

Hubungan refleks Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik pada pasien neuropati diabetik

The relationship between Achilles reflex and electrodiagnostic examination result in diabetic neuropathy patient

Milasari Dwi Sutadi*, Imam Rusdi**, Ahmad Asmedi**

*SMF Saraf RSUD Saras Husada Purworejo Jawa Tengah

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Achilles reflex
Electrodiagnostic
Diabetic neuropathy

Severity of diabetic neuropathy (ND) affects the quality of life of people with diabetes mellitus. Diabetic neuropathy severity can be assessed with electrodiagnostic examination, but electrodiagnostic devices and the expert are not always available in every health service, therefore clinical examination to assess the severity of ND is needed. Achilles reflex is an important clinical examination in the detection of ND, but the Achilles reflex relation with electrodiagnostic examination to assess the severity of ND is not yet known. The purpose of this study is to compare the degree of abnormality of the Achilles reflex with electrodiagnostic examination result in diabetic neuropathy patient. The design of this study is a cross sectional study to patients with diabetes mellitus in electromedic polyclinic Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. Samples examined NSS, NDS, Achilles reflex examination and electrodiagnostic examination, then performed statistical analysis. Results that obtained 48 samples were divided into three groups: a group with a normal Achilles reflex, decreased Achilles reflex and absent Achilles reflex. On examination of motor conduction N. Tibialis, found no significant difference in distal latency ($p=0.912$), found significant differences in the amplitude of the distal ($p=0.002$) and proximal amplitude ($p=0.003$) and nerve conductivity velocity ($p=0.020$). In N. Suralis sensory conduction studies, found no significant difference in distal latency ($p=0.300$), found significant differences in the amplitude of the distal ($p=0.010$). On examination of the soleus H reflex found significant differences in H latency ($p=0.018$) and the maximum amplitude H ($p<0.001$). As conclusion there is a relationship between the degree of abnormality of the Achilles reflex with electrodiagnostic examination result.

ABSTRAK

Kata kunci:
Refleks Achilles
Elektrodiagnostik
Neuropati diabetik

Keparahan neuropati diabetik (ND) mempengaruhi kualitas hidup penderita diabetes melitus. Keparahan ND dapat dinilai dengan pemeriksaan elektrodiagnostik, tetapi alat elektrodiagnostik dan tenaga ahli di bidang tersebut tidak selalu tersedia di pelayanan kesehatan, maka diperlukan pemeriksaan klinis pengganti untuk menilai keparahan ND. Refleks Achilles merupakan pemeriksaan klinis penting dalam pendeteksian ND, tetapi hubungan refleks Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik untuk menilai keparahan ND belum diketahui. Penelitian ini bertujuan membandingkan derajat abnormalitas refleks Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik pada pasien neuropati diabetik. Penelitian ini menggunakan desain cross sectional terhadap pasien DM yang datang ke poliklinik elektromedik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sampel diperiksa NSS, NDS, pemeriksaan refleks Achilles serta pemeriksaan elektrodiagnostik, kemudian dilakukan analisis statistik. Hasil penelitian ini memperoleh 48 sampel yang terbagi dalam tiga kelompok yaitu kelompok dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang. Pada pemeriksaan konduksi motorik saraf Tibialis, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada latensi distal ($p=0,912$), didapatkan perbedaan bermakna pada amplitudo distal ($p=0,002$) dan amplitudo proksimal ($p=0,003$) serta kecepatan hantar saraf ($p=0,020$). Pada pemeriksaan konduksi sensorik N. Suralis, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada latensi distal ($p=0,300$), didapatkan perbedaan bermakna pada amplitudo distal ($p=0,010$). Pada pemeriksaan H refleks soleus didapatkan perbedaan bermakna pada

latensi H ($p=0,018$) dan amplitudo maksimal H ($p<0,001$). Sebagai kesimpulan penelitian ini terdapat hubungan antara derajat abnormalitas refleksi Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik

Koresponden:

Ahmad Asmedi, aasmedi@yahoo.com, ahmad.asmedi@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Pemeriksaan refleksi Achilles adalah pemeriksaan klinis rutin dan merupakan bagian dari *Neuropathy Disability Score* (NDS) dan *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE). Hilangnya atau berkurangnya refleksi Achilles dapat dilihat pada kompresi akar saraf S1 dan neuropati perifer sekunder dengan berbagai penyebab yang mendasari. Abnormalitas refleksi Achilles dapat disebabkan oleh gangguan pada komponen-komponen: 1) kecepatan peregangan tendon oleh ketukan tendon (waktu penyebaran gelombang ketegangan otot spindel) dan waktu aktivasi spindel otot, 2) waktu konduksi serat sensorik Ia dari spindel otot ke medula spinalis, 3) keterlambatan *synaps* pada medula spinalis, 4) waktu konduksi serat motorik dari *cornu anterior* ke *neuromuscular junction*, 5) perlambatan *synaps* di *neuromuscular junction*.¹

Hilangnya refleksi Achilles juga dapat dilihat pada pasien diabetes dengan neuropati perifer. Kelainan ini telah dikaitkan dengan banyak perubahan dalam baik serabut saraf dengan mielin dan tanpa mielin pada neuropati DM.² Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa refleksi Achilles mempunyai angka sensitivitas yang tinggi dan dapat digunakan untuk mendeteksi ND pada pasien DM.^{3,4,5} Terdapat hubungan antara pemeriksaan klinis dan pemeriksaan elektrodiagnostik dengan keparahan ND.⁶ Penilaian refleksi Achilles diperlukan ketika pengukuran konduksi saraf sulit untuk dilaksanakan, latensi dari tendon refleksi merupakan variabel yang paling sesuai untuk kuantifikasi pengukuran konduksi saraf.¹

Nerve conduction study (NCS) sering digunakan untuk menilai adanya dan beratnya keterlibatan saraf perifer pada pasien diabetes. Tes ini sensitif, spesifik, dapat direproduksi, dan mudah distandardisasi. Pemeriksaan dilakukan pada ekstremitas atas dan bawah untuk saraf motorik dan sensoris. Hasil dari NCS menunjukkan amplitudo, *distal latency of compound muscle action and sensory potential* dan kecepatan konduksi dari serabut konduksi tercepat.⁷ Kecepatan konduksi saraf terbukti dapat menilai progresivitas ND dan mengukur keparahannya bahkan kualitas hidup penderita ND yang terkait keterlibatan saraf tepi.⁸

