frekuensi yang lebih besar pada individu dengan diabetes. Komplikasi nonvaskular termasuk gastroparesis, infeksi, perubahan kulit, dan gangguan pendengaran. Komplikasi mikrovaskular pada DM tipe 1 dan tipe 2 disebabkan hiperglikemia kronis.

Penelitian *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* menunjukkan bahwa perbaikan kontrol glikemik mengurangi retinopati nonproliferatif dan proliferasif (menurun 47%), mikroalbuminuria (menurun 39%), nefropati klinis (menurun 54%), dan neuropati (menurun 60%). Peningkatan kontrol glikemik juga memperlambat perkembangan komplikasi dini diabetes. Yang dapat dilihat pada seluruh rentang nilai HbA1c. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* melakukan studi pada >5.000 orang dengan DM tipe 2 atau >10 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap pengurangan persentase poin dalam HbA1c menurunkan komplikasi mikrovaskular sebesar 35%. Seperti dalam DCCT, ada hubungan yang berkelanjutan antara kontrol glikemik dan perkembangan komplikasi. Salah satu temuan utama dari UKPDS adalah bahwa kontrol tekanan darah yang ketat secara signifikan mengurangi komplikasi makro dan mikrovaskular. Pada kenyataannya, efek menguntungkan dari kontrol tekanan darah lebih besar daripada efek manfaat dari kontrol glikemik.

Dari penelitian diatas dapat diambil kesimpulan mengenai komplikasi terkait diabetes diantaranya :

- 1) Durasi dan derajat hiperglikemia berkorelasi dengan komplikasi.
- 2) Kontrol glikemik intensif bermanfaat dalam semua bentuk DM.
- 3) Kontrol tekanan darah sangat penting, terutama pada DM tipe 2.

Faktor-faktor lain yang belum terdefinisi tampaknya juga mempengaruhi perkembangan komplikasi. Misalnya, meskipun sudah lama mengalami DM, beberapa orang tidak pernah mengalami nefropati atau retinopati. Banyak dari pasien ini memiliki kontrol glikemik yang tidak dapat dibedakan dari mereka yang memiliki komplikasi mikrovaskular, menunjukkan adanya keterlibatan genetik. Meskipun hiperglikemia kronis merupakan faktor etiologi penting yang menyebabkan komplikasi DM, mekanisme yang menyebabkan

beragamnya disfungsi sel dan disfungsi organ belum diketahui. Hipotesis yang muncul adalah bahwa hiperglikemia menyebabkan perubahan epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen dalam sel yang terpengaruh.

Empat teori tentang bagaimana hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi kronis DM diantaranya :

- (1) Peningkatan glukosa intraseluler mengarah pada pembentukan *AGES* (*Advanced Glycation End Product*) yang berikatan dengan reseptor permukaan sel, melalui glikosilasi nonenzimatik protein intra dan ekstraseluler, yang mengarah pada ikatan silang protein, percepatan aterosklerosis, disfungsi glomerular, disfungsi glomerulus, endotel disfungsi, dan mengubah komposisi matriks ekstraseluler.
- (2) Hiperglikemia meningkatkan metabolisme glukosa melalui jalur sorbitol yang terkait dengan enzim aldose reductase. Namun, pengujian teori ini pada manusia, menggunakan aldose reductase inhibitor, belum menunjukkan efek menguntungkan.
- (3) Hiperglikemia memicu sekresi diacylglycerol, yang mengarah pada aktivasi protein kinase C, yang mengubah transkripsi gen atau brounktin, kolagen tipe IV, protein kontraktile, dan protein matriks ekstraseluler dalam sel dan neuron endotel.
- (4) Hiperglikemia meningkatkan flux melalui jalur heksosamin, yang menghasilkan fruktosa-6-fosfat, substrat atau *O-linked* glikosilasi dan produksi proteoglikan, yang menyebabkan perubahan fungsi oleh glikosilasi protein seperti sintase nitrat oksida endotel atau oleh perubahan gen ekspresi transformasi faktor pertumbuhan β (GF β) atau penghambat aktivator plasminogen-1.

