

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN SIMVASTATIN TERHADAP
PERUBAHAN DERAJAT NYERI NEUROPATI DIABETIK**

*The Effect Of Simvastatin Administration On
Degree Of Painful Diabetic Neuropathy*



CHRISTIAN SOLIHIN

C155182015

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PENGARUH PEMBERIAN SIMVASTATIN TERHADAP
PERUBAHAN DERAJAT NYERI NEUROPATI DIABETIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

CHRISTIAN SOLIHIN

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN SIMVASTATIN TERHADAP PERUBAHAN DERAJAT NYERI NEUROPATI DIABETIK

Disusun dan diajukan oleh

CHRISTIAN SOLIHIN

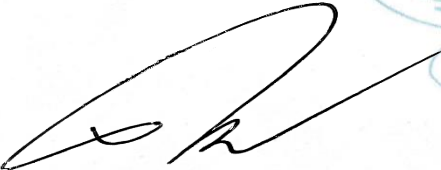
C155182015

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 **2 FEBRUARI 2023** dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

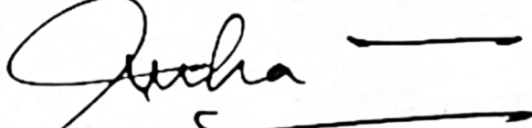
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K)
NIP 195909171988031001


Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP 195706081984102001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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


Prof. Dr. dr. Haeran Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Christian Solihin

No. Mahasiswa : C155182015

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Pengaruh Pemberian Simvastatin Terhadap Perubahan Derajat Nyeri Neuropati Diabetik 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, 2 Februari 2023

Yang menyatakan



Christian Solihin

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **PENGARUH PEMBERIAN SIMVASTATIN TERHADAP PERUBAHAN DERAJAT NYERI NEUROPATI DIABETIK**. 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 Cipta Solihin dan Ibu Emmy Thio 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 sekaligus pembimbing akademik penulis, 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. David Gunawan Umbas, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Nurussyariah Hammado, M.app.Sci., M.NeuroSci, Sp.N(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. Louis Kwadow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); 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; 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. Anita Amir, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Kasmawati Amin, dr. Fiddy 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; serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

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, 2 Februari 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CS' or similar initials, written in a cursive style.

Christian Solihin

ABSTRAK

CHRISTIAN SOLIHIN. *Pengaruh Pemberian Simvastatin Terhadap Perubahan Derajat Nyeri Neuropati Diabetik* (Dibimbing oleh David Gunawan Umbas, Susi Aulina, Irfan Idris, Muhammad Akbar, dan Nurussyariah Hammado).

Pendahuluan: Nyeri neuropatik disebabkan oleh neuropati diabetik (ND) adalah masalah kesehatan utama diseluruh dunia, mengenai sekitar 30-50% pasien dengan diabetes. Patofisiologi ND berkaitan dengan mikroangiopati, hiperglikemia, dan dislipidemia, yang merusak sel Schwann dan akson. ROS dan inflamasi berkontribusi terhadap kerusakan saraf, menyebabkan hipereksitabilitas dan perkembangan dari nyeri neuropatik. Anti-oksidan dan statin ditemukan efektif dalam menurunkan efek ROS dan peroksidase lipid dan memperbaiki fungsi saraf. Simvastatin dosis rendah diperlihatkan memiliki efek anti-neuropatik dan sifat anti-inflamatorik terhadap saraf perifer.

Metode: Studi ini adalah quasi-eksperimental dengan pre dan post-test, tujuh belas pasien dengan nyeri neuropati diabetik berusia 40-65 tahun, dibagi kedalam kelompok kontrol dan intervensi. Nyeri neuropatik ditegakkan dengan kusioner PainDetect, dan derajat nyeri awal dan setelah 4 minggu diukur menggunakan skala *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS)

Hasil: Hasil studi menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok intervensi dan kontrol ($p < 0,011$ dan $p < 0,12$). Perbedaan nilai Δ NPRS pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kontrol juga ditemukan signifikan ($p < 0.04$).

Kesimpulan: Terjadi penurunan pada nyeri neuropatik sedang hingga berat berdasarkan skor NPRS setelah penambahan simvastatin 20mg selama 4 minggu.

Kata kunci: Nyeri neuropati diabetik, Simvastatin, Numeric Pain Rating Scale

ABSTRACT

CHRISTIAN SOLIHIN. *The Effect Of Simvastatin Administration On Degree Of Painful Diabetic Neuropathy* (Supervised by David Gunawan Umbas, Susi Aulina, Irfan Idris, Muhammad Akbar, dan Nurussyariah Hammado).

Background: Neuropathic pain caused by *diabetic neuropathy* (ND) is a major health problem worldwide, affecting approximately 30-50% of patients with diabetes. The pathophysiology of ND is related to microangiopathy, hyperglycemia, and dyslipidemia, which damage Schwann cells and axons. ROS and inflammation contribute to nerve damage, resulting in hyperexcitability and the development of neuropathic pain. Anti-oxidants and statins have been found to be effective in reducing the effects of ROS and lipid peroxidation and improving nerve function. Low-dose simvastatin has been shown to have anti-neuropathic pain effects and anti-inflammatory properties on peripheral nerves.

Methods: Using a quasi-experimental pre- and post-test study, seventeen patient with painful diabetic neuropathy aged 40-65 years, were divided into control and intervention groups. Neuropathic pain was diagnosed using PainDetect questionnaire, and pain severity at baseline and after 4 weeks was measured using *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS).

Result: There was a significant difference between pre-post NPRS scores between the intervention and control group ($p < 0.011$ and 0.12 , respectively). The values of Δ NPRS in the intervention group compared to the control group were significant ($p < 0.04$).

Conclusion: There was a decrease in moderate and severe neuropathic pain based on NPRS scores after the addition of 20 mg of simvastatin for 4 weeks.

Keywords: Painful Diabetic Neuropathy, Simvastatin, Numeric Pain Rating Scale

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 TUJUAN UMUM.....	4
1.3.2 TUJUAN KHUSUS	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.4.1 MANFAAT TEORITIS.....	5
1.4.2 MANFAAT PRAKTIS	5
1.4.3 MANFAAT METODOLOGI.....	5

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. NEUROPATI DIABETIKA.....	6
2.1.1 EPIDEMIOLOGI	7
2.1.1 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIK.....	8
2.1.2 STADIUM NEUROPATI DIABETIKA	9
2.1.3 PATOFISIOLOGI NEUROPATI DIABETIK	11
2.1.4 MANIFESTASI KLINIS NEUROPATI DIABETIK	13
2.1.5 PENILAIAN NYERI NEUROPATI DIABETIK	16
2.1.6 TATALAKSANA NEUROPATI DIABETIK	16
2.2 STATIN	17
2.2.1 MEKANISME KERJA STATIN	19
2.2.2 EFEK SAMPING STATIN.....	20
2.2.3 EFEK STATIN TERHADAP NEUROPATI DIABETIK	21
2.3 KERANGKA TEORI.....	28
2.4 KERANGKA KONSEP	29
BAB III.....	30
METODE PENELITIAN	30
3.1. DESAIN PENELITIAN	30
3.2. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	30
3.3. POPULASI PENELITIAN	30
3.4. SAMPEL PENELITIAN DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL	30

3.5. KRITERIA INKLUSI	31
3.6. KRITERIA EKSKLUSI.....	31
3.7. KRITERIA <i>DROP-OUT</i>	31
3.8. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	32
3.9. CARA PENGUMPULAN DATA.....	32
3.9.1. ALAT DAN BAHAN	32
3.9.2. CARA KERJA.....	33
3.10. IDENTIFIKASI VARIABEL	34
3.11. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	35
3.12. ALUR PENELITIAN	40
3.13. ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK	40
3.14. IZIN PENELITIAN DAN KELAIKAN ETIK	41
BAB IV	42
HASIL PENELITIAN.....	42
4.1 KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN	42
4.2 PERUBAHAN DERAJAT NYERI NEUROPATI.....	44
BAB V	48
PEMBAHASAN	48
BAB VI	55
SIMPULAN DAN SARAN.....	55
6.1 SIMPULAN	55
6.2 SARAN.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56