Hasil NCS berkorelasi dengan *endpoint* klinis: *nerve action potential amplitude* yang mencerminkan

hilangnya serabut saraf.⁹ NCS dapat menunjukkan bagaimana neuropati perifer sensorimotor diabetik berkembang. Dilihat dari penurunan amplitudo saraf distal motorik dan sensorik pada ekstremitas bawah kemudian berlanjut terjadi perubahan pada saraf yang lebih proksimal dan di ekstremitas atas.¹⁰ Berdasarkan bukti tersebut NCV dan *sensory neuron action potential* (SNAP) maupun *compound muscle action potential* (CMAP) menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur keparahan ND dan kualitas hidup penderita ND yang terkait dengan disfungsi saraf tepi.⁸

Elektrodiagnosis sebagai standar baku diagnosis juga dapat menilai progresivitas dan keparahan neuropati diabetik, akan tetapi tidak semua pelayanan kesehatan ditunjang dengan alat elektrodiagnostik beserta tenaga ahli di bidang tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan derajat abnormalitas refleksi Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik (meliputi pemeriksaan NCS dan H refleksi) pada pasien ND.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional*. Penelitian dilakukan dalam satu waktu. Subjek penelitian adalah pasien DM yang datang ke poliklinik elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito. Subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria terpakai, dan dikeluarkan dari penelitian ini, bila subjek memenuhi kriteria tidak terpakai. Kriteria terpakai adalah: 1) pasien neuropati DM berdasarkan skor *Neuropathy Symptom Score* (NSS) dan/atau *Neuropathy Disability Score* (NDS), 2) usia 20-60 tahun, dan 3) bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan. Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: 1) kelainan anatomi tungkai bawah, 2) memiliki riwayat gangguan ginjal, 3) memiliki riwayat operasi lumbosakral, 4) riwayat penggunaan kemoterapi, 5) riwayat konsumsi alkohol, 6) riwayat penyakit neurologi spesifik seperti Guillan Barre Syndrome dan stroke, 7) edema tungkai bawah.

Subjek yang memenuhi kriteria di atas kemudian dipilih sampai mencapai besar sampel yang diinginkan. Setelah mengisi kuesioner, subjek kemudian menjalani pemeriksaan tekanan darah, tinggi badan dan berat badan.

Setelah itu subjek penelitian menjalani pemeriksaan refleks Achilles dan pemeriksaan elektrodagnostik di poliklinik Elektromedik Terpadu RSUP Dr. Sardjito.

Pemeriksaan refleks Achilles dilakukan dengan mengetuk tendo Achilles dengan palu refleks pada kondisi normal akan didapatkan *plantar flexi* akibat kontraksi dari muskulus (m) gastrocnemius. Skor 0 =refleks Achilles normal =jika terjadi *plantar flexi* dengan respons refleks yang normal; skor 1 =refleks Achilles menurun =jika terjadi *plantar flexi* dengan respons refleks yang hipoaktif atau lambat; skor 2 =refleks Achilles menghilang =jika tidak terjadi *plantar flexi* atau tidak didapatkan respons refleks sama sekali.

Pemeriksaan elektrodagnosis konduksi motorik yang meliputi latensi distal, amplitudo distal dan kecepatan hantar saraf tibialis. Pemeriksaan konduksi saraf motoris saraf tibialis dilakukan dengan meletakkan elektrode aktif pada m. abductor hallucis, elektrode referens pada tendon m. abductor hallucis sedangkan elektroda *ground* terletak pada dorsum pedis. Stimulasi supramaksimal pertama pada pertengahan antara maleolus medial dan tendon Achilles dan stimulasi kedua pada fosa poplitea.

Pemeriksaan konduksi sensorik meliputi latensi distal dan amplitudo saraf suralis. Pemeriksaan dilakukan dengan meletakkan elektrode aktif diletakkan pada bagian posterior bawah maleolus lateralis fibula dan elektroda referens pada 3-4 cm distal dari elektroda aktif sepanjang batas lateral kaki, sedangkan elektroda *ground* terletak antara elektroda aktif. Stimulasi antidromik dilakukan pada saraf suralis.

Pemeriksaan H-refleks soleus meliputi latensi H dan amplitudo H maksimal. Pemeriksaan dilakukan dengan meletakkan elektrode aktif pada lateral m. soleus, elektroda referens pada tendon Achilles sedangkan elektroda *ground* terletak di antara elektroda aktif dan elektroda stimulasi. Stimulasi pada fosa poplitea. Intensitas stimulasi dinaikan secara bertahap mulai dari nol sampai didapatkan potensial H-refleks yang makin lama makin meningkat. Intensitas stimulasi semakin ditingkatkan.

Analisis data bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antar variabel dengan menggunakan uji ANOVA untuk data yang terdistribusi normal dan uji Kruskal-Wallis untuk data yang tidak terdistribusi normal. Variabel yang diteliti adalah skor refleks Achilles dan hasil pemeriksaan elektrodagnostik yang meliputi latensi distal saraf tibialis, amplitudo distal dan proksimal saraf tibialis, latensi distal dan amplitudo proksimal saraf suralis, latensi H dan

amplitudo H maksimal H refleks soleus. Analisis *post hoc* dilakukan untuk mengetahui pada kelompok mana terdapat perbedaan yang bermakna.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

HASIL

Penelitian ini diikuti oleh 48 subjek penelitian. Nilai koefisien kesepakatan Kappa untuk pemeriksaan refleks Achilles sebesar 0,701, sehingga reliabilitas pemeriksaan refleks Achilles mempunyai reliabilitas baik. Karakteristik dasar 48 subjek adalah sebagai berikut: 16 (33,3%) laki-laki dan 32 (66,7%) perempuan, dengan rerata umur 54,10±6,11 tahun. Subjek penelitian memiliki rerata *body mass index* (BMI) 24,55±4,13 kg/m², tekanan darah sistolik (TDS) 125±15,39 mmHg, dan tekanan darah diastolik (TDD) sebesar 79,79±10,51 mmHg. Rerata durasi DM 73,08±52 bulan, rerata kadar gula darah puasa 116,88±33,08 mg/dL, kadar gula darah 2 jam sesudah makan 185,44±90,40 mg/dL. Berdasarkan NSS derajat berat, sedang, ringan, dan tanpa neuropati berturut-turut 13 (27,08%), 19 (39,58%), 10 (20,83%), 6 (12,5%) dan berdasarkan NDS derajat berat, sedang, ringan, dan tanpa neuropati berturut-turut 12 (25,00%), 17 (35,41%), 14 (29,16%), dan 5 (10,41%) (Tabel 1).

