

**PENGARUH PEMBERIAN ALPHA LIPOIC ACID TERHADAP PERBAIKAN DERAJAT
DISTAL SYMETRICAL DIABETIC POLINEUROPHATY**

*THE EFFECT OF ALPHA LIPOIC ACID ON IMPROVING THE DEGREE OF DISTAL
SYMETRICAL DIABETIC POLYNEUROPHATY*

Nurmayasari.H.Abd.Rauf



PEMBIMBING

Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)

Dr. dr. Yudy Goysal, SpS (K)

Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman,Sp.PD,K-EMD, FINASIM

dr. Nirwana Fitriani Walena, Ph.D

PENGUJI

dr.Anastasia Juliana, SpS (K)

dr. Andi Weri Sompa, Mkes, Sp.S(K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PENGARUH PEMBERIAN ALPHA LIPOIC ACID TERHADAP PERBAIKAN
DERAJAT *DISTAL SYMETRICAL DIABETIC POLINEUROPATHY***

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

NURMAYASARI. H. ABD. RAUF

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN ALPHA LIPOIC ACID TERHADAP PERBAIKAN
DERAJAT DISTAL SYMETRICAL DIABETIC POLINEUROPATHY**

Disusun dan diajukan oleh:

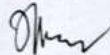
NURMAYASARI.H.ABD.RAUF
C155191010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **27 NOVEMBER 2023**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

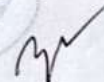
Menyetujui:

Pembimbing Utama,



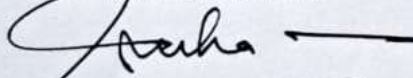
Dr.dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP. 19570608 198410 2 001

Pembimbing Pendamping,



Dr.dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
NIP. 19621116 198803 1 006

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Nurmayasari.H. Abd.Rauf

No. Mahasiswa : C155191010

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Pengaruh Pemberian Alpha Lipoic Acid Terhadap Perbaikan Derajat Distal Symetrical Diabetic Polineuropathy adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 27 November 2023



Yang menyatakan

Nurmayasari.H.Abd.Rauf

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul ***PENGARUH PEMBERIAN ALPHA LIPOIC ACID TERHADAP PERBAIKAN DERAJAT DISTAL SYMETRICAL DIABETIC POLINEUROPATHY***. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak H. Husen Abdul Rauf dan Ibu Hj. Herawaty Maaruf, saudara kandung saya Muhammad Hidayatullah Rauf atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Jumraini tamasse, Sp.S(K) sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr.Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat Pembimbing Utama, Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM sebagai Anggota Penasihat / Pembimbing, Nirwana Fitriani walenna, Ph.D, sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr.Andi Weri Sompia, Mkes, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Andi Kurnia Bintang Sp.S(K), MARS ; dr. Louis Kwadow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K), dr. Faisal Budi Sasmita Parawansa, Sp.S; dr. Raissa Alfaathir Heri, Sp.S; dr. Ahmad Zaki Hanif, Sp.S; dr. Akhwal M.H. Rauf, SpS, yang telah memberi petunjuk kepada penulis.

Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, Sdr. Ade, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup Sinaps (dr.Ikhwan, dr.Inneke Magdalena Runtuwene, dr. Ashaeryanto, dr. Deni Hansen Limbeng, dr. Rahmi A. Gafur, dr. Melfa Irfaliza, dr . A. Arsidin Mappa Madeng, dr.Endy Suseno, dan dr.Ulima Rahma Asri) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini (dr. Arfa'l Laksamana, dr. Michael Carrey, dr. Ananda Asmara, dr. Maulida, dr.Arief Pratama, dr. Rani Kerinciani, dr. Andi Dewi Sanra Sanrika, dr. Febriana Rambu, dr. Kinanta, dr. Muhammad Ikbal, dr. Fitrah C. Polhaupessy, dr. Zulia Indriani Masnady, dr. Dwi Yanti, dr. M. Akbar Yunus, dr. Reski Harlianty Harli, dr. Sarah Valeria Ivercinthya Saya, dr. Virza Chairunnisa Latuconsina, dr. Dewi Fatmasari Surianto, dr. Rahima Bugis, dr. Maria Clemensiana Baba, dr. Vieryna Widyastuti Soemarno, dr. Haris Nur, dr. Mukhraeni, dr. Dwi rahmad Setiawan, dr.Ariandi, dr. Ike widyawati Fongiman, dr. Tika Gustia Saraswati, dr. Siti Nurul Magfirah, dr. Rezki Indriyanti, dr.Masyita A. Opier, dr. Pretty Puspitasari, dr. St.Giranti Ardila Gunadi, dr. Primita Yulianti, dr. Desy Andiani, dr. Raswinda, dr. Andi Tenri Ismi Sandra, dr. Herwiq Ismail, dr. Ishmah Khairina, dr. Nur Intan Yusuf, dr. Novi Tejaya dan dr. Felix Kwenandar. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD H. M. Djafar Harun ; Ketua dan Staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, Psikiatri dan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga ALLAH SWT selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 27 November 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nurmayasari. H. Abd. Rauf', with a stylized flourish at the end.

Nurmayasari. H. Abd. Rauf

ABSTRAK

Latar Belakang : *Symmetrical polyneuropathy* (DSPN) adalah jenis neuropati yang sering dijumpai sebagai komplikasi akibat diabetes melitus dengan prevalensi mencapai 50% dari seluruh neuropati diabetik. Gejala nyeri neuropati yang timbul berdampak pada kualitas hidup yang menurun. Kondisi hiperglikemik kronik mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas pada mitokondria. Pemberian antioksidan asam α lipoat (ALA) bertindak sebagai antioksidan dengan menetralkan oksida reaktif sehingga meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian Alpha Lipoic Acid terhadap derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* pada pasien DM tipe 2.

Metode: Penelitian true experimental dengan rancangan pre dan post test design yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Alpha lipoic acid* terhadap derajat keparahan *Distal Symetrical Diabetic Polineuropathy* menggunakan *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC).

Hasil: Pemberian terapi neuropathy diabetik ditambah *Alpha Lipoic Acid* 600 mg/ hari selama 8 minggu pada kelompok intervensi memperbaiki derajat keparahan *Distal Symetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN). Sebaliknya pemberian terapi neuropathy diabetik tanpa Alpha Lipoic Acid 600 mg/hari selama 8 minggu pada kelompok kontrol tidak memperbaiki derajat keparahan *Distal Symetrical Polineuropathy* (DSPN), bahkan cenderung memperburuk.

Kesimpulan: Pemberian alpha lipoic acid 600 mg per hari selama 8 minggu pada kelompok intervensi memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN) yang didominasi oleh lesi campuran dari derajat 3 (sedang-berat) menjadi derajat 2 (sedang). Sedangkan pemberian terapi neuropathy diabetik tanpa Alpha Lipoic acid (ALA) 600 mg pada kelompok kontrol tidak memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN), bahkan pada 1 kasus tampak mengalami perburukan. Terdapat perbaikan selisih skor *Baba's diabetic classification* (BDC) pada kelompok intervensi yang mendapat terapi ALA 600 mg/hari dibandingkan pada kelompok kontrol.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by an increase in blood sugar due to decreased insulin secretion by pancreatic beta cells and/or impaired insulin function (insulin resistance), and causes serious damage to the heart, blood vessels, eyes, kidneys and nerves.

Objective: This study aims to determine whether there is an effect of giving *Alpha Lipoic Acid* on the severity of *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* in type 2 DM patients.

Method: This research is a type of research using a true experimental design with a pre and post test design which aims to determine the effect of giving Alpha lipoic acid supplements on the severity of *distal symmetrical diabetic polyneuropathy* using *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC).

Result: This study shows that administering standard diabetes mellitus therapy to the control group did not improve the severity of *distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN), and even tended to worsen DSPN. And the improvement in the severity of DSPN was more obvious in the intervention group (the group that received *Alpha lipoic acid* (ALA) supplements) than in the control group that only received standard therapy.

Conclusion: This study concluded that administering *Alpha Lipoic Acid* supplement therapy 600 mg per day for 8 weeks in the intervention group improved the severity of mixed *distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN) lesions from grade 3 (moderate-severe) to grade 2 (moderate). Then, giving standard diabetes mellitus therapy to the control group did not improve the severity of *distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN), and even tended to worsen DSPN. And the improvement in the severity of DSPN was more obvious in the intervention group (the group that received *Alpha Lipoic Acid* (ALA) supplements) than in the control group that only received standard therapy.

Keywords: Alpha Lipoic Acid; *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy*, *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC)

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	5
DAFTAR GAMBAR	6
DAFTAR SINGKATAN	7
BAB I PENDAHULUAN	11
1.1 Latar Belakang Masalah	11
1.2 Rumusan Masalah	15
1.3 Tujuan Penelitian	15
1.3.1 Tujuan Umum	15
1.3.2 Tujuan Khusus	15
1.4 Manfaat Penelitian	16
1.4.1 Manfaat Teoritis	16
1.4.2 Manfaat Praktis.....	16
1.4.3 Manfaat Metodologi	16
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	17
2.1 Neuropati Diabetik	17
2.2 Faktor Risiko Neuropati Diabetik	19
2.3 Klasifikasi Neuropati Diabetik	28
2.4 Manifestasi Klinik	29
2.5 Patogenesis Neuropati Diabetik	31
2.5.1 Neuropatologi.....	31
2.5.1.1 Mekanisme Vaskular	34
2.5.1.2 Mekanisme Metabolik	35
2.5.1.3 Mekanisme Hiperlipidemia	44
2.5.1.4 Gangguan Mekanisme Sinyal Insulin	45
2.6 Nerve Conduction Study (NCS) Dan Grading Neuropathy Diabetic.....	47
2.7 Alpha Lipoic Acid (ALA)	48
2.8 Pengaruh Pemberian Alpha Lipoic Acid dengan Derajat Keparahan DSPN	50
2.9 Hubungan Nerve Conduction Study Dengan DSPN	54

BAB III KERANGKA TEORI	58
3.1 Kerangka Teori	58
3.2 kerangka Konsep	59
3.3 Hipotesis Penelitian	60
BAB IV METODE PENELITIAN	61
4.1 Desain Penelitian	61
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	61
4.3 Subjek Penelitian	61
4.3.1 Populasi Penelitian	61
4.3.2 Sampel Penelitian	62
4.3.3 Kriteria Inklusi	62
4.3.4 Kriteria Eksklusi	63
4.3.5 Kriteria Dropout	63
4.3.6 Perkiraan Besar sampel	64
4.4 Cara Pengumpulan Data	64
4.4.1 Alat	64
4.4.2 Cara Kerja	65
4.5 Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel	66
4.6 Definisi Operasional & Kriteria Objektif	66
4.7 Analisis Data dan Uji Statistik	72
4.8 Izin Penelitian dan kelayakan Etik	72
4.9 Alur Penelitian	74
BAB V HASIL PENELITIAN	74
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	75
5.2 Perbandingan Skor BDC Sebelum dan Setelah Dilakukan Terapi Standar	77
5.3. Perbandingan Skor Baba's Diabetic Classification Sebelum dan Setelah Dilakukan Terapi Intervensi	79
5.4 Perbandingan Selisih skor BDC Sebelum & Setelah Perlakuan Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Intervensi	81
BAB VI Pembahasan	84

