HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Widha Zhafira Dewi
NIM : 030002200160

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JULI 2025

Bidang Ilmu : Neurologi

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Widha Zhafira Dewi, 030002200160)

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

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Nama Mahasiswa : Widha Zhafira Dewi

NIM : 030002200160

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu , Tanggal 2 Juli 2025

Pembimbing

dr. Yudhisman Imran Sp. N

NIK : 3283/USAKTI

HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul :

HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Nama Mahasiswa : Widha Zhafira Dewi

NIM : 030002200160

Telah disetujui dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu , Tanggal 2 Juli 2025

Ketua penguji

Nama : dr. Nuryani sidarta Sp.KFR …….

NIK : 2487/USAKTI

Anggota Penguji I

Nama : dr. Yudhisman Imran Sp.N …….

NIK : 3283/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama : dr. Indah Widya Lestari Sp.PA …….

NIK : 3494/USAKTI

Jakarta, ...2025

Dekan FK Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK : 2613/USAKTI

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Widha Zhafira Dewi
NIM	: 0300022000160
Program Studi	: Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jl. Kesehatan III no. 35D, Bintaro ,Jakarta Selatan
Telepon / *mobile*	: 081293555736
E-mail	: 030002200160@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	:Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Neuropati Diabetik Perifer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. 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, juli 2025

Widha Zhafira Dewi
030002200160

KATA PENGANTAR

Dengan karunia dan anugerah Allah SWT, penulis menyampaikan rasa syukur atas penyelesaian proposal skripsi berjudul "Hubungan Hipertensi Dengan kejadian Neuropati Diabetik Perifer pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2". Proposal ini disusun sebagai langkah awal dalam mengeksplorasi dan menganalisis topik yang telah dipilih, dengan harapan dapat memberikan kontribusi yang bermakna dalam bidang studi yang bersangkutan.

Proses penyeselaian proposal skripsi ini dapat berjalan dengan baik dan lancar karena kontribusi dan dukungan dari segala pihak yang terlibat. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada semua yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam proses penyusunan proposal skripsi ini, terlebih kepada dr. Yudhisman Imran, Sp.N sebagai dosen pembimbing yang bersedia menyediakan waktu dan tenaga guna membantu proses pengerjaan proposal skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih dapat ditingkatkan dan diperbaiki. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka untuk menerima masukan dan saran dari semua pihak yang terlibat untuk membantu penulis dalam meningkatkan kualitas proposal ini dan mencapai standar yang diharapkan.

DAFTAR ISI

HALAMAN
HALAMAN JUDUL ii
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING iii
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI v
KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL ix
DAFTAR GAMBAR x
DAFTAR LAMPIRAN xi
DAFTAR ARTI SINGKATAN xii

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Bagi profesi/institusi 3
1.5.3 Bagi masyarakat 4

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 5
2.1 Diabetes melitus tipe 2 5
2.1.1 Definisi 5
2.1.2 Epidemiologi 6
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko 7
2.1.4 Patofisiologi 8
2.1.5 Manifestasi klinis 10
2.1.6 Diagnosis 11
2.1.7 Komplikasi 12
2.2 Neuropati perifer 13
2.2.1 Definisi 13
2.2.2 Etiologi 14
2.3. Neuropati diabetik perifer 18
2.3.1 Definisi 18
2.3.2 Klasifikasi 18
2.3.3 Epidemiologi 19
2.3.4 Faktor risiko 20
2.3.5 Patofisiologi 21

2.3.6 Manifestasi klinis 25
2.3.7 Diagnosis..... 26
2.3.8 Alat ukur neuropati diabetik perifer 27
2.4.Hipertensi..... 28
2.4.1 Definisi 28
2.4.2 Klasifikasi 29
2.5 Hipertensi pada pasien DM tipe 2..... 29
2.5.1 Epidemiologi..... 29
2.5.2 Etiologi dan Patofisiologi 30
2.5.3 Target tekanan darah pada pasien DM tipe 2..... 31
2.6 Hubungan hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik..... 31
2.7 Ringkasan pustaka..... 33
2.8 Kerangka teori.....36

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 37
3.1 Kerangka konsep..... 37
3.2 Variabel 37
3.2.1 Variabel bebas..... 37
3.2.2 Variabel tergantung 37
3.3 Definisi operasional 38

BAB IV METODE..... 40
4.1 Desain penelitian..... 40
4.2 Lokasi dan waktu penelitian 40
4.2.1 Lokasi penelitian 40
4.2.2 Waktu penelitian..... 40
4.3 Populasi dan subjek penelitian..... 40
4.3.1 Populasi penelitian..... 40
4.3.1.1 Populasi target..... 40
4.3.1.2 Populasi terjangkau 40
4.3.2 Subjek penelitian 41
4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek..... 41
4.4 Bahan dan instrumen penelitian..... 43
4.5 Analisis statistik 44
4.5.1 Analisis univariat..... 44
4.5.2 Analisis bivariat..... 44
4.6 Alur kerja penelitian..... 45
4.7 Etika penelitian 46
4.8 Penjadwalan penelitian..... 47

DAFTAR PUSTAKA 48
LAMPIRAN 54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetik 19
Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi JNC VIII 29
Tabel 3. Ringkasan pustaka 33
Tabel 4. Definisi operasional 38
Tabel 5. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pola distribusi kerusakan saraf 19
Gambar 2. Patofisiologi hipertensi pada DM tipe 2 30
Gambar 3. Kerangka teori 36
Gambar 4. Kerangka konsep 37
Gambar 5. Alur kerja 45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Informed consent 54
Lampiran 2. Kuesioner 55
Lampiran 3. Tabel dummy 59

DAFTAR ARTI SINGKATAN

DM	Diabetes melitus
IDF	*International Diabetes Federation*
Riskesdas	Riset kesehatan dasar
WHO	*World Health Organization*
SKI	Survei Kesehatan Indonesia
GLUT4	*Glucose transporter type 4*
FFA	Free fatty acid
PKC	Protein kinase C
ROS	*Reactive oxygen species*
AGEs	*Advanced glycation end products*
RAGE	*Receptor for advanced glycation end products*
OGTT	*Oral glucose tolerance test*
NDP	Neuropati diabetik perifer
GBS	*Guillain-barré syndrome*
SLE	*Systemic lupus erythematosus*
SNS	*Sympatic nervous system*
HIV	*Human immunodeficiency virus*
GABA	*Gamma-aminobutyric acid*
DNS	*Diabetic Neuropathy Symptom*
DNE	*Diabetic Neuropathy Examination*
JNC VIII	*Joint National Committee* VIII
TDS	Tekanan darah sistolik
TDD	Tekanan darah diastolik
RAAS	*Renin angiotensin aldoseteron system*
ADA	*American Diabetes Association*
NVC	*Nerve counduction velocity*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang paling umum dijumpai dan mengalami peningkatan signifikan dalam hal prevalensi secara global, termasuk di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Berdasarkan data *international diabetes federation* (IDF) tahun 2021, diperkirakan terdapat sekitar 537 juta jiwa di seluruh dunia atau setara dengan 10,9% dari total populasi global yang hidup dengan DM tipe 2. Jumlah ini tidak menunjukkan tanda-tanda penurunan, justru diprediksi akan meningkat drastis menjadi sekitar 783 juta jiwa atau sekitar 12,2% dari populasi dunia pada tahun 2045. Indonesia menduduki peringkat lima besar secara internasional.[1] Temuan dari Riskesdas juga menunjukkan adanya peningkatan signifikan dalam prevalensi penyakit diabetes di Indonesia selama beberapa tahun terakhir. Data menunjukkan bahwa proporsi pengidap diabetes mengalami kenaikan dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018.[2,3] DM tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum dijumpai, dengan proporsi mencapai sekitar 96% dari total kasus diabetes yang dilaporkan secara global.[4]

Kenaikan insiden DM tipe 2 berkontribusi terhadap peningkatan jumlah penderita yang mengalami komplikasi kronis. Neuropati diabetik adalah salah satu kondisi yang paling umum ditemukan.[5] Neuropati diabetik adalah gangguan pada saraf perifer yang biasanya menimbulkan gejala berupa mati rasa, kesemutan, dan nyeri. Temuan studi oleh Pfannkuche A. *et al*, yang menunjukkan bahwa sekitar 42,2% pasien dengan DM tipe 2 mengalami komplikasi ini.[6] Dampak dari komplikasi tersebut tidak sekadar mengurangi kualitas hidup penderita secara signifikan, namun juga berkontribusi pada peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien DM tipe 2.[7]

Selain lama menderita diabetes, kontrol glikemik, faktor usia, obesitas, serta kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol secara rutin, gangguan metabolik berupa dislipidemia juga turut berkontribusi dalam munculnya komplikasi ini. Selain itu,

Hipertensi atau tekanan darah tinggi diduga memiliki hubungan yang signifikan dengan munculnya komplikasi neuropati diabetik perifer pada individu yang menderita DM tipe 2. Faktor-faktor tersebut secara kumulatif memperbesar risiko munculnya kerusakan saraf yang menjadi satu diantara komplikasi serius pada pasien DM tipe 2.[8] Pada individu yang terdiagnosis dengan DM tipe 2, hipertensi sering kali muncul sebagai kondisi komorbid yang menyertai. Berbagai studi mengindikasikan bahwa proporsi pasien dengan DM tipe 2 yang mengalami tekanan darah tinggi adalah sebesar 50% hingga 80%. Hal ini menandakan bahwa hampir separuh hingga sebagian besar penderita DM tipe 2 juga menghadapi risiko signifikan terhadap gangguan tekanan darah, sehingga memperlihatkan hubungan erat antara kedua kondisi tersebut dalam konteks klinis dan epidemiologis.[9] Hasil-hasil ini sejalan dengan temuan dalam berbagai penelitian terdahulu yang meneliti hubungan antara hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik perifer. Penelitian yang dilakukan oleh Sendi R.A *et al.*mengungkapkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara riwayat hipertensi dengan munculnya neuropati diabetik perifer dengan nilai p<0,001, menunjukkan hubungan yang sangat kuat antara kedua kondisi tersebut.[10] Namun, penelitian lain yang dilakukan oleh Ntavidi S. menemukan temuan yang berbeda. Temuan penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak termuat hubungan yang signifikan antara hipertensi dengan neuropati diabetik perifer dengan nilai p=0,854. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor lain seperti disfungsi otonom dan kontrol glikemik memiliki pengaruh yang lebih besar.[11]

Berdasarkan penelitian terdahulu, terdapat variasi hasil yang menunjukkan perbedaan hasil terkait hubungan antara hipertensi dan kejadian neuropati diabetik pada pasien dengan DM tipe 2. Berdasarkan pemaparan tersebut, peneliti tertarik untuk mengetauhi hubungan antara hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik perifer.

1.2 Perumusan masalah

Berlandaskan penjelasan sebelumnya, permasalahan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara tekanan darah dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2?
2. Apakah terdapat hubungan antara riwayat hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam meningkatkan kualitas hidup pasien DM tipe 2, melalui pemahaman yang lebih baik mengenai peran hipertensi dalam terjadinya neuropati diabetik perifer dan pentingnya pencegahan komplikasi dini.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui prevalensi neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2
2. Mengetahui prevalensi hipertensi pada pasien DM tipe 2
3. Mengetahui prevalensi riwayat hipertensi pada pasien DM tipe 2
4. Menentukan hubungan antara tekanan darah dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2
5. Menentukan hubungan antara riwayat hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara riwayat hipertensi dan tekanan darah dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pemahaman mengenai faktor risiko terjadinya neuropati diabetik, khususnya peran hipertensi sebagai komorbid pada pasien diabetes melitus. Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi tambahan bagi penelitian-penelitian selanjutnya dalam bidang patofisiologi komplikasi diabetes dan pengelolaan pasien dengan penyakit kronis.

1.5.2 Bagi profesi/institusi

Melalui studi ini, dokter diharapkan mampu menyampaikan pemahaman yang lebih baik kepada masyarakat mengenai hipertensi yang menjadi salah satu fakto risiko terjaidnya neuropati diabetic perifer**.** Selain itu, hasil penelitian ini juga dapat membantu dokter maupun tenaga kesehatan lainnya dalam melakukan skrining yang lebih dini terhadap komplikasi ini pada pasien DM tipe 2 yang memiliki tekanan darah tinggi. Dengan demikian, pengelolaan pasien dapat dilakukan secara lebih terarah dan menyeluruh, tidak hanya berfokus pada kontrol gula darah, tetapi juga pengendalian faktor risiko lain seperti hipertensi.

1.5.3 Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat, khususnya pasien DM tipe 2, terhadap pentingnya pengendalian tekanan darah sebagai salah satu langkah untuk mencegah komplikasi neuropati diabetik perifer. Dengan demikian, dapat mendorong perubahan gaya hidup yang lebih sehat dan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan dan kontrol rutin.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Diabetes melitus tipe 2

2.1.1 Definisi

DM tipe 2 adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah secara terus-menerus karena adanya penurunan sensitivitas tubuh pada insulin, yang pada tahap lanjut bisa mengakibatkan disfungsi sekresi insulin oleh pankreas.[12] Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel beta di pankreas yang berperan mengendalikan kadar glukosa pada sirkulasi darah. Hormon ini berfungsi menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara memfasilitasi penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh serta menghambat pembentukan glukosa baru di organ hati.[13] Resistensi insulin terjadi ketika tubuh tidak merespons insulin secara optimal, sehingga efektivitasnya dalam mengatur kadar glukosa darah menurun. Kondisi ini terutama terjadi pada hati, otot rangka, dan jaringan adiposa, yang berperan besar dalam metabolisme glukosa. Sebagai respons terhadap resistensi ini, tubuh berusaha mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin, yang menyebabkan hiperinsulinemia. Namun, seiring waktu mekanisme kompensasi ini dapat melemah, menyebabkan penurunan produksi insulin yang pada akhirnya berkontribusi terhadap perkembangan DM tipe 2.[14]

Berbeda dengan DM tipe 2, DM tipe 1 disebabkan oleh kerusakan pada sel beta pankreas yang terjadi akibat destruksi oleh autoantibodi yang menargetkan sel-sel tersebut. Akibat dari proses autoimun ini, kemampuan pankreas untuk memproduksi insulin mengalami penurunan signifikan hingga akhirnya berhenti sama sekali. Pada DM tipe 1, sistem imun tubuh menyerang serta merusak sel beta pankreas, yang berperan penting pada sintesis hormon insulin, sehingga tubuh kehilangan kemampuan mengatur kadar glukosa darah dengan baik. Selain berbeda mekanisme patofisiologi, tetapi juga pada faktor risiko yang mempengaruhi kedua tipe diabetes tersebut. DM tipe 1 cenderung mempunyai keterkaitan kuat dengan faktor genetik dan proses autoimun yang kompleks, sementara DM tipe 2 lebih dipengaruhi oleh gaya hidup semisal pola makan yang tak sehat, minimnya kegiatan

fisik, beserta obesitas, yang secara kumulatif meningkatkan resistensi insulin dalam tubuh. Dengan demikian, kedua tipe diabetes ini memiliki karakteristik etiologi dan faktor predisposisi yang berbeda, yang pada akhirnya memerlukan pendekatan penanganan dan pencegahan yang spesifik sesuai dengan masing-masing tipe. [15]

