

TESIS

**HUBUNGAN PARAMETER NERVE CONDUCTION STUDIES
(NCS) DENGAN TORONTO CLINICAL NEUROPATHY
SCORE (TCNS) PADA DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI
PASIEN DM TIPE 2**

*Correlation Nerve Conduction Studies (NCS) parameter with
Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) On the Severity of
Neuropathy in type 2 Diabetes Patiens*



TEUKU RAHMAT IRDIANSYAH

C155182013

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**HUBUNGAN *PARAMETER NERVE CONDUCTION STUDIES*
(*NCS*) DENGAN *TORONTO CLINICAL NEUROPATHY*
SCORE (TCNS) PADA *DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI*
*PASIEN DM TIPE 2***

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

TEUKU RAHMAT IRDIANSYAH

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN *PARAMETER NERVE CONDUCTION STUDIES (NCS)* DENGAN *TORONTO CLINICAL NEUROPATHY SCORE (TCNS)* PADA DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI PASIEN DM TIPE 2

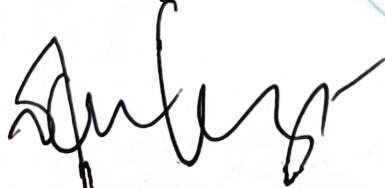
Disusun dan diajukan oleh

TEUKU RAHMAT IRDIANSYAH
C155182013

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 **08 NOVEMBER 2023**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

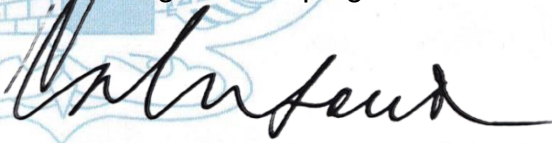
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K)
NIP 19700710 2002121002

Pembimbing Pendamping,



dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K)
NIP 195023101974031001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Teuku Rahmat Irdiansyah
No. Mahasiswa : C155182013
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan *parameter nerve conduction studies (NCS) dengan Toronto Clinical Neuropathy score (TCNS) pada derajat keparahan neuropati pasien DM Tipe 2* 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, 8 November 2023



Yang menyatakan
Teuku Rahmat Irdiansyah

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 **HUBUNGAN PARAMETER NERVE CONDUCTION STUDIES (NCS) DENGAN TORONTO CLINICAL NEUROPATHY SCORE (TCNS) PADA DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI PASIEN DM TIPE 2**. 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 Saudara kandung saya, Teuku Reza Fahlevi, S.E, 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.Muh.iqbal basri, M.Kes, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat /

Pembimbing Utama, dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Nirwana Fitriani walenna, Ph.D, sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Ummu Atiah, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Mochammad Erwin Rachman, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

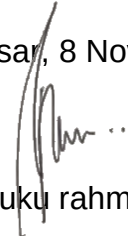
Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, 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. Andi Weri Sompas, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, 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) 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 Neurospartan (dr. Faisal Fakhri, dr. Raully Rahmadhani, dr. Anita Amir, dr. Helen, dr. Kasmawati Amin, dr. Fiddya Putri, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Kharina Novialie, dr. Alvian Wandy, dr. A.M. Irsyadat, dr. Christian Solihin dan dr. A. Ahwal M.H. Rauf) 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. 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 Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri.

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 Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 8 November 2023



Teuku rahmat irdiansyah

ABSTRAK

Latar Belakang: Neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi jangka panjang dari diabetes mellitus tipe 2 yang sangat berdampak pada kualitas hidup hingga berkontribusi pada kejadian diabetic foot. Skrining derajat keparahan neuropati sejak dini diperlukan untuk meminimalisir morbiditas lebih lanjut, diantaranya dengan pemeriksaan Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS).

Tujuan: mengetahui hubungan parameter Nerve Conduction Studies (NCS) dengan TCNS pada derajat keparahan neuropati pasien diabetes mellitus tipe 2.

Metode: Desain studi observasional potong-lintang diterapkan pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Februari hingga Mei 2023 pada 36 subyek penderita neuropati diabetik yang memenuhi persyaratan. Awalnya dilakukan pemeriksaan TCNS untuk menentukan derajat keparahan neuropati perifer diabetik yang dialami, kemudian dilanjutkan pemeriksaan NCS dengan menggunakan alat Electroneuromyography (ENMG) Cadwell berupa pemeriksaan Compound Muscle Action Potential (CMAP) dan Sensory Nerve Action Potential (SNAP) pada saraf suralis dan tibialis. Uji korelasi spearman digunakan untuk menganalisis hubungan antara nilai TCNS dan NCS.

Hasil: Terdapat korelasi negatif yang lemah antara derajat keparahan neuropati diabetik berdasarkan amplitudo N.tibialis kanan ($r=-0,342$; $p=0,041$) dan N. Suralis kanan ($r=-0,373$; $p=0,025$) dengan nilai TCNS. Selain itu, terdapat korelasi negatif yang sedang antara nilai TCNS dengan amplitudo N. Suralis kiri ($r=-0,526$; $p=0,001$), NCV N. Tibialis kanan ($r=-0,406$; $p=0,014$), NCV N. Tibialis kiri ($r=-0,545$; $p=0,001$), NCV N.Suralis kanan ($r=-0,404$; $p=0,015$), dan NCV N. Suralis kiri ($r=-0,439$; $p=0,007$). HbA1c berkorelasi positif sedang dengan nilai TCNS ($r=0,444$; $p=0,007$).

Simpulan: Derajat keparahan neuropati perifer pada pemeriksaan TCNS berkaitan dengan hasil pemeriksaan NCS pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

Kata Kunci: Diabetes, Nerve Conduction Studies, neuropati, Toronto Clinical Neuropathy Score

ABSTRACT

Background: A chronic consequence of type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy (DPN) significantly reduces quality of life and doubles the risk of diabetic foot. Early screening for the severity of neuropathy is necessary to minimize further morbidity, including by examining the Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS).

Purpose: To determine if there is an association between the TCNS and Nerve Conduction Studies (NCS) parameters in individuals with type 2 diabetes.

Methods: At the Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar, 36 DPN-eligible participants participated in a cross-sectional observational study design from February to May 2023. To assess the extent of the diabetic peripheral neuropathy, a TCNS examination was performed first. This was followed by an NCS examination utilizing the Cadwell Electroneuromyelography (ENMG) tool, which involved measuring the actions of the sural and tibial nerves' Compound Muscle Action Potential (CMAP) and Sensory Nerve Action Potential (SNAP). We assessed the relationship between TCNS and NCS values using the Spearman correlation test.

Results: Based on the amplitude of the right tibial nerve ($r=-0.342$; $p=0.041$) and right sural nerve ($r=-0.373$; $p=0.025$), there was a weak negative correlation between the TCNS value and the severity of diabetic neuropathy. The amplitudes of the left Sural Nerve ($r=-0.526$; $p=0.001$), right NCV Tibial Nerve ($r=-0.406$; $p=0.014$), left NCV Tibial Nerve ($r=-0.545$; $p=0.001$), right NCV Suralis Nerve ($r=-0.404$; $p=0.015$), and left NCV Suralis Nerve ($r=-0.439$; $p=0.007$) showed a moderately negative correlation with the TCNS value. HbA1c had a moderate positive correlation with TCNS values ($r=0.444$; $p=0.007$).

Conclusion: The severity of peripheral neuropathy on TCNS examination is associated with the NCS examination results in DPN patients.