BAB VII Kesimpulan dan Saran	92
6.1 kesimpulan	92
6.2 Saran	92
DAFTAR PUSTAKA	93
Lampiran 1. Formulir Demografi Pasien Penelitian	104
Lampiran 2. Formulir Elektromyografi	105
Lampiran 3. Uji normalitas EMG	111

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Neuropathology Diabetic	29
Tabel 2. Stadium Neuropathy Diabetic	48
Tabel 3. Nilai Normal Nerve Conduction Study (NCS) Motorik ekstremitas Bawah	56
Tabel 4. Nilai Normal Nerve Conduction study (NCS) Sensorik Ekstremitas Bawah	56
Tabel 5. Karakteristik Sampel Penelitian	75
Tabel 6. Perbandingan Skor Baba's Diabetic Classification Sebelum Dan Setelah Dilakukan Terapi Standar (Kelompok Kontrol).....	77
Tabel 7. Perbandingan Skor Baba's Diabetic Classification Sebelum Dan Setelah Dilakukan Terapi Intervensi	79
Tabel 8. Perbandingan Selisih Skor Baba's Diabetic Classification Sebelum & Setelah Perlakuan Pada Kelompok Kontrol & Kelompok Intervensi.....	81
Tabel 9. Perubahan EMG pada kelompok Alpha Lipoic Acid (ALA).....	83
Tabel 10. Perubahan EMG pada kelompok control	85
Tabel 11. Perbedaan Derajat BDC sebelum dan setelah pemberian terapi antar kelompok	87
Tabel 12. Selisih perbaikan elektromyografi (EMG) antar kelompok	88

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Dari Painless and Painful Neuropathy Diabetik.....	32
Gambar 2. Perbedaan Serabut Saraf Normal dan Yang Mengalami Iskemia	35
Gambar 3. Reaksi AGE dan RAGE dalam Patogenesis Neuropathy Diabetik	37
Gambar 4. Perubahan Pada Protein Sel Saraf Akibat AGE	38
Gambar 5. Mekanisme Jalur Poliol Dalam Patogenesis Neuropathy Diabetik	39
Gambar 6. Stress Oksidatif Dalam Patogenesis Neuropathy Diabetik.....	44
Gambar 7. Algoritme Baba's Diabetic Neuropathy Classification.....	47

DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced Glycation End- products</i>
ALB	: Asam lemak bebas
ATP Ase	: <i>Adenosine Thriphosphatase</i>
AHB	: <i>Abduktor Halluci Brevis</i>
ADP-Ribosa	: <i>Adhenosin Diphosphat Ribosa</i>
ALA	: <i>Alfa Lipoic Acid</i>
AMPK	: <i>Adenosin Monofosfat Activated Protein-Kinases</i>
AR	: <i>Aldose Reductase</i>
BDC	: <i>Baba's Diabetic Neuropathy Classification</i>
CAN	: <i>Cardiovascular Autonomic Neurophaty</i>
CMAP	: <i>Compound Muscle Action Potential</i>
DAG	: <i>Diacylglicerol</i>
DAN	: <i>Diabetic Autonomic Neuropathy</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DPN	: <i>Diabetic Polineurophaty</i>
DSPN	: <i>Diabetic Distal Symmetrical polyneuropathy</i>
EDB	: <i>Esktensor Digitorum Brevis</i>
EMG	: <i>Elektromiografi</i>
ER	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GDS	: <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>

GLUT- 4	: <i>Glukosa transporter Type – 4</i>
GSH	: <i>Glutation Tereduksi</i>
HBA1C	: <i>Glikosilasi Hemoglobin</i>
HDLc	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HIF-1α	: <i>Hypoxia- Induced Factor 1α</i>
Ha	: <i>Hipotesis Alternative</i>
H0	: <i>Hipotesis 0</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IGF- I	: <i>Insulin Like Growth Factor-I</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IR	: <i>Insulin Reseptor</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrat-1</i>
K ⁺	: <i>Kalium</i>
KHS	: <i>Kecepatan Hantaran Saraf</i>
KTP	: <i>Kartu Tanda Penduduk</i>
LDLc	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LOX-1	: <i>Lectin Like Oxidized Low- Density Lipoprotein</i>
MCV	: <i>Motor Nerve Conduction Velocity</i>
Na	: <i>Natrium</i>
NAD⁺	: <i>Nicotinamide Adenin Dinucleotida</i>
NCV	: <i>Nerve Conduction Velocity</i>
NCS	: <i>Nerve Conduction Study</i>
ND	: <i>Neuropati Diabetik</i>

NDS	: <i>Neuropathy Disability Score</i>	
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenosin Dinucleotida Phospatase</i>	<i>Oksidasi</i>
NF	: <i>Nuclear Factor</i>	
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>	
NO	: <i>Nitric Oxide</i>	
NT-3	: <i>Neurothropin-3</i>	
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>	
PAD	: <i>Peripheral Arterial Diseases</i>	
PKC	: <i>Protein Kinas-C</i>	
PARP	: <i>Poly ADP- Ribose Polymerase</i>	
P13K	: <i>Phosphatidylinositide 3- Kinase</i>	
RAGE	: <i>Receptor Advance Glycation end Product</i>	
RCT	: <i>Randomized Controlled Trials</i>	
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>	
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Spesies</i>	
RONs	: <i>Reactive Oxygen and Nitrogen Species</i>	
SCV	: <i>Sensory Nerve Conduction Velocity</i>	
SNAP	: <i>Sensory Nerve Action Potential</i>	
SDH	: <i>Sorbitol Dehydrogenase</i>	
SM	: <i>Sindrom Metabolik</i>	
T1D	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 1</i>	
T2D	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>	
TGF-B	: <i>Tumor Growth Factor – Betha</i>	

TRPA1	: <i>Transient Receptor Potential Ankyrin-1</i>
TOL-4/TLR4	: <i>Toll Like Receptor-4</i>
TSS	: Total Symptom Score
UDP-G1CNAC	: <i>Uridin Difosfat N-Acetilglukosamin</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VGSC	: <i>Voltage-Gated Sodium Channel</i>
VWF	: <i>Von Wilbrand Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin), serta menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (American Diabetes Association, 2021). Saat ini diabetes mellitus telah menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021, sekitar 1 dari 10 orang atau sebanyak 537 juta orang di dunia hidup dengan diabetes. Angka tersebut diproyeksikan akan meningkat, mencapai 643 juta pada tahun 2030 dan 784 juta pada tahun 2045. Penyakit ini menyebabkan setidaknya 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi diabetes mellitus mencapai 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang. Diasumsikans terus meningkat sebesar 9,2% pada tahun 2019 dan 10,8% pada tahun 2021. Hal tersebut membuat Indonesia menduduki peringkat ke lima dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia (Riskesdas 2018).

Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Atau disertai dengan keluhan lain yaitu lemah badan, kesemutan, gatal,

mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (American Diabetes Association, 2021).

Komplikasi akut yang mengancam jiwa dari diabetes yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis atau status hiperglikemi hiperosmolar. Selain itu dapat terjadi hipoglikemia berat, simptomatik maupun asimtomatik. Komplikasi kronik DM dapat terjadi secara makroangiopati berupa penyakit pembuluh darah besar meliputi penyakit arteri koroner serta kerusakan pembuluh darah serebral dan mikroangiopati berupa penyakit pembuluh darah kecil meliputi nefropati diabetik, retinopati diabetik serta neuropati diabetik (PERKENI, 2021). Komplikasi tersering dari DM adalah polineuropati diabetikum (PD) dengan prevalensi mencapai 21,3-34,5% pada pasien DM tipe I dan 7-34,2% pada pasien DM tipe II. Polineuropati diabetikum (PD) merupakan penyebab utama neuropati di seluruh dunia serta menyebabkan amputasi serta ketidakmampuan (Nascimento, *et al*, 2016). *Distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN) adalah jenis yang sering dijumpai pada pasien sebagai komplikasi diabetes melitus dengan prevalensi mencapai 50% dari seluruh neuropati diabetik. Pada *distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN) gejala awal yang muncul merupakan akibat terinduksinya serabut saraf kecil yang menimbulkan rasa nyeri dan dysesthesia, dengan karakteristik nyeri terbakar, nyeri pedih, rasa kesemutan dan *shooting* atau seperti terkena sengatan listrik yang biasanya memburuk pada malam hari, hiperalgesia dan allodynia. Gejala nyeri neuropati yang timbul berdampak pada kualitas hidup dan aktivitas sehari-hari seperti berjalan, menaiki tangga dan tidur. (Amelia, R., Wahyuni, A. S., & Yunanda, Y. (2019)

Kondisi hiperglikemik mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas pada mitokondria. Pemberian antioksidan merupakan usaha menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal

bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes. Berbagai macam suplemen yang mengandung antioksidan dan atau faktor yang dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) berpotensi untuk memperbaiki disfungsi endotel dan fungsi mitokondria dalam sel, serta menurunkan aktifitas dari enzim NADPH oksidase. Dalam kasus komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada penderita diabetes melitus, terapi antioksidan bermanfaat apabila diberikan bersamaan dengan terapi untuk mengendalikan tekanan darah, kondisi dislipidemia, dan kontrol kadar glukosa secara optimal (Bhale DV, 2014).

Salah satu antioksidan yang menarik untuk diteliti efeknya terhadap neuropathy diabetic adalah asam α lipoat (ALA). Asam lipoat merupakan antioksidan yang poten yang berfungsi sebagai kofaktor pada kompleks multienzim, seperti piruvat dehidrogenase dan ketogutarat dehidrogenase. Dalam bentuk tereduksinya, dihidrolipoat bereaksi dan menetralkan ROS, seperti radikal superoksida, oksigen singlet, dan radikal hidroksil (Oyenihi AB, 2018).

ALA bertindak sebagai antioksidan dengan menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan memulihkan kerusakan yang disebabkan oleh oksida lain. ALA akan meningkatkan kadar glutathione dan menghambat peroksidasi lipid. ALA menurunkan kadar HbA1c, dengan meningkatkan transportasi glukosa transporter tipe 4 (GLUT-4) ke lemak dan membran sel otot dan meningkatkan aktivitas transportasi glukosa otot rangka. ALA juga dianggap sebagai agen insulin mimetik, serta terbukti meningkatkan kecepatan konduksi saraf motorik dan sensorik pada neuropati diabetik serta melindungi saraf perifer dari iskemia (Ziegler D, 2019).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti ingin melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian Alfa lipoic Acid Dengan Derajat Keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah ada pengaruh pemberian Alpha Lipoic Acid dalam memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN) pada pasien DM tipe 2.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian Alpha Lipoic Acid terhadap derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN) pada pasien DM tipe 2.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Mengukur perubahan amplitudo dan NCV Nervus Suralis penderita *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* pada kelompok intervensi.
2. Mengukur perubahan amplitudo dan NCV Nervus Tibialis penderita *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* pada kelompok intervensi.
4. Mengukur perubahan amplitudo dan NCV Nervus Suralis penderita *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* pada kelompok kontrol.
5. Mengukur perubahan amplitudo dan NCV Nervus Tibialis penderita *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* pada kelompok kontrol.
6. Menilai perubahan derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN) berdasarkan *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC) pada kelompok intervensi dan kontrol.
7. Menilai pebandingan selisih perbaikan skor *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC) pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian Alpha lipoic acid terhadap perubahan derajat keparahan *Diabetic Distal symmetrical polineuropathy* pada pasien Diabetes Mellitus Type II.