2.1.2 Epidemiologi

Insiden DM tipe 2 terus mengalami peningkatan yang cukup tinggi di berbagai wilayah di seluruh dunia. Hal ini menjadi perhatian serius mengingat dampaknya yang luas terhadap kesehatan masyarakat global. Berlandaskan data yang dirilis oleh WHO tahun 2022, jumlah pengidap DM tipe 2 telah mencapai 422 juta orang di seluruh dunia. Angka ini menunjukkan kenaikan prevalensi penyakit kronis tersebut yang terus bertambah dari tahun ke tahun.[16] Menurut data dari IDF, diperkirakan bahwa di tahun 2021 termuat sekitar 537 juta individu yang mengalami diabetes di seluruh dunia. Angka ini mencakup sekitar 10,5% dari total populasi dewasa yang berusia antara 20 hingga 79 tahun. Proyeksi lebih lanjut menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes tersebut diperkirakan akan terus meningkat secara signifikan, dengan prediksi mencapai 643 juta kasus pada tahun 2030.[1] Secara geografis, kasus DM tipe 2 paling banyak dijumpai di sejumlah negara dengan populasi besar dan beragam latar belakang demografis. Negara-negara tersebut meliputi Cina, India, Indonesia, Amerika Serikat, Pakistan, Jepang, Brazil, Rusia, Italia, serta Bangladesh, yang secara konsisten mencatat tingkat prevalensi tertinggi.[17]

Indonesia berada di posisi kelima sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia, dengan jumlah pasien mencapai 19,5 juta di tahun 2021. Angka tersebut diproyeksikan akan bertambah hingga mencapai 28,6 juta di tahun 2045.[1] Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, prevalensi diabetes di Indonesia tertulis sejumlah 10,9%. Angka ini bertambah menjadi 11,7% menurut hasil pemeriksaan kadar gula darah pada penduduk berusia >15 tahun dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023. Dari segi karakteristik penderita, perempuan menunjukkan proporsi yang lebih besar dibandingkan laki-laki, sementara kelompok usia 44-56 tahun merupakan rentang usia dengan jumlah penderita terbanyak.[3,18]

Selain usia serta jenis kelamin, pola distribusi DM tipe 2 di Indonesia juga menunjukkan variasi berdasarkan wilayah tempat tinggal, khususnya antara daerah perkotaan dan perdesaan. Distribusi kasus DM tipe 2 di Indonesia menunjukkan kecenderungan lebih tinggi pada populasi yang tinggal di wilayah perkotaan dibandingkan perdesaan. Hal ini diduga berkaitan dengan perbedaan gaya hidup, kurangnya aktivitas fisik, serta tingginya tingkat stress dan obesitas. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Syam A.J meneliti perbedaan aspek risiko kejadian DM tipe 2 di wilayah perdesaan dan perkotaan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan aktivitas fisik masyarakat pedesaan adalah sebesar 58,7%, lebih tinggi dibandingkan masyarakat perkotaan yang hanya sebesar 29,8%. Selain itu, proporsi gaya hidup tidak sehat lebih tinggi pada masyarakat perkotaan dibandingkan dengan masyarakat perdesaan.[19]

2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Terjadinya DM tipe 2 tidak dapat dijelaskan hanya oleh satu penyebab tunggal, melainkan merupakan hasil interaksi kompleks antara berbagai faktor yang bersifat multifaktorial. Faktor-faktor tersebut meliputi aspek genetik yang dimiliki oleh individu tertentu, yang berfungsi sebagai predisposisi atau kerentanan terhadap gangguan dalam regulasi metabolisme glukosa tubuh. Di samping itu, faktor lingkungan juga memainkan peranan yang sangat signifikan dalam memicu manifestasi klinis penyakit ini. Faktor lingkungan tersebut terutama berkaitan dengan pola hidup, seperti kebiasaan makan, tingkat aktivitas fisik, dan gaya hidup sedentari, yang dapat memperburuk risiko apabila individu tersebut memiliki latar belakang genetik yang rentan. Dengan demikian, perkembangan DM tipe 2 merupakan kolaborasi antara faktor genetik dan pengaruh eksternal dari lingkungan sekitar, yang secara bersama-sama menentukan probabilitas seseorang untuk mengalami DM tipe 2.[20]

Secara umum, faktor risiko DM tipe 2 terbagi menjadi dua, yakni faktor yang bisa diubah serta faktor yang tidak bisa diubah.[21] Beberapa faktor yang dapat diubah meliputi gaya hidup sedentari, kelebihan berat badan, pola konsumsi makanan yang kurang sehat seperti kandungan lemak dan gula yang tinggi, minimnya aktivitas fisik, kebiasaan merokok, serta konsumsi alkohol. Aktivitas

fisik memegang peranan penting dalam meningkatkan respons tubuh terhadap insulin.[22] Beberapa penelitian epidemiologi mengungkapkan bahwa obesitas menjadi salah satu faktor risiko utama dalam perkembangan DM tipe 2, karena kondisi ini dapat menyebabkan resistensi terhadap insulin serta mempercepat perjalanan penyakit. Data dari WHO pada tahun 2011 menyatakan bahwa sekitar 90% penderita DM tipe 2 mengalami penyakit tersebut akibat kelebihan berat badan.[23] Kebiasaan merokok juga turut berkontribusi dalam peningkatan faktor risiko terjadinya DM tipe 2. Studi menunjukkan bahwa perokok mempunyai peluang 1,42 kali lebih tinggi untuk mengidap diabetes setelah memperhitungkan faktor risiko lain. Nikotin yang terkandung dalam rokok dapat berinteraksi dengan reseptor *nicotinic acetylcholine* (nAChRs) pada sel beta pankreas, sehingga menurunkan produksi insulin dan meningkatkan kematian sel beta melalui proses apoptosis. Selain itu, kondisi medis seperti hipertensi dan dislipidemia juga berperan sebagai faktor risiko bagi perkembangan DM tipe 2.[24]

Di sisi lain, terdapat beberapa faktor risiko yang sifatnya tak bisa diubah atau dimodifikasi, antara lain adalah jenis kelamin, usia seseorang, riwayat keluarga dengan penyakit DM, latar belakang etnis, faktor genetik, serta kondisi medis tertentu seperti riwayat diabetes gestasional dan sindrom ovarium polikistik (*polycystic ovary syndrome*/PCOS). Faktor-faktor ini secara inheren melekat pada individu dan tidak dapat diintervensi secara langsung. Seiring bertambahnya usia, terutama setelah memasuki rentang usia di atas 40 tahun, risiko seseorang untuk mengalami DM tipe 2 mengalami peningkatan. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan penurunan tingkat aktivitas fisik yang umum terjadi pada kelompok usia tersebut, serta adanya perubahan dalam mekanisme regulasi hormonal tubuh yang dapat memengaruhi sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa.[25]

2.1.4 Patofisiologi

Hiperglikemia yang kronis pada DM tipe 2 diakibatkan oleh resistensi insulin, yaitu ketidakmampuan jaringan tubuh untuk merespons terhadap insulin dan pada akhirnya menyebabkan kerusakan serta disfungsi pada sel beta pankreas sehingga produksinya menurun. Insulin berfungsi untuk mengendalikan kadar gula darah tetap normal dengan meningkatkan ambilan glukosa dalam darah ke jaringan.

Dalam keadaan normal, insulin dikeluarkan dalam bentuk preproinsulin oleh sel beta pankreas, kemudian diubah menjadi proinsulin di retikulum endoplasma. Proinsulin akan dibawa ke aparatus golgi dan diubah menjadi insulin. Saat kadar glukosa darah meningkat, sel beta cenderung meningkatkan produksi insulin ke dalam darah untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah. Salah satu mekanisme nya adalah dengan meningkatkan reseptor *glucose transporter type 4* (GLUT4) di jaringan target seperti otot dan adiposa untuk memfasilitasi pengambilan glukosa.[26]

Kadar gula dalam darah yang mengalami peningkatan secara terus-menerus memicu respons adaptif tubuh untuk mengendalikan kelebihan glukosa tersebut melalui peningkatan produksi hormon insulin oleh pankreas. Pada awalnya, pankreas akan meningkatkan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi untuk menurunkan kadar glukosa darah. Namun, apabila kondisi ini berlangsung dalam jangka waktu yang panjang, terjadi perubahan sensitivitas pada sel-sel tubuh, terutama pada jaringan otot rangka, hati, serta jaringan lemak (adiposa), yang kemudian mengakibatkan resistensi terhadap efek insulin. Resistensi insulin ini menyebabkan gangguan dalam proses metabolisme glukosa, di mana meskipun hormon insulin diproduksi dalam jumlah yang cukup atau bahkan berlebih, kemampuan glukosa untuk masuk ke dalam sel-sel target menjadi terganggu. Akibatnya, glukosa tetap terakumulasi dalam sirkulasi darah sehingga kadar gula darah tetap tinggi, yang dapat memicu berbagai komplikasi metabolik.[27] Faktor seperti berat badan berlebih atau obesitas, diet yang tak sehat, minimnya kegiatan fisik, genetik, serta lain sebagainya, berkontribusi dalam terjadinya resistensi insulin.[28]

Hiperglikemia kronis yang dialami oleh penderita dengan DM tipe 2 secara signifikan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) pada tubuh. Akumulasi ROS yang berlebihan kemudian memicu kondisi yang dikenal sebagai stres oksidatif, yang selanjutnya dapat mengaktifkan enzim PKC, yang mempunyai peranan krusial pada jalur patofisiologi komplikasi diabetes. Selain itu, hiperglikemia juga merangsang pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) melalui glikosilasi non-enzimatik antara glukosa dan protein/lipid. AGEs

kemudian berikatan dengan reseptornya (*receptor for advanced glycation end products* atau RAGE), yang memicu aktivasi jalur sinyal proinflamasi dan memperparah stres oksidatif serta peradangan kronik.[29]

Jalur-jalur ini juga dapat menyebabkan disfungsi endotel dan menurunnya produksi nitric oxide (NO), sehingga terjadi vasokonstriksi dan peningkatan resistensi vaskular. Selain itu, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) akibat hiperglikemia memperburuk retensi natrium dan cairan, yang akhirnya meningkatkan tekanan darah. Oleh karena itu, DM tipe 2 sering disertai hipertensi sebagai komorbiditas vaskular.[30]

Jika kondisi hipertensi berlangsung kronis dan tidak terkontrol, hal ini dapat berkontribusi lebih lanjut dalam memperburuk komplikasi mikrovaskular akibat diabetes. Salah satu komplikasi mikrovaskular dari DM tipe 2 adalah neuropati diabetik perifer. Hipertensi kronis memperparah kerusakan mikrovaskular yang telah lebih dulu dipicu oleh hiperglikemia. Mikrosirkulasi yang terganggu mengurangi suplai oksigen dan nutrisi ke saraf perifer, menyebabkan iskemia kronik dan degenerasi saraf. Kondisi ini mempercepat timbulnya neuropati diabetik perifer, yang ditandai dengan kerusakan saraf sensorik, motorik, maupun otonom. Dengan demikian, hipertensi berperan sebagai faktor risiko penting dalam progresivitas neuropati pada pasien diabetes.[31]

2.1.5 Manifestasi klinis

Gejala klinis pada pasien DM tipe 2 sering kali tidak tampak pada tahap awal, namun seiring berjalannya waktu dapat muncul berbagai gejala yang mencerminkan gangguan metabolisme glukosa. Gejala klinis klasik yang kerap ditunjukkan pada pasien DM tipe 2 adalah 3P (poliuria, polidypsia, dan poliphagia). Poliuria adalah kondisi yang ditandai dengan pengeluaran volume urine yang melebihi batas normal. Pada pasien DM tipe 2, kadar glukosa yang tinggi dalam darah akan melebihi batas ambang ginjal. Ginjal berfungsi untuk mereabsorbsi glukosa dalam darah agar tidak dibuang ke urin. Karena kadar glukosa darah yang terlalu tinggi, ginjal tidak mampu untuk mereabsorbsi semua glukosa dan pada akhirnya glukosa akan tetap berada di lumen tubulus. Tingginya kadar gula dalam urin akan bersifat osmotik atau sifatnya akan menarik cairan dari jaringan ke dalam

lumen tubulus. Proses ini akan menyebabkan peningkatan pengeluaran volume urin.[32] Peningkatan volume urin yang berlebih menyebabkan hilangnya cairan tubuh yang berujung pada dehidrasi, sehingga tubuh akan mengkompensasi dengan merangsang pusat haus di otak menyebabkan rasa haus yang berlebihan atau disebut juga polidipsia. Selain itu, polifagia juga bisa timbul pada pasien DM tipe 2. Polifagia atau rasa lapar berlebihan juga dapat menjadi salah satu gejala. Walaupun kadar glukosa darah tinggi, glukosa tersebut tidak dapat masuk kedalam jaringan tubuh akibat adanya resistensi insulin sehingga terjadi kelaparan sel. Akibatnya tubuh mengalami kekurangan energi yang memicu otak untuk meningkatkan rasa lapar sebagai upaya untuk mengonsumsi lebih banyak makanan.[33] Selain ketiga gejala tersebut, dapat juga muncul gejala seperti penurunan berat badan, penurunan pengelihatan, luka yang sulit sembuh, parestesia atau rasa kesemutan, terbakar diekstremitas bawah dan kelelahan.[34]

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis DM tipe 2 dapat dilakukan dengan mengabungkan berbagai aspek, antara lain gejala klinis yang khas, latar belakang medis pasien, serta hasil dari pemeriksaan laboratorium yang relevan. Dalam proses penegakan diagnosis ini, sejumlah tes diagnostik menjadi acuan penting. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ialah satu diantara metode utama yang diterapkan guna menilai status glukosa pasien. Selain itu, *oral glucose tolerance test* (OGTT) dengan pemberian 75 gram glukosa diikuti pengukuran kadar glukosa setelah dua jam juga sering dilakukan untuk mengidentifikasi gangguan metabolisme glukosa. Selain kedua tes tersebut, pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA1c) memberikan gambaran kontrol glikemik jangka panjang dalam beberapa bulan terakhir. Pemeriksaan gula darah sewaktu, yang dilakukan tanpa mempertimbangkan waktu makan terakhir, juga turut membantu dalam mendeteksi kelainan kadar glukosa darah yang berkaitan dengan DM tipe 2. Kombinasi dari hasil-hasil pemeriksaan ini memungkinkan tenaga medis untuk membuat diagnosis yang lebih akurat dan tepat sasaran dalam menangani DM tipe 2.[12]

Berikut merupakan kriteria diagnosis berdasarkan *American Diabetes Assosiation* 2024 (ADA):[35]

- *Fasting glucose* ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), dengan syarat pasien berpuasa minimal 8 jam tanpa asupan kalori;
- Adanya gejala khas seperti poliuria, polidipsia, dan polifagia, atau jika terjadi krisis hiperglikemia diikuti glukosa darah sewaktu ≥200 mg/dL;
- Kadar glukosa darah 2 jam setelah tes OGTT ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), menggunakan 75 gram glukosa anhidrat sesuai pedoman WHO;
- Nilai HbA1c ≥ 6,5%, dengan pengukuran yang dilakukan di laboratorium terakreditasi oleh program standarisasi glikohemoglobin dan telah distandarisasi terhadap uji DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Pemeriksaan ini tidak memerlukan puasa sebelumnya.