Keywords: Diabetes, Nerve Conduction Studie, neuropathy, Toronto Clinical Neuropathy Score

DAFTAR ISI

<u>DAFTAR ISI</u>	x
<u>DAFTAR TABEL</u>	xii
<u>DAFTAR GAMBAR</u>	xii
<u>DAFTAR GRAFIK</u>	xii
<u>DAFTAR SINGKATAN</u>	xiii
<u>BAB 1 PENDAHULUAN</u>	1
<u>1.1 LATAR BELAKANG</u>	1
<u>1.2 RUMUSAN MASALAH</u>	3
<u>1.3 TUJUAN PENELITIAN</u>	3
<u>1.3.1 TUJUAN UMUM</u>	3
<u>1.3.2 TUJUAN KHUSUS</u>	4
<u>1.4 MANFAAT PENELITIAN</u>	4
<u>1.5 HIPOTESIS PENELITIAN</u>	5
<u>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</u>	6
<u>2.1 NEUROPATI DIABETIKA</u>	6
<u>2.1.1 EPIDEMIOLOGI NEUROPATI DIABETIKA</u>	8
<u>2.1.2 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIKA</u>	10
<u>2.1.3 FAKTOR RISIKO NEUROPATI DIABETIKA</u>	11
<u>2.1.4 PATOFISIOLOGI NEUROPATI DIABETIKA</u>	13
<u>2.1.5 PATOGENESIS NEUROPATI DIABETIKA</u>	16
<u>2.2 NERVE CONDUCTION STUDIES (NCS)</u>	19
<u>2.2.2 PARAMETER NCS PADA NEUROPATI DIABETIK</u>	21
<u>2.3 TORONTO CLINICAL NEUROPATHY SCORE (TCNS)</u>	25
<u>2.4 KERANGKA TEORI</u>	28
<u>2.5 KERANGKA KONSEP</u>	29
<u>BAB 3 METODE PENELITIAN</u>	30
<u>3.1 DESAIN PENELITIAN</u>	30
<u>3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN</u>	30
<u>3.3 SUBJEK PENELITIAN</u>	30

<u>3.3.1</u>	<u>POPULASI PENELITIAN</u>	30
<u>3.3.2</u>	<u>SAMPEL PENELITIAN</u>	30
<u>3.3.3</u>	<u>KRITERIA INKLUSI</u>	31
<u>3.3.4</u>	<u>KRITERIA EKSKLUSI</u>	31
<u>3.4</u>	<u>METODE PENGUMPULAN DATA</u>	32
<u>3.4.1</u>	<u>ALAT DAN BAHAN</u>	32
<u>3.4.2</u>	<u>CARA KERJA</u>	32
<u>3.5</u>	<u>IDENTIFIKASI VARIABEL</u>	34
<u>3.6</u>	<u>DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF</u>	34
<u>3.7</u>	<u>ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK</u>	39
<u>3.8</u>	<u>IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK</u>	39
<u>3.9</u>	<u>ALUR PENELITIAN</u>	40
		40
	<u>BAB IV HASIL PENELITIAN</u>	41
<u>4.1</u>	<u>KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN</u>	41
<u>4.2</u>	<u>ANALISIS HUBUNGAN TORONTO CLINICAL NEUROPATHY SCORE (TCNS) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK</u>	45
	<u>BAB V PEMBAHASAN</u>	59
<u>5.1</u>	<u>KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN</u>	59
<u>5.2</u>	<u>HUBUNGAN TORONTO CLINICAL NEUROPATHY SCORE (TCNS) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI DIABETIK</u>	74
	<u>BAB VI PENUTUP</u>	79
<u>6.1</u>	<u>SIMPULAN</u>	79
<u>6.2</u>	<u>SARAN</u>	79
	<u>DAFTAR PUSTAKA</u>	80
	<u>LAMPIRAN</u>	88
	<u>FORMULIR NCS (NERVE CONDUCTION STUDIES)</u>	89

DAFTAR TABEL

<u>Tabel 1. Komponen <i>Toronto Clinical Neuropati Score (TCNS)</i></u>	27
<u>Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian</u>	41
<u>Tabel 3. Klasifikasi derajat keparahan Neuropati Diabetik</u>	43
<u>Tabel 4. Hubungan derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan <i>Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)</i></u>	45
<u>Tabel 5. Parameter hubungan derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan <i>Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)</i></u>	46

DAFTAR GAMBAR

<u>Gambar 1. Pola cedera saraf pada neuropati diabetik.</u>	8
<u>Gambar 2. Sistem saraf perifer dan perubahan neuropati diabetik</u>	14
<u>Gambar 3. Patogenesis neuropati diabetik.</u>	17
<u>Gambar 4. Tiga jenis pemeriksaan dengan NCS</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>Gambar 5. Prinsip NCS</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>Gambar 6. Perbedaan hasil alat diagnostik menurut tipe neuropati perifer diabetik</u>	24
<u>Gambar 7. Kerangka Teori</u>	28
<u>Gambar 8. Kerangka Teori</u>	29
<u>Gambar 9. Skema Alur penelitian</u>	40

DAFTAR GRAFIK

<u>Grafik 1. Hubungan Nilai Amplitudo N.Tibialis Kanan pada derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan TCNS</u>	47
<u>Grafik 2. Hubungan Nilai Amplitudo N.Tibialis Kiri pada derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan TCNS</u>	48
<u>Grafik 3. Hubungan Nilai Amplitudo N.Suralis Kanan pada derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan TCNS</u>	49
<u>Grafik 4. Hubungan Nilai Amplitudo N.Suralis Kiri pada derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan TCNS</u>	50

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGE	: <i>Advanced Glycation End-Product</i>
ApoB	: <i>Apolipoprotein-B</i>
CAN	: <i>Cardiovascular autonomic neuropathy</i>
CKD	: <i>Chronic kidney disease</i>
CMAP	: <i>Compound Muscle Action Potential</i>
CPT	: <i>Current Perception Threshold</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DMT1	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 1</i>
DMT2	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>
DN	: <i>Diabetic Neuropathy</i>
DPN	: <i>Diabetic Polyneuropathy</i>
DPN	: <i>Diabetic Peripheral Neuropathy</i>
DRG	: <i>Dorsal Root Ganglia</i>
DSP	: <i>Diabetic sensorimotor polyneuropathy</i>
DSP	: <i>Distal Symmetric Polyneuropathy</i>
EMG	: <i>Needle Electromyography</i>
ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i>
FFAs	: <i>Free Fatty Acids</i>
GGT	: <i>Gamma -glutamyl Transferase</i>
HbA1c	: <i>Haemoglobin A1c</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IENFD	: <i>Intra-Epidermal Nerve Fiber Density</i>
IGT	: <i>Impaired glucose tolerance</i>
LDL	: <i>Low-density Lipoprotein</i>
LPL	: <i>Lipoprotein Lipase</i>
MetS	: <i>Metabolic syndrome</i>
NCS	: <i>Nerve Conduction Studies</i>
PNS	: <i>Peripheral Nervous System</i>
QST	: <i>Quantitative Sensory Test</i>

RLS	: <i>Restless Legs Syndrome</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SES	: <i>Socioeconomic Status</i>
SFN	: <i>Small Fiber Neuropathy</i>
SNAP	: <i>Sensory Nerve Action Potential</i>
SNCV	: <i>Sensory Nerve Conduction Velocity</i>
TCNS	: <i>Toronto Clinical Neuropathy Score</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-beta</i>
TLR4	: <i>Toll-like Receptor 4</i>
VLDL	: <i>Very low-density Lipoprotein</i>
VLDL-C	: <i>Very low-density lipoprotein cholesterol</i>
VPT	: <i>Vibration Perception Threshold</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Federasi Diabetes Internasional memperkirakan terdapat 425 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, menjadikannya epidemi global terbesar di abad ke-21. Suatu data melaporkan bahwa, 115 juta orang di Cina, 73 juta di India dan 30 juta di Amerika Serikat menderita diabetes (Tabish, 2007). Angka-angka ini belum mencakup individu dengan pradiabetes, yang diperkirakan 388 juta di China (Wang *et al.*, 2017), 133 juta di India (Anjana *et al.*, 2017) dan 85 juta di Amerika Serikat. Data lain menunjukkan terdapat 12% dari pengeluaran kesehatan global, atau \$727 miliar, ditujukan untuk diabetes dan komplikasinya, dan seiring dengan peningkatan jumlah individu penderita diabetes, data pengeluaran kesehatan global terus meningkat pada angka yang tidak dapat diperkirakan (Feldman *et al.*, 2019).

Neuropati merupakan cedera saraf yang dimulai dengan saraf terpanjang yang mempersarafi mulai dari jari kaki dan berkembang ke proksimal (Callaghan *et al.*, 2020). Gejala umum adalah mati rasa, kesemutan, nyeri dan/atau kelemahan mulai dari ekstremitas bawah distal. Diabetes telah ditetapkan sebagai faktor risiko metabolik yang paling penting untuk neuropati, pengobatan hiperglikemia tidak cukup untuk mencegah neuropati pada mereka dengan diabetes tipe 2 (Callaghan, Little, *et al.*, 2012).

Bentuk paling umum dari neuropati diabetik adalah polineuropati simetris distal, dan karena itu lazim disebut sebagai neuropati diabetik. Polineuropati simetris distal bermanifestasi gangguan sensorik dengan distribusi '*stocking and glove*', di mana tangan dan tungkai bawah biasanya terdampak (Feldman *et al.*, 2019; Callaghan *et al.*, 2020).