1.4.2 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi penelitian dasar atau sumber referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai efek suplemen Alpha lipoic acid terhadap progresivitas nyeri neuropatik pada pasien neuropati diabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 NEUROPATI DIABETIK

Kemenkes RI 2014 memaparkan Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena tubuh tidak mempunyai hormon insulin yang cukup akibat gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana (Cristoforus herlangga 2021).

Menurut data dari International Diabetes Federation, 382 juta orang didunia menderita diabetes, salah satu penyebab utama dari neuropati. Polineuropati distal simetris (PNDS) merupakan bentuk klinis tersering dari diabetik neuropatik, yang terjadi pada lebih dari 90% pasien. Secara umum, PNDS mengenai jari kaki dan kaki bagian distal, namun perlahan berkembang secara proksimal melibatkan tungkai dan kaki seperti kaus kaki. Kondisi ini juga dikarakterisasi dengan kehilangan nerve fiber yang progresif baik dari divisi somatik maupun otonom. Ulserasi pada kaki dan neuropati yang nyeri merupakan komplikasi klinis utama dari PNDS, berkaitan dengan tingginya morbiditas serta mortalitas. Seringnya pasien mencari bantuan tenaga medis hanya ketika muncul nyeri, gejala yang terjadi pada 10% hingga 26% dari populasi (Boghday N.A and Badr.GA 2015).

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering ditemukan pada pasien DM (diabetes mellitus), yang ditandai hilangnya fungsi neuron secara progresif. Definisi neuropati perifer diabetika adalah adanya tanda dan gejala dari disfungsi saraf perifer pada pasien DM setelah penyebab lain dieksklusi (Juster-Switlyk and Smith, 2016).

Pada DM tipe 1, polineuropati distal biasanya menimbulkan gejala setelah hiperglikemia kronik dalam waktu yang lama. Pada DM tipe 2, pasien dapat mengalami gejala neuropati setelah kontrol glikemik yang buruk dalam waktu yang lebih singkat (Quan, 2020). Neuropati simtomatik dapat terjadi pada 30-50% pasien neuropati diabetika (Argoff et al., 2006; Deshpande et al., 2008; Skljarevski and Malik, 2007). Saat ini belum ada terapi yang dapat mengubah perjalanan penyakit neuropati diabetika. Pengobatan gejala atau simtomatik masih merupakan tujuan utama pengobatan. Anti-konvulsan dan anti-depresan merupakan terapi lini pertama dengan tujuan akhir penurunan intensitas nyeri sebanyak 50% (Tavakoli et al., 2010).

Neuropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai tanda dan gejala disfungsi saraf perifer pada pasien dengan diabetes mellitus (DM) di mana penyebab lain disfungsi saraf perifer telah disingkirkan (Pop-Busui *et al.*, 2017). Diabetes Neuropati mengacu pada berbagai gangguan klinis yang mempengaruhi sistem saraf dengan tampilan perubahan anatomi dan terjadinya perjalanan klinis. Patofisiologi yang mendasari terjadinya neuropati diabetik tidak jauh dari konsekuensi hiperglikemia dan mikroangiopati. Bentuk neuropati yang paling sering yaitu *distal symmetric sensorimotor polyneuropathy*. Namun, sebagian besar sistem tubuh dapat dipengaruhi melalui keterlibatan sistem saraf otonom (Cernea and Raz 2021).

2.2 FAKTOR RISIKO NEUROPATI DIABETIKA

1. Usia

Komplikasi DM dapat menyerang berbagai usia. Semakin lama seseorang menderita DM maka semakin beresiko pula mengalami komplikasi diawali dengan tanda dan gejala yang khas. Hal ini dapat disebabkan karena faktor degeneratif, yaitu semakin menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel β pankreas dalam

memproduksi insulin (Ikram,2004). Hasil penelitian menunjukkandari 1788 penderita diabete mellitus type II, sebanyak 90% mengalami neuropati perifer dengan usia 40-79 dengan rerata usia 55,5 tahun (Nyamu *et al* ,2003). Soheilykhah *et al.*(2014), mengungkapkan bahwa terdapat 80% pasien yang beresiko terkena komplikasi Neurophati diabetik berdasarkan gejala kesemutan, sindrom kaos kaki, dan nyeri adalah berusia lebih dari 50 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian lain, yang menemukan prevalensi DPN sebanyak 47,5% terjadi pada penderita diabetes berusia 50-59 tahun (Parisi *et al.*,2016).

Seiring bertambahnya usia tubuh mempunyai daya toleransi yang rendah terhadap glukosa. Kondisi ini disebabkan oleh perubahan reseptor *glikoprotein* yang akan membantu insulin mentransfer glukosa kedalam sel-sel otot, hepar, dan jaringan adiposa mengalami penurunan, akibatnya timbul defisiensi respon terhadap insulin. Hal tersebut menyebabkan kepekaan terhadap insulin menjadi menurun. Sekresi insulin tidak menurun dengan bertambahnya usia, tetapi kepekaan reseptor yang berinteraksi dengan insulin mengalami penurunan (hembing, 2008).

2. Jenis kelamin

Perempuan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami komplikasi neuropati. Hal ini berhubungan dengan paritas dan kehamilan, dimana keduanya adalah faktor risiko untuk terjadinya penyakit DM. Hal ini diungkapkan sebuah studi di Jerman yang menemukan 37% orang yang mengunjungi klinik perawatan primer mempunyai keluhan utama yaitu nyeri neuropatik dengan prevalensi sebanyak 14% pasien wanita dan 11% pasien pria di Jerman (*International Association for the Study of Pain*,2015). Hasil penelitian dari Al-Rubeaan *et al.*(2015) menyebutkan bahwa komplikasi

neuropati pada pasien DM lebih banyak pada perempuan 63% dibandingkan laki-laki 37%.

Perempuan lebih beresiko menderita DM Tipe II dan mengalami komplikasi. Hal ini disebabkan oleh penurunan hormon estrogen akibat menopause. Estrogen pada dasarnya berfungsi untuk menjaga keseimbangan kadar gula darah dan meningkatkan penyimpanan lemak, serta progesteron yang berfungsi untuk menormalkan kadar gula darah dan membantu menggunakan lemak sebagai energi (Taylor, C., Lillis, C., & Lemone, 2008). Penurunan hormon tersebut akan memicu obesitas yang menjadi faktor predisposisi gangguan metabolik yang dikenal sebagai sindrom metabolik (SM). Faktor yang berperan terhadap terjadinya SM adalah *nonesterified fatty acids*, *sitokin inflamasi*, *plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)*, *adiponektin*, *leptin* dan *resistin*. Resistensi insulin dalam sel lemak mengakibatkan peningkatan lipolisis dan pelepasan asam lemak (ALB) yang mengakibatkan inaktivasi *mitochondrial pyruvate dehydrogenase* dan akhirnya terjadi penurunan ambilan glukosa. Peningkatan kadar ALB dapat menghambat transport glukosa dan aktivitas *hexokinase*, secara tidak langsung menghambat *signaling* melalui reseptor insulin (Bullock (2001) dalam Nigro et al., 2006).

3. Durasi DM.

Al-Rubeaan et al, yang melakukan penelitian pada tahun 2015 mengungkapkan bahwa semakin lama seseorang menderita DM, risiko untuk mengalami komplikasi juga akan meningkat. Sebanyak 35-40%, ditemukan adanya neuropati dengan durasi DM lebih dari 3 tahun dan 70% pada penderita DM dengan durasi lebih dari 5 tahun. Sebuah penelitian lain membuktikan proporsi responden yang menderita DM <10 tahun sebesar 62,9%, sedangkan proporsi responden dengan lama DM ≥ 10 tahun

(Ardiyati,2014). Hal ini disebabkan oleh terjadinya kelainan sel saraf yang terdapat pada sel-sel *schwann*, selaput myelin, dan akson pada penderita diabetes. Gambaran kerusakan tersebut berupa *demyelinasi* segmental, kerusakan akson, dan penebalan membran basal yang mengelilingi permukaan sel *Schwann*. Semakin lama, akson sel saraf akan hilang sama sekali. Selain kelainan morfologi, pada penderita diabetes juga akan ditemukan adanya kelainan fungsional berupa gangguan kemampuan penghantaran impuls, baik motorik maupun sensorik. Secara biokimiawi, akan ditemukan adanya kelainan dalam jumlah dan bentuk-bentuk protein sel saraf yang terkena (Smeltzer and Bare, 2010).

4. Hiperglikemia

Neuropati diabetikum disebabkan karena peningkatan kadar gula darah yang kronis yang berakibat terjadinya demyelinasi multifokal dan hilangnya akson (*axonal loss*) sehingga penderita DM dengan neuropati akan kehilangan sensasi dalam hal merasakan nyeri, panas, vibrasi dan tekanan (Price and Wilson, 2013). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Priyanto *dkk.*,(2013) mengemukakan bahwa rata-rata kadar gula darah responden yaitu 268,01 mg/dl dan disertai dengan sensitivitas kaki yang rendah.

Pada saat tubuh membutuhkan energi, glukosa akan diproses untuk menghasilkan energi melalui tahapan glikolisis, dekarboksilasi oksidatif, siklus krebs, dan transfer elektron. Tahapan tersebut dapat terjadi apabila terdapat oksigen adekuat dalam jaringan sehingga prosesnya disebut respirasi aerob (menghasilkan energi dengan adanya oksigen). Ketika gula darah yang beredar tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan energi yang diperlukan secara mendadak seperti berjalan atau berlari, maka glikogen yang adalah simpanan energi cadangan di dalam hati diubah

menjadi glukosa melalui tahapan glikogenolisis dan dilepaskan ke dalam darah untuk menghasilkan energi dalam jumlah yang besar untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh (Srivastava, Ramana and Bhatnagar,2005). Pada masing-masing individu terjadinya proses glikogenolisis tergantung pada kebutuhan energi dalam tubuh, sehingga ada yang terjadi secara cepat, bertahap, dan ada yang lama. Hal ini dikarenakan oleh 2 hal yaitu pertama adalah waktu terakhir subjek mengonsumsi makanan dan yang kedua adalah kebiasaan beraktivitas dari subjek tersebut, jika subjek sering melakukan aktivitas fisik maka penggunaan energi akan semakin sedikit dikarenakan tubuh telah terbiasa dengan aktivitas fisik. Oleh karena kurangnya kurangnya aktivitas menyebabkan waktu berlangsungnya glukogenolisis lebih lama daripada pasien yang beraktivitas secara teratur sehingga terjadi peningkatan kadar gula darah (Murray, Granner and Rodwell,2006).

