

**PENGARUH LAMA MENDERITA DAN KADAR HbA1c TERHADAP
DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA**

TESIS

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Gelar Spesialis Neurologi
Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



Oleh :
Raden Andi Ario Tedjo
S 551508002



PPDS I ILMU PENYAKIT SARAF
LAB/SMF ILMU PENYAKIT SARAF RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA

2019

**PENGARUH LAMA MENDERITA DAN KADAR HbA1c TERHADAP
DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA
PASIENT DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA**


Disusun oleh:
Raden Andi Ario Tedjo
S 551508002

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. Oemar Sri Hartanto, dr.,Sp.S (K) NIP : 19470318 19760 91001		3 September 2019
Pembimbing II	Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F (K) NIP : 19500303 19760 9100		19 September 2019

Telah dinyatakan memenuhi syarat
Pada tanggal : 6 September 2019




Mengetahui
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis Saraf
FK UNS/ RSUD Surakarta


dr. Subandi, Sp.S(K), FINS
NIP : 19730814 201412 1001

**PENGARUH LAMA MENDERITA DAN KADAR HbA1c TERHADAP
DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA
PASIEEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA**


Disusun oleh:
Raden Andi Ario Tedjo
S 551508002

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. Oemar Sri Hartanto, dr.,Sp.S (K) NIP : 19470318 197609 1001	
Pembimbing II	Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F (K) NIP : 19621022 199503 1001	
Penguji	dr. Suratno, Sp.S(K). NIP : 19501213 197707 1001	

Telah dipertahankan di depan penguji
Dinyatakan memenuhi syarat
Pada tanggal : 2019

Mengetahui
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis Saraf
FK UNS/RSKM Surakarta


dr. Subandi, Sp.S(K), FINS
NIP : 19730814 201412 1001

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Raden Andi Ario Tedjo

NIM : S551508002

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang berjudul **PENGARUH LAMA MENDERITA DAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 RSUD DI Dr. MOEWARDI SURAKARTA** adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya dalam tesis ini diberi tanda sitasi dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, Maret 2019

Yang membuat pernyataan,

Raden Andi Ario Tedjo

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **PENGARUH LAMA MENDERITA DAN KADAR HBA1C TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA.**

Tesis ini disusun sebagai untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Terselesainya tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberi kemudahan dalam melaksanakan Program Pendidikan Dokter Spesialis I IP. Saraf
2. Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K), selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberi kesempatan mengijinkan untuk menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf.
3. Dr. Suharto, dr., Sp.U(K), selaku PLT Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta beserta jajaran direksi yang telah mengijinkan untuk menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf.
4. Rivan Danuaji dr., Sp.S(K), M.Kes., selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSDM yang telah memberikan kesempatan, membimbing dan memberi pengarahannya dalam penyusunan tesis ini serta memberi kemudahan kepada penulis dalam menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf.
5. Subandi, dr., Sp.S(K), FINS, selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RS dr. Moewardi yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.

6. Prof. Dr. dr. Oemar Sri Hartanto, Sp.S (K), selaku pembimbing I yang telah membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan baik.
7. Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F(K), selaku pembimbing II yang telah membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan baik.
8. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K), FAAN, Prof. Dr. dr. OS Hartanto, Sp.S(K), dr. Risono, Sp.S(K), dr. Suratno, Sp.S(K), dr. Agus Soedomo, Sp.S(K), dr. FX. Sutedjo, Sp.S(K), Dr. dr. Diah Kurnia Mirawati, Sp.S(K), dr. Subandi, Sp.S(K), FINS, dr. Rivan Danuaji, Sp.S(K), M.Kes, dr. Pepi Budianto, Sp.S, FINA, dr. Yetty Hambarsari, Sp.S, dr. Baarid Luqman Hamidi, Sp.S, dr. Hanindia Riani Prabaningtyas, Sp.S, dan dr. Ervina Arta Jayanti, Sp.N yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
9. Orangtua terhormat dan terkasih, dr. F.X. Sutedjo Widjojo, Sp.S(K) dan drg. Enny Ratna Setiawati, serta Bp Y.P. Bambang Soebroto dan Ibu Dr. Setianingtias Honggowati, MM., Ak., CPMA yang telah memberikan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf.
10. Istri dan anak terkasih dr. Linda Soebroto, Jayden Alexander Tedjo dan Jourell Alexius Tedjo yang memberikan bantuan, semangat, dorongan, doa dan perhatian dalam menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf.
11. Saudara-saudara tercinta Irwan Ario Tedjo, dr. Ratna Sari Dewi, Sp.S dan Andy Soebroto yang selalu memberikan doa, semangat dalam menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf.
12. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Saraf terutama teman seangkatan dr. David Noor Umam, dr. Teddy Tejomukti, dr. Reza Handry Pratama dan adik-adik tingkat yang telah memberikan dukungan kepada penulis.