Karakteristik hasil pemeriksaan konduksi motoris saraf tibialis, didapatkan abnormalitas latensi pada kelompok refleks Achilles normal,

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Rerata±SD
Jenis kelamin	
Laki-laki, n (%)	16 (33,3)
Perempuan, n (%)	32 (66,7)
Umur, tahun	54,10±6,11
BMI (kg/m ²)	25,55±4,13
Tekanan darah sistolik (mmHg)	125±15,39
Tekanan darah diastolik (mmHg)	79,79±10,51
Kadar gula darah puasa (mg/dl)	116,88±33,08
Kadar gula darah 2 jam <i>post prandial</i> (mg/dl)	185,44±90,40
Durasi (bulan)	73,08±52,00
Derajat neuropati berdasarkan NSS	
Berat, n (%)	13 (27,08)
Sedang, n (%)	19 (39,58)
Ringan, n (%)	10 (20,83)
Tanpa neuropati, n (%)	6 (12,5)
Derajat neuropati berdasarkan NDS	
Berat, n (%)	12 (25,00)
Sedang, n (%)	17 (35,41)
Ringan, n (%)	14 (29,16)
Tanpa neuropati, n (%)	5 (10,41)

Tabel 2. Karakteristik hasil pemeriksaan elektrodiagnostik

Pemeriksaan elektrodiagnostik	Refleks Achilles		
	normal	menurun	menghilang
Latensi distal saraf tibialis abnormal (n%)	20 (62,5)	23 (71,8)	21 (65,6)
Amplitudo distal saraf tibialis abnormal (n%)	5 (15,6)	10 (31,3)	18 (56,2)
Amplitudo proks saraf tibialis abnormal (n%)	8 (25)	14 (43,8)	22 (68,8)
KHS saraf tibialis abnormal (n%)	19 (59,4)	27 (84,4)	25 (78,1)
Latensi distal saraf suralis abnormal (n%)	5 (15,6)	10 (31,3)	17 (53,2)
Amplitudo distal saraf suralis abnormal (n%)	6 (18,7)	9 (28,1)	17 (53,1)
Latensi H refleks soleus abnormal (n%)	5 (15,6)	10 (31,3)	21 (65,6)
Amplitudo H refleks soleus abnormal (n%)	17 (53,1)	27 (84,4)	32 (100)

menurun, menghilang berturut-turut 20 (62,5%), 23 (71,8%), 21 (65,6%), abnormalitas amplitudo distal berturut-turut 5 (15,6%), 10 (31,3%), 18 (56,2%), abnormalitas amplitudo proksimal berturut-turut 8 (25%), 14 (43,8%), 22 (68,8%), abnormalitas KHS berturut-turut 19 (59,4%), 27 (84,4%), 25 (78,1%). Hasil pemeriksaan konduksi sensoris saraf suralis, didapatkan abnormalitas latensi distal pada kelompok refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 5 (15,6%), 10 (31,3%), 17 (53,2%) dan abnormalitas amplitudo distal berturut-turut 6 (18,7%), 9 (28,1%), 17 (53,1%). Hasil pemeriksaan H refleks soleus, abnormalitas latensi H pada kelompok refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 5 (15,5%), 10 (31,3%), 21 (65,6%) dan abnormalitas amplitudo H maksimal berturut-turut 17 (53,1%), 27 (84,4%), 32 (100%) (Tabel 2).

Penelitian ini mendapatkan rerata latensi distal saraf tibialis pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 5,42±0,90 ms, 5,36±0,71 ms dan 5,45±0,90 ms. Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA pada latensi distal saraf tibialis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal, menurun dan menghilang ($p=0,912$) (Tabel 3).

Subjek penelitian memiliki rerata amplitudo distal saraf tibialis pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 6,96±3,58 mV, 5,70±2,60 mV dan 4,19±2,61 mV, ini menandakan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo. Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA pada amplitudo distal saraf tibialis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,002$) (Tabel 3).

Amplitudo proksimal saraf tibialis pada subjek penelitian mempunyai rerata berturut-turut 4,04±2,06 mV, 3,31±1,60 mV dan 2,51±1,50 mV pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang, hal ini menunjukkan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo proksimal saraf tibialis. Setelah dilakukan uji *one way*

ANOVA pada amplitudo proksimal saraf tibialis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,003$) (Tabel 3).

Rerata KHS saraf tibialis pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 44,32±9,20 m/s, 39,59±4,65 m/s dan 38,30±7,37 m/s, hal tersebut memperlihatkan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin lambat KHS. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada KHS saraf tibialis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,020$) (Tabel 3).

Pada penelitian ini mendapatkan rerata latensi distal saraf suralis pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 3,54±1,10 ms, 3,97±1,40 ms dan 4,01±1,28 m/s, walaupun terlihat bahwa semakin buruk refleks Achilles semakin panjang latensi sensoris saraf suralis tetapi setelah dilakukan uji *One-way* ANOVA pada latensi distal saraf suralis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok-kelompok refleks Achilles ($p=0,300$) (Tabel 3).

Rerata amplitudo saraf suralis pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 44,32±9,20 mV, 39,59±4,65 mV dan 38,30±7,37 mV, yang menandakan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada amplitudo saraf suralis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,010$) (Tabel 3).

Subjek penelitian mempunyai rerata latensi H refleks soleus pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 31,98±2,55 ms, 39,59±34,68 ms dan 33,60±3,69 ms, semakin buruk refleks Achilles semakin memanjang latensi H refleks.. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada latensi H refleks soleus didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,018$) (Tabel 3).

Rerata amplitudo H refleks soleus pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan

Tabel 3. Analisis *One Way* ANOVA/Kruskal-Wallis

Pemeriksaan elektrodagnostik	Kelompok refleks Achilles	rerata±SD hasil elektrodagnostik	<i>p</i>
Latensi distal saraf tibialis	Normal	5,42±0,90	0,912
	Menurun	5,36±0,71	
	Menghilang	5,45±0,90	
Amplitudo distal saraf tibialis	Normal	6,96±3,58	0,002*
	Menurun	5,70±2,60	
	Menghilang	4,19±2,61	
Amplitudo proksimal saraf tibialis	Normal	3,96±1,80	0,003*
	Menurun	3,31±1,60	
	Menghilang	2,51±1,50	
KHS saraf tibialis	Normal	44,32±9,20	0,020*
	Menurun	39,59±4,65	
	Menghilang	38,30±7,37	
Latensi distal saraf suralis	Normal	3,54±1,50	0,300
	Menurun	3,97±1,40	
	Menghilang	4,01±1,20	
Amplitudo distal saraf suralis	Normal	15,42±12,48	0,010*
	Menurun	8,85±6,09	
	Menghilang	7,13±7,01	
Laten H refleks soleus	Normal	31,98±2,55	0,018*
	Menurun	34,68±5,36	
	Menghilang	36,60±3,69	
Amplitudo H refleks soleus	Normal	1,15±0,71	0,000*
	Menurun	0,6±0,51	
	Menghilang	0,2±0,39	

menghilang berturut-turut 1,15±0,71 mV, 0,55±0,40 mV dan 0,20±0,15 mV, semakin buruk refleks Achilles semakin rendah amplitudo H refleks. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada amplitudo H refleks soleus didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p < 0,001$) (Tabel 3).

