

**TESIS**

**PENGGUNAAN *SWEAT PATCH TEST* UNTUK MENILAI  
FUNGSI SUDOMOTOR PADA NEUROPATI DIABETIK:  
SEBUAH STUDI *PROOF-OF-CONCEPT***

***DEVELOPMENT OF THE SWEAT PATCH TEST FOR  
SUDOMOTOR ASSESSMENT IN DIABETIC NEUROPATHY:  
A PROOF-OF-CONCEPT STUDY***



**OLEH:**

**ALVIAN WANDY**

**C155182006**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**PENGGUNAAN *SWEAT PATCH TEST* UNTUK MENILAI  
FUNGSI SUDOMOTOR PADA NEUROPATI DIABETIK:  
SEBUAH STUDI *PROOF-OF-CONCEPT***

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**ALVIAN WANDY**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN MEAN PLATELET VOLUME (MPV), PLATELET CRIT (PCT), DAN PLATELET COUNT (PC) DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh

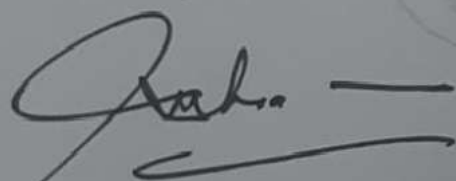
**EVA LUSY ANGGRENI**

**C155182009**

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 5 JANUARI 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

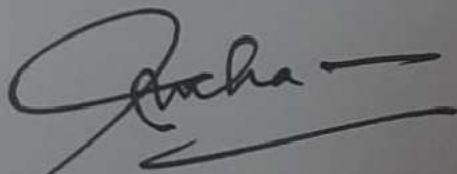
Menyetujui,

Pembimbing Utama,




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

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



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

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Nadra Maficar, Sp.S(K)  
NIP 196212311989032048

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Alvian Wandy

No. Mahasiswa : C155182006

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul *Penggunaan Sweat Patch Test* untuk menilai fungsi sudomotor pada neuropati diabetik: Sebuah studi *Proof-of-Concept* 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, 24 Januari 2023

Yang menyatakan



Alvian Wandy

## 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 **PENGGUNAAN SWEAT PATCH TEST UNTUK MENILAI FUNGSI SUDOMOTOR PADA NEUROPATI DIABETIK: SEBUAH STUDI *PROOF-OF-CONCEPT***. 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 Fredy Tjia dan Ibu Meggie Y.Liwan, saudara saya Jerry S. Cialisan, Adry, Jevin S. Cialisan, dan Lucky Randy, dan terutama untuk istri saya Levina Priscilla, 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. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023 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. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S(K) sebagai

Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Tim Penilai, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Mimi Lotisna, 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. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S(K); dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompaa, 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; dan dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, 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. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Anita Amir, dr. Kasmawati, dr. Fidya Putri, dr. Ita Purwanti, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Helen, dr. Kharina Novialie, dr. A. Muhammad Irsyadat, dr. Christian Solihin, 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 (dr. Christian Solihin, dr. A. Ahwal M.H.Rauf, dan dr. Gita Vita Soraya, Ph.D).

Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

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, 24 Januari 2023

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to read 'Alvian Wandy'.

Alvian Wandy

## ABSTRAK

**ALVIAN WANDY.** Penggunaan *Sweat Patch Test* untuk Menilai Fungsi Sudomotor pada Neuropati Diabetik: Sebuah Studi *Proof-of-Concept* (dibimbing oleh Yudy Goysal, Muh. Iqbal Basri, Muhammad Akbar, Mimi Lotisna, Andi Kurnia Bintang, dan Gita Vita Soraya)

**Pendahuluan:** *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) merupakan komplikasi yang umum ditemukan pada pasien Diabetes Melitus (DM) dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. *Small Fiber Neuropathy* (SFN) ditemukan paling awal pada DPN sebelum terjadi kerusakan lebih lanjut. Disfungsi sudomotor merupakan manifestasi klinis yang dapat dideteksi pada SFN. Saat ini tersedia berbagai alat pemeriksaan fungsi sudomotor tetapi mahal, waktu pengerjaan lama, tidak praktis, dan belum tervalidasi. Oleh sebab itu, peneliti ingin mengembangkan pemeriksaan baru yang non-invasif, *point of care*, dan secara cepat dapat menilai fungsi sudomotor pada neuropati diabetik

**Tujuan:** Mengetahui apakah *sweat patch test* dapat digunakan untuk menilai fungsi sudomotor pada neuropati diabetik.

**Metode:** Studi *observasional* dengan desain *cross-sectional* ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar dengan mengambil data primer pada Oktober 2022 sampai sampel terpenuhi. Peneliti terlebih dahulu menyusun protokol induksi keringat dengan berbagai percobaan. Penilaian fungsi sudomotor subjek normal, kontrol negatif, dan neuropati diabetik dilakukan dengan *sweat patch test* dan outputnya berupa perubahan nilai impedance diukur dari baseline sampai 30 menit induksi keringat. Statistik dilakukan dengan GraphPad Prism 9 XML Project. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

**Hasil:** Ketiga kelompok menunjukkan tren perbedaan nilai impedance tertinggi ditemukan pada waktu pengukuran baseline dibandingkan waktu pengukuran lainnya. Namun, nilai impedance antara subjek normal dan pasien neuropati diabetik ( $p = 0.054$ ) pada baseline tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil ROC menunjukkan AUC terbaik pada baseline (AUC = 0.857,  $p = 0.032$ ) dengan sensitivitas 100% (60.97-100%) dan spesifisitas 71.43 (35.89-94.92%).

**Diskusi:** Terdapat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi pengeluaran keringat yaitu faktor emosional, status hidrasi, *heat acclimation*, dan kondisi lingkungan (suhu ruangan, humiditas). Pada beberapa penelitian ditemukan perbedaan status hidrasi antara subjek normal dan pasien neuropati diabetik dan hasil fungsi sudomotor yang abnormal pada neuropati diabetik yang diukur dengan pemeriksaan *Sympathetic Skin Response* (SSR).

**Kesimpulan:** *Sweat patch Test* dapat digunakan untuk penilaian fungsi sudomotor pada pasien neuropati diabetik, namun validasi lanjutan diperlukan

**Kata kunci:** *sweat patch test*, neuropati diabetik, disfungsi sudomotor



## ABSTRACT

**ALVIAN WANDY.** *Development of the Sweat Patch Test for Sudomotor Assessment in Diabetic Neuropathy: A Proof-of-concept Study* (supervised by Yudy Goysal, Muh. Iqbal Basri, Muhammad Akbar, Mimi Lotisna, Andi Kurnia Bintang, and Gita Vita Soraya)

**Introduction:** Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) is a common complication found in Diabetes Mellitus (DM) patients and affects the patient's quality of life. Small Fiber Neuropathy (SFN) is found early in DPN before further damage occurs. Sudomotor dysfunction is a clinical manifestation that can be detected in SFN. Currently, various tools for checking sudomotor function are available, but they are expensive, take a long time to complete, impractical, and have not been validated. Therefore, researchers want to develop a new examination that is non-invasive, point of care, and can quickly assess sudomotor function in diabetic neuropathy.

**Purpose:** To find out whether the sweat patch test can be used to assess sudomotor function in diabetic neuropathy.

**Methods:** This observational study with a cross-sectional design was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar by taking primary data in October 2022 until the sample is filled. The researchers first developed a sweat induction protocol with various trials. Assessment of sudomotor function of normal subjects, negative controls, and diabetic neuropathy was carried out by sweat patch test and the output in the form of changes in impedance values was measured from baseline to 30 minutes of sweat induction. Statistics performed with the GraphPad Prism 9 XML Project. The study protocol was approved by the Ethics Committee for Health Research, Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

**Results:** The three groups showed a trend of differences in the highest impedance values found at the baseline measurement compared to other measurements. However, there was no significant difference in the impedance value between normal subjects and diabetic neuropathy patients ( $p = 0.054$ ) at baseline. ROC results showed the best AUC at baseline (AUC = 0.857,  $p = 0.032$ ) with a sensitivity of 100% (60.97-100%) and a specificity of 71.43 (35.89-94.92%).

**Discussion:** There are various factors that can affect sweating, namely emotional factors, hydration status, heat acclimation, and environmental conditions (room temperature, humidity). In several studies, differences in hydration status were found between normal subjects and diabetic neuropathy patients and abnormal sudomotor function results in diabetic neuropathy as measured by Sympathetic Skin Response (SSR) examination.