Diabetic polyneuropathy (DPN) adalah komplikasi yang sering menyebabkan ulserasi kaki sampai amputasi, dan gejala terkait secara signifikan mengganggu kualitas hidup pasien. Data lain menunjukkan bahwa, Polineuropati sensorimotor diabetik atau *Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy* (DSP) adalah bentuk paling umum cedera saraf akibat diabetes, dengan perkiraan prevalensi sekitar 50% (Dyck *et al.*, 2010). Kondisi ini melibatkan saraf motorik, sensorik, dan otonom yang ditandai oleh gangguan saraf yang simetris dan dipengaruhi oleh panjang saraf. Meskipun demikian, pentingnya identifikasi DSP yang akurat ditekankan oleh prognosis pada semua penyebab spesifik penyakit pada pasien dengan diabetes, terlepas dari kontrol glikemik. Komplikasi stadium akhir yang relevan secara klinis dari DSP dapat dinilai oleh parameter saraf tunggal pada *Nerve Conduction Studies* (NCS), dengan demikian NCS pada dasarnya adalah tes objektif yang paling banyak diterima untuk diagnosis DSP (Albers *et al.*, 2010; Pop-Busui *et al.*, 2010). Selain itu, penilaian dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dapat digunakan untuk mengukur perubahan patofisiologi awal DSP, hal ini

karena validitas isinya, dan demonstrasi validitas kriteria terhadap morfologi dan kepadatan serat saraf sural untuk DSP, dan validitas terhadap kecepatan konduksi saraf dan amplitudo konduksi saraf (Bril and Perkins, 2002).

Meskipun banyak skala serupa lainnya terus dikembangkan secara bersamaan, upaya pencarian sistem penilaian klinis yang sensitif terhadap perubahan patofisiologis awal DSP yang reversibel dengan terapi modifikasi penyakit seperti inhibitor aldose reductase terus berlanjut (Bril *et al.*, 2009). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies/NCS* (Amplitudo) dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) pada pasien DM tipe 2.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies* (NCS) dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dalam menilai DSP pada pasien DM tipe 2?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Mengetahui adanya hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies* (NCS) dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dalam menilai Neuropati pada pasien DM tipe 2.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Mengukur parameter *Nerve Conduction Studies/NCS* N.Tibialis dan N.Suralis pada pasien dengan Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2).
2. Mengukur derajat keparahan Neuropati Diabetik dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS).
3. Menetapkan hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies/NCS* dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dalam menilai Neuropati pada pasien DM tipe 2.
4. Menetapkan hubungan TCNS dengan HbA1c dalam menilai keparahan neuropati pada pasien DM tipe 2.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1. Penelitian ini akan memberikan kontribusi neurologi mengenai hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies/NCS* dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dalam menilai DSP pada pasien DM tipe 2.
2. Penilaian *Nerve Conduction Studies/NCS* dan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dapat digunakan untuk menentukan derajat keparahan Neuropati Diabetik.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat aplikasi klinis dalam terapi preventif maupun kuratif, dimana dengan pemantauan TCNS pada pasien DM tipe 2, diharapkan dapat dideteksi derajat keparahan neuropati sehingga tatalaksana yang adekuat dalam

mencegah dan menghindari perburukan neuropati diabetik sehingga kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

1. H 0 : Terdapat hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies (NCS)* N.Tibialis dan N.Suralis dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)*.
2. H 1 : Tidak terdapat hubungan antara parameter *Nerve Conduction Studies (NCS)* N.Tibialis dan N.Suralis dengan *Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)*.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

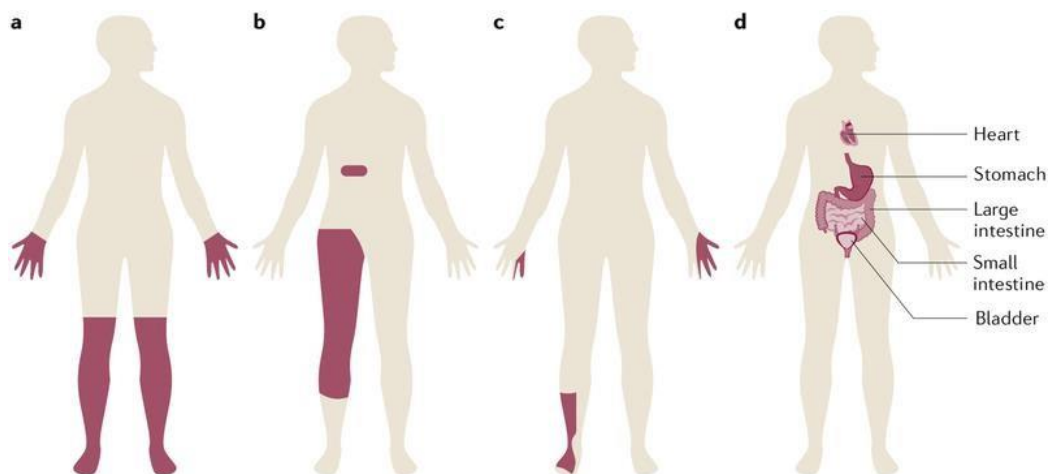
2.1 NEUROPATI DIABETIKA

Neuropati diabetik (ND) merupakan komplikasi yang sering terjadi pada diabetes melitus (DM) dengan akibat yang berat seiring dengan perkembangan penyakit dan mempengaruhi semua sistem tubuh manusia (Bondar *et al.*, 2021). Neuropati diabetik dapat didefinisikan sebagai kondisi yang menunjukkan adanya tanda atau gejala tertentu yang sugestif untuk neuropati pada pasien dengan riwayat DM, setelah menyingkirkan kemungkinan penyebab kerusakan saraf lainnya (Bansal, Kalita and Misra, 2006). Menurut Kaur *et al.*, (2011), ND adalah komplikasi mikrovaskular yang paling umum ditemui pada pasien DM, setelah 20 tahun perjalanan penyakit, lebih dari 50% pasien DM terkena komplikasi ini dengan dampak yang signifikan pada kualitas hidup mereka, mengingat munculnya nyeri kronis yang khas pada tungkai bawah (Kaur, Pandhi and Dutta, 2011).

Federasi Diabetes Internasional atau *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan terdapat 425 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, menjadikannya epidemi global terbesar di abad ke- 21 (Tabish, 2007). Terdapat 115 juta orang di Cina, 73 juta di India dan 30 juta di Amerika Serikat menderita diabetes. Angka-angka ini belum mencakup individu dengan pradiabetes, yang diperkirakan 388 juta di China (Wang *et al.*, 2017), 133 juta di India dan 85 juta di Amerika Serikat.

Dari data yang dikeluarkan oleh IDF, terdapat 12% dari pengeluaran kesehatan global, atau \$727 miliar, ditujukan untuk diabetes dan komplikasinya, dan serupa dengan jumlah individu dengan diabetes, jumlah ini terus meningkat pada tingkat yang tidak berkelanjutan. Hal ini menunjukkan bahwa, ND saat ini tetap menjadi penyebab penting morbiditas di seluruh negara (Román-Pintos *et al.*, 2016).

Di antara komplikasi diabetes, sekelompok sindrom klinis yang disebabkan oleh kerusakan pada sistem saraf perifer dan otonom adalah hal yang lazim ditemui. Berbagai variasi neuropati, sindrom ini disebabkan oleh kerusakan sistem saraf difus dan fokal dan terjadi pada setengah dari semua individu dengan diabetes (Callaghan *et al.*, 2015). Bentuk paling umum dari neuropati diabetik adalah polineuropati simetris distal. Polineuropati simetris distal bermanifestasi gangguan sensorik berupa distribusi '*stocking and glove*', di mana tangan dan tungkai bawah biasanya terkena. Neuropati difus lainnya yang sekunder akibat diabetes dapat terjadi (gambar 1) dan termasuk kumpulan neuropati otonom, seperti neuropati otonom jantung, dismotilitas gastrointestinal dan cystopathy diabetes dan impotensi (Feldman *et al.*, 2019).



Gambar 1. Pola cedera saraf pada neuropati diabetik. Beberapa pola neuropati yang berbeda dapat muncul pada individu dengan diabetes. Dari jumlah tersebut, yang paling umum adalah polineuropati simetris distal atau *Distal Symmetric Polyneuropathy* (DSP). Contoh pola neuropati adalah DSP, neuropati dominan serat kecil atau neuropati akibat pengobatan (**bagian a**); *radiculoplexopathy* atau *radiculopathy* (**bagian b**); mononeuropati (**bagian c**); dan neuropati otonom atau neuropati akibat pengobatan (**bagian d**). Neuropati dominan serat kecil memiliki distribusi yang sama dengan DSP, meskipun pemeriksaan neurologis dan hasil dari studi kecepatan konduksi saraf berbeda. *Radiculoplexopathy* atau *radiculopathy* diabetes dapat merespon imunoterapi dan biasanya membaik seiring waktu, tidak seperti jenis cedera saraf lainnya pada individu dengan diabetes. Neuropati yang diinduksi pengobatan kurang dikenali, disebabkan oleh kontrol glikemik yang terlalu agresif dan dapat muncul dalam berbagai bentuk (bagian a dan d) (Peltier, Goutman and Callaghan, 2014).