5. Glikosilasi hemoglobin (HbA1C) dan kadar glukosa darah tidak terkontrol.

Glikosilasi hemoglobin adalah terikatnya glukosa yang masuk dalam sirkulasi sistemik dengan protein plasma termasuk hemoglobin dalam sel darah merah. Jumlah hemoglobin yang terglykolisasi bergantung pada jumlah glukosa yang tersedia. Jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama, sel darah merah akan tersaturasi dengan glukosa menghasilkan glikohemoglobin (Soewondo,2004). Apabila glikosilasi hemoglobin ($\text{HbA1C} \geq 7\%$) akan menurunkan kemampuan pengikatan oksigen oleh sel darah merah sehingga mengakibatkan hipoksia jaringan. Lebih lanjut akan terjadi proliferasi pada dinding sel otot polos subendotel (Misnadiarly,2006). Peningkatan kadar $\text{HbA1C} > 8\%$ mengindikasikan DM yang tidak terkontrol dan beresiko tinggi untuk menjadikan komplikasi jangka panjang seperti nefropati, retinopati atau kardiopati. Penurunan 1% dari HbA1C akan menurunkan komplikasi sebesar 35% (Soewondo,2004).

Gejala neuropati berupa penurunan sensitivitas yang disebabkan oleh hiperglikemia diperburuk oleh kadar glukosa darah yang tidak terkontrol. Bagaimanapun keadaan kadar glukosa yang masih normal bila tidak dilakukan pemantauan teratur akan menimbulkan fluktuasi yang dapat menyebabkan meningkatnya kadar gula secara drastis dalam satu waktu, hal ini tentu memicu risiko komplikasi lebih cepat. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan risiko kejadian neuropati yaitu pasien dengan kadar glukosa darah tidak terkontrol mempunyai risiko terjadi neuropati sebesar 6,2 kali dibandingkan dengan pasien yang mempunyai kadar glukosa darah terkontrol (Hastuti, 2008).

6. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko tambahan, menurut beberapa penelitian. Setelah penyesuaian untuk kontrol metabolik, usia, dan kovariat lainnya, neuropati diabetik telah terbukti berkorelasi dengan kolesterol dan trigliserida yang tinggi. Pada T1D, peningkatan kolesterol low-density lipoprotein (LDLc) dan trigliserida telah diidentifikasi sebagai prediktor neuropati diabetik. Dalam T2D, penggunaan fibrat dan penggunaan statin secara signifikan mengurangi kejadian neuropati diabetik selama 5 tahun. Baru-baru ini, studi tindak lanjut selama 6 tahun terhadap 48 pasien Korea mengungkapkan bahwa penurunan kolesterol high-density lipoprotein (HDLc) dan trigliserida secara signifikan meningkatkan risiko neuropati diabetik (Papanas and Ziegler, 2015).

7. Hipertensi

Sebuah penelitian telah mengidentifikasi hipertensi sebagai prediktor terkuat neuropati diabetikum, karena meningkatkan risiko relatif sekitar empat kali lipat dalam

periode 6 tahun. Hipertensi dapat menyebabkan penebalan pembuluh darah arteri menyebabkan diameter pembuluh darah menyempit. Penyempitan pembuluh darah akan mempengaruhi pengangkutan metabolisme dalam darah, sehingga kadar glukosa darah akan terganggu (Ponirakis,2019).

8. Obesitas

Pada populasi umum AS 40 tahun, obesitas dan adanya setidaknya 2 faktor risiko kardiovaskular (trigliserida atau glukosa plasma, penurunan HDLc, peningkatan lingkar pinggang, hipertensi) meningkatkan kemungkinan neuropati perifer. Subyek dengan obesitas telah ditemukan menunjukkan gambaran disfungsi serabut saraf kecil (gangguan persepsi nyeri dan berkurangnya refleks vasodilatasi) (Papanas and Ziegler, 2015).

9. Indek Massa Tubuh

Beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara IMT dan kadar glukosa darah. Seseorang yang memiliki IMT lebih dari normal maka menyebabkan peningkatan resistensi insulin sehingga kadar glukosa darah pun meningkat. Berat badan berhubungan dengan IMT dan diduga memiliki hubungan yang erat dengan kadar glukosa darah pada penderita DM Tipe II. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk menurunkan kadar glukosa darah penderita DM adalah dengan pencapaian status gizi yang baik. Obesitas dan kelebihan berat badan berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian. Kontrol berat badan penting dalam manajemen diabetes dan pencegahan perkembangan prediabetes menjadi diabetes. Salah satu cara sederhana yang umum digunakan untuk menentukan obesitas ini adalah mengukur indeks massa tubuh (IMT) (Adnan M *et al*, 2013).

10. Riwayat Merokok

Kandungan nikotin yang terkandung dalam rokok akan menyebabkan kerusakan endotel kemudian terjadi penempelan dan agregasi trombosit yang selanjutnya akan terjadi kebocoran sehingga lipoprotein lipase akan memperlambat clearance lemak darah dan mempermudah timbulnya aterosklerosis. Adanya aterosklerosis ini akan memicu terjadi stres oksidatif (Hastuti, 2008).

2.3 KLASIFIKASI

Di antara berbagai bentuk neuropati diabetik, *Diabetic Symmetrical Polyneuropathy* (DSPN) dan diabetik neuropati otonom, khususnya *cardiovascular autonomic neuropathy* (CAN), merupakan yang paling banyak dipelajari, terdapat juga beberapa bentuk neuropati diabetik lainnya. Tabel 1 memberikan skema klasifikasi untuk neuropati diabetik. (Malik RA, 2020).

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetik

N EUROPATI DIABETIKA	
A. Neuropati difus	
-	DSPN (Distal Symmetric Polyneuropathy)
	Neuropati small-fiber primer
	Neuropati large-fiber primer
	Neuropati campuran small-fiber dan large-fiber (paling sering)
-	Autonom Kardiovaskular

Penurunan variabilitas denyut jantung takikardia saat istirahat\

Hipotensi ortostatik

Kematian mendadak (aritmia maligna)

- Gastrointestinal

Gastroparesis (gastropati) diabetika Enteropati (diare) diabetika

Hipomotilitas kolon (konstipasi)

- Urogenital

Sistopati diabetika (neurogenic bladder) Disfungsi ereksi

Disfungsi seksual pada perempuan

- Disfungsi sudomotor Hipohidrosis/anhidrosis distal Gustatory sweating
- *Hypoglycemia unawareness*
- Abnormalitas pupil

B. Mononeuropati (mononeuritis multiplex) (atipikal)

Nervus kranialis atau perifer terisolasi (okulomotorius, ulnaris, medianus, femoralis, peroneus)

Mononeuritis multiplex (jika konfluens dapat menyerupai polineuropati)

C. Radikulopati atau poliradikulopati (atipikal)

Neuropati radikulopleksus (poliradikulopati lumbosakral, amiotropi motor proksimal)

Radikulopati torasik

2.4 MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis neuropati diabetika melibatkan serabut saraf sensorik, motorik, dan autonom. Neuropati sensorik biasanya terjadi secara perlahan dan memiliki distribusi *stocking-glove* pada ekstremitas distal. Gejala dapat berupa gejala negatif atau positif, difus atau fokal. Gejala negatif termasuk rasa baal atau mati rasa, yang terasa seperti memakai sarung tangan atau kaos kaki. Kehilangan keseimbangan, terutama dengan mata tertutup dan tidak adanya nyeri saat cedera umumnya ditemukan. Gejala positif dapat dideskripsikan seperti terbakar, tertusuk jarum, tersetrum, kesemutan, rasa terikat, nyeri, atau hipersensitif terhadap sentuhan (Quan, 2020).

Gejala motorik dapat melibatkan kelemahan distal, proksimal, atau fokal. Pada ekstremitas atas, gejala motorik distal termasuk gangguan koordinasi motorik halus dan kesulitan melakukan pekerjaan seperti membuka stoples atau memutar kunci.

Kelemahan di kaki dapat bermanifestasi sebagai kaki yang menyapu lantai dan sering terantuk benda sekitar. Kelemahan otot proksimal memberikan gejala kesulitan naik dan turun tangga, kesulitan bangun dari posisi tidur atau duduk, sering terjatuh akibat ketidakstabilan lutut, dan kesulitan mengangkat lengan hingga keatas bahu (Quan, 2020).

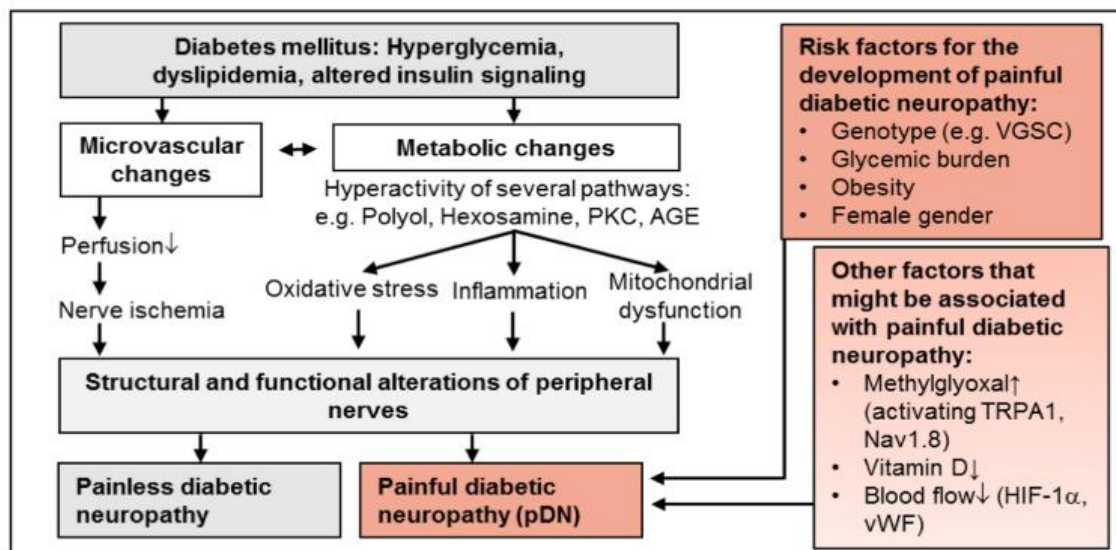
Gejala yang paling sering dijumpai pada neuropati sensorimotor simetris adalah kelemahan ringan pada jari kaki dan tungkai bawah. Kelemahan yang lebih berat dapat dijumpai pada neuropati diabetika asimetris (Quan, 2020).