LAMPIRAN.....	62
Lampiran 1 Formulir Pasien Penelitian.....	62
Lampiran 2 Formulir Elektromioneurografi (EMNG).....	63
Lampiran 3 Numeric Pain Rating Scale	64
Lampiran 4 Kuesioner painDETECT	65
Lampiran 5 Persetujuan Etik Penelitian.....	67
Lampiran 6 Data Penelitian.....	68
Lampiran 7 Analisis Statistik.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetika	8
Tabel 2. Stadium Neuropati Diabetik	10
Tabel 3. Stadium Neuropati Diabetik	10
Tabel 4. Ringkasan Studi Efek Statin Terhadap Neuropati Diabetik	26
Tabel 5. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian	43
Tabel 6. Skor NPRS sebelum dan setelah perlakuan	45
Tabel 7. Perubahan NPRS Kelompok Intervensi dan Kontrol.....	46
Tabel 8. Perubahan Kategori NPRS Kelompok Intervensi dan Kontrol .	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Algoritma penentuan derajat BDC untuk neuropati diabetik	10
Gambar 2. Mekanisme yang Terlibat Pada Neuropati Diabetik.	13
Gambar 3. Pola Kerusakan Saraf pada Neuropati Diabetik.	14
Gambar 4. Efek Pleiotropik statin	18
Gambar 5. Mekanisme Kerja Statin Terkait Biosintesis Kolesterol.....	20
Gambar 6. Kerangka Teori	28
Gambar 7. Kerangka Konsep	29
Gambar 8. Analisis Hasil NPRS.	46

DAFTAR SINGKATAN

AGE	: Advanced glycation end
BDC	: Baba's Diabetic Neuropathy Classification
CMAP	: Compound Muscle Action Potential
DAG	: Diacylglycerol
DM	: Diabetes Mellitus
DSPN	: Distal Symmetric Polyneuropathy
HMGCoA	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A
HMGR	: HMG-Coa Reductase
IASP	: International Association for the Study of Pain
IL	: Interleukin
iNOS	: Inducible Nitric Oxide Synthase
KHS	: Kecepatan hantar saraf
LDL	: Low-density lipoproteins
MCV	: Motor Conduction Velocity
NCV	: Nerve Conduction Velocities
NCS	: Nerve Conduction Studies
ND	: Neuropati Diabetik
NND	: Nyeri neuropati diabetika
NPRS	: Numeric Pain Rating Scale
NO	: Oksida Nitrat
NSAID	: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PGE2	: Prostaglandin E2
PKC	: Protein Kinase C
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCV	: Sensory Conduction Velocity
SNAP	: Sensory Nerve Action Potential
SREBP	: Sterol Regulatory Element-Binding Proteins
TNF	: Faktor Nekrosis Tumor
VLDL	: Very low-density lipoproteins

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Nyeri merupakan salah satu alasan pasien mencari pertolongan medis. Nyeri adalah masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia. Nyeri menurut IASP didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat adanya kerusakan jaringan yang aktual atau potensial atau yang digambarkan akibat kerusakan tersebut (Raja et al., 2020). Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi 4 jenis, yaitu nyeri nosiseptif, nyeri inflamatorik, nyeri neuropatik dan nyeri disfungsi. Nyeri neuropatik adalah nyeri yang disebabkan oleh suatu lesi atau penyakit pada sistem somatosensorik, dan ditemukan pada sekitar 30-50% pasien dengan neuropati diabetik (Feldman et al., 2019).

Neuropati diabetik (ND) menjadi penyebab utama ulserasi pada kaki, yang berakhir pada amputasi. Kondisi ini dapat menurunkan sensasi sensorik pada tungkai sehingga kejadian jatuh, restriksi aktivitas harian, dan depresi akan menurunkan kualitas hidup pasien (Hicks and Selvin, 2019). Studi dari Amerika Serikat dan Eropa melaporkan prevalensi neuropati diabetik berkisar 6-51%, dan studi ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) menunjukkan angka serupa pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 sebesar 42% (Hicks and Selvin, 2019; Ismail-Beigi et al., 2010).

Laporan berbagai studi tersebut menunjukkan neuropati diabetik adalah komplikasi dari DM yang membutuhkan perhatian khusus.

Secara klinis, neuropati diabetik didiagnosis jika ditemukan adanya disfungsi saraf perifer setelah eksklusi penyebab lain pada pasien DM sesuai rekomendasi *American Diabetes Association* dan nyeri neuropati diabetik (NND) didefinisikan sebagai nyeri yang disebabkan sebagai akibat langsung dari adanya kelainan pada sistem somato-sensorik pada pasien dengan DM (Abbott et al., 2011; Pop-Busui et al., 2013; Purwanta et al., 2019). Salah satu skor yang dapat digunakan untuk mendiagnosis DN adalah *Toronto Clinical Neuropathy Scale* (TCNS) yang dapat dikonfirmasi menggunakan pemeriksaan *Nerve Conduction Studies* (NCS) (Bril et al., 2009).

Patofisiologi yang mendasari terjadinya ND berkaitan dengan mikroangiopati, hiperglikemia dan dislipidemia yang menyebabkan gangguan pada sel Schwann dan akson (Pop-Busui et al., 2017). Hiperglikemia merusak sel dengan meningkatkan stres oksidatif akibat pembentukan produk *advanced glycation end* (AGE) sehingga menyebabkan perubahan struktural pada sel saraf (Hernández-Ojeda et al., 2014). Dislipidemia secara khusus dapat merusak sistem saraf perifer melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan proses inflamasi lokal dan sistemik akibat aktivasi makrofag. Setelah terjadi kerusakan saraf pada ND akan terjadi hipereksitabilitas saraf menyebabkan terjadinya aktivitas spontan dan

perubahan respon stimulus yang menyebabkan munculnya nyeri neuropatik (Feldman et al., 2019).

Penggunaan antioksidan pada ND ditemukan dapat memperbaiki efek dari ROS dan peroksidase lipid dengan mengembailkan keseimbangan antara proses mielinasi dan demielinasi akibat stres oksidatif. Statin (inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) merupakan agen penurun kolesterol yang memiliki efek pleiotropik bersifat protektif terhadap saraf perifer melalui perbaikan fungsi endotel, meningkatkan ketersediaan oksida nitrit, stabilisasi plak aterosklerosis dan menurunkan ROS (Gazzerro et al., 2012; Liao and Laufs, 2005). Selain itu, efek statin terhadap penurunan peroksidase lipid dan stres oksidatif dilaporkan dapat memperbaiki gejala neuropatik melalui sifat antioksidan yang dapat menurunkan kondisi inflamasi yang menyebabkan neurotoksisitas (Hernández-Ojeda et al., 2014). Simvastatin memiliki aktivitas antihidroksil radikal yang tinggi dibanding golongan statin lainnya (Franzoni et al., 2003; Hernández-Ojeda et al., 2014; Villegas-Rivera et al., 2015). Khusus simvastatin, dilaporkan pada dosis rendah, selain memiliki efek protektif terhadap saraf perifer, dilaporkan juga memiliki efek anti nyeri neuropatik melalui inhibisi neuropeptida proinflamatorik dan sifat anti inflamasi pada saraf perifer yang diperlihatkan melalui terjadinya pengurangan nyeri pada hewan coba nyeri neuropatik setelah pemberian hari ke-7 (Corso et al., 2018; Vieira et al., 2017).