Individu dengan hasil pemeriksaan glukosa darah yang tidak memenuhi kriteria normal maupun kriteria diabetes melitus digolongkan sebagai prediabetes, yang terdiri atas dua kondisi yaitu gangguan glukosa darah puasa (GDPT) dan toleransi glukosa terganggu (TGT). GDPT ditandai dengan kadar glukosa darah puasa antara 100 hingga 125 mg/dL, sementara hasil pemeriksaan dua jam setelah OGTT menunjukkan kadar glukosa kurang dari 140 mg/dL. Sementara itu, TGT didefinisikan sebagai kadar glukosa plasma dua jam setelah OGTT berada dalam rentang 140 hingga 199 mg/dL, dengan kadar glukosa puasa di bawah 100 mg/dL.[36]

2.1.7 Komplikasi

Seiring dengan progesivitas penyakit, DM tipe 2 dapat menyebabkan kerusakan pada multiorgan. Komplikasi DM tipe 2 dapat digolongkan berdasarkan 2 kelompok, yakni komplikasi akut serta kronis. Komplikasi akut merupakan kondisi kedaruratan medis dan memerlukan penanganan medis segera. Komplikasi ini meliputi hipogilkemia, yaitu penurunan kadar glukosa darah secara drastis yang dapat menyebabkan gejala seperti gemetar, pusing, hingga kehilangan kesadaran. Selain itu, dapat juga terjadi krisis hiperglikemi yang terdiri dari ketoasidosis diabetik dan status hiperglikemia osmolar. Ketoasidosis diabetik adalah kondisi ketika tubuh tidak memiliki cukup insulin, sehingga gula tak dapat dimanfaatkan sebagai sumber energi utama. Akibatnya, tubuh akan memecah lemak sebagai sumber energi dan menghasilkan keton. *Keton bodies* yang meningkat kadarnya

dalam darah menyebabkan asidosis atau penurunan pH darah. Ketoasidosis diabetik lebih sering terjadi pada DM tipe 1. Sementara itu, status hiperglikemia hiperosmolar merupakan komplikasi khas pada DM tipe 2. Hiperglikemia yang parah akan menyebabkan hiperosmolaritas sehingga terjadi dehidrasi yang berat. Kondisi ini ditandai dengan hiperglikemia berat, dehidrasi, dan gangguan kesadaran tanpa disertai ketosis.(37)

Selain komplikasi akut tersebut, DM tipe 2 juga dapat menimbulkan komplikasi kronis yang berkembang secara perlahan seiring waktu akibat hiperglikemia kronis. Komplikasi kronis terbagi menjadi komplikasi yang terjadi pada mikrovaskular serta komplikasi yang terjadi pada makrovaskular. komplikasi mikrovaskular mencakup nefropati diabetik, retinopati diabetik, beserta neuropati diabetik. Satu diantara komplikasi yang paling umum ditemukan pada penderita DM tipe 2 ialah neuropati diabetik.(38) Neuropati diabetik adalah kerusakan sistem saraf perifer akibat hiperglikemia yang kronis. Keadaan ini ditunjukkan dengan menurunnya kemampuan fungsi sensorik seperti getaran, suhu, dan propiosepsi, kesemutan, rasa terbakar, kelemahan pada tungkai, rasa nyeri, dan alloydinia. Salah satu gambaran khas dari neuropati diabetik perifer adalah pola distribusi gejala yang menyerupai *"socks and gloves"*, yaitu gejala sensorik yang dimulai dari ujung jari kaki dan tangan, lalu menyebar secara simetris ke arah proksimal.(39)

Selain gangguan mikrovaskular yang sering menjadi komplikasi utama pada DM tipe 2, penyakit ini juga berpotensi menimbulkan kerusakan serius pada *makrovaskular*. Kerusakan pada *makrovaskular* ini dapat mengakibatkan berbagai masalah kesehatan yang signifikan, termasuk penyakit serebrovaskular yang memiliki risiko tinggi menyebabkan kejadian stroke. Selain itu, DM tipe 2 juga berkontribusi terhadap terjadinya penyakit jantung koroner yang merupakan satu diantara penyebab utama kematian pada penderita diabetes. Tidak hanya itu, gangguan aliran darah yang terjadi pada pembuluh darah ekstremitas bawah juga merupakan salah satu dampak serius, yang apabila tidak mendapatkan penanganan tepat, dapat berkembang menjadi klaudikasio intermiten.(36)

2.2 Neuropati perifer

2.2.1 Definisi

Neuropati perifer merupakan suatu kondisi medis yang ditandai oleh gangguan pada saraf tepi, yang secara klinis dapat dikenali melalui berbagai gejala seperti sensasi kebas, kesemutan, nyeri, serta kelemahan otot yang dapat mempengaruhi kemampuan gerak. Kondisi ini tidak hanya melibatkan saraf perifer secara umum, melainkan dapat pula mengenai struktur saraf yang lebih spesifik seperti saraf kranial, sistem saraf simpatis, akar saraf tulang belakang (radiks), ganglia saraf, serta trunkus saraf. Akibat dari keterlibatan berbagai komponen saraf tersebut, fungsi-fungsi penting dalam sistem saraf yang meliputi fungsi sensorik (pengindraan), motorik (gerakan otot), serta sistem saraf dapat mengalami gangguan yang signifikan. [40]

2.2.2 Etiologi

1. *Human immunodeficiency virus infection* (HIV)

Sekitar 30% individu yang terdiagnosis dengan infeksi HIV mengalami gangguan neuropati perifer sebagai salah satu komplikasi klinis yang cukup sering ditemukan. Keadaan ini dapat muncul baik sebagai konsekuensi langsung dari infeksi virus itu sendiri maupun sebagai efek samping dari terapi antiretroviral yang dijalani, khususnya obat-obatan dalam kelompok *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs). Proses terjadinya neuropati perifer ini melibatkan berbagai mekanisme patofisiologis, termasuk reaksi inflamasi yang berlangsung kronis, kerusakan pada pembuluh darah mikro melalui proses vasculitis, serta paparan terhadap zat-zat toksik yang merusak jaringan saraf. Tipe neuropati yang paling sering ditemui adalah polineuropati sensorik distal serta mononeuritis multiplex, yang manifestasinya berupa gejala klinis seperti sensasi kesemutan, gangguan dalam persepsi suhu dan rasa sakit, serta sensasi terbakar yang biasanya dirasakan terutama pada ekstremitas distal seperti tangan dan kaki. Tingkat keparahan kondisi ini memiliki korelasi yang erat dengan viral load dalam sirkulasi darah. semakin tinggi konsentrasi virus, semakin besar pula risiko terjadinya neuropati perifer pada pasien.[41]

2. Hipotiroidism

Hipotiroidisme telah diidentifikasi sebagai satu diantara faktor yang berperan kepada munculnya gangguan pada sistem saraf tepi, yang dikenal sebagai neuropati

perifer. Kondisi ini ditandai dengan menurunnya kadar hormon tiroid dalam tubuh, yang mempunyai peranan penting dalam mengatur bermacam proses metabolisme, meliputi fungsi dan integritas sistem saraf perifer. Ketidakseimbangan hormonal akibat hipotiroidisme dapat menimbulkan perubahan metabolik yang signifikan, yang pada akhirnya berdampak negatif terhadap konduksi saraf. Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa individu dengan hipotiroidisme mengalami perlambatan dalam transmisi impuls saraf atau potensial aksi, serta menunjukkan tanda-tanda degenerasi aksonal. Risiko terjadinya neuropati perifer cenderung meningkat secara bermakna pada pasien yang telah menderita hipotiroidisme dalam jangka waktu lama, terutama apabila kondisi tersebut tidak ditangani secara optimal melalui pengobatan yang sesuai.[41]

3. Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun merupakan kelompok gangguan yang timbul sewaktu sistem imun tubuh secara keliru menyerang jaringan tubuh sendiri. Salah satu bentuk penyakit autoimun yang paling sering dijumpai dalam kategori neuropati perifer akut adalah *guillain-Barré Syndrome* (GBS). Sindrom ini secara khas ditandai oleh peradangan akut pada saraf perifer yang terjadi akibat respons imun abnormal. GBS umumnya muncul setelah individu terpapar agen infeksi tertentu, dengan *campylobacter jejuni* sebagai salah satu bakteri yang paling banyak dikaitkan dengan timbulnya penyakit ini. Selain itu, infeksi virus semisal *cytomegalovirus* serta *Epstein-Barr virus* juga diketahui berperan dalam memicu respons imun yang salah arah tersebut. Mekanisme utama yang mendasari GBS adalah mimikri molekuler, yaitu kemiripan struktur antigenik antara patogen penyebab infeksi dengan elemen struktural dari sistem saraf perifer, seperti gangliosida yang terdapat pada membran mielin atau akson. Akibatnya, sistem imun yang seharusnya menyerang patogen justru menghasilkan antibodi serta aktivasi sel imun yang secara keliru menargetkan jaringan saraf sendiri, sehingga terjadi kerusakan pada mielin atau akson. Kerusakan ini akan mengganggu transmisi impuls saraf secara signifikan. Secara klinis, pasien dengan GBS biasanya menunjukkan kelemahan otot yang progresif, dimulai dari otot-otot bagian tubuh yang paling jauh dari batang tubuh (distal), seperti tungkai dan lengan bawah, dan

kemudian menjalar ke arah proksimal. Kondisi ini kerap disertai dengan gejala sensorik, seperti kesemutan atau mati rasa, yang menandakan keterlibatan sistem saraf sensorik dalam proses patologis yang berlangsung.[42]

Di samping GBS, terdapat sejumlah penyakit autoimun lain yang turut berkontribusi terhadap munculnya neuropati perifer, antara lain *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) serta *Rheumatoid Arthritis*. SLE, sebagai salah satu bentuk autoimunitas sistemik, diketahui dapat menimbulkan berbagai gangguan neurologis, salah satunya melalui proses degeneratif pada akson, inflamasi kronis, serta terjadinya vaskulitis. Proses inflamasi pada jaringan saraf yang dikaitkan dengan SLE sebagian besar dimediasi oleh pelepasan neuropeptida tertentu, yang memicu pelebaran pembuluh darah dan meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga mempermudah infiltrasi sel-sel imun ke dalam jaringan saraf. Selanjutnya, mediator-mediator proinflamasi yang dilepaskan oleh sel imun tersebut akan memengaruhi fungsi neuron sensorik, sehingga menimbulkan peningkatan kepekaan terhadap rangsangan nyeri atau disebut juga hipersensitivitas. Selain mekanisme imunologis tidak langsung ini, antibodi autoimun yang terbentuk dalam kondisi SLE juga dapat menyerang secara langsung jaringan saraf perifer, mengakibatkan kerusakan struktural dan fungsional pada saraf yang bersangkutan.[43]

4. Agen kemoterapi

Neuropati perifer yang diinduksi oleh penggunaan agen kemoterapi merupakan suatu kondisi yang terjadi akibat paparan senyawa yang memiliki sifat neurotoksik, yaitu zat-zat dalam obat kemoterapi yang merusak atau mengganggu fungsi sel saraf. Senyawa tersebut secara langsung memengaruhi struktur dan fungsi sistem saraf tepi dengan cara menimbulkan kerusakan pada berbagai komponen seluler saraf, seperti merusak lapisan mielin yang melindungi serabut saraf, menyebabkan kerusakan pada materi genetik (DNA) sel saraf, serta memicu respon inflamasi atau peradangan saraf. Efek neurotoksik ini bervariasi tergantung jenis agen kemoterapi yang digunakan, namun secara umum menyebabkan gangguan yang lebih dominan pada aspek sensorik dibandingkan sistem saraf otonom atau motorik. Artinya, pasien lebih sering mengalami gejala seperti

kesemutan, nyeri, atau mati rasa daripada keluhan motorik seperti kelemahan otot atau gangguan fungsi otonom. Beberapa jenis agen kemoterapi yang diketahui memiliki keterkaitan kuat dengan timbulnya neuropati perifer meliputi kelompok obat seperti taxanes (misalnya paclitaxel dan docetaxel), epothilones, bortezomib, dan senyawa lainnya yang memiliki mekanisme kerja serupa.(44)

5. Alkoholisme kronik

Neuropati perifer yang berhubungan dengan konsumsi alkohol, atau yang dikenal dengan istilah *Alcohol-related Peripheral Neuropathy*, merupakan salah satu bentuk komplikasi serius yang dapat muncul sebagai akibat dari kebiasaan konsumsi alkohol dalam jangka panjang atau kronis. Kondisi ini ditandai oleh kerusakan sistem saraf tepi yang kemudian memengaruhi fungsi sensorik, motorik, serta sistem otonom individu yang mengalaminya. Salah satu hipotesis menyebutkan bahwa senyawa etanol yang terkandung dalam minuman beralkohol memiliki efek neurotoksik langsung terhadap jaringan saraf, sehingga berpotensi merusak struktur maupun fungsi sel saraf tersebut. Di samping itu, terdapat pula teori lain yang menjelaskan bahwa konsumsi alkohol secara berlebihan dapat mengganggu proses penyerapan nutrisi penting di saluran pencernaan, terutama vitamin B1 atau tiamin. Vitamin ini memiliki peranan penting dalam mempertahankan stabilitas dan integritas struktur saraf, khususnya pada bagian akson. Kekurangan tiamin dapat memicu gangguan metabolik pada sel saraf yang kemudian mengarah pada kerusakan aksonal serta proses demielinisasi.(45)

6. Penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT)

Jenis OAT yang umum diberikan kepada penderita tuberkulosis antara lain adalah etambutol (EMB), isoniazid (INH), rifampisin (RIF), dan pirazinamid (PZA). Di antara keempat jenis obat tersebut, EMB dan INH diketahui berkontribusi terhadap kejadian neuropati perifer, dengan INH dilaporkan sebagai agen yang paling umum dihubungkan dengan efek samping tersebut. Data menunjukkan bahwa sekitar 10% pasien yang menjalani terapi menggunakan INH mengalami gejala neuropati perifer. Hal ini diduga berkaitan dengan mekanisme kerja INH yang menyebabkan penurunan kadar vitamin B6 (piridoksin) pada tubuh,

yang pada giliranya bisa menghambat fungsi dan integritas sel saraf perifer, sehingga memicu kerusakan neurologis.[46]