Gejala autonom dapat melibatkan sistem kardiovaskular, gastrointestinal, genitourinaria, dan kelenjar keringat. Pasien dengan neuropati autonomik generalisata dapat mengalami ataksia, instabilitas *gait*, presinkop, atau sinkop (Quan, 2020). Neuropati autonomik gastrointestinal dapat menimbulkan gejala nyeri abdomen, disfagia, malabsorpsi, mual, muntah, inkontinensia alvi, konstipasi, dan diare (Johnson and Vinik, 1998). Gejala kardiovaskular termasuk hipotensi ortostatik, sinus takikardia persisten, sinus aritmia, penurunan variabilitas denyut jantung sebagai respon terhadap nafas dalam, dan pre-sinkop saat berubah posisi dari tidur (Ziegler, 1999). Gejala pada kandung kemih dapat berupa mikturisi tidak lancar, anyang-anyangan, dan sulit berkemih. Neuropati sudomotor memberikan gejala intoleransi panas, keringat berlebihan pada kepala, leher, batang tubuh dengan anhidrosis pada trunkus dan ekstremitas bawah, serta *gustatory sweating*.(Quan, 2020)

2.5 PATOGENESIS NEUROPATI DIABETIK.

2. 5.1. Neuropatologi

Patogenesis neuropati diabetik ditunjukkan pada gambar 1. Terdapat beberapa etiologi yang berperan, termasuk pembuluh darah, autoimun, metabolisme, dan defisiensi faktor pertumbuhan neurohormonal. Hipotesis metabolik akibat hiperglikemia persisten merupakan yang paling banyak dibahas. Hiperglikemia persisten menyebabkan akumulasi sorbitol dan fruktosa di dalam saraf, menurunkan penyerapan mio-inositol, dan menghambat pompa Na^+/K^+ -ATPase. Semua proses tersebut akan menghasilkan edema, retensi Na^+ , disfungsi aksoglia, degenerasi saraf, dan pembengkakan mielin. Stres oksidatif/nitratif dan PKC (Protein Kinase C) juga memegang peranan penting. (Vinik et al.2004).



Gambar 1. Patofisiologi dari painless and painful neuropati diabetik. diabetes mellitus menyebabkan beberapa perubahan patologis pada sel saraf, imun dan vaskular yang dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional sistem saraf yang dapat menyebabkan neuropati diabetik. Beberapa faktor berkontribusi terhadap perkembangan nyeri neuropatik pada neuropati diabetik. AGE (*advanced glycation end products*), HIF-1 α (*hypoxia-induced factor 1 α*), PKC (*protein kinase C*), TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*), VGSC (*voltage-gated sodium channel*), vWF (*von Willebrand factor*). (Rosenberg 2020).

Proses terjadinya penurunan sensitivitas bermula pada hiperglikemia kronis yang mengakibatkan terjadinya peningkatan aktivitas jalur polyol, sintesis *Advanced Glycosylation End products* (AGEs), pembentukan radikal bebas dan aktivasi Protein Kinase C (PKC). Aktivasi berbagai jalur tersebut mengakibatkan kurangnya vasodilatasi, sehingga aliran darah yang mengantar mioinositol ke saraf menurun (Subekti, 2009).

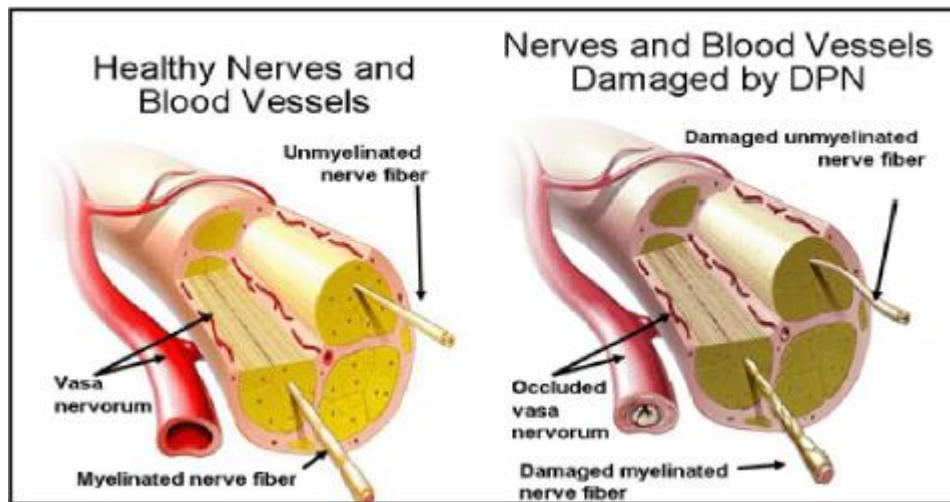
Komponen utama saraf perifer adalah serat saraf (sel Schwann pada akson yang bermyelin dan tidak). Tiga komponen jaringan ikat utama saraf perifer adalah epineurium (yang membungkus seluruh saraf), perineurium (jaringan ikat berlapis-lapis yang membungkus masing-masing fesikel), dan endoneurium (yang mengelilingi serabut saraf individu). Di dalam epineurium terdapat pembuluh darah yang memasok nutrisi dan oksigen untuk sel saraf. Terdapat percabangan arteri dalam endoneurium yang masuk lewat epineurium sehingga membentuk kapiler. Sel Schwann dan kapiler dalam endoneurium sangat terpengaruh oleh terjadinya hiperglikemia yang dapat menyebabkan kerusakan akson saraf dan demielinisasi segmental sehingga hantaran impuls ke saraf menjadi terganggu. Hal ini yang akan menyebabkan neuropati perifer (Kumar V, Cotran RS, 2007).

Beberapa teori yang telah dikemukakan mengenai patomekanisme terjadinya neuropati diabetik antara lain sebagai berikut :

2.5.1.1 Mekanisme vaskular

Pada pasien neuropati diabetik terjadi penurunan laju aliran darah ke endoneurium yang disebabkan oleh adanya resistensi pembuluh darah akibat keadaan hiperglikemia. Dari hasil pemeriksaan biopsi nervus suralis pasien neuropati diabetika ditemukan adanya penebalan pembuluh darah, agregasi

platelet, hiperplasia endotelial, dan pembuluh darah semu yang berkontribusi dalam terjadinya keadaan iskemia. Keadaan iskemia ini menyebabkan terganggunya transpor aksonal dan aktivitas Na^+/K^+ ATPase yang pada akhirnya menimbulkan degenerasi akson dan disfungsi saraf (Hal ini juga dipengaruhi oleh kadar VEGF).



Gambar 2. Perbedaan serabut saraf normal dan yang mengalami iskemia

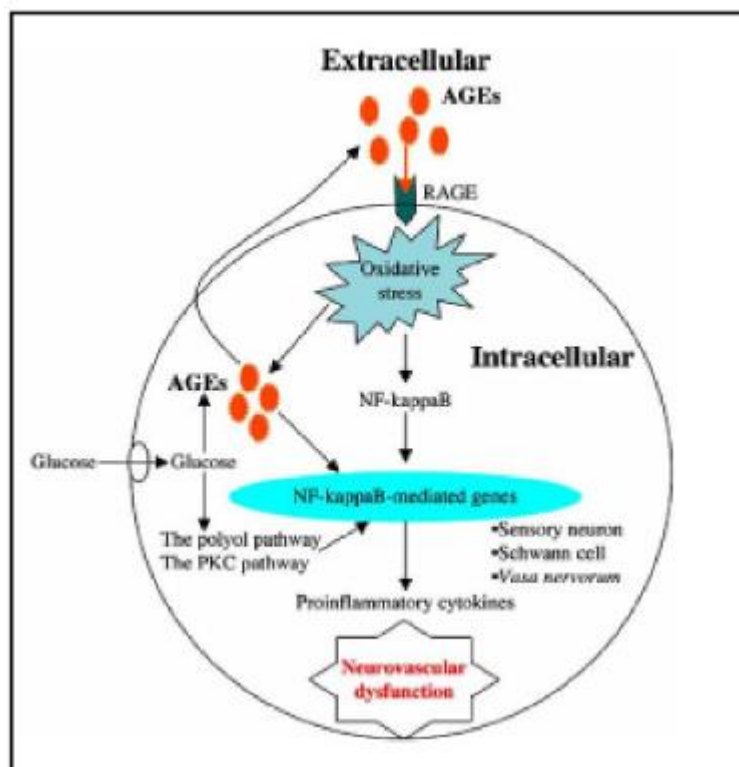
2.5.1.2 Mekanisme Metabolik

Penyebab utama patogenesis DSPN adalah hiperglikemia, hiperlipidemia, dan gangguan insulin, yang mengakibatkan berbagai mekanisme metabolisme patogen hilir. Lingkungan patogen yang paling banyak dipelajari, hiperglikemia, menyebabkan reaksi berlebih dari poliol, glikasi, protein kinase C (PKC), poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP) dan jalur heksosamin (Gambar 2). Semua mekanisme ini menyebabkan stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan saraf dan mikrovaskuler secara bersamaan (Brunner and Suddarth, 2018).

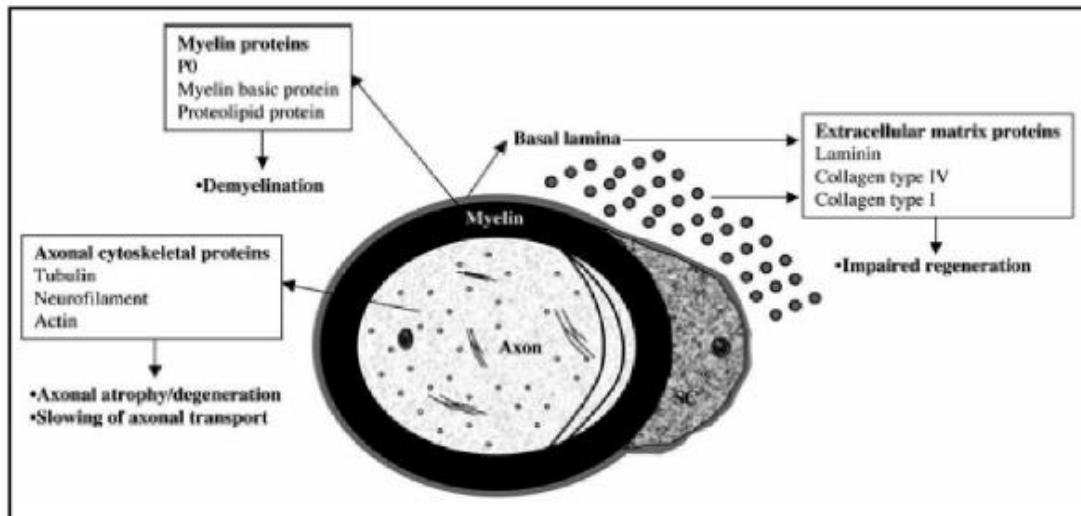
Mekanisme hiperglikemia mengaktifkan jalur :

1. Teori *Advance Glycation End Product* (AGE)

Kadar hiperglikemia persisten pada pasien DM memicu terjadinya proses glikasi lipid dan protein yang mengakibatkan peningkatan *Advance Glycation End Product* (AGE). AGE memang peranan yang signifikan dalam proses terjadinya berbagai komplikasi pada DM. Ketika AGE terbentuk, maka AGE akan terikat dengan reseptor seluler spesifik yang dikenal sebagai *Reseptor Advance Glycation End Product* (RAGE). Interaksi AGE dengan RAGE akan meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) melalui aktivasi NADPH oksidase yang merusak endotel. Proses pembentukan ROS dikenal dengan mekanisme stress oksidatif dan dapat meningkat seiring dengan peningkatan oksidasi lipid dan protein baik pada DM Tipe I maupun Tipe II. Selain itu, keadaan stres oksidatif juga memicu *upregulation* dari *nuclear factor (NF)-kappaB* dan faktor-faktor inflamatorik lain yang termediasi oleh *nuclear factor (NF)-kappaB*. Akibatnya terjadi disfungsi pada saraf yang menyebabkan timbulnya rasa nyeri dan perlambatan hantaran konduksi saraf (Subekti, 2009).



