

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu masalah utama bagi kesehatan manusia di abad 21. *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang cukup besar pada tahun - tahun mendatang di berbagai negara termasuk Indonesia, yaitu diperkirakan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. DM merupakan penyakit menahun yang akan diderita seumur hidup (PERKENI, 2011).

Sejak ditemukannya insulin pada tahun 1921, komplikasi DM berangsur bergeser dari komplikasi akut ke komplikasi kronik, yaitu : makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati diabetik. Angka prevalensi neuropati diabetik di berbagai negara berkisar antara 20% sampai 62%. Pada tahun 2009 di USA tercatat 68,000 amputasi kaki akibat DM, meningkat 23% dibanding tahun 1988. Pada tahun 2010 tercatat lebih dari 20 juta penduduk Amerika menderita DM, sekitar 70,000 meninggal dunia terkait DM dan hal itu merupakan penyebab kematian ke tujuh tertinggi di Amerika (Anonim - *Limb Loss Task Force/Amputee Coalition, Roadmap for Preventing Limb Loss in America: Recommendations*, 2012). Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar pada pusat data dan informasi tahun 2011 menyebutkan, neuropati diabetik menyerang lebih dari 50% penderita DM. Ulkus dan gangren diabetik merupakan kasus yang paling banyak dirawat di rumah sakit. Angka kematian akibat ulkus dan gangren berkisar 17-23%, sedangkan angka amputasi berkisar 15-30%.

Sementara angka kematian 1 tahun pasca amputasi sebesar 14,8%. Jumlah itu meningkat pada tahun ketiga menjadi 37%. Rata-rata umur pasien hanya 23,8 bulan pasca amputasi. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menyebutkan, neuropati diabetik merupakan komplikasi DM yang tersering dan paling penting (PERKENI, 2011 ; Anonim - Pusat Data dan informasi - pdpersi.co.id - 2011). Di Surabaya, pada instalasi rawat jalan poliklinik diabetes RSUD Dr. Soetomo ditemukan 51% penderita DM mengalami neuropati perifer. Pada instalasi rawat inap bagian penyakit dalam tercatat 90,03% neuropati pada pasien DM mengalami komplikasi kaki diabetik. Data epidemiologi dan perjalanan penyakit neuropati diabetik menunjukkan angka yang bervariasi, dan merupakan masalah medik umum yang dihadapi pasien sampai saat ini (Pranoto, 2009).

Besarnya masalah akibat neuropati diabetik tersebut mengakibatkan angka kecacatan yang tinggi, produktifitas yang menurun, serta pembiayaan yang besar. PERKENI dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia tahun 2011 telah menetapkan 4 pilar utama dalam penatalaksanaan DM yaitu : edukasi, diet, intervensi farmakologi dan olah raga. Manfaat olah raga bagi penderita DM banyak dijelaskan dalam literatur, namun tidak semua olah raga dianjurkan bagi penderita DM. Sejumlah risiko olah raga pada DM antara lain hipoglikemia dan ketosis, proteinuria, angina pectoris, infark miokard, aritmia jantung, sampai kematian mendadak. Pada penderita dengan neuropati perifer juga dapat terjadi cedera jaringan lunak dan sendi (Biankin *et al.*, 2003 ; Seyoum *et al.*, 2006 ; Huebschmann *et al.*, 2011, PERKENI, 2011). DM merupakan penyakit kronis, sehingga kondisi pasien sangat bervariasi dari yang ringan sampai berat. Olah raga

sebaiknya disesuaikan dengan status kesehatan jasmani, maka ritme dan gerakan yang lebih ringan juga diciptakan yaitu senam kaki diabetik dengan tujuan agar dapat menyesuaikan dengan fisik penderita. Senam kaki dapat dianjurkan kepada seluruh penderita DM dan dapat dilakukan setiap hari di mana saja (PERKENI, 2011).

