

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DASAR TEORI

1. DIABETES MELITUS

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2003, diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemik kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Soegondo, 2004).

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi diabetes mellitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisien insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita diabetes mellitus. DM tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap kerusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin yaitu sel beta pankreas. Individu yang peka secara genetik tampaknya memberikan respon terhadap kejadian-kejadian pemicu yang diduga berupa infeksi virus, dengan memproduksi autoantibodi terhadap sel-sel beta, yang akan mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin. Manifestasi klinis DM terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta rusak (Schteingart, 2006)

Pada DM tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin serta kerja insulin. Pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraseluler yang menyebabkan mobilisasi pembawa GLUT 4 glukosa dan meningkatkan transport glukosa menembus membran sel. Pada pasien DM tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan reseptor insulin intrinsik. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transport glukosa. Ketidaknormalan post-reseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia (Schteingart, 2006)

Manifestasi klinis DM dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikeminya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glukosuria. Glukosuria ini mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuri) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama

berkurang. Rasa lapar yang semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori (Schteingart, 2006)

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas DM berupa poliuri, polidipsi, polifagi dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pri, serta pruritus pada vulvae pada pasien wanita. Jika keluhan khas, pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan pemastian lebih lanjut dengan mendapat sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah puasa pembebanan ≥ 200 mg/dl (Gustaviani, 2006)

Dalam beberapa dekade akhir ini hasil penelitian baik klinik maupun laboratorik menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang heterogen baik sebab maupun macamnya. Berikut klasifikasi etiologi

Tabel 2. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (ADA 2005)

No	Klasifikasi DM	Keterangan
I	Diabetes Melitus Tipe I	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. a. Melalui proses imunologik b. Idiopatik
II	Diabetes Melitus Tipe II	bervariasi mulai yang predominan resisten insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.
III	Diabetes Melitus Tipe Lain	a. Defek genetik fungsi sel beta b. Defek genetik kerja insulin c. Penyakit eksokrin pancreas d. Endokrinopati e. Karena obat/zat kimia f. Infeksi g. Imunologi h. Sindroma Genetik lain
IV	Diabetes Kehamilan	

Mengingat jumlah pasien yang akan membengkak dan besarnya biaya perawatan pasien diabetes yang terutama disebabkan oleh karena komplikasinya, maka upaya yang paling baik adalah pencegahan. Menurut WHO, upaya pencegahan pada diabetes ada tiga jenis, yaitu :

1. Pencegahan primer

Yaitu semua aktivitas yang ditujukan untuk pencegahan timbulnya

2. Pencegahan sekunder

Yaitu dengan cara mendiagnosis pasien DM sedini mungkin misalnya dengan cara tes penyaringan pada populasi risiko tinggi. Dengan demikian pasien diabetes yang sebelumnya tidak terdiagnosis dapat terjaring, sehingga dapat dilakukan upaya untuk mencegah komplikasi atau walaupun sudah ada komplikasi masih bersifat *reversible*.

3. Pencegahan tersier

Yaitu semua upaya untuk mencegah komplikasi atau kecacatan akibat komplikasi tersebut. Usaha ini meliputi :

- a. Mencegah timbulnya komplikasi
- b. Mencegah progresi dari komplikasi tersebut agar tidak terjadi kegagalan organ tubuh.
- c. Mencegah kecacatan tubuh (WHO, 2000)

Sasaran pengelolaan DM bukan hanya glukosa darah saja. Tetapi juga termasuk faktor-faktor lain yaitu berat badan, tekanan darah dan profil lipid, seperti tampak pada sasaran pengendalian DM yang dianjurkan dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia tahun 2006 oleh PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi

Tabel 3. Kriteria Pengendalian DM

Pemeriksaan	Baik	Sedang	Buruk
1. Glukosa darah			
- FBG	80-100	100-125	≥126
- 2h PP	80-144	145-179	≥180
- HbA ₁ C	<6	6,5-8	≥8
2.Lipid			
- Total-chol	<200	200-239	≥240
- HDL-chol	>60	40-59	<40
- LDL-chol	<100	100-129	≥130
- Triglisericid	<150	150-199	≥200
3.BMI			
- <i>Female</i>	19-23	23-25	>25
- <i>Male</i>	20-25	25-27	>27
4.Tekanan darah	≤130/80	130-140/80-90	>140/90

