

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang paling sering ditemukan di seluruh dunia dan insidennya cenderung meningkat pada beberapa dekade belakangan ini.¹ Pada tahun 2015 terdapat 415 juta orang menderita DM di dunia dan jumlah ini akan terus meningkat dan diperkirakan pada tahun 2040 terdapat kira-kira 673 juta penderita DM.^{2,3} Indonesia merupakan negara dengan peringkat ke 7 yang memiliki populasi jumlah pasien DM terbanyak di dunia. Pada tahun 2015 terdapat 10 juta pasien DM di Indonesia dengan prevalensi 6.2%.⁴

Etiologi DM bervariasi diantaranya defek sekresi insulin, gangguan respon sekresi insulin atau keduanya terjadi secara bersamaan. Tipe DM yang paling sering yaitu DM Tipe 2.^{2,3} Jumlah penderita DM Tipe 2 meningkat di setiap negara, dengan angka kejadian 80%-90% dari semua kasus DM dan mayoritas pasien berusia diantara 45 tahun- 64 tahun.^{2,4}

Diabetes Mellitus ditandai dengan terdapatnya hiperglikemia kronis yang dapat memicu terjadinya disfungsi multi organ diantaranya mata, ginjal, dan susunan saraf pusat (SSP). Komplikasi ini ditunjukkan dengan gejala nefropati, retinopati, neuropati, dan angiopati.^{5,6,7} Komplikasi neurologis yang paling sering ditemukan pada DM salah satunya adalah terjadinya neuropati perifer DM dan diperkirakan terjadi pada 50% penderita DM.^{1,8,9} Penelitian yang dilakukan oleh *A Large American Study* menunjukkan bahwa prevalensi neuropati perifer DM yang berada pada usia 18-90 tahun adalah 28,5%. Prevalensi neuropati perifer DM

pada pasien DM Tipe 1 adalah 22,7% dan pada DM Tipe 2 adalah 32.10%. Prevalensi ini meningkat seiring dengan lamanya menderita DM dan bertambahnya usia.¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Karki dkk tahun 2016¹¹ menemukan 70,6% pasien pasien DM Tipe 2 dengan neuropati perifer DM menderita DM selama ≥ 5 tahun, dan penelitian ini menyimpulkan bahwa meningkatnya durasi menderita DM dan usia menderita DM merupakan faktor resiko neuropati perifer DM yang secara statistik terdapat hubungan yang signifikan.¹¹ Penelitian yang dilakukan Busui tahun 2009¹² juga menemukan bahwa prevalensi terjadinya neuropati perifer DM pada pasien DM Tipe 2 meningkat pada pasien dengan lama menderita DM > 10 tahun.¹² Nisar dkk tahun 2015¹³ juga melakukan penelitian hubungan neuropati perifer DM dengan durasi menderita DM Tipe 2, penelitian ini menemukan bahwa neuropati perifer DM terjadi pada pasien dengan rata-rata lama menderita DM 6,76 tahun dan terdapat hubungan yang signifikan antara terjadinya neuropati perifer DM dengan lamanya menderita DM.¹³

Neuropati perifer DM muncul dengan gejala yang heterogen baik dari manifestasi maupun pola kelainan neurologis, perjalanan klinis serta mekanisme yang mendasari dan komplikasi ini sering ditemukan pada DM stadium lanjut.^{14,15} Pada neuropati perifer DM terjadi kerusakan saraf perifer akibat gangguan konduksi saraf, kerusakan endotel dan terjadinya disfungsi vaskular. Gejala klinis yang paling sering muncul adalah *Distal Symmetrical Polyneuropathy (DSP)*. Gejala DSP diantaranya rasa kebas, kesemutan, nyeri dan kelemahan pada kaki. Kondisi ini dapat memicu kehilangan sensasi pada kaki, rasa nyeri dan ulkus pedis. Oleh karena itu pasien dengan neuropati perifer DM akan beresiko tinggi terjadinya

ulkus pedis, dimana 80% pasien dengan neuropati perifer DM menderita ulkus pedis dan lebih 50% beresiko untuk mengalami amputasi.^{16,17,18}