**Conclusion:** The sweat patch test can be used to assess sudomotor function in diabetic neuropathy patients, but further validation is needed.

**Keywords:** sweat patch test, diabetic neuropathy, sudomotor dysfunction

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUT.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GRAFIK .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Hipotesis .....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	5

<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 NEUROPATI PERIFER DIABETIK .....</b>	<b>7</b>
2.1.1 DEFINISI.....	7
2.1.2 EPIDEMIOLOGI.....	7
2.1.3 KLASIFIKASI .....	8
<b>2.1.4 MEKANISME DISFUNGSI OTONOM PADA NEUROPATI DIABETIK ....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 SMALL FIBER NEUROPATHY .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY (CAN).....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 NILAI KLINIS PENILAIAN SUDOMOTOR PADA DPN .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5 MODALITAS PEMERIKSAAN SUDOMOTOR PADA DPN .....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 SWEAT PATCH TEST .....</b>	<b>21</b>
<b>2.7 NERVE CONDUCTION STUDIES.....</b>	<b>22</b>
<b>2.8 MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT (MNSI) VERSI INDONESIA.....</b>	<b>23</b>
<b>2.9 KERANGKA TEORI.....</b>	<b>27</b>
<b>2.10 KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>28</b>
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Desain Penelitian.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Waktu dan Tempat.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3 Populasi Penelitian.....</b>	<b>29</b>
3.3.1 Sampel Penelitian.....	29
3.3.2 Cara Pengambilan Sampel.....	29
<b>3.4 Kriteria Inklusi.....</b>	<b>29</b>
<b>3.5 Kriteria Eksklusi .....</b>	<b>30</b>

3.6	Cara Pengumpulan Data .....	30
3.6.1	Cara Kerja .....	30
3.6.2	Alat dan Bahan .....	30
3.6.3	Prosedur Penelitian .....	31
3.7	Identifikasi Variabel .....	32
3.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	32
3.9	Alur Penelitian .....	35
3.10	Analisis Data dan Uji Statistik.....	35
3.11	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	36
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>		<b>37</b>
4.1	Deskripsi Protokol .....	37
4.2	Karakteristik Subjek Penelitian.....	38
4.3	Optimisasi Frekuensi Sensor <i>Sweat patch</i> .....	39
4.4	Pola Perubahan <i>Impedance Sweat patch</i> berdasarkan Waktu Pengukuran.....	40
4.5	Perbedaan Rerata <i>Impedance</i> pada Beberapa Waktu Pengukuran.....	40
4.6	Performa Diagnostik <i>Sweat patch</i> untuk Deteksi Neuropati Diabetik ....	42
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>		<b>44</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>50</b>
6.1	KESIMPULAN .....	50

<b>6.2 SARAN.....</b>	<b>50</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>51</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>64</b>

## DAFTAR GRAFIK

<b>Gambar 1.</b> Portable point-of-care sweat osmometer.....	22
<b>Gambar 2.</b> Baba's DN Classification. ....	23
<b>Gambar 3.</b> Perubahan berdasarkan waktu pada amplitudo <i>sweat patch</i> selama induksi keringat dengan termal.....	40
<b>Gambar 4.</b> Perbedaan Rerata Impedance berdasarkan waktu pengukuran .....	41
<b>Gambar 5.</b> ROC <i>Sweat patch</i> berdasarkan waktu pengukuran.....	42

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Klasifikasi Neuropati Perifer Diabetik.....	9
<b>Tabel 2.</b> Pemeriksaan Diagnostik Disfungsi Sudomotor.....	18
<b>Tabel 3.</b> Karakteristik Sampel Penelitian .....	38
<b>Table 4.</b> Optimisasi Frekuensi Sensor <i>Sweat patch</i> .....	39
<b>Tabel 5.</b> Performa Diagnostik <i>Sweat patch</i> pada Subjek Normal dan Neuropati Diabetik .....	43

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advance Glycation End products</i>
AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
BDC	: <i>Baba's DN Classification</i>
CAN	: <i>Cardiac Autonomic Neuropathy</i>
CART	: <i>Cardiovascular Autonomic Reflex Testing</i>
CMAP	: <i>Compound Motor Action Potential</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DPN	: <i>Diabetic Peripheral Neuropathy</i>
ESC	: <i>Electrochemical skin conductance</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
IENFD	: <i>Intraepidermal Nerve Fiber Density</i>
IDE	: <i>Interdigitated Electrode</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
LFN	: <i>Large Fiber Neuropathy</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MCV	: <i>Motor Conduction Velocity</i>
MFN	: <i>Mixed Fiber Neuropathy</i>
MNSI	: <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NCS	: <i>Nerve Conduction Studies</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NPV	: <i>Negative Predictive Value</i>
PARP	: <i>Poly-ADP ribose polymerase</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
QDIRT	: <i>Quantitative Direct and Indirect Reflex Test</i>
QSART	: <i>Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>



ROS : *Reactive Oxygen Species*  
SBP : *Systolic Blood Pressure*  
SCV : *Sensory Conduction Velocity*  
SFN : *Small Fiber Neuropathy*  
SNAP : *Sensory Nerve Action Potential*  
SSR : *Sympathetic Skin Response*  
TEWL : *Transepidermal Water Loss*  
TST : *Thermoregulatory Sweat Test*  
UDP-Glcnac : *Uridine 5-diphosphate-N-acetylglucosamine*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) merupakan komplikasi yang umum ditemukan pada pasien Diabetes Melitus (DM) dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. DPN didefinisikan sebagai tanda dan gejala disfungsi saraf perifer pada pasien DM setelah penyebab lain dari disfungsi saraf perifer disingkirkan (Bansal et al., 2006; Quan, 2022). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) (2017), Pasien DM yang terdiagnosis di seluruh dunia pada tahun 2017 diperkirakan sekitar 451 juta orang dan jumlahnya akan meningkat menjadi 693 juta pada tahun 2045. Diperkirakan kasus DM yang belum terdiagnosis sekitar 84,5% dan seringkali terdiagnosis ketika telah terjadi komplikasi. Sedangkan, DPN terjadi pada sekitar 50% pasien dengan DM tipe 2 (Cho et al., 2018). DPN akan berlangsung secara progresif dalam beberapa tahun apabila indeks glikemik tidak terkontrol (Quan, 2022).

Neuropati perifer dapat diklasifikasikan berdasarkan diameter serabut dalam 3 kategori, yaitu *small fiber neuropathy* (SFN), *large fiber neuropathy* (LFN), dan *mixed fiber neuropathy* (MFN) (Itani et al., 2021). Disfungsi SFN ditemukan paling awal pada DPN sebelum terjadi kerusakan LFN pada tingkat lanjut (Burgess et al., 2021; Vinik and Mehrabyan, 2004). Pada beberapa studi menunjukkan adanya perbaikan SFN dan indeks glikemik pada pasien DM tipe 1 yang telah menjalani transplantasi pankreas pada awal penyakit. Selain itu, perbaikan SFN juga terjadi pada prediabetes dengan memperbaiki *lifestyle* (Azmi et al., 2019; Smith et al., 2006; Tavakoli et al., 2012).

*Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) merupakan salah satu instrumen yang dapat digunakan untuk skrining neuropati perifer pada diabetes. MNSI menggunakan kuisioner dan pemeriksaan sederhana yang telah tervalidasi dan berfungsi untuk skrining neuropati (Feldman et al., 2019; Herman et al., 2012). Penelitian *Liang et.al* mengungkapkan bahwa MNSI memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 88% dalam menskrining neuropati diabetik (Liang et al., 2005). Sedangkan, *Nerve Conduction Studies* (NCS) merupakan pemeriksaan *gold standard* untuk mendiagnosis DPN (Yu, 2021). Namun, NCS hanya dapat mengukur konduksi saraf tercepat yang berdiameter terbesar sehingga hasil NCS ditemukan normal pada kerusakan *small fiber* (Mallik, 2005).

SFN merupakan neuropati sensorik yang terjadi pada serabut saraf A-delta bermielin dan C tidak bermielin (Üçeyler, 2016). Nyeri neuropati dan gangguan otonom merupakan manifestasi klinis utama pada SFN. Gangguan otonom dengan keterlibatan serabut C menyebabkan disfungsi glandula ektrin (sudomotor, saliva, dan lakrimasi) dan otot polos (kardiovaskuler, gastrointestinal, dan urogenital) (Sène, 2018). Sekitar 50% pasien dengan DPN bersifat asimtomatik dan tidak terdiagnosis sehingga risiko kerusakan lanjut sulit dicegah (Pop-Busui et al., 2016).

