

Perbandingan kadar *nerve growth factor* serum antara *painful* dan *nonpainful diabetic neuropathy*

Comparison of serum nerve growth factor levels between painful and non painful diabetic neuropathy

Dwi Ananda Puspitasari*, Ahmad Asmedi**, Abdul Gofir**

* RS Pendidikan Univ. Mulawarman Samarinda Kalimantan Timur

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
diabetic neuropathy,
pain,
nerve growth factor

Controversy about the role of nerve growth factor (NGF) in the pathogenesis of pain restricts the development of NGF based therapeutics in diabetic neuropathy. Some studies suggest that NGF has antinociceptive effects, while others discover that NGF has pronociceptive effects. Further research is needed to help understanding the role of NGF in the pathogenesis of painful diabetic neuropathy. This study aimed to compare serum NGF levels between painful and non painful diabetic neuropathy.

This study used a cross sectional design, with research subjects type 2 diabetes mellitus patients who had been diagnosed diabetic neuropathy based on clinical examination and electroneuromyography (ENMG) who underwent outpatient in Neurology Department of Dr. Sardjito General Hospital. Painful diabetic neuropathy was determined based on the ID pain score. Serum NGF levels were examined by human NGF ELISA, Abnova reagent kit. Statistical analysis by t-test was used to assess the significance of comparison that appears. A p value of <0.05 was considered as significant.

Thirty-six patients with diabetic neuropathy were included in this study, consisted of 21 cases of painful diabetic neuropathy and 15 cases of non painful diabetic neuropathy. Statistical analysis showed no difference in the mean of serum NGF levels between painful and non painful diabetic neuropathy. However, there is a negative correlation between serum NGF levels with ID pain score, which means the lower serum NGF levels, the higher ID pain score ($p < 0.05$ and $r = -0.414$). There was no significant difference in serum NGF levels between painful and non painful diabetic neuropathy.

ABSTRAK

Kata kunci:
neuropati diabetika,
nyeri,
nerve growth factor

Kontroversi tentang peran nerve growth factor (NGF) terhadap patogenesis nyeri membatasi pengembangan terapi neuropati diabetika berbasis NGF. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa NGF menimbulkan efek antinosisseptik, sementara yang lainnya menyebutkan NGF menimbulkan efek pronosisseptik. Diperlukan suatu penelitian yang dapat membantu memahami peran NGF terhadap patogenesis nyeri neuropati diabetika (painful diabetic neuropathy). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar NGF serum antara painful dan non painful diabetic neuropathy.

Penelitian ini menggunakan rancangan cross sectional, dengan subjek penelitian pasien DM tipe 2 yang telah tegak diagnosis neuropati diabetika berdasarkan klinis dan pemeriksaan elektroneuromiografi (ENMG) yang kontrol ke Poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito. Painful diabetic neuropathy ditentukan berdasarkan skor ID pain. Kadar NGF serum diperiksa dengan kit reagen NGF manusia ELISA produk Abnova. Analisis statistik dengan uji t digunakan untuk menilai signifikansi dari perbandingan yang muncul. Nilai $p < 0,05$ dianggap sebagai signifikan. Tiga puluh enam pasien neuropati diabetika berperan dalam penelitian ini, terdiri dari 21 kasus painful diabetic neuropathy dan 15 kasus non painful diabetic neuropathy. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar NGF serum antara painful dan non painful diabetic neuropathy. Meskipun demikian, terdapat korelasi negatif antara kadar NGF serum dengan skor ID pain yang berarti semakin rendah kadar NGF serum maka semakin tinggi skor ID pain ($p < 0,05$ dan $r = -0,414$).

Tidak terdapat perbedaan kadar NGF serum yang signifikan antara painful dan nonpainful diabetic neuropathy.

