

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan.....	0
Sampul Dalam.....	i
Halaman Judul.....	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Halaman Penetapan Panitia Ujian Akhir Disertasi Tahap I (Tertutup).....	iv
Ucapan Terimakasih.....	v
Daftar Singkatan.....	x
Ringkasan.....	xiv
Summary.....	xx
Abstrak.....	xxvi
Abstract.....	xxvii
DAFTAR ISI.....	xxviii
DAFTAR TABEL.....	xxxiii
DAFTAR GAMBAR.....	xxxiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxxvi
BAB 1 – PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6

1.4.1 Manfaat Ilmiah.....	6
1.4.2 Manfaat Terapan.....	6
1.5 Keaslian penelitian	7
BAB 2 – TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Neuropati Diabetik.....	11
2.1.1 Definisi Neuropati Diabetik.....	11
2.1.2 Patofisiologi Neuropati Diabetik.....	11
2.1.2.1 Metabolisme Glukosa Dalam Tubuh Secara Fisiologis Dan Patologis	11
2.1.2.2 Mekanisme Molekuler Neuropati Diabetik.....	14
2.1.2.2.1 Jalur Poliol (Sorbitol).....	15
2.1.2.2.2 Jalur Heksosamin.	16
2.1.2.2.3 Glikasi Protein.....	17
2.1.2.2.4 Gangguan Sinyal Intraseluler.....	18
2.1.2.2.5 Destabilisasi Organela.....	22
2.1.2.2.6 Sel Target Dan Sel Penunjang.....	28
2.1.2.2.7 Stres Oksidatif.....	31
2.1.3 Dampak Diabetes Melitus Pada Fungsi Neuronal	39
2.1.3.1 Cedera Seluler Akibat ROS.....	39
2.1.3.2 Respon Neuronal Terhadap Stres Oksidatif.....	41
2.1.3.2.1 Gangguan Konduksi Saraf.....	43
2.1.3.2.2 Hiperalgnesia Dan Alodinia.....	43
2.1.3.2.3 Gangguan Regenerasi Aksonal.....	48
2.1.3.2.4 Disfungsi Sel Schwan (Mielinopati / Demielinasi).....	49
2.1.4 Kriteria Diagnostik Neuropati Diabetik.....	50

2.1.4.1 Tanda Dan Gejala Neuropati Diabetik.....	50
2.1.4.2 Pemeriksaan Tanda Dan Gejala Neuropati Diabetik.....	52
2.1.4.3 Pemeriksaan Penunjang Neuropati Diabetik.....	56
2.1.4.3.1 Pemeriksaan Elektrodiagnostik (ElektroNeuroMyoGraf / ENMG)	56
2.1.4.3.2 Biopsi.....	60
2.1.4.3.3 Pemeriksaan Darah.....	60
2.2. Neuroregenerasi.....	61
2.2.1 Regenerasi Sistem Saraf Tepi.....	61
2.2.2 Faktor Yang Mempengaruhi Regenerasi Saraf	62
2.2.3 Mekanisme Neuroregenerasi.....	64
2.3 Olah Raga.....	66
2.3.1 Macam Olah Raga.....	66
2.3.2 Respon Hemodinamik Olah Raga.....	72
2.3.3 Respon Metabolik Olah Raga.....	75
2.3.3.1 Respon Metabolik Olah Raga Pada Individu Normal.....	75
2.3.3.2 Respon Metabolik Olah Raga Pada Penderita DM.....	81
2.3.4 Manfaat Olah Raga Pada DM.....	85
2.3.5 Manfaat Senam Kaki Pada DM.....	87
2.3.6 Mekanisme Dampak Olah Raga Pada DM.....	95
2.4 Faktor Neurotropik.....	105
2.4.1 <i>Neurotrophin</i>	110
2.4.1.1 <i>Nerve growth factor</i> (NGF).....	116
2.4.1.2 <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> (BDNF).....	120
2.4.1.3 <i>Neurotrophin-3</i> (NT-3).....	123

