

ARTIKEL ILMIAH

Polineuropati Diabetikum

Oleh:

dr. Yeni Quinta Mondiani,SpN

PRODI KEDOKTERAN

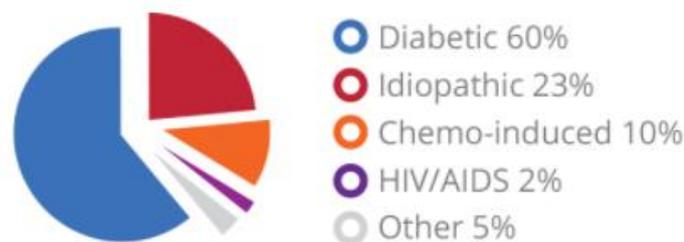
FAKULTAS KEDOKTERAN IPB UNIVERSITY

2024

Polineuropati Diabetikum

Sistem saraf perifer terdiri dari bermacam-macam tipe sel dan elemen yang membentuk saraf motor, saraf sensor, dan saraf autonom. Polineuropati adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan sindroma yang terjadi dari lesi yang mengenai saraf-saraf, dimana dimanifestasikan sebagai kelemahan, kehilangan kemampuan sensor, dan disfungsi autonom.¹

Menurut Mattle et al, polineuropati adalah kondisi yang mengenai saraf-saraf perifer. Gambaran klinis dari polineuropati biasanya terdistribusi secara simetris dan lambat progresif. Gejala awalan dari polineuropati dalam praktek klinis sering dimulai dari kedua kaki. Penyebab dari polineuropati bermacam-macam. Dalam penelitian secara *Consensus-based principles*, polineuropati harus bermula dari kaki dan simetris pada kedua sisi tubuh. Polineuropati dapat muncul pada umur berapapun, meski ada beberapa sindroma yang menyerang pada anggota umur tertentu.²

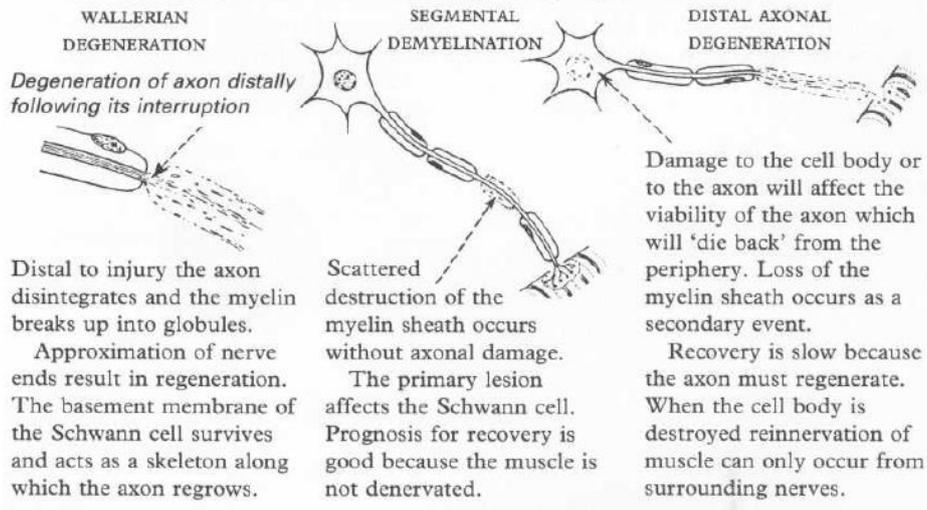


Gambar 1. Prevalensi polineuropati di Amerika pada 2017³

Berbagai macam pencetus dan kondisi dapat mengakibatkan polineuropati dengan caranya masing-masing. Kerusakan pada *neuronal nuclei* seperti pada diabetes melitus, mengakibatkan ke degenerasi tipe axonal retrograde sekunder distal. Di lain pihak kerusakan langsung pada segmen axon mengakibatkan degenerasi tipe Wallerian pada segmen axon bagian distal. Berbeda pula pada polineuropati karena zat toksik, sel schwann menjadi target serangan, sehingga menyebabkan demyelinisasi⁴. Lebih jelasnya diperlihatkan pada gambar dibawah ini. Diabetes dikatakan menjadi penyebab polineuropati terbanyak dibanding penyebab lainnya

PATTERNS OF INJURY

Damage may occur to: axon, myelin sheath, cell body, supporting connective tissue and nutrient blood supply to nerves. Three basic pathological processes occur.



Gambar 2. Pola kerusakan saraf tepi⁴

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekelompok kelainan metabolik umum yang ditandai dengan adanya hiperglikemia, akibat gangguan metabolisme terutama glukosa. Prevalensi penderita DM di dunia pada tahun 2015 diperkirakan sekitar 415 juta jiwa dan ini diestimasikan meningkat menjadi 642 juta jiwa di tahun 2040. Peningkatan tersebut diperkirakan terutama terjadi di negara berkembang, salah satunya adalah Indonesia. Bahkan, di tahun 2015 ini, Indonesia merupakan negara ketujuh penderita DM terbesar di dunia yang mencapai 10 juta jiwa.^{5,6}

Adapun kriteria diagnosis DM menurut *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2015 adalah sebagai berikut : ⁷

- Kadar Hemoglobin A1C (HbA1C) $\geq 6,5\%$. Tes ini harus dilakukan di laboratorium dengan metode yang telah tersertifikasi NGSP (*National Glycated Hemoglobin Standardization Panel*) dan terstandar uji DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*), atau
- Kadar Glukosa Darah Puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Glukosa darah puasa didefinisikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama setidaknya 8 jam, atau
- Kadar Glukosa Darah 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) selama tes toleransi glukosa oral. Tes ini harus dilakukan sesuai deskripsi *World Health Organization*(WHO), dengan menggunakan ., atau
- Pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia, disertai kadar glukosa darah acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Pada kasus tidak adanya hiperglikemia yang tidak sebanding, kriteria 1 hingga 3 harus dikonfirmasi dengan uji ulang.