Deteksi dini keterlibatan persarafan motorik dan sensoris pada pasien DSP sangat penting. Metode yang akurat untuk menilai DSP ini secara kuantitatif adalah dengan menggunakan elektrofisiologi. Pemeriksaan ini dapat menilai *Nerve Conduction Studies* (NCS) yang merupakan *gold standar* untuk mengevaluasi DSP. Abnormalitas elektrofisiologi yang sering ditemukan pada DSP adalah neuropati aksonal yang melibatkan persarafan sensoris dan motorik distal dan penurunan *Nerve Conduction Velocity* (CV).¹⁹ Lehtinen dkk tahun 1989²⁰ meneliti prevalensi neuropati pada pasien DM tipe 2 baru dikenal, pada penelitian ini menggunakan elektrofisiologi untuk mendeteksi terjadinya neuropati perifer DM, dan menemukan bahwa terdapat penurunan CV pada 15.2% pasien DM tipe 2 baru dikenal, dan menyimpulkan bahwa pemeriksaan CV dengan elektrofisiologi dapat dipakai untuk deteksi dini terjadinya neuropati perifer DM.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Sunter dkk tahun 2013¹⁹ meneliti pemeriksaan *Single Nerve Fiber Conduction Velocity* (SF-CV) saraf tibia pada pasien DM, penelitian menemukan bahwa neuropati DM terjadi pada pasien dengan rata-rata lama menderita DM 102.07 ± 78.53 bulan (2-30 tahun) dan terdapat gangguan penurunan SF-CV pada lebih dari 50% pasien DM.¹⁹ Penelitian Malik dkk tahun 2000²¹ juga menunjukkan terdapat penurunan yang signifikan pada pemeriksaan *sural sensory nerve conduction velocity* pada pasien DM. Pada penelitian ini juga menyimpulkan bahwa pemeriksaan sensoris kuantitatif dengan menggunakan elektrofisiologi merupakan pemeriksaan yang sensitif untuk mendeteksi terjadinya neuropati perifer.²¹

Neuropati perifer DM merupakan penyebab terjadinya ulkus neurotropik yang dapat terjadi pada kulit dan kornea. Pada kornea terjadinya penurunan sensitivitas kornea yang disebabkan oleh perubahan dan degenerasi neuron, kehilangan serat saraf pada kornea, merupakan bentuk dari neuropati kornea yang dapat memicu terjadinya keratopati DM sehingga kornea rentan terhadap trauma dan dapat menimbulkan erosi kornea rekuren bahkan dapat terjadi ulkus kornea.^{1,6,9} Meningkatnya usia dan lama menderita DM dapat memicu penurunan sensitivitas kornea. Tavakoli dkk tahun 2007⁹ meneliti sensitivitas kornea dan korelasinya dengan derajat neuropati pada pasien DM, penelitian ini menyimpulkan bahwa lama menderita DM berkorelasi dengan penurunan sensitivitas kornea yang diperiksa dengan estetika Cochet-Bonnet dan esthesiometri non kontak.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Neilson dan Lund tahun 1978²² menunjukkan penurunan signifikan sensitivitas kornea yang diperiksa dengan estetika Cochet-Bonnet pada pasien DM, terdapatnya hubungan penurunan sensitivitas kornea dengan usia, tipe DM, lama menderita DM yang lebih dari 15 tahun, dan juga menyimpulkan bahwa penurunan sensitivitas kornea merupakan bentuk dari polineuropati yang terjadi pada DM.²² Rosenberg dkk tahun 2000⁶ meneliti struktur dan sensitivitas kornea pada pasien DM Tipe 1, penelitian ini menunjukkan penurunan sensitivitas kornea menurun seiring dengan lama menderita DM Tipe 1, selain itu penelitian ini juga menyimpulkan bahwa penurunan panjang *bundle* serat saraf pada pleksus subbasal mempunyai korelasi yang signifikan dengan penurunan sensitivitas kornea yang diperiksa dengan estetika Cochet-Bonnet.⁶ Komolafe dkk tahun 2016⁵ meneliti hubungan antara sensitivitas kornea yang diperiksa dengan estetika Cochet-Bonnet

dengan neuropati perifer DM pada pasien DM Tipe 2. Penelitian ini mendapatkan 87.5% pasien DM mengalami gejala neuropati perifer. Selain itu Komolafe menyimpulkan bahwa pada pasien DM Tipe 2 dengan neuropati perifer DM terdapat penurunan sensitivitas kornea dibandingkan dengan pasien DM Tipe 2 tanpa neuropati.⁵ Schultz dkk tahun 1983²³ juga melaporkan observasi klinis pada pasien DM, penelitian ini menyimpulkan bahwa penurunan sensitivitas kornea diduga merupakan bagian dari neuropati perifer yang terjadi pada DM.²³