Gambar 3. Reaksi AGE dan RAGE dalam patogenesis neuropati diabetik

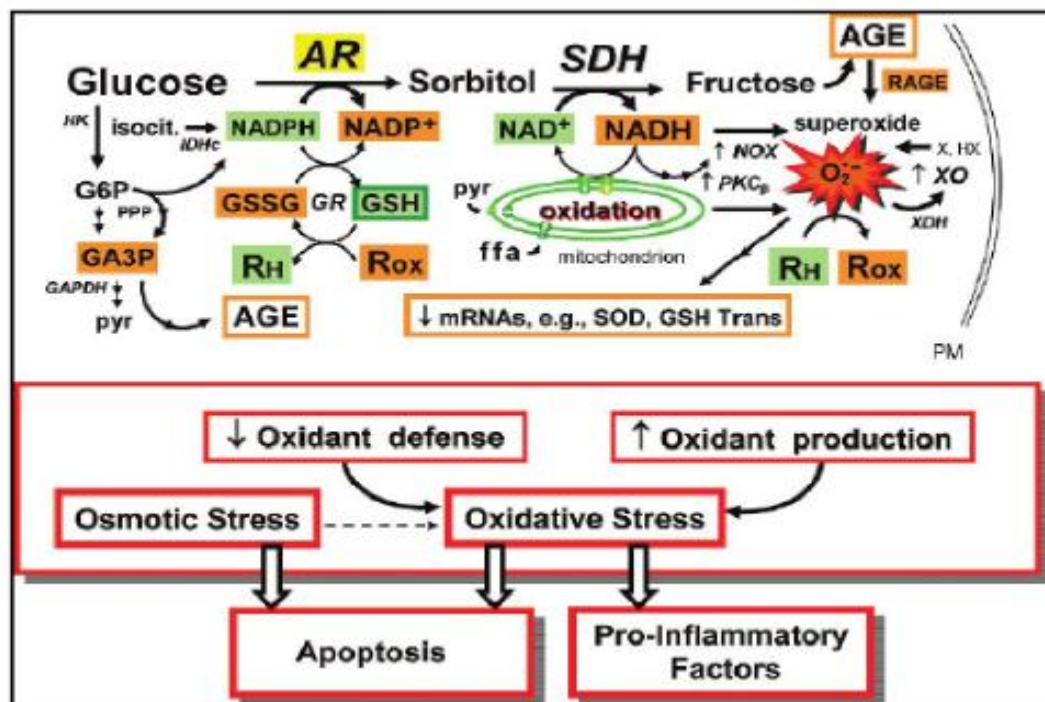


Gambar 4. Perubahan pada protein sel saraf akibat AGE

2. Teori jalur Poliol

Pada keadaan normoglikemia, sebagian besar glukosa intrasel mengalami fosforilase menjadi glukosa 6-fosfat oleh enzim heksokinase. Namun, sebagian kecil dari glukosa yang tidak mengalami fosforilasi akan memasuki jalur poliol yang merupakan jalur alternatif metabolisme glukosa. Melalui jalur ini, glukosa intrasel mengalami reduksi menjadi sorbitol dengan bantuan enzim *aldose reduktase* (AR) dan selanjutnya diubah menjadi fruktosa dengan bantuan enzim *sorbitol dehydrogenase* (SDH). Berbeda dengan keadaan normal, konsentrasi sorbitol akan mengalami peningkatan pada keadaan hiperglikemia karena terjadi peningkatan kerja enzim *aldose reduktase* (AR). Akibatnya, kerja dari enzim *sorbitol dehydrogenase* (SDH) juga akan meningkat untuk mengkompensasi penumpukan sorbitol pada sel. Hal itu menyebabkan timbulnya mekanisme stress oksidatif pada sel yang berakibat pada kerusakan hingga kematian sel. Di samping itu, penumpukan sorbitol pada sel

juga menyebabkan terjadinya *osmotic stress* yang menyebabkan timbulnya lesi pada saraf (Kumar V, Cotran RS, 2007).



Gambar 5. Mekanisme jalur poliol dalam patogenesis neuropati diabetika

3. Teori Jalur Heksamin

Hiperglikemia meningkatkan kadar fruktosa-6-fosfat, menyebabkan jalur heksosamin berubah-ubah. Fruktosa-6-fosfat dan glutamin bereaksi membentuk glukosamin-6-fosfat, yang secara langsung dapat menginduksi stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan mitokondria dan apoptosis. Akhirnya, uridin difosfat N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc) terbentuk, yang biasanya berfungsi sebagai substrat untuk sintesis proteoglikan dan glikosilasi terkait-O pada protein tertentu, namun pada DSPN sebagian salah diarahkan ke faktor transkripsi seperti Sp-1. Sp-1 mengatur kadar insulin dan lipid serta ekspresi transformasi faktor pertumbuhan β 1 dan inhibitor aktivator plasminogen-1 serta berperan dalam inflamasi, kerusakan DNA dan apoptosis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa PKC mungkin memediasi jalur ini (Price and Wilson, 2009).

4. Teori Jalur Protein Kinase C

Keadaan hiperglikemia yang terjadi secara kronik meningkatkan pembentukan *diacylglycerol* (DAG) dan proses aktivasi isoform enzim protein kinase C (PKC). Aktivasi dari isoform PKC- α , PKC $-\beta$ $\frac{1}{2}$ dan PKC- δ diketahui berkaitan dengan proses pada homeostasis pembuluh darah. Aktivasi dari isoform enzim PKC tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, kontraktilitas pembuluh darah, sintesis matriks ekstraseluler, apoptosis sel, adhesi sel leukosit dan lain-lain. Berdasarkan penelitian sebelumnya, aktivasi isoform enzim PKC memiliki beberapa efek yaitu sebagai berikut :

- a. Peningkatan produksi molekul proangiogenik *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mengakibatkan timbulnya neovaskularisasi.
- b. Peningkatan aktivitas protein vasokonstriktor endotelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator *endothelial nitric oksida sinthase* (eNOS).
- c. Peningkatan produksi molekul Tumor Growth Factor- Beta (TGF- β) yang memicu deposisi matriks ekstraseluler dan material membran basalis.
- d. Peningkatan produksi molekul *Plasminogen Activator Inhibitor-1*(PAI-1) yang memicu penurunan fibrinolisis dan peningkatan kejadian oklusi pembuluh darah.
- e. Peningkatan produksi sitokin proinflamatorik oleh sel endotel pembuluh darah.
- f. Peningkatan formasi AGE dan memicu upregulation dari nuclear factor (NF)-KappaB

Proses-proses yang telah dijelaskan sebelumnya mengakibatkan terjadinya perubahan pada homeostasis pembuluh darah yang berujung pada kejadian komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular pada pasien DM (Srivastava, Ramana, and Bhatnagar, 2005).

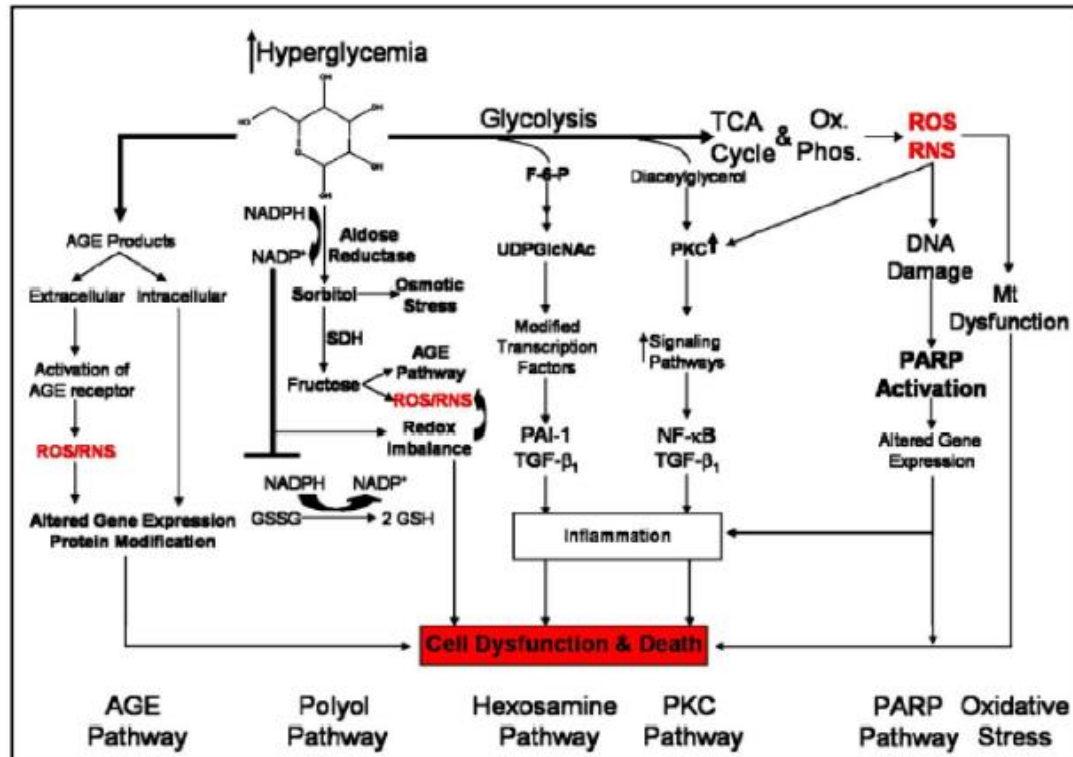
5. Teori Jalur *Poly ADP- ribose polymerase (PARP)*.

PARP dapat ditemukan pada sel schwan, endotelial dan neuron sensorik. Metabolisme PARP mengalami gangguan akibat keadaan hiperglikemia. PARP merupakan enzim nuklear yang berhubungan erat dengan mekanisme stres oksidatif-nitrosatif. Kejadian stres oksidatif didalam sel dapat menstimulasi proses aktivasi PARP, namun PARP juga diketahui dapat menimbulkan keadaan suatu stres oksidatif. PARP bekerja dengan cara memecah *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) menjadi senyawa *nicotinamide* dan residu ADP- *ribose* untuk dapat menempel pada protein inti sel. Hasil dari proses ini adalah deplesi dari NAD⁺, perubahan dari transkripsi dan ekspresi gen, peningkatan produksi senyawa radikal bebas dan konsentrasi oksidan dalam sel, serta perubahan arah proses metabolisme senyawa intermediat glikolitik ke jalur patologik yaitu ke jalur Protein kinase-C dan formasi AGE. Disfungsi pada metabolisme PARP diketahui bermanifestasi pada penurunan *Nerve Conduction velocity* (NCV), neuropati pada serabut saraf kecil, gangguan neorovaskuler, retinopati, hiperalgesia termal dan mekanik, serta alodinia (Cernea and Raz, 2021).