Correspondence:

Dwi Ananda Puspitasari, email: nanda_capulet96@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sekitar 40-50% penderita neuropati diabetika (ND) akan mengalami nyeri neuropati diabetika (*painful diabetic neuropathy*) yang memberikan dampak cukup berat terhadap kualitas hidup.¹ *Painful diabetic neuropathy* (PDN) terkenal sulit diobati oleh karena responsnya yang rendah terhadap analgetik konvensional dan sedikitnya obat yang bekerja berdasar patogenesis penyakit yang mendasari.² Upaya pengobatan yang masih belum berhasil guna tersebut mengindikasikan pentingnya memahami patogenesis PDN.

Bertolak pada salah satu patogenesis PDN yang menyatakan bahwa PDN merupakan salah satu penyakit *small fiber neuropathy* (SFN), maka dapat diyakini bahwa dasar mekanisme nyeri pada PDN adalah karena kerusakan *small fiber*, yang kemudian dipengaruhi juga oleh mekanisme yang lain. SFN terjadi karena kerusakan saraf tepi yang didominasi pada serabut kecil bermielin A δ atau tidak bermielin C. Kaitannya dengan karakteristik tersebut, NGF telah banyak diteliti sebagai faktor pertumbuhan yang bertanggung jawab terhadap kerusakan *small fiber* tersebut terutama pada kasus diabetes. NGF memiliki peran penting terhadap integritas serabut berdiameter kecil bermielin A δ dan tidak bermielin C. Rendahnya ketersediaan NGF akan menyebabkan kegagalan regenerasi aksonal, remielinisasi, dan sinaptogenesis diikuti dengan peningkatan *programmed cell death* (apoptosis) pada *small fiber*.³

Terdapat laporan yang kontroversial mengenai ekspresi NGF pada PDN sehingga membatasi pengembangan terapi neuropati diabetika berbasis NGF. Dikatakan NGF berperan dalam patogenesis nyeri neuropati melalui mekanisme kompleks yang menyokong sensitisasi perifer dan sentral. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa NGF menimbulkan efek antinoseptik, sementara yang lainnya menyebutkan NGF menimbulkan efek pronoseptik.⁴ Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar NGF serum antara penderita DM yang mengalami PDN dengan non PDN dengan harapan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai peran NGF dalam patogenesis nyeri pada neuropati diabetika.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional* dengan subjek penelitian pasien DM tipe 2 yang telah tegak diagnosis ND berdasarkan klinis dan pemeriksaan elektroneuromiografi (ENMG) yang kontrol ke Poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito. Subjek

yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi kemudian menjalani pemeriksaan *ID pain* untuk menegakkan diagnosis PDN atau non-PDN serta pemeriksaan lain meliputi tekanan darah, berat badan, dan tinggi badan yang dilakukan di Poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sementara pemeriksaan kadar HbA1C dan kadar NGF serum dilakukan di laboratorium Prodia Yogyakarta.

Kriteria inklusi adalah penderita DM tipe 2 yang tegak diagnosis ND berdasarkan klinis dan ENMG, laki-laki atau perempuan, umur ≥ 45 tahun, bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan, dan memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang diteliti pada penelitian ini dalam 2-6 bulan terakhir. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menjalani kemoterapi, kreatinin > 2 mg/dL, mengalami penyakit neurologis spesifik seperti stroke dan *Guillain Barre Syndrome*, alkoholisme, dan penyakit arteri perifer.

Variabel tergantung penelitian ini adalah status PDN yang ditegakkan berdasar skor *ID pain*. Item yang dinilai seperti yang tercantum dalam lampiran. Disebut sebagai PDN apabila skor *ID pain* ≥ 3 dan non-PDN apabila skor *ID pain* < 3 . Variabel bebas utama dalam penelitian ini adalah kadar NGF serum yang diperiksa dengan kit reagen NGF manusia ELISA produk Abnova. Variabel bebas lain yang diduga berperan terhadap patogenesis PDN juga diperiksa meliputi usia, jenis kelamin, kadar HbA1c, tekanan darah sistolik dan diastolik, durasi DM, profil lipid (kolesterol, HDL, LDL, trigliserida), riwayat merokok, dan indeks massa tubuh (IMT).

Analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam dua tahapan yaitu secara deskriptif dan analitik. Deskriptif sebagai tahapan pertama digunakan untuk mengetahui karakteristik dasar subjek yang meliputi 2 jenis variabel, yaitu yang berskala numerik dan kategorik. Variabel numerik disajikan dalam bentuk rerata dan standar deviasi, sedangkan variabel dengan skala kategorik disampaikan dalam jumlah dan persentase. Analisis bivariat menggunakan uji t untuk mengukur perbedaan rerata variabel numerik antara kelompok PDN dan non PDN. Sementara untuk analisis komparatif kategorik menggunakan *Chi square*. Analisis bivariat tersebut akan menghasilkan nilai *p* di mana nilai *p* $< 0,05$ dianggap sebagai signifikan.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 36 orang, 21 (58,3%) terdiagnosis PDN dan 15 (41,7%) terdiagnosis non PDN berdasarkan skor ID *pain*. Tabel 1 menyajikan karakteristik dasar subjek meliputi variabel berskala numerik. Rerata umur keseluruhan subjek adalah 55,8±5,7 tahun, kadar NGF 4,1±0,8 pg/ml, dan kadar HbA1c 8,8±2,2 %. Rerata skor IMT subjek penelitian ini adalah 25,4±3,7 SI, di mana termasuk dalam kategori *overweight*. Rerata tekanan darah sistolik subjek penelitian adalah 130,6±16,7 mmHg, dan tekanan darah diastolik 80±7,2 mmHg. Karakteristik profil lipid subjek berada di atas nilai normal pada kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida, sedangkan kadar HDL pada rentang normal.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek berdasar variabel numerik

Variabel	Rerata (SD)	95%CI
Umur	55,8 (5,7) tahun	53,9 – 57,7
Kadar NGF	4,1 (0,8) pg/ml	3,81 – 4,38
HbA1C	8,8 (2,2) %	8,1 – 9,5
Durasi DM	86 (52,3) bulan	68,3 – 103,7
Indeks massa tubuh	25,4 (3,7) SI	24,1 -26,6
Tekanan sistolik	130,6 (16,7) mmHg	124,9 – 136,2
Tekanan diastolik	80 (7,2) mmHg	77,6 – 82,4
Kolesterol	223,8 (57,3) mg/dl	204,4 – 243,1
LDL	136,1 (34,7) mg/dl	124,3 – 147,8
HDL	45,2 (9,6) mg/dl	41,9 – 48,4
Trigliserida	195,1 (79,2) mg/dl	168,3 – 221,9

SD : Standar deviasi
 CI : Confidence interval

Tabel 2 menyajikan karakteristik dasar subjek berdasar variabel kategorik. Subjek pada penelitian ini didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Dari keseluruhan subjek penderita ND terdapat 27 (75%) perempuan dan 9 (25%) laki-laki. Pada variabel

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek berdasar variabel kategorik

Variabel	n (%)
Jenis kelamin	Laki-laki 9 (25)
	Perempuan 27 (75)
Riwayat merokok	Ya 3 (8,3)
	Tidak 33 (91,7)

status merokok, subjek penelitian terdiri dari 3 (8,3%) perokok dan 33 (91,7%) bukan perokok. Tampak bahwa proporsi subjek dengan riwayat merokok sangat rendah. Dengan demikian pada penelitian ini ciri subjek yang berhubungan dengan merokok kurang menonjol, yang tentunya akan menghasilkan simpulan berbeda tentang faktor merokok dalam kejadian penyakit ini.