2.1.1 EPIDEMIOLOGI NEUROPATI DIABETIKA

Neuropati diabetik adalah kondisi yang secara substansial mengganggu keseharian pasien yang cenderung beresiko jatuh, menimbulkan nyeri sehingga mengurangi kualitas hidup atau *Quality Of Life* (QOL) (Pop-Busui *et al.*, 2017). Beberapa penelitian telah dilakukan

untuk menilai prevalensi dan/atau insidensi neuropati, meskipun definisi neuropati yang digunakan berbeda di setiap penelitian. Dari studi lain (Callaghan *et al.*, 2014), penyebab neuropati dikaitkan dengan diabetes dijumpai lebih dari setengah kasus setelah pemeriksaan diagnostik oleh ahli saraf. Di Belanda, kejadian neuropati meningkat secara dramatis seiring usia, dari kurang dari 50 kasus per 100.000 orang/tahun pada mereka yang berusia kurang dari 50 tahun menjadi sampai sekitar 300 per 100.000 orang/tahun pada mereka yang berusia lebih dari 75 tahun, dengan kasus terkait diabetes terhitung 32 % dari semua kasus (Visser *et al.*, 2015; Feldman *et al.*, 2019).

Data lain menunjukkan bahwa, prevalensi ND berbeda secara signifikan dalam studi observasional karena beragamnya metode diagnostik yang digunakan (Bondar *et al.*, 2021). Sebuah penelitian di Inggris melaporkan terdapat 22,7% individu dengan DM tipe 1 memiliki ND, dan juga terdapat 65% pasien DM yang diobati dengan insulin, serta 59% pasien yang menggunakan obat antidiabetik oral memiliki ND. Penelitian lain menunjukkan bahwa prevalensi ND pada pasien DM tipe 2 adalah 32,1%. Pada pasien diabetes muda, prevalensinya masing-masing adalah 7% pada DM tipe 1, dan 22% pada DM tipe 2. Di Rumania, prevalensi ND diperkirakan sekitar 79% pada populasi 21.261 pasien. Penelitian tersebut melibatkan pasien diabetes tipe 1 dan tipe 2 dan tidak menganalisis lebih lanjut prevalensi menurut tipe diabetes (Veresiu *et al.*, 2015).

Studi yang dilakukan oleh Ang *et al.*, (2014), menyimpulkan bahwa,

Insiden neuropati lebih tinggi pada individu dengan DM tipe 2 (6.100 per 100.000 orang-tahun) dibanding DM tipe1 (2.800 per 100.000 orang per tahun) (Ang *et al.*, 2014; Bondar *et al.*, 2021). Sedang, prevalensi neuropati pada mereka dengan DM tipe 2 (8-51%) DM tipe 1 (11-50%). Angka prevalensi ini bahkan lebih tinggi jika neuropati asimtomatik disertakan, dengan 45% pasien dengan DM Tipe 2 dan 54% dari pasien dengan DM Tipe 1 mengembangkan potensi neuropati. Angka Insidensi neuropati yang lebih tinggi pada pasien DM Tipe 2, dengan prevalensi yang sama pada pasien dengan DM Tipe2 atau DM Tipe1, mungkin disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk perbedaan usia onset diabetes dan perbedaan patofisiologi yang mendasarinya (Feldman *et al.*, 2019).

Prevalensi neuropati diabetik berubah seiring durasi penyakit. Diamati bahwa, prevalensi neuropati diabetik meningkat dari 8% menjadi 42% pada pasien DMT2 ketika pasien dipantau selama 10 tahun. Dalam studi Danish Addition, pasien DM Tipe 2 yang baru didiagnosis didapati memiliki prevalensi neuropati diabetik sebesar 13% pada awal penelitian, dengan insidensi kumulatif 10% selama periode pengamatan 13 tahun secara kohort pada DM Tipe 2 yang sangat ringan, yang mematuhi kontrol metabolisme yang baik (Andersen *et al.*, 2018; Feldman *et al.*, 2019).

2.1.2 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIKA

Pada dasarnya bentuk klinis utama ND terbagi dalam tiga kategori besar dengan mempertimbangkan patofisiologi dan anatomi: 1). ND

sensorik dengan jenis: Neuropati hiperglikemik akut dan neuropati motorik sensorik kronis; 2). ND fokal atau multifokal yang mencakup mononeuropati (*median, ulnaris, radial, dan saraf kranial*), radikulopati, pleksopati, amiotrofi; 3). Neuropati otonom yang meliputi: neuropati otonom kardiovaskular yang bermanifestasi sebagai pengurangan variasi denyut jantung, takikardia selama interval istirahat, hipotensi postural serta kematian jantung mendadak (terutama aritmia maligna); neuropati otonom gastrointestinal seperti gastroparesis diabetikum, hipomotilitas atau hiperomotilitas kolon, dan enteropati diabetik; neuropati otonom genitourinari yang berarti disfungsi ereksi, kandung kemih dan sudomotor (Boulton *et al.*, 2005; Bondar *et al.*, 2021).

2.1.3 FAKTOR RISIKO NEUROPATI DIABETIKA

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan kepada dokter yang terlibat dalam skrining DM pada kasus ND, Agar melakukan evaluasi dari riwayat medis selama kurun waktu lima tahun setelah didiagnosis DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Pop-Busui *et al.*, 2017). Skrining untuk ND sangat penting karena sekitar 50% pasien dengan DN tidak menunjukkan gejala. ND meningkatkan risiko amputasi ekstremitas bawah sebesar 1,7 kali lipat. Dalam kondisi deformitas kaki, risiko meningkat 12 kali, sedangkan dalam kasus dengan riwayat ulserasi tungkai bawah, risiko meningkat 36 kali lipat (Vinik, 2004). Peningkatan frekuensi amputasi ekstremitas bawah pada pasien dengan DM dan ND

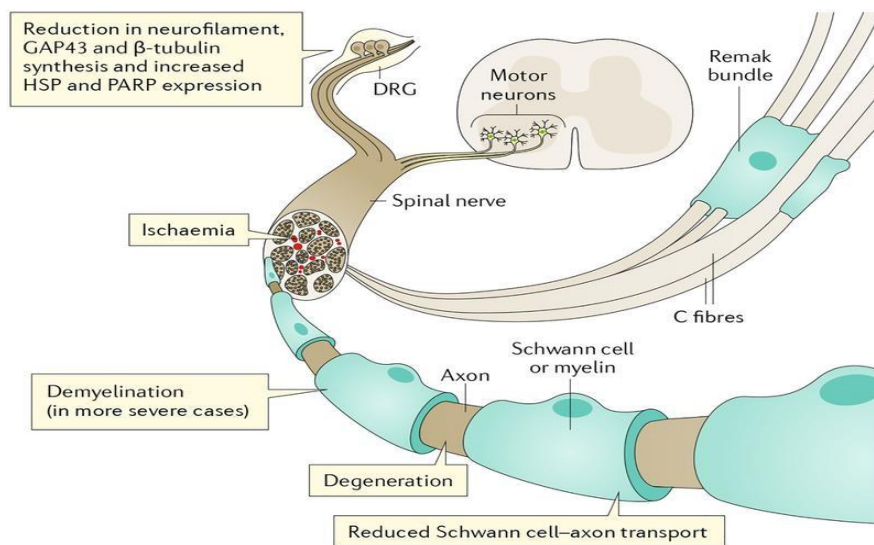
dikaitkan dengan mikro-trauma ekstremitas bawah, mengingat fakta bahwa individu yang terkena telah berkurang sensasi nyerinya. Bentuk lain dari ND, neuropati otonom jantung, dikaitkan dengan kematian 10 tahun yang sangat tinggi (25-50%), terutama karena timbulnya aritmia jantung. Faktor prediktor yang paling diselidiki dan didokumentasikan untuk pengembangan ND adalah hiperglikemia, durasi dan usia DM, serta adanya komplikasi mikrovaskular termasuk hipertensi, dislipidemia, retinopati diabetik dan penyakit ginjal kronis (Bansal *et al.*, 2014).