2. KOMPLIKASI DIABETES MELITUS

2.1 MEKANISME KOMPLIKASI DIABETES MELITUS

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, DM akan menyebabkan terjadi berbagainya komplikasi kronik berupa mikroangiopati maupun makroangiopati. Adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal merupakan dasar terjadinya komplikasi kronik. Kelainan dasar tersebut sudah dibuktikan terjadi pada pasien DM maupun pada berbagai binatang percobaan. Perubahan dasar/disfungsi tersebut terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun pada sel mesangial ginjal, semuanya menyebabkan perubahan pada pertumbuhan dan kesintasan sel, yang kemudian pada gilirannya akan menyebabkan terjadinya komplikasi vaskular diabetes.(Waspadji, 2006)

Komplikasi kronik DM dapat berdampak pada berbagai sistem organ

Komplikasi kronik DM dibagi menjadi dua, yaitu komplikasi vaskular dan nonvaskular seperti yang dijelaskan dalam tabel berikut (Powers, 2005)

Tabel 4. Komplikasi kronik DM

Mikrovaskular	: 1. Penyakit mata a. Retinopati (nonproliferatif/proliferatif) b. Makular edema 2. Neuropati a. Sensori dan motorik (mono- dan polineuropati) b. Autonomik 3. Nephropati
Makrovaskular	: 1. Penyakit arteri koroner 2. Penyakit vaskular perifer 3. Penyakit cerebrovaskular
Lain-lain	: 1. Gastrointestinal (gastroparesis, diare) 2. Genitourinaria (uropati/disfungsi seksual) 3. Dermatologik 4. Infeksius 5. Katarak 6. Glaukoma

Risiko komplikasi kronik akan meningkat sebanding dengan durasi hiperglikemi. Biasanya akan tampak pada dekade kedua dari periode hiperglikemi. Banyak penderita DM tipe 2 yang telah menderita komplikasi pada saat didiagnosis DM. Banyak penelitian *randomized clinical trial* (RCT) yang mendemonstrasikan bahwa pada penderita DM tipe 1 dan 2, dengan penurunan hiperglikemia kronik dapat mencegah atau menghambat kejadian retinopati, neuropati dan nefropati (Powers, 2005)

Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina, glomerulus ginjal, saraf-saraf perifer, otot-otot dan kulit. Dipandang dari sudut histokimia, penebalan ini disertai oleh peningkatan penimbunan glikoprotein. Sedangkan makroangiopati mempunyai gambaran