Karakteristik dasar subjek pada penelitian ini kemudian dianalisis antara variabel dengan status PDN. Hubungan antara variabel-variabel bebas dengan variabel tergantung diteliti dengan analisis bivariat sehingga didapatkan nilai *p*. Analisis PDN berdasarkan variabel numerik disajikan pada tabel 3 dan untuk variabel kategorik pada tabel 4.

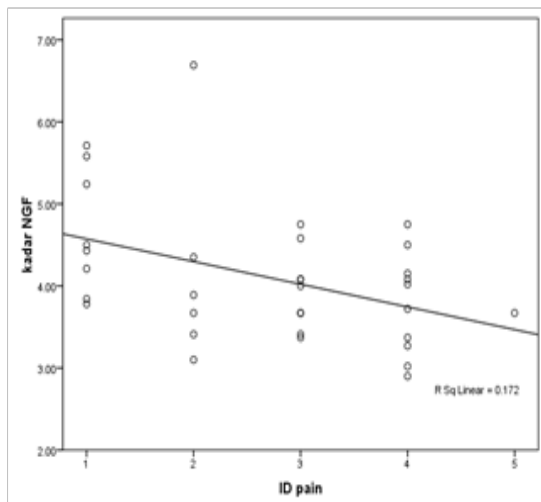
Penelitian ini tidak mendapatkan adanya perbedaan kadar NGF serum yang bermakna antara kelompok PDN dan non PDN. Meskipun demikian, terlihat bahwa rerata kadar NGF penderita PDN lebih rendah dibanding non PDN. Meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar NGF subjek PDN dibanding non PDN, terdapat korelasi negatif antara kadar NGF dengan ID *pain* yang berarti semakin rendah kadar NGF, semakin tinggi skor ID *pain* subjek penelitian. *Scatter plot* di bawah menunjukkan bahwa korelasi antara kadar NGF dan skor ID *pain* bermakna dengan nilai *p* =0,01. Nilai korelasi *Pearson* sebesar *r* =-0,414 menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sedang (Gambar 1).

Pada variabel umur, jenis kelamin, tekanan darah, kadar kolesterol, HDL, LDL, indeks massa tubuh, dan

Tabel 3. Analisis PDN berdasarkan variabel berskala numerik

Variabel	Rerata (SD)		<i>p</i>	Perbedaan rerata (95%CI)
	PDN	Non PDN		
Umur	54,9 (6,6)	57,1(3,9)	0,2	-2,16 (-5,8 – 1,4)
Kadar NGF	3,85 (0,54)	4,46 (1,01)	0,05	-0,60 (-1,22 – 0,02)
HbA1C	9,4 (1,9)	7,8 (2,2)	0,02*	1,6 (0,1 -3,0)
Durasi DM	101,1 (48,5)	64,8 (51,5)	0,03*	36,3 (2,1 – 70,5)
IMT	25,7 (4,2)	24,8 (2,8)	0,4	0,9 (-1,6 – 3,5)
Tekanan sistolik	131,4 (13,1)	129 (21,2)	0,7	2,1 (-9,5 – 13,7)
Tekanan diastolik	79,5 (4,9)	80,7 (9,6)	0,6	-1,1 (-6,1 – 3,8)
Kolesterol	233,1 (62,2)	210,7 (48,4)	0,2	22,4 (-16,7 – 61,6)
HDL	43,1 (9,1)	48,1 (9,8)	0,1	-4,9 (-11,4 – 1,5)
LDL	143,8 (39,2)	125,3 (24,6)	0,1	18,5 (-4,8 – 41,9)
Trigliserida	228,1 (85,3)	148,9 (37,1)	0,001*	79,2 (36,3 – 121,9)

*) Bermakna secara statistik bila *p* <0,05



Gambar 1. Korelasi kadar NGF dengan ID *pain*

status merokok juga tidak terbukti berbeda bermakna antara kelompok PDN dan non PDN. Sementara itu didapatkan perbedaan yang signifikan pada variabel durasi DM, kadar trigliserida, dan kadar HbA1c. Hal ini membuktikan bahwa lama menderita DM, peningkatan kadar trigliserida, dan kontrol glukosa berperan pada patogenesis PDN.