2.4.1.4 <i>Neurotrophin-4</i> (NT-4) atau (NT-4/5).....	126
2.4.1.5 <i>Neurotrophin-6</i>	127
2.4.2 Efek Berbagai <i>Neurotrophin</i> Pada Neuropati.....	127
BAB 3 – KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	131
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	131
3.2 Penjelasan kerangka konsep.....	132
3.3 Hipotesis.....	133
BAB 4 – METODE PENELITIAN.....	134
4.1 Desain Penelitian.....	134
4.2 Populasi Dan Sampel.....	136
4.2.1 Populasi Terjangkau.....	136
4.2.2 Sampel.....	137
4.2.3 Besar Sampel Dan Metode Penarikan Sampel.....	137
4.3 Variabel Penelitian.....	140
4.3.1 Klasifikasi Variabel.....	140
4.3.2 Definisi Operasional Variabel.....	141
4.4 Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	146
4.5 Prosedur Penelitian Dan Pengumpulan Data.....	146
4.6 Analisis Data.....	149
4.7 <i>Ethical Clearance</i>	150
Alur Penelitian.....	151
BAB 5 – ANALISIS HASIL PENELITIAN.....	152
5.1 Data Deskriptif Penelitian.....	152
5.2 Data Analitik Penelitian.....	157

5.2.1 Analisis Data Pada Setiap Kelompok.....	157
5.2.2 Analisis Data Pada Kedua Kelompok.....	161
BAB 6 – PEMBAHASAN	173
6.1 Senam Kaki Diabetik Terhadap ABI.....	174
6.2 Senam Kaki Diabetik Terhadap Tekanan Darah Sistolik Dan Diastolik.....	175
6.3 Senam Kaki Diabetik Terhadap DNS Dan DNE.....	177
6.4 Senam Kaki Diabetik Terhadap <i>Neurotrophin-3</i> (NT-3), <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF) Dan <i>Nerve Growth Factor</i> (NGF).....	179
6.4.1 Senam kaki diabetik terhadap <i>Nerve Growth Factor</i> (NGF).....	179
6.4.2 Senam kaki diabetik terhadap <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF).....	181
6.4.3 Senam kaki diabetik terhadap <i>Neurotrophin-3</i> (NT-3).....	184
6.5 Keterbatasan Penelitian.....	187
BAB 7 – PENUTUP	188
7.1 Kesimpulan.....	188
7.2 Saran	189
DAFTAR PUSTAKA.....	191
Lampiran – lampiran.....	199

DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Halaman
Tabel 2.1.	Kecepatan hantar saraf normal pada orang dewasa.....	58
Tabel 2.2.	Efek olah raga terhadap abnormalitas kardiovaskular pada DM tipe2.....	75
Tabel 2.3.	Karakteristik berbagai macam <i>glucosa transporter</i> (GLUT).....	96
Tabel 2.4.	Peran faktor neurotropik pada pertumbuhan dan maturasi neuronal.....	108
Tabel 2.5.	Klasifikasi faktor neurotropik.....	109
Tabel 5.1.	Karakteristik dasar subyek - derajat neuropati diabetik.....	152
Tabel 5.2.	Karakteristik dasar subyek - fungsi ginjal	153
Tabel 5.3.	Karakteristik dasar subyek – data kategorikal.....	155
Tabel 5.4.	Karakteristik dasar subyek – data rasio.....	156
Tabel 5.5.	Hasil analisis variabel penelitian pada kelompok senam.....	158
Tabel 5.5.	Hasil analisis variabel penelitian pada kelompok kontrol.....	159
Tabel 5.7.	Hasil analisis variabel penelitian pada kedua kelompok	162
Tabel 5.8.	Perubahan kadar faktor neurotropik kelompok senam (dengan kadar HBA1C baik dan sedang).....	168
Tabel 5.9.	Perubahan kadar faktor neurotropik kelompok senam (dengan kadar HBA1C jelek).....	169
Tabel 5.10.	Pengaruh uji ko-variat kadar HbA1c pada tiap variabel.....	170
Tabel 5.11.	Pengaruh uji ko-variat kadar ureum pada tiap variabel.....	171

