

DAFTAR ISI

JUDUL PENELITIAN	i
SURAT PERNYATAAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	V
DAFTAR ISI.....	X
DAFTAR TABEL.....	XV
DAFTAR GAMBAR	XVIII
DAFTAR SINGKATAN	XX
ABSTRAK	XXII
ABSTRACT	XXIII
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
Perumusan Masalah.....	6
B. Tujuan Penelitian.....	7
1. Tujuan Umum	7
2. Tujuan Khusus.....	7
C. Keaslian dan Kedalaman Penelitian	8
D. Manfaat dan Luaran Penelitian	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	13
A. Definisi dan Spektrum Klinis Neuropati Diabetik	13
B. Epidemiologi Neuropati Diabetik	15
C. Diagnosis Klinis Polineuropati Diabetik.....	17
D. Diagnosis Elektrofisiologis Polineuropati Diabetik.....	19
E. Patogenesis Polineuropati Diabetik.....	27
F. Perubahan <i>Blood Nerve Barrier</i> (BNB) pada Polineuropati Diabetik	34
G. Stres Oksidatif pada Polineuropati Diabetik	35
H. Gambaran Patologis Serabut Saraf pada Polineuropati Diabetik.....	39

I.	Polineuropati Diabetik sebagai Bagian dari Komplikasi	
	Mikrovaskuler Diabetes Melitus	40
J.	<i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)</i>	43
K.	VEGF pada Polineuropati Diabetik.....	50
L.	Studi gen VEGF pada neuropati diabetik.....	53
M.	Polimorfisme gen VEGF 936C/T.....	54
N.	Landasan Teori.....	58
O.	Kerangka Teori.....	62
P.	Kerangka Konsep	63
Q.	Hipotesis.....	64
	BAB III METODE PENELITIAN	65
A.	Rancangan Penelitian	65
B.	Populasi dan Sampel Penelitian	65
C.	Subyek Penelitian.....	66
	1. Cara Pengambilan Sampel	66
	2. Besar Sampel.....	67
D.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	67
E.	Definisi Operasional.....	68
F.	Alur Penelitian.....	71
G.	Instrumen Penelitian.....	71
H.	Penentuan Skoring DNS dan DNE serta Pemeriksaan NCS.....	72
I.	Pemeriksaan Laboratorium	79
	1. Isolasi DNA.....	79
	2. Pemeriksaan Polimorfisme Gen VEGF 936C/T	80
	3. Pemeriksaan Kadar VEGF –A Plasma.....	82
J.	Analisis Data	83
K.	Etika Penelitian	85
	BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	86
A.	Hasil	86
	1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	86

2. Pola Genotip Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T pada Subjek Penelitian	93
3. Hubungan antara pola genotip dengan kejadian polineuropati DM dan Kadar VEGF – A plasma	96
4. Analisis bivariat hubungan antara variabel perantara dengan polineuropati DM dan pola genotip.....	97
5. Analisis stratifikasi faktor perantara dalam hubungan pola genetik dengan polineuropati DM	99
6. Analisis Regresi Logistik sederhana dengan <i>outcome</i> polineuropati DM	103
7. Analisis Regresi Logistik Multivariat dengan <i>outcome</i> Polineuropati.....	104
8. Analisis Regresi Logistik dengan <i>outcome</i> Polineuropati Berdasarkan HbA1c.....	105
a. Analisis sub grup <i>outcome</i> polineuropati untuk subjek dengan HbA1C ≥ 7	106
b. Analisis subgrup <i>outcome</i> polineuropati untuk subjek dengan HbA1C <7%	109
9. Analisis Variabel <i>Nerve Conduction Studies</i> (NCS).....	111
B. Pembahasan.....	115
1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	115
2. Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T dan Hubungannya dengan Polineuropati dan Kadar VEGF-A	117
3. Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T Berhubungan dengan Indeks Massa Tubuh	120
4. Analisis Stratifikasi Mantel Haenszel	120
5. Hubungan Kadar VEGF-A dengan Polineuropati DM	121
6. Model Regresi Logistik Interaksi Pola Genotip dengan Variabel Perantara pada Kejadian Polineuropati DM.	125
7. Peranan Dislipidemia dalam Patogenesis Polineuropati DM.....	127
8. Analisis Hasil Pemeriksaan <i>Nerve Conduction Studies</i>	129