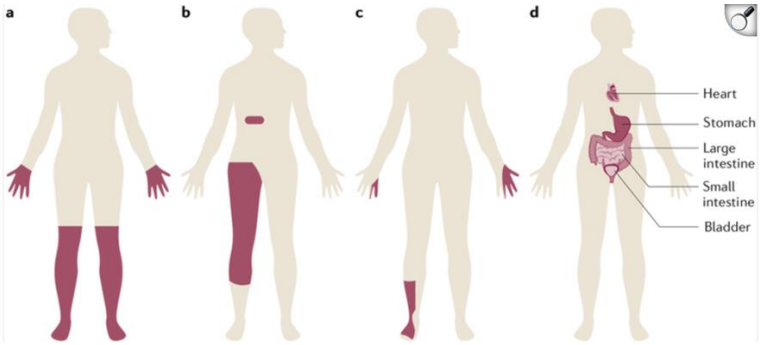
2.3. Neuropati diabetik perifer

2.3.1 Definisi

Neuropati diabetik perifer (NDP) ialah satu diantara bentuk komplikasi jangka panjang dari penyakit DM yang ditandai dengan rusaknya sistem saraf perifer. Gangguan ini umumnya berkembang akibat paparan kadar gula darah yang tinggi secara kronis, yang menyebabkan kerusakan progresif pada serabut saraf. Secara klinis, kondisi ini dapat memunculkan berbagai manifestasi, termasuk gangguan pada fungsi sensorik (seperti mati rasa, kesemutan, atau nyeri), motorik (kelemahan otot atau kehilangan koordinasi gerakan), dan juga sistem saraf otonom.[47] NDP ialah satu diantara komplikasi yang paling umum dijumpai pada penderita DM, dengan tipe yang paling umum dijumpai adalah neuropati perifer distal simetris. Kondisi ini biasanya diawali dengan kerusakan saraf yang terjadi pada bagian distal ekstremitas bawah, kemudian mengalami perkembangan yang lambat dan progresif. Patogenesis dari neuropati diabetik bersifat kompleks dan melibatkan berbagai faktor, antara lain peningkatan stres oksidatif yang merusak sel saraf, inflamasi kronis yang terus-menerus, gangguan metabolisme glukosa yang mengakibatkan kerusakan jaringan saraf, serta disfungsi pada pembuluh darah mikro yang berperan dalam suplai darah ke saraf perifer. Keseluruhan proses ini berkontribusi terhadap kerusakan dan gangguan fungsi saraf yang terjadi pada NDP.[39]

2.3.2 Klasifikasi

Neuropati diabetik dapat diklasifikasikan berdasarkan penampilan klinis serta pola distribusi keterlibatan saraf yang terjadi. Klasifikasi ini membedakan antara neuropati yang bersifat difus, yakni gangguan saraf yang menyebar secara luas dan melibatkan banyak area, dengan neuropati yang bersifat fokal atau multifokal, di mana kerusakan saraf lebih terlokalisasi dan terbatas pada area tertentu saja. Pembagian ini penting untuk memahami karakteristik serta manifestasi klinis dari neuropati pada penderita diabetes sehingga dapat menentukan pendekatan diagnosis dan penanganan yang tepat.



Gambar 1. Pola distribusi kerusakan saraf[39]

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetik [47]

A. Neuropati difus
- Neuropati perifer simetris distal
  - Neuropati serabut kecil primer
  - Neuropati campuran serabut kecil dan besar (bentuk paling umum)
  - Neuropati serabut besar primer

- Neuropati otonom
  - Kardiovaskular
  - Gastrointestinal
  - Urogenital
  - Disfungsi sudomotor
  - Ketidaksadaran hipoglikemia
  - Fungsi pupil yang abnormal

B. Mononeuropati (multipleks mononeuritis) (bentuk atipikal)
  - Saraf kranial terisolasi atau saraf perifer (contoh : saraf kranial V, n. medianus, n. femoralis)
  - Mononeuritis multipleks

C. Radikulopati atau poliradikulopati (bentuk atipikal)
  - Neuropati radikulopleksus
  - Radikulopati thorasic

2.3.3 Epidemiologi

Komplikasi ini ialah satu diantara permasalahan kesehatan yang paling sering dijumpai pada individu dengan DM tipe 2. Berlandaskan temuan studi yang sudah dijalankan, ditemukan bahwa sekitar 50% hingga 66% pasien dengan diabetes

diperkirakan akan mengalami NDP pada suatu periode dalam hidupnya. Meskipun neuropati diabetik dapat berkembang pada semua jenis diabetes mellitus, prevalensi kondisi ini cenderung lebih tinggi pada penidap dengan DM tipe 2. Terlebih lagi, risiko munculnya neuropati diabetik semakin meningkat pada pasien yang memiliki penyakit penyerta (komorbiditas) ataupun yang sudah didiagnosis menderita diabetes selama >5 tahun. Faktor-faktor tersebut secara signifikan memengaruhi kemungkinan timbulnya gangguan saraf akibat diabetes, sehingga penanganan dan pencegahan komplikasi ini menjadi aspek penting dalam manajemen jangka panjang penderita DM tipe 2.[48] Di Indonesia, berbagai studi telah dilakukan untuk mengkaji tingkat kejadian NDP pada pengidap yang terdiagnosis DM. Beberapa studi melaporkan bahwa prevalensi neuropati diabetik perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 berkisar antara 30% hingga 50%.[49]

Salah satu penelitian yang melibatkan sejumlah 16.800 individu dengan diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa sekitar 43 persen dari pasien tersebut mengalami gejala NDP. Temuan ini mengindikasikan bahwa hampir setengah dari populasi pasien DM tipe 2 berpotensi menghadapi komplikasi saraf yang serius, yang tentunya memerlukan perhatian lebih dalam upaya pencegahan dan pengelolaan penyakit.[50] Sebanyak 50,8% individu yang terdiagnosis DM tipe 2 mengalami komplikasi terkait, sementara pada penderita DM tipe 1, persentasenya mencapai 25,6%. Komplikasi tersebut juga menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok wanita, dengan angka sebesar 26,4%, dibandingkan dengan kelompok pria yang hanya mencapai 20%. Hal ini mengindikasikan bahwa komplikasi tersebut cenderung lebih umum ditemukan pada pasien perempuan dibandingkan laki-laki.[51]

2.3.4 Faktor risiko

Komplikasi NDP pada penderita DM tipe 2 dapat terjadi karena pengaruh dan kolaborasi antar beberapa faktor. Faktor tersebut terbagi dua, yakni yang bisa dirubah serta yang tidak bisa dirubah. Faktor yang tidak bisa dirubah terdiri dari usia, lama menderita DM, serta faktor genetik. Lama menderita DM merupakan faktor risiko terkuat dalam kejadian NDP. Makin lama individu menderita DM, maka semakin tinggi risiko terjadi komplikasi ini. Ini diakibatkan karena

hiperglikemia yang berlangsung kronis akan menyebabkan berjalannya mekanisme patofiologis kerusakan saraf yang sifatnya progresif.[31] Salah satu penelitian oleh Rahmi A.S *et al.* menemukan bahwa termuat korelasi antara lama terdiagnosis DM tipe 2 dengan kejadian NDP. Mayoritas riset yang dilaksanakan terkait korelasi lama terdiagnosis DM tipe 2 dengan kejadian NDP menyatakan bahwa memang ada hubungan kuat diantara keduanya.[52] Usia 44-59 tahun diduga lebih berisiko mengalami komplikasi ini. Hal ini diduga karena semakin bertambahnya usia kadar radikal bebas seprti ROS akan meningkat. Produksi ROS yang meningkat ini dapat menyebabkan perlambatan regenerasi sel saraf yang rusak akibat kadar glukosa darah yang tinggi secara berkepanjangan. [53]

Selain faktor-faktor yang bersifat tetap serta tidak bisa dirubah, terdapat sejumlah faktor risiko yang bisa dimodifikasi untuk mencegah atau mengurangi risiko kesehatan. Faktor-faktor yang dapat disesuaikan tersebut meliputi kondisi hipertensi, kebiasaan merokok yang merugikan, gangguan lipid atau dislipidemia, pengendalian kadar glukosa darah yang kurang optimal, kelebihan berat badan atau obesitas, serta pola konsumsi alkohol yang berlebihan.[48] Hipertensi merupakan kondisi yang umum ditemukan pada pasien dengan DM dan berperan sebagai salah satu faktor penting yang dapat mempercepat munculnya berbagai komplikasi terkait penyakit tersebut. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah penebalan pada dinding pembuluh darah serta penyempitan lumen pembuluh, yang secara signifikan mengurangi aliran darah atau perfusi menuju jaringan saraf perifer. Penurunan pasokan darah ini kemudian berkontribusi pada terjadinya kerusakan saraf, yang dikenal sebagai neuropati, sehingga menimbulkan gangguan fungsi saraf dan memperburuk kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan.[31]

2.3.5 Patofisiologi

Mekanisme pasti yang melatarbelakangi timbulnya NDP pada pasien dengan DM tipe 2 masih belum dapat dipastikan secara pasti. Selain itu, hingga saat ini, penelitian yang secara khusus mengulas alasan mengapa tidak semua individu dengan DM tipe 2 mengalami komplikasi neuropati tersebut masih sangat terbatas dan belum mencapai kesimpulan yang definitif. Secara garis besar, NDP diyakini berkembang akibat paparan hiperglikemia yang berlangsung pada periode waktu

lama, sehingga mengakibatkan efek toksik pada jaringan saraf perifer. Dalam konteks ini, beberapa teori patofisiologi telah diajukan untuk memberikan pemahaman mengenai mekanisme biologis yang mendasari proses terjadinya NDP.[54]

1. Jalur polyol

Hiperglikemia kronis menyebabkan hiperaktivasi dari jalur polyol. Enzim aldose reductase akan mengubah glukosa menjadi sorbitol. Proses ini akan menggunakan NADPH, yaitu merupakan suatu zat antioksidan dalam tubuh, dan menghasilkan NADP+. Selanjutnya, sorbitol akan diubah menjadi fruktosa yang akan menghasilkan NADH dari NAD+. Pada penelitian terbaru menjelaskan, akibat dari hiperglikemia enzim aldose reduktase menjadi semakin aktif. NADPH akan lebih banyak digunakan sehingga tubuh akan mengalami kekurangan NADPH dan NAD+. NADPH diperlukan untuk regenerasi glutahthione sebagai antioksidan. Jika NADPH menurun maka akan terjadi penumpukan radikal bebas dan menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif ini akan merusak struktur sel, termasuk sel neuron dan pembuluh darah yang memberikan nutrisi ke saraf.

2. Stress oksidatif

Kadar glukosa darah yang meningkat secara signifikan cenderung memicu aktivasi berbagai jalur metabolik di dalam sel, terutama jalur polyol dan jalur hexosamine. Kedua jalur ini memiliki peran penting dalam mekanisme patofisiologi yang terjadi akibat hiperglikemia. Jalur polyol, seperti yang telah dijelaskan pada bagian sebelumnya, berkontribusi pada ROS yang kemudian menimbulkan tekanan oksidatif pada retikulum endoplasma serta menyebabkan kerusakan pada materi genetik berupa DNA. Selain itu, aktivasi jalur hexosamine juga terjadi secara bersamaan, di mana sebagian glukosa di dalam sel diubah menjadi fruktosa-6-fosfat. Senyawa ini selanjutnya dimetabolisme menjadi UDP-N-acetylglucosamine, yang berperan sebagai pemicu proses inflamasi serta meningkatkan stres oksidatif di tingkat seluler. Dengan demikian, kedua jalur tersebut saling berkontribusi dalam memperburuk kondisi seluler melalui mekanisme oksidatif dan inflamasi.

Kondisi hiperglikemia yang berlangsung secara kronis dapat memicu akumulasi produk akhir glikasi lanjut, yang dikenal dengan istilah AGEs. Produk ini, ketika berikatan dengan reseptor spesifiknya, akan menginisiasi serangkaian proses biokimia yang menghasilkan radikal bebas dan memicu reaksi inflamasi dalam jaringan. Interaksi antara peningkatan radikal bebas dan respon peradangan ini berlangsung secara simultan dan saling memperkuat, sehingga berkontribusi pada kerusakan struktural yang signifikan pada sel-sel saraf. Dampak dari proses patologis ini akhirnya terwujud dalam gejala klinis berupa neuropati, yang merupakan komplikasi serius pada sistem saraf akibat gangguan metabolik tersebut.

3. Perubahan mikrovaskular

Satu diantara komplikasi mikrovaskular dari DM tipe 2 adalah NDP. Hiperglikemia yang kronis mengakibatkan timbulnya penurunan perfusi aliran darah menuju ke saraf perifer. Hiperglikemia membuat penebalan pada dinding pembuluh darah sehingga lumen pembuluh darah cenderung menyempit. Hal ini menyebabkan berkurangnya nutrisi serta oksigen ke jaringan saraf perifer dan pada akhirnya menyebabkan iskemik. Iskemik pada jaringan saraf akan menganggu fungsi dari saraf itu sendiri terutama pada saraf sensorik. Kondisi hipoksia ini menyebabkan gangguan pada stabilitas listrik sehingga fungsi transmisi impuls terganggu. Selain itu, hiperglikemia diduga juga menyebabkan kerusakan pada struktur sel saraf, yaitu pada selubung mielin. Kerusakan mielin ini terjadi akibat berkurangnya sel scwann untuk menjaga struktur mielin secara normal.

Selain itu, pada pasien yang mengalami NDP ditemukan adanya disfungsi pada lapisan endotelium pembuluh darah. Kondisi ini ditandai dengan menurunnya kemampuan pembuluh darah untuk melakukan vasodilatasi jika dibanding individu yang tak mengalami gangguan tersebut. Disamping penurunan fungsi vasodilatasi, mekanisme vasokonstriksi yang biasanya diatur oleh *sympatic nervous system* (SNS) juga menunjukkan gangguan dalam pengaturannya. Kedua proses fisiologis ini penurunan vasodilatasi dan gangguan vasokonstriksi diduga memegang peranan penting dalam patogenesis dan perkembangan NDP pada pasien yang terkena. Dengan kata lain, ketidakseimbangan antara kemampuan pembuluh darah untuk

melebar dan menyempit akibat disfungsi endotel serta regulasi saraf yang terganggu menjadi faktor utama yang mendasari terjadinya komplikasi ini.

4. *Channel sprouting*

Hiperglikemia dapat menimbulkan dampak negatif signifikan pada sistem saraf perifer. Kerusakan tersebut menyebabkan terjadinya perubahan pada pola ekspresi serta hiperaktivasi berbagai saluran ion, terutama kanal natrium dan kanal kalsium. Aktivasi berlebihan dari kanal-ion ini meningkatkan sensitivitas saraf terhadap rangsangan eksternal, sehingga memperkuat respon saraf terhadap stimulus yang biasanya tidak menimbulkan rasa sakit. Selain itu, proses degeneratif pada saraf perifer juga memicu fenomena sprouting, yaitu pertumbuhan kembali serabut saraf secara abnormal dan tidak teratur. Sprouting ini mengakibatkan peningkatan jumlah ujung saraf yang bertugas menghantarkan impuls nyeri, sehingga mengakibatkan terjadinya kondisi nyeri neuropatik. Dengan demikian, hiperglikemia tidak hanya memicu kerusakan saraf, tetapi juga memfasilitasi mekanisme kompleks yang meningkatkan intensitas dan frekuensi nyeri pada individu yang mengalami gangguan metabolik ini.