DM memiliki 4 komplikasi utama, yaitu neuropati, retinopati, nefropati dan vaskulopati. Salah satu komplikasi neurologis dari DM adalah neuropati. Neuropati diabetikum merupakan suatu gangguan pada saraf perifer, otonom maupun saraf kranial yang terkait dengan DM.³

Seiring peningkatan prevalensi DM, meningkat pula komplikasi kronik dari diabetes, termasuk neuropati diabetikum. Neuropati diabetikum merupakan suatu gangguan pada saraf perifer, otonom maupun saraf kranial yang terkait dengan DM. Bentuk neuropati yang paling banyak ialah polineuropati simetris distal (*distal symmetric polyneuropathy*) atau disebut sebagai polineuropati diabetikum (PNP-DM). Prevalensi PNP-DM sangat bervariasi antar penelitian, hal ini dikarenakan belum adanya suatu pedoman standar dalam kriteria diagnosis PNP-DM. Berdasarkan penelitian oleh Pasnoor, *et al* (2013), kurang lebih dua pertiga pasien dengan DM mengalami polineuropati perifer, sementara Vinik, *et al* (1992) menyebutkan bahwa polineuropati terjadi pada 80% pasien diabetes.^{8,9}

Dasar patologis untuk PNP-DM masih kontroversial. Terdapat bukti adanya gangguan pembuluh darah dan gangguan metabolik yang mungkin bertanggung jawab untuk gangguan saraf perifer pada diabetes. Namun, keterlibatan sistem imun dalam patofisiologi PNP-DM juga mulai dikemukakan.⁹

a. Patogenesis metabolik

Pengaruh hiperglikemia persisten telah lama diteliti menyebabkan kerusakan saraf. Paling tidak terdapat lima jalur terjadinya polineuropati akibat hiperglikemia, yaitu :

1. Perubahan metabolisme asam lemak

Perubahan metabolisme asam lemak dapat terjadi akibat hiperglikemia kronis. Pada diabetes eksperimental terdapat penurunan asam gamma-linolenat yang bisa mengarah kelainan pada aliran darah endoneurial melalui defisiensi sekunder asam arakidonat dan prostaglandin. Temuan ini mendasari uji klinis dari diet yang diperkaya asam linolenat.

2. Jalur poliol

Mekanisme lain yang populer adalah perubahan metabolisme poliol. Hiperglikemia persisten akan mengaktifkan enzim aldosa reduktase, sehingga mengubah glukosa menjadi poliol, sorbitol, dan akhirnya menjadi fruktosa.

Sorbitol, suatu senyawa yang impermeabel, terakumulasi dalam saraf menciptakan kondisi hipertonik sehingga menginduksi akumulasi air. Akumulasi sorbitol dan fruktosa meningkatkan jarak antarkapiler, memproduksi hipoksia endoneurial dan stres oksidatif. Inhibitor reduktase aldosa pada model binatang menurunkan konsentrasi sorbitol dalam saraf suralis dan mengembalikan kecepatan konduksi normal.

3. Aktivasi protein kinase C (PKC)- β oleh 1,2-diacylglycerol (DAG)

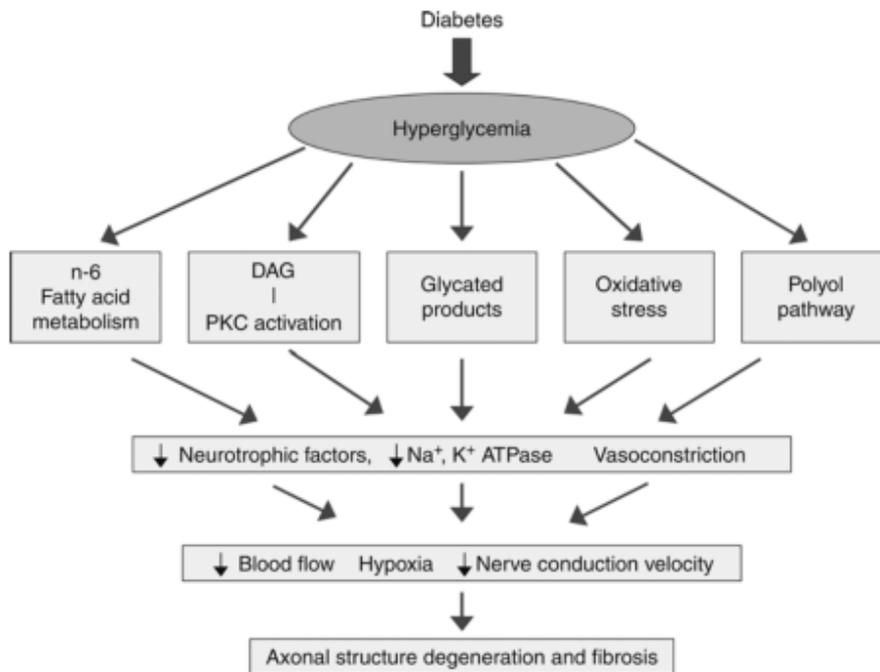
Aktivasi protein kinase C (PKC)- β oleh 1,2-diacylglycerol (DAG) telah lama dikemukakan memiliki peran penting dalam patofisiologi PNP-DM. Hal ini dapat menurunkan aliran darah endoneurial yang pada akhirnya dapat menginduksi kerusakan saraf.