13. Mbak Pip Retnowati, Mbak Ambar, dan Mas Purwanto selaku seketariat bagian Ilmu Penyakit Saraf yang selalu memberikan bantuan pada penulis selama menjalani pendidikan PPDS-I Ilmu Penyakit Saraf selama ini.
14. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis maupun menjalani pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Singkatan	xii
Daftar Lampiran	xiv
Abstrak	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan	6
D. Manfaat	6
E. Originalitas Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
A. LANDASAN TEORI	11
1. Diabetes Melitus	11
2. Neuropati Diabetes Melitus	17
a. Definisi	17
b. Klasifikasi	18
3. Neuropati Diabetik Perifer	20
a. Definisi	20
b. Patofisiologi	22
c. Gejala Klinis	31
d. Diagnosis	34
4. Hemoglobin A1c	40
a. Definisi	40

b. Keterbatasan	41
c. Target	42
5. Hubungan HbA1c Dengan Neuropati Diabetik Perifer	44
a. Kontrol Glikemi dan Neuropati Diabetik Perifer	44
b. Mekanisme Neuropati Diabetik Perifer Akibat Hiperglikemi.....	46
B. KERANGKA BERPIKIR	49
C. HIPOTESIS PENELITIAN	51
BAB III. METODE PENELITIAN	52
A. Jenis Penelitian	52
B. Tempat Dan Waktu Penelitian	52
C. Populasi Dan Sampel	52
D. Variabel Penelitian	54
E. Definisi Operasional	55
F. Alur Penelitian	58
G. Prosedur Penelitian	59
H. Analisis Statistik	61
I. Waktu Penelitian	62
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	63
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	90

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kadar tes laboratorium darah diagnosis DM dan prediabetes.....	14
Tabel 2.2	Rekomendasi glikemik penderita DM dewasa.....	16
Tabel 2.3	Klasifikasi Neuropati Diabetik	19
Tabel 2.4	Gejala sensoris positif dan negatif NDP	33
Tabel 2.5	Gejala neuropati diabetik perifer dari serabut saraf besar dan kecil	34
Tabel 2.6	Komponen pemeriksaan mTCNS.....	39
Tabel 4.1	Tabel frekuensi karakteristik responden	64
Tabel 4.2	Variabel responden.....	65
Tabel 4.3	Hasil uji Kolmogorov Smirnov variabel menggunakan SPSS	67
Tabel 4.4	Hasil uji korelasi Pearson variabel bebas terhadap skor mTCNS menggunakan SPSS.....	68
Tabel 4.5	Hasil uji korelasi Spearman variabel bebas terhadap skor mTCNS menggunakan SPSS.....	69
Tabel 4.6	Hasil analisis uji regresi linear bivariat.....	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Regulasi jaringan spesifik dari jalur polyol dan kaskade metabolik terhadap neuropati diabetik	26
Gambar 2.2	Peranan aldose reduktase pada cedera iskemik/reperfusi	27
Gambar 2.3	Reaksi AGE dan RAGE pada patogenesis neuropati diabetik	30
Gambar 2.4	Ringkasan mekanisme patogenesis dari neuropati diabetik	48
Gambar 4.1	Grafik hubungan skor mTCNS dengan lama menderita DM	70
Gambar 4.2	Grafik hubungan skor mTCNS dengan kadar HbA1c	70

DAFTAR SINGKATAN

AR	: <i>Aldose Reductase</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGE	: <i>Advance Glycation End Products</i>
CAN	: <i>Cardiovascular Autonomic Neuropathy</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DSPN	: <i>Distal Symmetric Polyneuropathy</i>
EDIC	: <i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
ENS	: <i>Early Neuropathy Score</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase</i>
GDPT	: <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>
Glycer-3P	: <i>Glyceraldehyde-3-Phosphate</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GSSG	: <i>Glutathione disulfide</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HHS	: <i>Hiperglikemi Hiperosmolar</i>
HRV	: <i>Heart Rate Variability</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IENFD	: <i>Intraepidermal Nerve Fiber Density</i>
ICAM	: <i>Intercellular Cell Adhesion Molecule</i>
KAD	: <i>Ketoasidosis Diabetik</i>
MAGE	: <i>Mean Amplitude of Glycemic Excursion</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MDNS	: <i>Michigan Diabetic Neuropathy Score</i>
MODY	: <i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
mTCNS	: <i>modified Toronto Clinical Neuropathy Score</i>