Berdasarkan bukti yang dipaparkan di atas mengenai kemungkinan adanya hubungan antara efek pleiotropik statin terhadap ND, maka peneliti tertarik untuk mengevaluasi fungsi simvastatin terhadap NND melalui pengukuran perubahan nyeri neuropatik pasca pemberian simvastatin.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat perbedaan derajat nyeri pasien nyeri neuropatik diabetik yang diberikan simvastatin 20 mg dengan yang tidak diberikan.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan derajat nyeri neuropati diabetik setelah pemberian simvastatin selama 4 minggu.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Menghitung NPRS awal sebelum pemberian simvastatin 20 mg pada pasien nyeri neuropati diabetik (kelompok intervensi).
2. Menghitung NPRS awal pada pasien nyeri neuropati diabetik yang tidak diberikan simvastatin 20 mg (kelompok kontrol).
3. Menghitung NPRS setelah pemberian simvastatin 20 mg selama 4 minggu pada pasien nyeri neuropati diabetik (kelompok intervensi).

4. Menghitung NPRS setelah 4 minggu pada pasien nyeri neuropati diabetik yang tidak diberikan simvastatin 20 mg (kelompok kontrol).
5. Membandingkan perbedaan antara delta NPRS pada kelompok intervensi dan delta NPRS pada kelompok kontrol.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT TEORITIS

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap bidang ilmu pengetahuan neurologi mengenai pemberian simvastatin pada pasien nyeri neuropati diabetik.

1.4.2 MANFAAT PRAKTIS

Hasil penelitian ini akan memberikan *evidence based* penggunaan simvastatin pada pasien nyeri neuropati diabetik bagi para praktisi.

1.4.3 MANFAAT METODOLOGI

Penelitian ini akan menjadi bahan untuk studi lebih lanjut baik dalam bentuk penelitian primer ataupun penelitian sekunder/*systematic review-meta analysis*.

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

Pemberian suplemen simvastatin 20 mg selama 4 minggu dapat menurunkan derajat nyeri neuropati diabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. NEUROPATI DIABETIKA

Neuropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai tanda dan gejala akibat gangguan pada saraf perifer yang berkaitan dengan DM, di mana penyebab lain disfungsi saraf perifer telah disingkirkan (Pop-Busui et al., 2017; Purwanta et al., 2019). Pada tahap awal penyakit, ND umumnya terjadi pada saraf dengan diameter kecil (*small-fiber*). Seiring paparan hiperglikemia yang berkelanjutan, saraf dengan diameter lebih besar (*large-fiber*) juga akan mengalami kerusakan. ND dapat melibatkan semua sistem saraf yaitu sensorik, motorik, dan autonom (Quan and Lin, 2021).

Sekitar 20% dari pasien ND biasanya mengeluhkan nyeri neuropatik, yang dikenal sebagai nyeri neuropati diabetik (NND). Definisi NND berdasarkan *International Association for the Study of Pain* (IASP) adalah nyeri yang disebabkan adanya abnormalitas sistem somatosensorik pada penderita DM. NND merupakan nyeri kronik yang ditandai dengan rasa kesemutan, terbakar, tertusuk, tertembak, tersayat, atau bahkan rasa tersetrum (Purwanta et al., 2019)

2.1.1 EPIDEMIOLOGI

DN merupakan kondisi yang sangat sering ditemukan, di mana sekitar 25,8% pasien dengan DM akan mengalami keluhan neuropati perifer. Studi PROMISE (*Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation*) melaporkan prevalensi neuropati pada pasien diabetes adalah sebesar 50%. Dua studi populasi memperkirakan prevalensi neuropati adalah 1-4% dengan 40-55% dari kasus tersebut sekunder akibat diabetes (Iqbal et al., 2018).

Prevalensi DN ditemukan bertambah sesuai durasi DM. Prevalensi DN meningkat dari 8% menjadi 42% pada pasien DM Tipe II yang diikuti selama 10 tahun. Studi BaRI 2D melaporkan 50% pasien DN pada awal penelitiannya, dan insidensi kumulatif 4 tahun DN adalah sebesar 66-72% pada pasien DM tanpa neuropati (Bharucha et al., 1991; Italian General Practitioner Study Group (IGPSG)., 1995; Partanen et al., 1995; Pop-Busui et al., 2013).

Di Indonesia belum ada studi komprehensif mengenai data epidemiologi ND. Berdasarkan Data dari Riskesdas 2013, terjadi peningkatan insidensi DM dari 1,10% di tahun 2007 dan meningkat menjadi 2,10% di tahun 2013. Proporsi penderita DM di Indonesia yaitu sebesar 6,90%, jumlah penduduk Indonesia diatas 15 tahun sebesar 176.689.336 orang, maka diperkirakan jumlah penderita DM kurang lebih sebesar 12 juta orang (KEMENKES RI, 2013). Studi epidemiologi oleh Rahmawati tahun 2016

terhadap kunjungan pasien DM yang mengalami neuropati adalah sekitar 71,9% (Rahmawati and Hargono, 2018)

Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Diabetika

Neuropati Diabetika
A. Neuropati difus
<i>Distal Symmetric Polyneuropathy</i> (DSPN)
Neuropati <i>small-fiber</i> primer
Neuropati <i>large-fiber</i> primer
Neuropati campuran <i>small-fiber</i> dan <i>large-fiber</i>
Autonom
Kardiovaskular
Penurunan variabilitas denyut jantung
Takikardia saat istirahat
Hipotensi ortostatik
Kematian mendadak (aritmia maligna)
Gastrointestinal
Gastroparesis (gastropati) diabetika
Enteropati (diare) diabetika
Hipomotilitas kolon (konstipasi)
Urogenital
Sistopati diabetika (<i>neurogenic bladder</i>)
Disfungsi ereksi
Disfungsi seksual pada perempuan
Disfungsi sudomotor
Hipohidrosis/anhidrosis distal
<i>Gustatory sweating</i>
<i>Hypoglycemia unawareness</i>
Abnormalitas pupil
B. Mononeuropati
Nervus kranialis atau perifer terisolasi (okulomotorius, ulnaris, medianus, femoralis, peroneus)
Mononeuritis multipleks
C. Radikulopati atau poliradikulopati
Neuropati radikulopleksus (poliradikulopati lumbosakral, amiotropi motor proksimal)
Radikulopati torasik

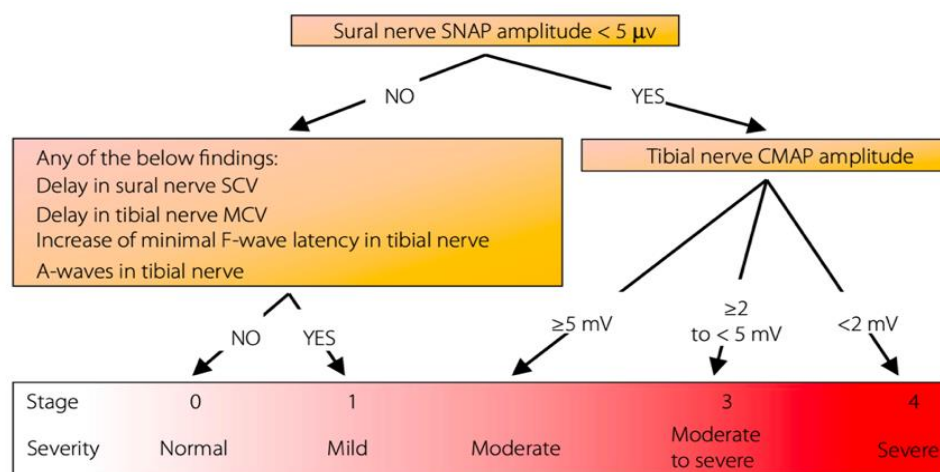
2.1.1 KLASIFIKASI NEUROPATI DIABETIK

Terdapat beberapa sindrom klinis khas dari ND, seperti : (1) *Distal Symmetric Polyneuropathy* (DSPN), umumnya berupa polineuropati sensorik mengenai kaki secara kronis progresif dan simetris; (2) oftalmoplegia akut

yang paling sering mengenai nervus III dan VI satu sisi; (3) mononeuropati akut pada ekstremitas atau trunkus, seperti radikulopati diabetik (4) neuropati otonom yang melibatkan usus, kandung kemih, kelenjar keringat dan refleks sirkulasi, (5) DII (Ropper et al., 2019). Tabel 1 menunjukkan klasifikasi secara lengkap dari neuropati diabetika menurut American Diabetes Association (Pop-Busui et al., 2017).