Disfungsi sudomotor terjadi akibat kerusakan serabut saraf simpatis dan dapat ditemukan pada awal DPN (Vinik et al., 2015). Manifestasi klinis yang timbul berupa anhidrosis, ekstremitas kering, dan muncul fisura akibat disfungsi keringat (Tentolouris et al., 2009). Gambaran klinis, konduksi saraf, dan elektromiografi pada pasien DM sering ditemukan normal pada tahap awal sehingga diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya penurunan *intraepidermal nerve fiber density* pada pemeriksaan biopsi kulit (Basantsova et al., 2019). Walaupun pemeriksaan ini merupakan *gold standard* untuk diagnosis

SFN tetapi pemeriksaan ini bersifat invasif, membutuhkan keahlian khusus, dan tidak dapat digunakan untuk skrining rutin (Carmichael et al., 2021). *Quantitative sudomotor axon reflex test* (QSART) merupakan salah satu pemeriksaan fungsi sudomotor yang memiliki sensitivitas tinggi dan non-invasif tetapi pemeriksaan ini membutuhkan biaya mahal, peralatan khusus, dan hasilnya membutuhkan waktu yang lama (Low, 2004). Saat ini terdapat beberapa metode pemeriksaan sudomotor lainnya seperti *Thermoregulatory sweat test*, *Sympathetic skin response*, *Iontophoresis test*, dan lain-lain yang dapat digunakan untuk skrining DPN tetapi belum terstandarisasi dan penggunaannya masih terbatas (Carmichael et al., 2021).

Komplikasi lanjut yang disebabkan oleh DPN berupa nyeri kronis, ulkus kaki, infeksi kaki, dan amputasi (Zhang et al., 2017). Pasien dengan DPN memiliki risiko tinggi menjadi ulkus kaki dibandingkan pasien non diabetik dan sering menjadi infeksi sehingga dilakukan amputasi (Singh et al., 2005). Deteksi awal diabetes dengan metode skrining akan membantu dalam pencegahan atau perlambatan komplikasi vaskuler yang akan mengurangi beban klinis, sosial, dan ekonomi (Ambady and Chamukuttan, 2008). Bukti pada sebuah literatur melaporkan deteksi dan tatalaksana dini mengurangi prevalensi ulkus kaki sebesar 44%-85% (Abdissa et al., 2020).

Oleh karena itu, pemeriksaan skrining yang bersifat non-invasif, tersedia secara luas dengan harga terjangkau, dan dapat diaplikasikan di berbagai pusat kesehatan dibutuhkan untuk deteksi DPN. Dengan mengetahui secara dini disfungsi sudomotor pada DPN dapat membantu klinisi dalam menentukan strategi tatalaksana awal dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan pemeriksaan baru untuk deteksi gangguan sudomotor dan mengevaluasi aplikasinya dalam penilaian sudomotor pada neuropati DM. Tes baru tersebut

berupa *Sweat patch test* untuk pemeriksaan fungsi sudomotor dengan menempelkan *patch* pada telapak kaki dan menilai *impedance* pada penderita DPN secara cepat dan non-invasif dengan potensi penerapan secara *point of care*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah penggunaan *sweat patch test* dapat digunakan untuk menilai fungsi sudomotor pada neuropati diabetik sedang-berat?”

## 1.3 Hipotesis

*Sweat patch test* dapat digunakan untuk menilai fungsi sudomotor pada neuropati diabetik sedang-berat.

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah *sweat patch test* dapat digunakan untuk menilai fungsi sudomotor pada neuropati diabetik sedang-berat.

### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menyusun protokol induksi keringat secara termal untuk pengukuran *sweat patch test*.
2. Menentukan nilai rata-rata *impedance* pada subjek normal dengan menggunakan *sweat patch test*
3. Menentukan nilai rata-rata *impedance* dengan menggunakan *sweat patch test* pada subjek dengan gangguan otonom (kontrol negatif)

4. Menentukan nilai rata-rata *impedance* dengan menggunakan *sweat patch test* pada subjek dengan neuropati diabetik sedang-berat berdasarkan hasil MNSI B dan NCS.
5. Mengukur perbedaan fungsi sudomotor antara subjek normal, kontrol negatif, dan pasien neuropati diabetik sedang-berat.
6. Menentukan nilai *cut-off impedance* menggunakan *sweat patch test* untuk membedakan subjek normal, kontrol negatif, dan neuropati diabetik sedang- berat.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini, antara lain:

### **1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu**

1. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang pemeriksaan diagnostik untuk mengetahui adanya disfungsi sudomotor.
2. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk mengembangkan penelitian sejenis, terkait dengan pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis gangguan fungsi sudomotor.

### **1.5.2 Manfaat bagi aplikasi klinis**

1. Dapat digunakan untuk monitoring progresivitas disfungsi sudomotor pada pasien neuropati diabetik
2. Memperoleh strategi penanganan pada pasien neuropati diabetik dengan disfungsi sudomotor
3. Bahan pertimbangan bagi klinisi untuk pencegahan komplikasi lanjut pada pasien neuropati diabetik
4. Dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam mengetahui komplikasi sudomotor pada neuropati diabetik

### **1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian**

1. Bagi peneliti sendiri pada khususnya, proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran yang sangat berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.
2. Dapat dipakai sebagai acuan dalam pengembangan penelitian selanjutnya

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

##### **2.1.1 DEFINISI**

*Distal Peripheral Neuropathy* (DPN) didefinisikan sebagai adanya gejala dan/atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer (sensorik, motorik, dan/atau otonom) pada pasien Diabetes Melitus (DM) setelah menyingkirkan penyebab lain (Verrotti et al., 2014).

##### **2.1.2 EPIDEMIOLOGI**

DPN merupakan komplikasi yang paling umum dari DM dan bentuk neuropati yang paling sering terjadi. Prevalensi DPN berkisar antara 21,3 hingga 34,5% pada DM tipe 2 (DMT2) dan antara 7 hingga 34,2% pada DM tipe 1 (DMT1). Prevalensinya lebih tinggi ketika neuropati asimtomatik dimasukkan dengan 45% pasien DMT2 dan 54% pasien DMT1 yang memiliki komplikasi neuropati (Yovera-Aldana et al., 2021). Sebuah studi kohort di Prancis dari 4.400 orang dewasa dengan DM yang diikuti secara prospektif dari tahun 1947 hingga 1973, ditemukan 50% peserta memiliki komplikasi neuropati perifer pada 25 tahun masa tindak lanjut. Studi cross-sectional di AS dan Eropa melaporkan prevalensi DPN mulai dari 6% hingga 51% yang bergantung pada populasi yang diteliti (Feldman et al., 2019; Hicks and Selvin, 2019).

DPN adalah penyebab utama kecacatan di seluruh dunia dan hal ini mempengaruhi kualitas hidup karena nyeri kronis, risiko tinggi jatuh, ulserasi kaki, dan amputasi. Sekitar 183 juta orang atau setengah dari mereka yang menderita diabetes, tidak menyadari bahwa mereka menderita penyakit tersebut. Selanjutnya, DM tipe 2



dapat muncul selama 9-12 tahun sebelum didiagnosis dan komplikasi telah muncul saat diagnosis (Roche and Wang, 2014).

Prevalensi neuropati otonom bervariasi dikarenakan terdapat berbagai kriteria untuk mendefinisikan disfungsi otonom, jenis pemeriksaan yang berbeda, usia, ada atau tidaknya gejala neuropati otonom (Birajdar et al., 2017; Verrotti et al., 2014). Sebuah studi melaporkan prevalensi keseluruhan neuropati otonom diabetik adalah 58% (Birajdar et al., 2017). Selain itu, penelitian oleh Hsu dkk mengungkapkan bahwa prevalensi neuropati otonom dua kali lipat dibandingkan dengan polineuropati sensorimotor (Hsu et al., 2009). Sekitar 25-50% pasien neuropati otonom simptomatik meninggal dalam waktu 5-10 tahun setelah diagnosis (Vinik and Erbas, 2001).

