HUBUNGAN ANTARA HIPERGLIKEMI DENGAN DERAJAT NYERI NEUROPATIK PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Bestari Wiragita Ramadhani
030002200037

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JUNI 2025

Bidang Ilmu:

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN ANTARA HIPERGLIKEMI, USIA, DAN JENIS KELAMIN DENGAN DERAJAT NYERI NEUROPATIK PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Bestari Wiragita Ramadhani

030002200037

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JUNI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul :

HUBUNGAN ANTARA HIPERGLIKEMI KRONIS DENGAN DERAJAT NYERI NEUROPATI DI PUSKESMAS GROGOL PETAMBURAN

Bestari Wiragita Ramadhani

030002200037

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada 01, Juli 2025

Pembimbing

dr. Eveline Margo, M.Biomed, AIFO-K

NIK : 2601/USAKTI

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ...**Error! Bookmark not defined.**
DAFTAR ISI iii
DAFTAR TABEL v
DAFTAR GAMBAR vi
DAFTAR LAMPIRAN vii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL... **Error! Bookmark not defined.**

BAB I PENDAHULUAN 10
1.1 Latar belakang 10
1.2 Perumusan masalah 11
1.3 Tujuan 11
1.3.1 Tujuan umum 11
1.3.2 Tujuan khusus 11
1.4 Hipotesis 12
1.5 Manfaat 12
1.5.1 Bagi institusi 12
1.5.2 Bagi masyarakat 12

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 13
2.1 Tinjauan Pustaka 13
2.1.1 Hiperglikemi kronis 13
2.1.1.1 Definisi hiperglikemi kronis 13
2.1.1.2 Etiologi dan faktor resiko yang mempengaruhi hiperglikemi kronis 13
2.1.1.3 Hiperglikemia kronis pada DMT2 14
2.1.1.4 Prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2 Usia >15 tahun di DKI Jakarta 15
2.1.1.5 Pengukuran hiperglikemi 15
2.1.2 Faktor faktor yang menyebabkan munculnya komplikasi neuropati diabetik 16
2.1.2.1 Usia 16
2.1.2.2 Jenis kelamin 16
2.1.2.3 Lama menderita diabetes 16
2.1.2.4 Kontrol glikemik 16
2.1.3 Nyeri neuropatik 17
2.1.3.1 Definisi nyeri neuropatik 17
2.1.3.2 Klasifikasi nyeri neuropatik 17
2.1.3.3 Etiologi nyeri neuropatik 18
2.1.3.4 Neuropati diabetik 19
2.1.3.4.1 Definisi neuropati diabetik 19
2.1.3.4.2 Etiologi dan faktor resiko neuropati diabetik. 19

2.1.3.4.3 Patofisiologi neuropati diabetik 20
2.1.3.4.4 Manifestasi klinis neuropati diabetik 22
2.1.3.5 *painDETECT* sebagai alat ukur derajat nyeri neuropatik 22
2.1.3.6 Diagnosis banding nyeri neuropati 23
2.1.3.7 Tatalaksana nyeri neuropati 24
2.1.4 Hubungan Hiperglikemi kronis dengan derajat nyeri neuropati 24
2.2 Ringkasan Pustaka 27
2.3 Kerangka teori 28

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 29
3.1 Kerangka konsep 29
3.2 Definisi operational 30

BAB IV METODE 32
4.1 Desain penelitian 32
4.2 Lokasi dan waktu 32
4.2.1 Lokasi penelitian 32
4.2.2 Waktu penelitian 32
4.3 Populasi dan subjek 32
4.3.1 Populasi 32
4.3.1.2 Populasi target 32
4.3.1.3 Populasi terjangkau 32
4.3.2 Kriteria pemilihan subjek 32
4.3.2.1 Kriteria inklusi 32
4.5 Bahan dan instrument penelitian 34
4.6 Analisis data 36
4.6.1 Analisis univariat 36
4.6.2 Analisis bivariat 36
4.7 Alur penelitian 37
4.8 Etik penelitian 38
4.9 Penjadwalan penelitian 38
DAFTAR PUSTAKA **40**
LAMPIRAN **42**

DAFTAR TABEL

HALAMAN

Tabel 1. Ringkasan pustaka 27
Tabel 2. Definisi operasional 30
Tabel 3. Penjadwalan Penelitian 38

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

Gambar 1. Sebelas penyebab terjadi nya kondisi hiperglikemia 14
Gambar 2. Patogenesis neuropati diabetik. 21
Gambar 3. Kerangka Teori..... 28
Gambar 4. Kerangka konsep 29
Gambar 5. Alur Penelitian 37

DAFTAR LAMPIRAN

HALAMAN

Lampiran 1. Formulir persetujuan 42
Lampiran 2. *painDETECT* 43
Lampiran 3. *Dummy table* 45

DAFTAR SINGKATAN

ND	Neuropati Diabetik
DM	Diabetes Mellitus
IDF	*International Diabetes Federation*
DMT2	Diabetes Mellitus Tipe 2
DPN	*Diabetic Peripheral Neuropathy*
DSPN	*Distal Symmetric Polyneuropathy*
HbA1c	Hemoglobin A1c
GDS	Gula Darah Sewaktu
PCOS	*Polycystic Ovary Syndrome*
TNF-α	Tumor Nekrosis Faktor *Alpha*
IL-6	Interleukin-6
PKC	Protein Kinase C
AGEs	*Advanced Glycation End Products*
RAGEs	*Receptors for Advanced Glycation End Products*
SKI	Survei Kesehatan Indonesia
WHO	*World Health Organization*
ADA	*American Diabetes Association*
SST	Sistem Saraf Tepi
SSP	Sistem Saraf Pusat
IASP	*International Association for the Study of Pain*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
NMDA	*N-Methyl-D-Aspartate*
GABA	*Gamma-Aminobutyric Acid*
IMT	Indeks Massa Tubuh
ATP	*Adenosine Triphosphate*
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
FADH	Flavin Adenine Dinucleotide
ROS	*Reactive Oxygen Species*
CIDP	*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*
TCA	*Tricyclic Antidepressants*
FDA	*Food and Drug Administration*
OAT	Obat Anti Tuberkulosis

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Bestari Wiragita Ramadhani
NIM	030002200037
Program Studi	: Kedokteran
Alamat Korespondensi	: komplek DKI joglo blok O No.1A, Jakarta Barat
Telepon / mobile	: +6285692338922
E-mail	: 030002200037@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan Antara Hiperglikemi Kronis dengan Derajat Nyeri Neuropatik di Puskesmas Grogol Petamburan

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 15 Juni 2025



Bestari Wiragita Ramadhani

03000220037

ix

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nyeri neuropatik adalah kerusakan pada jalur nosiseptif perifer atau sentral yang biasanya mengakibatkan hilangnya atau terganggunya sensasi nyeri. Lesi atau disfungsi pada jalur ini dapat di deskripsikan dengan rasa seperti terbakar, kesemutan, atau sengatan listrik yang tidak biasa dan dapat stimulasi oleh sentuhan yang sangat ringan. Lesi biasa terjadi pada saraf pusat seperti pada herpes zoster atau lesi pada saraf perifer, biasa terjadi pada neuropati diabetik (ND), yang merupakan komplikasi dari diabetes melitus (DM).[1]

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) atlas 2025 edisi ke-11, sekitar 589 juta orang menderita diabetes pada 2024, kemudian *American Diabetes Association* (ADA) menyatakan bahwa sekitar 30-50% dari total penderita diabetes usia dewasa akan terkena komplikasi neuropati perifer dalam hidup mereka.[2] Di Indonesia sendiri terdapat 1,7% penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan sekitar 30% penderita DMT2 memiliki komplikasi ND.[3] Di Indonesia sendiri terdapat 1,7% penderita DMT2 dengan usia diatas 15 tahun, dan 3,1% di DKI Jakarta. *Distal Peripheral Neuropathy* (DPN) jenis ND yang paling umum, terjadi pada 30% pasien dewasa dengan DMT2.[2, 4]

Derajat keparahan nyeri neuropati dipengaruhi oleh beberapa faktor yang saling berkaitan. Salah faktor yang mempengaruhi derajat keparahan nyeri neuropatik adalah kontrol glikemik jangka panjang.[1] Kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) yang tinggi mencerminkan hiperglikemia kronis yang berkontribusi terhadap kerusakan saraf, kemudian berkaitan dengan resistensi maupun defisiensi insulin. Kondisi ini mempercepat degenerasi struktural saraf, yang menjadi indikator dari keparahan neuropati perifer diabetik.[5, 6] Namun, tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan primer menyediakan HbA1c sebagai metode pemantauan kadar glukosa darah. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) sebagai alternatif untuk menilai kadar

glukosa pasien. Menurut Supriyadi *et al*, ditemukan adanya hubungan signifikan antara kadar gula darah sewaktu dan gejala neuropati perifer pada pasien DMT2 .[7] Sementara , menurut Matasak V *et al*, kontrol glikemik tidak menentukan keparahan dari ND. Dikarenakan pada sampel yang mereka ambil, pasien dengan indeks HbA1c yang tinggi, tidak semua menunjukan gejala–gejala dari ND.[8]

Kebaruan dari penelitian ini terletak pada penggunaan gula darah sewaktu (GDS) sebagai indikator hiperglikemia dalam menilai hubungan dengan derajat nyeri neuropatik. Meskipun GDS bukan standar emas seperti HbA1c, pemilihannya disesuaikan dengan fasilitas yang tersedia di layanan kesehatan primer. Dengan demikian, penelitian ini memberikan perspektif praktis dalam skrining komplikasi mikrovaskular diabetes di tingkat pelayanan primer menggunakan parameter yang lebih terjangkau.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara hiperglikemi, usia dan jenis kelamin dengan derajat nyeri neuropati pada diabetes melitus tipe 2?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Menurunkan angka progresifitas komplikasi nyeri neuropatik pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan mengetahui hubungan hiperglikemi, usia, dan jenis kelamin dengan derajat nyeri neuropati.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui hubungan antara hiperglikemi dengan derajat nyeri neuropati pada diabetes melitus tipe 2.