Mekanisme yang mungkin adalah bahwa hiperglikemia menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* atau superoksida dalam mitokondria. Senyawa ini dapat mengaktifkan semua jalur yang dijelaskan di atas. Meskipun hiperglikemia berfungsi sebagai pemicu awal komplikasi diabetes, masih belum diketahui apakah proses patofisiologis yang sama berlaku pada semua komplikasi atau apakah beberapa jalur mendominasi pada organ tertentu (Jameson, 2017).

2.2. Neuropati

Saraf perifer terdiri dari sensorik, motorik, dan otonom. Penyakit dapat mempengaruhi tubuh sel neuron atau prosesus periferinya, yaitu akson atau selubung mielin yang membungkusnya. Kebanyakan saraf perifer bercampur dan mengandung sensorik dan motorik

seperti halnya serat otonom. Saraf dapat dibagi lagi menjadi tiga kelas besar: bermyelin besar, bermyelin kecil, dan tidak bermyelin.

Akson motorik biasanya adalah serat bermielin besar yang berjalan dengan cepat (sekitar 50 m/s). Serat sensorik mungkin salah satu dari tiga jenis tersebut. Serat sensorik berdiameter besar memicu sensasi propriosepsi dan sensasi getaran ke otak, sedangkan yang berdiameter lebih kecil dan serat yang tidak bermielin mengirimkan rasa sakit dan sensasi suhu.

Saraf otonom juga berdiameter kecil. Dengan demikian, neuropati perifer dapat merusak fungsi sensorik, motorik, atau otonom sendiri-sendiri atau kombinasi. Neuropati perifer selanjutnya diklasifikasikan menjadi neuropati yang terutama mempengaruhi tubuh sel (misalnya, neuronopati atau ganglionopati), mielin (mielinopati), dan akson (aksonopati). Kelas neuropati perifer yang berbeda ini memiliki klinis yang berbeda dan fitur elektrofisiologi. (Kasper, 2015)

2.2.1. Neuropati Diabetik

Diabetes melitus (DM) merupakan penyebab paling umum dari neuropati perifer di negara maju (Setiadi *et al.*, 2014). Neuropati diabetik terjadi pada 50% individu dengan DM tipe 1 dan 2 kronis. DM dikaitkan dengan beberapa jenis dari polineuropati: polineuropati sensorik atau sensorimotorik simetris distal (*DSPN*), neuropati otonom, neuropatik diabetik *cachexia*, poliradikuloneuropati, neuropati kranial, dan mononeuropati lainnya. Faktor risiko perkembangan neuropati meliputi DM yang berlangsung lama dan tidak terkontrol dengan baik dan adanya retinopati dan nefropati.

Diabetic Distal Symmetric Sensory and Sensorimotor Polyneuropathy (DSPN) adalah bentuk paling umum dari neuropati diabetik dengan manifestasi hilangnya sensorik dimulai dari jari kaki yang secara bertahap berkembang seiring waktu ke kaki bagian atas dan ke jari tangan dan lengan. Jika parah, keluhan pasien bisa berkembang menjadi hilangnya sensorik di tubuh (dada dan perut), awalnya di garis tengah ke anterior dan kemudian meluas ke lateral. Kesemutan, terbakar, rasa sakit dalam juga mungkin ditemukan. NCS biasanya menunjukkan amplitudo yang berkurang dan perlambatan kecepatan konduksi (CV) ringan hingga sedang.

Mononeuropati yang paling umum terjadi adalah neuropati di median pergelangan tangan dan neuropati ulnaris di siku, tetapi neuropati peroneal di kepala fibula, dan neuropati *sciatic*, femoralis lateral, kulit, atau kranial juga dapat terjadi. Berkenaan dengan mononeuropati kranial, kelumpuhan saraf ketujuh relatif umum tetapi mungkin memiliki

etiologi nondiabetes lain (Kasper, 2015).