4. Produk glikasi

Hiperglikemia kronik meningkatkan glikosilasi protein. Produk glikasi dapat terakumulasi dalam jaringan, mengakibatkan penyakit mikrovaskuler oleh deposisi langsung pada membran sel endotel atau pembentukan spesies oksigen reaktif, yang menambah stres oksidatif. Aminoguanidin, inhibitor *advanced glycation end product (AGE)*, telah digunakan dalam model hewan percobaan diabetes dan saat ini sedang dipelajari.^{9,10}

5. Stres oksidatif

Mekanisme lain terjadinya PNP-DM adalah stres oksidatif, yang dipromosikan oleh glukosa melalui kombinasi pembentukan radikal bebas dan gangguan pembersihan radikal bebas. Hidrogen peroksida diproduksi oleh superoksida dismutase pada superoksida (O_2^-) yang dihasilkan dari metabolisme oksidatif glukosa dalam mitokondria. Jalur sorbitol juga mengurangi siklus glutathione dengan memakai donor proton NADPH. Hal ini mengakibatkan penurunan kapasitas *glutathione peroxidase* dalam memetabolisme hidrogen peroksida menjadi air, sehingga meningkatkan aliran hidrogen peroksida ke dalam reaksi Fenton, yang meningkatkan produksi radikal superhidroksil ($\cdot OH$).



Gambar 3. Patogenesis PNP-DM. Faktor-faktor yang terlibat dalam patogenesis PNP-DM meliputi aktivasi jalur polioliol, aktivasi PKC, stress oksidatif, gangguan metabolisme asam lemak, serta produk glikasi. Semua mekanisme ini saling terkait dan dapat mempotensiasi efek negatif satu sama lain. Hal ini mengurangi bioavailabilitas faktor neurotropik, menyebabkan penurunan aktivitas Na^+ K ATPase dan vasokonstriksi, mengurangi aliran darah endoneurial, dan hipoksia saraf. Semua perubahan ini awalnya mengakibatkan berkurangnya kecepatan konduksi saraf yang berlanjut menjadi demielinasi dan degenerasi aksonal¹¹

b. Patogenesis vaskuler

Telah didalilkan bahwa hipoksia atau iskemia terlibat dalam PNP-DM. Studi ultrastruktural dari Dyck, *et al* (2001) telah menunjukkan bahwa peningkatan degenerasi di daerah membran basal dan sel endotel berhubungan dengan keparahan polineuropati. Pada tingkat yang lebih makroskopik, studi tentang distribusi kerusakan serabut saraf diabetes juga menunjukkan gangguan vaskuler. Dalam studi tersebut, pola kehilangan serabut saraf multifokal masih bisa diidentifikasi dalam saraf sural. Johnson, *et al* (2011) mengidentifikasi perubahan dalam perineurium dan epineurium sekitarnya yang menyerupai pada vaskulitis saraf perifer. Meskipun perubahan ultrastruktur pembuluh darah bisa menjelaskan

bentuk morfologis iskemik ini, ada bukti bahwa hiperglikemia kronik mungkin menghasilkan hipoksia atau iskemia.⁹

Satu studi menunjukkan bahwa aktivasi jalur komplemen dan pembentukan kompleks serangan membran (*membrane attacking complex/MAC*) bisa melukai pembuluh darah dan mempengaruhi sirkulasi di endoneurium tersebut.

c. Patogenesis imunologi/inflamasi

Patogenesis yang dimediasi sistem imun baru-baru ini dipaparkan dalam beberapa kasus PNP-DM. Dalam sebuah studi dari neuropati asimetris proksimal yang menunjukkan hilangnya serabut saraf asimetris, didapatkan pula peradangan epineurial limfositik menyerupai vaskulitis. Krendel, *et al* menemukan peradangan perivaskular yang sama pada 7 dari 10 pasien dengan neuropati lumbosakral asimetris. Studi oleh Mayo Clinic pada neuropati diabetes proksimal, 2 dari 6 biopsi saraf sural menunjukkan infiltrat inflamasi mononuklear perivaskuler. Younger, *et al* membiopsi 20 pasien dengan neuropati diabetes, 6 dengan simetris distal dan 14 dengan neuropati asimetris. Tujuh pasien memiliki peradangan pembuluh epineurial pada potongan parafin, 2 dengan neuropati distal simetris dan 5 dengan neuropati asimetris. Dengan imunohistokimia, jumlah pasien dengan microvasculitis sel-T meningkat menjadi 12 (60% dari pasien dibiopsi) terutama sel T CD8+. Kehadiran tumor necrosis factor, interleukin-6, interleukin-1b, interleukin-1a, dan C5b-9 di beberapa spesimen menopang penelitian untuk mengetahui patogenesis yang dimediasi system imun pada neuropati diabetes.⁴¹⁴ Dalam penelitian Mayo skala besar, pasien dengan neuropati radikulopati diabetikum, sel mononuklear perivaskuler ditemukan di semua 33 pasien biopsi, yang sebagian besar juga menunjukkan perubahan iskemia.