2. Mengetahui hubungan karakteristik responden (usia dan jenis kelamin) serta hubungan antara hiperglikemi dengan derajat nyeri neuropati pada diabetes melitus tipe 2.

1.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara hiperglikemi dengan derajat keparahan nyeri neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2. Terdapat hubungan antara hiperglikemi, usia, dan jenis kelamin dengan derajat nyeri keparahan nyeri neuropati.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi institusi

Penelitian ini dapat menambah wawasan baru mengenai hubungan hiperglikemi, usia, dan jenis kelamin dengan derajat keparahan nyeri neuropatik pada diabetes melitus tipe 2.

1.5.2 Bagi Institusi

Hasil penelitian dapat dijadikan sumber pembelajaran untuk mengetahui faktor risiko serta patofisiologi yang berkontribusi dalam pengembangan edukasi terkait hubungan antara hiperglikemi, usia, dan jenis kelamin dengan derajat nyeri neuropati.

1.5.3 Bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk menambah kesadaran masyarakat terkait pemantauan kontrol glikemik, usia, dan jenis kelamin untuk mengetahui penyebab-penyebab komplikasi pada diabetes melitus tipe 2.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.2 Hiperglikemi kronis

2.1.1.1 Definisi hiperglikemi

Hiperglikemi adalah kondisi khas pada diabetes melitus yang menyebabkan gangguan metabolik berat dan berperan sebagai faktor utama berbagai komplikasi, termasuk pada sistem saraf pusat (SSP). Hiperglikemia berarti kadar glukosa dalam darah yang melebihi 125mg/dL dalam keadaan puasa, lebih dari 180mg/dL dua jam setelah makan, dan > 200mg/dL pada pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS). Seseorang dikatakan mengalami gangguan toleransi glukosa atau pra diabetes jika kadar glukosa sewaktu berada di antara 140 hingga 199 md/dL. Sementara diabetes, jika kadar GDS >200 mg/dL.[9]

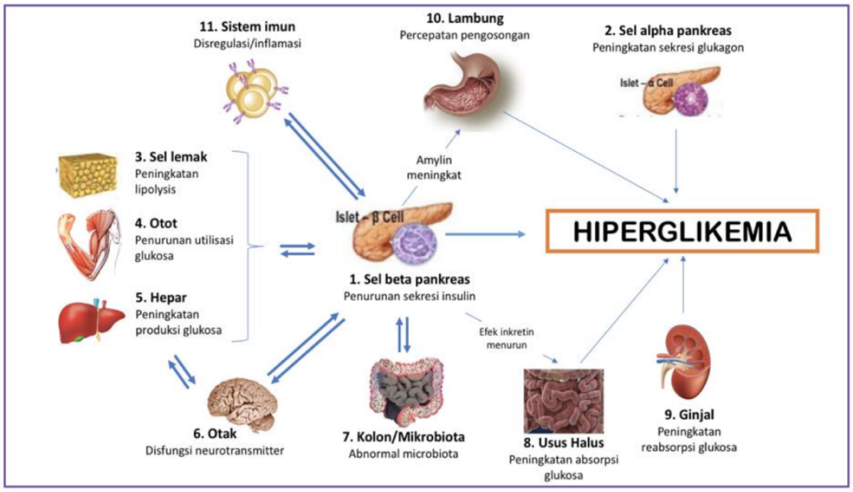
2.1.1.2 Etiologi dan faktor resiko yang mempengaruhi hiperglikemi

Hiperglikemia disebabkan oleh beberapa mekanisme, antara lain penurunan sekresi insulin, penurunan utilisasi glukosa oleh jaringan tubuh dan peningkatan produksi glukosa oleh hepar. Hemostasis glukosa dipengaruhi oleh interaksi antara produksi glukosa oleh hepar dan utilisasi glukosa oleh jaringan perifer. Dalam hal ini, insulin merupakan pengatur utama homeostasis glukosa.[3]

Terdapat pula penyebab sekunder hiperglikemia. Beberapa di antaranya adalah kerusakan pankreas akibat pankreatitis kronis, hemokromatosis, kanker pankreas, atau fibrosis kistik. Gangguan endokrin seperti sindrom cushing, akromegali, dan feokromositoma juga dapat menimbulkan resistensi insulin. Penggunaan obat-obatan tertentu seperti glukokortikoid, fenitoin, dan esterogen dapat memicu peningkatan kadar gula darah. Adapun faktor risiko lain atas terjadinya hiperglikemia meliputi berat badan berlebih (lebih dari 120% dari berat badan ideal), riwayat keluarga dengan DMT2, serta faktor etnis seperti keturunan Amerika asli, Hispanik, Asia, kepulauan pasifik, atau Afrika.[3]

2.1.1.3 Hiperglikemia pada DMT2

Dalam keadaan normal, kadar glukosa plasma dijaga melalui keseimbangan antara produksi dan penggunaan glukosa, yang diperoleh dari penyerapan makanan, glikogenolisis, dan glukoneogenesis. Setelah makan, tubuh meningkatkan pemanfaatan glukosa dan menekan produksi internalnya. Hormon insulin menjadi regulator utama dengan menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan dan menekan glukoneogenesis di hati, sementara glukagon bekerja sebaliknya. Pada penderita DMT2, terdapat disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin yang menyebabkan ketidakseimbangan ini, sehingga kadar glukosa darah meningkat baik dalam keadaan puasa (hiperglikemia basal) maupun setelah makan (posprandial).[10]



Gambar 1. Sebelas penyebab terjadi nya hiperglikemia[5]

Resistensi insulin sering terjadi pada individu obesitas, di mana insulin tidak bekerja optimal pada otot, hati, dan jaringan lemak. Pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin, namun saat kompensasi gagal, terjadilah hiperglikemia kronis. Kondisi ini memperburuk fungsi sel beta, menjadikan DMT2 sebagai penyakit yang progresif.[10]

Faktor lingkungan seperti pola makan tinggi kalori, obesitas, dan kurang aktivitas fisik mempercepat terjadinya DMT2. Mekanismenya meliputi peningkatan sitokin pro inflamasi (TNF-α,IL-6), disfungsi mitokondria, dan stress

pada retikulum endoplasma yang memperburuk resistensi insulin dan kerusakan sel.[10]

Hiperglikemia kronis juga menyebabkan stress oksidatif yang dapat meningkatkan produksi radikal bebas seperti superoksida yang merusak sel vaskular dan memicu komplikasi mikrovaskular.[10] Terdapat empat jalur metabolik utama yang terlibat dalam stress metabolik pada DMT2 yaitu jalur poliol merupakan glukosa dikonversi menjadi sorbitol, memicu stress osmotic dan pseudohipoksia. Jalur heksosamin akan menghasilkan ROS dan metabolit toksik yang memperburuk stress seluler. Aktivasi PKC akan mengganggu fungsi vaskular dan meningkatkan vasokonstriktor. AGEs-RAGEs membentuk produk glikasi lanjut yang menginduksi inflamasi dan kerusakan jaringan.[11–13]

2.1.1.4 Prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2 Usia >15 tahun di DKI Jakarta

Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter pada semua umur terdapat 3,9% penderita DM di DKI Jakarta. didominasi oleh penduduk berumur diatas 55 tahun, berjenis kelamin wanita, berdomisili di perkotaan.[4, 11]

2.1.1.5 Pengukuran hiperglikemi

HbA1c dianggap sebagai alat diagnostik baku emas untuk DMT2 direkomendasikan oleh IDF, WHO, dan ADA. WHO merekomendasikan HbA1c ≥6,5% untuk diagnosis diabetes. Walau penggunaannya masih terbatas di pelayanan kesehatan primer. IDF juga mengakui bahwa GDS dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan. Studi menurut Daramola et al, mengevaluasi keakuratan pemeriksaa gula darah sewaktu (GDS) dalam menilai kendali glikemik pada pasien diabetes. Namun, tetap harus melakukan pemeriksaan rujukan HbA1c.[12] penelitian menunjukkan terdapat korelasi signifikan antara nilai GDS dengan HbA1c dengan sensitifitas 77% dan spesifisitas 75%.[12] Nilai ambang GDS terbaik untuk memprediksi kontrol glikemik dengan HbA1c ≤ 7% adalah 176,4 mg/dL dan jika HbA1c ≥ 6,5%, nilai ambang GDS nya adalah ≥ 200mg/dL[11–13].