5. Sensitisasi sentral

Sensitisasi sentral adalah suatu keadaan patologis di mana sistem saraf pusat (SSP) mengalami peningkatan kepekaan yang signifikan terhadap rangsangan yang diterimanya, sehingga memperkuat persepsi nyeri secara berlebihan. Kondisi ini terjadi akibat peningkatan sensitivitas neuron terhadap berbagai rangsangan, yang disertai dengan fenomena sprouting atau pertumbuhan ulang serabut saraf pasca-kerusakan. Proses tersebut menyebabkan terjadinya perubahan neuroplastis pada medula spinalis, khususnya melalui peningkatan pelepasan neurotransmiter glutamat. Glutamat ini kemudian mengaktifkan reseptor NMDA (N-metil-D-aspartat) yang berperan penting dalam memperkuat jalur transmisi sinyal nyeri. Selain itu, terdapat penurunan aktivitas neurotransmitter inhibitor, seperti *gamma-aminobutyric acid* (GABA), yang menyebabkan berkurangnya mekanisme penghambatan sinyal nyeri di tingkat pusat. Akibatnya, sistem saraf pusat menjadi semakin sensitif terhadap rangsangan yang sebenarnya tidak berbahaya, sehingga memicu kondisi sensitisasi sentral. Manifestasi klinis dari pathogenesis ini meliputi

timbulnya allodynia, yaitu rasa nyeri akibat rangsangan yang biasanya tidak menimbulkan nyeri, serta hiperalgesia, yaitu peningkatan intensitas rasa nyeri terhadap rangsangan yang memang bersifat nyeri. Kedua gejala ini merupakan indikasi khas dari perubahan patologis dalam proses pengolahan sinyal nyeri pada tingkat sistem saraf pusat.

Seluruh proses tersebut akan saling berinteraksi secara sinergis sehingga menghasilkan berbagai gejala yang khas, antara lain sensasi nyeri dengan karakter terbakar, munculnya rasa kesemutan atau sensasi seperti tersengat listrik, penurunan kemampuan dalam merasakan rangsangan nyeri maupun perubahan suhu, serta disertai dengan kelemahan pada kekuatan otot yang dapat mempengaruhi fungsi motorik.

2.3.6 Manifestasi klinis

Pasien NDP umumnya mengalami gejala semisal kesemutan, mati rasa, rasa terbakar, nyeri, dan/atau melemahnya yang biasanya dimulai daripada kaki serta menyebar ke distal dengan bertahap sesuai panjang saraf yang terkena. Pola distribusi ini dikenal sebagai "*socks and gloves*". Gejala ini bersifat simetris dan gangguan sensorik lebih menonjol dibandingkan dengan kelemahan otot. Beberapa pasien merasakan mati rasa namun di saat yang sama sangat sensitif terhadap rangsangan, misalnya merasa nyeri hebat hanya karena sentuhan ringan atau yang disebut juga alloydynia. Pada kasus yang berat, NDP juga dapat menyebabkan luka kronis (ulkus) di kaki yang sulit sembuh. Sekitar 15% pasien berisiko mengalami kondisi ini selama perjalanan penyakitnya, dan tidak sedikit yang akhirnya mengalami amputasi.[55]

Selain jenis distal simetris polineuropati, ada juga berbagai jenis gangguan saraf perifer pada penderita DM tipe 2. Beberapa diantaranya seperti neuropati serabut kecil, yang muncul di awal dan sulit terdeteksi karena kadang tidak bergejala. Neuropati lainnya seperti neuropati otonom adalah kerusakan sistem saraf simpatis. Pada neuropati otonom dapat timbul gejala gangguan berkemih, mual, muntah, sembelit, disfungsi ereksi, hingga gangguan irama jantung. Kondisi ini berbahaya karena menambah kemungkinan kematian lebih daripada dua kali lipat. Bentuk lain seperti radikulopleksi diabetik menyerang pleksus saraf besar,

menyebabkan nyeri dan kelemahan otot. NDP juga dapat terjadi pada saraf tunggal (mononeuropati) misalnya hanya terkena n.medianus saja, n.peroneus saja, dan lain sebagainya. Gejala yang ditimbulkan bergantung pada nervus mana yang terkena.[48]

2.3.7 Diagnosis

1. Anamnesis

Anamnesis dilakukan untuk menanyakan gejala yang timbul pada neuropati diabetik perifer, seperti kesemutan, rasa terbakar, nyeri seperti ditusuk-tusuk, atau mati rasa terutama pada ekstremitas bawah. Pasien juga dapat mengeluhkan kelemahan otot, kehilangan keseimbangan, serta gangguan saat berjalan. Gejala-gejala tersebut biasanya bersifat simetris dan memburuk di malam hari. Riwayat durasi diabetes, kontrol glikemik, dan faktor risiko lain seperti hipertensi atau dislipidemia juga turut digali untuk mendukung diagnosis dan penilaian risiko neuropati.[48]

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik neurologis pada pasien dengan NDP dilakukan secara menyeluruh untuk menilai keterlibatan serabut saraf motorik, sensorik, serta refleks. Pemeriksaan ini mencakup evaluasi kekuatan otot, refleks tendon dalam, dan fungsi sensorik, baik dari serabut saraf kecil maupun besar. Pemeriksaan dimulai dengan menilai kekuatan otot dan refleks, di mana kelemahan otot-otot kecil pada kaki serta penurunan atau hilangnya refleks, khususnya refleks Achilles, sering ditemukan sebagai manifestasi neuropati motorik. Ini menandakan bahwa gangguan fungsi saraf telah berdampak pada kontrol gerak, yang umumnya terjadi pada tahap lanjut DPN. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan sensorik untuk mengidentifikasi pola khas distribusi gangguan, yaitu pola “socks and gloves”, yang ditandai dengan penurunan atau hilangnya persepsi nyeri, suhu, dan vibrasi yang dimulai dari ujung jari kaki atau tangan, kemudian menyebar ke arah proksimal. Untuk menilai lebih spesifik keterlibatan serabut saraf kecil, dilakukan uji persepsi nyeri menggunakan jarum atau peniti sekali pakai (pinprick test) dan uji persepsi suhu dengan benda logam dingin seperti garpu tala. Sedangkan untuk menilai serabut saraf besar, dilakukan pemeriksaan persepsi vibrasi menggunakan

garpu tala 128 Hz, sentuhan ringan dengan monofilamen 10 gram yang diaplikasikan pada aspek dorsal ibu jari kaki, serta pemeriksaan propriosepsi dan refleks pergelangan kaki.(47)

3. Pemeriksaan nerve conduction velocity (NVC)

Pemeriksaan elektrofisiologi merupakan metode penting dan objektif dalam evaluasi NDP. Salah satu pemeriksaan elektrofisiologi yang dapat dilakukan adalah NVC *(nerve conduction velocity)* atau kecepatan hantar saraf. NCV mengukur kecepatan impuls listrik sepanjang saraf, khususnya pada serabut besar yang bermielin. Pada NDP, terjadi penurunan kecepatan secara bertahap sekitar 0,5 m/s per tahun. Penurunan ini mencerminkan adanya gangguan fungsi saraf akibat perubahan diameter akson, distribusi kanal ion, serta penurunan aktivitas pompa Na^+/K^+ ATPase.(56)

Nilai NCV tidak bersifat seragam, melainkan bervariasi tergantung pada jenis saraf yang diperiksa dan lokasi tubuh. Saraf di ekstremitas atas seperti saraf median memiliki nilai normal lebih tinggi (sekitar 50–65 m/s) dibanding saraf di ekstremitas bawah seperti saraf suralis (sekitar 45–55 m/s). Selain itu, saraf sensorik umumnya lebih cepat daripada saraf motorik. Usia dan suhu juga memengaruhi hasil. Penelitian yang dilakukan oleh Prashant P. *et al* rata-rata NCV saraf suralis pada pasien DM tipe 2: 42,12 m/s (95% CI: 39,87–44,36), lebih rendah dari nilai normal menunjukkan gangguan saraf sensorik pada saraf suralis, dengan penurunan signifikan pada kecepatan hantar saraf.(57) Penelitian oleh De Souza *et al.* menunjukkan bahwa perubahan fungsi saraf perifer sudah terjadi bahkan pada pasien diabetes melitus yang belum menunjukkan gejala (presimtomatik).(58)

2.3.8 Alat ukur neuropati diabetik perifer

Dalam penelitian ini digunakan *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS-Ina) sebagai alat skrining untuk mendeteksi kemungkinan neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2. DNS merupakan kuesioner sederhana yang terdiri dari 4 pertanyaan mengenai gejala sensorik, seperti rasa baal, nyeri terbakar, sensasi tertusuk, dan gangguan keseimbangan. Kuesioner ini memiliki sejumlah kelebihan, di antaranya mudah digunakan, bersifat non-invasif, tidak memerlukan alat bantu

maupun pemeriksaan fisik, serta praktis dan efisien. DNS-Ina memiliki nilai reliabilitas inter-rater yang baik (κ = 0,87). Dalam penelitian validasi, DNS-Ina terbukti memiliki sensitivitas yang tinggi (80%). Namun, karena nilai spesifisitasnya rendah (27,78%), alat ini lebih tepat digunakan sebagai alat skrining daripada untuk menegakkan diagnosis pasti. Untuk penegakan diagnosis dan pemilihan terapi yang tepat, skor DNS-Ina dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan DNE-Ina, yang merupakan pemeriksaan fisik terhadap tanda-tanda klinis neuropati.

Penelitian ini hanya menggunakan DNS-ina, karena hanya untuk skrining awal. Selain itu, mempertimbangkan keterbatasan peneliti sebagai mahasiswa kedokteran, dimana metode pemeriksaan seperti *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE-Ina), yang memerlukan keterampilan pemeriksaan fisik secara langsung seperti pengujian refleks, kekuatan otot, dan persepsi sensorik, tidak digunakan. DNE hanya dapat dilakukan oleh tenaga medis profesional seperti dokter, karena membutuhkan pelatihan klinis dan alat pemeriksaan tertentu. Dengan pertimbangan tersebut, DNS-Ina dinilai lebih sesuai dan aplikatif untuk digunakan dalam penelitian ini.[59]

2.4.Hipertensi

2.4.1 Definisi

Hipertensi merupakan satu diantara faktor risiko utama yang berkontribusi pada hampir seluruh jenis penyakit kardiovaskular, semisal penyakit stroke, jantung koroner, gagal jantung, serta gangguan pada ginjal. Hipertensi didefinisikan sebagai kondisi dimana tekanan darah mengalami peningkatan, yakni tekanan darah sistolik (TDS) mencapai ataupun melebihi 140 mmHg, ataupun tekanan darah diastolik (TDD) mencapai ataupun lebih daripada 90 mmHg.[60] Ditinjau dari penyebabnya, hipertensi terbagi ke dalam dua kategori utama, yakni hipertensi primer serta sekunder. Hipertensi primer ialah bentuk yang paling sering dijumpai, dengan proporsi sekitar 90 -95 persen daripada semua kasus hipertensi. Pada jenis ini, tidak ditemukan pemicu pasti yang secara langsung menyebabkan peningkatan tekanan darah, karena kondisi tersebut umumnya merupakan hasil dari interaksi kompleks antara faktor keturunan dan pengaruh lingkungan. Sebaliknya, hipertensi sekunder

muncul sebagai akibat dari faktor penyebab yang dapat diidentifikasi secara jelas. Beberapa penyebab utama hipertensi sekunder meliputi kelainan pada pembuluh darah ginjal (seperti penyakit parenkim ginjal atau stenosis arteri renalis), gangguan pada kelenjar endokrin seperti hipertiroidisme, penyakit kelenjar adrenal (misalnya, hiperaldosteronisme primer, feokromositoma, atau sindrom Cushing), serta kondisi lain seperti sleep apnea obstruktif dan penggunaan obat-obatan tertentu.[61]

2.4.2 Klasifikasi

Menurut pedoman yang dirumuskan oleh JNC VIII, hipertensi dikelompokkan berdasarkan nilai tekanan darah yang diukur dalam satuan milimeter merkuri (mmHg). Berikut ini disajikan detail klasifikasi tekanan darah sesuai dengan standar yang ditetapkan oleh JNC VIII:

Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi JNC VIII[60]

Kategori	**Tekanan darah sistolik**		**Tekanan darah diastolik**
Normotensi	< 140 mmHg	dan	< 90 mmHg
Hipertensi	≥ 140 mmHg	atau	≥ 90 mmHg

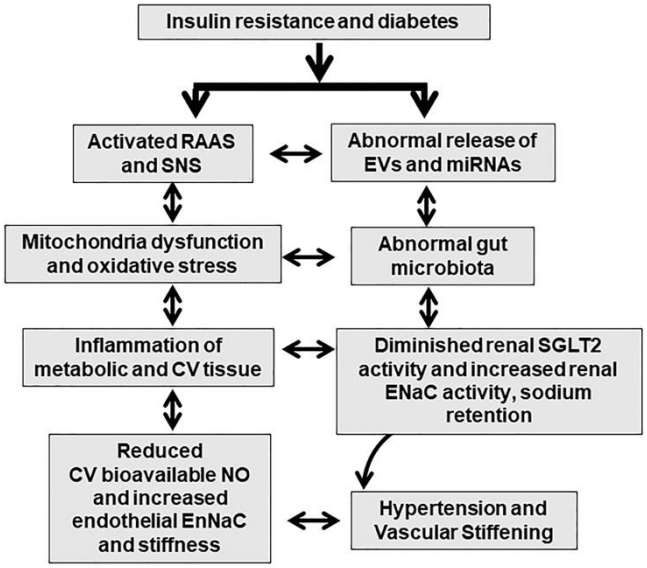
Berdasarkan pedoman JNC VIII, batas tekanan darah yang digunakan sebagai dasar untuk memulai terapi antihipertensi ≥140/90 mmHg pada individu usia <60 tahun secara general dan pasien ≥18 tahun tahun dengan DM / *Chronic kidney disease* (CKD). Untuk pasien ≥60 tahun tanpa DM atau CKD, target terapi adalah <150/90 mmHg, tetapi tekanan ≥140/90 mmHg tetap dikategorikan sebagai hipertensi jika dinyatakan oleh klinisi.[62] Pada penelitian ini digunakan pedoman JNC VIII karena lebih terbaru dan lebih sesuai dengan kondisi pasien diabetes. JNC VIII menggunakan batas hipertensi ≥140/90 mmHg, yang dianggap lebih realistis dan berdasarkan hasil penelitian klinis terbaru. Selain itu, JNC VIII tidak membagi tekanan darah ke dalam tahap-tahap seperti di JNC VII (misalnya prehipertensi, hiperteni grade 1, atau grade 2), sehingga lebih sederhana dan memudahkan klasifikasi subjek dalam penelitian ini.[60]

2.5 Hipertensi pada pasien DM tipe 2

2.5.1 Epidemiologi

Hipertensi merupakan satu diantara komorbiditas yang paling sering dijumpai pada pengidap DM tipe 2. Kedua kondisi ini kerap muncul bersamaan dan saling memperburuk komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. Sebuah penelitian menunjukan tekanan darah tinggi ditemukan pada 70,5% pasien DM tipe 2. Proporsi ini lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria.[63] riset lain yang dilaksanakan oleh Al-Hadi *et al.* juga mengindikasikan 46,8% pengidap DM tipe 2 mengalami hipertensi.[64] Secara global, prevalensi hipertensi pada penderita DM tipe 2 berkisar antara 50-80%. Sebuah penelitian lainnya juga mengatakan bahwa pasien yang menderta hipertensi saat terdiagnosis DM memiliki tingkat mortilitas lebih tinggi dan meningkatkan risiko komplikasi penyakit kardiovaskular.[9]

2.5.2 Etiologi dan Patofisiologi



Gambar 2. Patofisiologi hipertensi pada DM tipe 2 [9]

Hiperglikemia kronik serta resistensi insulin pada pasien DM tipe 2 mengakibatkan aktivasi dari RAAS dan SNS yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah atau vasokonstriksi. Selain itu, terjadi disfungsi mitokondria dan stres oksidatif yang menyebabkan inflamasi secara metabolik dan pada jaringan pembuluh darah. Hal ini menyebabkan penurunan bioavailibilitas *nitrit oxcide* sebagai zat vasodilator kuat. Aktivasi kanal natrium (ENaC) dan peningkatan aktivitas SGLT di ginjal turut mengakibatkan retensi natrium serta air. Hal ini

mengakibatkan terjadi peningkatan volume darah yang akan meningkatkan *stroke volume* sehingga berkontribusi dalam peningkatan tekanan darah.[9]

2.5.3 Target tekanan darah pada pasien DM tipe 2

Pengelolaan tekanan darah pada pasien dengan DM tipe 2 memegang peranan penting dalam upaya pencegahan berbagai komplikasi, baik yang berkaitan dengan sistem kardiovaskular maupun mikrovaskular. Satu diantara komplikasi mikrovaskular yang sering muncul NDP. Kadar tekanan darah yang meningkat secara signifikan dapat memperbesar kemungkinan terjadinya NDP, sehingga pengendalian tekanan darah yang optimal menjadi aspek yang tidak boleh diabaikan dalam perawatan pasien DM tipe 2 untuk meminimalkan risiko gangguan saraf perifer tersebut.[65] Oleh karena itu, menetapkan target tekanan darah tepat untuk mencegah komplikasi ini.