Seperti halnya komplikasi DM lainnya, perkembangan neuropati berkorelasi dengan durasi diabetes dan kontrol glikemik. Pada penelitian terdahulu, diketahui bahwa kontrol glikemik yang buruk dan durasi DM >10 tahun (González *et al.*, 2012) atau >5 tahun (Khawaja *et al.*, 2018) akan meningkatkan resiko terjadinya neuropati DM. Kadar glukosa darah puasa > 200 dan kontrol glikemik merupakan faktor paling penting dalam perkembangan neuropati, dimana peningkatan 1% HbA1c meningkatkan 10-15% angka kejadian neuropati (Andrei Cristian and Amarin Remus, 2018). Faktor risiko tambahan adalah indeks massa tubuh (BMI) (semakin besar BMI, semakin besar risiko neuropati) dan merokok. Kehadiran CVD, peningkatan trigliserida, dan hipertensi juga terkait dengan neuropati perifer diabetik. Baik saraf bermyelin dan tanpa myelin hilang. Karena gambaran klinis neuropati diabetik mirip dengan neuropati lain, diagnosis neuropati diabetik harus dibuat hanya setelah etiologi lain yang mungkin disingkirkan.

2.2.2. Studi Elektrofisiologi Otot Dan Saraf

Unit motor adalah elemen dasar fungsi motorik. Unit motor tersusun atas sel tanduk anterior, akson dan sambungan neuromuskulernya (*Neuromuscular Junction*), dan semua serat otot dipersarafi oleh akson. Jumlah motor unit dalam otot berkisar sekitar 10 di otot ekstraokuler hingga beberapa ribu di otot besar kaki. Ada variasi yang cukup besar dalam jumlah rata-rata serat otot dalam unit motorik otot individu, yaitu dalam rasio persarafan otot yang berbeda. Serat otot unit motorik individu dibagi menjadi dua tipe umum berdasarkan sifat kontraktile yang berbeda, noda histokimia, dan karakteristik respons terhadap kelelahan. Di dalam setiap unit motorik, semua serat otot memiliki tipe yang sama (Kasper, 2015).

Evaluasi elektrodiagnostik (EDx) untuk pasien yang dicurigai neuropati perifer terdiri dari *Nerve Conduction Study (NCS)* dan *Needle Electromyography (EMG)*. Data elektrofisiologi memberikan informasi tambahan tentang distribusi neuropati yang akan terjadi, memastikan apakah gangguan neuropatik yang terjadi berupa mononeuropati, mononeuropati multipel (mononeuropati multipleks), radiculopathy, plexopathy, atau polineuropati umum. Demikian pula, evaluasi EDx dapat memastikan apakah proses tersebut hanya melibatkan serat sensorik, serat motorik, serat otonom, atau kombinasi keduanya.

Nerve conduction study (NCS) merupakan standar baku emas untuk pengukuran DSPN karena sifatnya yang non invasif serta lebih objektif (Farheen, B S and Arif, 2015).

Pemeriksaan elektordiagnostik membantu membedakan apakah neuropati disebabkan oleh kerusakan akson (*axonal neuropathy*) atau kerusakan myelin (*demyelinating neuropathy*), ataupun keduanya (*mixed neuropathy*). NCS juga membantu dalam mengklasifikasikan neuropati sebagai akibatnya terhadap degenerasi aksonal atau demielinasi segmental. Secara umum, potensial amplitudo yang rendah disertai dengan latensi distal, kecepatan konduksi, dan potensi akhir yang normal, yang terjadi bersamaan dengan fibrilasi pada *needle EMG*, menunjukkan terjadinya neuropati aksonal. Di sisi lain, kecepatan konduksi yang lambat, latensi distal yang memanjang dan potensial yang rendah, amplitudo yang normal, dan tidak adanya fibrilasi pada *needle EMG* menyiratkan terjadinya neuropati demielinasi primer (Kasper, 2015).