### 2.1.3 KLASIFIKASI

DPN dapat diklasifikasikan berdasarkan diameter serabut menjadi tiga subtipe: *small fiber neuropathy* (SFN), *large fiber neuropathy* (LFN), dan *mixed fiber neuropathy* (MFN) (Itani et al., 2021; Rasmussen et al., 2021). Serabut saraf bermielin tipis ( $A\delta$ ) dan serabut C tidak bermielin yang berperan dalam nyeri, suhu, dan fungsi otonom termasuk dalam kelompok *small fiber*. Sedangkan, Serabut saraf  $A\alpha$  yang berfungsi dalam kekuatan motorik, dan serabut saraf  $A\beta$  yang berfungsi untuk sentuhan dan sensasi getaran termasuk dalam kelompok *large fiber* (Tavee and Levin, 2014). *Small fiber* merupakan serabut saraf yang pertama kali terkena pada DM. Hiperglikemia yang tidak terkontrol akan menyebabkan gangguan pada *large fiber* (Quan, 2022).

*American Diabetes Association* mengklasifikasikan neuropati diabetik menjadi tiga kategori, yaitu: (1) simetris difus (polineuropati simetris distal dan otonom), (2) mononeuropati (mononeuropati,

multipleks mononeuritis, bentuk atipikal), (3) radikulopati, atau poliradikulopati (Tabel 1) (Pop-Busui et al., 2016; Yavuz, 2022).

**Tabel 1.** Klasifikasi Neuropati Perifer Diabetik (Pop-Busui et al., 2016)

<p>A. Neuropati difus</p> <p>Distal Symmetric Polyneuropathy (DSPN)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropati small-fiber primer</li> <li>• Neuropati large-fiber primer</li> <li>• Neuropati campuran small-fiber dan large-fiber</li> </ul> <p>Autonom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskular <ul style="list-style-type: none"> <li>Penurunan variabilitas denyut jantung</li> <li>Takikardia saat istirahat</li> <li>Hipotensi ortostatik</li> <li>Kematian mendadak (aritmia maligna)</li> </ul> </li> <li>• Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroparesis (gastropati) diabetika</li> <li>Enteropati (diare) diabetika</li> <li>Hipomotilitas kolon (konstipasi)</li> </ul> </li> <li>• Urogenital <ul style="list-style-type: none"> <li>Sistopati diabetika (neurogenic bladder)</li> <li>Disfungsi ereksi</li> <li>Disfungsi seksual pada perempuan</li> </ul> </li> <li>• Disfungsi sudomotor <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipohidrosis/anhidrosis distal</li> <li>Gustatory sweating</li> </ul> </li> <li>• Hypoglycemia unawareness</li> <li>Abnormalitas pupil</li> </ul>
<p>B. Mononeuropati</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nervus kranialis atau perifer terisolasi (okulomotorius, ulnaris, medianus, femoralis, peroneus)</li> <li>• Mononeuritis multipleks</li> </ul>
<p>C. Radikulopati atau poliradikulopati</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropati radikulopleksus (poliradikulopati lumbosakral, amiotropi motor proksimal)</li> <li>• Radikulopati torasik</li> </ul>

*The Toronto Diabetic Neuropathy Expert group* mengklasifikasikan DPN sebagai (Teskfaye et al., 2010):

1. *Confirmed* DPN, bila terdapat konduksi saraf abnormal ditambah gejala atau tanda neuropati. Jika pemeriksaan konduksi saraf normal, pemeriksaan yang tervalidasi *small fiber neuropathy* (SFN) dapat digunakan;

2. *Probable* DPN, bila terdapat 2 atau lebih tanda atau gejala berikut: gejala neuropatik, penurunan sensasi distal, atau penurunan/tidak adanya refleks achilles; atau
3. *Possible* DPN, bila terdapat salah satu dari gejala berikut: penurunan sensasi, gejala sensorik neuropatik positif (misalnya "mati rasa saat tidur", rasa tertusuk-tusuk, terbakar, atau nyeri), terutama di jari kaki, kaki, atau tungkai; ATAU tanda berupa penurunan sensasi distal yang simetris atau penurunan/tidak adanya refleks achilles.
4. *Subclinical* DPN. Tidak adanya tanda atau gejala neuropati dikonfirmasi dengan konduksi saraf abnormal atau pemeriksaan SFN yang tervalidasi.

*American Diabetes Association* (ADA) tidak merekomendasikan diagnosis DPN tipikal dengan neurofisiologi dan modalitas tes ini harus dilakukan untuk pasien yang memiliki gambaran atipikal atau diagnosis tidak jelas (Tefaye et al., 2010).

#### **2.1.4 MEKANISME DISFUNGSI OTONOM PADA NEUROPATI DIABETIK**

Mekanisme neuropati diabetik masih belum dipahami secara pasti dan beberapa hipotesis telah diterima secara luas (Quan, 2022). DPN memiliki berbagai etiologi yang meliputi gangguan metabolisme pada serabut saraf, insufisiensi neurovaskular, kerusakan autoimun, defisiensi *growth factor* neurohormonal (Vinik et al., 2003). Hiperglikemia kronis akan mengaktifkan jalur poliol yang menginduksi akumulasi sorbitol dan fruktosa oleh *aldose reductase* dan *sorbitol dehydrogenase* (Bodman and Varacallo, 2022; Kaur, 2014; Quan, 2022). Hasil akhir dari jalur ini mengakibatkan penurunan myoinositol saraf, penurunan aktivitas

membran  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, kegagalan transpor aksonal, dan kerusakan struktur saraf. (Quan, 2022; Vinik et al., 2003). Selain itu, potensi perubahan rasio NAD: NADH dapat menyebabkan kerusakan saraf dan atau penurunan aliran darah saraf (Vinik et al., 2003).

Pada neuropati otonom diabetik, peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) karena hiperglikemia kronis menginduksi stres oksidatif. Pembentukan ROS juga akan menginduksi kerusakan DNA dan menyebabkan terganggunya *Poly-ADP ribose polimerase* (PARP) yang merupakan enzim perbaikan yang menginduksi konsumsi NAD dan penurunan Gliseraldehida 3-fosfat dehidrogenase (GAPDH) (Sharma et al., 2022; Verrotti et al., 2014). Hal ini menghasilkan disregulasi endotel dan inisiasi sinyal pro-apoptosis, seperti pembentukan *Advance glycation end products* (AGEs). AGEs adalah hasil dari reaksi nonenzimatik kelebihan glukosa dengan protein, nukleotida, dan lipid. AGEs berperan dalam merusak integritas neuron dan mengganggu metabolisme sel saraf dan transportasi aksonal. AGEs juga mengaktifkan reseptor spesifik RAGEs yang menginduksi pelepasan mediator pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , dan VCAM-1 dan meningkatkan stres oksidatif. AGEs mengaktifkan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK), merangsang pembelahan sel dan mengaktifkan berbagai faktor transkripsi seperti *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- $\kappa$ B) untuk menginduksi kaskade inflamasi lokal, yang menyebabkan komplikasi mikrovaskuler pada diabetes (Kaur, 2014; Quan, 2022; Verrotti et al., 2014).

Peningkatan radikal bebas dan penurunan eliminasi radikal menjadi dasar pembentukan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif akan menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah dan

berkurangnya ketersediaan *nitrit oxide*. Selain itu, terdapat perubahan jalur metabolisme yang memicu ekspresi protein inflamasi yang menginduksi apoptosis neuron, sel schwann, dan sel glial pada sistem saraf. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan stres oksidatif pada wanita dengan peningkatan disfungsi otonom dan kematian (Kaur, 2014; Quan, 2022; Verrotti et al., 2014; Vinik et al., 2003).

Jalur hexosamine merupakan jalur metabolisme glukosa dan diduga terlibat dalam proses neuropati diabetik. Hiperglikemia akan merangsang peningkatan glikolisis yang menginduksi perubahan fruktosa-6-fosfat melalui jalur hexosamine menjadi glukosamin 6-fosfat dengan hasil akhir menjadi *uridine 5-diphosphate-N-acetylglucosamine* (UDP-GlcNac). UDP-GlcNac akan mendorong pembentukan inflamasi dan disfungsi saraf perifer (Feldman et al., 2017; Pang et al., 2020; Zan et al., 2017).

Hiperglikemia kronis juga akan merangsang Diacylglycerol (DAG) untuk aktivasi jalur Protein kinase C. Aktivasi jalur ini menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah saraf. Selain itu, terdapat aktivasi MAPK (*Mitogen Active Protein Kinases*) yang mengubah keseimbangan ekspresi gen dengan mengubah fenotipe sel (Kaur, 2014; Sharma et al., 2020; Verrotti et al., 2014). Mekanisme imunologi juga dapat terlibat dengan pengurangan *growth factor* neurotropik dan defisiensi asam lemak yang menyebabkan penurunan aliran darah endoneurial dan hipoksia saraf. Kombinasi dari berbagai proses ini kemudian menyebabkan deplesi ribosilasi poliADP dari ATP yang mengakibatkan nekrosis dan aktivasi gen yang terlibat dalam kerusakan saraf (Vinik et al., 2003).