Proses demyelinasi pada diabetes merupakan akibat atrofi aksonal progresif primer maupun kerusakan langsung terhadap sel Schwann, baik karena iskemik ataupun gangguan metabolik. Studi histometrik luas dari serabut saraf suralis menunjukkan bahwa kerusakan serabut saraf pada neuropati diabetikum terdistribusi secara multifokal di antara dan dalam fasikulus yang berbeda. Pola ini serupa dengan percobaan studi oklusi mikrovaskuler. Studi tiga dimensi dari saraf sepanjang segmen proksimal hingga distal menunjukkan deplesi serabut saraf pada segmen distal. Temuan ini berkorelasi dengan studi elektrofisiologi yang menunjukkan kelainan difus dari kecepatan hantar saraf dengan gradien proksimodistal.¹²

Manifestasi klinis yang utama dari PNP DM adalah gejala sensorik negatif seperti rasa tebal/mati rasa pada tungkai bawah dan kaki, yang kemudian menyebabkan ulkus pedis yang tidak terasa nyeri dan dapat berujung pada amputasi bila gejala neuropati awal tidak segera terdiagnosis dan tertangani. Dapat pula berupa nyeri, parastesi, hiperestesia, nyeri yang hebat seperti rasa terbakar atau ditusuk-tusuk, yang hampir mirip dengan neuropati sensoris akut tetapi dengan derajat nyeri yang relatif lebih ringan.^{10,11}

Manifestasi gejala sensoris dapat mengalami progresifitas meluas ke area tumit, lutut serta muncul pada ekstremitas atas. Bila gangguan sensoris meluas ke area sendi siku, pasien dapat mengalami gangguan sensoris yang simetris di area garis tengah trunkus yang menyerupai bentuk kubah. Meskipun dapat muncul klinis atrofi dan kelemahan pada otot-otot ekstensor dan fleksor ibu jari kaki, kelemahan di bagian mata kaki distal jarang dijumpai.¹¹

Namun, pada pasien neuropati diabetikum dapat tidak mengeluhkan gejala-gejala tersebut (*subclinical neuropathy*), dengan manifestasi klinis yang pertama adalah ulkus pedis. Dengan adanya hal ini, maka sangat penting untuk dilakukan skrining dan pemeriksaan menyeluruh pada pasien diabetes untuk mengidentifikasi risiko terjadinya ulkus pedis.

Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan adanya abnormalitas sensoris pada ekstremitas atas dan bawah dengan pola distribusi seperti *stocking* yang simetris. Pada kasus yang lebih berat, bagian tangan bisa terkena. Seluruh modalitas sensoris dapat terkena, terutama sensasi getar, raba, dan posisi (kerusakan pada serabut saraf A α / β), serta nyeri, dengan persepsi suhu panas dan dingin abnormal (kerusakan serabut saraf C yg tidak bermyelin dan Ad kecil yg bermielin). Kekuatan otot biasanya normal pada awal stadium penyakit, meskipun kadang dapat ditemukan kelemahan ringan pada ekstensor jari kaki. Refleks tendon dalam dapat berkurang atau bahkan menghilang, terutama pada ekstremitas bawah. Atrofi ringan pada otot-otot bisa dijumpai, akan tetapi jarang bermanifestasi secara berat dan progresif^{10,11}

Beberapa pemeriksaan penunjang dapat dilakukan pada pasien dengan PNP DM seperti yang dijelaskan pada tabel dibawah ini :

Tabel 1 Pemeriksaan *Bedside* Sensoris pada PNP-DM¹⁰

Modalitas Sensoris	Serabut Saraf	Instrumen Pemeriksaan	Reseptor Sensoris
Sensasi Getar	A β (besar)	Garpu tala 128 Hz	Mekanoreseptor Korpuskulum Ruffini
Nyeri (pinprick)	C (kecil)	Neuro-tips	Nosiseptor nyeri dan panas
Sensasi tekan	A β , A α (besar)	Monofilamen 1g dan 10g	Korpuskulum Paccini
Raba Halus	A β , A α (besar)	Kapas	Korpuskulum Meissner
Rasa Dingin	Ad (kecil)	Garpu tala Dingin	Thermoreseptor dingin

