

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kehadirat Allah SWT atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul HUBUNGAN KADAR GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE DAN HS-C-REACTIVE PROTEIN DENGAN NEUROPATI DIABETIKUM PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2. Tesis ini disusun sebagai untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta serta untuk persyaratan mencapai Derajat Magister.

Terselesainya tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Saraf.
3. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, selaku direktur program pascasarjana yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret dan mengadakan penelitian di dalam lingkup Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Prof. Dr. H. A. A. Subijanto, dr., M.S, selaku Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan dalam menempuh Magister Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
5. Endang Agustinar, dr., M.Kes., selaku Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta beserta jajaran Direksi yang telah memberi kesempatan untuk terlaksananya penelitian ini.

6. Prof. Dr. Suroto, dr. Sp.S(K), FAAN selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSDM. Terima kasih telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
7. Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr., Sp.S(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Syaraf FK UNS/RS dr. Moewardi dan selaku pembimbing I yang telah memberikan meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam pembuatan tesis penelitian ini.
8. Dr.Hari Wujoso, dr., Sp. S(K) selaku pembimbing II, yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam pembuatan tesis penelitian ini.
9. Fx Sutedjo, dr., Sp.S(K), selaku penguji yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
10. Tonang Dwi Ardyanto, dr., Sp.PK, Ph.D, selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan pengarahan dalam pembuatan tesis penelitian ini.
11. B. Rina A. Sidharta, dr., Sp.PK(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNS/RSDM dan Ka. Instalasi Laboratorium RSDM, yang telah memberikan pengarahan dan kemudahan penulis dalam hal terkait pemeriksaan laboratorium
12. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K), FAAN, Prof. Dr. dr. OS Hartanto, Sp.S(K), dr. Risono, Sp.S(K), dr. Suratno, Sp.S(K), dr. Agus Soedomo, Sp.S(K), dr. Fx Sutedjo, Sp.S(K), Dr.dr. Diah K M, Sp.S(K), dr. Subandi, Sp.S.FINS, dr. Rivand, Sp.S, M.Kes dan dr. Pepi B, Sp.S yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
13. Orangtua terhormat dan terkasih, Bapak. Edie Purnomo dan Ibu Kumiyati yang telah memberikan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan

PPDS I IP.Saraf.

14. Suami tercinta, Muhamad Abdul Azis, yang selalu memberikan doa, semangat, keceriaan, inspirasi dan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf. Anak-anakku tersayang Muhammad Daffa Ashiluddin dan Kamila Jafni Qatrunnada yang selalu memberikan doa, semangat dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf.
15. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Saraf terutama teman seangkatan dr.Sari Prawiraningrum dan adik-adik tingkat yang telah memberikan dukungan kepada penulis baik dalam penelitian ini maupun selama menjalani pendidikan
16. Mbak Pip, Mbak Wiwik , Mas Purwanto selaku seketariat bagian Ilmu Penyakit Saraf yang selalu memberikan bantuan pada penulis selama menjalani pendidikan dan penelitian selama ini.
17. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis penelitian maupun menjalani pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih banyak kekurangan, untuk itu kritik dan saran dari pembaca kami harapkan sehingga lebih sempurna

Surakarta, Oktober 2016

Penulis

Indah Ningtyas Dwi P

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK .....	xv
ABSTRACT .....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	4
C. Tujuan penelitian.....	4
D. Manfaat penelitian.....	4
BAB II. LANDASAN TEORI.....	6
A. Tinjauan Pustaka.....	6
1. Diabetes Mellitus.....	6

a. Definisi.....	6
b. Epidemiologi.....	6
c. Klasifikasi.....	6
d. Diagnosis.....	7
2. Neuropati Diabetikum.....	9
a. Definisi.....	9
b. Epidemiologi.....	9
c. Manifestasi klinis.....	10
d. Patofisiologi.....	14
e. Diagnosis.....	21
3. Gamma Glutamyl Transferase.....	22
4. C-Reactive Protein.....	24
B. Penelitian yang relevan.....	25
C. Kerangka Berpikir.....	26
D. Hipotesis.....	28
<b>BAB III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
A. Jenis penelitian.....	29
B. Waktu dan lokasi penelitian.....	29
C. Populasi penelitian.....	29
D. Subjek dan cara pemilihan subjek.....	29
E. Besar subjek.....	30
F. Identifikasi variabel.....	30
G. Definisi operasional.....	30
H. Alur penelitian.....	32
I. Prosedur Penelitian.....	32
J. Analisa Data.....	33
K. Jadwal Penelitian.....	34
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
A. HASIL PENELITIAN.....	35

1. Karakteristik sampel .....	35
2. Hubungan variabel terhadap neuropati diabetikum .....	36
B. PEMBAHASAN .....	38
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN.....	48

#### DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi DM.....	7
Tabel 2.2 Kriteria diagnosis DM.....	8
Tabel 4.1 Karakteristik sampel .....	36
Tabel 4.2 Hubungan GGT, hsCRP terhadap neuropati diabetikum .....	37
Tabel 4.3 Hubungan GGT dan hsCRP terhadap neuropati diabetikum .....	38

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tipe neuropati diabetikum.....	14
Gambar 2.2 Jalur poliol.....	17
Gambar 2.3 Jalur <i>glycation</i> dan <i>advanced glycation end product</i> .....	18
Gambar 2.4 Siklus gamma glutamyl transferase.....	23
Gambar 2.5 Kerangka penelitian.....	26

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGE	: <i>Advanced glycation endproducts</i>
AR	: <i>aldose reductase</i>
ARE	: <i>Antioxidant response elements</i>
BMI	: <i>Body mass index</i>
cAFT	: <i>cardiovascular autonomic function testing</i>
CIDP	: <i>Chronic inflammatory demyelinating neuropathy</i>