2.1.2 STADIUM NEUROPATI DIABETIKA

Pada tahun 2018, sekelompok peneliti dari Jepang membuat sistem klasifikasi untuk menggolongkan stadium neuropati diabetik berdasarkan EMNG ekstremitas bawah. Sistem klasifikasi ini kemudian dikenal dengan nama Baba's Diabetic Neuropathy Classification (BDC). Gambar 1 dan tabel 2 menunjukkan algoritme BDC yang dapat digunakan sebagai penentuan stadium untuk neuropati diabetik (Baba et al., 2018)



Gambar 1. Algoritma penentuan derajat BDC untuk neuropati diabetik

Sumber: Baba, Suzuki and Ogawa, 2018

BDC *Baba's diabetic neuropathy classification*, CMAP *compound muscle action potential*, MCV *motor conduction velocity*, SCV *sensory conduction velocity*, SNAP *sensory nerve action potential*

Tabel 2. Stadium Neuropati Diabetik

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

Sumber: Baba, Suzuki and Ogawa, 2018

NCV *Nerve Conduction Velocities*

Penentuan stadium ND juga dapat dilakukan secara sederhana dengan menggunakan sistem derajat sederhana yang dibuat untuk ND seperti pada tabel 3 (Bilous, 2021).

Tabel 3. Stadium Neuropati Diabetik

Stadium	Deskripsi
Stadium 0	Tidak ada tanda atau gejala
Stadium 1	Neuropati asimtomatik
1a	Tidak ada gejala atau tanda, tetapi terdapat abnormalitas kecepatan hantar saraf atau tes otonomik
1b	Kriteria N1a + abnormalitas pemeriksaan neurologis. Abnormalitas ambang deteksi vibrasi
Stadium 2	Neuropati simptomatik
2a	Abnormalitas gejala, tanda dan pemeriksaan khusus*
2b	Kriteria N2a + kelemahan dorsifleksi ankle signifikan

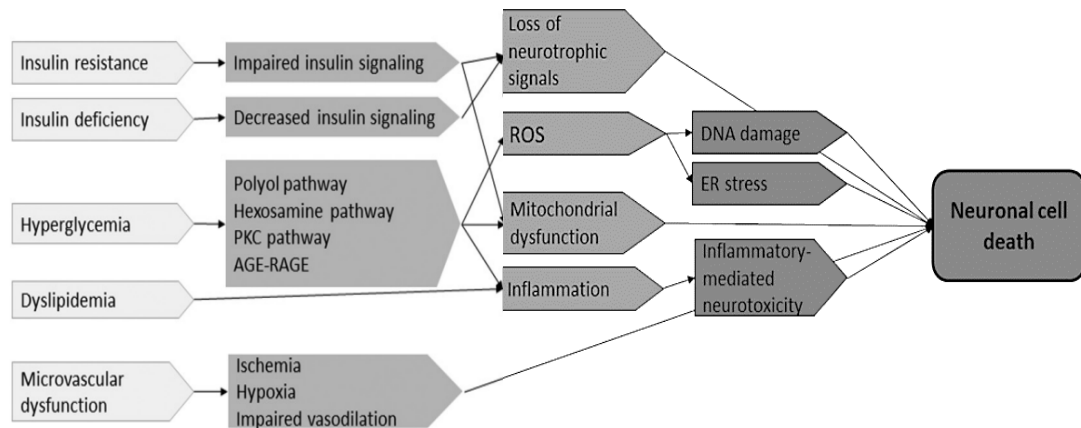
2.1.3 PATOFISIOLOGI NEUROPATI DIABETIK

Patofisiologi yang mendasari terjadinya ND berkaitan dengan mikroangiopati, hiperglikemia dan dislipidemia. Keadaan hiperglikemik kronis akan menstimulasi glikolisis dan menyebabkan aktivasi polioliol, heksosamin dan jalur protein kinase C (PKC), menghasilkan peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS), akumulasi diasilgliserol (DAG), yang selanjutnya akan mengakibatkan kerusakan pada mitokondria, stres oksidatif, peradangan, perubahan ekspresi gen, dll. Berbagai gangguan metabolisme dan inflamasi pada akhirnya menyebabkan kerusakan intraseluler, disfungsi saraf dan kematian. Sejumlah molekul yang menyebabkan keadaan proinflamasi kronis pada DM telah diidentifikasi berperan pada DSPN yaitu, faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin (IL) 1 β , 2, 6, 8, dll.). Selain itu, terjadi peningkatan produksi advanced glycation end-products (AGEs) yang menjadi jembatan penghubung terjadinya modifikasi fungsi protein. Melalui interaksi dengan reseptor spesifik AGE (RAGE) akan menginduksi kerusakan struktur dan fungsi, melalui stres oksidatif, peradangan dan kerusakan DNA. Interaksi AGE-RAGE dalam sel-sel endotel di pembuluh darah mikro saraf perifer mengaktifkan faktor transkripsi yang selanjutnya berkontribusi untuk neuropati melalui disfungsi endoneural vaskular endoneural. Resistensi

insulin/penurunan sinyal insulin juga dapat menyebabkan stres dan kerusakan saraf (Cernea and Raz, 2021).

Dislipidemia secara langsung dapat disebabkan karena katabolisme β -oksidasi berlebihan dari asam lemak bebas yang dapat merusak sistem nervus perifer, secara khusus sel Schwann, melalui pembentukan ROS dan inflamasi sistemik dan fokal akibat aktivasi makrofag yang mensekresikan sitokin dan kemokin. Efek lainnya disebabkan karena oksidasi kolesterol menjadi oksisterol pada neuron yang memediasi kerusakan saraf, sedangkan lipoprotein plasma, khususnya *low-density lipoproteins* (LDL) dioksidasi oleh ROS. Pengikatan LDL teroksidasi pada reseptor LDL teroksidasi, reseptor LOX1, *Toll-like receptor 4*, dan RAGE akan mengaktifkan kaskade sinyal yang mengaktifkan NADPH oksidase, memediasi proses inflamasi tambahan dan akumulasi ROS yang selanjutnya menyebabkan stres oksidatif, akibatnya terjadi kerusakan saraf progresif dan (Callaghan et al., 2012; Feldman et al., 2019).

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



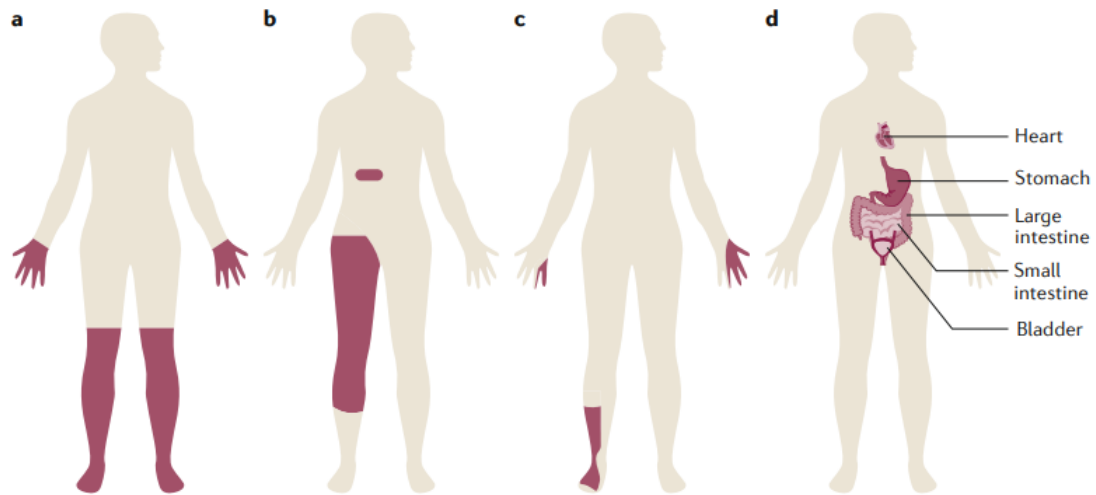
Gambar 2. Mekanisme yang Terlibat Pada Neuropati Diabetik.