a. Pemeriksaan Garputala 128 Hz

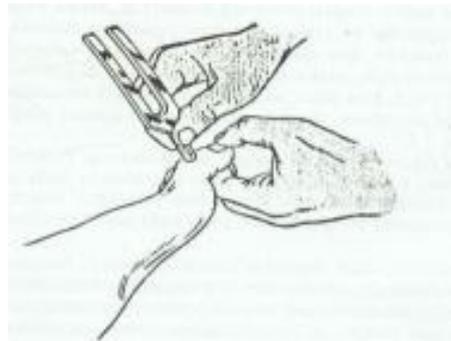
Sensasi getar merupakan kemampuan untuk mendeteksi getaran ketika garputala terosilasi ditempelkan pada penonjolan tulang di kulit. Tulang bertindak sebagai resonator. Reseptor stimulus getar merupakan mekanoreseptor yang beradaptasi secara cepat seperti korpuskulum Paccini, yang terletak jauh di bawah kulit, jaringan subkutan, otot, periosteum dan struktur dalam lainnya, serta reseptor lempeng Merkel dan korpuskulum Meissner yang terletak di permukaan. Reseptor lempeng Merkel dan korpuskulum Meissner peka terhadap getaran frekuensi rendah dan korpuskulum Paccini peka terhadap getaran frekuensi tinggi.¹⁴

Pemeriksaan sensasi getar umumnya menggunakan garpu tala 128 Hz. Pemeriksaan dapat dilakukan pada ibu jari kaki, tulang metatarsal, malleolus, tibia, spina iliaca superior anterior, sacrum, prosesus spinosus dari tulang belakang, sternum, klavikula, prosesus styloideus dari tulang radius dan ulna, dan ujung jari tangan. Hasil abnormal dari pemeriksaan didefinisikan sebagai adanya ketidakmampuan pasien dalam merasakan getaran garpu tala.¹⁴

Sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan sensasi getar pada kasus neuropati perifer relatif cukup baik dengan sensitivitas 62,5% dan spesifisitas sebesar 95%. Studi oleh Perkins, *et al* bahkan mendapatkan pemeriksaan tes getar dengan garputala 128 Hz menunjukkan sensitifitas 80% dan spesifisitas 98% dibandingkan dengan studi konduksi saraf.¹⁵ Sementara studi yang dilakukan oleh Meijer *et al*, didapatkan bahwa hasil pemeriksaan garputala memiliki validitas dan *positive*

predictive value yang hampir sama dengan periksa monofilament Semmes-Weinstein.^{16,17,18}

Kelemahan pemeriksaan sensasi getar dengan garputala 128 Hz adalah intensitas dan durasi dari getaran yang diterima sangat dipengaruhi oleh kekuatan saat garputala digetarkan dan interval waktu sejak garputala digetarkan hingga ditempelkan ke pasien.⁹



Gambar 4. Pemeriksaan sensasi getar pada ibu jari kaki dengan garputala 128 Hz

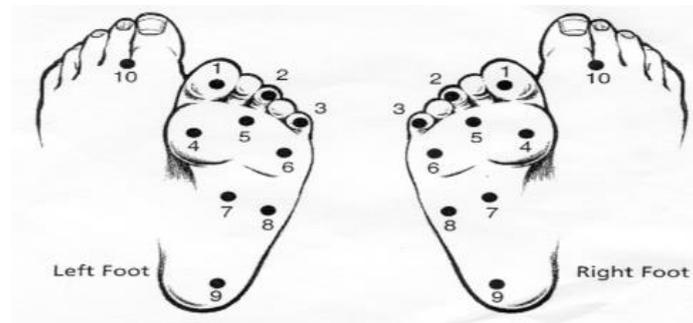
b. Pemeriksaan monofilamen Semmes-Weinstein 10 gram (MSW)

Pemeriksaan monofilament pertama kali dikembangkan oleh von Frey di akhir tahun 1800-an. Von Frey menggunakan rambut ekor kuda dengan panjang dan diameter berbeda untuk mengukur sensasi tekanan di kulit. Pemeriksaan ini kemudian dikembangkan oleh Semmes dan Weinstein pada akhir tahun 1950 untuk mengevaluasi neuropati perifer pada pejuang perang dengan trauma kepala, menggunakan filamen nilon yang dipasangkan pada pegangan besi. Birke dan Sims meneliti bahwa diantara berbagai ukuran diameter monofilamen, ukuran 5,07 gauge (setara dengan gaya sebesar 10 gram) merupakan ukuran yang paling ideal untuk menilai gangguan sensoris pada saraf tepi.^{16,17,18}

Hingga saat ini belum ada pedoman pasti yang disepakati secara luas sebagai standar pemeriksaan monofilament. *International Cooperative Group* merekomendasikan pemeriksaan monofilament pada empat area plantar pedis. Sementara *Amstrong, et al* merekomendasikan 10 area pemeriksaan (9 pada plantar pedis, 1 pada dorsum pedis).

Sensitifitas dan spesifisitas MSW dibandingkan terhadap studi konduksi saraf telah dicoba untuk diteliti sebelumnya. Penelitian oleh *Perkins, et al* (2001) menunjukkan bahwa MSW memiliki sensitifitas 77% dan spesifisitas 67% jika pasien

tidak mampu mengidentifikasi satu titik dari 10 titik pemeriksaan. Sensitifitas akan semakin menurun dengan spesifisitas semakin meningkat jika pasien semakin banyak tidak mampu mengidentifikasi titik pemeriksaan.