2.1.2 Faktor faktor yang menyebabkan munculnya komplikasi neuropati diabetik

2.1.2.1 Usia

Prevalensi DMT2 meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia. Menurut IDF atlas edisi ke-11 2025 dan juga SKI 2023, 55 tahun ke atas merupakan populasi dengan angka kejadian DMT2 tertinggi secara global. Hal ini berkaitan dengan akumulasi faktor risiko metabolik, termasuk resistensi insulin, gaya hidup sedentari, dan penurunan massa otot seiring bertambahnya usia.[11] pada peningkatan umur, regenerasi kerusakan saraf yang disebabkan oleh stress oksidatif akibat hiperglikemi juga menurun. Sehingga menyebabkan progresivitas nyeri neuropati diabetik sejalan dengan umur.[4, 11]

2.1.2.2 Jenis kelamin

Distribusi prevalensi diabetes bedasarkan jenis kelamin menunjukan bahwa laki-laki cenderung memiliki prevalensi diabetes sedikit lebih tinggi dibanding Perempuan, terutama pada kelompok usia produktif. Namun, perbedaan ini dapat bervariasi antar negara dan wilayah negara dan wilayah tergantung faktor sosial, ekonomi, dan gaya hidup. Pada beberapa negara, wanita mengalami risiko komplikasi lebih besar akibat keterlambatan diagnosis atau kendala akses layanan kesehatan.[4, 11]

2.1.2.3 Lama menderita diabetes

Komplikasi pada diabetes melitus umumnya berkembang secara bertahap dan dipengaruhi oleh durasi penyakit serta kontrol glukosa darah. Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular biasanya mulai muncul setelah pasien menderita diabetes selama 5 hingga 10 tahun.[14]

2.1.2.4 Kontrol glikemik

Kontrol glikemik yang buruk merupakan faktor kunci dalam terjadinya komplikasi diabetes, termasuk neuropati perifer. Data global menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan komplikasi memiliki kadar HbA1c ≥7%, yang mencerminkan hiperglikemia kronis. Menurut IDF, lebih dari 50% pasien diabetes

di berbagai negara tidak mencapai target kontrol glikemik, sehingga berisiko tinggi mengalami komplikasi mikrovaskular. Tingginya angka ketidak terkendalian glikemik ini menyoroti perlunya peningkatan edukasi dan pemantauan kadar gula darah, khususnya di fasilitas layanan kesehatan primer.(11)

2.1.3 Nyeri neuropatik

2.1.3.1 Definisi nyeri neuropatik

Nyeri neuropati merupakan kerusakan pada jalur nyeri, baik di sistem saraf tepi (SST) maupun sistem saraf pusat (SSP), biasanya menyebabkan berkurangnya atau hilangnya kemampuan merasakan nyeri. Namun, kerusakan atau gangguan pada jalur ini justru bisa menyebabkan timbulnya nyeri. Nyeri neuropatik biasanya memiliki ciri khas, seperti rasa terbakar, kesemutan, atau seperti tersengat Listrik yang muncul secara spontan. kadang pasien juga mengalami alodinia, yaitu respon nyeri yang berlebihan terhadap rangsangan ringan, terutama jika rangsangan tersebut diulang, pasien bisa mengeluh bahwa sentuhan lembut saja terasa sangat menyakitkan (hiperpatia).(15)

2.1.3.2 Klasifikasi nyeri neuropatik

International Assosiation for the Study of Pain (IASP) membagi nyeri neuropatik menjadi dua kategori utama berdasarkan lokasi lesi, yaitu sentral dan perifer.(16) Nyeri neuropatik sentral terjadi akibat lesi atau penyakit pada SSP (sumsum tulang belakang dan/atau otak). Beberapa etiologi utama meliputi penyakit serebrovasuklar yang mengenai jalur somatosensorik sentral, seperti pada nyeri paska stroke, serta gangguan *neurodegenerative*, terutama penyakit *Parkinson*, yang telah diidentifikasi sebagai faktor resiko signifikan. Lesi pada medula spinalis yang berkontribusi terhadapt timbulnya nyeri neuropatik mencakup trauma medula spinalis, siringomielia, dan penyakit demielinatif seperti *multiple sclerosis*, myelitis transversa, serta neuromyelitis optika.(15) Sebaliknya, nyeri neuropatik perifer biasanya berhubungan dengan kerusakan pada serabut saraf aferen primer, khususnya serabut kecil non mielin (serat C) dan serabut bermielin (Aδ dan Aβ). Faktor–faktor yang diketahui dapat menyebabkan gangguan pada semua jenis serabut sensorik. Kondisi-kondisi klinis utama yang berkontribusi terhadap nyeri

neuropatik perifer meliputi neuropati akibat diabetes melitus, prediabetes, serta disfungsi metabolik lainnya seperti penyakit infeksi seperti HIV, lepra, neurotoksisitas akibat kemoterapi; gangguan imunologi seperti sindrom *Guillain-Barré*, serta kondisi inflamasi. Selain itu, bentuk bawaan seperti eritromelalgia herediter yang ditandai oleh disfungsi kanal ion dan menyebabkan vasokonstriksi episodik diikuti oleh hiperemia dan inflamasi juga termasuk dalam spektrum penyebab nyeri neuropatik perifer.[15]

2.1.3.3 Derajat nyeri neuropatik

Transduksi nyeri terjadi ketika rangsangan nya diubah menjadi impuls Listrik oleh nosiseptor. Stimulus tersebut dapat berupa tekanan, suhu ekstrem, atau zat kimia yang dilepaksan akibat kerusakan jaringan. Pada pasien dengan neuropati diabetik, hiperglikeia kronis menyebabkan stress oksidatif dan kerusakan metabolik pada saraf perifer, khususnya serabut Aδ dan C, yang berperan penting dalam transmisi sinyal nyeri.[16, 17] Kerusakan ini dapat memicu peningkatan aktivitas ektopik dan perubahan ekspresi kanal ion, yang menghasilkan sinyal nyeri meskipun tidak ada rangsang luar yang bermakna.

Sesitasi perifer terjadi ketika neuron sensorik menjadi lebih responsive terhadap rangsangan akibat kerusakan jaringan dan pelepasan mediator neuron. Di sisi lain, sensitasi sentral terjadi di tingkat medula spinalis dan otak, di mana neuron mengalai peningkatan respons terhadap input sensorik karena aktivasi berulang atau berlebihan. Proses ini dapat menyebabkan alodinia dan hiperpatia, yang umum ditemukan pada nyeri neuropatik.[16, 17]

Neurotransmitter eksitatorik seperti glutamat dan substansi P berperan penting dalam memperkuat transmisi sinyal nyeri di sistem saraf pusat. Peningkatan kadar glutamatt di sinaps pada tanduk dorsal medulla spinalis memicu aktivasi reseptor *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA), yang berkontribusi pada sensitasi sentral. Di sisi lain, gangguan dalam sistem inhibisi seperti *Gamma-Aminobutyric* (GABA), serotonin, dan noradrenalin dapat menurunkan ambang nyeri dan memperparah persepsi nyeri neuropatik. Inilah dasar kerja dari obat-obatan seperti duloxetine dan pregabalin yang bekerja memodulasi neurotransmiter.[18]

2.1.3.4 Etiologi nyeri neuropatik

Asal mula nyeri neuropatik sangat multifaktorial. Misalnya, nyeri neuropatik dapat timbul akibat akibat trauma pada sistem saraf pusat atau perifer (seperti trauma bedah, cedera medula spinalis, atau *complex regional pain syndrome*), kompresi saraf, penyakit vaskular (seperti stroke), penyakit neurologis (seperti *multiple sclerosis*, syringomyelia), penyakit infeksi (seperti HIV, herpes zoster), sindrom metabolik (diabetes melitus, sarcoidosis, alkogolisme), penggunaan obat-obatan tertentu misalnya kemoterapi atau sindrom keturunan seperti penyakit *Fabry* dan eritromelalgia.[19]

2.1.4 Neuropati diabetik

2.1.4.1 Definisi neuropati diabetik

Neurpati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang paling umum dari DM, terjadi pada sekitar 38% pasien dengan DM tipe 1 maupn tipe 2 yang telah berlangsung lama. Bentuk neuropati diabetik sangat bervariasi, mencakup bentuk difus seperti *distal symmetrical sensory polyneuropathy* (DSPN), dan/atau neuropati otonom, serta bentuk fokal atau multifokal seperti mononeuropati dan radikulopati atau poliradikulopati. Sejalan dengan komplikasi diabetes lainnya, kejadian dan progresivitas neuropati diabetik berbanding lurus dengan lamanya durasi penyakit dan buruknya kontrol glikemik.[20, 21]

2.1.4.2 Epidemiologi neuropati diabetik

Sekitar 30-50% dari seluruh kasus neuropati perifer disebabkan oleh diabetes melitus tipe 2, menjadikan neuropati diabetik sebagai bentuk neuropati perifer yang paling sering ditemui dalam praktik klinis.[2]

2.1.4.3 Etiologi dan faktor resiko neuropati diabetik

Hiperglikemia kronis merupakan faktor etiologi utama yang berperan dalam terjadinya berbagai komplikasi DM. namun, mekanisme pasti yang menyebabkan kerusakan pada berbagai jenis sel dan organ masih belum sepenuhnya dipahami. Salah satu hipotesis menyatakan bahwa kadar glukosa darah yang tinggi secara kronis dapat memicu perubahan epigenetik yang mengubah ekspresi gen di dalam sel-sel target, sehingga mempenaruhi fungsi dan kelangsungan hidup sel.[22]