PKC *protein kinase K*; AGE *advanced glycation end-products*; RAGE *receptor for AGE*;
 ROS *reactive oxygen species*; ER *endoplasmic reticulum*

Sumber: (Cernea and Raz, 2021)

2.1.4 MANIFESTASI KLINIS NEUROPATI DIABETIK

Gejala DN yang paling sering ditemukan adalah mati rasa, nyeri, dan/atau kelemahan yang dimulai pada kaki dan menyebar ke proksimal dengan cara yang bergantung pada panjang saraf (distribusi stocking dan sarung tangan), kemudian akan mengenai jari-jari tangan setelah gejala ekstremitas bawah mencapai lutut. Pasien umumnya mengalami neuropati *small-fiber* pada awal DN atau pada pradiabetes, dan kemudian mengalami gejala nyeri terbakar, pedih, dan tersetrum yang memberat saat istirahat. Lesi pada saraf *large-fiber* biasanya terjadi pada stadium lanjut (Feldman et al., 2019).



Gambar 3. Pola Kerusakan Saraf pada Neuropati Diabetik.
 (a) Distal Symmetric Polyneuropathy; (b) radikulopleksopati atau radikulopati;
 (c) mononeuropati; (d) neuropati otonom
 Sumber: (Feldman et al., 2019)

Temuan klinis DN biasanya hilangnya sensasi rasa tajam, suhu (biasanya suhu dingin), vibrasi dan proprioseptif dengan distribusi “*stocking and glove*” (Gambar 3). Hilangnya refleks *ankle* juga sering terjadi pada awal ND, sehingga pemeriksaan refleks sangat penting dilakukan. Kemudian, kelemahan dapat terjadi pada beberapa otot kecil di kaki dan gangguan dorsifleksi. Meskipun begitu, keluhan ini sering ditemukan secara dini, tetapi kelemahan yang berat biasanya baru terjadi saat stadium lanjut. Disfungsi neurologis yang dimulai pada ekstremitas atas sebaliknya mengarahkan kita pada kecurigaan mononeuropati atau diagnosis banding DN (Feldman et al., 2019).

Gejala autonom dapat melibatkan sistem kardiovaskular, gastrointestinal, genitourinaria, dan kelenjar keringat. Gejala kardiovaskular termasuk hipotensi ortostatik, sinus takikardia persisten, sinus aritmia, penurunan variabilitas denyut jantung sebagai respon terhadap nafas dalam, dan pre-sinkop saat berubah posisi dari tidur. Gejala gastrointestinal dapat bermanifestasi sebagai nyeri abdomen, disfagia, malabsorpsi, mual, muntah, inkontinensia alvi, konstipasi, dan diare. Gejala pada kandung kemih dapat berupa mikturisi tidak lancar, anyang-anyangan, dan sulit berkemih. Neuropati sudomotor bermanifestasi sebagai intoleransi panas, keringat berlebihan, anhidrosis, dan *gustatory sweating* (Quan and Lin, 2021).

Gejala klinis ND sering dibagi kedalam dua kelompok, yaitu gejala negatif (tidak nyeri) dan positif (nyeri). Gejala negatif mencakup rasa tebal, mati rasa, kaku, dan kelemahan. Sedangkan gejala positif seperti rasa kram, diremas, tertarik, rasa dingin/beku, tertusuk, tersayat atau teriris pisau, tersetrum, terbakar, allodinia sensasi nyeri terhadap rangsangan yang tidak berbahaya), hiperalgesia (peningkatan kepekaan terhadap stimulus nyeri), dan pegal yang cenderung memberat dimalam hari, dan sangat mengganggu. Prevalensi gejala positif ini berkisar antara 3-20%. Semua gejala positif pada ND dapat digolongkan menjadi suatu nyeri neuropatik yang menjadi gejala utama pasien dengan neuropati diabetik. Kondisi ini sulit untuk diobati karena dasar patomekanisme yang belum diketahui dengan jelas (Bilous, 2021; Callaghan et al., 2012).

2.1.5 PENILAIAN NYERI NEUROPATI DIABETIK

Saat ini tersedia berbagai macam alat yang dapat digunakan untuk menilai nyeri. Salah satu yang paling banyak digunakan adalah *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS). Skala ini paling banyak dipakai untuk penelitian karena memiliki nilai prediktif yang kuat dan telah terbukti di berbagai penelitian di dunia bagian Barat. Skala ini terdiri dari 11 poin dimulai dari angka 0 – 10. Responden diinstruksikan untuk mengidentifikasi satu angka di antara 0 – 10 untuk menunjukkan intensitas nyeri mereka dimana angka 0 berarti tidak nyeri dan angka 10 berarti nyeri terburuk yang pernah dirasakan (Pathak et al., 2018).

Salah satu alat yang dapat digunakan untuk membedakan jenis nyeri neuropatik dan nosiseptik adalah kuesioner painDETECT. Kuesioner ini dapat diisi sendiri oleh pasien tanpa pemeriksaan fisik. Sensitivitas dan spesifitas kuesioner ini lebih tinggi dibandingkan sebagian kuesioner murni lainnya yakni sebesar 85% dan 80%. Kuesioner ini juga telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia sehingga mudah digunakan (Margareta et al., 2017).

2.1.6 TATALAKSANA NEUROPATI DIABETIK

Pada dasarnya tatalaksana ND dibagi menjadi dua, yaitu tatalaksana kausatif dan simptomatik. Terapi simptomatik yang dapat diberikan adalah antikonvulsan seperti pregabalin, gabapentin, karbamazepin, dll; *non-*

steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID); analgesik narkotik, asetaminofen, antidepresan seperti amitriptilin, duloksetin. Penatalaksanaan simptomatik non-farmakologik seperti pemberian terapi laser, akupuntur, dan penyinaran inframerah (Purwanta et al., 2019).

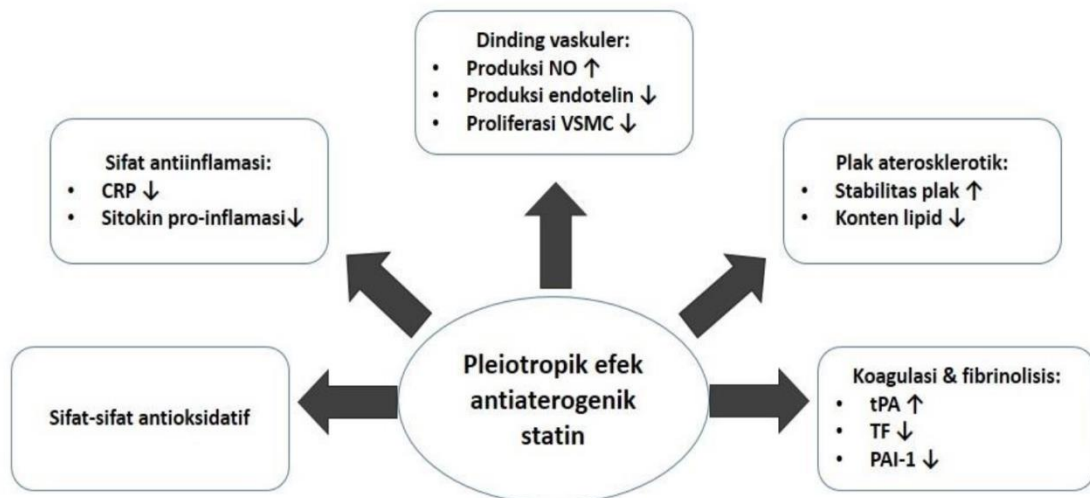
Tatalaksana kausatif seperti pengendalian kadar gula darah agar tetap optimal untuk menjaga agar ND tidak semakin memberat. Tatalaksana lain seperti diet, intervensi gaya hidup, dan menurunkan berat badan juga ditemukan dapat memberikan efek bermanfaat, meskipun tidak bermakna secara statistik (Iqbal et al., 2018; Purwanta et al., 2019). Oleh karena terdapat hubungan antara ND dengan dislipidemia, maka terdapat beberapa bukti percobaan pada hewan menggunakan *docosahexaenoic acid* (agen penurun kolesterol) dapat memberikan efek protektif dan berpotensi memperbaiki ND. Dua studi menggunakan obat statin yang merupakan agen penurun kolesterol juga dilaporkan dapat menurunkan perkembangan dan keparahan dari ND yang ditunjukkan dengan perbaikan parameter NCS dan penanda stres oksidatif (Hernández-Ojeda et al., 2014; Iqbal et al., 2018; Villegas-Rivera et al., 2015).