Pasien DM dengan neuropati yang minimal saja sudah menunjukkan degenerasi pada serat saraf. Degenerasi ini dapat terjadi pada serat saraf yang bermielin maupun tidak bermielin dan serat saraf intraepidermal. Serat saraf pada kornea berasal dari nervus trigeminus, mengandung serat saraf yang tidak bermielin, serat saraf ini secara histologis dan fungsional sama dengan serat saraf pada kaki.²⁴ Tavakoli dkk tahun 2011²⁴ meneliti progresivitas neuropati perifer DM dengan menggunakan mikroskop konfokal. Pada penelitian ini ditemukan bahwa pada pasien dengan neuropati perifer DM terdapat penurunan densitas serat saraf kornea, densitas percabangan dan panjang serat saraf jika dibandingkan dengan orang normal.²⁴ Penelitian Misra dkk tahun 2015²⁵ juga menggambarkan pemakaian klinis mikroskop konfokal secara *in vivo* pada pasien dengan DM Tipe 1. Penelitian Misra dkk ini mengukur parameter persarafan kornea pada pasien DM Tipe 1 dan kontrol serta dikonfirmasi dengan penurunan densitas subbasal dan sensitivitas kornea pada pasien DM. Penelitian ini menemukan bahwa terdapat penurunan densitas pleksus subbasal pada pasien DM dan terdapat hubungan yang signifikan antara neuropati kornea dengan neuropati sistemik, sehingga penelitian

ini menyimpulkan bahwa neuropati kornea kemungkinan indikator awal dari terjadinya neuropati perifer diabetes.²⁵ Kallinikos dkk tahun 2003²⁶ meneliti tortositas persarafan kornea pada pasien DM dan hubungannya dengan neuropati perifer, pada penelitian Kalinikos ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan abnormalitas morfologi persarafan kornea dengan derajat neuropati perifer DM dan dengan pemeriksaan mikroskop konfokal kornea dapat menunjukkan perubahan pada derajat degenerasi dan regenerasi pada pasien DM.²⁶

Pada neuropati perifer, pemeriksaan NCS hanya dapat menilai gangguan fungsi pada serat saraf yang besar seperti pada saraf tibialis pada kaki, selain itu pemeriksaan ini hanya dapat mendeteksi neuropati perifer pada stadium lanjut. Deteksi kerusakan yang terjadi pada serat saraf yang kecil hanya dapat dilakukan melalui biopsi kulit, tapi dengan biopsi kulit hanya dapat menunjukkan kerusakan morfologi saraf dan tidak dapat menilai kerusakan saraf secara fungsional.²⁵ Pemeriksaan sensitivitas kornea telah terbukti merupakan penanda potensial pada neuropati perifer DM. Pemeriksaan estetika Cohcet Bonnet secara kuantitatif dapat membuktikan penurunan sensitivitas kornea pada pasien DM. Penelitian yang dilakukan oleh Tavokoli dkk tahun 2007⁹, dengan menggunakan estetika Cohcet Bonnet menunjukkan penurunan sensitivitas kornea yang signifikan pada pasien DM dibandingkan dengan kontrol. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa pada pasien DM tanpa neuropati tidak terdapat penurunan sensitivitas kornea yang signifikan, tetapi penurunan sensitivitas kornea terdapat pada pasien DM dengan derajat neuropati ringan sampai berat.⁹ Pritchard dkk tahun 2010²⁷ meneliti sensitivitas kornea sebagai penanda potensial neuropati DM, pada penelitian ini

membandingkan pemeriksaan deteksi neuropati perifer menggunakan elektrofisiologi dengan pemeriksaan sensitivitas kornea diperiksa dengan menggunakan *non-contact corneal esthesiometry* (NCCE). Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemeriksaan elektrofisiologi lebih sensitif untuk diagnosis dan menentukan stadium neuropati perifer DM, namun pemeriksaan elektrofisiologi tidak dapat mendeteksi neuropati perifer yang terjadi lebih dini karena alat ini hanya dapat mendeteksi kerusakan pada serat saraf yang lebih besar dan kemampuan elektrofisiologi untuk menilai serat saraf yang kecil sangat terbatas dan pemeriksaan sensitivitas kornea dengan NCCE relatif lebih sensitif untuk deteksi dini neuropati perifer DM dan berguna sebagai penanda potensial pengganti untuk neuropati perifer DM.²⁷

1.2 Rumusan Masalah

Pada pasien DM dapat terjadi komplikasi yang melibatkan multiorgan. Salah satu komplikasi DM yang paling sering terjadi adalah neuropati perifer DM. Komplikasi ini secara teori dapat muncul minimal 7 tahun sejak didiagnosis menderita DM sehingga lama menderita DM merupakan salah satu faktor resiko terjadinya neuropati perifer DM.²⁸ Penelitian yang terdahulu telah banyak membuktikan terdapat hubungan lama menderita DM dengan terjadinya neuropati perifer, tetapi pada penelitian tersebut tidak secara spesifik menunjukkan pada rentang waktu berapa lama menderita DM sehingga komplikasi neuropati perifer DM dapat terjadi, sehingga perlu penelitian yang lebih spesifik untuk mengetahui pada rentang waktu durasi menderita DM berapa lama yang dapat menyebabkan terjadinya neuropati perifer DM. Kebanyakan pasien dengan neuropati perifer DM