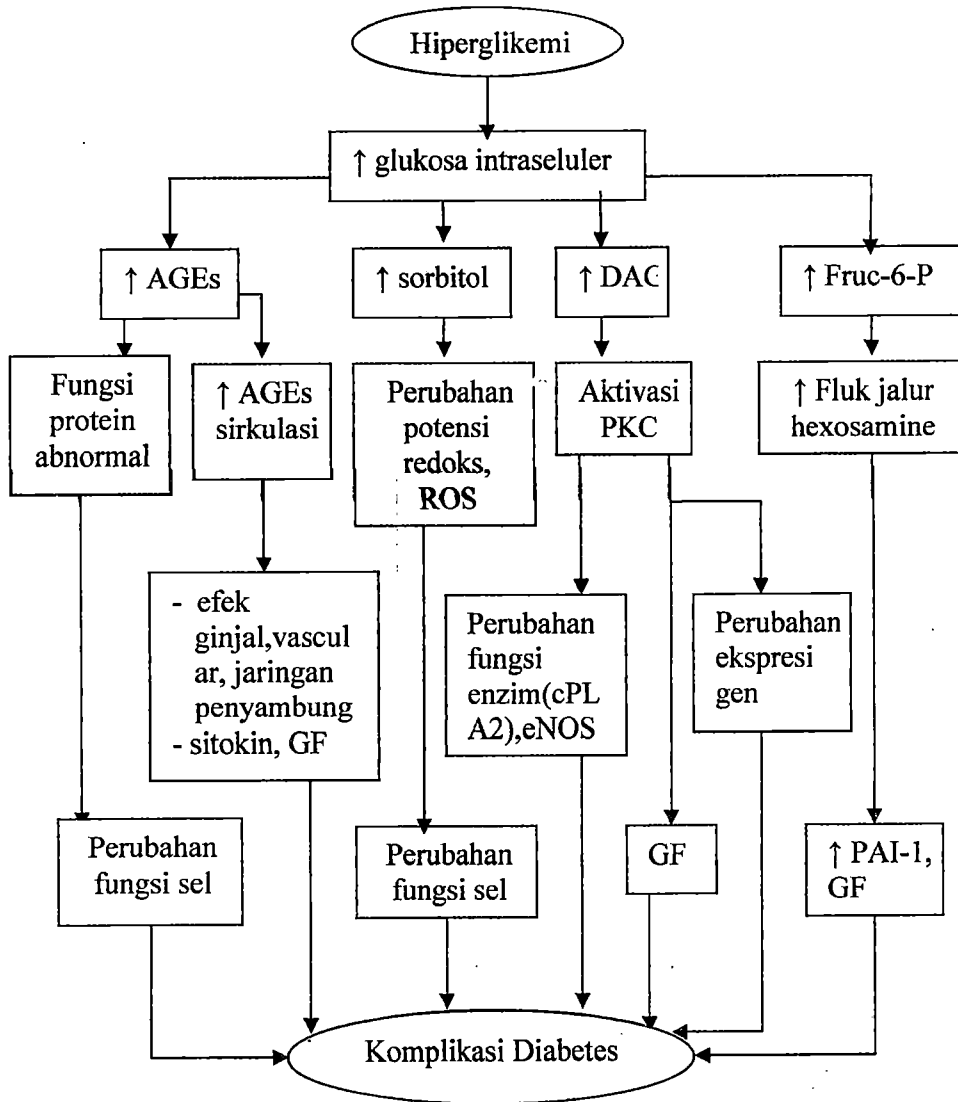
dapat menjadi penyebab jenis penyakit vaskular ini. Gabungan biokimia tersebut antara lain penimbunan sorbitol dalam intima vaskular, hiperproteinemia, dan kelainan pembekuan darah. Pada akhirnya makroangiopati ini akan mengakibatkan penyumbatan vaskular (Schteingart, 2006)

Mengenai komplikasi kronik DM terdapat empat teori penting, yang satu sama lainnya tidak terpisahkan. Empat teori ini menjelaskan bagaimana hiperglikemi dapat menyebabkan komplikasi kronik dari DM. Teori pertama menyatakan peningkatan glukosa intraseluler menuju kepada pembentukan *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs) melalui glikosilasi non-enzimatik protein intraselular dan ekstraseluler. Glikosilasi non-enzimatik dihasilkan dari interaksi glukosa dengan sekelompok asam amino. AGEs memperlihatkan persilangan protein misalnya pada kolagen dan protein matriks ekstraseluler, mempercepat aterosklerosis, menaikkan disfungsi glomerular, menurunkan sintesis nitrit oksida, menyebabkan disfungsi endothelial, dan perubahan komposisi dan struktur matriks ekstraseluler.

Teori kedua berdasarkan pada pengamatan bahwa hiperglikemi meningkatkan metabolisme glukosa melalui jalur sorbitol. Sebagian besar glukosa intraseluler dimetabolisasi oleh fosforilasi dan glikolisis lanjut, tetapi jika terjadi peningkatan, sebagian glukosa dikonversi menjadi sorbitol oleh enzim aldose reduktase. Peningkatan konsentrasi sorbitol mengubah potensial redoks, meningkatkan osmolalitas seluler, menghasilkan oksigen

Teori ketiga mengemukakan bahwa hiperglikemi meningkatkan pembentukan diasilgliserol (DAG) sehingga mengakibatkan aktivasi Protein Kinase C (PKC). PKC mengubah transkripsi gen untuk fibronektin, kolagen tipe IV, protein kontraktil dan mengubah matriks ekstraseluler dalam sel endotelial dan neuron.