Pada polineuropati diabetik, NCS menunjukkan 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 (Suri, Haddani and Sinulingga, 2015).

1.4 2.3. Neuromuscular Junction (NMJ)

Neuromuscular junction adalah daerah pertemuan atau sinaps antara membran sel saraf dan membran otot. Untuk kenyamanan dan pemahaman, struktur NMJ dapat dibagi menjadi tiga bagian utama: bagian presinaptik (saraf terminal), bagian postsinaptik (*motor end plate*), dan area antara saraf terminal dan *motor end plate* (celah sinaptik). Di daerah NMJ terjadi stimulasi dari bagian saraf ke bagian otot melewati proses yang disebut transmisi sinaptik kimiawi dengan pelepasan asetilkolin. Asetilkolin yang dilepaskan dari bagian saraf selanjutnya akan diterima oleh reseptor yang berada di bagian otot, sehingga ikatan antara asetilkolin dengan reseptor memicu masuknya ion Natrium ke dalam sel-sel otot sehingga terjadi aksi potensial di otot dan menginisiasi kontraksi otot. Bagian otot yang berada di daerah neuromuscular junction ini biasa disebut *motor end plate*.

Konsentrasi neurotransmitter asetilkolin menentukan kecepatan dan kekuatan kontraksi otot yang terjadi. Dalam sinaps tersedia enzim asetilkolinesterase yang akan menginaktivasi asetilkolin agar kontraksi otot tidak terjadi terus menerus. Terdapat pula beberapa zat yang dapat menghambat neurotransmitter yang secara normal menginhibisi konduksi sinyal akibat

ikatan antara asetilkolin dengan reseptornya seperti GABA dan *glysin*, yang jika hal ini terjadi akan terjadi konduksi terus menerus sehingga terjadi tetani. Sebaliknya jika asetilkolin tidak cukup banyak atau tidak mencapai reseptornya oleh karena suatu sebab (obat, racun, toksin bakteri) maka kontraksi tidak akan terjadi pada otot. Jadi hubungan antara neurotransmitter asetilkolin dengan reseptornya, juga kehadiran asetilkolinesterase dan rangsangan inhibisi oleh neurotransmitter lainnya (GABA) sangat penting untuk membentuk kontraksi otot yang normal (Guyton and Hall, 2011).

2.4. Fisiologi Sistem Respirasi

Respirasi atau pernapasan adalah usaha tubuh untuk memenuhi kebutuhan O₂ dalam proses metabolisme dan mengeluarkan CO₂ sebagai hasil metabolisme dengan perantara organ paru dan saluran napas bersama kardiovaskular sehingga dihasilkan darah yang kaya oksigen. Respirasi mempunyai 3 tahap yaitu: ventilasi, difusi, perfusi. Ketiga komponen ini selalu bekerja sama dan bila ada gangguan pada salah satu atau lebih komponen maka akan terjadi gangguan pertukaran gas. Situasi faal paru seseorang dikatakan normal jika hasil kerja proses ventilasi, difusi, perfusi, serta hubungan antara ventilasi dengan perfusi pada orang tersebut dalam keadaan istirahat menghasilkan tekanan parsial gas darah arteri (PaO₂ dan PaCO₂) yang normal. Yang dimaksud keadaan istirahat adalah ketika jantung dan paru tanpa beban kerja yang berat. (West, 2010)

Sistem respirasi secara fundamental merupakan sarana untuk menghirup udara, memfasilitasi pertukaran gas dalam udara dengan suatu cairan (darah) dan akhirnya mengembuskan keluar udara dengan komposisi yang berbeda. Sebagaimana dijelaskan lewat hukum gas ideal dan hukum *Boyle*, udara dan gas yang menjadi komponennya ditandai oleh kuantitas, volume dan tekanannya. Demikian pula fisiologi pernapasan dapat dijelaskan sebagai suatu rangkaian perubahan yang digerakkan oleh tekanan dalam volume gas di dalam paru-paru. Rangkaian perubahan ini memungkinkan regulasi O₂, CO₂, dan pH di dalam darah. (Fishman, 2008)(Alsagaf, 2010)