Gambar 5 Lokasi pemeriksaan monofilamen pada dorsum dan plantar pedis¹⁸

Kelebihan pemeriksaan monofilamen ini adalah noninvasif, relatif mudah dilakukan untuk skrining polineuropati diabetes dan direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA). Keterbatasan pemeriksaan monofilamen ialah pemeriksaan bersifat subyektif, dapat *false negatif* karena adanya *callus*, sikatrik, edema maupun abnormalitas anatomis lain pada telapak kaki.¹⁸

c. Vibration Perception Threshold

Pemeriksaan obyektif diperlukan dalam menilai keluhan dan derajat gangguan sensorik. Instrumen untuk mengkuantifikasi fungsi sensorik telah lama digunakan di bidang neurologi. Namun, ketertarikan dalam pengembangan alat ini sempat menurun akibat fokus yang lebih tinggi pada studi elektrofisiologis. Studi konduksi saraf memang menyediakan informasi yang tidak dapat ditandingi mengenai aliran impuls elektrik yang melewati saraf tersebut. Namun, perlu diingat bahwa konduksi saraf tidak terlalu terkait dengan fungsi sensorik. Selain itu, studi elektrofisiologis mencerminkan fungsi serabut saraf besar, dan tidak dapat mengevaluasi serabut saraf kecil. Sehingga, perkembangan tes kuantitas sensorik kembali meningkat karena pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme sensori terutama mikroneurografi, patofisiologi nyeri, dan pengembangan obat-obatan yang berpengaruh pada saraf perifer.¹⁹

Tes kuantitas sensorik secara umum dibagi *vibration perception threshold* dan *thermal detection threshold*. Vibrasi didefinisikan sebagai sensasi dari stimulasi mekanik sinusoidal frekuensi tinggi. Untuk menghasilkan vibrasi, alat tes kuantitas

sensorik biasanya menggunakan stimulator dengan frekuensi tertentu dan amplitudo yang dapat diatur. Frekuensi 200-300 Hz merupakan frekuensi yang paling optimal karena korpuskulum Paccini paling sensitive terhadap frekuensi tersebut. Stimulasi pada frekuensi 128 Hz juga dapat diterima, meskipun dapat menstimulasi korpuskulum Paccini dan Meissner. Alat untuk menghasilkan rangsangan thermal menggunakan prinsip Peltier, yaitu arah dan intensitas aliran listrik mempengaruhi temperature permukaan elektroda (*thermode*).²⁰

Konsensus neuropati diabetikum merekomendasikan tes kuantitas sensorik dalam evaluasi derajat PNP-DM. *Hubungan vibration perception threshold* (VPT) dan PNP-DM sudah lama dianalisis oleh Steiness (1957) dan Gregersen (1968), dimana keduanya menemukan peningkatan threshold pada ekstremitas bawah dengan durasi diabetes. Boulton, *et al* (1983) juga menemukan bahwa VPT paling mempengaruhi risiko ulkus diabetikum.²¹

VPT memiliki sensitifitas yang cukup tinggi dalam mendiagnosis PNP-DM dibandingkan dengan studi konduksi saraf. Menurut studi yang dilakukan oleh Mythili, *et al* (2010), VPT memiliki sensitifitas 86% dan spesifisitas 76% bila dibandingkan dengan studi konduksi saraf.²²

Kelemahan tes kuantitas sensorik antara lain, pemeriksaan ini tetap dapat dipengaruhi psikofisikal pasien, dan membutuhkan kerjasama dalam pemeriksaannya. Stimulasi sensorik merupakan kejadian fisik obyektif. Kelainan pada pemeriksaan sensorik dapat diakibatkan gangguan pada tingkat reseptor, serabut saraf, korteks sensorik primer hingga korteks asosiasi. Sehingga, tes kuantitas sensorik berbeda dengan pemeriksaan studi konduksi saraf maupun evoked potensial yang tidak dipengaruhi subyektifitas pasien.²¹

Beberapa alat tes kuantitas sensorik terutama yang mengukur VPT telah diakui dan digunakan pada penelitian fungsi saraf tepi, antara lain neurothesiometer, VSA 3000 (Medoc), Vibrometer (Sodimec), Vibration II (Physitemp) dan Sensitometer. Namun, alat-alat ini relatif besar, mahal, dan memerlukan tenaga terlatih dalam pengoperasiannya. Sehingga, saat ini mulai dikembangkan alat tes kuantitas sensorik yang lebih praktis dan mudah dalam pengoperasiannya. Salah satunya adalah NerveCheck yang dikembangkan oleh Phimed Lab, Spanyol.

NerveCheck didesain untuk memeriksa persepsi sensasi vibrasi, dingin, hangat, serta batas nyeri panas. Alat ini memberikan setiap rangsangan yang terkuantifikasi dalam intensitas yang berbeda ke kulit dengan menggunakan *method*

of level, yaitu stimulus diberikan dalam intensitas dan durasi tertentu yang telah ditentukan sebelumnya dan bersifat konstan. Jika subyek mendeteksi stimulus pada derajat tertentu, stimulus berikutnya pada derajat yang lebih rendah, jika stimulus tidak terdeteksi, stimulus berikutnya pada derajat yang lebih tinggi. Keuntungan teknik ini adalah bebas dari artefak reaksi waktu, namun memerlukan waktu yang lebih lama.^{21,22}