Teori keempat menjelaskan hiperglikemi meningkatkan fluks melalui jalur hexosamine yang menghasilkan fruktosa-6-fosfat, sebuah substrat untuk glikosilasi rantai-O dan produksi proteoglikan. Jalur hexosamine dapat mengubah fungsi glikosilasi protein, misalnya pada endothelial nitric oksida sintase (eNOS) atau oleh perubahan pada ekspresi gen *Transforming Growth Factor* β (TGF- β) atau *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) (Powers., 2005)



Gambar 1. Kemungkinan Mekanisme Molekuler yang Berhubungan dengan Komplikasi DM

Keterangan :

AGEs = Advanced Glycosylation End Products

↑ = kenaikan

PAI-1 = plasminogen Activator Inhibitor-1

GF = Growth Faktor

eNOS = Endotelial Nitrit Oksida Sintase

DAG = Diasilgliserol

2.2 PATOGENESIS NEUROPATI PERIFER

Neuropati diabetik (ND) merupakan komplikasi DM yang sering terjadi dan menyusahkan, terutama karena morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan juga merupakan beban ekonomi bagi penderita DM (Brownlee *et al.*, 2002)

Komplikasi neurologik pada penderita DM dapat dibagi menjadi dua tipe. Tipe yang pertama mempunyai gejala dan tanda yang sementara, sedangkan tipe kedua gejala dan tandanya memburuk secara progresif. Tipe pertama meliputi *acute painful neuropathies*, *mononeuropathies*, dan *radiculopathies*. Tipe painful dimulai dengan tiba-tiba lumpuh dan nyeri yang terus menerus, sering merupakan sensasi terbakar pada kaki. Kadang-kadang nyeri di paha sebagai neuropati femoral. Tipe progresif terdiri atas *sensorimotor polyneuropathies* dengan atau tanpa gejala dan tanda autonomik (Brannagan *et al.*, 2005)

Neuropati diabetik merupakan kelainan yang heterogen, sehingga ditemukan berbagai macam klasifikasi. Secara umum ND yang dikemukakan bergantung pada dua hal, pertama menurut perjalanan penyakitnya (lama menderita DM), dan kedua menurut jenis serabut saraf yang terkena lesi.

Menurut perjalanan penyakitnya, ND dibagi menjadi :

- I. Neuropati fungsional/subklinis, yaitu gejala yang muncul sebagai akibat perubahan biokimiawi. Pada fase ini belum ada kelainan patologik sehingga masih reversibel.

2. Neuropati struktural/klinis, yaitu gejala timbul sebagai akibat kerusakan struktural serabut saraf. Pada fase ini masih ada komponen yang reversibel.
3. Kematian neuron/tingkat lanjut, yaitu penurunan kepadatan serabut saraf akibat kematian neuron. Pada fase ini sudah *irreversible*. Kerusakan serabut saraf umumnya dimulai dari distal menuju ke proksimal, sedangkan proses perbaikan mulai dari proksimal ke distal. Oleh karena itu lesi distal paling banyak ditemukan, seperti polineuropati simetris distal.

Menurut jenis serabut saraf yang terkena lesi :

1. Neuropati difus
 - a. Polineuropati sensori-motor simetris distal
 - b. Neuropati otonom : Neuropati sudomotor, Neuropati otonom kardiovaskuler, Neuropati gastrointestinal, Neuropati genitourinaria
 - c. Neuropati lower limb motor simetris proksimal
2. Neuropati fokal
 - a. Neuropati kranial
 - b. Radikulopati/pleksopati
 - c. Entrapment neuropati