Fungsi paru atau fungsi sistem pernapasan yang utama adalah melaksanakan pertukaran gas antara O₂ dan CO₂ di membran respirasi (pada pernapasan eksterna) dan pada pernapasan interna meliputi pengangkutan O₂ dan CO₂ dalam peredaran darah serta utilisasi O₂ di jaringan-jaringan dan pembebasan sisa metabolisme CO₂ untuk dibuang keluar tubuh oleh membran respirasi. (Alsagaf, 2010)

Proses Ventilasi adalah peristiwa masuk dan keluarnya udara kedalam paru (inspirasi dan ekspirasi). Difusi adalah perpindahan oksigen (O_2) dari alveoli ke dalam darah dan diikat oleh Hemoglobin (Hb) menjadi senyawa Oksi-Hb dan karbondioksida (CO_2) lepas dari ikatan karbamino keluar dari darah ke alveoli. Dan perfusi adalah distribusi Oksi-Hb dalam darah ke jaringan seluruh tubuh dan CO_2 dari jaringan ke alveoli paru. Fungsi yang lain dari sistem pernapasan adalah: fungsi fonasi (bicara), pertahanan tubuh oleh paru dan saluran napas, fungsi keseimbangan asam-basa dan keseimbangan air (Fishman, 2008; Alsagaf, 2010; Gold, 2000).

2.5. Uji Fungsi Faal Paru

Uji fungsi faal paru pada dasarnya dilakukan untuk mengetahui apakah kerja pernapasan seseorang mampu mengatasi kedua resistensi yang mempengaruhi kerja pernapasan, yaitu resistensi elastik dan resistensi nonelastik, sehingga dapat menghasilkan fungsi ventilasi yang optimal. Ventilasi dipengaruhi oleh saluran napas, paru dan dinding dada. Dua bagian terakhir mengatur besarnya volume dan aliran udara pada saat istirahat dan ketika beraktivitas, seperti: kegiatan fisik, bersuara, batuk, tertawa, perubahan posisi tubuh, dan lain-lain. Pengujian faal paru menggunakan alat yang disebut spirometri.

Resistensi elastik dihasilkan oleh sifat elastis paru (tegangan permukaan cairan yang membatasi alveolus dan serabut elastis yang terdapat di seluruh paru) dan rongga toraks (kemampuan meregang otot, tendon, dan jaringan ikat). Resistensi nonelastik dihasilkan oleh tahanan gesekan terhadap aliran udara dalam saluran napas, dalam jumlah kecil yang juga disebabkan karena viskositas jaringan paru. Parameter yang digunakan untuk menilai kemampuan kerja pernapasan dalam mengatasi kedua resistensi tersebut adalah volume paru, baik volume statis maupun dinamis. Volume statis menggambarkan kemampuan kerja pernapasan dalam mengatasi resistensi elastik, sedangkan volume dinamik mengukur kecepatan aliran udara dalam saluran pernapasan dibandingkan dengan fungsi waktu yang digunakan untuk menilai kemampuan kerja pernapasan mengatasi resistensi nonelastik. (ZN, Amin and Thufeilsyah, 2014)

A. Volume Statis

Pada volume paru statis, pemeriksaan yang dilakukan tidak terkait dengan waktu dan merupakan ukuran dasar untuk menilai volume udara intra pulmonal. Parameter volume dan kapasitas statis yang paling bermakna dalam menunjukkan adanya suatu kelainan adalah kapasitas vital, volume residu, kapasitas residu fungsional dan kapasitas paru total. Volume statik terdiri dari : Volume Tidal (TV / Tidal Volume), Volume Cadangan Inspirasi (IRV /

Inspiratory Residual Volume), Volume Cadangan Ekspirasi (*ERV/Expiratory Residual Volume*), Volume Residu (*RV/ Residual Volume*), Kapasitas Paru Total (*TLC/Total Lung Capacity*), Kapasitas Vital (*VC/Vital Capacity*), Kapasitas Inspirasi (*IC/Inspiratory Capacity*), Kapasitas Residu Fungsional (*FRC/Functional Residual Volume*).