Dari hasil studi oleh Tesfaye *et al.*, (2005), dilaporkan bahwa, durasi diabetes dan kadar hemoglobin A1c (HbA1c) (*pengukuran hemoglobin terglukasi sebagai pengganti kadar glukosa harian rata-rata*) adalah prediktor utama neuropati diabetik. Kedua prediktor ini erat berhubungan dengan faktor metabolik lain yang berkorelasi dengan neuropati diabetik, terutama pada DM Tipe 2, seperti resistensi insulin dan hipertensi. Obesitas adalah umum pada pasien dengan neuropati dalam studi berbasis populasi di beberapa negara, termasuk Amerika Serikat, Denmark, Cina dan Belanda (Andersen *et al.*, 2018). Terlepas dari kadar HbA1c, jumlah komponen sindrom metabolik, seperti hipertrigliseridemia, hipertensi, obesitas perut dan kadar *high-density lipoprotein* (HDL), secara konsisten dikaitkan dengan neuropati diabetik pada pasien dengan DM tipe 2 dan pada kohort DM tipe 1 tertentu. Faktor risiko independen lainnya untuk perkembangan neuropati diabetik ialah merokok, penyalahgunaan alkohol, peningkatan berat badan dan usia yang lebih tua (Callaghan, Price and Feldman, 2015).

2.1.4 PATOFISIOLOGI NEUROPATI DIABETIKA

Neuropati diabetik adalah gangguan neurodegeneratif unik sistem saraf perifer yang secara khusus menargetkan akson sensorik, akson otonom dan kemudian, pada tingkat lebih rendah, akson motorik. Untuk menjawab pertanyaan “*Bagaimana diabetes mellitus menargetkan neuron sensorik*” masih diperdebatkan sampai saat ini. Neuropati diabetik progresif melibatkan retraksi dan 'pemburukan' akson sensorik terminal di perifer, dengan pelestarian relatif perikaryon (badan sel). Pola keterlibatan '*stocking and glove*' mencerminkan kerusakan pada akson sensorik terpanjang pertama, misalnya, hilangnya akson epidermal tungkai distal sebelum hilangnya akson tungkai yang lebih proksimal; berdasarkan alasan ini, neuropati diabetik dianggap sebagai neuropati yang bergantung pada panjangnya saraf (Feldman *et al.*, 2019).

Bukti eksperimental substansial mendukung gagasan bahwa seluruh neuron, dari perikaryon ke terminal, menjadi target diabetes. Namun, apakah kerusakan pertama menargetkan akson perifer dan sel Schwann terkait atau neuron perikaryon yang berada di ganglia akar dorsal (DRG) dan bertindak untuk mendukung akson, hal ini masih diperdebatkan (gambar. 2) (Feldman *et al.*, 2019).



Gambar 2. Sistem saraf perifer dan perubahan neuropati diabetik. Neuron sensorik menyampaikan informasi sensorik dari terminal saraf mereka (yang terletak di seluruh perifer) ke kornu dorsal sumsum tulang belakang. Badan sel neuron sensorik ini terletak di ganglia akar dorsal (DRG). Sebaliknya, badan sel neuron motorik berada di kornu ventral sumsum tulang belakang dan mengirimkan informasi dari sini ke perifer. Akson sensorik yang tipis dan tidak bermielin (serat C atau serat kecil) dikelompokkan bersama oleh sel Schwann yang tidak bermielin ke dalam berkas Remak dan mewakili sebagian besar neuron dari sistem saraf perifer. Sebagai perbandingan, akson sensorik lainnya dimielin oleh sel Schwann terkait, yang memiliki peran penting dalam menjaga fungsi aksional. Urutan yang tepat dari cedera seluler (apakah, misalnya, kerusakan sel Schwann atau akson terjadi sebelum kerusakan badan sel saraf) pada diabetes saat ini tidak diketahui. Perubahan ini termasuk perubahan dalam transportasi sel-akson Schwann, perubahan ekspresi protein dalam DRG, demielinasi dan degenerasi (Feldman *et al.*, 2017).

Meskipun neuropati diabetik tidak dianggap sebagai neuropati demielinasi, sel Schwann ditargetkan oleh hiperglikemia kronis, dan kasus neuropati diabetik yang lebih parah termasuk proses demielinasi (Dunnigan *et al.*, 2013). Mengingat hubungan timbal balik yang erat antara akson dan sel Schwann, kerusakan sel Schwann dapat menyebabkan beberapa perubahan pada akson. Sebagai contoh, sel Schwann memiliki peran mendasar dalam mengatur sifat sitoskeletal akson, termasuk posisi protein pada node Ranvier dan parameter akson (Pan and Chan, 2017).

Kegagalan sel Schwann untuk mendukung akson mungkin melibatkan penyediaan dukungan sitoskeletal yang tidak memadai, faktor trofik atau kegagalan transfer ribosom sel-akson Schwann yang mendukung translasi mRNA intra-akson dalam akson distal. Studi pada tikus menunjukk bahwa, sel Schwann mengandung vesikel berisi ribosom yang, ketika ditransfer ke akson yang terdesomatisasi, dapat mengontrol sintesis protein aksonal. Dalam pengaturan kerusakan dan stres aksonal, transfer ribosom ini dapat meningkatkan pentingnya interaksi sel akson-Schwann (Court *et al.*, 2008).

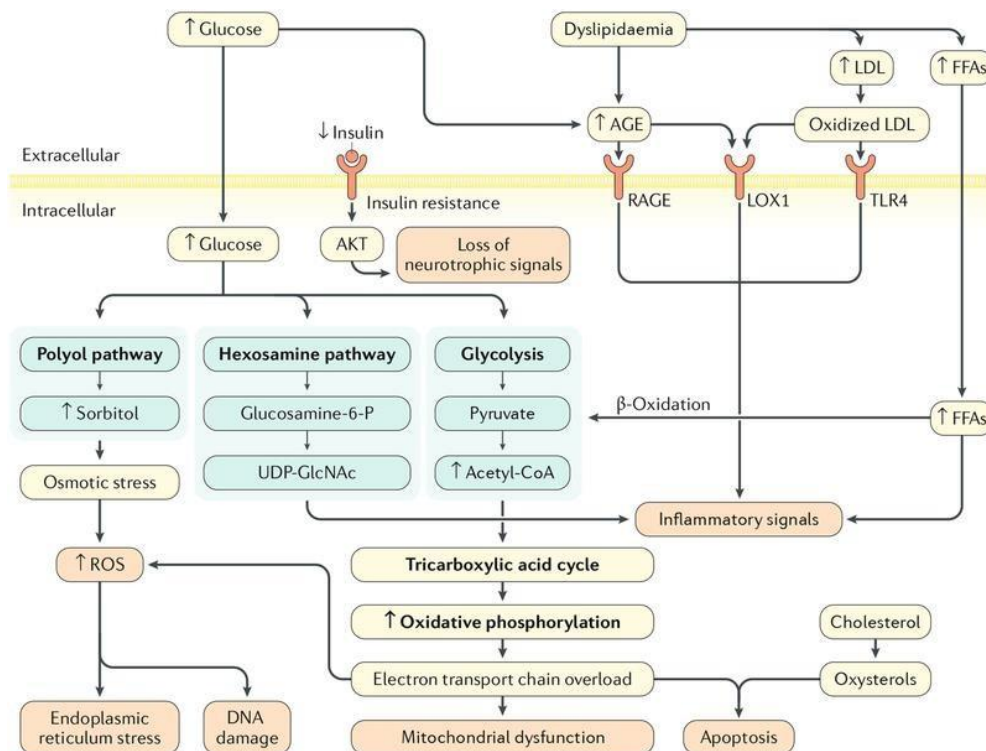
Studi tersusun yang lebih baru juga menunjukkan berbagai perubahan mRNA dan microRNA pada neuron sensorik DRG yang terpapar diabetes kronis (Cheng *et al.*, 2015). Pada dasarnya memang, peningkatan regulasi jalur yang terlibat dalam peradangan, bioenergi dan pemrosesan lipid telah dilaporkan dalam susunan saraf siatik dari model praklinis DM Tipe 1 dan DM Tipe 2 (Hur *et al.*, 2016). Selain itu, satu penelitian yang membandingkan pola ekspresi gen pada saraf perifer dari model tikus neuropati diabetes dengan saraf dari pasien dengan DMT1 dan DMT2 mengungkapkan beberapa jalur yang sangat terkonservasi yang terlibat dalam adipogenesis, sintesis lipid, dan peradangan (McGregor *et al.*, 2018).

Perubahan spesifik lainnya dalam *Dorsal Root Ganglia* (DRG) dan fungsi saraf dapat dikaitkan dengan neuropati diabetik, termasuk perubahan fungsi spliceosome, perubahan ekspresi protein neuron

motorik bertahan hidup dan peningkatan regulasi badan sel (tempat pemrosesan mRNA). Analisis model hewan pengerat dengan diabetes yang sudah berlangsung lama sangat penting untuk memodelkan penyakit manusia kronis. DRG memiliki pengurangan aliran darah lokal, tetapi apakah ini berkontribusi pada kerusakan saraf atau mengikuti permintaan oksigen yang lebih rendah tidak jelas (Kobayashi *et al.*, 2017).