Selain manfaat klinis tentang olah raga bagi penderita DM, berbagai manfaat laboratoris juga telah dilaporkan. Leininger *et al.*, (2004) membahas tentang peran faktor pertumbuhan pada neuropati diabetik. Faktor pertumbuhan pada saraf disebut *neurotrophin*, termasuk didalam anggotanya adalah *nerve growth factor* (NGF), *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), *neurotrophin-3* (NT-3), *neurotrophin-4* (NT-4) atau disebut juga NT-4/5, dan *neurotrophin-6* (NT-6) (Blesch, 2006 ; Hempstead, 2006 ; Reichardt, 2006 ; Allen, *et al.*, 2006 ; Anonim, *Neurotrophins – The Free Encyclopedia From Wikipedia*, 2012). Penelitian tentang olah raga dengan intensitas tinggi dan sedang yang dikaitkan dengan *neurotrophin* telah dilakukan, namun jenis olah raga peregangan khususnya tingkat ringan seperti senam kaki masih terbatas. Penelitian senam kaki yang telah dilakukan antara lain mengamati perbaikan aliran darah kaki. Hal itu juga telah digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya yaitu perbaikan aliran darah tersebut akan memperbaiki neuropati diabetik secara klinis. Penderita merasa lebih nyaman, sensibilitas kaki meningkat, rentang gerak dan kekakuan sendi membaik serta mempercepat penyembuhan ulkus diabetik pada kaki. Secara laboratoris senam kaki memperbaiki rerata kadar gula darah sewaktu, kadar GLUT4 pada otot kaki, reseptor insulin, protein kinase B, glikogen sintase (GS), dan aktifitas total GS. Berbagai hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senam kaki memberikan manfaat bagi penderita neuropati diabetik, namun masih banyak

kesenjangan antara temuan klinis dan data biologi. Pola perubahan kadar *neurotrophin* pada perbaikan neuropati diabetik terkait senam kaki diabetik juga belum jelas. Pola tersebut jika dapat dijelaskan secara ilmiah, maka penatalaksanaan DM dengan senam kaki diabetik dapat dipertanggung jawabkan. Pemahaman yang lengkap tentang senam kaki diabetik diharapkan berdampak pada perbaikan dalam pencegahan, penatalaksanaan, dan pengobatan DM.

Berdasarkan fakta tersebut, maka penelitian ini didesain untuk menentukan pola perubahan kadar serum NGF, BDNF, dan NT-3 pada perbaikan neuropati diabetik. Diagnosis neuropati diabetik ditegakkan melalui pemeriksaan *electroneuromyography* (ENMG). Kontraksi otot pada senam kaki diabetik berdasarkan data akan memicu translokasi GLUT4 sehingga transport glukosa ke dalam sel akan meningkat yang dapat digunakan sebagai energi dan mengurangi hiperglikemia. Senam kaki juga memperbaiki aliran darah yang akan dinilai melalui skor *ankle brachial index* (ABI), tekanan darah sistolik, dan diastolik. Perbaikan aliran darah dan transport energi akan memperbaiki fungsi sel. Perbaikan tersebut secara biomolekular akan dinilai melalui pengukuran kadar serum protein yang potensial bagi perbaikan neuropati diabetik yaitu NGF, BDNF dan NT-3. Pola perubahan kadar ketiga protein tersebut juga akan dianalisis, namun berdasarkan literatur yang ada bahwa mayoritas (75%) dari saraf aferen otot mengekspresikan TrkC dan responsif terhadap NT-3, maka diduga senam kaki akan lebih berpengaruh pada perubahan kadar NT-3. Secara klinis perbaikan neuropati diabetik akan dinilai melalui gejala dan tandanya yaitu dengan *diabetic neuropathy scale* (DNS) dan *diabetic neuropathy examination* (DNE). Variabel lain yang juga dikendalikan adalah

umur, jenis kelamin, HbA1c, BMI, lama menderita DM, lama menderita hipertensi, fungsi ginjal dan profil lipid.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah senam kaki diabetik meningkatkan kondisi klinis yang meliputi *ankle brachial index (ABI)*, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, *diabetic neuropathy scale (DNS)*, dan *diabetic neuropathy examination (DNE)* pada penderita neuropati diabetik ?
2. Apakah senam kaki diabetik meningkatkan kadar *nerve growth factor (NGF)* pada penderita neuropati diabetik ?
3. Apakah senam kaki diabetik meningkatkan kadar *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* pada penderita neuropati diabetik ?
4. Apakah senam kaki diabetik meningkatkan kadar *neurotrophin-3 (NT-3)* pada penderita neuropati diabetik ?
5. Apakah *neurotrophin-3 (NT-3)* yang kadarnya paling terpengaruh pada penderita neuropati diabetik setelah melakukan senam kaki diabetik ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum :