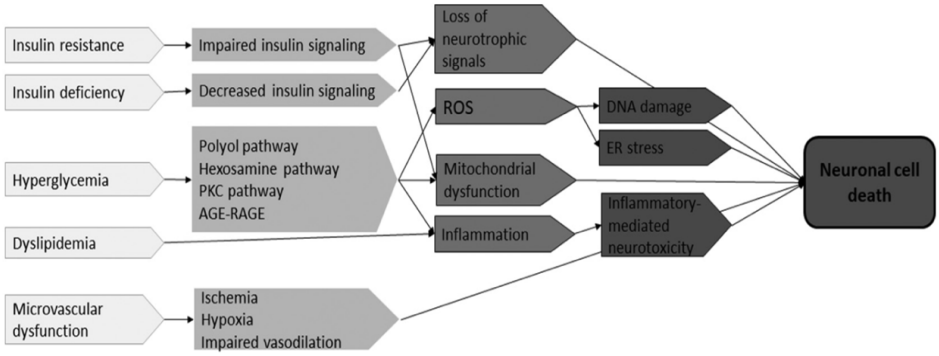
Meskipun kontrol glikemik merupakan strategi utama dalam mengurangi progesivitas neuropati perifer diabetik, sejumlah penelitian menunjukan bahwa hal tersebut saja tidak cukup, terutama pada diabetes tipe 2. Oleh karena itu, perhatian terhadap faktor risiko kardio-metabolik lain menjadi penting. Selain usia, durasi diabetes, dan kadar glukoasa darah, neuropati diabetik juga berhubungan dengan penyakit kardiometabolik dan faktor risiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi, seperti dislipidemia, indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi, merokok, dan hipertensi. Penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya meningkatkan risiko ND hampir dua kali lipat.[2, 19]

2.1.4.4 Patofisiologi neuropati diabetik

Kondisi hiperglikemi cenderung menyerang SST karena struktur anatominya. Akson-akson SST memiliki panjang >90 cm atau lebih dari 20.000 kali panjang badan sel penyokongnya. Neuron sensorik PNS dan reseptornya berada di luar sawar darah-otak, membuatnya lebih rentan terhadap cedera akibat diabetes dibandingkan neuron motoric yang berada di dalam sawar tersebut. [22]

Di antara neuron sensorik, terdapat neuron kecil tanpa mielin yang dikenal sebagai serabut C atau “serabut kecil”. Serabut ini membawa informasi noseptif, terutama terkait panas dan nyeri, dan merupakan mayoritas akson sensorik di SST. Bersama dengan serabut kecil, terdapat serabut Aδ yang bermielin tipis, yang mengirim informasi saat ada sentuhan, tekanan, dan dingin, serta serabut Aβ dan Aα yang sepenuhnya bermielin dan bertanggung jawab untuk mengirim informasi getaran dan persepsi posisi. Serabut-serabut ini dinamakan sebagai serabut besar.[22]

Studi anatomi dari biopsi saraf suralis pada pasien dengan neuropati diabetik menunjukkan kesesuaian dengan gejala yang mereka alami. Degenerasi awal dan kehilangan seraut C terlihat pada pasien yang mengalami nyeri baru, sensasi terbakar, atau rasa kesemutan (disestesia) di kaki mereka, diikuti oleh dimielinasi/remielinasi awal pada serabut besar. Seiring perkembangan penyakit,terjadi kehilangan akson serabut besar, dan pasien mengalami mati rasa serta kehilangan propriosepsi di kaki yang menjalar ke atas seiring waktu. [22]



Gambar 2. Patogenesis neuropati diabetik.[6]

Mitokondria adalah organel penghasil energi dalam sel dan menggunakan glukosa serta lipid untuk menghasilkan *adenosin triphospate* (ATP). Dalam SST, mitokondria terutama dibuat di badan sel dan diangkut ke akson Panjang untuk menyediakan energi agar saraf dapat berfungsi. Pada serabut kecil, mitokondria berbaris sepanjang akson. Pada serabut besar mitokondria juga sama, ditemukan disepanjang akson tetapi terutama di nodus *Ranvier* dan paranodus yang membantu dalam konduksi saraf salutatorik. Dalam kedua jenis serabut, mitokondria menghasilkan ATP dari glukosa dan lipid. ATP kemudian menyediakan energi yang dibtuhkan untuk impuls saraf agar dapat berjalan sepanjang akson dan mencapai terminal saraf distal.[22]

Dalam kondisi normal, glukosa dan lipid mengalami serangkaian reaksi kimia yang menghasilkan nikotinamida adenin dinukleotia dalam bentuk reduksi (NADH) dan flavin adenin dinukleotida (FADH) sebagai donor elektron. Kedua molekul ini kemudian menyerahkan elektronnya ke rantai transport elektron di membrane dalam mitokondria, yang pada akhirnya menyelesaikan ATP melalui fosforilasi oksidatif, serta sejumlah kecil ROS sebagai produk dari proses tersebut. Namun, dalam lingkungan diabetes, kelebihan glukosa dan lipid tidak hanya mengganggu jalur normal yang digunakan untuk pemecahannya sendiri, tetapi juga meghasilkan kelebihan donor elektron yang tidak dapat di proses oleh mitokondria. Hasilnya adalah kegagalan bioenergetik dan hilangnya fungsi membran mitokondria normal (depolarisasi mitokondria), penurunan produksi ATP, gangguan pengangkutan mitokondria, dan akumulasi ROS yang menyebabkan inflamasi, stress retikulum endoplasma, apoptosis neuron, dan kegagalan akson.[22]

Penelitian tentang patofisiologi neuropati diabetik berfokus pada disregulasi glukosa. Dalam jalur poliol, *aldose reductase* mengubah kelebihan glukosa menjadi sorbitol, menghasilkan serangkaian reaksi hilir yang menurunkan aktivitas natrium-kalium ATP, menghabiskan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH), dan menghasilkan ROS, yang mengganggu fungsi saraf.[22, 23]

Kelebihan glukosa juga memasuki jalur heksosamin, menghasilkan produk sampingan inflamasi dan mengaktifkan protein kinase C (PKC) akibat akumulasi diasilgliserol. Aktifasi PKC pada gilirannya meningkatkan resistensi insulin, mengganggu *growth factor*, dan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah saraf. *Advance glycation end products* (AGEs), yang mengikat reseptor untuk AGEs (RAGEs), merupakan produk sampingan lain dari kelebihan glukosa. Aktivasi AGEs dan RAGEs menyebabkan inflamasi, akumulasi ROS, dan penurunan aliran darah ke saraf perifer. [2, 24]

2.1.4.5 Manifestasi klinis neuropati diabetik

Gejala neuropati sensorik bervariasi tergantung pada jenis serabut saraf yang terlibat. Gejala awal yang paling umum muncul akibat kerusakan serabut saraf kecil, dan sering kali berupa nyeri serta disestesia (sensasi tidak nyaman seperti rasa terbakar). Terdapat sekitar 25% penderita DSPN. Karakter khas dari nyeri ini biasa di deskripsikan dengan rasa terbakar, nyeri menusuk tajam, kesemutan atau rasa seperti tersetrum, sering disertai paraestesia (sensasi abnormal seperti geli atau kesemutan). Gejala-gejala ini dapat bervariasi dalam kombinasi dan intensitasnya, dan biasanya memburuk pada malam hari. Selain tipe DSPN, nyeri neuropatik tipe lain juga dapat di sertai dengan hyperalgesia, yaitu peningkatan kepekaan terhadap nyeri dan juga alodinia, merupakan sensasi nyeri yang timbul akibat rangsangan ringan yang biasanya tidak menimbulkan nyeri, seperti sentuhan dari kaus kaki, sepatu, atau selimut.[19]

2.1.5 *painDETECT* sebagai alat ukur derajat nyeri neuropatik

Penilaian nyeri yang dialami pasien merupakan hasil dari interaksi kompleks antara stimulus perifer, modulasi sistem saraf pusat, dan persepsi kognitif dan emosional. Kuesioner *painDETECT* merupakan alat ukur yang telah di validasi

secara luas untuk mengidentifikasi nyeri neuropatik, baik dalam klinis maupun dalam penelitian. Uji validitas yang tinggi dengan nilai korelasi terhadap instrumen standar emas *Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) sebesar r = 0,820 (p < 0,001)**.** Nilai *Area Under Curve* (AUC) sebesar 85,5%**,** serta sensitivitas 78,3% dan spesifisitas 78,7% pada titik potong optimal ≥17 menunjukkan bahwa kuesioner ini cukup akurat dalam membedakan nyeri neuropatik dari nyeri non-neuropatik. Selain itu, nilai konsistensi internal (*Cronbach's Alpha*) sebesar 0,710 dan reliabilitas test-retest sebesar 0,960 menunjukkan bahwa kuesioner ini merupakan alat ukur yang andal dan stabil. Dengan menghitung skor derajat keparahan nyeri, menggambarkan jenis nyeri yang dirasakan seperti apa, lokasi tubuh yang mengalami nyeri, apakah ada stimulasi yang tumpang tindih berbarengan dengan nyeri, dan penyebaran nyeri. Setiap respons diberikan skor, yang kemudian dijumlahkan menjadi skor total (0-38). Skor ini diinterpretasikan untuk menentukan kemungkinan adanya komponen nyeri nosiseptif, ambigu, atau benar nyeri neuropatik dan juga terdapat skor derajat nyeri.[25]

2.1.6 Penyakit lain yang memiliki gejala serupa dengan nyeri neuropati

Nyeri neuropati dapat disebabkan oleh berbagai kondisi selain diabetes. Penyakit metabolik seperti hipotiroidisme berperan melalui gangguan metabolisme dan akumulasi mukopolisakarida di jaringan saraf, dan gagal ginjal kronis menimbulkan neuropati uremik akibat uremia. Penyakit sistemik seperti vaskulitis, paraproteinemia, dan amiloidosis juga dapat merusak saraf secara langsung. Infeksi kronis seperti HIV, hepatitis B, dan penyakit *Lyme* menyebabkan neuropati melalui mekanisme imunologis. Penyebab inflamasi seperti *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy* (CIDP) menyerupai neuropati diabetik namun bersifat progresif dan responsif terhadap terapi imun. Defisiensi vitamin B, terutama B12, serta malabsorpsi pasca-operasi gastrointestinal dapat memicu neuropati. Paparan agen industri, logam berat, serta obat-obatan tertentu juga berisiko neurotoksik. Selain itu, neuropati herediter seperti *Charcot-Marie-Tooth*

memiliki gejala serupa namun muncul lebih dini dengan riwayat keluarga yang khas.