Analisis *post-hoc* LSD pada hasil pemeriksaan amplitudo distal N Tibialis terdapat perbedaan amplitudo yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menghilang ($p = 0,000$) dan kelompok refleks Achilles menurun dan menghilang (Tabel 4). Analisis *post-hoc* hasil pemeriksaan amplitudo proksimal saraf tibialis terdapat perbedaan amplitudo yang bermakna didapatkan pada kelompok refleks Achilles normal dan menghilang ($p = 0,001$) (Tabel 4).

Analisis *post-hoc* Mann-Whitney pada hasil pemeriksaan KHS saraf tibialis didapatkan perbedaan KHS yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p = 0,03$) dan normal dengan menghilang ($p = 0,01$) (Tabel 4). Demikian juga analisis *post-hoc* Mann-Whitney hasil pemeriksaan amplitudo distal saraf suralis didapatkan perbedaan amplitudo yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p = 0,046$) dan normal dengan menghilang ($p = 0,005$) (Tabel 4).

Analisis *post-hoc* Mann-Whitney pada hasil pemeriksaan H refleks soleus, terdapat perbedaan

Tabel 4. Analisis *post-hoc* LSD atau Mann-Whitney

Pemeriksaan elektrodagnostik	Kelompok refleks Achilles	<i>p</i>
Amplitudo distal saraf tibialis	Normal vs menurun	0,103
	Normal vs menghilang	0,000*
	Menurun vs menghilang	0,040*
Amplitudo proksimal saraf tibialis	Normal vs menurun	0,122
	Normal vs menghilang	0,001*
KHS saraf tibialis	Menurun vs menghilang	0,059
	Normal vs menurun	0,029*
Amplitudo distal saraf suralis	Normal vs menghilang	0,010*
	Menurun vs menghilang	0,564
	Normal vs menurun	0,046*
Latensi H refleks soleus	Normal vs menghilang	0,005*
	Menurun vs menghilang	0,168
	Normal vs menurun	0,006*
Amplitudo H refleks soleus	Normal vs menghilang	0,071
	Menurun vs menghilang	0,836
	Normal vs menurun	0,000*
	Normal vs menghilang	0,000*
	Menurun vs menghilang	0,000*

latensi yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p = 0,006$) dan normal dengan menghilang dan didapatkan perbedaan amplitudo maksimal yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p < 0,001$), normal dengan menghilang ($p < 0,001$), menurun dengan menghilang ($p < 0,001$) (Tabel 4).

DISKUSI

Neuropati diabetik (ND) adalah suatu penyakit baik klinis maupun subklinis, yang terjadi pada seorang pengidap DM tanpa disertai penyebab neuropati perifer yang lain, bermanifestasi pada sistem somatik dan atau sistem otonom. Berkembangnya ilmu kedokteran dalam penatalaksanaan penderita DM serta meningkatnya kesadaran masyarakat akan kesehatan mengakibatkan angka kesakitan dan kematian akibat komplikasi akut diabetes berangsur bergeser menuju komplikasi kronik.⁸

Berbagai keluhan yang ditimbulkan akibat komplikasi yang sangat mengganggu tersebut berdampak pada aktivitas keseharian serta kualitas hidup, hal ini bergantung pada persepsi individual penerimaan pasien terhadap kondisi yang dialami. Beberapa aspek yang terlibat meliputi morbiditas psikososial seperti depresi, kecemasan, marah, dan kehilangan percaya diri. Hal ini akan berdampak pada sosial berupa keterasingan dan problema rumah tangga.¹¹

Karakteristik ND adalah terjadi hilangnya serabut saraf secara progresif. Progresivitas ND yang menggambarkan keparahan dan mempengaruhi kualitas hidup dapat dinilai dengan konduksi saraf.¹ Skrining dan diagnosis dini serta terapi ND adalah hal penting untuk mencegah komplikasi sekunder dan dapat meningkatkan kualitas hidup.¹²

ND pada umumnya mengenai serabut saraf terpanjang lebih dulu, sehingga tipe neuropati ini seringkali disebut *length-dependent diabetic polyneuropathy* (LDDP).¹³ ND akan terjadi perubahan saraf yang dimulai pada ekstremitas bawah kemudian berlanjut terjadi perubahan pada saraf yang lebih proksimal dan di ekstremitas atas.¹⁴

Patogenesis ND mempunyai multifaktorial yang meliputi faktor metabolik dan vaskular. Kondisi hiperglikemia jelas memegang peranan kunci dalam pembentukan dan progresivitas neuropati diabetik, seperti halnya komplikasi mikrovaskular diabetik.¹⁵ Serabut saraf dengan neuropati akan tampak pada gambaran patologi anatomi berupa degenerasi aksonal, demielinisasi akibat kelainan sel Schwann, atrofi sel Schwann dan penebalan lamina basal pada kapiler endoneural yang nyata.¹⁶ Keadaan hiperglikemia pada diabetes dapat memicu kerusakan jaringan sel-sel endotel kapiler retina, sel mesangial di glomerulus ginjal dan neuron dan sel Schwann di saraf tepi. Sel-sel tersebut mudah rusak akibat tidak efisiennya sel-sel dalam mengurangi transportasi glukosa di dalam sel ketika terpapar hiperglikemia, hal ini menyebabkan kadar glukosa dalam sel tinggi.¹⁷

Subjek pada penelitian ini didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Kondisi ini serupa dengan subjek yang diperoleh pada penelitian tentang perubahan NCV saraf tepi pada neuropati diabetik simtomatik, diperoleh rasio laki-laki dibanding perempuan (1:1,6). Selain itu, data WHO tahun 2000 menunjukkan bahwa prevalensi global penderita DM pada laki-laki sebanding dengan perempuan akan tetapi distribusi usia kurang dari 60 tahun lebih banyak laki-laki sedangkan usia lebih dari 60 tahun lebih banyak perempuan dan pada kenyataannya para lansia lebih banyak wanita dibanding pria.¹⁸