DM	: Diabetes mellitus
DSPN	: <i>Distal Symmetrical Polyneuropathy</i>
EDS	: <i>electrodiagnostic studies</i>
GDP	: Gula darah puasa
GGT	: <i>Gamma glutamyl transferase</i>
GSH	: Glutathione
HbA1c	: Hemoglobin A1c
hsCRP	: <i>High sensitive C-reactive protein</i>
IGF	: <i>Insulin like growth factors</i>
IKK	: <i>Inhibitory kappa B kinase</i>
IκB	: <i>Inhibitory kappa B</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
Keap-1	: <i>Kelch-like protein ECF</i>
MMP	: <i>Mitochondrial action potentials</i>
MNSI	: <i>Michigan neuropathy screening instrument</i>
NAD <sup>+</sup>	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	: <i>Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-adenosina triphosphatase</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor-kappa B</i>
NGF	: <i>Nerve growth factor</i>
NHAES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NIDDM	: <i>Non insulin dependent diabetes mellitus</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor (erythroid-1) related factor</i>
NT	: <i>Neurotrophin</i>
OR	: <i>Odds ratio</i>
PAI	: <i>Plasminogen activator inhibitor</i>
PARP	: <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>

QST	: <i>Quantitative sensory testing</i>
Riskesdas	: Riset kesehatan dasar
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
T	: Thorakal
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TTGO	: Tes toleransi glukosa oral
UDPGlcNAc	: <i>uridine diphosphate N-acetylglucosamine</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i> .....	49
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i> RS. Dr. Moewardi.....	50
Lampiran 3. Lembar Pengumpulan Data .....	51
Lampiran 4. <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> .....	52
Lampiran 5. Data Hasil Penelitian .....	54
Lampiran 6. Analisa Data .....	57
Lampiran 7. Surat Kelaikan Etik .....	63
Lampiran 8. Surat Ijin Penelitian .....	64
Lampiran 9. Surat Pengantar Penelitian .....	65
Lampiran 10. Surat Pernyataan Selesai Pengambilan Data .....	66

## ABSTRAK

Indah Ningtyas Dwi Purnomo. S551208001. 2016. HUBUNGAN KADAR GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE DAN HS-C-REACTIVE PROTEIN DENGAN NEUROPATI DIABETIKUM PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2. Tesis. Pembimbing I: Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr. Sp.S(K)., II: Dr. Hari Wuyoso, dr. Sp.F. M.M. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Neuropati diabetikum merupakan komplikasi diabetes mellitus tipe 2 yang paling sering terjadi. Stres oksidatif dan inflamasi berperan dalam perkembangan neuropati diabetikum. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar GGT dan hsCRP dengan neuropati diabetikum. Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan pada bulan Agustus-September 2015. Pada penelitian ini didapatkan 52 penderita diabetes mellitus tipe 2 yang kemudian dilakukan pemeriksaan dengan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* untuk mengetahui adanya neuropati diabetikum. Parameter yang diperiksa adalah *gamma glutamyl transferase* (GGT) dan *hs-C-reactive protein* (hsCRP). Prevalensi penderita neuropati diabetikum sebesar 57,69% (30 kasus). Hasil analisis menunjukkan hubungan yang signifikan GGT dan hsCRP ( $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,165$ ) dengan neuropati diabetikum. Hubungan yang signifikan GGT ( $p < 0,05$ ) dengan neuropati diabetikum. Penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang bermakna antara hsCRP ( $p > 0,005$ ) dengan neuropati diabetikum. Simpulan : Terdapat hubungan antara kadar GGT serta kadar GGT dan hsCRP dengan neuropati diabetikum pada penderita diabetes mellitus tipe 2.

Kata kunci : GGT, hsCRP, neuropati diabetikum

## ABSTRACT

Indah Ningtyas Dwi Purnomo. S551208001. 2016. THE RELATIONSHIP BETWEEN GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE AND HS-C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION WITH DIABETIC NEUROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS. Thesis. Tutors: 1st: Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr. Sp.S(K)., 2nd: Dr. Hari Wuyoso, dr. Sp.F. M.M. Neurology Department, Medical Faculty, Sebelas Maret University Surakarta.

Diabetic neuropathy is the most common type 2 diabetes mellitus complication. Oxidative stress and inflammation play a role in the development of diabetic neuropathy. The aim of study is to investigated relationship between GGT dan hsCRP concentration in diabetic neuropathy. This is a cross sectional study was done between August-October 2016. We assessed 52 patients with type 2 diabetes mellitus who were evaluated for the presence of diabetic neuropathy using Michigan Neuropathy Screening Instrument. Parameters evaluated were gamma glutamyl transferase (GGT) and hs-C-reactive protein (hsCRP). The prevalence of diabetic neuropathy patients was 57,69% (30 cases). The GGT and hsCRP concentrations were significantly elevated in diabetic neuropathy patients compared to patients without diabetic neuropathy ( $p < 0,05$ ,  $r \text{ square} = 0,165$ ). The GGT concentrartions was significantly elevated in diabetic neuropathy patients compared to patients without diabetic neuropathy ( $p < 0,05$ ). HsCRP concentrations between type 2 diabetes mellitus patients with diabetic neuropathy compared to paand wasn't significantly Penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang bermakna antara hsCRP ( $p > 0,005$ ) dengan neuropati diabetikum. Conclusion: This study show relationship between GGT concentration, GGT and hsCRP concentration in diabetic neuropathy.

Key words: GGT, hsCRP, diabetic neuropathy