Pemeriksaan VPT dengan NerveCheck menggunakan stimulus *void*, ringan (2,7 V), sedang (4,2 V), dan kuat (6,4 V) dengan total 9 stimulus. Transducer vibrasi diletakkan di permukaan dorsum dari batas kuku ibu jari kaki. Hasil pemeriksaan kemudian dikategorikan sesuai derajat abnormalitas yang telah terprogram pada alat tersebut yang telah disesuaikan dengan usia pasien (abnormal 0-7 dan normal 8-12). Nilai normal didapatkan dari hasil penelitian mengenai VPT pada 56 sampel normal (rentang usia 30-72 tahun) dengan menggunakan NerveCheck.¹⁹

NerveCheck memiliki reproduibilitas baik dalam memeriksa VPT yaitu 0.79 (95% limits of agreement: -4.20 to 6.60). Jika dibandingkan dengan Neurothesiometer (Horwell, Scientific Laboratory Supplies, Wilford, Nottingham, UK), NerveCheck memiliki AUC (*area under cover*) 86% (SE: 0.038, 95% CI 0.79 to 0.94, $P < 0.0001$).¹⁹

d. Pemeriksaan Elektrofisiologi

Pemeriksaan elektrodagnosis merupakan alat esensial dalam mendiagnosis neuropati perifer, terutama sebagai alat konfirmasi langsung dari pemeriksaan neurologi. Pada pasien dengan kecurigaan polineuropati perifer, studi elektrodagnosis dapat :²³

1. Mengeksklusikan kondisi yang menyerupai polineuropati seperti radikulopati L5 dan S1/S2, sindroma terowongan tarsal, sindroma terowongan karpal, dan miopati distal.
2. Menentukan distribusi anatomis dari neuropati, apakah sebagai mononeuropati tunggal, mononeuropati multipel, atau polineuropati perifer umum.
3. Menentukan tipe serabut saraf yang terganggu (sensorik, motorik, atau keduanya)
4. Memberikan estimasi durasi dan aktivitas neuropati (akut, aktif, atau kronik)
5. Mengidentifikasi proses patofisiologis primer (kehilangan akson, demielinisasi seragam, demielinisasi multifokal, atau blok konduksi)

Analisis kecepatan hantar saraf seperti halnya amplitudo, area, dan durasi CMAP sangat penting dalam pemeriksaan elektrofisiologis dalam menegakkan proses patologis primer pada polineuropati. Pada kebanyakan kasus, polineuropati dapat dibedakan menjadi dua kategori berdasarkan komponen serabut saraf yang terganggu : akson atau myelin penyokongnya. Namun, pada kasus polineuropati yang sangat ringan atau pada kondisi berat dengan hilangnya respon sensorik, sulit untuk mendiagnosis proses patologis primer hanya dari studi elektrofisiologis.^{23,24}

PNP-DM merupakan bentuk tipikal dari polineuropati aksonal yang mengenai serabut saraf sensorik besar atau kecil. Namun, dapat pula terdapat demyelinisasi sekunder dimana kecepatan hantar saraf cukup rendah untuk dapat memenuhi kriteria sebagai perlambatan demyelinatif.²⁴

Sampai saat ini, belum ada suatu pedoman standar dalam kriteria diagnosis dan terapi PNP-DM. *American Academy of Neurology (AAN)* bekerja sama dengan *American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM)* dan *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R)* pada tahun 2005 kemudian mengembangkan definisi kasus PNP-DM untuk menstandarisasi dan memfasilitasi studi penelitian klinis dan epidemiologis. Konsensus tersebut mengindikasikan bahwa gejala saja memiliki akurasi diagnosis yang rendah dalam memprediksi adanya PNP-DM; adanya tanda lebih baik dalam mendiagnosis PNP-DM dibanding gejala; dan abnormalitas tunggal dalam pemeriksaan kurang sensitif dalam memprediksi adanya PNP-DM dibanding abnormalitas multipel. Kombinasi gejala neuropatik, tanda, dan kelainan elektrodiagnosis memberikan diagnosis paling akurat dari PNP-DM. PNP-DM kemudian didefinisikan sebagai:

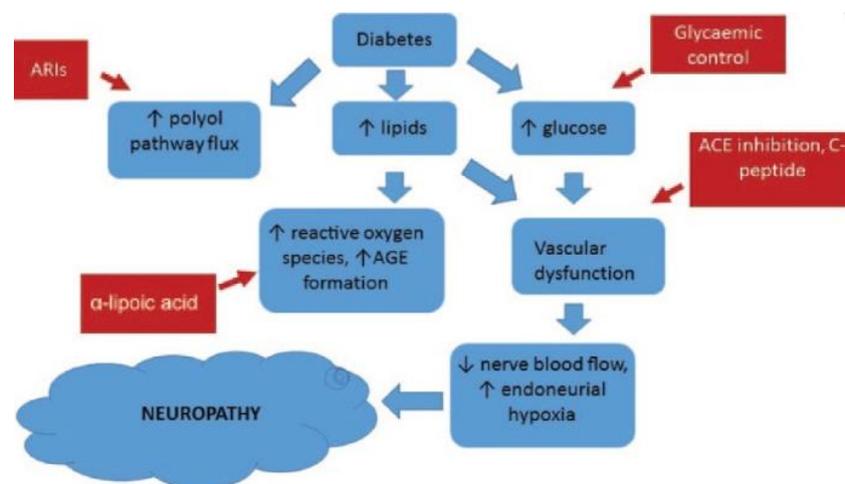
- abnormalitas studi konduksi saraf, dan
- adanya gejala dan atau tanda polineuropati