Rata-rata usia subjek pada penelitian ini sesuai dengan usia peningkatan risiko terjadinya DM. Di mana usia dan jenis kelamin secara global mengidentifikasi faktor risiko untuk diabetes melitus. Sekitar 60-70% di antaranya mengalami berbagai tipe kerusakan sistem saraf dan sekitar 30% di antaranya mengalami neuropati diabetik pada usia di atas 40 tahun.¹⁹

Risiko DM tipe 2 akan meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45 tahun. Hal itu karena DM merupakan penyakit yang terjadi akibat penurunan fungsi organ tubuh (degeneratif) terutama gangguan organ pankreas dalam menghasilkan hormon insulin, sehingga DM akan meningkat kasusnya sejalan dengan pertambahan usia.²⁰ Timbulnya resistensi insulin pada usia tua juga dapat disebabkan oleh 4 faktor yaitu perubahan komposisi tubuh, massa otot lebih sedikit dan jaringan lemak lebih banyak, menurunnya aktivitas fisik sehingga terjadi penurunan jumlah reseptor insulin yang siap berikatan dengan insulin, perubahan pola makan lebih banyak makan karbohidrat akibat berkurangnya jumlah gigi sehingga, perubahan neurohormonal (terutama *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan dehidroepiandrosteron (DHEAS) dalam plasma sehingga terjadi penurunan ambilan glukosa akibat menurunnya sensitivitas reseptor insulin dan aksi insulin.²¹

Rerata BMI pada subjek penelitian ini termasuk berat badan lebih, dan umumnya berhubungan dengan lemak tubuh. *Body mass index* yang lebih tinggi biasanya menandakan lemak tubuh yang lebih tinggi. BMI 25-30 kg/m² atau >30 kg/m² meningkatkan risiko peningkatan tekanan darah, penyakit jantung, stroke, diabetes. Penurunan berat badan dapat menurunkan tekanan darah dan kadar kolesterol LDL, meningkatkan kadar kolesterol HDL, memperbaiki kadar gula darah, dan mengurangi jumlah lemak abdomen.²²

Rerata tekanan darah sistolik (TDS) menunjukkan subjek penelitian memiliki tekanan darah diastolik yang direkomendasikan. Hal ini hampir sesuai dengan penelitian Dutta *et al.*²³ yang mendapatkan TDS

pada subjek penelitian yang mengalami neuropati $123,57 \pm 13,09$ mmHg dan sesuai dengan penelitian Tesfaye *et al.*²⁴ yang mendapatkan rerata subjek penelitian memiliki TDD 74,0 mmHg. Penelitian Schrier *et al.*²⁵ mendapatkan kontrol tekanan darah yang intensif (rerata tekanan darah 128/75 mmHg) menurunkan progresivitas komplikasi nefropati ($p=0,028$), retinopati ($p=0,019$) dan stroke ($p=0,03$), dibandingkan dengan kontrol yang kurang intensif (137/81 mmHg). Setelah diikuti selama 5 tahun, 40% pasien dengan terapi intensif mengalami progresivitas neuropati setelah 5 tahun ($p=0,079$).²⁶

Penelitian ini mendapatkan rerata durasi DM sudah lebih dari 5 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian Malacara *et al.*²⁷ yang menemukan komplikasi DM setelah durasi DM 5,14 tahun dan penelitian Prasetyo²⁸ yang mendapatkan peningkatan risiko terjadinya nyeri neuropati diabetik sebesar 4,3 kali terjadi pada penderita DM dengan durasi DM lebih dari 5 tahun. Thomas²⁹ membuktikan semakin lama pasien menderita DM, akan semakin tinggi kemungkinan menderita neuropati DM. Insidensi terjadinya neuropati DM saat terdiagnosis DM pada penelitian tersebut sebesar <5 tahun sebesar 20,8%, 10 tahun sebesar 41,9% dan di atas 25 tahun sebesar 50%.

Rerata kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam PP masih dalam kisaran normal. Nilai tersebut berbeda dengan penelitian Dutta *et al.*²³ yang mendapatkan kadar gula darah puasa pada subjek neuropati lebih tinggi perbedaan tersebut kemungkinan karena sebagian besar subjek pada penelitian ini mendapatkan terapi DM yang adekuat.

Berbagai analisis komponen *nerve conduction study* pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara derajat abnormalitas refleks Achilles dengan dengan hasil pemeriksaan elektrodagnostik. Ditunjukkan pada pemeriksaan konduksi motorik didapatkan semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo dan semakin lambat kecepatan hantar saraf saraf tibialis. Pemeriksaan konduksi sensorik didapatkan semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo saraf suralis. Pemeriksaan H refleks soleus didapatkan semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin memanjang latensi H dan semakin rendah amplitudo H maksimal.

Polineuropati sensorik simetrikal distal mengikuti pola tergantung panjang. Awalnya melibatkan kaki, kemudian progresif naik. Diduga adanya keterlibatan serabut panjang lebih dahulu, baru kemudian keterlibatan serabut yang lebih pendek.

Semua tipe serabut dapat terlibat pada neuropati sensorik simetrikal distal, tetapi terutama mempengaruhi serabut saraf kecil bermielin dan tidak bermielin. Subtipe polineuropati sensorik simetrikal distal yang paling sering adalah tipe campuran, yang melibatkan saraf besar dan kecil.³⁰ *Distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy* adalah merupakan bentuk yang paling sering muncul pada ND. Lebih dari 80% pengidap DM yang positif mengalami neuropati, bermanifestasi sebagai gangguan distal simetris (*distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy*).⁸

Pemeriksaan elektrodagnostik walaupun tidak dapat mendeteksi serabut saraf berukuran kecil, tetapi pada neuropati diabetik hampir tidak ada yang hanya mengenai saraf yang berserabut kecil saja, hal ini dapat dilihat pada hasil pemeriksaan elektrofisiologi saraf tepi yaitu berupa penurunan hantar serabut sensorik dan motorik, perubahan gelombang F, abnormalitas H refleks, perubahan amplitudo potensial aksi otot serta peningkatan latensi distal.⁸

Besar kecilnya amplitudo CMAP menunjukkan keadaan akson sepanjang perjalanan dari motor neuron/kornu anterior sampai saraf motorik. Penurunan amplitudo CMAP dapat dijumpai pada lesi motor neuron, lesi radiks, lesi pleksus dan lesi saraf perifer.⁹ Penurunan amplitudo CMAP simetris pada *length-dependent peripheral neuropathies* diakibatkan oleh neuropati bukan karena lumbosakral pleksopati.³¹