Nilai kapasitas vital menunjukkan kemampuan distensi dari paru dan dinding thoraks (*compliance*). Nilai volume residu yang meningkat dan rasio antara volume residu terhadap kapasitas residu fungsional menunjukkan adanya hiperinflasi paru melalui mekanisme *air trapping*. Oleh karena itu, pentingnya pemahaman faal paru statis sebagai dasar untuk mengetahui parameter faal paru lainnya dalam menentukan jenis gangguan ventilasi

B. Volume Dinamis

a. Kapasitas Vital Paksa/*Force Vital Capacity (FVC)*

Pengukuran yang diperoleh dari ekspirasi yang dilakukan secepat dan sekuat mungkin.

b. Volume Ekspirasi Paksa pada Detik Pertama/ *Force Expiration Volume (FEV₁)*

Jumlah udara yang dikeluarkan sebanyak banyaknya dalam 1 detik pertama pada waktu ekspirasi maksimal setelah inspirasi maksimal (volume udara yang dapat diekspirasi dalam waktu standar selama pengukuran kapasitas vital paksa).

FEV₁ dapat membedakan antara kelainan restriksi dan obstruksi. Pada restriksi nilai absolut FEV₁ menurun dan nilai relatif FEV₁/VC normal. Sedangkan pada obstruksi, terjadi penningkatan tahanan jalan napas sehingga nilai FEV₁ dan ratio FEV₁/VC akan menurun. (Bakhtiar and Tantri, 2017)

c. *Forced expiratory flow/ FEF₂₀₀₋₁₂₀₀*

Merupakan flow rate/ rata-rata untuk jumlah liter gas yang dikeluarkan setelah 200 ml gas yang pertama, diukur saat melaksanakan manuver forced expiratory volume dan disebut juga sebagai *maximal expiratory flow rate / MEFR₂₀₀₋₁₂₀₀*.

d. *Forced expiratory flow / FEF_{25%-75%}*

Merupakan flow rate rata-rata pada saat pertengahan *forced expiratory volume* dan disebut juga sebagai *maximal mid-flow rate/ MMFR*

e. *Peak Expiratory Flow Rate (PEFR)* atau Arus Puncak Ekspirasi (APE)

Merupakan flow rate maksimal yang dapat dicapai selama manuver forced expiratory volume. Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) atau Arus Puncak Ekspirasi (APE) yang

menurun menunjukkan adanya tahanan jalan napas yang meningkat. Hasil ini kurang akurat, sehingga harus dikombinasi dengan pemeriksaan yang lain

f. Maximal Voluntary Ventilation (MVV)

Disebut juga dengan Maximal Breathing Capacity (MBC) adalah jumlah udara yang bisa dikeluarkan sebanyak banyaknya dalam 2 menit dengan bernapas cepat dan dalam secara maksimal. (ZN, Amin and Thufeilsyah, 2014) Tes yang sederhana ini dapat menunjukkan efek total dari sifat mekanik paru dan dinding toraks, dan dipengaruhi oleh tahanan non elastik, meskipun tahanan elastik bisa juga mempengaruhi dalam porsi yang kecil. Pada keadaan obstruksi dan retriksi didapatkan penurunan MVV / MBC. Pada restriksi VC dan MVV turun dalam presentasi yang hampir sama, sedangkan pada obstruksi penurunan MVV lebih jelas dari VC. Hasil tes ini masih kurang begitu akurat karena banyak dipengaruhi oleh kerja sama yang baik antara penderita dan pemeriksa. (Bakhtiar and Tantri, 2017) (Bakhtiar and Tantri, 2017) (Bakhtiar dan Tantri 2017) (19) (Bakhtiar and Tantri, 2017)