9. Polineuropati DM merupakan Komplikasi Mikrovaskuler DM yang Terjadi Sebagai Hasil Interaksi Faktor Metabolik, Gangguan Vaskuler, Gangguan Saraf, dan Genetik	130
C. Kekuatan Dan Keterbatasan Penelitian	131
D. Temuan Dan Implikasi Penelitian	134
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	136
A. Simpulan.....	136
B. Saran.....	137
RINGKASAN	139
A. Latar Belakang	139
B. Metode Penelitian.....	142
C. Hasil	146
D. Pembahasan.....	148
E. Keterbatasan Penelitian	153
F. Simpulan dan Saran.....	154
SUMMARY	156
A. Background	156
B. Methods.....	158
C. Results	161
D. Discussion	163
E. Study Limitation.....	165
F. Conclusion and Suggestions	166
DAFTAR PUSTAKA	167
LAMPIRAN 1. Persetujuan Etik Penelitian	181
LAMPIRAN 2. Curriculum vitae.....	182
LAMPIRAN 3: Izin Penelitian dari PTSP DKI Jakarta.....	187
LAMPIRAN 4: Kuesioner Penelitian	188
LAMPIRAN 5. Skoring DNS dan DNE	192
LAMPIRAN 6. Lembar Informasi untuk Subjek Penelitian.....	193
LAMPIRAN 7. Surat Persetujuan Ikut Dalam Penelitian.....	197
LAMPIRAN 8. Sekuens DNA VEGF-A Human	198

LAMPIRAN 9. SOP Pengambilan Darah Vena	201
LAMPIRAN 10. Protokol Pemeriksaan HbA1C	204
LAMPIRAN 11. Protokol Pemeriksaan Kadar VEGF-A Plasma.....	205
LAMPIRAN 12. Protokol Isolasi DNA	206
LAMPIRAN 13. Protokol Pemeriksaan Kadar Trigliserida, Kolesterol Total dan HDL	207

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Keaslian Penelitian	11
Tabel 2	Klasifikasi neuropati diabetik	14
Tabel 3	Komponen pada Skoring <i>Diabetic Neuropathy Examination</i> (DNE)	18
Tabel 4	Pola NCS pada Gangguan Polineuropati Perifer	24
Tabel 5	Nilai Normal Pemeriksaan Kecepatan Hantar Saraf	25
Tabel 6	Derajat <i>likelihood</i> DSP berdasarkan data klinis dan Elektrofisiologis	26
Tabel 7	Distribusi Genotip Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T Pada Penelitian Zhang <i>et al.</i> (2014)	56
Tabel 8	Definisi Operasional dan Jenis Variabel	70
Tabel 9	Langkah-langkah Proses PCR Gen VEGF	81
Tabel 10	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, lama diagnosis, pola genotif polimorfisme gen VEGF 936 C/T, dan status neuropati.....	87
Tabel 11	Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan faktor risiko Vaskuler.....	88
Tabel 12	Sebaran nilai data usia, lama diagnosis DM, HbA1C, profil lipid, dan indeks massa tubuh.....	89
Tabel 13	Distribusi pola genetik polimorfisme gen VEGF 936 C/T	93
Tabel 14	Analisis keseimbangan Hardy Weinberg Pola Genotip polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada subjek penelitian	94
Tabel 15	Hubungan pola genotip dengan polineuropati DM.....	96
Tabel 16	Hubungan antara pola genotip dengan kadar VEGF plasma	96
Tabel 17	Hubungan antara kadar VEGF plasma dengan polineuropati DM.....	97
Tabel 18	Analisis bivariat hubungan variabel perantara dalam skala numerik dengan polineuropati DM untuk variabel yang terdistribusi normal.....	98