2.1.5 PATOGENESIS NEUROPATI DIABETIKA

Hiperglikemia dan dislipidemia mempengaruhi banyak sel dalam sistem saraf perifer, termasuk akson neuronal, neuron ganglion akar dorsal dan sel Schwann. Ada beberapa dekade penelitian tentang dampak kelebihan glukosa pada sel-sel ini, dan konsekuensinya termasuk pembentukan spesies oksigen reaktif atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) berlebih, hilangnya produksi ATP, gangguan fungsi mitokondria, aktivasi jalur stres dan glikasi protein esensial untuk membentuk AGEs, (Gambar 3). Semua peristiwa ini semakin meningkatkan ROS, yang pada gilirannya meningkatkan stres retikulum endoplasma atau *Endoplasmic Reticulum* (ER), kerusakan DNA, apoptosis dan aktivasi pensinyalan proinflamasi, mekanisme yang pada akhirnya menyebabkan cedera pada saraf (Callaghan *et al.*, 2020).



Gambar 3. Patogenesis neuropati diabetik.

Hiperglikemia dan dislipidemia, bersama dengan perubahan sinyal insulin, menyebabkan beberapa perubahan patologis pada neuron, glia dan sel vaskular yang dapat menyebabkan disfungsi saraf dan akhirnya, neuropati, termasuk kerusakan DNA, stres retikulum endoplasma, disfungsi mitokondria, neurodegenerasi dan hilangnya sinyal neurotropik, dan dapat memicu aktivasi makrofag. Pentingnya jalur ini dalam perkembangan neuropati bervariasi dengan jenis sel, profil penyakit dan waktu, karena jenis sel yang berbeda lebih atau kurang rentan terhadap cedera tergantung pada gangguan metabolisme (Eid *et al.*, 2019).

AGE, advanced glycation end-product; FFAs, free fatty acids; Glucosamine-6-P, glucosamine 6-phosphate; LDL, low-density lipoprotein; LOX1, oxidized LDL receptor 1; RAGE, AGE-specific receptor; ROS, reactive oxygen species; TLR4, Toll-like receptor 4; UDP-GlcNAc, uridine diphosphate N-acetylglucosamine.

Penekanan yang lebih baru, difokuskan pada dislipidemia dan peningkatan triasilgliserol sebagai sumber NEFA pada diabetes tipe 2. NEFA dikatabolisme oleh oksidasi di sitosol semua sel sistem saraf perifer. Asetil-KoA, produk -oksidasi, dapat terakumulasi selama kelebihan substrat NEFA, dan konversinya menjadi spesies asilkarnitin toksik menyebabkan cedera saraf lebih lanjut. Pada saat yang sama,

proses oksidasi yang terganggu juga menghasilkan produksi ROS yang luas dan aktivasi jalur inflamasi, mempromosikan efek yang serupa dengan yang diamati sebagai respons terhadap kelebihan glukosa, seperti stres ER dan perubahan fungsi mitokondria dan gangguan transportasi aksonal, yang mengakibatkan defisiensi ATP (Rumora *et al.*, 2019).

Akhirnya, oksidasi LDL dapat menginduksi pembentukan ROS dan mengaktifkan reseptor, seperti reseptor untuk AGEs (RAGE), reseptor untuk *Low-density Lipoprotein* (LDL) teroksidasi (LOX1), dan Toll-like receptor 4 (TLR4), memperburuk cedera saraf, mengaktifkan caspase-3 dan menginduksi degradasi DNA. Oleh karena itu, peradangan, disfungsi mitokondria, kerusakan oksidatif dan gangguan pemrosesan dan pemanfaatan energi berkumpul sebagai mekanisme sentral potensial yang mendasari efek hiperglikemia dan dislipidemia pada kesehatan saraf perifer (Gambar 3) (Eid *et al.*, 2019).

Lipid lain mempengaruhi sistem saraf perifer pada neuropati diabetik. Oksidasi kolesterol menjadi oxysterols di neuron memediasi cedera jaringan, sedangkan lipoprotein plasma, terutama low-density lipoproteins (LDLs), dioksidasi oleh ROS dan mengikat reseptor LDL teroksidasi 1 (LOX1) (REF), Toll-like receptor 4 (TLR4) dan RAGE. Pengikatan LDL teroksidasi ke reseptor ini mengaktifkan serangkaian kaskade pensinyalan, termasuk aktivasi caspase 3 dan degradasi DNA nuklir, yang memediasi peradangan tambahan dan akumulasi ROS, dengan cedera saraf lanjutan dan progresif (Gambar 3) (Vincent *et al.*, 2009).

2.2 NERVE CONDUCTION STUDIES (NCS)

Nerve Conduction Studies (NCS) atau *Needle Electromyography (EMG)* secara kolektif disebut dengan istilah '*neurofisiologi klinis*'. Prinsip kerja keduanya memungkinkan dokter untuk mendeteksi tanda-tanda yang tidak dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan neurologis saja dan dapat memandu diagnosis dan pengobatan (Huynh and Kiernan, 2011).

NCS melibatkan stimulasi saraf dengan impuls listrik kecil di beberapa titik (biasanya tungkai) dan mengukur respons yang dihasilkan. Elektroda permukaan digunakan untuk mengirimkan dan mendeteksi impuls listrik (Gambar 5). Tes ini aman dan dapat ditoleransi dengan baik dengan hanya sedikit ketidaknyamanan dan tanpa efek samping jangka panjang. Sebagian besar pasien menggambarkan efeknya sebagai sensasi 'kesemutan' atau 'ketukan' (Huynh and Kiernan, 2011).

Pemeriksaan klinis dengan NCS dilakukan oleh ahli neurofisiologi klinis, biasanya di ruang rawat jalan. Biasanya, NCS memakan waktu antara 15 menit dan satu jam, tergantung pada jumlah tempat yang akan diperiksa dan membutuhkan pengujian dan kompleksitas presentasi klinis. (Huynh and Kiernan, 2011).

Dari ketiga jenis NCS, hanya NCS motorik yang secara tidak langsung menilai sistem saraf perifer atau *Peripheral Nervous System (PNS)* karena titik akhirnya bukanlah potensial aksi saraf motorik, melainkan potensial aksi otot majemuk atau *Compound Muscle Action*

Potential (CMAP). Dengan demikian, akson motorik dievaluasi dengan merangsangnya dan kemudian merekam respons yang ditimbulkannya dari otot yang dipersarafi. Keuntungan dari pengaturan ini adalah efek pembesaran yaitu, aktivasi akson motorik tunggal menyebabkan inisiasi impuls yang hampir simultan di banyak serat otot individu (hingga beberapa ratus), jumlahnya tergantung pada rasio persarafan otot yang direkam. Amplitudo CMAP yang dihasilkan cukup besar untuk diukur dalam milivolt (mV) (Wilbourn, 2002).

2.2.1 PRINSIP DARI NERVE CONDUCTION STUDIES (NCS)

Saraf sensorik, motorik atau campuran dapat dievaluasi dengan metode ini. Sepasang elektroda digunakan, bagian pertama untuk memulai impuls dan yang lain untuk merekam respons lebih jauh di sepanjang jalur saraf (distal di dalam otot yang dipersarafi untuk saraf motorik atau di proksimal di sepanjang saraf sensorik). Untuk saraf motorik, arus gelombang persegi depolarisasi diterapkan ke saraf perifer untuk menghasilkan CMAP karena penjumlahan dari serat otot yang diaktifkan. Pada saraf sensorik, potensial aksi saraf sensorik atau *Sensory Nerve Action Potential* (SNAP) yang disebarkan dengan cara yang sama melalui kedua elektroda (Huynh and Kiernan, 2011; Rathi, Taksande and Kumar, 2019).

Parameter yang diperoleh dan digunakan untuk interpretasi antara lain (Gambar 5): (Huynh and Kiernan, 2011; Fateh and Madani, 2021)

- Amplitudo – dari baseline ke peak (mencerminkan jumlah serat konduktor dan mengurangi kehilangan aksonal).
- Latensi (ms) – dari stimulus hingga timbulnya respon yang dibangkitkan.
- Durasi respons (ms)
- Kecepatan konduksi (m/s) – dihitung dari jarak antara stimulasi dan titik perekaman, dibagi dengan latensi (mencerminkan integritas selubung mielin yang penting untuk konduksi impuls, dan berkurang dalam proses demielinasi).