NAD	: <i>Nikotinamida Adenina Dinukleotide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Di-Nucleotide Phosphate</i>
ND	: <i>Neuropati Diabetik</i>
NDP	: <i>Neuropati Diabetik Perifer</i>
NDS	: <i>Neuropathy deficit score</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor— κB</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i>
NIS-LL	: <i>Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen activator inhibitor 1</i>
PARP	: <i>Poly-ADP-ribose polymerase</i>
PERKENI	: <i>Perhimpunan Endokrinologi Indonesia</i>
PI	: <i>Phosphatidylinositol</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
RAGE	: <i>Receptor Advance Glycation End Products</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SDH	: <i>Sorbitol Dehydrogenase</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TCNS	: <i>Toronto Clinical Neuropathy Score</i>
TGF- β	: <i>Tumor Growth Factor β</i>
TGT	: <i>Toleransi Glukosa Terganggu</i>
TNF α	: <i>Tumor necrotizing factor α</i>
TNSc	: <i>Total Neuropathy Score</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
UENS	: <i>Utah Early Neuropathy Scale</i>
UKPDS	: <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i>	90
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i> RSUD Dr. Moewardi Surakarta	91
Lampiran 3. Kuesioner Penelitian	92
Lampiran 4. Kuesioner mTCNS	93
Lampiran 5. Izin Penelitian	94
Lampiran 6. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian	95
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data Penelitian	96
Lampiran 8. Data Penelitian	100
Lampiran 9. Hasil Pengolahan Data SPSS	103

ABSTRAK

Raden Andi Ario Tedjo. S551508002. 2019. PENGARUH LAMA MENDERITA DAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA. Tesis. Pembimbing I: Prof. Dr.dr.Oemar Sri Hartanto, Sp.S(K)., II: Dr.dr. Hari Wujoso, Sp.F(K). Program studi Ilmu Pendidikan Spesialis Saraf, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Latar Belakang : Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis, berat yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula atau glukosa darah), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Neuropati merupakan komplikasi jangka panjang yang paling banyak dari DM, mengenai hampir separuh dari penderita DM. Neuropati diabetik perifer (NDP) merupakan salah satu sindrom neuropati paling sering muncul yang disebabkan oleh DM, terhitung kurang lebih 75% dari ND.

Tujuan Penelitian : Menganalisis pengaruh lama menderita dan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan neuropati diabetik perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Metode Penelitian : Studi ini menggunakan desain potong lintang. Populasi subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 dan diperoleh (n) 60 orang dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Diagnosis NDP didapatkan dengan gejala dan pemeriksaan klinis. Kemudian dilakukan pemeriksaan klinis sesuai dengan kuesioner mTCNS.

Hasil : Derajat keparahan neuropati diabetik perifer yang diwakili dengan skor mTCNS berhubungan signifikan secara statistik dengan kadar HbA1c ($p=0.000$) dan lama menderita ($p=0.014$) pada uji regresi linear multivariat. HbA1c dapat meningkatkan skor mTCNS sebesar 1,796 (1,334 – 2,258) kali lebih tinggi. Sedangkan lama menderita dapat meningkatkan skor mTCNS sebesar 0,175 (0,037 – 0.312) kali lebih tinggi.

Simpulan : Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara lama menderita dan kadar HbA1c terhadap derajat keparahan neuropati diabetik perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Kata Kunci : Derajat keparahan neuropati diabetik perifer, skor mTCNS, kadar HbA1c, lama menderita

ABSTRACT

Raden Andi Ario Tedjo. S551508002. 2019. THE EFFECT OF DISEASE DURATION AND HbA1c LEVELS ON THE SEVERITY OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELITUS PATIENTS IN RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA. Tesis. Advisor I: Prof. Dr.dr.Oemar Sri Hartanto, Sp.S(K)., II: Dr.dr. Hari Wujoso, Sp.F(K). Department of Neurology, Sebelas Maret University, Surakarta.

Background : Diabetes mellitus (DM) is a chronic, severe disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin (a hormone that regulates blood sugar or glucose), or when the body cannot effectively use the insulin produced. Neuropathy is the most long-term complication of DM, affecting nearly half of DM sufferers. Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common neuropathy syndromes caused by DM, accounting for approximately 75% of ND.

Aim : Analyzing the effect of disease duration and HbA1c levels on the severity of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Methods : This study used a cross-sectional design. The study subject population was type 2 DM patients and obtained (n) 60 people with predetermined inclusion and exclusion criteria. The diagnosis of DPN is obtained by clinical symptoms and examination. Then a clinical examination was performed according to the mTCNS questionnaire.

Result : The severity of peripheral diabetic neuropathy as represented by the mTCNS score was statistically significantly related to HbA1c levels ($p = 0,000$) and disease duration ($p=0,014$) in the multivariate linear regression test. HbA1c can increase mTCNS scores by 1,796 (1,334 – 2,258) times higher. Whereas the disease duration can increase the mTCNS score by 0,175 (0,037 - 0.312) times higher.

Conclusions : There is a statistically significant relationship between disease duration and HbA1c levels with the severity of peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Keywords: Severity of diabetic peripheral neuropathy, mTCNS score, HbA1c levels, disease duration