Tabel 19	Analisis bivariat hubungan variabel perantara dalam skala numerik dengan polineuropati DM untuk variabel yang tidak terdistribusi normal.....	98
Tabel 20	Analisis bivariat hubungan variabel perantara dalam skala numerik dengan pola genotip untuk variabel yang terdistribusi normal.....	98
Tabel 21	Analisis bivariat hubungan variabel perantara dalam skala numerik dengan pola genotip untuk variabel yang tidak terdistribusi normal.....	99
Tabel 22	Analisis stratifikasi Mantel Haenszel variabel perantara lama diagnosis, jenis kelamin, HbA1C, indeks massa tubuh dan hipertensi dalam hubungan pola genotip dengan polineuropati DM.....	101
Tabel 23	Analisis stratifikasi Mantel Haenszel kolesterol total, HDL LDL, dan trigliserida (profil lipif) dalam hubungan pola genotip dengan polineuropati DM.....	102
Tabel 24	Analisis regresi logistik dengan <i>outcome</i> polineuropati DM	103
Tabel 25	Analisis multivariat regresi logistik dengan <i>outcome</i> Polineuropati DM.....	104
Tabel 26	Model akhir analisis multivariat regresi logistik dengan <i>outcome</i> polineuropati DM.....	104
Tabel 27	Regresi logistik sederhana variabel independent dan perantara dengan <i>outcome</i> polineuropati DM untuk subjek dengan HbA1C $\geq 7\%$	106
Tabel 28	Analisis multivariat regresi logistik dengan <i>outcome</i> polineuropati DM ada subjek dengan HbA1C $\geq 7\%$	107
Tabel 29	Model akhir Analisis multivariat regresi logistik dengan <i>outcome</i> polineuropati pada subjek dengan HbA1C $\geq 7\%$	107

Tabel 30	Regresi logistik sederhana variabel independent dan perantara dengan outcome polineuropati DM untuk subjek dengan HbA1C <7%	109
Tabel 31	Analisis multivariat regresi logistik dengan <i>outcome</i> polineuropati DM pada subjek dengan HbA1C <7%	110
Tabel 32	Model akhir Analisis multivariat regresi logistik dengan <i>outcome</i> polineuropati DM pada subjek dengan HbA1C <7%	110
Tabel 33	Analisis hasil <i>Nerve Conduction Studies</i> ekstremitas atas Pada subjek dengan dan tanpa polineuropati	111
Tabel 34	Analisis hasil <i>Nerve Conduction Studies</i> ekstremitas bawah Pada subjek dengan dan tanpa polineuropati	112
Tabel 35	Analisis hasil <i>Nerve Conduction Studies</i> ekstremitas atas Berdasarkan genotip Pada subjek dengan dan tanpa polineuropati DM	113
Tabel 36	Analisis hasil <i>Nerve Conduction Studies</i> ekstremitas bawah Berdasarkan genotip Pada subjek dengan dan tanpa polineuropati DM	114

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Pemeriksaan KHS Motorik N. Medianus	21
Gambar 2	Skema Pemeriksaan Gelombang F	23
Gambar 3	Skema efek hiperglikemia terhadap jalur biokimiawi pada Diabetes Melitus	29
Gambar 4	Mekanisme kerusakan neuronal pada Neuropati Diabetik	32
Gambar 5	Mekanisme terjadinya polineuropati yang melibatkan mikro dan makroangiopati	33
Gambar 6	Mekanisme pembentukan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) Yang Dipicu oleh Hiperglikemia	37
Gambar 7	Mekanisme potensial komplikasi mikrovaskuler diabetes Yang didasari oleh kerusakan endotel mikrovaskuler.....	42
Gambar 8	Transduksi sinyal VEGFR	46
Gambar 9	Famili reseptor VEGF dan respon yang terjadi setelah Berikatan dengan VEGF	48
Gambar 10	Ekspresi VEGFR 1 dan 2 pada sistem saraf	49
Gambar 11	Kadar VEGF-A pada berbagai derajat neuropati diabetik	52
Gambar 12	Organisasi genomik dan variasi polimorfisme gen VEGF	53
Gambar 13	Perbedaan kadar VEGF plasma berdasarkan tipe alel dan Genotip gen VEGF 936	57
Gambar 14	Kerangka Teori	62
Gambar 15	Kerangka Konsep	63
Gambar 16	Rancangan Penelitian	65
Gambar 17	Alur Penelitian	71
Gambar 18	Lokasi primer forward dan reverse pada pemeriksaan Polimorfisme gen VEGF 936 C/T	82
Gambar 19	Sebaran data lama diagnosis DM.....	89
Gambar 20	Sebaran data HbA1C.....	90
Gambar 21	Sebaran data kadar kolesterol total	90
Gambar 22	Sebaran data kadar LDL	91