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Halaman
Gambar 2.1.	Proses fisiologis dan patofisiologi glukosa setelah diserap.....	12
Gambar 2.2.	Proses metabolik pada hiperglikemia.....	15
Gambar 2.3.	Dampak ROS terhadap protein, lipid dan DNA.....	18
Gambar 2.4.	Aktivasi sinyal intraseluler oleh hiperglikemia.....	21
Gambar 2.5	Dampak disfungsi organel terhadap sel neuron.....	25
Gambar 2.6.	Dampak hiperglikemia pada neuron, sel penunjang dan fungsi neuron.....	30
Gambar 2.7.	Proses pembentukan dan detoksifikasi radikal oksigen.....	32
Gambar 2.8.	Produksi superoksida oleh transpor rantai elektron dari mitokondria.....	36
Gambar 2.9.	Dampak ROS terhadap protein, lipid dan DNA.....	40
Gambar 2.10.	<i>Descending inhibitory pathway</i>	46
Gambar 2.11.	<i>Cornu dorsalis spinalis</i> (CDS).....	47
Gambar 2.12.	Distribusi "Glove-Stocking" neuropati diabetik(A) dan kaki diabetik(B).....	51
Gambar 2.13.	Monofilamen 10 gram.....	52
Gambar 2.14.	<i>Spinal cord</i> dengan <i>dorsal root entry zone</i> (DREZ).....	65
Gambar 2.15.	Skema kerja faktor pertumbuhan	65
Gambar 2.16.	<i>Cornu dorsalis medula spinalis</i> dengan bermacam akson saraf sensori.....	66
Gambar 2.17.	<i>Growth cone</i> (pucuk tunas pertumbuhan).....	67
Gambar 2.18.	Pertumbuhan tunas akson.....	68
Gambar 2.19.	<i>Uptake</i> glukosa pada otot.....	84
Gambar 2.20.	Cara kerja insulin.....	85
Gambar 2.21.	Mekanisme transporter glukosa GLUT-4 pada sel otot dan adiposit.....	97

Gambar 2.22.	Cara insulin mengatur metabolisme glukosa dalam sel otot dan adiposit....	98
Gambar 2.23.	<i>Neurotrophin</i> terikat pada reseptor masing – masing.....	111
Gambar 2.24.	<i>Ganglion radiks dorsalis</i> dengan bermacam reseptor neurotropik.....	112
Gambar 2.25.	Pelepasan dan transport balik neurotropik faktor pada kulit dan otot.....	113
Gambar 2.26.	Proses transport <i>retrograde</i> aksonal terhadap faktor neurotropik in vivo....	115
Gambar 2.27.	Regenerasi akson sensori dengan berbagai pengobatan.....	128
Gambar 3.1.	Kerangka konsep penelitian.....	131
Gambar 4.1.	Pola desain penelitian.....	135
Gambar 5.1.	Perubahan kadar serum NGF pada kelompok senam dan kontrol.....	165
Gambar 5.2.	Perubahan kadar serum BDNF pada kelompok senam dan kontrol.....	166
Gambar 5.3.	Perubahan kadar serum NT-3 pada kelompok senam dan kontrol.....	167

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Hlm
Lampiran I . Lembar Penjelasan Kepada Calon Subyek Penelitian	199
Lampiran II. Surat Persetujuan Ikut Serta Dalam Penelitian	202
Lampiran III. Surat Persetujuan Tindakan Medis - Rekam saraf.....	203
Lampiran IV. Surat Persetujuan Tindakan Medis - Pemeriksaan dan pengambilan darah.....	204
Lampiran V. Senam Kaki Diabetik.....	205
Lampiran VI. Pemeriksaan DNS dan DNE.....	207
Lampiran VII. Lembar Observasi Instrumen Penelitian	208
Lampiran VIII. Penentuan Derajat Neuropati	209
Lampiran IX. Analisis Dan Olah Data Penelitian.....	211
Lampiran X. Lembar Bukti Pendaftaran Uji Etik Kepada Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.....	225
Lampiran XI. Lembar persetujuan uji etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta.....	226
Lampiran XII. Surat penolakan ijin penelitian dari RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.....	227
Lampiran XIII. Surat ijin penelitian dari RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.....	228