Tabel 4. Analisis PDN berdasarkan variabel jenis kelamin dan merokok

Variabel	PDN(%)	Non PDN(%)	<i>p</i>
Jenis kelamin			
Laki-laki	8 (22,2)	1 (2,8)	0,05
Perempuan	13 (36,1)	14 (38,9)	
Merokok			
Ya	2 (5,5)	1 (2,8)	1,000
Tidak	19 (52,8)	14 (38,9)	

DISKUSI

Karakteristik subjek penelitian ini sesuai dengan data epidemiologi ND beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ND dapat terjadi pada berbagai rentang usia dan risiko terjadinya ND meningkat seiring dengan penambahan usia, buruknya kontrol glukosa yang dinilai dengan pemeriksaan kadar HbA1c $\geq 7\%$, serta lamanya menderita DM.⁵ Rendahnya kadar NGF subjek penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Faradji *et al.*, yang membuktikan bahwa kadar NGF serum penderita ND secara signifikan lebih rendah dibanding orang sehat.⁶ Sehingga dapat disimpulkan bahwa rendahnya kadar NGF merupakan salah satu karakteristik penderita DM sekaligus menjadi faktor risiko terjadinya ND.

Sebagai rujukan, penelitian ini mengambil referensi dari penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.*, yang membandingkan kadar NGF serum berdasarkan *severity* ND. Penelitian tersebut mendapatkan hasil bahwa terdapat

perbedaan bermakna antara kadar NGF serum penderita ND *severity* ringan, sedang, ataupun berat. Kadar NGF berkorelasi negatif dengan *severity* neuropati, semakin rendah kadar NGF semakin berat derajat *severity* ND yang dinilai dengan *neuropathy disability score* (NDS).⁷ NDS terdiri dari beberapa komponen meliputi persepsi vibrasi, *pinprick*, temperatur, dan refleksi Achilles yang merefleksikan fungsi *small fiber* juga *large fiber*. Sesuai dengan penelitian tersebut, penelitian ini memiliki hasil dengan kecenderungan yang sama di mana semakin rendah kadar NGF semakin buruk nyeri neuropati yang terjadi dinilai dengan ID *pain* yang komponennya terdiri dari rasa tertusuk/kesemutan, kejutan listrik, baal, panas terbakar, dan alodinia. Komponen ID *pain* tersebut lebih cenderung menggambarkan fungsi *small fiber*. Sehingga pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar NGF serum berkorelasi dengan peningkatan ID *pain* yang cenderung merefleksikan *small fiber neuropathy*.

Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kadar NGF akan mengalami fluktuasi pada penderita neuropati diabetika. Pada mulanya kekurangan NGF pada *onset* awal proses neuropati akan diikuti oleh peningkatan sesaat sebagai reaksi kompensasi terhadap rendahnya aktivitas neuronal. Kondisi ini mungkin akan memperbaiki defisit neuronal secara parsial. Namun sejalan dengan progresivitas penyakit, kadar NGF akan kembali menurun oleh karena dekompensasi (*fatigue-over*). Berdasarkan fakta tersebut, kadar NGF serum cenderung menjadi marker yang merefleksikan *onset* dan perkembangan neuropati diabetika.⁷

Mendukung pernyataan di atas, penelitian Lang *et al.*, mendapatkan hasil adanya stabilitas intraindividual kadar NGF di mana hasilnya menunjukkan tidak terdapat perubahan yang signifikan konsentrasi NGF yang terdeteksi lebih dari 4 minggu. Stabilitas pengukuran berulang yang dilakukan selama lebih dari 4 minggu ini menunjukkan bahwa NGF mungkin merupakan marker yang kuat setidaknya dalam serum manusia.⁸ Mempertimbangkan hasil penelitian sebelumnya dan hasil penelitian ini yang menyebutkan bahwa penurunan kadar NGF serum berkorelasi dengan peningkatan skor ID *pain* maka dapat dipertimbangkan peran kadar NGF serum sebagai marker nyeri pada neuropati diabetika.