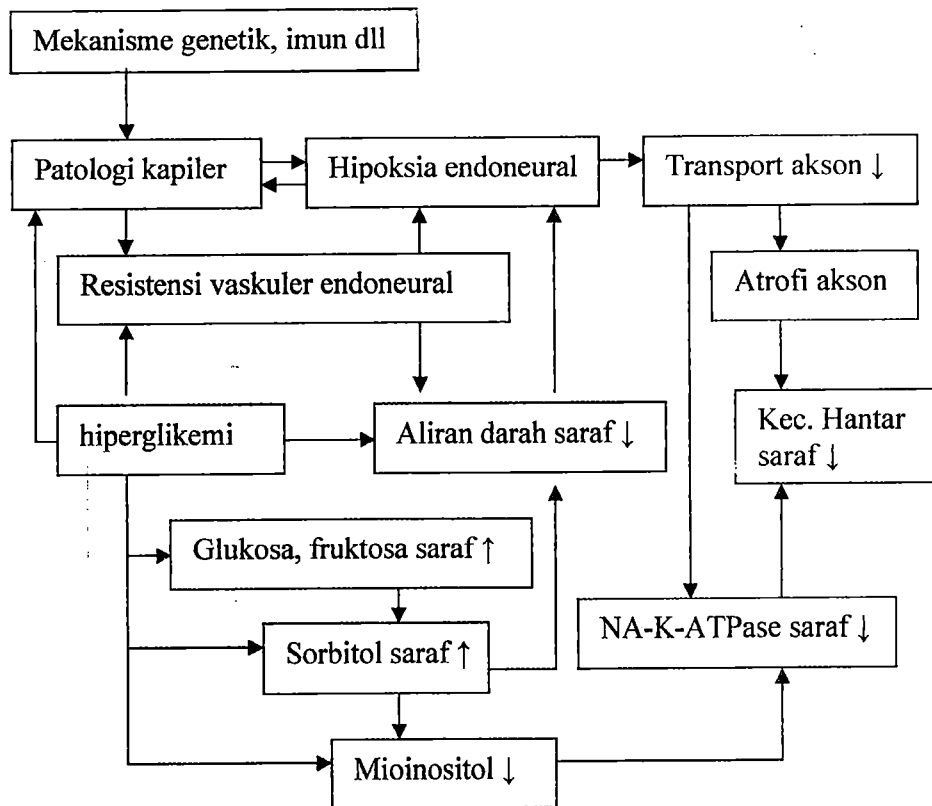
Klasifikasi ND di atas berdasarkan anatomi serabut saraf perifer yang secara umum dibagi atas 3 sistem yaitu sistem motorik, sensorik dan sistem otonom. Manifestasi klinis ND tergantung dari jenis serabut saraf yang

kecil atau besar, lokasi proksimal atau distal, fokal atau difus, motorik atau sensorik atau otonom, maka manifestasi klinis ND menjadi bervariasi, mulai kesemutan, kebas, tebal, mati rasa, rasa terbakar, seperti ditusuk-tusuk, disobek, atau ditikam (Subekti, 2006)

ND bukan gejala yang tunggal, melainkan sejumlah gejala yang berbeda mulai dari subklinik sampai ke manifestasi klinik tergantung dari serabut saraf yang terlibat. Berdasarkan *The San Antonio Convention*, kelompok gangguan neurologi yang utama pada DM adalah sebagai berikut.

1. Neuropati subklinik, yaitu terdapat abnormalitas dari elektrodiagnostik dan *quantitative sensory testing* tanpa disertai gejala dan tanda klinis.
2. *Diffuse Clinical Neuropathies*, dapat terjadi di proksimal atau distal dan mempunyai disfungsi yang simetris pada sensorimotor, serabut yang kecil dan autonom.
3. *Focal Neuropathies*, meliputi mononeuropati dan sindrom entrapmen (Brownlee, 2002)

Proses kejadian neuropati diabetik berawal dari hiperglikemi berkepanjangan yang berakibat terjadinya peningkatan aktivitas jalur poliol, sintesis *Advance Glycosilation End Products* (AGEs), pembentukan radikal bebas dan aktivasi protein kinase C (PKC). Aktivasi berbagai jalur tersebut berujung pada kurangnya vasodilatasi, sehingga aliran darah ke saraf menurun dan bersama rendahnya mioinositol dalam sel terjadilah neuropati diabetik. Secara skematis digambarkan mekanisme neuropati diabetika sebagai berikut (Wahyuliati, 2006)



Gambar 2. Patogenesis Neuropati Diabetik

Neuropati, baik neuropati sensorik maupun motorik autonomik akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan otot, yang kemudian menyebabkan terjadinya perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki dan selanjutnya akan mempermudah terjadinya ulkus (Waspadji, 2006)

3. PEMERIKSAAN NEUROPATI DIABETIK

Dibutuhkan petunjuk awal kerusakan saraf sebelum terjadi perkembangan neuropati diabetik lebih lanjut. Skor yang diperoleh dari gerakan pemeriksaan

monofilament atau evaluasi persepsi getaran menggunakan garpu tala 128-Hz yang dapat dilakukan di klinik untuk menegakkan neuropati diabetik awal (Bril & Perkins, 2005)

Diabetic Neuropathy Score (DNS) dan *Diabetic Neuropathy Examination (DNE)* termasuk pengukuran neuropati yang valid. Hal ini telah dibuktikan dalam penelitian Jan Willem G. Meijer et al pada tahun 2003 dengan judul penelitian *Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy With the Diabetic Neuropathy Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores*.