2.2.2 PARAMETER NCS PADA NEUROPATI DIABETIK

pada konferensi San Antonio tahun 1988 tentang ND, beberapa kriteria diagnostik untuk ND diusulkan, dan baru-baru ini, Tesfaye et al. mengusulkan kriteria terpisah untuk ND. Mereka mengusulkan bahwa ND adalah simetris, sedangkan polineuropati tergantung panjang saraf yang disebabkan oleh perubahan metabolisme dan pembuluh darah mikro sebagai akibat dari paparan hiperglikemia kronis (diabetes) dan kovariat risiko kardiovaskular. Abnormalitas nilai *Nerve Conduction Studies* (NCS), yang sering terdeteksi dalam kondisi DN subklinis. (Jin and Park, 2015).

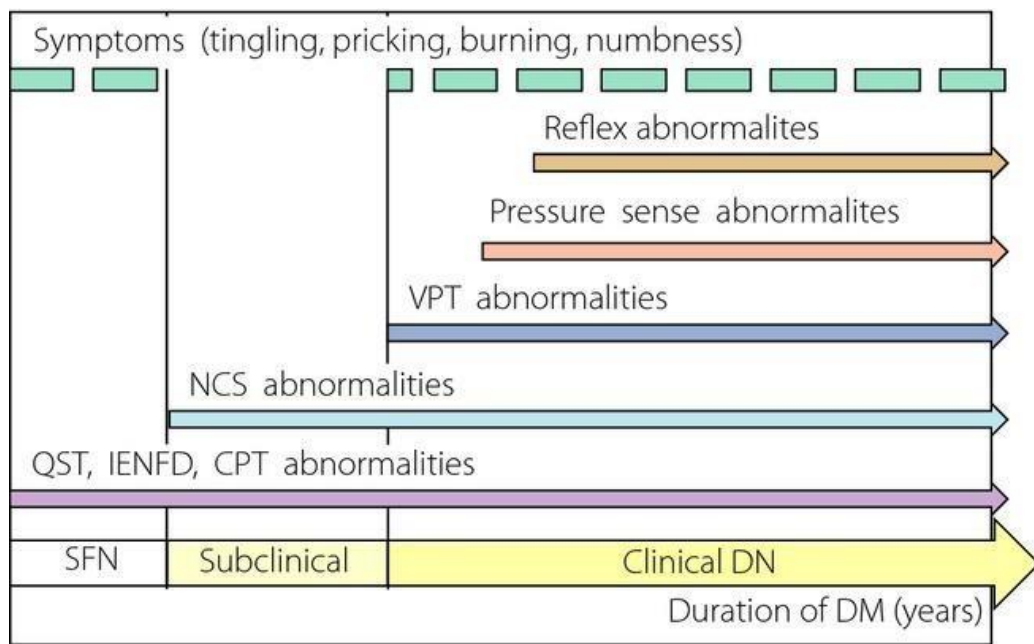
Parameter NCS, seperti kecepatan konduksi peroneal dan amplitudo potensial aksi saraf sensorik sural (SNAP) yang dinyatakan sebagai persentil dan disesuaikan untuk variabel usia dan variabel antropomorfik, merupakan indikator yang sangat sensitif dari ND

(Bromberg, 2013). Berbagai faktor mempengaruhi kecepatan konduksi saraf, namun yang paling penting dalam NCS adalah suhu saraf yang diuji, variasi normal antara saraf dan segmen saraf, dan usia pasien. NCS diperlambat pada suhu yang lebih rendah secara linier, dan efek suhu lebih jelas dengan sensorik daripada saraf motorik. Dengan suhu saraf yang lebih rendah, durasi SNAP akan lebih lama, menghasilkan pembatalan fase yang lebih sedikit dan amplitudo SNAP yang lebih besar. Suhu saraf yang lebih rendah memperlambat konduksi, sekitar 2 m/s/°C. Untuk mencegah kesalahan diagnosis, suhu kulit ekstremitas pasien harus dipertahankan di atas 31°C (Bromberg, 2013)

Dalam beberapa tahun terakhir sejumlah peneliti melaporkan bahwa NCS dapat digunakan untuk deteksi dini dan prediksi ND. Hyllienmark et al., (2013) melakukan penelitian untuk menguji apakah disfungsi saraf subklinis yang dicerminkan oleh pengujian elektrodiagnostik memprediksi perkembangan neuropati klinis pada 59 pasien diabetes tipe 1 yang berusia $15,5 \pm 3,22$ tahun dan durasi diabetes adalah $6,8 \pm 3,3$ tahun (Hyllienmark et al., 2013). Pada tahap awal, kecepatan dan amplitudo konduksi saraf pasien sedikit berkurang tanpa bukti neuropati klinis dibanding kontrol yang sehat. Pada tahap lanjut, sekitar 13 tahun kemudian, sembilan pasien (15%) menunjukkan neuropati klinis, dan mereka menunjukkan penurunan yang lebih signifikan pada semua kecepatan dan amplitudo saraf yang diuji, dan menunjukkan korelasi negatif antara kecepatan konduksi motorik peroneal, kecepatan konduksi sensorik sural, kecepatan konduksi saraf sural SNAP, dan

potensi aksi otot peroneal dan usia. Juga, hemoglobin terglisasi pada tahap awal pasien adalah $6,9 \pm 1,03\%$ menjadi $7,4 \pm 0,94\%$ pada tahap lanjut, dan berkorelasi dengan hasil NCS dan penilaian gangguan neuropati (Hyllienmark L, Alstrand N, 2013).

Hasil penelitian oleh, Weisman et al., (2013) melaporkan hasil yang berbeda pada 406 pasien (61 dengan diabetes tipe 1 dan 345 dengan diabetes tipe 2) untuk menentukan pengukuran kombinasi tunggal dan sederhana parameter NCS untuk identifikasi dan prediksi masa depan ND pada pasien ini. Pada tahap awal, 246 (60%) pasien adalah kasus umum, dan setelah 4 tahun masa tahap lanjut, 25 (23%) dari 109 kontrol umum yang mengikuti menjadi kasus ND insiden. Dari penelitian itu, mereka melaporkan bahwa nilai ambang batas untuk kecepatan konduksi peroneal dan SNAP sural paling baik mengidentifikasi kasus-kasus umum, dan latensi gelombang F tibialis awal, kecepatan konduksi peroneal dan jumlah dari tiga kecepatan konduksi saraf ekstremitas bawah (*sural, peroneal dan tibial*) yang paling baik dievaluasi pada kejadian 4 tahun. Juga, mereka menyimpulkan bahwa parameter NCS Individu bermanfaat untuk identifikasi dan prediksi DN di masa depan (Weisman et al., 2013).



Gambar 4. Perbedaan hasil alat diagnostik menurut tipe neuropati perifer diabetik
CPT, current perception threshold; DM, diabetes mellitus; DN, diabetic neuropathies; IENFD, intra-epidermal nerve fiber density; NCS, nerve conduction study; QST, quantitative sensory test; SFN, small fiber neuropathy; VPT, vibration perception threshold (Weisman et al., 2013).

Oleh karena itu, hasil studi epidemi ND bervariasi berdasarkan alat diagnostik saat ini. Untuk mengatasi masalah ini, kami hanya memerlukan satu definisi konsensus yang logis untuk diagnosis dan prediksi ND. Selain itu, masing-masing alat dan prosedur diagnostik saat ini memiliki kelebihan dan kelemahan. Baik NCS dan QST memiliki reprodusibilitas tinggi dan saling melengkapi. Pemeriksaan neurologis, serta tanda dan gejala neuropatik penting dalam deteksi dini dan evaluasi keparahan (Gambar 6). Namun, penilaian ini membutuhkan kinerja dan kecakapan dokter yang baik. Untuk deteksi dini dan prediksi ND, kita harus melakukan beberapa pemeriksaan neurologis dan NCS pada ekstremitas bawah dan kedua kaki. Telah diketahui bahwa perubahan NCS pada pasien ND terjadi

lebih awal daripada gejala dan tanda klinis tanpa neuropati serat kecil, oleh karena itu hasil NCS penting dalam deteksi dini ND. Meskipun kinerja NCS saat ini memiliki banyak keterbatasan, pemilihan saraf dan mesin yang tepat untuk pengukuran yang dapat direproduksi dan nyaman lebih penting dan berharga untuk deteksi dini dan prediksi ND (Jin and Park, 2015).