Berbagai sumber literatur memberikan rekomendasi yang tidak selalu seragam mengenai nilai target tekanan darah yang mesti digapai pada penderita dengan hipertensi, terutama ketika disertai kondisi diabetes mellitus. Berdasarkan pedoman yang disusun oleh JNC VIII, target tekanan darah yang dianjurkan untuk pasien hipertensi dengan diabetes ialah tekanan darah sistolik <140 mmHg serta tekanan darah diastolik <90 mmHg. Namun, panduan *dari American Diabetes Association* (ADA) menunjukkan sedikit perbedaan dalam angka target tersebut, di mana mereka menetapkan tekanan darah sistolik yang sama, yakni <140 mmHg, tetapi tekanan darah diastolik yang lebih rendah, yakni <85 mmHg.[66]

2.6 Hubungan tekanan darah dan riwayat hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik

Hipertensi merupakan komorbiditas yang kerap ditemukan pada pasien dengan DM tipe 2. Hipertensi dapat berperan pada kejadian neuropati diabetik melalui mekanisme kerusakan mikrovaskular. Pada hipertensi, tekanan darah tinggi bisa mengakibatkan disfungsi mikrovaskular, yaitu gangguan pada mikrosirkulasi vaskular yang menyuplai nutrisi dan oksigen ke jaringan saraf. Kondisi ini memperburuk hipoksia dan menyebabkan gangguan metabolisme di sekitar saraf, yang pada akhirnya memicu kerusakan saraf perifer.[31]Tekanan darah tinggi yang kronik juga dapat menimbulkan disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, dan

peradangan sistemik yang berkontribusi terhadap kerusakan sel schwann dan degenerasi saraf. Selain itu, hipertensi dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis pada kapiler, kondisi ini makin menghambat aliran oksigen serta nutrisi menuju jaringan saraf, sehingga memperburuk proses neuropati diabetik.[67]

Ada hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi dengan kejadian NDP dengan skor p 0,011, ditunjukkan pada studi yang dilaksanakan oleh Asram A. *et al.* Literatur studi yang dilakukan oleh Bondar *et al.* juga menyebutkan bahwa hipertensi dapat menjadi faktor risiko independent dalam kejadian NDP. Kondisi ini diduga terjadi akibat terganggunya fungsi saraf yang disebabkan oleh penurunan efisiensi transmisi impuls akibat penipisan lapisan mielin, serta meningkatnya aktivitas kompensatorik dari sel Schwann.[68] Penelitian lainya oleh Huang L. *et al* juga menunjukkan bahwa ada hubungan hipertensi dengan kejadian NDP.[69] Durasi hipertensi yang lebih lama diduga meningkatkan risiko terjadinya neuropati perifer, terutama melalui mekanisme kerusakan mikrovaskular kronis dan iskemia saraf. Pada pasien diabetes, efek ini bersifat sinergis, di mana hiperglikemia kronis dan tekanan darah tinggi jangka panjang sama-sama mempercepat proses degenerasi serabut saraf. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Gebreziher et al. ditemukan bahwa sebanyak 69,6% pasien memiliki riwayat hipertensi lebih dari 5 tahun, dan di antara mereka terdapat pasien yang mengalami komplikasi neuropati diabetik, menunjukkan adanya potensi hubungan antara durasi hipertensi dan terjadinya neuropati diabetik perifer.[70]

Selain itu, berdasarkan penelitian oleh *Sreedevi et al*., ditemukan bahwa tekanan darah yang tidak terkontrol pada pasien DM tipe 2 berhubungan signifikan dengan meningkatnya risiko komplikasi mikrovaskular, termasuk NDP. Pasien dengan tekanan darah yang tidak terkontrol memiliki risiko 1,5 kali lebih tinggi mengalami neuropati dibandingkan mereka yang memiliki tekanan darah terkontrol.[71]Namun, temuan studi ini bertentangan dengan studi Ntavidi *et al* yang menjelaskan tidak ada hubungan antara hipertensi dengan NDP dengan skor p *value* 0,854.[11]

2.7 Ringkasan pustaka

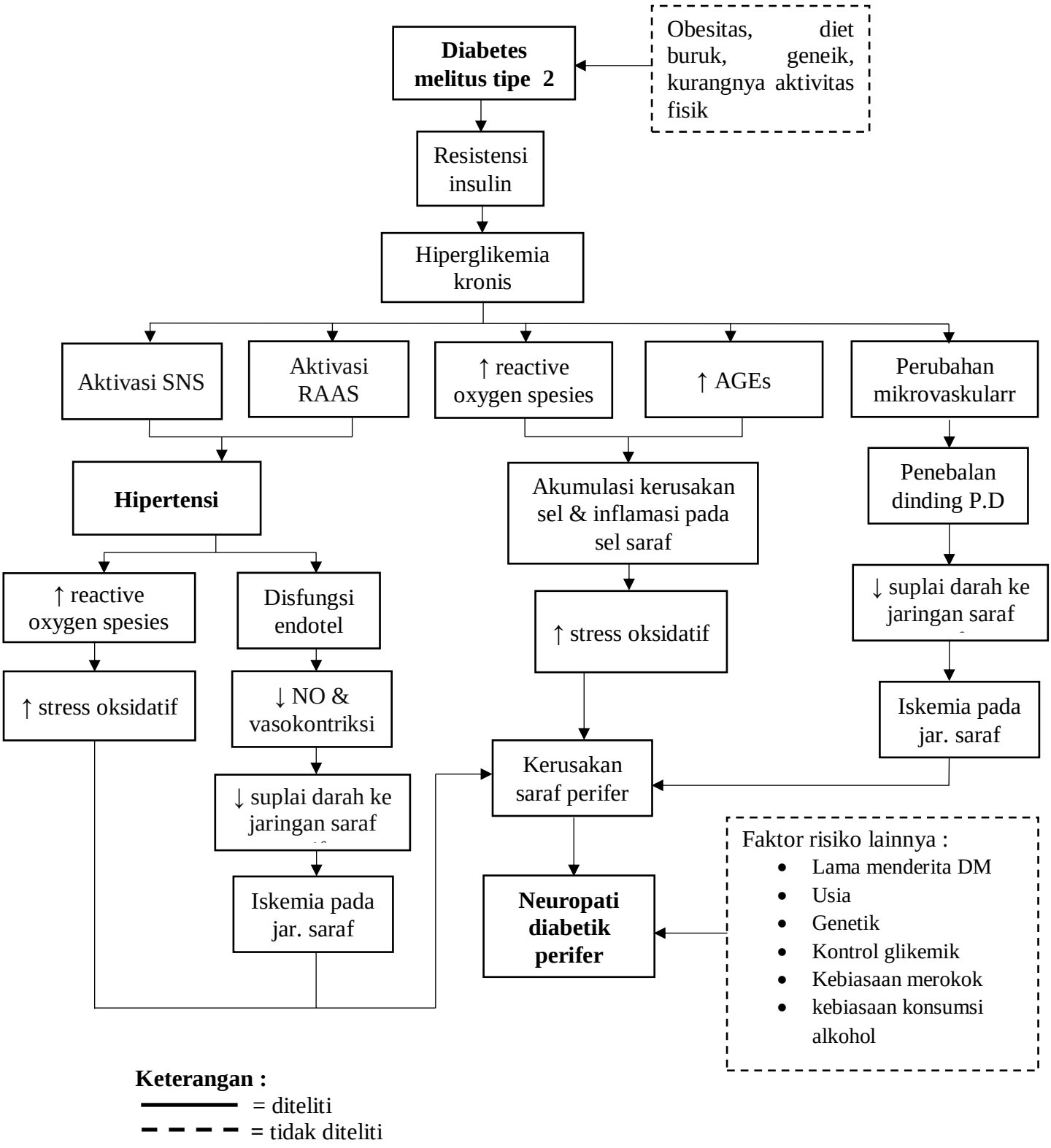
Tabel 3. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Asram A, *et al.*[72]	Indonesia 2024	*Case control*	124 pasien DM	Variable bebas : hipertensi Variable tergantung : kejadian neuropati diabetik	4 bulan	Termuat korelasi antara riwayat hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik dengan skor p *value* 0,011
Hasyim H, *et al.*[73]	Indonesia 2023	*Cross sectional*	52 pasien DM	Variable bebas : riwayat hipertensi Variable tergantung : kejadian neuropati diabetik	Tidak dicantumkan	Termuat keterkaitan antara riwayat hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik dengan skor p *value* 0,001

Benjamin C.F.H, *et al.*[74]	Ghana 2023	*Cross sectional*	403 pasien DM tipe 2	Variable bebas : status hipertensi dan BP control Variable tergantung : neuropati diabetik perifer	3 tahun	Pasien dengan kontrol tekanan darah yang buruk memiliki VPT yang lebih buruk dengan arti fungsi saraf lebih buruk dengan nilai p = 0,02. Riwayat hipertensi pasien berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik perifer dengan nilai p<0,001
Ntavidi S, *et al.*[11]	Greece 2023	*Cross sectional*	102 pasien DM	Variable bebas : riwatat hipertensi Variable tergantung : kejadian neuropati diabetik	13 bulan	Hubungan antara riwayat hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik tidak mengindikasikan signifikansi secara statistik dengan skor *p value* senilai 0,854
Sreedevi A, *et al.*[71]	India 2022	*Cross sectional*	3092 pasien DM tipe 2	Variable bebas : tekanan darah tidak terkontrol pada pasien DM tipe 2	Tidak di cantumkan	Terdapat hubungan tekanan darah tidak terkontrol pada pasien DM tipe 2 dengan kejadian neuropati

		Variabel tergantung : kejadian neuropati diabetik	diabetik dengan nilai p= 0,003

2.8 Kerangka teori

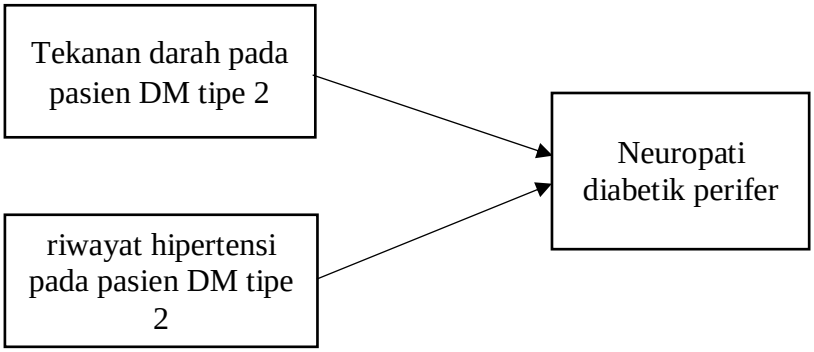


Gambar 3. Kerangka teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

3.2 Variabel

3.2.1 Variabel bebas

Tekanan darah dan riwayat hipertensi adalah variable bebas pada studi ini.

3.2.2 Variabel tergantung

Kejadian neuropati diabetik perifer merupakan variabel tergantung dalam penelitian ini.

3.3 Definisi operasional

Tabel 4. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala pengukuran	Referensi
Neuropati diabetik perifer	Neuropati diabetik perifer merupakan gangguan fungsi saraf yang muncul sebagai salah satu komplikasi jangka panjang dari diabetes melitus, yang umumnya dipicu oleh kondisi hiperglikemia yang berlangsung terus-menerus. Gejala yang kerap dialami oleh penderita meliputi rasa kebas, sensasi seperti tertusuk, sensasi panas, nyeri, hingga kelemahan otot.	Kuesioner *Diabetic Neuropathy Symtoms* (DNS)	Mengisi kuesioner	• Neuropati Diabetik Skor : ≥1-4 • Bukan neuropati diabetik Skor : 0	Ordinal	Mardyastuti *et al.*[59]
Tekanan darah	Tekanan darah adalah kekuatan yang dihasilkan oleh aliran darah saat dipompa oleh jantung dan mengenai dinding pembuluh darah (arteri). Hipertensi merupakan kondisi ketika tekanan darah mengalami peningkatan,	Tensimeter	Pengukuran tekanan darah pasien saat pasien rawat jalan di poli	• Hipertensi : TDS : ≥ 140 mmHg atau TDD : ≥ 90 mmHg • Normotensi :	Ordinal	JNC VIII[60]

	ditandai dengan nilai tekanan sistolik mencapai atau melebihi 140 mmHg dan/atau tekanan diastolik mencapai setidaknya 90 mmHg			TDS : <140 mmHg dan TDD : <90 mmHg		
Riwayat hipertensi	Riwayat hipertensi yang didiagnosis oleh tenaga kesehatan atau penggunaan obat antihipertensi. Definisi ini diadaptasi dari studi oleh Ntavidi *et al.* yang menggunakan pendekatan serupa dalam mengidentifikasi riwayat hipertensi pada pasien diabetes melitus tipe 2.	Rekam medis/anamnesis pasien	Dilihat dari catatan rekam medis atau ditanyakan langsung kepada pasien.	• Ada riwayat hipetensi • Tidak ada riwayat hipertensi	Ordinal	Ntavidi *et al.*[11]

BAB IV
METODE

4.1 Desain penelitian

Penelitian ini mengaplikasikan pendekatan kuantitatif melalui desain analitik observasional *cross sectional*. Data yang diimplementasikan pada studi ini termuat daripada data primer dan sekunder. Data sekunder didapat daripada rekam medis pasien DM tipe 2 yang berobat jalan di rumah sakit X, khususnya tekanan darah, riwayat hipertensi dan data penunjang lainnya seperti usia, dan jenis kelamin. data primer dikumpulkan melalui pengisian kuesioner *diabetic neuropathy symptoms* (DNS) oleh pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Beberapa informasi seperti riwayat hipertensi, durasi hipertensi, dan lama menderita DM tipe 2 juga dikonfirmasi ulang melalui wawancara langsung pada pasien. Analisis data dilakukan untuk menilai hubungan antara riwayat hipertensi dan tekanan darah dengan kejadian neuropati diabetik menerapkan uji statistik yang sesuai.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

4.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini akan di lakukan dengan mengumpulkan data primer dan sekunder di Rumah Sakit X.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian berlangsung pada Agustus 2025 hingga Desember 2025, sementara pengambilan data rekam medis dan kuesioner dilakukan pada periode bulan/tanggal sesuai ketersediaan data dan kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

4.3 Populasi dan subjek penelitian

4.3.1 Populasi penelitian

4.3.1.1 Populasi target

Populasi dalam penelitian ini ialah semua penderita DM tipe 2 yang sedang berobat rawat jalan di Rumah Sakit X.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

penelitian ini menjangkau pasien DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inkulusi dan eksklusi serta sedang berobat rawat jalan di poliklinik Rumah Sakit X selama periode mengambilan data.