g. Rasio FEV₁/FVC

Volume ekspirasi paksa dalam 1 detik cepat sebagai presentase dari kapasitas vital paksa. Hasil volume udara ekspirasi pasien pada 1 detik sebagai persentase dari volume total dari udara pada saat ekspirasi. Rasio FEV₁/FVC dijumlahkan dengan menggunakan nilai FEV₁ terbesar dan nilai FVC terbesar walaupun FEV₁ dan FVC tidak dalam satu jalur.

Cara menentukan nilai FEV₁/FVC% :

- a. Tentukan nilai FEV₁ terbesar
- b. Tentukan nilai FVC terbesar
- c. Membagi nilai FEV₁/FVC
- d. Dikalikan 100 untuk mendapatkan persentase $FEV_1/FVC\% = FEV_1 \times 100 / FVC$

Spirometer tidak dapat membuat diagnosis spesifik namun dapat menentukan adanya gangguan obstruktif dan restriktif serta dapat memberi perkiraan derajat kelainan. (Amin, 2013).

C. Interpretasi Pada Gangguan Obstruksi dan Retriksi

Tes faal paru dilakukan dengan menilai fungsi ventilasi, difusi gas, perfusi darah paru dan transport gas O₂ dan CO₂ dalam peredaran darah. Untuk uji skrining, biasanya penilaian faal paru seseorang cukup dengan melakukan uji fungsi ventilasi paru. Untuk menilai fungsi ventilasi digunakan spirometer untuk mencatat grafik pernapasan berdasarkan jumlah dan kecepatan udara yang keluar atau masuk ke dalam spirometer. (Yunus, 1997)

Gangguan ventilasi terdiri atas: gangguan restriksi dan gangguan obstruksi. Restriksi adalah gangguan pada pengembangan paru oleh sebab apapun. Pada gangguan restriksi, paru menjadi kaku sehingga daya tarik kedalam lebih besar maka dinding dada mengecil, volume paru kecil, iga menyempit.

Sebagai parameter yang diukur adalah VC. Nilai normal VC 80%-120% prediksi. VC kurang dari 80% nilai prediksi dianggap gangguan restriksi. VC lebih dari 120% nilai prediksi merupakan suatu keadaan over atau hiperinflasi. Selain itu, pada penyakit-penyakit restriktif kecepatan aliran normal, walaupun kadang-kadang kecepatan aliran akan berkurang secara proporsional terhadap berkurangnya kapasitas vital.(Gold, 2000)

- 1. Fungsi Paru Normal**

Hasil spirometri normal menunjukkan $FEV_1 > 80\%$ dan $FVC > 80\%$

- 2. Obstructive Ventilatory Defects (OVD)**

Gangguan obstruktif pada paru, dimana terjadi penyempitan saluran napas dan gangguan aliran udara di dalamnya, akan mempengaruhi kerja pernapasan dalam mengatasi resistensi nonelastik dan akan bermanifestasi pada penurunan volume dinamik. Kelainan ini berupa penurunan rasio $FEV_1 / FVC < 70\%$. FEV_1 akan selalu berkurang pada OVD dan dapat dalam jumlah yang besar, sedangkan FVC dapat tidak berkurang. Pada orang sehat dapat ditemukan penurunan rasio FEV_1/FVC , namun nilai FEV_1 dan FVC tetap normal. Ketika sudah ditetapkan diagnosis OVD, maka selanjutnya menilai: beratnya obstruksi, kemungkinan reversibilitas dari obstruksi, menentukan adanya hiperinflasi, dan air trapping

- 3. Restrictive Ventilatory Defects (RVD)**

Gangguan restriktif yang menjadi masalah adalah hambatan dalam pengembangan paru dan akan mempengaruhi kerja pernapasan dalam mengatasi resistensi elastik. Manifestasi spirometrik yang biasanya timbul akibat gangguan ini adalah penurunan pada volume statik. RVD menunjukkan reduksi patologik pada TLC ($< 80\%$) (ZN, Amin and Thufeilsyah, 2014).