6. Teori Stres Oksidatif

Keadaan stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara unsur pembentuk senyawa radikal bebas (Prooksidan) dan antioksidan yang mengakibatkan timbulnya kerusakan hingga kematian pada sel. Proses pembentukan senyawa radikal bebas secara alamiah dapat terbentuk dari aktivitas transport elektron di mitokondria, RE, dan peroksisom, aktivitas beberapa enzim sitosolik, serta proses oksidatif beberapa neurotransmitter, seperti norepinefrin dan dopamin. Pada pasien dengan penyakit kronik seperti DM terjadi gangguan

pada proses metabolisme di dalam tubuh yang mengakibatkan terjadinya penumpukan senyawa radikal bebas di dalam sel. Penumpukan senyawa radikal bebas ini menyebabkan terjadinya keadaan stres oksidatif. Fase awal dari keadaan ini adalah kondisi hipoksia pada sel. Kondisi tersebut akan berlanjut pada keadaan iskemia yang dapat merusak sel. Kerusakan pada sel dapat menurunkan fungsi utama sel, aktivitas biologis sel, kemampuan metabolisme sel, kemampuan transduksi sinyal antar sel, dan transportasi senyawa antar sel. Proses tersebut berujung pada kerusakan dan kematian sel. Sel saraf merupakan salah satu sel tubuh yang mengalami kerusakan secara signifikan akibat suatu keadaan stres oksidatif. Stres oksidatif juga menyebabkan penurunan kadar *Nerve Growth Factor* (NGF), *neurothrophin-3* (NT-3), *neutrophil factor* dan insulin like growth factor-I (IGF-I) yang menyebabkan timbulnya gejala neuropati (Oyenihi et al 2015).



Gambar 6. Stres oksidatif dalam patogenesis Neuropati Diabetik

2.5.1.3 Mekanisme Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan faktor risiko khususnya bagi penderita diabetes tipe 2 (T2DM). Kelebihan asam lemak bebas (FFA) dipecah oleh oksidasi β , yang menghasilkan ROS dan penanda inflamasi, sekaligus mengaktifkan makrofag. Kadar asetil-KoA meningkat karena oksidasi β (dan metabolisme glukosa), dan asetil-KoA diubah menjadi asilkarnitin, yang jika berlebihan bersifat racun bagi neuron dan sel Schwann dan menyebabkan penipisan ATP, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan fagositosis. Lipoprotein densitas rendah (LDL) dioksidasi oleh ROS dan melekat pada reseptor LDL teroksidasi 1 (LOX1), reseptor mirip Tol 4 (TLR4) dan RAGEs. Hal ini selanjutnya merangsang penanda inflamasi, seperti caspase 3, dan meningkatkan superoksida, yang mengakibatkan kerusakan DNA dan apoptosis. Oksidasi kolesterol selanjutnya menginduksi apoptosis melalui oksisterol (Luis Miguel et al 2016).

2.5.1.4 Gangguan mekanisme sinyal insulin

Telah diusulkan bahwa insulin mengaktifkan mekanisme kelangsungan hidup saraf dengan merangsang produksi faktor neurotropik dan neuroprotektif, dan C-peptida secara langsung memperbaiki kerusakan aksonal struktural dan fungsional. Pada penderita diabetes tipe 1 (T1DM), ketika kadar insulin dan C-peptida turun, Na^+/K^+ -ATPase dan NO terganggu, mengakibatkan disfungsi neuron, pembengkakan aksonal, stres oksidatif, dan apoptosis. Meskipun kadar insulin yang stabil dapat dicapai dengan pengobatan yang hati-hati, kadar serum tidak selalu sesuai dengan tingkat saraf. Pada orang dengan T2DM, C-peptida berkumpul dan mungkin berhubungan dengan makrofag dan monosit, yang mungkin merupakan mekanisme pertahanan yang mengubah peradangan jika diaktifkan secara berlebihan. Resistensi insulin menurunkan Akt, yang

mengakibatkan disfungsi mitokondria, stres oksidatif dan apoptosis (Cernea and Raz 2021).

Resistensi insulin/penurunan sinyal insulin juga dapat menyebabkan stres dan kerusakan saraf. Dislipidemia juga berkontribusi pada patogenesis neuropati diabetik, pada bagian akumulasi senyawa beracun, seperti asilkarnitin, zat antara asam lemak B-oksidasi, yang dapat menginduksi degenerasi aksonal, dengan cara oksidasi kolesterol dan lipoprotein (Cernea and Raz, 2021).

Perubahan struktural dan fungsional/hemodinamik mikrovaskuler juga dapat dikaitkan dengan berbagai gangguan metabolisme, inflamasi dan bioenergi, yang berkontribusi terhadap disfungsi saraf dengan perubahan sawar darah-saraf, hipoksia dan peradangan berikutnya, oleh iskemia yang diinduksi diabetes, dan gangguan vasodilatasi. Rupanya, neuron sensorik di *dorsal root ganglia* sangat rentan terhadap perubahan mikrovaskular karena berkurangnya sawar pelindung neurovaskular (Cernea and Raz, 2021).

DSPN dapat mempengaruhi serat kecil dan besar. Kerusakan serat besar bermielin berhubungan dengan mati rasa dan keseimbangan yang buruk, sementara perubahan tipis dari serat kecil berhubungan dengan rasa sakit (rasa terbakar, menusuk, sengatan listrik) dan. Nyeri neuropatik mungkin disertai dengan alodinia atau hiperalgesia. Namun, diperkirakan sekitar 50% pasien dengan DSPN tidak menunjukkan gejala (Cernea and Raz, 2021).

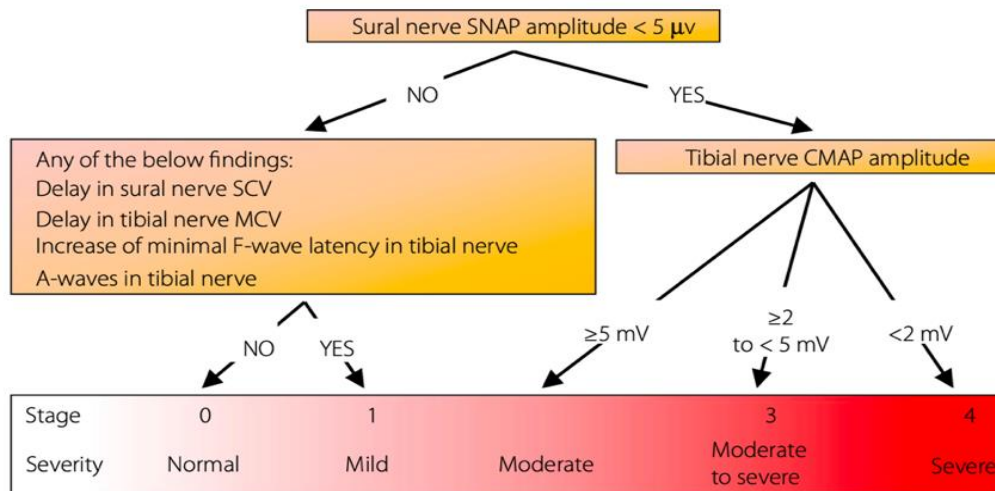
2.6 NERVE CONDUCTION STUDY (NCS) DAN GRADING NEUROPATI

DIABETIKA

NCS telah lama dikenal sebagai *gold standard* untuk diagnosis neuropati diabetik. Baba *et al* mengusulkan diagnosis berbasis NCS dengan klasifikasi keparahan (*grading*) neuropati diabetik. Gambar 2 menunjukkan pembagian stadium

neuropati diabetik berdasarkan pemeriksaan EMNG pada ekstermitas. Sistem ini dikenal dengan Baba's Diabetic Neuropathy Classification (BDC) (Baba et al, 2018).

Gambar 7. Algoritme Baba's Diabetic Neuropathy Classification (Baba et al, 2018).



Tabel 2.

Stadium Neuropati Diabetika

Stadium	Interpretasi	Keterangan
0	Normal	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu V$ dan tidak ada perlambatan NCV saraf suralis dan tibialis
1	Ringan	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu V$ dan terdapat perlambatan NCV saraf suralis atau tibialis
2	Sedang	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu V$ dan amplitudo saraf tibialis $\geq 5 mV$
3	Sedang-berat	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu V$ dan amplitudo saraf tibialis 2–4,9 mV
4	Berat	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu V$ dan amplitudo saraf tibialis $< 2 mV$

Sumber : Baba *et al*, 2018
NCV nerve conduction velocity

2.7 ALPHA LIPOIC ACID (ALA)

Stres oksidatif memainkan peran utama dalam patogenesis neuropati diabetik, pengobatan menggunakan antioksidan seperti ALA untuk mengurangi peningkatan stres oksidatif yang mempengaruhi DPN. ALA memiliki bukti terbaik dalam mengatasi DPN. Pemberian ALA intravena (600 mg/hari) memperbaiki gejala dan defisit neuropatik (yaitu tanda atau gangguan) setelah 3 minggu. Selain itu, pengobatan selama 5 minggu dan 6 bulan menggunakan ALA oral 600 mg setiap hari dan dua kali sehari, masing-masing, mengurangi gejala utama DPN, termasuk nyeri, parestesia, dan mati rasa, hingga tingkat yang bermakna secara klinis. Dalam uji coba NATHAN (Penilaian Neurologis Asam Thioktik dalam Neuropati Diabetik), yang mencakup 460 pasien diabetes dan DPN ringan hingga sedang, sebagian besar tanpa gejala, setelah 4 tahun pengobatan ALA menggunakan 600 mg setiap hari, defisit neuropatik menunjukkan potensi untuk memperbaiki neuropati yang mendasarinya, dan obat dapat ditoleransi dengan baik selama percobaan (Feldman EL *et al*, 2021).

ALA disetujui dan direkomendasikan oleh pedoman sebagai terapi farmakologis untuk pengobatan DPN di beberapa negara. Indikasi utama ALA adalah gejala DPN, tidak hanya nyeri neuropatik tetapi juga gejala tidak nyeri seperti parestesia dan mati rasa, terutama jika hal ini mengganggu kualitas hidup pasien (Ziegler D, *et al* 2021). Di sisi lain, berdasarkan hasil uji coba NATHAN 1, ALA (600 mg setiap hari) juga dapat dipertimbangkan untuk penggunaan jangka panjang ≥ 4 tahun pada DPN tanpa gejala untuk memperbaiki tanda-tanda neuropatik (yaitu, neuropati yang mendasarinya) (Feldman EL *et al*, 2021).