Menjelaskan pola perubahan kadar serum NGF, BDNF, dan NT-3 pada perbaikan neuropati diabetik setelah melakukan senam kaki diabetik.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menentukan bahwa senam kaki diabetik memperbaiki kondisi klinis yang meliputi *ankle brachial index (ABI)*, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, *diabetic neuropaty scale (DNS)*, dan *diabetic neuropathy examination (DNE)* pada penderita neuropati diabetik.
2. Menentukan bahwa senam kaki diabetik meningkatkan kadar NGF pada penderita neuropati diabetik.
3. Menentukan bahwa senam kaki diabetik meningkatkan kadar BDNF pada penderita neuropati diabetik.
4. Menentukan bahwa senam kaki diabetik meningkatkan kadar NT-3 pada penderita neuropati diabetik.
5. Menentukan bahwa *neurotrophin-3 (NT-3)* yang kadarnya paling terpengaruh pada penderita neuropati diabetik setelah melakukan senam kaki diabetik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah :

Memberikan penjelasan ilmiah tentang perbaikan neuropati diabetik terkait pola perubahan kadar NGF, BDNF dan NT-3 setelah melakukan senam kaki diabetik.

1.4.2 Manfaat Terapan :

Memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan penanggulangan neuropati diabetik melalui senam kaki diabetik

1.5 Keaslian Penelitian :

Penelitian manfaat olah raga pada DM yang telah dilakukan antara lain :

1. Holten *et al.*, (2004) meneliti manfaat senam kaki pada penderita DM tipe 2. Hasilnya menunjukkan, *leg blood flow* lebih tinggi ($p < 0,05$) pada kaki yang melakukan latihan dibandingkan yang tidak terlatih. Glukosa *clearance* juga meningkat, demikian pula kadar GLUT4, reseptor insulin, protein kinase B, glikogen sintase (GS), dan aktifitas total GS.
2. Ritzline *et al.*, (2011) meneliti olah raga yang dilakukan menurut panduan *The American College of Sports Medicine guidelines* dengan program *Home exercise program / HEP*". Olah raga dimulai dengan melakukan 5-10 menit pemanasan berjalan, kemudian menulis ABC dengan kaki, meninggikan tumit, mengangkat kaki, dan latihan dengan handuk (untuk dorsofleksi, eversi, dan inversi), dengan repetisi 10 kali, dosis dua kali dalam sehari, tiga kali dalam satu minggu, selama enam minggu. Hasilnya menunjukkan perbedaan yang bermakna pada rentang gerak plantar fleksi.
3. Goldsmith *et al.*, (2002) menemukan, bahwa penderita DM yang melakukan senam kaki mengalami penurunan kekakuan sendi dan tekanan plantar puncak setelah satu bulan latihan. Penyembuhan ulkus juga terjadi lebih cepat.
4. Kingwell *et al.*, (2003) menemukan peningkatan *leg blood flow* (LBF) pada senam kaki sebagai dampak terhadap asetilkolin dan berkorelasi secara signifikan ($r=0,54$; $p=0,02$). Glukosa plasma istirahat secara signifikan juga terkait dengan respon LBF selama latihan ($r=0.66$; $p=0.003$).

5. Mohler *et al.*, (2006) meneliti respon hemodinamik olah raga menggunakan *near-infrared spectroscopy* (NIRS) pada penderita DM, *peripheral artery disease* (PAD), atau keduanya. Hasilnya menunjukkan, pasien DM memiliki ekspansi volume kapiler yang rendah bahkan pada individu yang tanpa PAD.
6. Flahr *et al.*, (2010) juga meneliti efek pada luka kaki neuropatik dengan senam kaki dan menemukan bahwa penyembuhan luka terjadi lebih cepat yang disebabkan oleh meningkatnya suplai darah di area luka.