2.1.7 Tatalaksana nyeri neuropati

Idealnya, terapi ditargetkan untuk mengatasi mekanisme dasar penyakit dan menghentikan progresinya. Namun, belum tersedia obat yang efektif untuk memodifikasi penyakit. Penatalaksanaan ND saat ini berforkus pada kontrol glukosa, perubahan gaya hidup, dan manajemen nyeri. Terapi nyeri neuropati dikelompokan menjadi beberapa fokus intervensi nya.[6, 26]

Kontrol glukosa ketat pada diabetes tipe 1 terbukti menurunkan risiko DSPN hingga 78%. Namun, pada DMT2, penurunan risikonya jauh lebih kecil, hanya sekitar 5-9%. Ini menunjukan bahwa banyak penderita DMT2 tetap mengalami DSPN meskipun gula darah terkontrol, kemungkinan akibat hiperglikemia yang tidak terdeteksi selama bertahun-tahun sebelum diagnosis, serta faktor lain seperti obesitas, komorbiditas, penggunaan banyak obat, dan kenaikan berat badan.[6, 26]

Managemen berat badan dan intervensi gaya hidup. Penurunan berat badan terbukti memberikan manfaat terhadap neuropati perifer, terutama pada tahap awal penyakit. Studi *LOOK AHEAD* yang melibatkan 5.145 pasien DMT2 dengan kelebihan berat badan atau obesitas menunjukan berat badan secara signifikan memperlambat progresi neuropati perifer (bedasarkan *Michigan Neuropathy Screening Instrument*) dan membantu mempertahankan sensasi raba ringan pada jari kaki.

Intervensi gaya hidup lainnya seperti diet dan olahraga (aerobik dan/atau latihan beban) juga dilaporkan bermanfaat dalam mencegah dan mengobati neuropati perifer. Beberapa studi tanpa kontrol menunjukan perbaikan pada neuropati serabut kecil (dinilai dari kerapatan serabut saraf intraepidermal) dan penurunan nyeri neuropatik setelah latihan fisik, meskipun perubahan IMT nya hanya sedikit.

Manajemen nyeri secara farmakologi juga dilakukan dengan, antikonvulsan seperti pregabalin, yang merupakan ligan subunit α2-δ dari kanal kalsium, telah

terbukti efektif dalam mengobati nyeri neuropatik, dengan beberapa uji klinis acak menunjukkan hasil positif, terutama pada pasien dengan nyeri refrakter (nyeri yang tidak membaik meski sudah diberikan terapi) yang sudah lanjut. Beberapa studi menunjukkan respons bertahap pada dosis 300-600mg/hari. Sementara itu, gabapentin, yang juga berikatan dengan subunit α2-δ kanal kalsium, memerlukan titrasi dosis secara bertahap. Efikasinya dalam mengurangi nyeri akibat DSPN telah ditunjukkan pada dosis 1.800-3.600 mg, meskipun hasilnya tidak konsisten dan beberapa studi tidak dipublikasikan. Baik pregabalin maupun gabapentin dapat menyebabkan efek samping, terutama pada pasien lanjut usia. Namun, bisa diminimalkan dengan dosis awal yang rendah dan titrasi bertahap.

Obat golongan *monoamine reuptake inhibitors*, seperti duloxetine, venlafaxine, dan *tricyclic antidepressants* (TCA), bekerja dengan meningkatkan kadar monoamin dan mempengaruhi jalur desenden nyeri. Duloxetine (60-120 mg/hari) efektif mengurangi nyeri DSPN sebesar 30-50%, meskipun dapat sedikit mengontrol glukosa. Venlafaxine (150-225 mg/hari) juga efektif, namun evidensinya lebih rendah dan berisiko menurunkan ambang kejang.

Amitriptyline, meski belum disetujui *Food Drug Administration* (FDA) untuk DSPN, sering digunakan dan terbukti efektif, tapi efek sampingnya signifikan, terutama pada lansia. Nortripryline dan desipramine lebih ringan efek sampingnya, namun bukti efektivitasnya lebih lemah. TCA sebaiknya digunakan hati-hati pada pasien dengan penyakit jantung karena risiko iskemia dan aritmia

Opioid dan lainnya, tapentadol *extended-release* adalah golongan opioid yang bekerja dengan dua cara: mengaktifkan reseptor nyeri (μ-opioid) dan menghambat penyerapan ulang non adrenalin sebagai zat kimia yang berkaitan dengan rasa sakit. Obat ini sudah disetujui FDA untuk mengobati DSPN namun kajian baru menemukan masih banyak kelemahan atas penelitian yang dilakukan sebelumnya. Tapentadol terbukti punya resiko tinggi ketergantungan (adiksi) dan efek samping serius yang mana manfaat pengurang nyeri nya tidak terlalu signifikan.

Tramadol dan opioid lain tidak direkomendasikan untuk nyeri DSPN karena risiko tinggi ketergantungan dan efek samping serius. Pregabalin dan duloxetine adalah pilihan utama yang disetujui, sedangkan gabapentin bisa dipertimbangkan

sesuai kondisi pasien. Terapi kombinasi antar kelas obat yang berbeda dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan efektivitas analgesia dengan dosis lebih rendah dan efek samping yang lebih ringan disbanding monoterapi.

2.1.4 Hubungan Hiperglikemi kronis dengan derajat nyeri neuropati

Hiperglikemia kronis memainkan peran utama dalam progresivitas nyeri neuropatik pada pasien DMT2. Kelebihan glukosa yang terjadi secara persisten memicu aktivasi berbagai jalur metabolic patologis seperti jalur poliol, heksosamin, aktivasi PKC, serta pembentukan AGEs dan RAGEs. Jalur-jalur ini menghasilkan stress oksidatif, peradangan kronis, dan disfungsi mikrosirkulasi yang berdampak langsung pada kerusakan struktur dan fungsi saraf perifer. Prosis ini dimulai dari serabut kecill (C dan Aδ), yang bertanggung jawab terhadap transmisi nyeri, sehingga menimbulkan gejala khas nyeri neuropatik seperti rasa terbakar, tersengat Listrik, atau alodinia.[22]