Dosis awal ALA adalah 600 mg setiap hari, namun dosis yang lebih tinggi (1200-1800 sehari) kadang-kadang berguna jika gejala hanya hilang sebagian (pengurangan $\leq 30\%$). Durasi RCT yang menggunakan ALA pada DPN yang bergejala telah dibatasi hingga ≤ 6 bulan, serupa dengan penggunaan obat analgesik pada DPN, yang berlangsung ≤ 3 bulan. Meskipun demikian, terapi farmakologis ini digunakan untuk jangka waktu yang lebih lama dalam praktik klinis jika gejala neuropatik atau nyeri menetap (Feldman EL *et al*, 2021).

2.8 PENGARUH PEMBERIAN ALPHA LIPOIC ACID DENGAN DERAJAT KEPARAHAN *DISTAL SYMMETRICAL POLYNEUROPHATY* (DSPN).

Diabetic Symetrical Polyneuropathy (DSPN) adalah salah satu komplikasi utama DM yang menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas di antara pasien diabetes (Argoff *et al.*, 2006).

Ada beberapa mekanisme yang mendasari perkembangan dan progresi DSPN salah satunya saat ini dianggap memiliki pengaruh paling kuat adalah stres oksidatif, yang diduga bertanggung jawab atas perubahan patofisiologis yang diamati pada subjek DMT2 yang mengarah pada degenerasi aksonal dan demielinasi segmental, sehingga meningkatkan kejadian dan progresivitas DSPN (Kamenov and Traykov, 2012). meningkatkan kejadian dan progresivitas DSPN (Kamenov and Traykov, 2012).

Neuropati perifer yang merupakan bagian dari Polineuropati diabetik yang disebabkan oleh kadar gula darah tinggi yang tidak terkontrol. Kadar gula darah yang meningkat selalu disertai dengan meningkatnya kadar radikal bebas yang nanti dapat meningkatkan stress oksidatif yang dapat berkontribusi untuk menimbulkan berbagai macam kerusakan sel, jaringan dan organ yang akan menyebabkan timbulnya

berbagai komplikasi (Manohar SM et al, 2013). Keadaan stress oksidatif biasanya terjadi bila jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan jumlah antioksidan dalam tubuh. Radikal bebas menghasilkan proses peroksidasi lipid dalam suatu organisme (Boghdady, N. A., & Badr, G.A. 2012).

Pemberian antioksidan merupakan usaha menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes. Berbagai macam suplemen yang mengandung antioksidan dan atau faktor yang dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) berpotensi untuk memperbaiki disfungsi endotel dan fungsi mitokondria dalam sel, serta menurunkan aktifitas dari enzim NADPH oksidase. Dalam kasus komplikasi makrovaskular/ mikrovaskular pada penderita diabetes melitus, terapi antioksidan bermanfaat apabila diberikan bersamaan dengan terapi untuk mengendalikan tekanan darah, kondisi dislipidemia, dan kontrol kadar glukosa secara optimal (Boghdady, N. A., & Badr, G.A. 2012).

Jenis antioksidan berdasarkan sumbernya dibedakan menjadi antioksidan alami/ endogen dan antioksidan eksogen. Termasuk dalam jenis antioksidan alami yaitu antioksidan enzimatis seperti tembaga, seng, mangan superoksida dismutase, peroksidase glutathione, glutathione reduktase, dan katalase, sedangkan jenis antioksidan non-enzimatis contohnya yaitu glutathione, ubiquinol, selenium, asam lemak, dan lain-lain (Hsieh RY et al 2020).

Peningkatan stress oksidatif vaskular terlihat pada penderita diabetes, mengakibatkan penurunan vasodilatasi yang dimediasi oksida nitrat. Pemberian ALA akan meningkatkan vasodilatasi endotel yang diperantarai oksida nitrat. ALA bertindak sebagai antioksidan dengan menetralkan oksigen reaktif, menghambat

generator oksigen reaktif, dan memulihkan kerusakan yang disebabkan oleh oksida lain. ALA akan meningkatkan kadar glutathion dan menghambat peroksidasi lipid. ALA juga dapat memodulasi adenosin monofosfat-activated protein kinase (AMPK) di otot rangka dan sel beta, yang kemudian mempotensiasi respons sekresi insulin sel terhadap glukosa, ALA juga dapat menurunkan kadar Hba1c, dengan meningkatkan transportasi glukosa transporter tipe 4 (GLUT-4) ke lemak dan membran sel otot dan meningkatkan aktivitas transportasi glukosa otot rangka. ALA tampaknya menekan menekan glukoneogenesis di hati. ALA juga meningkatkan aktivitas beberapa protein jalur pensinyalan insulin seperti reseptor insulin (IR), insulin reseptor substrat 1 (IRS1), protein kinase B (AKT), dan phosphatidylinositide 3-kinase (P13K). ALA juga dianggap sebagai agen insulin mimetik. (Boghdady, N. A., & Badr, G.A. 2012).

ALA terbukti meningkatkan kecepatan konduksi saraf motorik dan sensorik pada neurophaty diabetic serta melindungi saraf perifer dari iskemia. Pengobatan dengan ALA meningkatkan glutathion tereduksi (GSH) in vivo dan in vitro. Alpha lipoic acid berperan utk membersihkan radikal bebas lipofilik pada saraf perifer. ROS dan stress oksidatif berperan terhadap kerusakan oksidatif endoneurial. Peningkatan kadar glukosa pada diabetes menginduksi peningkatan produksi AGEs. Proses ini didefinisikan sebagai glikosilasi auto oksidatif dan dianggap sebagai penyebab utama peningkatan produksi ROS pada penderita Diabetes Mellitus. Peningkatan glukosa menyebabkan glikasi enzim antioksidan. Proses autooksidasi glukosa yang bertanggung jawab atas peningkatan produksi ROS dan penurunan ketersediaan atau aktivitas enzim antioksidan. Disamping itu fruktosa yang meningkat karena karena aktivasi jalur poliol, mengarah pada pembentukan prekursor AGE. Asam Alfa-Lipoat berperan untuk menghambat jalur tersebut serta mendorong regenerasi neuron (Boghdady, N. A., & Badr, G.A. 2012).

2.9 HUBUNGAN NERVE CONDUCTION STUDY DENGAN *DISTAL*

SYMMETRICAL POLYNEUROPHATY (DSPN).

NCS (*Nerve Conduction Studies*) atau studi hantar rangsang saraf tepi mengukur seberapa cepat impuls listrik bergerak melalui saraf. Pemeriksaan ini bagian dari prosedur elektrodagnostik yang bermanfaat untuk mengevaluasi fungsi sistem saraf tepi, dan membantu menentukan jenis serta derajat abnormalitas saraf. NCS bergantung pada diameter serabut saraf, derajat mielinisasi, dan jarak internodal (Sukarini et al., 2015) *Sensory Nerve Action Potensial* (SNAP) memberikan informasi tentang akson saraf sensorik dan jalurnya dari reseptor distal di kulit menuju ganglia dorsal, sedangkan *Compound Muscle Action Potensial* (CMAP) adalah penilaian serat saraf motorik dari asal kornu anterior sampai terminasi di sepanjang serabut otot. Berbagai parameter bentuk gelombang SNAP dan CMAP digunakan untuk menentukan jumlah serabut saraf yang berfungsi dan kecepatan konduksi. Demikian pula, pola elektrodagnostik spesifik yang melibatkan amplitudo SNAP dan CMAP, latensi, dan pengukuran lainnya dapat membantu membedakan patofisiologi saraf yang mendasari sebagai hilangnya akson atau demielinasi alami (Tavee J et al., 2019).

NCS memainkan peranan penting untuk menegakkan diagnosis penyakit sistem saraf perifer, seperti penyakit motor neuron, gangguan ganglion dorsalis, radikulopati, pleksopati, neuropati, kelainan taut saraf-otot, dan miopati (Tavee J et al., 2019). Selama tes, saraf akan dirangsang, biasanya dengan tempelan elektroda yang menempel pada kulit. Dua elektroda ditempatkan pada kulit di atas saraf. Satu elektroda merangsang saraf dengan impuls listrik yang sangat ringan. Elektroda lain merekamnya. Respon yang dihasilkan direkam oleh elektrode permukaan (*surface*

electrode). Nilai NCV (*Nerve Conduction Velocity*) atau kecepatan hantar rangsang saraf tepi dan amplitudo abnormal menunjukkan patofisiologi yang mendasari gangguan saraf tepi (Decroli E ,2019).

Secara elektrofisiologis, berdasarkan patogenesis, neuropati dibagi menjadi 3 kelompok yang meliputi demielinasi, aksonal, dan *mixed* (campuran). Pemanjangan latensi distal atau penurunan NCV motorik dan sensorik dibawah batas normal dievaluasi sebagai neuropati demielinasi. Penurunan amplitudo saraf motorik dan sensorik dibawah batas normal dievaluasi sebagai neuropati aksonal. Neuropati campuran didiagnosis bila terdapat kriteria demielinasi dan aksonal (Kaymaz S et al., 2020). Tabel 6 dan 7 menunjukkan nilai normal NCS ekstremitas bawah untuk orang dewasa (Preston and Shapiro., 2021).

Tabel 3. Nilai Normal NCS Motorik Ekstremitas Bawah

Saraf	Otot	Amplitudo (mV)	NCV (m/s)	Latensi Distal (ms)	Jarak (cm)
Peroneus	EDB*	≥2,0	≥44	≤6,5	9
Tibialis	AHB**	≥4,0	≥41	≤5,8	9

* EDB : Ekstensor digitorum brevis

** AHB : Abduktor hallucis brevis

Tabel 4. Nilai Normal NCS Sensorik Ekstremitas Bawah

Saraf	Lokasi Perekaman	Amplitudo (μV)	NCV (m/s)	Latensi Puncak (ms)	Jarak (cm)
Suralis	Pergelangan kaki posterior	≥6	≥40	≤4,4	14
Peroneus superficialis	Pergelangan kaki lateral	≥6	≥40	≤4,4	14

Sumber: Preston and Shapiro, 2021

NCV *nerve conduction velocity*

Faktor-faktor yang mempengaruhi NCS adalah :

- a. Faktor fisiologis seperti temperatur, umur, tinggi badan, segmen proksimal dibanding distal dan anomali inervasi
- b. Faktor nonfisiologis tahanan elektrode dan interferensi 60 hz, stimulus artefak, filter, posisi katode, stimulus supramaksimal, kostimulasi saraf yang berdekatan, penempatan elektroda, perekaman antidromik dibandingkan ortodromik, jarak antara elektrode aktif dan saraf yang diperiksa, jarak elektrode aktif dengan elektrode referensi, posisi ekstremitas dan pengukuran jarak, sweep speed dan sensitivitas (Poemomo H, Basuki M 2003).

Pemeriksaan KHS sensorik merupakan pemeriksaan konduksi saraf yang paling sensitif untuk DSPN. Pada pasien asimtomatik dengan DM, diperoleh 50% pasien dengan penurunan *amplitudo Sensory Nerve Action Potential* (SNAP) dan CMAP dan lebih dari 80% pasien asimtomatik memiliki abnormalitas konduksi sensorik.