4.3.2 Subjek penelitian

Subjek yang menjadi sampel pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 di RS X dengan menggunakan teknik sampel *nonprobability sampling* atau non random dengan jenis *consecutive sampling* yaitu responden yang datang akan langsung di rekrut sebagai sampel jika memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian.

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

Subjek studi ini ialah pasien yang didiagnosis dengan DM tipe 2 yang memenuhi klasifikasi tertentu.

Kriteria inklusi :

1. Pasien usia ≥ 40 tahun dengan diagnosis DM tipe 2 pada saat pengambilan data
2. Pasien yang menjalankan perawatan rawat jalan di poliklinik Rumah Sakit X
3. Pasien yang memiliki data rekam medis lengkap mengenai tekanan darah yang tercatat pada kunjungan rawat jalan dipoliklinik saat pengambilan data

Kriteria ekslusi :

1. Pasien dengan neuropati non-diabetik
2. Pasien dengan riwayat konsumsi alkohol (alkoholisme)

Perhitungan jumlah subjek

Perhitungan jumlah sample dilakukan berdasarkan rumus untuk populasi infinit serta finit.

- **Populasi infinit :**

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

Keterangan :

n : Jumlah sample minimal yang diperlukan

p : Prevalensi neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 2 = 30%[49]

$(\boldsymbol{Z\alpha})^2$: Tingkat kemaknaan dikehendaki ialah 95% dengan nilai 1,96

d : Kesalahan absolut (untuk memprediksi proporsi) yang diterima, pada studi ini menggunakan 5% (0,05)

q : Prevalensi yang tak menderita neuropati diabetik (1-p)

berdasarkan data penelitian sebelumnya didapatkan p=30%

Rumus besar populasi infinit dari penelitian ini berdasarkan rumus diatas :

$$\boldsymbol{n^0 = \frac{(1,96)^2 x\ 0,30\ x\ (1-0,30)}{(0,05)^2} = 322,69 \sim 323}$$

Rumus populasi finit :

$$\boldsymbol{n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}}$$

Keterangan :

n_0 : Besar sampel populasi infinit

n : Besar sampel yang dibutuh kan populasi finit

N : Besar sampel populasi pasien DM tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit X.[75]

Perhitungan sampel menggunakan rumus populasi finit sebagai berikut :

$$\boldsymbol{n = \frac{323}{1+\frac{323}{174}} = 113,08 \sim 113}$$

Setelah diperoleh jumlah sample awal, dilakukan penyesuaian dengan menambahkan 15% untuk mengantisipasi kemungkinan data yang tidak lengkap

atau drop out, sehingga jumlah sample akhir yang di peroleh untuk penelitian ini adalah sebanyak :

$$\boldsymbol{n = 113 + (113\ x\ 15\%) =}$$
129,95~130

4.4 Bahan dan instrumen penelitian

Pada penelitian ini, bahan serta instrumen yang digunakan berupa data primer dan sekunder.

a. Kuesioner Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS)

   Instrumen yang diterapkan pada studi ini ialah kuesioner *Diabetic Neuropathy Symptoms* (DNS**)**, yang bertujuan untuk mendeteksi gejala neuropati perifer pada pengidap DM tipe 2 secara subyektif. Kuesioner ini termuat daripada empat pertanyaan yang menanyakan gejala sensorik seperti kesemutan, rasa terbakar, nyeri tajam seperti tertusuk jarum, mati rasa pada kaki atau gejala ketidakokohan saat berjalan. Sebelum pengisian kuesioner, respondens diberi penjelasan terkait tujuan penelitian, tata cara mengisi kuesioner, beserta menjamin kerahasiaan data pribadinya. Penjelasan diberi secara lisan dan tertulis oleh peneliti atau petugas yang telah mendapat pengarahan, menggunakan bahasa yang mudah dipahami oleh responden. Setelah mendapatkan persetujuan tertulis *(informed consent)*, responden diminta untuk menjawab empat pertanyaan dalam kuesioner DNS dengan pilihan "ya" atau "tidak". Jawaban dikumpulkan secara langsung dan dicek kelengkapannya di tempat. Masing-masing respons "ya" diberikan skor 1 serta"tidak" skor 0, dengan total skor antara 0–4. Skor ≥1 dianggap menunjukkan kemungkinan adanya gejala neuropati diabetik dan digunakan sebagai variabel dalam analisis.

b. Data tekanan darah diperoleh dari rekam medis saat pasien menjalani pemeriksaan di poli.

c. Riwayat hipertensi diperoleh dari rekam medis atau menanyakan langsung kepada pasien apakah memiliki riwayat hipertensi sebelumnya atau pernah/sedang mengkonsumsi obat antihipertensi.

4.5 Analisis statistik

4.5.1 Analisis univariat

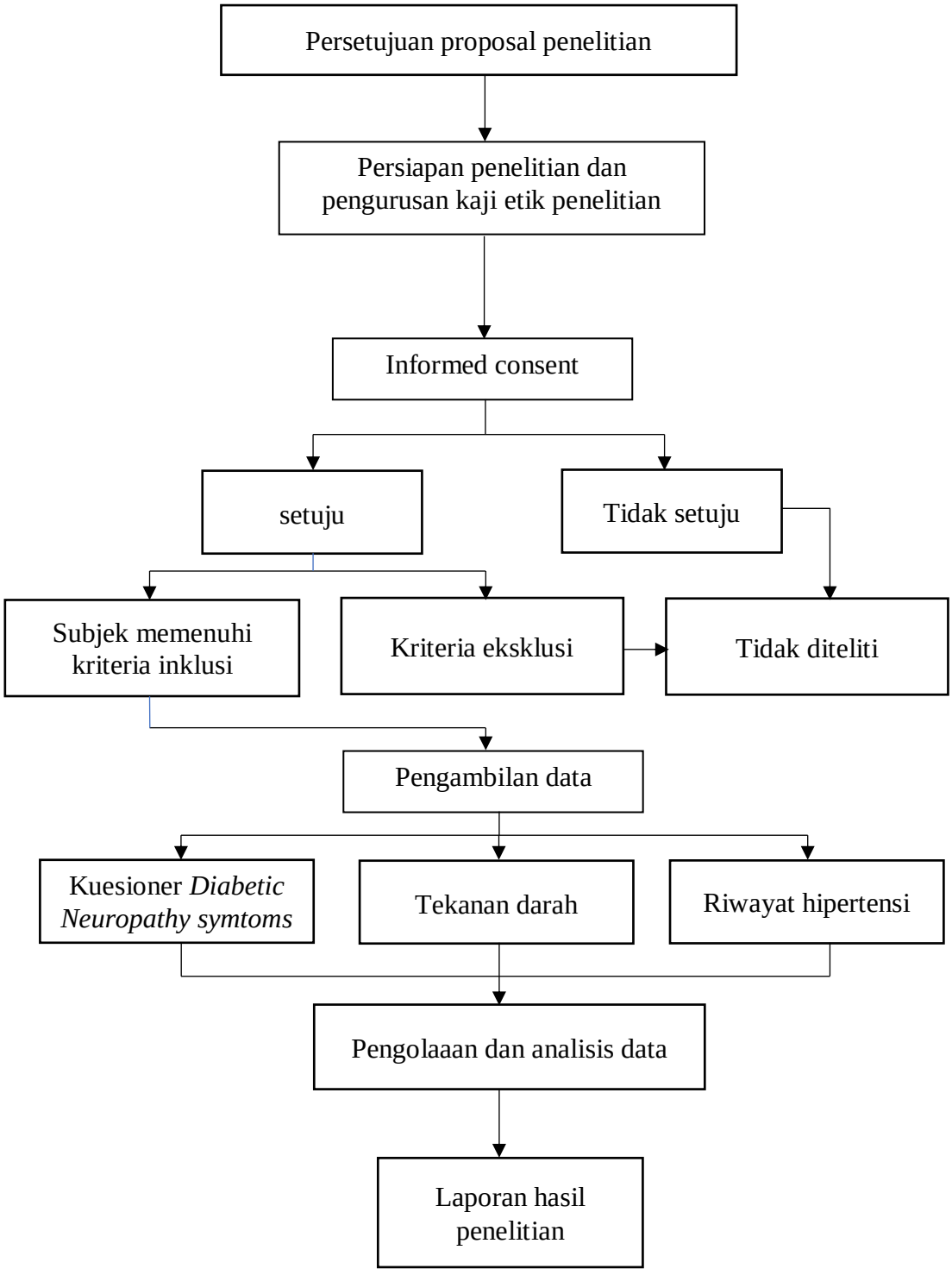
Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian berdasarkan variabel-variabel yang diteliti. Variabel usia dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 40–59 tahun dan ≥60 tahun, jenis kelamin dikategorikan menjadi laki-laki dan perempuan. Lama menderita DM tipe 2 diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu ≤5 tahun dan >5 tahun. Variabel tekanan dikategorikan menjadi normotensi dan hipertensi berdasarkan hasil pengukuran saat subjek datang ke poli. Riwayat hipertensi mengacu pada riwayat hipertensi subjek, yang dikelompokkan menjadi ada riwayat hipertensi dan tidak ada riwayat hipertensi. Sedangkan kejadian neuropati diabetik perifer dinilai berdasarkan kuesioner *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan tergantung pada skor DNS, neuropati diabetik atau bukan neuropati diabetik. Seluruh variabel kategorik dalam penelitian ini dianalisis dengan menghitung frekuensi (n) dan persentase (%) nya.

4.5.2 Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan variabel dependen dalam penelitian ini. Variabel independen yang dianalisis adalah tekanan darah saat pemeriksaan di poli (normotensi dan hipertensi) dan riwayat hipertensi (Ada dan tidak ada riwayat hipertensi) sedangkan variabel dependen adalah kejadian neuropati diabetik perifer, yang diukur menggunakan kuesioner *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS)**.** Hubungan antara kedua variabel diuji menggunakan uji chi-square karena data yang digunakan bersifat kategorik. Tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada $p < 0,05$.

.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 5. Alur kerja penelitian

4.7 Etika penelitian

Proposal yang berjudul "Hubungan hipertensi dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2" rencana penelitian ini akan diajukan secara resmi untuk mendapatkan persetujuan daripada komite etik penelitian yang berada di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Persetujuan dari komite etik merupakan langkah awal yang wajib dilalui sebelum penelitian dapat dijalankan. Setelah memperoleh persetujuan etik, peneliti akan mengajukan izin pelaksanaan penelitian kepada institusi pelayanan kesehatan tempat data dikumpulkan. Penelitian ini akan menggunakan data primer dan sekunder dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, dengan tetap menjaga prinsip kerahasiaan dan keamanan data pasien sesuai dengan kaidah etik kedokteran dan riset.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 5. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	2025											
	Februari		Maret		April		Mei		Juni		Juli	
	17	28	1	31	1	30	1	31	1	30	1	
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Atlas 10th edition [Internet]. Brussels; 2021. Available from: www.diabetesatlas.org
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Available from: https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riskesdas-2013/
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2018 . Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2019. Available from: https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riskesdas-2018/
4. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, *et al*. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet. 2023;402(10397):203–34.
5. Heydari I, Radi V, Razmjou S, *et al*. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. Int J Diabetes Mellit. 2010;2(1):61–3. https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2009.08.001
6. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, *et al*. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative "diabetes and nerves." Endocrine and Metabolic Science. 2020;1(1–2). doi:10.1016/j.endmts.2020.100053
7. Ozougwu J. OK, BC. The Pathogenesis and Pathophysiology of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Physiology and Pathophysiology,.2013;4:46–57. doi:10.5897/JPAP2013.0001
8. Gao L, Qin J, Chen Y, *et al*. Risk Factors for Subclinical Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2024;17:417–26.doi: 10.2147/DMSO.S433024
9. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease. Lippincott Williams and Wilkins; 2021;78. p. 1197–205.doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981
10. Sendi R, Mahrus A, Saeed R, *et al*. Diabetic peripheral neuropathy among Saudi diabetic patients: A multicenter cross-sectional study at primary health care setting. J Family Med Prim Care. 2020;9(1):197. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_927_19
11. Ntavidi S, Katsanou P, Marakomichelakis G, *et al*. Association of non-dipping blood pressure patterns with diabetic Peripheral Neuropathy: A Cross-Sectional Study among a Population with Diabetes in Greece. Nutrients. 2023;15(1). doi: 10.3390/nu15010072
12. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. Statpearls, editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/
13. Thota S, Akbar A. Insulin. in: Statpearls, editor. Treasure Island: Statpearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/

14. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls, editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/
15. Lucier J, Mathias P.M. Type 1 Diabetes. in : StatPearls, editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/
16. Indah N, Haskas Y, Restika I, *et al*. Hubungan self care dengan quality of life pada penderita diabetes melitus Tipe 2. Jurnal Ilmiah Mahasiswa & Penelitian Keperawatan. 2023:3. doi : https://doi.org/10.35892/jimpk.v3i4.919
17. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused, health science reports. John Wiley and Sons Inc. 2024;7. doi : 10.1002/hsr2.2004
18. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Indonesia 2023 dalam angka. Jakarta: Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI.2023.
19. Syam AJ. Studi komparasi kejadian diabetes mellitus tipe 2 di daerah perkotaan dan pedesaan comparative study of type 2 diabetes mellitus in Urban and Rural Areas. An Idea Health Journal. 2022;2(2). doi: https://doi.org/10.53690/ihj.v2i02.92
20. Salasa RA, Rahman H, Andiani D. Faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 pada populasi asia: A systematic Review. Jurnal Biosaintek [Internet]. 2019;1(1). Available from: https://doi.org/10.52046/biosainstek.v1i01.306.95-107
21. Anugrah C, Purwandari A, Wirjatmadi RB, *et al*. Faktor risiko terjadinya komplikasi kronis diabetes melitus tipe 2 pada pra lansia risk factors chronic complications of type 2 diabetes mellitus in pre-elderly. 2022;6(3):262–71. doi: https://doi.org/10.20473/amnt.v6i3.2022.262-271
22. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, *et al*. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. American Diabetes Association Inc. 2016;39:2065–79. doi: https://doi.org/10.2337/dc16-1728
23. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, *et al*. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. International journal of medical sciences. 2014;11:1185–200. doi: 10.7150/ijms.10001
24. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. 2017;14(4):265–76. doi: 10.1177/1479164117701876
25. Arya P. Risk Factors of diabetes. Journal Of Diabetes Mediaction and Care. 2023. doi : 10.37532/ jdmc
26. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, *et al*. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21:1–34. doi: 10.3390/ijms21176275
27. Tjandrawinata RR, Frsph F. Patogenesis diabetes tipe 2: Resistensi Insulin dan Defisiensi Insulin [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/292615802