Untuk mendiagnosis polineuropati perifer (PNP) belum ada *gold standart* yang tersedia. Karena tidak ada pemeriksaan fisik dan skore gejala yang secara lengkap memenuhi kriteria untuk diagnosis, maka dibuat *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS)* dan *Diabetic Neuropathy Examination (DNE)* (Meijer, 2005)

Skor DNS adalah alat ukur untuk mengetahui adanya polineuropati dan autonomik neuropati pada penderita DM melalui anamnesa gejala neuropati DM (Meerwaldt, Links, et al., 2005). DNS diperiksa dengan adanya gejala :

1. Apakah merasa tidak stabil dalam berjalan (*unsteadiness in walking*) ?

Pada saat berjalan penderita DM membutuhkan kontrol yang berlebih pada penglihatannya, meningkat pada saat gelap, berjalan seperti orang mabuk, atau merasa kehilangan kontak dengan lantai. Hal ini disyaratkan penderita DM tidak mengalami gangguan penglihatan, pendengaran, atau gangguan saraf sentral.

3. Apakah merasa seperti ditusuk- tusuk di tungkai atau kaki ? Terjadi pada saat istirahat atau malam hari, daerah distal lebih kuat dibandingkan proksimal, penyebarannya seperti *stocking glove distribution*.
4. Apakah merasa hilang rasa atau kurang berasa pada kaki atau tungkai ? Daerah distal lebih kuat dibandingkan daerah proksimal, penyebarannya *stocking glove distribution*.

Ketentuan penilaian skor DNS adalah :

- a. Jika pertanyaan dijawab "ya", maka nilainya 1 jika gejala timbul beberapa kali dalam 1 minggu selama paling sedikit 2 minggu terakhir.
- b. Pertanyaan dijawab "tidak" jika tidak terdapat gejala.
- c. Skor total adalah 4.
- d. Skor 0 menunjukkan tidak ada neuropati diabetik.
- e. Skor 1 - 4 menunjukkan adanya neuropati diabetik.

Skor DNE adalah alat ukur untuk mengetahui adanya diabetik neuropati pada penderita DM melalui pemeriksaan fisik adanya tanda neuropati DM (Meerwaldt, Links, *et al.*, 2005). Kriteria skor DNE meliputi pemeriksaan yaitu :

1. Kekuatan otot
 - 1.1. Quadriцеп femoris : ekstensi lutut
 - 1.2. Tibialis anterior : dorsofleksi kaki
2. Refleks
 - 2.1. Refleks tendo achilles
3. Sensitivitas jari telunjuk

3.1. Sensitivitas terhadap tusukan jarum

4. Sensitivitas ibu jari kaki

4.1. Sensitivitas terhadap tusukan jarum

4.2. Sensitivitas terhadap sentuhan

4.3. Persepsi getar

4.4. Sensitivitas terhadap posisi sendi

Ketentuan penilaian skor DNE yaitu :