Beberapa variabel pada penelitian ini yang terbukti berbeda bermakna antara kelompok PDN dan non PDN adalah durasi DM, kadar HbA1c, dan kadar trigliserida. Durasi DM terbukti berbeda signifikan antara kelompok PDN dan non PDN. Rerata durasi DM pada kelompok PDN lebih lama dibanding kelompok non PDN. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Prasetyo *et al.*, menyatakan bahwa durasi DM > 5 tahun merupakan faktor risiko terjadinya PDN dengan tingkat

kemaknaan $p=0,001$; *Odd Ratio* = 4,267; dan $CI=1,832-9,939$.⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Maryanto *et al.* dan Jambart *et al.*, mendapatkan hasil bahwa durasi DM lebih dari 10 tahun merupakan faktor risiko PDN.^{10,11} Meskipun rerata durasi DM pada penelitian ini telah mencapai >5 tahun baik pada kelompok PDN dan non PDN dan belum mencapai 10 tahun namun hasil tersebut konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa semakin lama durasi DM maka risiko terjadinya PDN semakin besar.

Kadar HbA1c merupakan marker laboratorium untuk mengetahui kontrol gula darah penderita DM. HbA1c merupakan kadar gula dalam eritrosit (%) yang mencerminkan kadar 3 bulan terakhir. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar HbA1c kelompok PDN lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok non PDN. Hal ini sesuai penelitian sebelumnya yang telah membuktikan adanya hubungan antara PDN dengan kadar HbA1c. Maryanto *et al.*, mendapatkan hasil bahwa gula darah tidak terkontrol ($HbA1c \geq 7\%$) meningkatkan risiko nyeri neuropati diabetika pada penderita DM tipe 2 sebesar 2,6 kali dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 yang mempunyai gula darah terkontrol.¹⁰

Profil lipid termasuk dalam kelompok faktor risiko vaskular yang berperan dalam kejadian ND sensorimotor.¹⁰ Pada penelitian ini hanya kadar trigliserida yang memiliki perbedaan signifikan antara kelompok PDN dan non PDN. Sementara komponen lain yang berperan terhadap kondisi dislipidemia meliputi kadar kolesterol total, LDL, dan HDL tidak terbukti berbeda bermakna di antara kedua kelompok. Hal ini sesuai dengan penelitian Maryanto *et al.*, yang mendapatkan peningkatan kadar trigliserida sebagai faktor risiko nyeri neuropati diabetika dengan *Odd Ratio* = 2,406, sedangkan kolesterol total, HDL, dan LDL tidak terbukti sebagai faktor risiko nyeri neuropati diabetika.¹⁰ Penelitian Van Acker mendapatkan perbedaan bermakna pada kadar HDL dan trigliserida, tetapi tidak pada total kolesterol, sementara data mengenai LDL tidak didapatkan.¹²

Pada pasien diabetes, timbulnya lesi pada saraf akibat beberapa mekanisme patofisiologi, termasuk adanya status hiperglikemia persisten yang tercermin pada tingginya kadar HbA1c. Lama dan tingkat dari hiperglikemia berhubungan dengan tingkat kerusakan saraf.¹³ Berkaitan dengan NGF, hiperglikemia menginduksi perubahan mitokondria termasuk pelepasan sitokrom C, perubahan biogenesis dan pembelahan sel, dan menghasilkan *programmed cell death*. Kerusakan mitokondria akibat hiperglikemia juga menurunkan produksi NT3 dan NGF.¹⁴