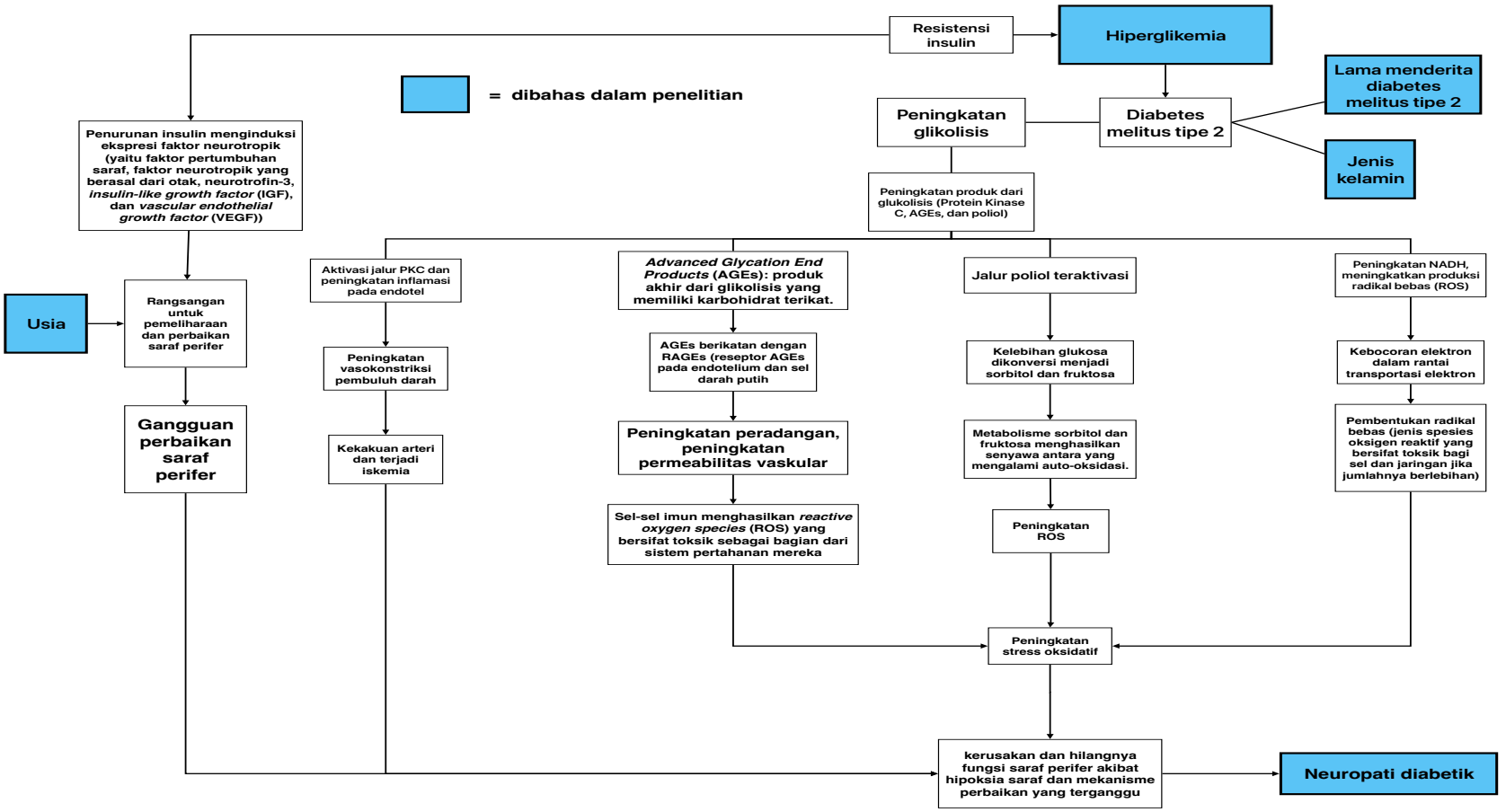
Penurunan densitas serabut saraf dan kerusakan aksonal mencerminkan derajat keparahan neuropati secara morfologis. Seiring dengan itu, intensitas nyeri neuropatik cenderung meningkat pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk, sebagaimana ditunjukkan oleh peningkatan kadar HbA1c atau GDS.[11] Penilaian menggunakan instrument *painDETECT* menunjukan bahwa derajat nyeri neuropatik berkorelasi dengan tingkat hiperglikemia kronis, mengindikasikan bahwa kontrol glikemik jangka panjang yang buruk tidak hanya memicu timbulnya neuropati, tetapi juga memperberat intensitas nyeri yang dirasakan pasien.[25] Hasil penelitian menurut Supriyadi, *et al* menunjukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar gula darah sewaktu dan gejala neuropati perifer pada pasien DMT2. Hal ini mendukung teori bahwa hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan saraf perifer melalui beberapa mekanisme, seperti stress oksidatif dan gangguan aliran darah ke jaringan saraf. Semakin tinggi kadar gula darah sewaktu, maka risiko dan Tingkat keparahan gejala neuropati perifer pun meningkat.[7] Sementara menurut Matasak, *et al* menunjukan penelitian nya tidak ada hubungan yang signifikan antara hiperglikemi dengan nyeri neuropati pada penderita DMT2.[8]

1.2 Ringkasan Pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Hasil
Supriyadi, *et al*. P = 0,002	Nganjuk, Jawa Timur 2017	Potong silang	32	Hubungan kadar gula darah sewaktu dengan gejala neuropati perifer penderita diabetes melitus tipe 2	Ditemukan adanya hubungan signifikan antara kadar gula darah sewaktu dan gejala neuropati perifer pada pasien DM tipe 2
Hunaifi Ilsa, *et al*. P = 0,000	Nusa Tenggara Barat 2021	Potong silang	56	Hubungan antara kadar HbA1c dengan *Neuropathic Disability Score*	Kadar HbA1C berhubungan dengan Tingkat keparahan neuropati pada pasien dengan diabetes tipe 2.
Matasak Vita BM, *et al.* P = 0,707	Manado 2018	Potong silang	31	Hubungan kadar HbA1c dengan neuropati pada penderita DM	Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan neuropati pada penderita DMT2

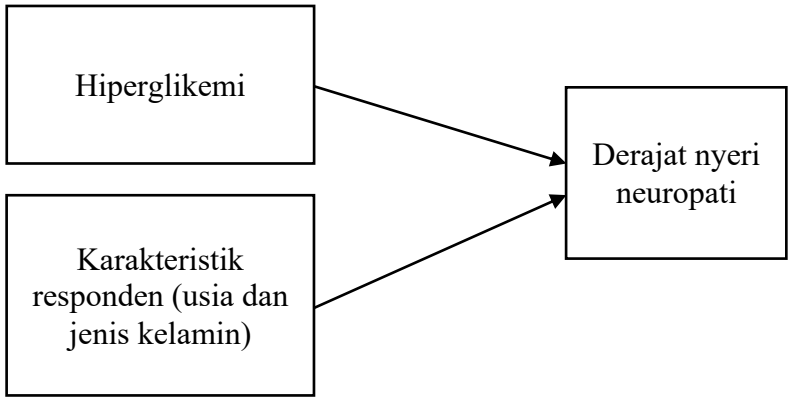
2.3 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka Teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

1.2Variabel penelitian

3.2.1 Variabel bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah hiperglikemi dan karakteristik responden (usia dan jenis kelamin).

3.2.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah derajat nyeri neuropati.

3.2 Definisi operational

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Hiperglikemi	Kondisi dimana kadar glukosa dalam darah kapiler di atas nilai normal (≥ 200mg/dL)	Kertas strip dan glukometer	Merk *BENECHECK PLUS 3IN1 SINGLE* dengan strip *GlucoDR*. yang sudah di kalibrasi	≤199mg/dL = tidak hiperglikemi ≥200mg/dL= hiperglikemi	Nominal	Sumakul Vione, *et al.*[27]
Derajat nyeri neuropati	Tingkat keparahan nyeri neuropati bedasarkan gejala yang dialami pasien	Kuesioner *painDETECT*	Wawancara	0-12 = kemungkinan nyeri neuropatik rendah 13-18 = nyeri tidak bisa di pastikan 19-38 = kemungkinan nyeri neuropatik tinggi	Ordinal	Margareta K, *et al.*[25]

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Usia	Durasi kehidupan sejak lahir hingga saat penelitian	Data identitas pasien	Wawancara	18-59 tahun = dewasa 60 tahun = lansia	Ordinal	Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.[28]
Jenis kelamin	Identitas biologis individu	Data identitas pasien	Wawancara	Pria/wanita	Nominal	Pratama, *et al.*[29]

BAB IV
METODE

4.1 Desain penelitian

Potong lintang adalah desain penelitian yang digunakan.

4.2 Lokasi dan waktu

4.2.1 Lokasi penelitian

Puskesmas Grogol Petamburan di Jakarta Barat dijadikan sebagai lokasi penelitian ini.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus – Oktober 2025

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.2 Populasi target

Pasien dengan neuropati diabetik adalah populasi target dari penelitian ini.

4.3.1.3 Populasi terjangkau

Pasien neuropati diabetik di puskesmas X adalah populasi terjangkau dalam penelitian ini.

4.3.2 Kriteria pemilihan subjek

4.3.2.1 Kriteria inklusi

1. Bersedia menjadi responden penelitian.
2. Responden dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi neuropati diabetik.
3. Responden dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 dan mulai memiliki keluhan nyeri/kebas/kesemutan pada ekstrimitas.
4. Responden dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 lebih dari 5 tahun

4.3.2.1 Kriteria eksklusi

1. Responden tidak kooperatif/dengan gangguan kognitif berat

2. Memiliki riwayat diabetes melitus kurang dari 5 tahun
3. Memiliki riwayat kondisi neurologis lainnya
4. Memiliki riwayat penyakit metabolik (penyakit tiroid), penyakit infeksi (*Herpes zoster*, lepra, *Lyme disease*), penyakit imunologi (*rheumatoid athritis*, *multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus*)
5. Menjalani pengobatan kemoterapi, antiretroviral (pada pasien HIV), obat anti tuberkulosis (OAT).

4.4 Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel ini adalah *consecutive non random sampling*.

4.4.1 perhitungan sampel

Jumlah sampel yang diterapkan dalam penelitian ini disesuaikan dengan perhitungan yang didasarkan pada rumus yang telah ditentukan, yaitu rumus untuk populasi tak terhingga (infinit) dan populasi terhingga (finit).

Rumus populasi infinit :

$$n_0 = \frac{(Z\propto)^2 \text{ x p x q}}{d^2}$$

n_0 = Besar sampel yang dibutuhkan

Zα = pada tingkat kemaknaan sebesar 95%. Untuk nilai α sebesar 95%, = 1,96

p = Prevalensi neuropati diabetik = 30%[(2)] = 0,30

q = 1 – p
= 1 – 0,30
= 0,70

d = 0,05

berarti d^2 = 0,0025

bedasarkan data prevalensi pasien neuropati diabetik didapatkan

$$n_0 = \frac{(Z\propto)^2 \text{ x p x q}}{d^2} \qquad n_0 = \frac{1{,}96^2 \text{ x } 0{,}3 \text{ x } 0{,}70}{0{,}0025} \qquad n_0 = 323$$

Angka tersebut kemudian dimasukkan ke dalam perhitungan populasi terbatas setelah diketahui nilai n_0, atau besar sampel yang dieperlukan

Rumus populasi finit:

$$n = \frac{n0}{1+\frac{n0}{N}}$$

keterangan:

n = Besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n_0 = besar sampel dari populasi yang infinit sebesar

= 323

n = Jumlah populasi pasien diabetes melitus di puskesmas Grogol Petamburan

= 100

Maka besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit adalah:

$$n = \frac{n0}{1+\frac{n0}{N}}$$

$$n = \frac{323}{1+\frac{323}{100}}$$

$$n = 76$$

Untuk mencegah terjadi nya *drop out* pada saat penelitian, maka besar sampel ditambahkan 15%

n = 76 + 15%

n = 76 + 11,4

n = 87,4

Jadi, besar sampel minimal pada penelitian ini 88.