mempunyai gejala klinis yang muncul pertama kali dengan manifestasi klinis pada eksteremitas inferior yang melibatkan saraf motorik dan sensoris. Gejala sensoris muncul sebagai manifestasi awal dari neuropati perifer. Pasien DM dengan neuropati menunjukkan degenerasi pada serat saraf yang tidak bermielin dan serat saraf intraepidermal. Kornea merupakan salah satu jaringan yang dipersarafi oleh saraf sensoris yaitu nervus opthalmikus cabang 1 dari Nervus kranialis trigeminus (N VI). Pada kornea nervus Ophthalmikus muncul sebagai nervus siliaris posterior longus yang tidak bermyelin yang membawa serabut saraf sensoris. Saraf ini juga merupakan salah satu saraf perifer yang ikut terkena pada komplikasi neuropati perifer DM dengan gejala neuropati kornea yang mengakibatkan terjadinya penurunan sensitivitas kornea. Salah satu pemeriksaan kuantitatif untuk menilai neuropati perifer pada ekstremitas adalah dengan menggunakan elektrofisiologi. Pemeriksaan elektrofisiologi dapat menilai *Sensory Nerve Conduction Velocity* (SNCV) pada bagian distal ekstremitas superior dan inferior dan terutama menilai serat saraf dengan diameter yang besar, namun pemeriksaan ini mempunyai keterbatasan yaitu pemeriksaan ini tidak dapat menilai serat saraf yang lebih kecil sehingga tidak dapat mendeteksi kerusakan saraf yang terjadi lebih dini. Serat saraf pada kornea mengandung serat saraf yang tidak bermielin, jenis serat saraf ini secara histologis dan fungsional sama dengan serat saraf pada kaki namun ukuran serat saraf pada kornea lebih kecil. Pada neuropati perifer DM, sensitivitas kornea dapat terganggu akibat penurunan jumlah dan fungsi saraf kornea, terganggunya serabut saraf sensorik dan hilangnya komunikasi sel dendritik.^{1,6,9} Sensitivitas kornea dapat dinilai dengan teknik estetika Cochet-Bonnet, alat ini dapat menilai

sensitivitas kornea secara kuantitatif.⁹ Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa penurunan sensitivitas kornea merupakan bentuk dari neuropati perifer yang terjadi pada DM. Pada beberapa penelitian terdahulu belum ada yang menyimpulkan pada rentang waktu durasi menderita DM berapa lama yang merupakan faktor resiko terjadinya penurunan nilai sensitivitas kornea dan penurunan SNCV secara kuantitatif.

Berdasarkan rumusan masalah diatas peneliti ingin menilai apakah terdapat hubungan antara lama menderita DM Tipe 2 dengan terjadinya penurunan sensitivitas kornea yang diperiksa dengan estetika Cohcet Bonnet dan penurunan SNCV pada bagian distal ekstremitas inferior dengan menggunakan alat elektrofisiologi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya hubungan lama menderita DM Tipe 2 dengan terjadinya neuropati perifer melalui pemeriksaan kuantitatif sensitivitas kornea dan pemeriksaan kuantitatif neuropati perifer *sensory nerve conduction velocity* (SNCV) pada ekstremitas inferior.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui penurunan sensitivitas kornea yang diperiksa secara kuantitatif dengan Estetika Cochet Bonnet pada pasien DM Tipe 2.
2. Mengetahui penurunan SNCV pada ekstremitas inferior dengan pemeriksaan alat elektrofisiologi pada pasien DM Tipe 2.

3. Mengetahui hubungan lama menderita DM Tipe 2 dengan penurunan sensitivitas kornea yang diperiksa dengan Estetika Cochet-Bonnet.
4. Mengetahui hubungan lama menderita DM Tipe 2 dengan penurunan SNCV ekstremitas inferior yang diperiksa dengan alat elektrofisiologi.
5. Mengetahui hubungan lama menderita DM Tipe 2 dengan pemeriksaan kuantitatif sensitivitas kornea dengan Estetika Cochet-Bonnet dan pemeriksaan kuantitatif neuropati perifer *sensory nerve conduction velocity* (SNCV) pada ekstremitas inferior dengan alat elektrofisiologi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Sensitivitas kornea yang diukur dengan menggunakan estetika Cochet-Bonnet secara kuantitatif dapat menjadi pertimbangan sebagai salah satu penanda potensial kemungkinan terjadinya neuropati perifer DM.

1.4.2 Bidang Klinik

Pemeriksaan kuantitatif sensitivitas kornea dengan estetika Cochet Bonnet dapat dijadikan sebagai pemeriksaan untuk deteksi terjadinya neuropati perifer DM yang sangat penting untuk evaluasi resiko dan manajemen DM.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Memberikan edukasi kepada masyarakat, khususnya bagi penderita DM untuk melakukan pemeriksaan mata secara berkala dan teratur untuk mencegah terjadinya kerusakan kornea akibat neuropati perifer DM.