## 2.2 SMALL FIBER NEUROPATHY

*Small fiber neuropathy* merupakan salah satu subtype neuropati perifer dimana terjadi kerusakan saraf perifer pada serabut kecil bermielin tipis (A $\delta$ ) atau serabut C tidak bermielin (Hovaguimian and Gibbons, 2011; Sharma et al., 2022). Serabut ini menyampaikan sensasi suhu dan nyeri setelah stimulasi mekanis atau suhu pada kulit dan fungsi otonom (Sène, 2018). Selain itu, serabut ini memiliki peran penting dalam sistem saraf otonom karena serabut bermielin tipis berperan pada serabut preganglionik dan serabut C berperan pada serabut postganglionik dimana struktur ini mempersarafi kelenjar keringat, pembuluh darah, dan jantung (Themistocleous et al., 2014). Serabut saraf diameter kecil mewakili 70-90% dari semua serabut saraf perifer dan merupakan serabut paling awal yang terganggu pada pasien DM (Sveen et al., 2013).

Gejala SFN bervariasi antara pasien baik dalam tingkat keparahan dan dalam perkembangannya. Manifestasi klinis SFN ditandai dengan gejala positif dan gejala negatif yang berhubungan dengan nyeri, gangguan suhu, dan disfungsi otonom (Itani et al., 2021). Gejala sensorik biasanya dimulai pada kaki dan berkembang secara proksimal dengan pola *length dependent* dan kemudian melibatkan tangan dengan gambaran *gloves and stocking appearance*. Nyeri merupakan gejala yang sering muncul dan memberat terutama malam hari. Nyeri biasanya berlangsung terus-menerus dan beberapa pasien mengeluhkan nyeri muncul dengan rangsangan nyeri (hiperalgesia) atau dengan stimulus seperti kaki menyentuh seprei atau memakai kaos kaki (allodinia) (Pop-Busui et al., 2016; Themistocleous et al., 2014). Rasa terbakar atau tertusuk menjadi keluhan yang sering diinterpretasikan pasien. Pasien kadang tidak dapat membedakan suhu air panas atau dingin pada kaki. SFN juga dapat mengikuti pola yang *non-length dependent*

dengan hilangnya fungsi yang tidak simetris yang melibatkan area tertentu seperti batang tubuh atau wajah. Selain itu, disfungsi sudomotor, hipotensi postural, disfungsi gastrointestinal, atau seksual merupakan gejala otonom yang dapat ditemukan (Themistocleous et al., 2014).

Perubahan trofik berupa kulit kering, pecah-pecah, atau mengkilat di daerah yang terkena dan berkurang atau hilangnya sensasi *pinprick* dan/atau sensasi thermal (panas atau dingin) merupakan tanda yang dapat ditemukan pada pemeriksaan klinis. Adanya penurunan tekanan darah postural, takikardia saat istirahat, disfungsi sudomotor, gangguan gastrointestinal, gangguan urogenital, dan abnormal pupil menunjukkan keterlibatan sistem saraf otonom (Devigili et al., 2008; Itani et al., 2021; Pop-Busui et al., 2016). Saat ini terdapat dua pemeriksaan fungsi otonom yang sering diperiksa untuk penegakkan diagnosis SFN, yaitu fungsi sudomotor dan kardiovaskular (Sène, 2018).

### **2.3 CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY (CAN)**

*Cardiac autonomic neuropathy* (CAN) didefinisikan sebagai gangguan kontrol otonom sistem kardiovaskular. CAN perlu dicurigai pada pasien diabetes / pradiabetes yang pada pemeriksaan fisik ditemukan takikardia saat istirahat, takikardia postural, penurunan variabilitas denyut jantung, bradikardia, penurunan toleransi latihan, hipotensi ortostatik, hipertensi saat posisi supine, atau ketidakstabilan kardiovaskular. Risiko tinggi terjadinya CAN adalah usia lanjut, DM yang tidak terkontrol, faktor risiko kardiovaskular, komplikasi diabetes, dan perokok. Peradangan dan stres oksidatif adalah prediktor perburukan CAN. Biomarker inflamasi telah dikaitkan secara independen dengan lebih banyak gangguan tes

refleks otonom jantung menunjukkan peran peradangan dalam patogenesis CAN (Sharma et al., 2020).

*Cardiovascular autonomic reflex testing* (CART) merupakan pemeriksaan otonom yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis CAN sebagaimana dinyatakan dalam Konsensus Toronto. Tes tersebut mencakup pemeriksaan fungsi parasimpatis yang meliputi variabilitas detak jantung saat bernapas yang dalam, respons denyut jantung saat berdiri, dan respon denyut jantung saat manuver Valsava. Pemeriksaan fungsi adrenergik simpatik meliputi respons tekanan darah *beat-to-beat* terhadap manuver Valsava, dan tekanan darah sistolik dan diastolik berubah saat dilakukan *tilt table test* atau posisi berdiri. Pemeriksaan fungsi kolinergik simpatik meliputi *Quantitative sudomotor axonal reflex test* (QSART), *thermoregulatory sweat test*, dan *Sympathetic skin response* (SSR) (Sharma et al., 2020).

Pemeriksaan denyut jantung saat istirahat dihitung setelah periode istirahat dalam posisi supine selama 20 menit. Respon variabilitas denyut jantung dengan 6 kali napas dalam/menit (5 detik inspirasi dan 5 detik ekspirasi) direkam selama 1 menit pada elektrokardiogram secara kontinu. Interval R-R maksimum dan minimum selama setiap siklus pernapasan diukur dan diubah menjadi denyut jantung/menit dan nilai rata-rata dihitung untuk enam siklus yang diukur. Respon denyut jantung terhadap manuver Valsava (ekspirasi melawan tekanan 40 mmHg selama 15 detik) dilakukan tiga kali, dan nilai rata-rata dihitung untuk rasio interval R-R terpanjang setelah manuver dengan interval R-R terpendek selama manuver. Pasien kemudian istirahat posisi supine selama 20 menit. Kemudian rata-rata *systolic blood pressure* (SBP) posisi supine diukur. Setelah itu, pasien berdiri tegak dan SBP dicatat segera dan pada interval 1 menit sesudahnya untuk periode 5 menit



selanjutnya. SBP berdiri terendah dicatat, dan penurunan SBP dihitung. (Feldman et al., 1994).

*Possible* atau *early CAN* memerlukan satu tes kardiovagal abnormal; *Definite* atau *confirmed CAN* memerlukan dua tes kardiovagal abnormal; dan *severe* atau *advanced CAN* memerlukan tambahan hipotensi ortostatik (Tesfaye et al., 2010; Voortman et al., 2017). Tes diagnostik CAN ini mudah dilakukan tetapi memiliki sensitivitas rendah pada SFN (Voortman et al., 2017).

#### **2.4 NILAI KLINIS PENILAIAN SUDOMOTOR PADA DPN**

Sudomotor memiliki fungsi untuk mengontrol kelenjar keringat yang diinervasi oleh serabut saraf C simpatis kolinergik, postganglionik, yang tidak bermielin (Casellini et al., 2013; Gandhi and Rao, 2015). Disfungsi sudomotor merupakan salah satu kelainan paling awal yang dapat dideteksi pada SFN distal. Kelainan fungsi sudomotor pada pasien DM dilaporkan berkorelasi dengan adanya neuropati otonom (Casellini et al., 2013; Vinik et al., 2015). Beberapa peneliti telah mengungkapkan CAN dapat dinilai dengan mengukur fungsi sudomotor. Oleh karena itu, penilaian fungsi sudomotor memberikan penilaian untuk fungsi kolinergik simpatik dalam pemeriksaan CAN (Yajnik et al., 2013). Konsensus ADA telah menyarankan bahwa fungsi sudomotor dapat dilakukan dalam tes diagnostik untuk deteksi dini neuropati pada DM (Carbajal-Ramírez et al., 2019; Tesfaye et al., 2010; Yajnik et al., 2013). Pada subjek dengan studi konduksi saraf normal, disfungsi sudomotor dapat dideteksi secara dini pada pasien DM (Hoeldtke et al., 2001; Low et al., 2006). Disfungsi sudomotor dapat menyebabkan komplikasi berupa kulit kaki kering, ulserasi kaki, dan telah dihubungkan dengan amputasi (Low et al., 2006; Tentolouris et al., 2009).