4.5 Bahan dan instrument penelitian

Responden yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Responden kemudian datang di hari

penelitian, diberikan nomor urut, lalu duduk di meja pengambilan data setelah dipanggil sesuai nomor urut, dan melakukan verifikasi data dengan memberikan kartu tanda penduduk (KTP) atau surat izin mengamudi (SIM) kepada petugas dan dilakukan pencatatan di kertas pencatatan hasil gula darah sewaktu (GDS). Data pasien yang harus di catat adalah nama, umur kemudian responden akan menjalani pemeriksaan kadar GDS sebagai salah satu teknik pengumpulan data penelitian, guna menilai status glikemik terkini. GDS merupakan parameter laboratorium sederhana yang mencerminkan kadar glukosa darah pada saat tertentu, tanpa mempertimbangkan waktu makan terakhir.

Pemeriksaan ini dipilih karena lebih praktis dan tersedia di sebagian besar fasilitas pelayanan kesehatan primer, meskipun tidak seakurat HbA1c dalam mencerminkan kontrol glikemik jangka panjang. Instrumen yang digunakan berupa alat pengukur glukosa digital (glukometer), strip uji glukosa, dan lanset yang telah divalidasi dan umum digunakan di layanan primer. Responden akan melalui proses pengambilan sampel darah kapiler yang akan dimasukkan ke kertas strip, lalu di pasang ke alat glukometer yang kemudian menunjukan angka GDS responden. Hasil GDS kemudian dicatat di kertas yang sudah ada identitas responden. Pemeriksaan dilakukan oleh pendamping yang merupakan petugas puskesmas sesuai standar prosedur pengambilan sampel kapiler darah. Interpretasi hasil kadar GDS dilakukan berdasarkan ambang batas dari PERKENI, yaitu:[5]

- < 200mg/dL = tidak hiperglikemi
- ≥ 200mg/dL = hiperglikemi

Setelah itu, responden akan diberikan kuesioner yang berfungsi sebagai pengukuran derajat nyeri neuropatik responden. Instrumen yang digunakan adalah kuesioner *painDETECT* versi Bahasa Indonesia untuk mengukur kemungkinan adanya nyeri neuropatik bedasarkan derajat nyeri nya. Kuesioner ini terdiri dari 9 item, yang mencakup 7 pertanyaan utama mengenai kualitas sensasi nyeri, panas, tertusuk, terbakar, kesemutam, serta 2 pertanyaan tambahan tentang pola temporal nyeri dan penyebaran nyeri. Setiap pertanyaan dalam *painDETECT* menggunakan skala *Likert* 0-5, di mana:

- 0 menunjukkan “tidak sama sekali”

- 5 menunjukkan “sangat kuat” atau “sangat sering”

Jawaban pasien pada tiap item diberi skor, lalu skor total di kalkulasi dengan cara menjumlahkan seluruh skor akhir diperoleh, interpretasi dilakukan dengan klasifikasi berikut: [34]

- ≤12 poin → kemungkinan nyeri neuropatik kecil
- 13–18 poin → kemungkinan nyeri neuropatik tidak dapat dipastikan (area abu-abu)
- ≥19 poin → kemungkinan nyeri neuropatik sangat besar.[30]

4.6 Analisis data

Data yang diperoleh dimasukan kemudian diolah dengan menggunakan program komputer *SPSS* (*Statistical Package for Social Science*).

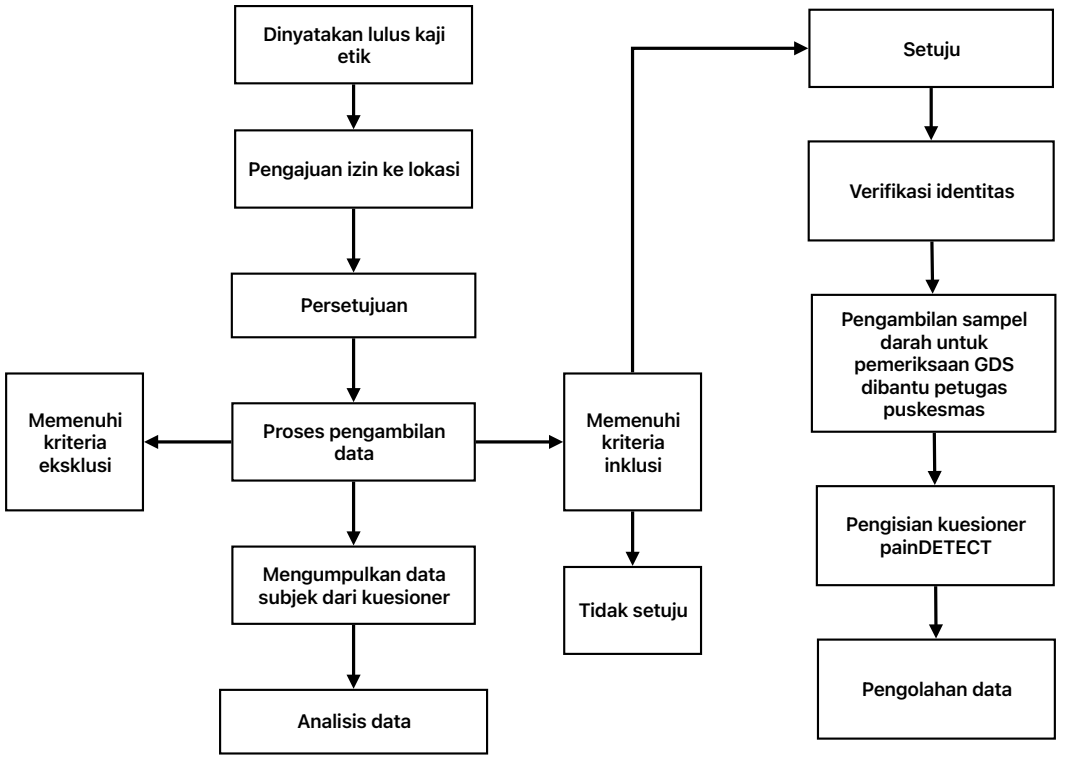
4.6.1 Analisis univariat

Digunakan untuk menganalisis variabel bebas dan variabel tergantung yang diteliti dan disajikan dalam bentuk frekuensi dan presentase. Variabel yang di teliti yaitu, hiperglikemi, usia, dan jenis kelamin untuk variabel bebas. Derajat nyeri neuropati untuk variabel tergantung.

4.6.2 Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung dalam penelitian ini. Variabel bebas adalah hiperglikemi yang diukur melalui kadar glukosa darah sewaktu, usia, dan jenis kelamin yang di catat dari identitas responden. variabel tergantung adalah derajat nyeri neuropatik, kuesioner *painDETECT*. Chi square dipakai untuk mengevaluasi data dalam studi ini.

4.7 Alur penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

4.8 Etik penelitian

Proposal yang telah disetujui untuk dilakukan penelitian akan diajukan ke komite komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti untuk mendapatkan persetujuan. Setluruh data yang diperoleh saat penelitian akan dirahasiakan dan hanya untuk kepentingan penelitian saja.

4.9 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan Penelitian

kegiatan	**Tahun 2025**								
	April	**Mei**	**Juni**	**Juli**	**agustus**	**Sept**	**Okt**	**Nov**	**Des**
Pengajuan judul									
Penyusunan proposal									
Konsultasi proposal									
Pengumpulan proposal									
Ujian proposal skripsi									
Persiapan penelitian dan perizinan									
Pengambilan data									

Analisis data									
Penyusunan skripsi									
Ujian skripsi									

DAFTAR PUSTAKA

1. Asmedi A, Nuradyo D. Neuropathy symptom score dan neuropathy deficit score sebagai skor diagnostik neuropati diabetik neuropathy symptom score and neuropathy deficit score as diagnostic score of diabetic neuropathy. PKU Muhammadiyah Yogyakarta R. 2016;15(1).
2. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. Curr Diab Rep. 2019;19(10). doi:10.1007/s11892-019-1212-8
3. Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD Study. Front Public Health. 2020;8. doi: 10.3389/fpubh.2020.534372
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Indonesia 2023 Jakarta: Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; 2023. Available from: https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/hasil-ski-2023/
5. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2021. PERKENI; 2021. Available from: https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pengelolaan-dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.pdf
6. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. Metabolism: Clinical and Experimental. W.B. Saunders; 2021.
7. Supriyadi, Susmini. Hubungan kadar gula darah sewaktu dengan gejala neuropati perifer penderita doabetes melitus tipe 2. Jurnal Hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu dengan Gejala Neuropati. 2019;5(1).
8. Beata V, Matasak M, Siwu JF, Bidjuni H, et al. Hubungan kadar HbA1c dengan neuropati pada penderita diabetes melitus tipe 2 di poliklinik kimia farma husada sario manado. E-journal Keperawatan. 2018;6(1):1.
9. Chen C, Xu X, Lu J, Xiang Y, Shi L, Liu D. Hyperglycemia-induced blood-brain barrier dysfunction: mechanisms and therapeutic interventions. Vol. 160, Microvascular Research. Academic Press Inc.; 2025. doi: 10.1016/j.mvr.2025.104820
10. Dr. dr. Eva Decroli SKF. Diabetes melitus tipe 2. dr. Alexander Kam S, dr. Yanne Pradwi Efendi S, dr. Garri Prima Decroli, dr. Afdol Rahmadi, editors. Vol. 1. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK. Unand/RS. Dr. M. Djamil Padang; 2019. Available from: http://repo.unand.ac.id/21867/1/Buku%20Diabetes%20Melitus%20%28Lengkap%29.pdf
11. IDF Diabetes Atlas 2025 | Global Diabetes Data & Insights [Internet]. [cited 2025 May 30]. Available from: https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025.
12. Daramola OF, Mash B. The validity of monitoring the control of diabetes with random blood glucose testing. *S Afr Fam Pract*. 2013;55(6):579–580.
13. Esraa RR, Abhishek Y, Abhishek A, Radhey Shyam C, Aradhana S. The effects of red blood cells parameters on HbA1c and random blood sugar levels in diabetics diagnosis. Int J Diabetes Clin Res. 2020 Sep 30;7(3). doi: 10.23937/2377-3634/1410128

14. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014;37(1):31–8. doi:10.2337/dc13-2114
15. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2017.2.
16. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. American Physiological Society. 2021;101(1):259–301. doi:10.1152/physrev.00045.2019
17. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. Vol. 93, neuron. Cell Press; 2017. p. 1296–313. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.005.
18. Bannister K, Dickenson AH. What do monoamines do in pain modulation? Vol. 10, Current Opinion in Supportive and Palliative Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 143–8. doi:10.1097/SPC.0000000000000207.
19. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. Diabetes Care. 2017 Jan 1;40(1):136–54. doi: 10.2337/dc16-2042
20. Dan F, Hary W, Prodi C, Masyarakat K. Faktor yang berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2. 2021 Jan.
21. Melati PA, Hasneli Y. Faktor-faktor yang mempengaruhi derajat keparahan neuropati perifer pada pasien diabetes melitus Jurnal Ilmu Keperawatan. 2020;8(1).
22. Larry JMP, Anthony S. Fauci M, et al. Harrisons's internal medicine 20ed. McGraw Hill. Available from: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=159213747
23. Ilsa H, Agustriadi IGNO, Asmara IGY, et al. The correlation between HbA1c and neuropathy disability score in type 2 diabetes. 2021;53(2).
24. Pop-Busui R, Feldman EL, Dejong RN, et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. American Diabetes Association. 2022.
25. Margareta K, Hakim M, Kurniawan M. Indonesian version of the painDETECT questionnaire in the assesment of neuropathic pain: a validity and realibity study. Jurnal Sinaps. 2021;4(2):1–9.
26. Ang L, Cowdin N, Mizokami-Stout K, et al. Update on the management of diabetic neuropathy. Diabetes Spectrum. 2018 Aug 1;31(3):224–33. doi 10.2337/ds18-0036
27. Vione Sumakul, Monica Suparlan, Pricilia Toreh, et al. Edukasi Diabetes Melitus Dan Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Umat Paroki St. Antonius Padua Tataaran. 2022;1(1).
28. Lansia [Internet]. [cited 2025 Jul 7]. Available from: https://ayosehat.kemkes.go.id/kategori-usia/lansia
29. Pratama IS, Kurniadi FI. Klasifikasi jenis kelamin berdasarkan pitch suara menggunakan metode pitch detection algorithm. Jurnal Sistem Komputer dan Kecerdasan Buatan. 2018;2(1).
30. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2016 Oct;22(10):1911–20. doi: 10.1185/030079906X13248

LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir persetujuan

FORMULIR PERSETUJUAN

Semua penjelasan telah disampaikan kepada saya dan telah saya pahami. Dengan menandatangani formular ini saya SETUJU untuk ikut dalam penelitian ini.

Nama peserta penelitian :
Tanda tangan :

Tanggal :

Lampiran 2. *painDETECT*

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TRISAKTI

painDETECT	**KUESIONER NYERI**

Tanggal :	Nama Pasien:	Usia :

Catatan : 0 : tidak ada nyeri, 1-3 : nyeri ringan, 4-7 : nyeri sedang, 8-10 : nyeri berat

Bagaimana penilaian rasa nyeri Anda sekarang, pada saat ini?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tidak ada.										Maks

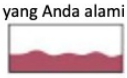
Seberapa kuat rasa nyeri yang terberat selama 4 minggu terakhir?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tidak ada.										Maks

Seberapa kuat "rata-rata" rasa nyeri selama 4 minggu terakhir?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tidak ada.										Maks

Tandai gambar yang paling tepat menggambarkan rasa nyeri yang Anda alami

 Nyeri menetap, terus menerus, sedikit fluktuasi ☐

 Nyeri menetap disertai serangan nyeri yang lebih kuat ☐

 Nyeri hilang dan timbul tanpa ada rasa sakit diantaranya ☐

 Serangan-serangan nyeri diantara rasa nyeri yang ada ☐

Tandai lokasi nyeri pada tubuh Anda



Apakah rasa nyeri menjalar kebagian lain dari tubuh Anda?

Ya Tidak

Jika Ya, gambarkan arah penjalaran itu

Apakah Anda menderita sensasi seperti terbakar (panas menyengat didaerah nyeri ?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

Apakah Anda merasa kesemutan, seperti ditusuk-tusuk di daerah nyeri (seperti semut merayap atau kesetrum)?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

Apakah sentuhan ringan (seperti pakaian/kain atau selimut) memberi rasa nyeri?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

Apakah Anda merasakan serangan nyeri mendadak seperti sengatan listrik/kesetrum?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

Apakah (air mandi) yang dingin atau panas dapat menimbulkan rasa nyeri?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

Apakah Anda menderita ba'al/rasa tebal atau mati rasa pada daerah nyeri?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

Apakah tekanan ringan seperti tekanan jari pada area sakit, menimbulkan rasa nyeri?

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

(untuk diisi oleh dokter)

Tidak Pernah ☐ Hampir tidak terasa ☐ Sedikit ☐ Sedang ☐ Kuat ☐ Sangat kuat ☐

☐ X0 0	☐ X1 ☐	☐ X2 ☐	☐ X3 ☐	☐ X4 ☐	☐ X5 ☐

Jumlah skor ..... Dari 35

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TRISAKTI

painDETECT	**KUESIONER NYERI**

Tanggal :	Nama Pasien:	Usia :

Pindahkan skoring dari kuesioner nyeri
Jumlah skor : .....

Jumlahkan skor dengan angka berikut, tergantung pada pola dan penjalaran nyeri yang ditandai. Kemudian hitung jumlah skor akhir:

 Nyeri menetap, terus menerus, sedikit fluktuasi	0	
 Nyeri menetap disertai serangan nyeri yang lebih kuat	-1	Jika ditandai, atau
 Nyeri hilang dan timbul tanpa ada rasa sakit diantaranya	1	Jika ditandai, atau
 Serangan-serangan nyeri diantara rasa nyeri yang ada	1	Jika ditandai

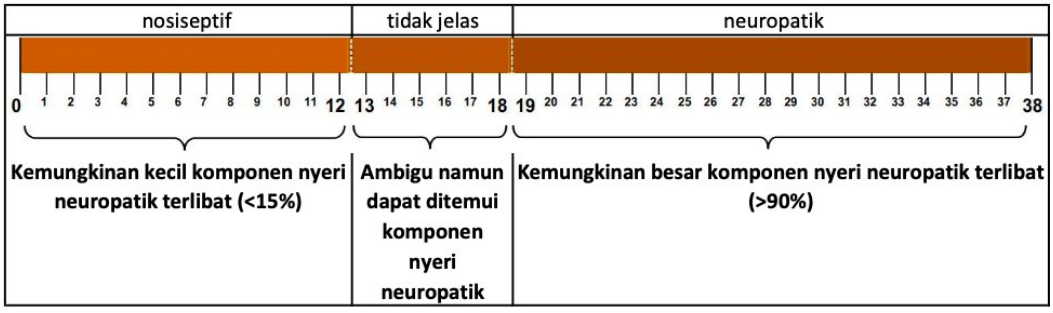


Rasa nyeri menjalar? +2 Jika Ya

SKOR AKHIR ☐☐

HASIL SKORING

SKOR AKHIR



Lembar ini tidak menggantikan diagnosis medis.
Lembar ini digunakan untuk melakukan skrining adanya komponen nyeri neuropatik.

Lampiran 3. ***Dummy table***

Variabel	n	%
Usia		
Dewasa		
Lansia		
manula		
Jenis kelamin		
Laki laki		
perempuan		
Indeks glikemik		
Hipoglikemik		
Normoglikemik		
hiperglikemik		
Nyeri neuropatik		
Nyeri neuropatik rendah		
Tidak bisa dipastikan		
Kemungkinan nyeri neuropatik tinggi		

	Derajat nyeri neuropatik						
	Nyeri neuropatik rendah		Tidak bisa dipastikan		Nyeri neuropatik tinggi		p
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Hiperglikemi							
Tidak hiperglikemi							
Hiperglikemi							
Usia							
Dewasa							
Lansia							
Jenis kelamin							
Pria							
Wanita							