Dari hasil penilaian pemeriksaan spirometri, penilaian fungsi faal paru dapat dilihat dalam tabel berikut :

Tabel 2.1. Penilaian Hasil Pemeriksaan Spirometri (ZN, Amin and Thufeilsyah, 2014)

Value	Normal	Obstruksi	Restriksi	Kombinasi Obstruksi & Restriksi
FVC	$\geq 80\%$ pred (N) Atau	N	< N	< 80% Pred
FEV1	$\geq 80\%$ pred (N)	< N	N / <N	< 80% Pred
FEV1/FVC (FEV1%)	N (> 70%)	< 70%	> 70%	< 70%
FVC/FVC pred (FVC %)	$\geq 80\%$		< N	
TLC	80–120%		< 80% pred	
Notes		Severity ~ %pred FEV1 (= FEV1/ FEV1 Pred)	Severity ~ %pred FVC (= FVC / FVC pred)	

2.6. Diabetes Melitus dan Komplikasi Paru

Komplikasi DM yang dapat timbul pada paru pasien DM seperti : kerusakan faal paru, penurunan kapasitas vital dan kapasitas paru total, penurunan kapasitas difusi CO_2 , penurunan faktor transfer CO_2 , penurunan ambilan O_2 maksimal, penurunan otot respirasi, kelainan faal ventrikel kiri, efusi pleura, *obstructive sleep apnea*, infeksi, prognosis buruk pada *community-acquired pneumonia*, peningkatan resiko pneumonia aspirasi, infeksi mukomikosis, TB. (Malik *et al.*, 2010). Meskipun sifatnya tidak jelas, hubungan antara DM dan tes fungsi paru tetap penting karena implikasi potensial epidemiologis dan klinis. Hilangnya cadangan paru bisa menjadi penting secara klinis. (Shah *et al.*, 2013) Disamping itu Ehrlich, *et al.* menunjukkan bahwa pasien dengan DM tipe 2 memiliki peningkatan risiko beberapa kondisi paru seperti asma, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), fibrosis, dan pneumonia. (Ehrlich *et al.*, 2010)

Patofisiologi fungsi paru yang menurun masih merupakan masalah penelitian yang menarik. Mekanika paru-paru normal dan pertukaran gas dipengaruhi oleh integritas jaringan

ikat dan mikrocaskular paru-paru. Akselerasi proses penuaan pada jaringan penghubung dan terjadinya glikosilasi nonenzimatik dan modifikasi alveolar surfaktan menyebabkan penurunan fungsi paru.

Dalam penelitian oleh Weynand *et al.*, ditemukan bahwa epitel alveolar, endotelium kapiler, dan lamina basal di paru-paru menebal pada pemeriksaan di mikroskop elektron, bila dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, penebalan lamina basal sama besarnya di paru-paru dan ginjal. Mikroangiopati diabetes mungkin juga terjadi di pembuluh darah paru-paru. (Weynand *et al.*, 1999) Selain itu, volume darah kapiler paru juga ditemukan berkurang, mendukung bukti mikroangiopati. Ini dapat menyebabkan redistribusi sirkulasi paru, mengakibatkan area berventilasi baik menjadi berkurang perfusinya. Thoraks dan paru-paru kaya akan kolagen dan elastin. Kekakuan toraks dan parenkim paru bisa terjadi karena glikosit nonenzimatik dari struktur ini. Ini dapat menyebabkan pola restriktif. (Sandler, Bunn and Stewart, 19867)

Studi bahkan telah menunjukkan polineuropati diabetes, yang mempengaruhi fungsi neuromuskuler pernapasan mengurangi volume paru-paru. (Kabitz *et al.*, 2008)