Penelitian tentang olah raga yang dikaitkan dengan faktor *neurotrophin* antara lain :

7. Molteni *et al.*, (2004) menunjukkan, bahwa olah raga mampu merangsang *dorsal root ganglion* neuron pada hewan coba untuk meningkatkan regenerasi akson melalui mekanisme yang melibatkan *neurotrophin*. Ganglia sensoris pada hari ke 3 dan 7 olah raga mengandung BDNF yang lebih tinggi, demikian pula NT-3 dan *synapsin*.
8. Schmidt *et al.*, (2012) menemukan adanya peningkatan BDNF selama olah raga dengan intensitas tinggi. BDNF mencapai kadar maksimum dalam serum setelah 20 menit olah raga dan akan kembali ke kadar awal setelah 10 menit istirahat. Tidak ada perbedaan konsentrasi BDNF pada pria maupun wanita, namun pencapaian kadar BDNF maksimum lebih tinggi pada pria.
9. Ying *et al.*, (2005) mengamati manfaat olah raga pada cedera medula spinalis pada tikus yang dilakukan hemiseksi setinggi pertengahan *thoracal*. Hasilnya menunjukkan olah raga memberikan kompensasi reduksi BDNF setelah hemiseksi, demikian pula kadar *Synapsin I* mRNA, namun hemiseksi tidak

memberikan efek yang bermakna terhadap NT-3 mRNA atau NT-3. Olah raga meningkatkan NT-3 setelah hari ke 28 post operasi (145%).

10. Vega *et al.*, (2010) menentukan kadar serum BDNF, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *insulin-like growth factor* (IGF-1) sebelum dan setelah olah raga resistensi intensitas ringan dan tinggi pada 11 subyek sehat. Serum IGF-1 meningkat bermakna ($p < 0.01$) yaitu 28% setelah olah raga resistensi pada intensitas tinggi dan 16% untuk intensitas ringan. Kadar serum VEGF tidak ada peningkatan, sedangkan serum BDNF meningkat selama olah raga dibandingkan sebelum olah raga.

Berbagai penelitian tersebut berbeda dengan penelitian yang kami ajukan dalam hal cara olah raga, metode penelitian, dosis olah raga, serta variabel yang dinilai.

Di Indonesia, penelitian olah raga maupun senam kaki dengan berbagai tata cara telah banyak dilakukan. Penelitian tentang senam kaki dengan tata cara seperti yang kami lakukan pada penelitian ini, dilakukan oleh :

11. Priyanto, (2012) meneliti "Pengaruh senam kaki terhadap sensitivitas kaki dan kadar gula darah pada lansia DM" dengan metode *pre and post test group design with control group design*. Sebanyak 125 lansia yang terbagi dalam kelompok perlakuan 62 subyek dan kelompok kontrol 63 subyek. Senam kaki dilakukan tiga kali seminggu selama empat minggu. Pemeriksaan sensitivitas dinilai dengan kriteria : (1). berasa jika dinilai dengan kapas (nilai 3 = baik), (2). berasa jika dinilai dengan sikat pada reflex hammer (nilai 2 = sedang), (3). berasa jika dinilai dengan jarum lancet (nilai 1 = kurang), dan (4). tidak berasa jika dinilai dengan jarum lancet (nilai 0 = jelek). Kadar gula darah

dinilai berdasarkan angka rerata gula darah sewaktu (GDS) tiap minggu, selama empat minggu.

Hasilnya menunjukkan selisih *mean* GDS (-28,71) vs. (+9,27). Pada kelompok senam terjadi perbaikan rerata GDS, yaitu menurun sebesar 28,71. Pada kelompok kontrol terjadi perburukan rerata GDS, yaitu meningkat sebesar 9,27. Selisih *mean* untuk sensitivitas yaitu (+0,87) vs. (-0,05). Pada kelompok senam terjadi perbaikan sensitivitas sebesar 0,87. Pada kelompok kontrol terjadi perburukan, yaitu penurunan sensitivitas sebesar 0,05.

Desain penelitian yang kami ajukan ini dan penelitian tersebut adalah sama. Perbedaan penelitian kali ini dibandingkan penelitian tersebut adalah : (1) Penilaian kadar gula darah pada penelitian ini menggunakan HbA1c yang lebih stabil dibandingkan GDS yang fluktuatif, (2). Diagnosis neuropati ditegakkan dengan pemeriksaan ENMG, sehingga diharapkan lebih akurat dibandingkan dengan menggunakan kapas, sikat reflex hammer atau jarum lancet, (3) Dosis senam kaki adalah satu kali setiap hari selama empat minggu. Penelitian sebelumnya dilakukan tiga kali seminggu selama empat minggu, (4) Perbedaan lain adalah dilakukannya pemeriksaan kadar serum NGF, BDNF dan NT-3 yang merupakan indikator potensial untuk regenerasi neuron. Adanya data secara biomolekuler akan memberikan dasar ilmiah tentang terapi non farmakologi senam kaki diabetik pada neuropati diabetik.