Polineuropati sensorik *distal symmetrical length dependent* awalnya melibatkan kaki, kemudian progresif naik.³⁰ Progresivitas neuropati diabetik tipe *distal-proximal length dependent* dipengaruhi oleh kondisi akson. Akson sangat rentan terhadap ketidak seimbangan metabolik dan vaskular. Pengaruh hiperglikemia terhadap akson serta tidak hanya karena akses langsung terhadap suplai darah saraf, tetapi juga karena populasi yang besar dari mitokondria. Mitokondria menjadi disfungsi, dan mengalami kegagalan energi yang pada akhirnya terjadi degenerasi aksional.³²

NCS memperlihatkan bagaimana progresivitas *sensorimotor peripheral diabetic neuropathy*. Awalnya amplitudo sensorik dan motorik saraf tibialis menurun atau hilang, lantas perubahan terjadi pada saraf proksimal lain dan pada anggota gerak atas. Dilihat dari penurunan amplitudo saraf distal motorik dan sensorik pada ekstremitas bawah kemudian berlanjut terjadi perubahan pada saraf yang lebih proksimal dan di ekstremitas atas.¹⁰

Kriteria diagnosis neuropati aksional adalah penurunan amplitudo CMAP atau *sensory nerve action*

potential (SNAP) di bawah 50% dari nilai normal terendah dengan kecepatan konduksi dan latensi distal normal atau mendekati normal. Hiperglikemia merupakan penyebab penting terjadinya abnormalitas elektrofisiologi yang progresif, yang ditandai dengan adanya neuropati aksonal terutama pada ekstremitas bawah. Neuropati aksonal banyak ditemukan terutama pada ekstremitas bawah ditandai dengan penurunan atau menghilangnya SNAP suralis, penurunan atau menghilangnya CMAP tibial dengan atau tanpa perlambatan KHS motorik atau KHS sensorik.³³

Faktor utama yang mempengaruhi kecepatan hantar saraf (KHS) adalah integritas dan derajat kepadatan mielin pada *large fiber*; diameter penampang lintang akson yang diperiksa, jarak internodal dari segmen saraf yang diperiksa dan *micro-environment* pada nodus, termasuk distribusi kanal ion.⁸

Untuk mengetahui status fungsional saraf perifer pada pasien neuropati DM, dinilai kecepatan konduksi saraf motorik, distal latensi, *compound muscle action potential* (CMAP).³⁴ Potensial aksi serabut saraf disebarkan dengan peranan lapisan mielin. Semakin besar serabut saraf, semakin tebal lapisan mielin yang membungkusnya, dan semakin cepat pula penghantaran potensialnya. Abnormalitas kecepatan konduksi saraf merefleksikan abnormalitas metabolik spesifik atau demielinisasi segmental, tapi indikator buruk untuk degenerasi aksonal.^{10,33} Neuropati DM pada pemeriksaan elektrodiagnosis menunjukkan berkurangnya kecepatan konduksi saraf motorik dan sensorik karena hilangnya mielin.³⁵

Pada kondisi polineuropati, penurunan KHS dapat menggambarkan adanya proses demielinisasi, di samping peningkatan latensi distal dan pemanjangan latensi F wave. Namun beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa kecepatan hantar saraf tidak hanya menunjukkan suatu gambaran proses demielinisasi, namun dapat diakibatkan lesi pada akson.³⁶ Pasien neuropati diabetik dengan durasi DM yang lama akan terjadi penurunan kecepatan hantar saraf motorik saraf tibialis. Level HbA1c yang tinggi akan mengakibatkan penurunan kecepatan hantar saraf motorik saraf tibialis.³⁵

Hubungan antara ND dengan KHS secara ringkas dapat disimpulkan yang pertama bahwa KHS akan menurun sebesar 0,5 m/detik pertahun pada tahun pertama dan meningkat menjadi sampai 3,9 m/detik pada evaluasi 10 tahun berikutnya untuk saraf sensoris dan 3,0 m/detik untuk saraf motoris. Berdasarkan bukti tersebut KHS dan *sensory neuron action potential* (SNAP) maupun *compound muscle action potential* (CMAP) menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur keparahan.⁸

Meskipun karakteristik umum polineuropati diabetika berupa neuropati aksonal distal yang bersifat *length dependent*, kecepatan hantar saraf pada *distal symmetrical polineuropathy* (DSP) menurun pada tingkat yang jauh lebih rendah dari yang diharapkan. Hal ini menunjukkan adanya faktor lain yang berperan pada kejadian neuropati diabetik. Konsep sebelumnya mengenai *diabetic distal symmetrical polineuropathy* berupa neuropati aksonal berdasarkan teori kerusakan aksonal yang bersifat *length dependent*, mengakibatkan iskemia dan berbagai mekanisme metabolisme. Namun saat ini dimungkinkan adanya faktor inflamasi dan imun turut berperan pada DSP diabetik. Berbagai patomekanisme akut maupun kronis pada DSP diabetik menyebabkan hasil pemeriksaan NCS menjadi tidak khas. Karena itu gambaran penurunan kecepatan hantar saraf pada DSP diabetik tampaknya merupakan campuran antara neuropati aksonal dan demielinisasi.³⁷

Kriteria diagnosis neuropati aksonal adalah penurunan amplitudo CMAP atau *sensory nerve action potential* (SNAP) di bawah 50% dari nilai normal terendah dengan kecepatan konduksi dan latensi distal normal atau mendekati normal.³³ Neuropati aksonal ditunjukkan dengan penurunan atau absen dari SNAP saraf suralis atau saraf peroneus atau perlambatan dari *sensory conduction velocity* (SCV) atau *motoric conduction velocity* (MCV) saraf tibialis.³⁸ Penelitian Ali *et al.*³⁹ mendapatkan potensial aksi saraf sensorik saraf suralis mempunyai amplitudo yang sedikit lebih rendah (13,31±7,03 vs 14,24±4,714 mv, $p<0,3$) pada 30 pasien DM dengan dan tanpa gejala neuropati. Gibbons *et al.*⁴⁰ yang membandingkan orang normal, pasien diabetes tanpa neuropati dan pasien diabetes dengan neuropati didapatkan berturut-turut 10,7±8,0 mV, 7,5±6,5 mV dan 3,4±4,1 mV, pada pasien DM dengan neuropati mempunyai amplitudo yang jauh lebih rendah dari orang normal.