Berbagai tes fungsi sudomotor sangat sensitif dan spesifik untuk mendeteksi *small fiber neuropathy*. Namun, sebagian besar kurang dapat diterapkan dalam praktik klinis karena kurangnya ketersediaan, inkonsistensi hasil, dan memerlukan kemampuan khusus, rumit, dan memakan waktu (Casellini et al., 2013).

## **2.5 MODALITAS PEMERIKSAAN SUDOMOTOR PADA DPN**

Pemeriksaan *gold standard* untuk diagnosis *small fiber neuropathy* adalah *punch skin biopsy*. Pemeriksaan ini mengukur *Intraepidermal nerve fiber density* (IENFD) dengan tingkat sensitivitas 61- 97% dan spesifisitas 64- 95%. Pemeriksaan ini masih terbatas penggunaannya karena bersifat invasif, tidak praktis, waktu pengerjaan lama, memiliki risiko seperti infeksi, nyeri, perdarahan paska tindakan, dan membutuhkan keahlian khusus sehingga tidak dapat dilakukan secara rutin (Burgess et al., 2021). Saat ini terdapat berbagai teknik pemeriksaan sudomotor yang non-invasif meliputi *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test* (QSART), *Thermoregulatory sweat test* (TST), *Sympathetic skin response* (SSR), Neuropad, Sudoscan, dan *Quantitative Direct and Indirect Axon Reflex Test* (QDIRT) yang memiliki keunggulan dan kekurangan masing-masing yang dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Pemeriksaan Diagnostik Disfungsi Sdomotor

Referensi	Pemeriksaan Diagnostik	Parameter yang Diukur	Metode Pengukuran	Kelebihan	Kekurangan	Performa Diagnostik
(Burgess et al., 2021; Carmichael et al., 2021; Quan, 2022; Sharma et al., 2022; Terkelsen et al., 2017)	<b>Punch skin biopsy</b>	<i>Intraepidermal nerve fiber density</i> (IENFD)	Punch skin biopsy kulit standar 3-mm diperoleh dari tempat yang diinginkan dan diukur dan diinterpretasikan dalam densitas dan jumlah serabut saraf intraepidermal per milimeter	Saat ini menjadi <i>gold standard</i> dalam diagnosis SFN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasif dan tidak praktis</li> <li>• Waktu pengerjaan lama</li> <li>• Membutuhkan keahlian dan pelatihan khusus</li> <li>• Risiko komplikasi berupa infeksi, nyeri paska tindakan, dan perdarahan</li> <li>• Tidak dapat dilakukan secara rutin</li> </ul>	Sensitivitas 61-97% dan Spesifisitas 64-95%
(Carmichael et al., 2021; Cheshire et al., 2021; Illigens and Gibbons, 2009; Raasing et al., 2021; Sharma et al., 2022; Ziemssen and Siepmann, 2019)	<b>QSART</b>	Fungsi kolinergik simpatis postganglionik	lontophoresis (menginduksi keringat menggunakan asetilkolin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non invasif</li> <li>• Akurasi tinggi dalam diagnosis SFN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membutuhkan keahlian dan pelatihan khusus</li> <li>• Prosedur tidak nyaman</li> <li>• Waktu pengerjaan lama</li> </ul>	Sensitivitas 52-80%

(Carmichael et al., 2021; Raasing et al., 2021; Sharma et al., 2022)	<b>Neuropad</b>	Menghitung sejumlah kecil keringat	Reaksi kimia berbasis <i>Cobalt-Salt</i> (perubahan warna biru menjadi merah muda)	Cepat (10 menit) dan tidak invasif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkonsistensi penilaian warna pada beberapa penilai dan studi</li> <li>• Interpretasi bervariasi</li> <li>• Belum ditetapkan protokol standar pengukuran</li> </ul>	Sensitivitas 70-97.8% dan spesifisitas 50-67%
(Carbajal-Ramírez et al., 2019; Carmichael et al., 2021; Casellini et al., 2013; Krieger et al., 2018; Vinik et al., 2015)	<b>Sudoscán</b>	<i>Electrochemical skin conductance</i> (ESC) dari keringat di tangan dan kaki	<i>Reverse iontophoresis</i>	Cepat dan tidak invasif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nilai cut-off dari ESC tidak konsisten (52-77uS)</li> <li>• Belum tervalidasi</li> <li>• Harga mahal</li> </ul>	Sensitivitas 70-87.5% (ESC kaki) dan spesifisitas 53-92%
(Cheshire et al., 2021; Illigens and Gibbons, 2009; Raasing et al., 2021; Ziemssen and Siepmann, 2019)	<b>Thermoregulatory sweat test</b>	Evaluasi distribusi topografi keringat	Menggunakan perubahan topografi dalam indikator warna sebagai respons terhadap keringat atau peningkatan suhu ( <i>iodine and starch, quinizarin, alizatin-red</i> )	Mampu menetapkan distribusi topografi pola keringat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak praktis (membutuhkan kontrol lingkungan dengan humiditas tertentu)</li> <li>• Hasil bergantung pada teknik</li> <li>• Waktu pengerjaan cukup lama</li> <li>• Membutuhkan operator yang terampil untuk melakukan dan menginterpretasi prosedur</li> </ul>	-

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak dapat diterapkan pada pasien tertentu (tidak dapat berbaring untuk periode waktu tertentu)</li> </ul>	
(Gibbons et al., 2008; Ziemssen and Siepmann, 2019)	<b>QDIRT</b>	Fungsi simpatis kolinergik postganglionik	Metode Iontophoresis dan difoto setiap 15 detik selama 7 menit untuk menilai karakteristik droplet keringat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepat dan Non invasif</li> <li>• Tidak membutuhkan teknik khusus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak praktis (membutuhkan kontrol lingkungan dengan suhu dan humiditas tertentu)</li> <li>• Belum tervalidasi</li> </ul>	-
(Al-Moallem et al., 2008; Raasing et al., 2021; Ziemssen and Siepmann, 2019)	<b>Sympathetic Skin Response</b>	Fungsi sudomotor kolinergik simpatis	Menilai amplitudo dan latensi yang direkam dengan Elektromiografi setelah diberi stimuli	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepat dan Non invasif</li> <li>• Mudah dilakukan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variabilitas tinggi</li> <li>• Kurang sensitif</li> <li>• Tidak nyaman</li> </ul>	Sensitivitas 87.5% dan Spesifisitas 88.2% pada penelitian di Saudi Arabia

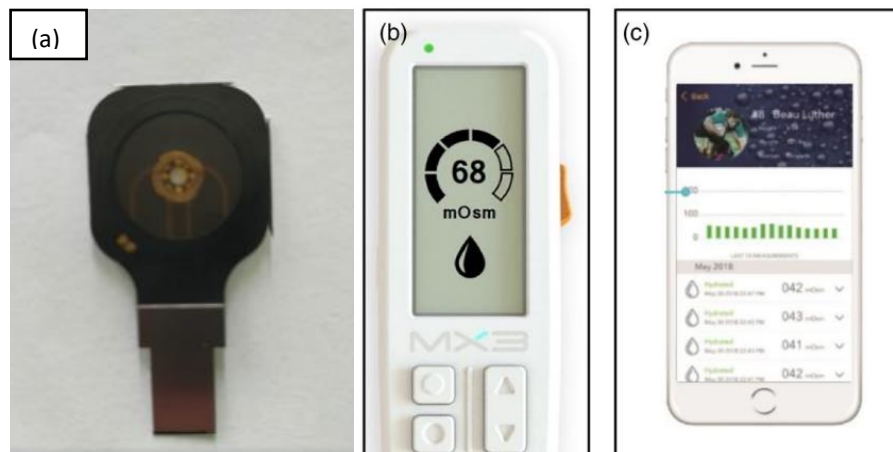
QSART: *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test*, QDIRT: *Quantitative Direct and Indirect Axon Reflex Test*

## 2.6 SWEAT PATCH TEST

Keringat merupakan proses normal tubuh dalam pengaturan suhu tubuh yang dikeluarkan oleh kelenjar keringat ekrin (Illigens and Gibbons, 2009). Komposisi keringat terdiri dari elektrolit keringat major ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , dan  $\text{K}^+$ ), mikronutrien lain seperti  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zink}^{2+}$ , dan vitamin dan metabolit lainnya. Sekresi dan reabsorpsi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  memiliki peran penting dalam *sweat rate* (Baker and Wolfe, 2020). Kepadatan kelenjar keringat ekrin tertinggi terletak di telapak kaki yang distimulus oleh rangsangan emosional dan termal (Groscurth, 2002; Taylor and Machado-Moreira, 2013). Peningkatan suhu tubuh akan merangsang termoreseptor sentral dan kulit dan informasi ini akan diproses oleh area preoptik hipotalamus yang menginduksi respons sudomotor. Produksi keringat dihasilkan melalui pelepasan asetilkolin dari serabut saraf postganglionik simpatis, yang berikatan dengan reseptor muskarinik (subtipe 3) pada kelenjar keringat (Baker and Wolfe, 2020).