Peran hiperglikemia dan dislipidemia terhadap kejadian PDN mungkin juga berhubungan dengan rendahnya ketersediaan NGF. Chaldakov dalam

penelitiannya menyebutkan bahwa kadar NGF dalam sirkulasi pasien dengan sindrom metabolik lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kontrol yang diambil dari orang sehat. Adapun penegakan sindrom metabolik pada penelitian tersebut menyertakan kondisi diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia.¹⁵ Hal ini semakin menguatkan bahwa salah satu mekanisme hiperglikemia dan dislipidemia berkontribusi terhadap kejadian PDN adalah berkaitan dengan rendahnya ketersediaan NGF.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan meliputi tidak memasukkan pengukuran intensitas nyeri pada subjek yang mengalami PDN dan tidak memasukkan variabel terapi ND dan analgetik yang mungkin mempengaruhi penegakan diagnosis PDN. Hal tersebut mungkin berkontribusi terhadap ketidakbermaknaan hasil penelitian ini. Selain itu pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan NGF tidak dilakukan serentak dalam satu waktu. Mempertimbangkan bahwa sekresi NGF dipengaruhi oleh irama sirkadian maka perbedaan waktu pengambilan sampel darah akan mempengaruhi variasi kadar NGF. Tidak adanya subjek yang diambil dari penderita DM yang tidak menderita ND juga merupakan keterbatasan lain dari penelitian ini. Subjek penelitian diambil dari penderita neuropati DM sehingga semua subjek memiliki peluang yang sama untuk mengalami PDN. Dengan keterbatasan tersebut maka kepastian hubungan kausal antara penurunan kadar NGF serum dengan perkembangan PDN tidak dapat ditentukan.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan kadar NGF serum yang signifikan antara *painful* dan *nonpainful diabetic neuropathy*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med.* 2008;9:660–674.
2. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni C, et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2005;48:817–823.
3. Vinik A I, Pittenger G, Stansberry K, Park TS, Erbas, T. Neurotrophic factors. In: Gries FA, Low PA, Cameron NE, Ziegler D. *Textbook of Diabetic Neuropathy.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003;p.129–169.
4. Khan N, Smith M. Neurotrophins and Neuropathic Pain: Role in Pathobiology. *Molecules.* 2015;20:10657-10688.

5. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, Esam HP, Nayakallu R, Bhansali A. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *J Diabetes Investig.* 2014;5(6):714-721.
6. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels on nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 1990;81(5):402-406.
7. Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, Park JC, Kim JS, Nam YS, et al. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2009;26(12):1228-1234.
8. Lang UE, Gallinat J, Hopfe H, Bajbouj M, Hellweg R. Nerve growth factor serum concentrations in healthy human volunteers: physiological variance and stability. *Neurosci Lett.* 2003;344(1):13-16.
9. Prasetyo GA, Setyaningsih I, Dahlan P. Lama menderit diabetes mellitus tipe 2 sebagai faktor risiko nyeri neuropati diabetik. (Tesis). Yogyakarta: Pascasarjana Universitas Gadjah Mada; 2010.
10. Maryanto D, Meliala L, Wibowo S. Gula darah tidak terkontrol sebagai faktor risiko nyeri neuropati diabetika pada penderita diabetes mellitus tipe 2. (Tesis). Yogyakarta: Pascasarjana Universitas Gadjah Mada; 2009.
11. Jambart S, Ammache Z, Haddad F. Prevalence of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy among Patients with Diabetes Mellitus in the Middle East Region. *Journal of International Medical Research.* 2011;39:366-378.
12. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.* 2009;35(3):206-213.
13. Tolle T, Xu X, Sadosky AB. Painful Diabetic Neuropathy: a cross sectional survey of health state impairment and treatment pattern. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2006;20:26-33.
14. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *Journal of Diabetes Investigation.* 2010;2(1):18-27.
15. Chalkadov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in vascular disease? *Progress in Brain Research.* 2004;146:279-289.
16. Portenoy R. Development and testing for a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1555-1565.