Saraf yang paling awal mengalami neuropati adalah saraf sensorik terutama yang lebih distal, sehingga abnormalitas pada saraf suralis dapat dijadikan indikator pada neuropati yang awal.^{10,39} Neuropati aksonal ditunjukkan dengan penurunan atau absen dari SNAP saraf suralis atau saraf peroneus atau perlambatan dari *sensory conduction velocity* (SCV) atau *motoric conduction velocity* (MCV) saraf tibialis.³⁸

SNAP menggambarkan fungsi integritas ganglion dorsalis (neuron sensoris) beserta seluruh akson sensoris. SNAP akan menurun atau menghilang amplitudonya pada lesi yang mengenai ganglion dorsalis dan akson saraf sensoris. Lesi yang letaknya proksimal dari ganglion dorsalis akan memberikan

gambaran SNAP yang normal. SNAP normal pada radikulopati dan abnormal (amplitudo rendah atau menghilang) pada ganglionopati, pleksopati atau neuropati aksonal.^{9,10}

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan pada hasil pemeriksaan latensi distal saraf tibialis dan latensi distal saraf suralis. Dimungkinkan bahwa abnormalitas refleks Achilles lebih menggambarkan kelainan aksonal dibandingkan demielinisasi. Derajat demielinisasi bervariasi, pada neuropati ringan hanya akan terjadi sedikit perubahan pada latensi distal, latensi F-wave dan NCV atau dalam batas normal.⁴¹ Bahou³⁸ dalam penelitiannya mendapatkan 54,5% pasien ND mengalami pemanjangan latensi saraf suralis dan normal pada 1,8% pada pasien neuropati diabetik. Hernandez *et al.*⁴² mendapatkan pemanjangan latensi distal saraf suralis pada 26 % pasien diabetes.

H refleks merupakan komponen elektrodiagnosis yang menilai refleks monosinaptik yang dapat diperoleh dengan menstimulasi spindel otot aferen pada tungkai.¹⁰ H refleks seperti halnya F-wave dipergunakan untuk mengetahui adanya lesi proksimal dengan menstimulasi serabut aferent Ia yang dapat menyebabkan penjaluran impuls sesuai jalur refleks tendon, yaitu melalui serabut sensoris–kornu posterior medula spinalis–kornu anterior medula spinalis–serabut motoris–otot.⁴³

H refleks adalah pemeriksaan neurofisiologis yang mampu membantu penilaian integritas fungsional saraf tepi dan radiks spinalis. Apabila terjadi radikulopati pada radiks S1, maka abnormalitas H refleks merupakan diagnostik yang sangat membantu. Suatu peningkatan latensi H refleks saraf soleus merupakan satu kriteria diagnostik untuk menetapkan kelainan serabut sensorik pada level radiks S1. Perubahan latensi berkaitan dengan integritas mielin di cabang saraf, sementara perubahan dalam amplitudo dan area *compound action potential* terkait dengan jumlah serabut saraf atau fungsi saraf dan otot fibers.⁴²

Sachs & Logigian⁴⁴ dalam penelitiannya mengemukakan bahwa kegagalan serabut Ia aferen untuk merespons peregangan tendon, mungkin akibatkan degenerasi distal, sementara konduksi impuls di serat tersebut dapat diteruskan ketika dilakukan dirangsang lebih proksimal untuk mengetahui degenerasi yang lebih proksimal. Pengukuran H refleks dapat digunakan untuk menilai respons sistem saraf dalam berbagai kondisi neurologis seperti trauma muskulo-skeletal, aplikasi terapi, nyeri, *exercise training* dan penilaian kemampuan motorik.⁴⁵

Penelitian Hernandez *et al.*⁴² yang mendapatkan rerata latensi H refleks pada orang normal, pasien

neuropati dengan normoglikemi dan pasien neuropati dengan hiperglikemi berturut-turut 27,0±8,8 ms, 26,0±12 ms dan 30,1±0,8 ms ($p=0,05$) yang menunjukkan bahwa pada pasien neuropati dengan hiperglikemi latensi H akan semakin memanjang. Penelitian Wager & Buerger⁴⁶ mendapatkan latensi H refleks antara 40–90 ms pada pasien neuropati diabetik dan 43–60 ms pada pasien tanpa neuropati diabetik.

Penelitian Hernandez *et al.*⁴² yang mendapatkan rerata amplitudo H refleks pada orang normal, pasien neuropati dengan normoglikemi dan pasien neuropati dengan hiperglikemi berturut-turut 4,0±2,9 mV, 1,7±1,6 mV, 1,8±1,4 mV ($p=0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa amplitudo akan semakin rendah pada pasien neuropati dengan hiperglikemi.

Gambaran H refleks pada neuropati perifer menunjukkan *abnormality late response* hal ini yang mendasari adanya patologi pada akson dan atau mielin.⁴⁷ H refleks soleus yang dicetuskan oleh stimulasi saraf tibialis distal di fossa poplitea sering tidak ditemukan pada kondisi aksonopati-polineuropati distal dan kelainan radiks medulla spinalis. *Inexcitability* akson sensorik merupakan penyebab utama kelainan H refleks pada pasien dengan aksonopati proksimal.⁴⁴

Neuropati diabetik tipe DPN, memiliki defisit sensorik yang sering tumpang tindih dengan defisit motorik dan muncul pertama kali pada bagian distal ekstremitas dan berkembang ke arah proksimal sesuai peningkatan durasi atau keparahan diabetes.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna pada hasil pemeriksaan H refleks soleus terutama pada amplitudo H maksimal pada semua kelompok refleks Achilles, hal ini dapat menunjukkan abnormalitas refleks Achilles menggambarkan progresivitas ND ke arah proksimal.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara derajat abnormalitas refleks Achilles dengan beberapa komponen hasil pemeriksaan elektrodiagnostik yaitu pada amplitudo distal dan proksimal saraf tibialis, amplitudo distal saraf suralis, latensi dan amplitudo maksimal H refleks soleus.