Gambar 23	Sebaran data kadar HDL	91
Gambar 24	Sebaran data kadar trigliserida	92
Gambar 25	Sebaran data kadar VEGF-A	92
Gambar 26	Sebaran data indeks massa tubuh	93
Gambar 27	Hasil elektroforesis produk PCR dan Digesti dengan Enzim NlaIII.....	94
Gambar 28	Polimorfisme gen VEGF 936 C/T.....	95
Gambar 29	Kurva ROC VEGF-A	105
Gambar 30	Kurva ROC VEGF-A pada subjek dengan kadar HbA1C $\geq 7\%$	108

DAFTAR SINGKATAN

AGE	=	Advanced glycation end products
Bcl-2	=	B Cell Lymphoma -2 protein
BDNF	=	Brain Derived Neurotrophic Factor
BMI	=	Body Mass Index
BNB	=	Blood Nerve Barrier
Cl ⁻	=	Chlorine
CMAP	=	Compound Muscle Action Potential
COX-2	=	Cyclooxygenase-2
DM	=	Diabetes Melitus
DNE	=	Diabetic Neuropathy Examination
DNS	=	Diabetic Neuropathy Symptom
DPN	=	Diabetic Peripheral Neuropathy
DSP	=	Distal Symmetrical Polyneuropathy
ELISA	=	Enzym-Linked Immunosorbent Assay
ENMG	=	Elektroneuromiografi
eNOS	=	endothelial Nitric Oxide Synthase
F-Wave	=	Gelombang F
Flk-1/KDR	=	VEGF Receptor 2
Flt	=	VEGR-Receptor 1
gALB	=	Glycated Albumin
GSH	=	Glutathione
HbA1C	=	Glycosilated Hemoglobin/Hemoglobin Terглиkosisasi
HDL	=	High Density Lipoprotein
HIF-1	=	Hypoxia Inducible Factor-1
HRQOL	=	Health Related Quality of Life
JNK	=	Jun Kinase
kDa	=	kiloDalton
KHS	=	Kecepatan Hantar Saraf
LDL	=	Low Density Lipoprotein
LOX-1	=	lectin-like oxidized LDL receptor – 1
MAPK	=	Mitogen activated protein kinase
MCP-1	=	Monocyte Chemoattractant Protein-1
ms	=	milisekon/milidetik
m/s	=	meter/sekon(detik)
mV	=	miliVolt
μV	=	mikrovolt
NAD	=	oxydized Nicotinamid Adenine dinucleotide

NADH	=	reduced Nicotinamid Adenine dinucleotide
NADPH	=	reduced Nicotinamid Adenine dinucleotide phosphate
NF- κ B	=	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NCS	=	Nerve Conduction Studies
NGF	=	Nerve Growth Factor
NO	=	Nitric Oxide
O ₂ ⁻	=	Superoksida
OH ⁻	=	Hidroksil Radikal
OR	=	odds ratio
PAF	=	Platelet Activating Factor
PARP	=	Poly(ADP-ribose) polymerase
PIGF	=	Placenta Growth Factor
PKC	=	Protein kinase C
PLC γ	=	Phospholipase C Gamma
RAGE	=	Receptor for AGE
RCS	=	Reactive Chloride Species
RFLP	=	Restriction Fragment Length Polymorphism
RNS	=	Reactive Nitrogen Species
ROO ⁻	=	Peroksil Radikal
ROS	=	Reactive Oxygen Species
Sck	=	SHC-like protein
SNAP	=	Sensory-Neural Action Potential
SNP	=	Single Nucleotide Polymorphism
SOD	=	superoxide dismutase
TGF- β	=	Transforming Growth Factor – β
TK	=	Tyrosine Kinase
TLR-4	=	Toll like Receptor-4
UTR	=	Untranslated Region
VEGF-A	=	Vascular Endothelial Growth Factor – A
VEGFR	=	VEGF Receptor
VRAP	=	VEGF associated Protein
WHO	=	World Health Organization
YLD	=	Years Living with Disability