Pemeriksaan *sweat patch test* ini menggunakan patch yang ditempelkan di bagian tubuh pasien dan dinilai *impedance* pada permukaan kulit yang hasilnya akan ditampilkan pada alat MX3 yang telah dihubungkan pada *reader* portabel (MX3 Diagnostics Inc., Melbourne, Australia; Gambar 1) (Faidah et al., 2021). Biosensor *impedance* memungkinkan kuantifikasi molekul biologis dalam sampel yang terlarut dengan mengukur perubahan kapasitansi atau resistansi (Abeyrathne et al., 2012). Nilai *impedance* yang dihasilkan menggambarkan konduktivitas pada *interdigitated electrode* (IDE) yang nilainya semakin meningkat seiring bertambahnya pengeluaran keringat seperti pada penelitian Soraya et al yang menggunakan *anti-hemoglobin antibody receptor* pada sensornya dan nilai *impedance* berbanding lurus dengan konsentrasi hemoglobin (Soraya et al., 2017). Pengaturan suhu lingkungan antara 43-45°C

dengan humiditas 35-40% dapat meningkatkan suhu kulit (target optimal  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ) yang akan merangsang pengeluaran keringat (Cheshire et al., 2021; Ziemssen and Siepmann, 2019).



**Gambar 1.** *Portable point-of-care sweat osmometer.* (a) Sampel Sweat patch. (b) Reader interface yang menunjukkan output kuantitatif keringat. (c) Pengumpulan data *real-time* dilakukan dengan aplikasi MX3 yang didukung oleh sistem iOS.

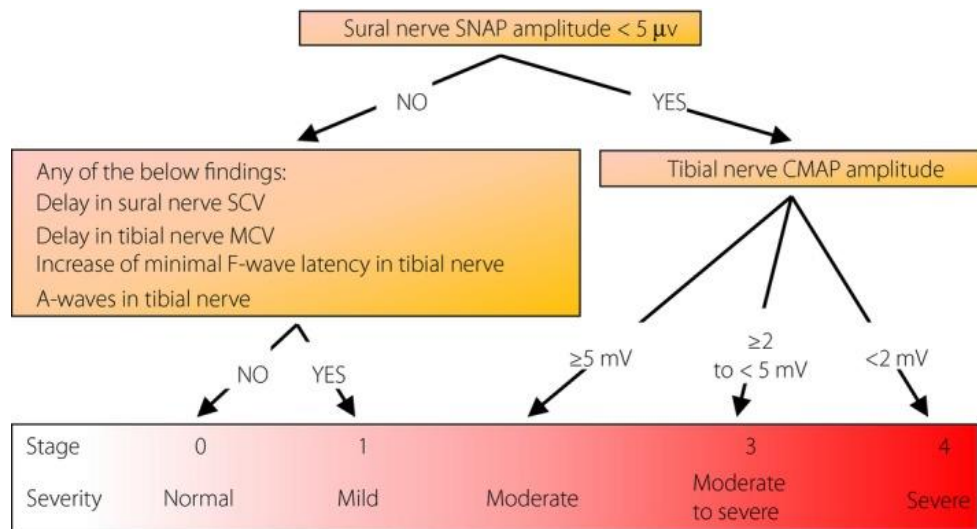
## 2.7 NERVE CONDUCTION STUDIES

*Nerve Conduction studies* (NCS) merupakan penilaian fungsi saraf non-invasif yang bersifat objektif yang mengukur disfungsi serabut saraf sensorik dan motorik yang berserabut besar (Abuelwafaa et al., 2019; Vinik et al., 2006). NCS hanya mengukur konduksi saraf tercepat yang berdiameter terbesar dan hanya terdapat sekitar 20% sehingga hasil NCS ditemukan normal pada kerusakan serabut diameter kecil (Mallik, 2005).

Hasil NCS tergantung pada pola kerusakan saraf. Pasien dengan polineuropati sensorimotor simetris distal dengan kerusakan akson dapat mengalami Q penurunan atau tidak adanya amplitudo pada *Sensory Nerve Action Potential* (SNAP), terutama di kaki. Pada proses lanjut, amplitudo *Compound Motor Action Potential* (CMAP) ditemukan menurun dan dapat juga terjadi pada tangan. Perubahan ini menggambarkan degenerasi *length-*

*dependent* pada serabut saraf bermielin berdiameter besar (Quan, 2022).

Penelitian Baba et al (2015) di Jepang telah melakukan validasi dengan sistem klasifikasi berdasarkan hasil NCS untuk menilai derajat keparahan neuropati diabetik. Klasifikasi ini telah digunakan secara luas yang disebut *Baba's DN classification* (BDC). BCD terdiri dari 5 tahap, yaitu; BDC-0 (normal): NCS normal, BDC-1 (ringan): perlambatan pada MCV (*Motor conduction velocity*), SCV (*Sensory conduction velocity*), latensi F-wave, dan/atau A-wave positif, BDC-2 (moderat): penurunan amplitudo SNAP sural < 5  $\mu$ V, BDC-3 (moderat- berat): penurunan amplitudo CMAP nervus tibial 2- 5 mV, BDC-4 (berat): penurunan amplitudo CMAP nervus tibial < 2 mV (Gambar 2) (Baba et al., 2015).



**Gambar 2.** Baba's DN Classification (Baba et al., 2015).

## 2.8 MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT (MNSI) VERSI INDONESIA

*Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) merupakan alat skrining cepat yang digunakan secara luas untuk evaluasi neuropati perifer diabetik. Feldman dkk pada tahun 1993 di



Michigan pertama kali mempublikasikan MNSI sebagai alat skrining neuropati diabetik setelah dilakukan penelitian terhadap 56 pasien DM dan diagnosis dikonfirmasi dengan pemeriksaan *nerve conduction studies*. MNSI memiliki 2 komponen, yaitu (1) MNSI A berisi 15 pertanyaan yang diisi sendiri dan poin yang diperoleh kemudian dijumlahkan untuk hasil abnormal, dan (2) MNSI B berisi pemeriksaan klinis ekstremitas bawah dan dinilai dengan menjumlahkan poin untuk hasil abnormal (Herman et al., 2012). MNSI A bersifat subjektif sehingga bagian ini tidak digunakan untuk menentukan hasil skrining subjek. Oleh karena itu, MNSI B digunakan untuk menentukan hasil skrining subjek (neuropati diabetik atau bukan neuropati diabetik). Hasil studi Feldman dkk menunjukkan MNSI memiliki sensitivitas 80%, spesifisitas 95%, *Positive Predictive Value* (PPV) 97%, dan *Negative Predictive Value* (NPV) 74% (Feldman et al., 1994). Selain itu, penelitian Liang et.al melaporkan tingkat sensitivitas MNSI yang sama dengan Feldman tetapi dengan spesifisitas lebih rendah sekitar 88% dalam skrining neuropati diabetik (Liang et al., 2005).

Komponen MNSI A terdiri dari 15 pertanyaan dengan pilihan jawaban "ya atau tidak" dan pertanyaan mencakup tentang keluhan pada kaki (nyeri, kesemutan, rasa terbakar, baal, atau kram), kelemahan otot, riwayat amputasi, dan lain-lain. Pertanyaan yang dipilih dianggap mencerminkan gejala umum yang dilaporkan pada neuropati diabetik. Setelah itu, diikuti komponen MNSI B dengan pemeriksaan klinis singkat yang melibatkan 1) inspeksi kaki untuk kelainan bentuk, kulit kering, kalus, infeksi, atau ulserasi, 2) penilaian semikuantitatif sensasi getaran pada dorsum jari jempol kaki (normal, berkurang, atau tidak ada), dan 3) refleksi achilles (normal, berkurang, atau tidak ada). Deformitas kaki termasuk *hammer toes*, *overlapping toes*, *halux valgus*, subluksasi sendi, basis metatarsal

yang menonjol, dan konveksitas medial (*Charcot foot*). Abnormalitas ditentukan oleh jumlah poin positif atau temuan klinis abnormal. Semakin besar skornya, maka semakin besar derajat neuropatinya (Feldman et al., 1994).