2.2 STATIN

Statin atau 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA), merupakan golongan obat yang bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase secara kompetitif. HMG-CoA reductase (HMGR)

mengkatalisis sintesis asam mevalonat dari NADPH dan HMG-CoA. Reaksi ini terjadi pada biosintesis kolesterol hepatic. Inhibisi pada tahap tersebut akan menurunkan produksi kolesterol. Saat ini, ada enam obat statin yang tersedia di pasaran yaitu pitavastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, simvastatin, dan fluvastatin (Azemawah et al., 2019; Ramkumar et al., 2016).

Selain menurunkan kolesterol, terdapat efek pleiotropik yang berperan dalam berbagai macam mekanisme (Gambar 4). Statin dilaporkan dapat memperbaiki disfungsi endotel, meningkatkan ketersediaan oksida nitrat, efek antioksidan, anti-inflamasi, dan stabilisasi plak aterosklerotik. Statin juga memiliki tindakan antiproliferatif dan imunomodulator (Pergolizzi et al., 2020).

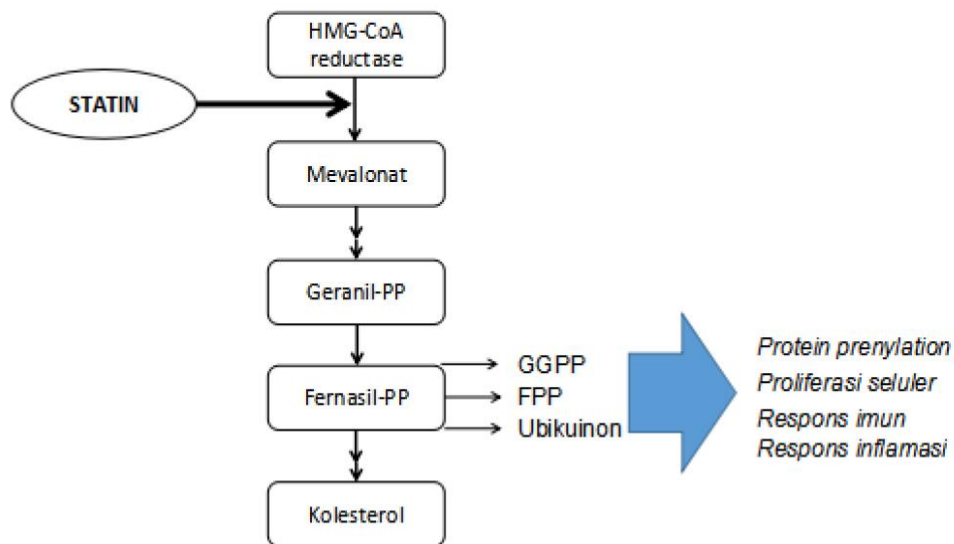


Gambar 4. Efek Pleiotropik statin

Sumber: (Simatupang, 2017)

2.2.1 MEKANISME KERJA STATIN

Konversi HMG-CoA menjadi mevalonate oleh HMG-CoA reduktase di hepatosit adalah langkah pertama dan pembatasan laju biosintesis kolesterol. Statin secara kompetitif menghambat enzim HMG-CoA reduktase (Gambar 5). Statin terikat pada lokasi aktif enzim dan menginduksi perubahan konformasi pada strukturnya, sehingga menurunkan aktivitasnya. Afinitas ikatan dari statin pada HMG-CoA reduktase 10.000 kali lebih tinggi dibandingkan substrat HMG-CoA, sehingga mencegah kerja dari enzim dan menurunkan sintesis intraseluler dari kolesterol. Statin memiliki dampak bermakna terhadap penurunan kolesterol oleh karena sebagian besar kolesterol plasma berasal dari sintesis hepatosit. Menurunnya konsentrasi kolesterol akibat statin akan mengaktifasi protease yang membelah protein *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBP) terikat membran, yang menyebabkan migrasi nukleus dan ikatan pada unsur terkait respon sterol. Ikatan ini menghasilkan peningkatan transkripsi reseptor LDL, yang menyebabkan translokasi ke membran sel hepar. Partikel LDL dan VLDL di plasma akan terikat pada reseptor LDL di hepatosit tersebut, dimana kolesterol tersebut akan diproses menjadi garam empedu, dan diekskresikan atau didaur ulang. Proses ini meningkatkan katabolisme LDL dan VLDL dan menghasilkan penurunan konsentersasi plasma kolesterol berkelanjutan (Ness et al., 1996; Stancu and Sima, 2001).



Gambar 5. Mekanisme Kerja Statin Terkait Biosintesis Kolesterol

Sumber: (Simatupang, 2017)

2.2.2 EFEK SAMPING STATIN

Meskipun terbukti efektif dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular, statin adalah obat kompleks yang telah dikaitkan dengan berbagai potensi efek samping.

- Gejala otot terkait statin (*Statin-associated muscle symptoms*) adalah gejala-gejala terkait otot yang dilaporkan selama terapi statin tetapi tidak selalu disebabkan oleh statin.
- Mialgia adalah efek samping yang paling umum dari penggunaan statin dengan tingkat 1-10% pasien.
- Miopati adalah nyeri atau kelemahan otot yang disertai peningkatan serum kreatinin kinase 10 kali lipat dari nilai normal

- Rhabdomyolysis adalah efek samping yang paling serius dari penggunaan statin dan sangat jarang (kurang dari 0,1%). Ini adalah bentuk miopati berat, dengan peningkatan kreatinin kinase lebih dari 40 kali lipat nilai normal, yang dapat menyebabkan mioglobinuria dan gagal ginjal akut.

Statin biasanya menyebabkan miopati terkait dosis, yang menimbulkan adanya gejala terkait otot seperti nyeri atau kelemahan disertai peningkatan kreatinin kinase >10 kali batas normal. Namun, secara keseluruhan statin aman pada sebagian besar pasien dan manfaat protektif dari terapi statin jauh lebih besar daripada potensi risikonya (Newman et al., 2019; Ramkumar et al., 2016)

2.2.3 EFEK STATIN TERHADAP NEUROPATI DIABETIK

ND adalah salah satu komplikasi utama DM yang menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas di antara pasien diabetes. Mekanisme yang tepat dari patologi sampai saat ini masih sulit dipahami. Sejauh ini, kontrol glukosa adalah satu-satunya intervensi yang terbukti tersedia untuk subjek diabetes yang menderita ND (Callaghan et al., 2012; Hicks and Selvin, 2019). Oleh karena itu, telah disarankan bahwa faktor risiko lain yang dapat dimodifikasi untuk neuropati mungkin memainkan peran yang lebih relevan pada subjek DM Tipe 2. Perlu diingat bahwa insiden dislipidemia tinggi pada DM Tipe 2 dan ketidakseimbangan homeostasis lipid

ini telah berkorelasi dengan perkembangan neuropati diabetik (Clemens et al., 2004; Wiggin et al., 2009). Dua studi menggunakan obat statin melaporkan bahwa penggunaan statin dapat mencegah perkembangan dan keparahan dari ND yang ditunjukkan dengan perbaikan parameter NCS dan penanda stres oksidatif (Hernández-Ojeda et al., 2014; Villegas-Rivera et al., 2015).