28. Lestari L, Zulkarnain Z, Sijid A, *et al*. Diabetes melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. *Prosiding Seminar Biologi*. 2021;7(1). doi:10.24252/psb.v7i1.24229. Available from: http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb
29. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and Perspectives. Biomolecules. 2022;12. doi: https://doi.org/10.3390/biom12040542
30. Naha S, Gardner MJ, Khangura D, et al. Hypertension in Diabetes. [Updated 2021 Aug 7]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279027/
31. Kusnadi TD, Zulkarnaini A. Karakteristik faktor-faktor risiko terjadinya neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020. Scientific Journal. 2022;1(2). doi: https://doi.org/10.5620/sciena.v1i2.38. Available from: https://journal.scientic.id/index.php/sciena/issue/view/2
32. Hans F. Polyuria and diabetes: Understanding the connection and implications. African Journal of Diabetes Medicine. 2024;32. doi : 10.54931/ AJDM-32.4.7
33. Tiwari D. Polyphagia can be a side effect of diabetes. African Journal of Diabetes Medicine. 2022;30(5). doi: ajdm-22- 64280
34. Ali J, Haider SMS, Ali SM, Haider T, *et al*. Overall clinical features of type 2 diabetes mellitus with respect to gender. Cureus. 2023. doi: 10.7759/cureus.35771
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care. 2024;47:20–42. doi : https://doi.org/10.2337/dc24-S002
36. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2021.
37. Rafi Wibowo M, Rudiyanto W, Eka Yunianto A, *et al*. Krisis hiperglikemik: diabetic ketoacidosis (DKA) dan hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). Journal Of Medula.
38. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. In: StatPearls [Internet], editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/
39. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, *et al*. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9.
40. Hammi C., Yeung B. Neuropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542220/
41. Gouveia DM. Peripheral neuropathy. Sagepub Journals. 2020;14(3), 152–158. doi: 10.1177/1755738020979027
42. Bourque PR, Chardon JW, Massie R. Autoimmune peripheral neuropathies. Clin Chim Acta. 2015;449:37-42. doi: 10.1016/j.cca.2015.02.039

43. Imam MH, Koriem HK, Hassan MM, *et al*. Pattern of peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: clinical, electrophysiological, and laboratory properties and their association with disease activity. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation. 2019 ;46(4):285–98. doi : 10.4103/err.err_28_19
44. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, *et al*. Mechanisms of chemotherapy-Induced peripheral neuropathy. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451.
45. Sadowski A., Houck R.C. Alcoholic neuropathy. In: StatPearls [Internet], editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499856/
46. Mafukidze AT, Calnan M, Furin J. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. Elsevier. 2016;2:5–11. doi: 10.1016/j.jctube.2015.11.002
47. Anandhanarayanan A, Teh K, Goonoo M, *et al*. Diabetic neuropathies. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com. 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279175/
48. Bodman MA, Dreyer MA, Varacallo MA. Diabetic peripheral neuropathy. In: StatPearls [Internet], editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442009/
49. Nurjannah N, Saputra B, Erianti S. Gambaran derajat keparahan neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2. Jurnal Prima Medika Sains 2023;5(1):16–20. doi: https://doi.org/10.34012/jpms.v5i1.3562
50. Amelia R, Wahyuni AS, Yunanda Y. Diabetic neuropathy among type 2 diabetes mellitus patients at amplas primary health care in medan city. Open Access Macedonian Journal of Medical Science. 2019;7(20):3400-3403. doi: 10.3889/oamjms.2019.433
51. Made I, Harsa S, Putu N, *et al*. Hubungan antara lamanya menderita diabetes mellitus dengan terjadinya neuropati diabetik. *Prosiding Seminar Nasional COSMIC Kedokteran.* 2023;1:1–6.
52. Triulandari Kusnadi D, Zulkarnaini A. Karakteristik faktor-faktor risiko terjadinya neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020. Scientific Journal. 1(2);2022. doi: https://doi.org/10.56260/sciena.vli2.38. Available from: https://journal.scientic.id/index.php/sciena/issue/view/2
53. Sri Rahmi A, Syafrita Y, Susanti R. Hubungan lama menderita DM Tipe 2 dengan kejadian neuropati diabetik. Jambi Medical Journal. 10(1);2022. doi: https://doi.org/10.22437/jmj.v10i1.18244
54. Popescu S, Timar B, Baderca F, *et al*. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients. Clin Interv Aging. 2016 Mar 15;11:313–8. doi: 10.2147/CIA
55. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, *et al*. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. World Journal Diabetes. 2015;6(3):432-44. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.432.

56. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004 Jun;27(6):1458-86. doi: 10.2337/diacare.27.6.1458. PMID: 15161806.
57. Prashant P, Pal S, Bansal A, Fotedar S. Nerve conduction velocity studies in diabetic peripheral neuropathy involving sural nerve-A meta-analysis. J Family Med Prim Care. 2024 Oct;13(10):4469-4475. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_304_24.
58. de Souza RJ, de Souza A, Nagvekar MD. Nerve conduction studies in diabetics presymptomatic and symptomatic for diabetic polyneuropathy. J Diabetes Complications. 2015 Aug;29(6):811-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.009.
59. Mardastuti Y, Asmedi A, Gofi A, *et al*. Diabetic neuropathy symptom-versi Indonesia dan diabetic neuropathy examination-versi Indonesia sebagai skor diagnostik. Berkala Neurosains. 2017;15(2). doi: https://doi.org/10.22146/bns.v15i2.55750
60. Ryon M. The JNC 8 hypertension guidelines: an in-depth guide [Internet]. Available from: https://www.ajmc.com/journals/evidence-based-diabetes-management/2014/january-2014/the-jnc-8-hypertension-guidelines-an-in-depth-guide
61. Adrian SJ, Tommy. Hipertensi esensial: diagnosis dan tatalaksana terbaru pada dewasa. Cermin Dunia Kedokteran. 2019;46(3). doi: https://doi.org/10.55175/cdk.v46i3.491
62. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Supplement to 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report by the panel appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
63. Naseri MW, Esmat HA, Bahee MD. Prevalence of hypertension in type-2 diabetes mellitus. Ann Med Surg (Lond). 2022;78:103758. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103758
64. Al-Hadi H, Aandy Saida S. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian hipertensi di poliklinik penyakit dalam RS petramedika ummi rosnati, Jurnal Medika Malahayati. 2020;4(4). doi: https://doi.org/10.33024/jmm.v4i4.3484
65. Sethi Y, Uniyal N, Vora V, *et al*. Hypertension the 'missed modifiable risk factor' for diabetic neuropathy: a Systematic Review. Curr Probl Cardiol. 2023 Apr;48(4):101581. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101581
66. Njoto NE. Target tekanan darah pada diabetes melitus. Cermin Dunia Kedokteran. 2014. doi: 10.55175/cdk.c41i11.1075
67. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, *et al*. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. Front. Endocrinol. 15:1359255;2024 .doi: 10.3389/fendo.2024.1359255
68. Bondar A, Popa A, Papanas N, *et al*. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options. Exp Ther Med. 2021;22(1). doi: 10.3892/etm.2021.10122.

69. Lingning H, Yongze Z, Yunmin W. Diabetic peripheral neuropathy is associated with higher systolic blood pressure in adults with type 2 diabetes with and without hypertension in the Chinese Han population. Can J Diabetes. 2020 Oct;44(7). doi: 10.1016/j.jcjd.2019.11.005.
70. Gebreziher LH, Beyene MG, Mekonnen D,*et al*. Predictors of uncontrolled hypertension among type 2 diabetic patients in Ethiopia: Multicenter cross-sectional study. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2024 Jul 4;22:200308. doi: 10.1016/j.ijcrp.2024.200308.
71. Sreedevi A, Krishnapillai V, Menon VB, *et al*. Uncontrolled blood pressure and associated factors among persons with diabetes: A Community Based Study From Kerala, India. Front Public Health. 2022;9. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.11.005.
72. Asram A, Hidayati HP, Mulyadi FE *et al*. Hubungan hipertensi dengan neuropati diabetik di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. Jurnal kesehatan masyarakat. 2024;8(4). doi : https://doi.org/10.31004/prepotif.v8i2.25692
73. Hasyim H, Wangi H, Sartika SD. Faktor risiko kejadian neuropati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang dirawat jalan di poliklinik penyakit dalam RS Hikmah Makassar. Bosowa Medical Journal. 2023;1(2):77–82. Available from: https://journal.unibos.ac.id/bmj/article/view/2480
74. Hayfron CFB, Quartey TRP, Amo TN, *et al*. Relationships of blood pressure and control with microvascular dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Epidemiology and Management. 2023;12. doi: 10.1016/j.deman.2023.100160
75. Hardyati A. Infeksi saluran kemih pada pasien diabetes melitus di RS Budhi Asih Jakarta. Jurnal ilmiah Kesehatan 2018;10(2). doi:10.37012/jik.v10i2.55

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Informed consent*

Lembar penjelasan penelitian

Nama peneliti : Widha Zhafira Dewi

NIM : 030002200160

Judul penelitian : Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Neuropati Diabetik Perifer Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Peneliti adalah mahasiswa Program S1 Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang sedang melakukan penelitian terkait judul diatas. Sehubungan dengan hal tersebut saya meminta bapak/ibu untuk turun berpartisipasi dalam mengisi kuesioner penelitian.

Bila bersedia maka bapak/ibu silahkan mengisi kuesioner yang terlampir. Dalam mengisi kuesioner diharapkan untuk mengisi dengan jujur sesuai dengan keadaan yang dialami dan dirasakan. Kuesioner terdiri dari beberapa bagian yang terdiri dari penyaringan kriteria responden, data karakteristik responden dan kuesioner *diabetic neuropathy symptoms*.

Bapak/ibu berhak untuk menolak penelitian ini dengan alasan apapun dan tidak dikenakan sanksi. Data yang anda berikan kepada saya dalam penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya dan hanya akan digunakan untuk tujuan penelitian. Saya ucapkan terima kasih atas perhatian dan partisipasinya. Jika Bapak/Ibu bersedia mengikuti penelitian ini, mohon untuk membubuhkan tanda tangan pada formular persetujuan dibawah ini.

Bila ada pertanyaan silahkan menghubungi nomor berikut 081293555736.

Jakarta,…….2025

Widha Zhafira Dewi

FORMULIR PERSETUJUAN

Semua penjelasan diatas 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. Kuesioner

KUESIONER PENYARINGAN KRITERIA RESPONDEN

HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2

DATA SUBJEK PENELITIAN

Nama :

Jenis kelamin :

Usia :

Tanggal lahir :

Petunjuk pengisian

- Kuesioner mengandung pertanyaan yang dimaksudkan untuk menyingkirkan kriteria eksklusi. Setiap pertanyaan memiliki dua opsi untuk menjawab. Berikan tanda centang (√) pada jawaban yang paling sesuai dengan situasi anda.
- Tidak ada jawaban benar atau salah, semua jawaban valid dan diterima selama sesuai dengan kondisi anda.

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak
1.	Apakah Anda pernah didiagnosis memiliki penyakit berikut oleh dokter • HIV/AIDS • Penyakit autoimmune seperti : Systemmic lupus eritematosus, rheumatoid artritis, Guillain-Barré Syndrome.		
2.	Apakah Anda pernah/sedang menjalani pengobatan kemoterapi?		
3.	Apakah anda pernah/sedang mengkonsumsi obat obatan anti tuberkulosis (etambutol/isoniazid)		
4.	Apakah anda mengonsumsi alkohol : • Laki laki : 4 kali seminggu atau lebih dan lebih dari 10 gelas perhari • Perempuan : 2-3 gelas seminggu dan 7-9 gelas perhari		

KUESIONER PENELITIAN

HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN NEUROPATI DIABETIK PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2

1. Kuesioner ini terbagi menjadi 2 bagian (A,B,C) yang terdiri dari :
   A. Data subjek penelitian
   B. Karakteristik subjek penelitian
   C. Kuesioner neuropati diabetik (*Diabetic Neuropathy Symtomps Questionnaire*)
2. Mohon ketersediaan bapak/ibu untuk mengisi kuesioner dibawah dengan keadaan sebenarnya
3. Semua jawaban bapak/ibu adalah benar

A. Data Subjek Penelitian :

Nama :

Jenis Kelamin :

Tanggal lahir :

B. Karakteristik subjek penelitian

Berikan tanda centang (√) pada jawaban yang paling sesuai dengan situasi anda.

1. Apakah anda memiliki riwayat hipertensi atau pernah/sedang mengonsumsi obat antihipertensi?

   ☐ Ya

   ☐ Tidak

Coret jawaban yang tidak sesuai

Jika **ya**, berapa lama anda telah menderita hipertensi?…….bulan/tahun

2. Berapa lama anda telah menderita DM tipe 2?.....bulan/tahun

C. *Diabetic Neuropathy Symptoms* (DNS) *Questionnaire*

<u>Petunjuk pengisian</u>

- Pada bagian C, terdiri dari empat pertanyaan. Setiap pertanyaan memiliki dua opsi untuk menjawab. Silahkan beri tanda centang (√) jika anda merasakan gejala berikut dalam 2 minggu terakhir.
- Tidak ada jawaban benar atau salah, semua jawaban valid dan diterima selama sesuai dengan kondisi anda.

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak	Skor
1	Apakah anda merasa terbakar, kesemutan, nyeri di tungkai atau kaki?			
2	Apakah anda mengalami ketidakkokohan saat berjalan?			
3	Apakah anda merasa tungkai atau kaki seperti tertusuk?			
4	Adakah di bagian kaki tertentu anda mengalami rasa kebas?			
Jumlah skor				

Total skor :

- 0 = bukan neuropati DM
- 1-4 = Neuropati DM

Lampiran 3. Tabel *dummy*

Variabel	Frekuensi	Presentase (%)
Usia (tahun)		
40-59		
≥ 60		
Jenis kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Lama menderita DM tipe 2		
<5 tahun		
≥ 5 tahun		
Tekanan darah		
Normotensi		
Hipertensi		
Riwayat Hipertensi		
Ada riwayat hipertensi		
Tidak ada riwayat hipertensi		

Hubungan tekanan darah dengan kejadian neuropati diabetik perifer

Variabel	Neuropati diabetik perifer				*p-value*
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
Tekanan darah					
Normotensi					
Hipertensi					

Hubungan riwayat hipertensi dengan kejadian neuropatik diabetik perifer

Variabel	Neuropati diabetik perifer				*p-value*
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
Riwayat hipertensi					
Ada riwayat hipertensi					
Tidak ada riwayat hipertensi					