2.3 TORONTO CLINICAL NEUROPATHY SCORE (TCNS)

Neuropati diabetik adalah suatu keadaan dimana ditemukan gejala dan/atau tanda disfungsi saraf perifer pada pasien diabetes setelah etiologi lain disingkirkan. Biasanya, adanya lebih banyak gejala atau tanda disfungsi saraf memberikan kepastian yang lebih tinggi kearah diagnosis, meskipun kelainan pada NCV ekstremitas bawah dan amplitudo saraf sensorik dan motorik yang dinilai dalam NCS memberikan konfirmasi lebih lanjut. Untuk sebagian besar pasien, diagnosis neuropati diabetik hanya didasarkan pada riwayat dan pemeriksaan neuropati yang tidak diperlukan pengujian tambahan (Pop-Busui *et al.*, 2017). Pengujian konfirmasi objektif paling sering digunakan dalam pengaturan penelitian atau sebagai bagian dari pemeriksaan diagnostik pasien dengan presentasi klinis atipikal (Feldman *et al.*, 2019).

Hilangnya refleks pergelangan kaki terjadi pada awal neuropati diabetik; dengan demikian, pemeriksaan awal harus mencakup pengujian refleks. Kemudian, kelemahan otot-otot kecil kaki dan dorsifleksor diamati. Disfungsi neurologis dini pada ekstremitas atas harus meningkatkan kecurigaan mononeuropati atau diagnosis alternative (Feldman *et al.*,

2019). Gejala dan tanda klinis neuropati diabetik dapat digabungkan dalam skala, seperti di *Toronto Clinical Neuropati Score* (TCNS), atau *Modified Toronto Clinical Neuroopathy Score* (mTCNS) atau *Michigan Diabetic Neuropati Score* (MDNS), telah menentukan nilai batas untuk adanya neuropati (Bril *et al.*, 2009; Feldman *et al.*, 2019).

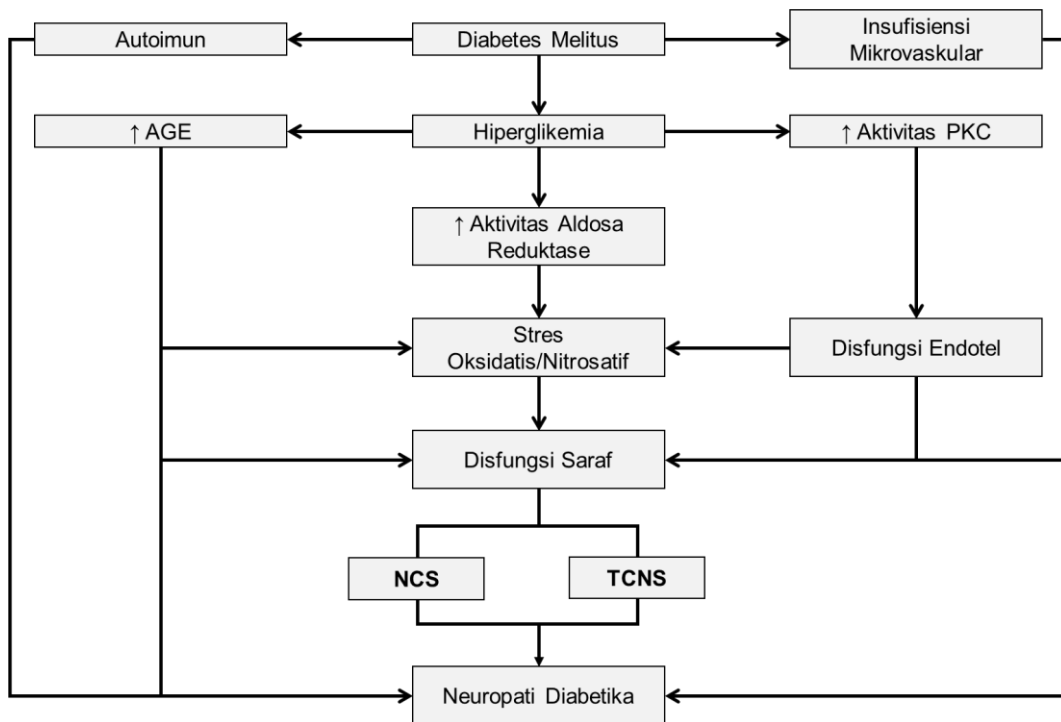
Toronto Clinical Neuropati Score (TCNS; Tabel 1) dapat digunakan untuk mengukur perubahan patofisiologi DN awal seperti itu karena validitas isinya, dan demonstrasi validitas kriteria terhadap kriteria morfologi kepadatan serat saraf sural untuk DN (Bril and Perkins, 2002). TCNS disukai dalam beberapa uji klinis karena kemudahan penggunaannya, diterima dengan baik oleh pasien, kemampuannya untuk mengklasifikasi tingkat keparahan ND dan representasi dari perubahan klinis terkait perkembangan ND (Bril and Buchanan, 2004). Karena keunggulan ini, TCNS memiliki kemudahan dan reproduktifitas yang cukup sebagai instrumen untuk mendokumentasikan dan memantau derajat keparahan dari DN dalam pengaturan klinis (Perkins *et al.*, 2001).

Tabel 1. Komponen *Toronto Clinical Neuropati Score* (TCNS) (Perkins, et al., 2001).

Skor Gejala	Skor Tes Sensorik	Skor Refleks
Sakit kaki	<i>Pinprick</i>	Refleks lutut
Mati rasa	Suhu	Refleks pergelangan kaki
Perasaan geli	Sentuhan ringan	
Kelemahan	Getaran	
Ataxia	Rasa posisi	
Gejala ekstremitas atas		
Skor gejala dinilai sebagai:	Skor tes sensorik dinilai sebagai:	Refleks dinilai sebagai:
0 = absent	0 = normal	0 = normal
1 = present	1 = abnormal	1 = reduced
		2 = absent
TCNS maksimum adalah 19 poin.		
Gejala dan tanda (tes sensorik) dianggap positif DN menurut pendapat peneliti. Rincian TCNS telah dipublikasikan sebelumnya (Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, 2001).		
0 – 5	: Tidak ada neuropati diabetik	
6 – 8	: Neuropati diabetik ringan	
9 – 11	: Neuropati diabetik moderate	
12 – 19	: Neuropati diabetik berat	

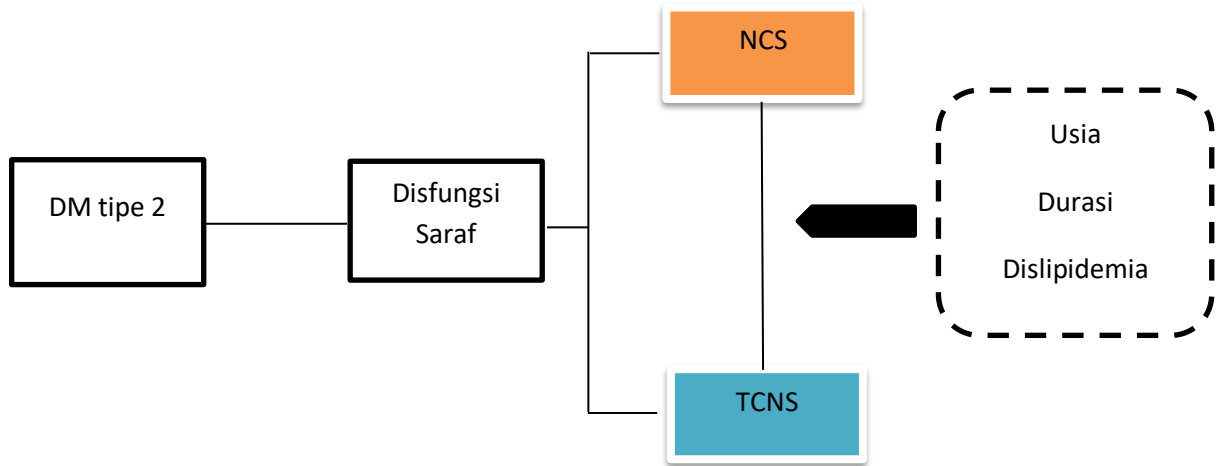
Dalam studi biopsi saraf dari ranirestat inhibitor aldose reduktase, dengan masa studi ekstensi 15 bulan, TCNS menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada pasien yang diobati dengan obat dibandingkan dengan penilaian awal (Bril and Buchanan, 2004). Dalam penelitian ini, perbaikan diamati terutama pada komponen pengujian sensorik dari TCNS, tetapi tidak pada komponen skor refleks. Hasil ini menggunakan TCNS menyarankan bahwa ranirestat dapat membalikkan aspek patofisiologi ND dan menekankan pentingnya sistem penilaian klinis yang sensitif sebagai ukuran hasil dalam uji coba terapeutik (Bril and Buchanan, 2004; Bril *et al.*, 2009).

2.4 KERANGKA TEORI



Gambar 4.Kerangka Teori

2.1 KERANGKA KONSEP



Keterangan :

 : Variabel Dependen

 : Variabel Independen

 : Variabel Perancu

Gambar 5. Kerangka kongsep