2.2.3.1 EFEK TERHADAP NYERI NEUROPATI DIABETIK

Statin diketahui memiliki efek anti-inflamatorik yang diperlihatkan independen terhadap kemampuannya dalam menurunkan kolesterol. Pada model coba hewan didapatkan temuan konsisten efek anti-inflamatorik dari statin, simvastatin yang diberikan pada tikus artritis memperlihatkan aktivitas anti-inflamatorik bermakna. Studi eksperimental pada hewan tikus memperlihatkan simvastatin dapat menginduksi efek analgesik dan anti-inflamatorik melalui efek inhibisi terhadap sekresi sitokin dan kemokin pro-inflamatorik, seperti IL-1b, IL-6, TNF- α dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Mekanisme lain terkait efek analgesik statin akibat dari inhibisi pelepasan prostaglandin E2 (PGE2) yang menunjukkan hubungan antinosisepsi langsung terhadap nosiseptor di perifer yang serupa dengan NSAID (Miranda et al., 2011).

Studi oleh Vieira et al (2017) melaporkan pemberian simvastatin tunggal pada model hewan dengan CRPS menyebabkan inhibisi hiperalgesia mekanik pasca induksi CRPS. Temuan ini menunjukkan terdapatnya efek

perbaikan nyeri neuropatik dengan penggunaan simvastatin. Mekanisme anti nyeri neuropatik tersebut kemungkinan efek dari inhibisi jalur RhoA/LIMK/Cofilin yang teraktivasi akibat dari kerusakan kronik dan terkait regulasi dinamik aktin pada otot. Melalui percobaan ini kemungkinan juga terdapat efek penurunan ekspresi dari mediator neuropeptida pro-inflamatorik (substansi P, CGRP, dan neurokinin A) penyebab neuroinflamasi pada saraf perifer (Vieira et al., 2017). Dalam studi ini, penggunaan simvastatin diberikan selama 21 hari, dan pada hari ke-7 simvastatin diperlihatkan sudah memperlihatkan efek analgesik mekanik (Vieira et al., 2017). Studi tersebut sejalan dengan studi lain yang melaporkan pengobatan dengan simvastatin dosis rendah setelah munculnya nyeri neuropatik dapat mengurangi nyeri neuropatik pada tikus setelah pemberian vincristine (Bhalla et al., 2015).

Studi lain oleh Corso et al (2018) melaporkan pemberian simvastatin dosis rendah dibandingkan dosis tinggi pada model percobaan tikus dengan nyeri neuropatik menunjukkan efek antiallodinia dan analgetik yang lebih tinggi pada simvastatin dosis rendah ketika dibandingkan dengan dosis tinggi dalam meringankan nyeri neuropatik yang diinduksi oleh vincristine atau setelah cedera saraf perifer. Ini kemungkinan disebabkan karena adanya laporan studi sebelumnya menyatakan bahwa pemberian statin dosis tinggi yang menyebabkan penurunan kolesterol berkontribusi terhadap perkembangan neuropati, sehingga pemberian statin dosis rendah yang tidak mempengaruhi kadar kolesterol, memiliki efek yang lebih besar terhadap

saraf (Corso et al., 2018; Fernandez et al., 2011). Sebuah ringkasan singkat mengenai berbagai studi terkait statin dan nyeri neuropatik ditampilkan pada tabel 4.

2.2.3.2 EFEK STATIN TERHADAP PATOGENESIS NEUROPATI DIABETIK

Ada beberapa mekanisme yang mendasari perkembangan dan progresi ND yang disebabkan oleh dislipidemia. Stres oksidatif merupakan mekanisme utama yang diyakini memiliki peran terkuat atas perubahan patofisiologis pada pasien ND. Lipid Peroxidase (LPO) sering dikaitkan dengan kondisi stres oksidatif dan umumnya digunakan sebagai biomarker stres oksidatif (Cunha et al., 2008). Selain itu, LPO pada membran saraf dapat menyebabkan iskemik saraf perifer dan hipoksia, yang berkontribusi pada perkembangan neuropati (Villegas-Rivera et al., 2015).

Studi oleh Villegas-Rivera et al pada tahun 2015 melaporkan bahwa pemberian simvastatin 20mg / ezetimibe 10mg selama 16 minggu efektif mengurangi kadar LPO plasma pada pasien DPN, selain itu studi oleh Koksal et al tahun 2011 menyebutkan bahwa pemberian Rosuvastatin selama 3 bulan dapat membantu dalam mengurangi peningkatan stres oksidatif yang diamati pada subjek DM Tipe 2 dengan hiperlipidemia (Koksal et al., 2011; Villegas-Rivera et al., 2015). Studi oleh Girona et al memperlihatkan bahwa Simvastatin memiliki kemampuan menurunkan produksi aldehida yang berasal dari peroksidase lipoprotein pada manusia, sehingga memperjelas

bukti bahwa terapi statin mungkin dapat menurunkan kerusakan seluler akibat stres oksidatif pada DM dengan ND (Girona et al., 1999).

Selain penanda stres oksidatif, terdapat studi lain yang memperlihatkan perbaikan stadium ND dengan pemberian rosuvastatin didasarkan pada pemeriksaan *Nerve Conduction Studies* (NCS). Didapatkan perbaikan NCV pada nervus peroneus setelah pengobatan selama 16 minggu. Perbaikan parameter NCS tersebut kemungkinan dapat dijelaskan oleh menurunnya proses peroksidase lipid melalui peningkatan ketersediaan oksida nitrit (Hernández-Ojeda et al., 2014).

Sebuah studi *in vivo* juga memperlihatkan perbaikan ND yang berkaitan dengan perbaikan vasa nervosum. Efek perbaikan tersebut kemungkinan dimediasi melalui jalur terkait NO. Dimana pemberian statin dapat menurunkan ekspresi nNOS pada sel Schwann pada kondisi hiperglikemia melalui jalur sinyal P13K/Akt sehingga meningkatkan produksi oksida nitrit (Li et al., 2005).

Simvastatin secara khusus memperlihatkan efek hiperglikemik yang lebih rendah dibandingkan golongan statin lainnya. Studi oleh English dkk melaporkan bahwa simvastatin berkaitan dengan kontrol glikemik dan lipid yang lebih baik pada pasien dengan DM tipe 2 dan pasien tanpa diabetes, dan didapatkan insidensi kasus DM tipe 2 yang lebih rendah dengan penggunaan simvastatin (English et al., 2022). Sehingga simvastatin tampak sebagai statin yang paling tepat untuk diberikan pada penderita DM.