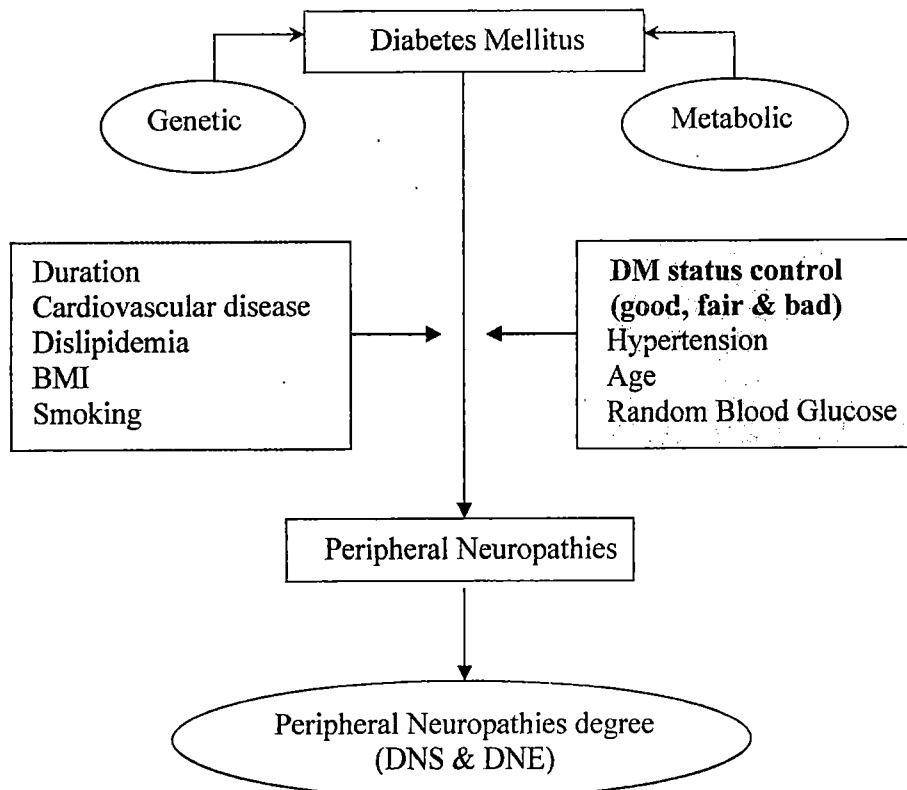
- a. Pemeriksaan hanya dikerjakan pada anggota gerak bawah sisi kanan.
- b. Skor berkisar antara 0 - 2.
- c. Skor dinilai 0 jika hasil pemeriksaan normal.
- d. Skor dinilai 1 jika terdapat defisit ringan atau sedang dengan kekuatan otot 3 - 4, refleks dan sensitivitas menurun.
- e. Skor dinilai 2 jika terdapat defisit berat dengan kekuatan otot 0 - 2, refleks dan sensitivitas negatif.
- f. Skor maksimal adalah 16.
- g. Kriteria diagnostik untuk neuropati bila skor > 3 .

Penderita neuropati perifer memperlihatkan sensasi yang berubah, nyeri, kelemahan atau gejala autonomik. Gejala biasanya dimulai dari ujung jari kaki kemudian jari dan menyebar ke bagian terdekat (Hughes,2002). Neuropati perifer ditegaskan dengan kurangnya sensasi sentuh terhadap kapas atau tusukan jarum sekurang-kurangnya pada satu kaki atau tidak adanya reflek patelar sekurang-kurangnya pada satu lutut, atau kombinasi dari pemeriksaan

Pada neuropati perifer sering terjadi hiperestesia, parestesia dan disestesia (Powers,2005) Istilah disestesia digunakan untuk menyatakan adanya perasaan yang berlainan dari rangsang yang diberikan, misalnya bila pasien diraba ia merasa seolah-olah terbakar atau kesemutan. Sedangkan parestesia merupakan perasaan abnormal yang timbul spontan, biasanya berbentuk rasa dingin, panas, semutan, ditusuk-tusuk, rasa berat, rasa ditekan, atau rasa gatal (Lumbantobing, 2006)

B. KERANGKA KONSEP

Kerangka konsep penelitian digambarkan sebagai berikut.



Keterangan :

Diabetes melitus terjadi baik karena genetik dan kelainan metabolik. Terdapat beberapa faktor risiko yang akan mempengaruhi terjadinya neuropati perifer antara lain status kontrol DM (baik, sedang, buruk), hipertensi, umur, GDS, durasi menderita DM, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, BMI dan merokok. Tetapi yang akan diteliti pada penelitian ini adalah variabel status kontrol DM (baik, sedang, buruk), hipertensi, umur dan GDS. Neuropati perifer diperiksa dengan DNS (diabetik neuropati symptom) dan DNE (diabetik neuropati examination).

C. HIPOTESIS

Berdasarkan perumusan masalah, dasar teori dan kerangka konsep, dapat dikemukakan hipotesis yaitu terdapat perbedaan derajat neuropati perifer pada