Konfirmasi elektrodiagnosis untuk definisi kasus PNP-DM minimal adalah abnormalitas dari dua saraf berbeda, dengan salah satunya saraf suralis pada kedua ekstremitas. Gejala termasuk penurunan sensasi, gejala sensorik neuropati positif (misalnya baal, rasa tertusuk, terbakar, atau nyeri) terutama di ujung jari kaki, telapak kaki, atau tungkai. Tanda termasuk penurunan sensasi bilateral simetris, hilang/menurunnya refleks achilles, serta kelemahan/atrofi otot tungkai.²⁵

Berdasarkan AAN untuk terapi yang direkomendasikan antara lain :

Tabel 2 Rekomendasi Terapi Polineuropati Diabetikum²⁶

Level A	Pregabalin, 300–600 mg/hari
Level B	Gabapentin, 900–3600 mg/hari
	Asam Valproat 500-1200 mg/ hari
	Venlafaxine, 75–225 mg/hari
	Duloxetine 60-120 mg/hari
	Amitriptyline, 25–100 mg/hari
	Dextromethorphan 400 mg/hari
	Morphine sulphate, titrasi hingga 120 mg/hari
	Oxycodone, mean 37 mg/hari, max 120 mg/hari
	Tramadol 210 mg/hari
	Oxycodone, mean 37 mg/hari, max 120 mg/hari
	Capsaicin, 0.075% 4x/hari
	Isosorbide dinitrate spray
	Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation x 3–4/minggu



Gambar 6. Patofisiologi dari polineuropati DM dan lokasi aksi dari terapi farmakologis

: ACE: angiotensin-converting enzyme; AGE: advanced glycation end product; ARI

:aldose-reductase inhibitor²⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Latov Norman. 2000. *Peripheral Neuropathies*. Lippincott Textbook of Neurology Chapter 103.
2. Gronseth G.S, Franklin G, et al. 2005. *Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. Neurology 2005 England: 199-207
3. <https://www.foundationforpn.org/what-is-peripheral-neuropathy/types-risk-factors/> (online, diakses tanggal 9 Januari 2018)
4. Kenneth W. Lindsay. 1997. *The Polyneuropathies*. Neurology and Neurosurgery Illustrated P414-428
5. Pengurus Besar PERKENI. Konsensus Pencegahan dan Pengelolaan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. 2015
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7 ed*. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2015
7. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38 (January): 8 – 16
8. Said, G. Diabetic Neuropathy – a review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6) : 331 – 340
9. Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P, Barohn RJ. Diabetic Neuropathy Part 1 Overview dan Symetric Phenotypes. Neurol Clin. 2013;31 :425 – 445
10. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Caselliini CM. Diabetic neuropathies : clinical manifestations and current treatment options. *Nat CLin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(5):269 – 281
11. Veves A, Malik RA. *Diabetic Neuropathy Clinical Management*. 2nd ed. New Jersey; Humana Press;2007

12. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Neurol*.2008;9 (January)
13. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ, Clinic M. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain*. 2001;124:1197 – 1207
14. Campbell WW. DeJong's The Neurologic Examination. USA : Lippincott Williams & Wilkins;2005
15. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple Screening Test for Peripheral Neuropathy in the Diabetes Clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250 – 256
16. Snow K. Evaluation of An Overview. Waltham:Neurometrix;2012
17. Craig AB, Strauss MB, Daniller A, Miller SS. Foot Sensation Testing in the Patient with Diabetes: Introducing of the Quick & Easy Assesment Tool. *Wounds*.2014;26(8):221 - 231
18. Amstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers. *J AM Med Assoc*. 2015;293(2):217 – 228
19. Ponirakis G, Odriozola MN, Odriozola S, et al. Nervecheck : An Inexpensive Quantitative Sensory Testing Device for patients with Diabetic Neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; (2016). Doi:10.1016/j.diabres.2015.12.023
20. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Comblath DR. Quantitative sensory testing Report of the Therapeutics and Technology Assessment. *Neurology*. 2003;60:898 – 904
21. Yarnistky D, Pud D. Quantitative sensory testing. In: *Clinical Neurophysiology Vol 1.*;2004 :305 – 332
22. Mythili a, Kumar KD, Subrahmanyam KA V, Venkateswarlu K, Butchi RG. Comparative study of examination scores and quantitative sensory testing in diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Int J Diab Dev Ctries*. 2010;30(1):43 – 48
23. Bashar K. *Electromyography in Clinical Practice. A Case Study Approach 2nd ed* USA: Elsevier, 2007
24. El-shazly M, Abdel-fattah M, Scorpiglione N, Benedetti MM. Risk Factors for Lower Limb Complications in Diabetic Patients. *J Diabetes Complications*. 1998;8727(97):10-17
25. Neurology AA of. Distal symmetric polyneuropathy : A definition for clinical research Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and. *Neurology*. 2005;64:199 – 208

26. Javed S. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. Vol. 61, Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2015. p. 15–28.
27. Treatment of Painful Diabetic Neuroapthy. American Academy of Neurology. 2011