Hasil tersebut di atas dapat menunjukkan adanya hubungan antara refleks Achilles dengan keparahan ND berdasar hasil pemeriksaan elektrodiagnostik. Berdasarkan hal tersebut maka disarankan untuk menggunakan pemeriksaan refleks Achilles untuk menilai keparahan dan progresivitas neuropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ogawa Y, Hirata M, Okayama A, et al. Latency of the Achilles tendon reflex for detection of reduced function of the peripheral nervous system in workers exposed to lead. *British Journal of industrial medicine*. 1993;50:229-233.
2. Andrew JM, Boulton MD, Rayaz MA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am*. 1998;82:909-929.
3. Shehab DK, Al Jarallah KF, Abraham M, et al. Back to basics: Ankle reflex in evaluation of peripheral neuropathy in type 2 Diabetes Mellitus *Q J Med*. 2012;105:315-320.
4. Taksande B, Ansari S, Jaikishan A, et al. The Diagnostic Sensitivity, Specificity and Reproducibility of the Clinical Physical Examination Sign in Patient of Diabetes Mellitus for Making Diagnosis of Peripheral Neuropathy. *Journal Metab*. 2010;1(1):21-26.
5. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res*. 2011;133:645-649.
6. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM. Risk Factors for Severity of Diabetic Polyneuropathy Intensive Longitudinal Assessment of The Rochester Diabetic Neuropathy Study Cohort. *Diabetes Care*. 1999;22:1479-1486.
7. American Diabetes Association. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1996;19:72S-92S.
8. Boulton AJ, Rayaz AM, Joseph CA, Jay MS. Diabetic somatic neuropathy. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-1486.
9. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250-256.
10. Stalberg E, Erdem H, 2000. Nerve Conduction Studies. *Journal of Neurological Sciences*. 2000;17(2):18.
11. Trippe B. Diabetic Peripheral Neuropathy: The Forgotten Complication And New Therapeutic Approaches. Supplement To Review Of Endocrinology. 2009;1-12.
12. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assesment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281-1289.
13. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-340.
14. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Review. *Postgrad Med J*. 2006;82:95-100.
15. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2002;5:595-603.
16. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2007;13(2):175-191.
17. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54:1615-1625.
18. Wild S, Roglic G, Green J, et al. Global prevalence of diabetes-estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-1053
19. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy Advantage of novel drugs over old drugs. *Diabetes Care*. 2009;32(2):414-419.
20. Park PJ, Griffin SJ, Sargeant L, et al. the performance of a risk score in predicting undiagnosed Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2002;25:984-988.
21. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al. Diabetes Mellitus pada usia lanjut. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th ed*. Jakarta: Pusat Penerbit IPD FKUI; 2007:1915-1918.
22. Hiza HA, Pratt C, Mardis AL, et al. Body Mass Index and Health. *Nutrition Insight*. USA: United States Department of Agriculture; 2000
23. Dutta A, Naorem S, Singh TP, et al. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Newly Diagnosed Type 2 diabetics. *Int J Diab Dev Countries*. 2005;25.
24. Tesfaye S, Cathurvedi N., Eaton SM, et al. Vascular Risk Factor and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-350.
25. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effect of agresivve blood pressure control in normotensiv type 2 diabetic patient on albuminemia, retinopathy, and stroke. *Kidney International*. 2002;61:1086-1097
26. Estacio RO, Jeffer BW, Gifford N, et al. Effect of Blood Pressure Control on Diabetic Microvascular Complication in patient with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:54-64.
27. Malacara J, Davalos ML, Cervantes F, et al. Risk Factors of Complication of Diabetes mellitus, *Rev Invest Clin*. 1991;43(1):3-9.
28. Prasetyo GA, Setyaningsih I, Setyopranoto. Lama menderit Diabetes mellitus sebagai factor risiko Nyeri Neuropati Diabetik (Tesis). Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM; 2011.
29. Thomas FP. The Spectrum of Diabetic Neuropathy. 2010. Available from: www.Neuropathy.org/site/DocServer/Diabetic_Neuropathies.
30. Said G. Diabetic Neuropathy. *Advanced Studies in medicine*. 2001;1(11):457-459.
31. Laughlin RS, Dyck JB. Electrodiagnostic Testing in Lumbosacral Plexopathies. *Phys med Rehabil Clin N Am*. 2013;24:93-105.
32. Moscu B, Peraanu M. Pathophysiological Features in Diabetic Neuropathy. *Acta Medica Transil Vanica*. 2010;2(1):268-271.
33. Kiziltan ME, Gundus A, Kiziltan G, et al. Peripheral Neuropathy in Patient with Diabetic Foot Ulcers: Clinical and Nerve Conduction Study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;258:75-79.
34. Sultana MS, Begum N, Ali L, et al.. Electrophysiological changes of Motor Nerves in Patient with type 2 Diabetes Mellitus. *JAFMC Bangladesh*. 2009;5(2):14-17.
35. Kovač B, Kovač MS, Svalina S. Clinical and Electrophysiological Sign of Diabetic Polyneuropathy—Effect of Glicemia and Duration of Diabetes mellitus. *Acta Clin Croat*. 2011;50:149-157.
36. Wang AK, Rutkove S.B. Electrophysiology of polineuropathy. *The Clinical Neurophysiology Primer*. New Jersey: Humana Press; 2007:275-285.
37. Bae JS, Park S, Kim M, et al. Conduction slowing in painful versus pain less diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007;14:95-100.
38. Bahou YG. A clinical and electrodiagnostic study of diabetic neuropathy at Jordan University Hospital. *Neurosciences*. 2007;12(3):215-220.
39. Ali Z, Hakim M, Islam M. Role of electro-diagnostic test in early detection of diabetic neuropathy. *Bangladesh Journal of Neuroscience*. 2008;24(1):34-44.
40. Gibbons CH, Freeman R, Veves A. Diabetic neuropathy, A cross-sectional study of the relationship among test of neurophysiology. *Diabetes Care*. 2006;33(12):2629-2634.

41. Brownell AA, Bromberg MB. Electrodiagnostic Assessment of Peripheral Neuropathies. *Semin Neurol.* 2010;30:416-424.
42. Hernandez BT, Huerta M, Trujillo X, et al. F wave and H reflex alteration in recently diagnosed diabetic patient. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2006;12(7):763-766.
43. Poernomo H. Dasar Pemeriksaan Konduksi Saraf. Petunjuk Praktis Elektrodiagnostik. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga SMF RSU DR. Sutomo; 2003.
44. Sachs GM, Logigian EL. Proximally evoked soleus H reflex in the evaluation of axonal neuropathy. *Journal of Neurological Science.* 1996;138:88-92
45. Cornblath DR. Diabetic neuropathy: diagnostic methods. *Adv Stud Med.* 2004;4(8A):S650-S661.
46. Wager EW, Buerger AA. A linear relationship between H-reflex latency and sensory conduction velocity in Diabetic neuropathy. *Neurology.* 1974;24:711-714.
47. Lachman T, Shahani BT, Young R. Late Responses as Aids to Diagnosis in Pheripheral Neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1980;43:156-162.