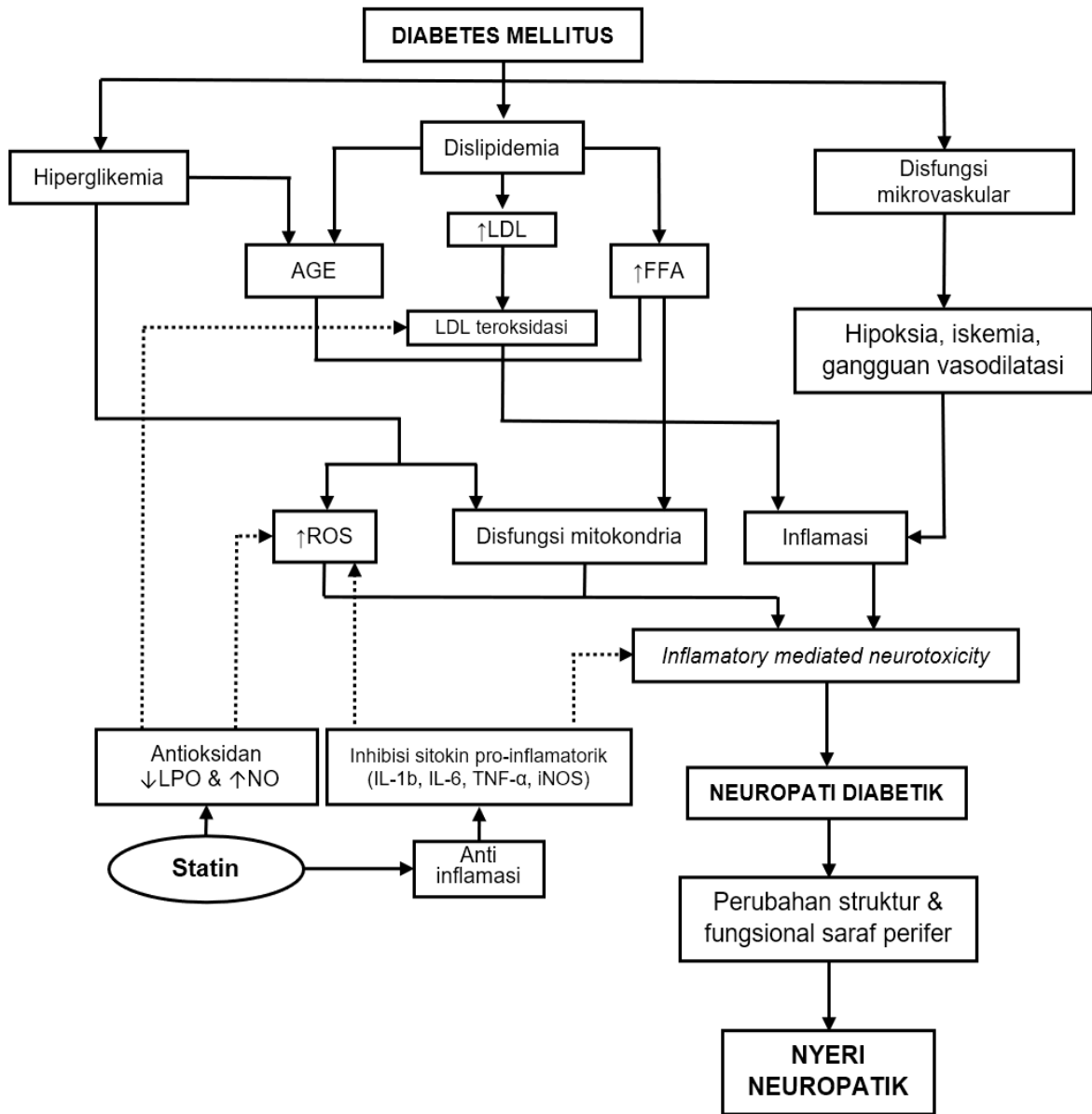
Tabel 4. Ringkasan Studi Efek Statin Terhadap Neuropati Diabetik

Studi	Sampel	Obat	Pengujian	Hasil	Kesimpulan
(Ciric et al., 2018)	Diet tinggi lemak, untuk induksi DM tipe 2 dan sindrom metabolik	Metformin dan simvastatin	Karakteristik ultrastruktur serabut nervus ischiadikus	Defek struktural selubung myelin	Simvastatin memiliki efek bermanfaat pada struktur myelin dari nervus ischiadikus
(Corso et al., 2018)	Lesi nervus ischiadikus	Simvastatin 20 dan 80mg/kg atau morfin 1 jam sebelum 2,5% injeksi formalin	Nyeri mekanik; alodinia suhu dingin; fungsi saraf	Simvastatin (20 dan 80mg/kg) menurunkan nyeri inflamasi akibat formalin tetapi tidak menurunkan edema pada telapak tangan Simvastatin memperlihatkan efek neuroprotektif	Simvastatin oral menurunkan nyeri dan inflamasi; dosis tinggi dan rendah efektif
(Jabeen et al., 2011)	Tikus obes, dengan diet tinggi lemak, dan diet normal	Simvastatin	Kecepatan hantar nervus ischiadikus KHS ischiadikus;	Tikus obes mengalami penurunan KHS vs. kontrol KHS membaik pada semua tikus	Simvastatin meningkatkan KHS ischiadikus pada hewan obes dan normal dan perbaikan ini dapat ditingkatkan dengan pemberian alfa-tokoferol
(li et al., 2005)	DM tipe 2	Rosuvastatin	Uji tail-flick; Pemeriksaan nervus ischiadikus	Rosuvastatin menurunkan nyeri, inhibisi penurunan nitric oxide synthase	Rosuvastatin bermanfaat pada neuropati diabetik yang tidak bergantung efek penurunan kolesterol

Tabel 4. Ringkasan Studi Efek Statin Terhadap Neuropati Diabetik

Studi	Sampel	Obat	Pengujian	Hasil	Kesimpulan
(Li et al., 2015)	Transeksi nervus spinalis L5	Rosuvastatin; morfin	Pemeriksaan medulla spinalis	Rosuvastatin dalam 5 hari mengembalikan nosisepsi oleh morfin dan inhibisi IL-1 β	Rosuvastatin efektif sebagai pengobatan nyeri neuropatik
	Paclitaxel		Lempeng dingin dan panas	Paclitaxel dan ligasi nervus parsial menginduksi neuropati perifer dalam 7-14 hari	
(Miranda et al., 2011)	Ligasi parsial nervus ischiadikus	Rosuvastatin	<i>Von Frey Assay</i> <i>Perubahan pada kadar IL-1β medulla spinalis</i>	Rosuvastatin menginduksi antinosisepsi pada ketiga pengujian dan menurunkan peningkatan IL-1 β dan glutation	Rosuvastatin efektif menurunkan nyeri neuropatik pada model ini
(Pathak et al., 2018)	Lesi konstiksi kronik	Atorvastatin	Perilaku nyeri; Penanda stres oksidatif nervus ischiadikus	Inhibisi stres oksidatif pada nervus ischiadikus	Atorvastatin menurunkan nyeri neuropatik

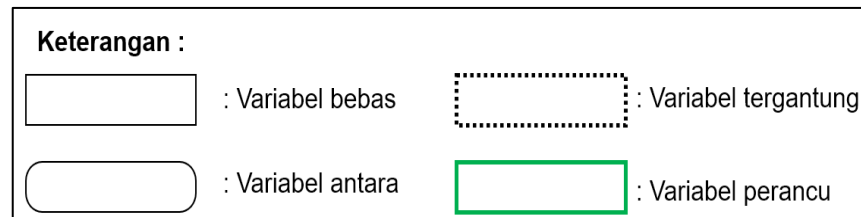
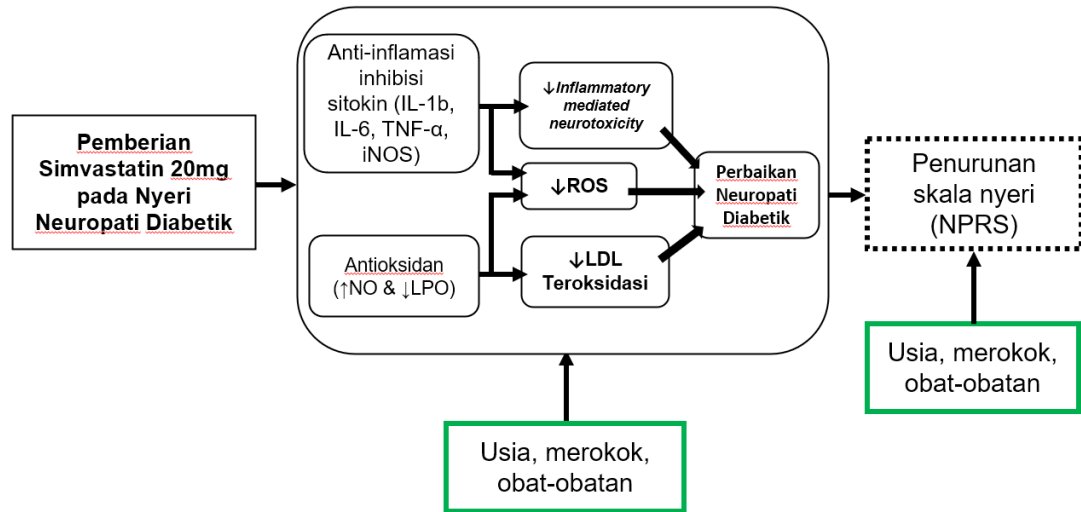
2.3 KERANGKA TEORI



Gambar 6. Kerangka Teori

2.4 KERANGKA KONSEP

Nyeri Neuropati Diabetik



Gambar 7. Kerangka Konsep