Pemeriksaan monofilamen dinilai dengan monofilamen 10 gram. Telapak kaki pasien dalam keadaan rileks dan menapak pada lantai. Pasien diinstruksikan untuk menutup kedua matanya. Filamen diletakkan pada ibu jari kaki bagian dorsal, antara lipatan kuku dan sendi interfalangeal. Penekanan filamen dilakukan tegak lurus dalam waktu singkat (< 1 detik) hingga filamen melengkung. Pasien diminta untuk memberikan tanda bila merasakan tekanan. Pemeriksaan diulang hingga 10 kali. Poin 1 diberikan bila tidak ada respon benar. Poin 0,5 diberikan bila terdapat 1-7 respon benar. Poin 0 diberikan bila terdapat 8-10 respon benar (Feldman et al., 1994).

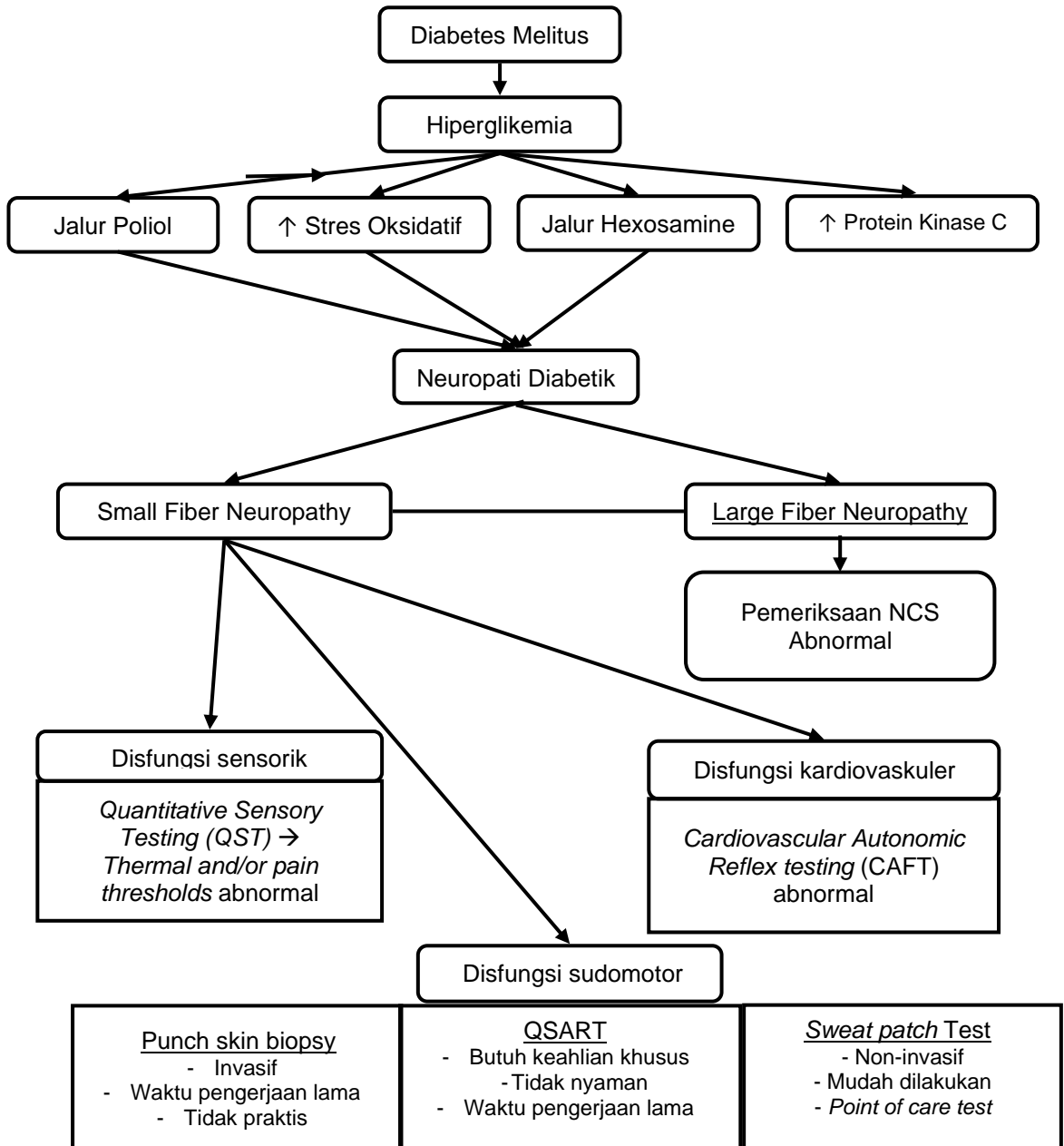
Refleks Achilles dapat dinilai dengan menggunakan palu refleksi. Pasien dalam posisi duduk dengan kaki tergantung. Pergelangan kaki pasien dilakukan dorsifleksi ringan. Kemudian dilakukan perkusi dengan palu refleksi pada tendon Achilles. Poin 0 bila terdapat refleksi tanpa manuver Jendrassik. Poin 0,5 bila terdapat refleksi dengan manuver Jendrassik (pengalihan dengan saling mengaitkan jari kedua tangan). Poin 1 bila tidak ada refleksi yang muncul dengan manuver Jendrassik. (Feldman et al., 1994).

Untuk sensasi vibrasi, penilaian dilakukan dengan garpu tala 128 Hz diletakkan pada sendi interfalangeal ibu jari kaki. Bila pasien tidak dapat merasakan getaran, diberikan 1 poin. Bila pasien dapat merasakan getaran, pasien diinstruksikan untuk menunggu hingga getaran tersebut hilang dan segera memberikan tanda jika getaran sudah tidak dirasakan. Garpu tala tetap diletakkan di tempat semula hingga pemeriksa tidak dapat merasakan getaran. Selisih waktu saat getaran hilang antara pasien dan pemeriksa diukur. Bila selisih waktu

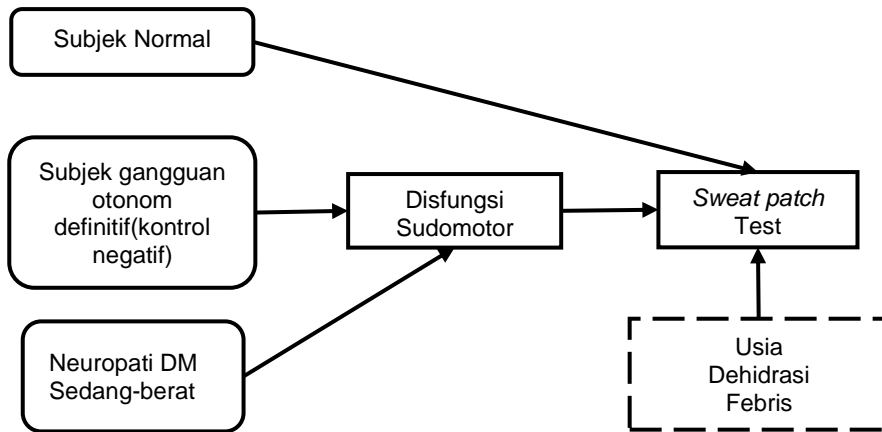
< 10 detik, poin yang diberikan adalah 0. Bila selisih waktu  $\geq$  10 detik, poin yang diberikan adalah 0,5 (Feldman et al., 1994).

Sebuah studi oleh Setiawan dkk (2022) telah memvalidasi MNSI versi bahasa Indonesia dengan 102 subjek penelitian di Makassar. DPN didiagnosis dengan pemeriksaan konduksi saraf yang dilakukan pada saraf suralis, peroneus, peroneus superfisial, dan tibialis. Pada studi ini didapatkan Cut-off optimal MNSI versi Bahasa Indonesia pada MNSI A adalah  $\geq$  1, dengan sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 11,9%. Sedangkan cut-off optimal pada MNSI B adalah  $\geq$  2,5, dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 90,5% (Setiawan, 2022).

## 2.9 KERANGKA TEORI



## 2.10 KERANGKA KONSEP



Keterangan:

 : Variabel independen

 : Variabel dependen

 : Variabel perancu