

Neuropathy Symptom Score dan Neuropathy Deficit Score sebagai skor diagnostik neuropati diabetik

Neuropathy Symptom Score and Neuropathy Deficit Score as Diagnostic Score of Diabetic Neuropathy

Zamroni*, Ahmad Asmedi**, Damodoro Nuradyo**

*R.S. PKU Muhammadiyah Yogyakarta

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

Diabetic neuropathy

NSS

NDS

Elektrodiagnostik

More than 50% of diabetic patients are suffering from diabetic neuropathy. The emerging problem is how to diagnose Diabetic Neuropathy (DN) quickly, cost effective, and can be implemented in all health care provider, mostly those that have limited diagnostic modality. The purpose of this study is to measure interrater reliability and validity of NSS and NDS as a clinical diagnostic score of DN. The design of this study is a cross sectional study. The population subject of this research are patients with impaired glucose metabolism (n=146) selected by the inclusion and exclusion criteria that has been started before. Detection of DN was conducted by using NSS, NDS and electrodiagnostic modality by recording NCS of median nerve, tibial nerve and surae nerve. Result that obtained by placing electrodiagnostic result as a gold standard consecutively revealed the reliability, sensitivity, specificity of NSS and NDS are 92%, 84.25%, 66.66% and 86%, 85.71%, 83.33%. As conclusion NSS showed his sensitivity value but less specific. To be used as a clinical diagnostic score of diabetic neuropathy in the other hand NDS showed both high value of sensitivity and specificity. Both of them showed excellent results in reliability test.

ABSTRAK

Keywords:

Diabetic neuropathy

NSS

NDS

Elektrodiagnostik

Lebih dari 50% pasien diabetes melitus mengalami neuropati diabetik. Masalah yang sangat penting adalah bagaimana mendiagnosis Neuropati Diabetik (ND) dengan cepat, murah dan dapat dikerjakan pada semua layanan kesehatan terutama yang memiliki keterbatasan alat diagnostik. Studi ini bertujuan menilai reliabilitas inter-rater dan validitas Neuropathy Symptom Score (NSS) dan Neuropathy Deficit Score (NDS) sebagai skor ND. Studi ini menggunakan desain potong lintang. Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan diperoleh (n) 146 dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Diagnosis ND didapatkan dengan menggunakan NSS, NDS dan elektrodiagnostik dengan menilai NCS saraf medianus, tibialis dan suralis. Hasil secara berturut-turut diperoleh nilai reliabilitas, sensitivitas, spesifisitas NSS dan NDS dengan membandingkan dengan hasil NCS sebagai berikut 92%, 84,25%, 66,66% dan 86%, 85,71%, 83,33%. Sebagai kesimpulan penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor NSS dan NDS sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik memiliki reliabilitas inter-rater yang excellent dan nilai sensitivitas yang tinggi, meskipun NSS memiliki nilai spesifisitas yang kurang.

Correspondence

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

PENDAHULUAN

Neuropati Diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi jangka panjang dari Diabetes Melitus (DM) dan lebih dari 50% penderita DM mengalami kondisi tersebut.¹ Sekitar 21 juta penderita DM di Amerika 60%-70% diantaranya mengalami berbagai

tipe kerusakan saraf dan sekitar 30% diantaranya mengalami neuropati diabetik pada usia di atas 40 tahun.^{2,3} Neuropati akan mengakibatkan hambatan transmisi pada saraf tepi yang diakibatkan kerusakan dari mielin maupun akson.⁴ Penelitian tentang elektrodiagnosis untuk mengetahui perubahan fungsi

saraf pada penderita neuropati banyak dilakukan diantaranya penelitian Boulton *et al.*⁵ menemukan gambaran demielinisasi dengan blok konduksi pada lesi yang ringan serta degenerasi aksonal pada keadaan lebih parah pada penilaian *Nerve Conduction Study* (NCS). Alasan ini yang menjadikan NCS sering digunakan untuk mendiagnosis neuropati diabetik, akan tetapi tidak semua pelayanan kesehatan ditunjang dengan alat elektrodiagnostik beserta tenaga ahli di bidang tersebut.

Kriteria diagnosis ND menurut Dick⁶ yaitu apabila ditemukan kelainan dua dari keadaan sebagai berikut: pemeriksaan klinis, pemeriksaan elektrodiagnostik, tes sensori spesifik dan pemeriksaan patologi jaringan. Selanjutnya berdasarkan Konsensus San Antonio tahun 1995,⁷ dikemukakan bahwa kriteria ND apabila ditemukan minimal satu kelainan yaitu dari gejala klinis, tanda klinis, pemeriksaan elektrodiagnosis, tes sensori kuantitatif (tes rasa suhu dan rasa getar) dan penilaian fungsi otonom, sedangkan diagnosis klinis memerlukan dua dari kelima kriteria tersebut di atas.

Para ahli diabetes pada tahun 1988 berusaha menyusun dan menetapkan perangkat diagnostik untuk neuropati diabetik yang dikenal dengan konsensus San Antonio, dimana pada saat itu telah banyak dikenalkan beberapa sistem skoring diantaranya *Neuropathy Symptom Score* (NSS), *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS), *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE), *Michigan Score*, *Neuropathy Deficit Score* (DNS) dan lain sebagainya. Beberapa sistem skor ND sudah dilakukan uji diagnostik dengan menggunakan elektrodiagnosis sebagai standar uji diantaranya Daad⁸ yang melakukan uji diagnostik terhadap skor Michigan, DNI, dan DNS, sedangkan Asad *et al.*⁹ yang melakukan uji diagnostik terhadap DNS, DNE, NSS, dan NDS.

Penelitian ini mempunyai tujuan mengukur reliabilitas *inter-rater* serta validitas NSS dan NDS sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik pada penderita gangguan metabolisme glukosa.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah uji diagnostik dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan alat diagnostik baru yang diuji adalah *Neuropathy Symptom Score* (NSS) dan *Neuropathy Deficit Score* (NDS) dibandingkan dengan hasil elektrodiagnosis (NCS). Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan metabolisme glukosa sesuai dengan kriteria *American Diabetes Association* 1997.¹⁰

Pasien yang diikutsertakan adalah subjek yang memenuhi kriteria inklusi atau yang tidak memiliki

kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah: 1) pasien gangguan metabolisme glukosa yang berkunjung di poli endokrinologi atau poli elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito, 2) usia 20-70 tahun, 3) menandatangani persetujuan sebagai subjek penelitian. Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: 1) kelainan anatomi tungkai bawah, 2) pasien memiliki riwayat operasi lumbosakral, 3) pasien sedang hamil, 4) pasien dengan kontra indikasi dilakukan elektrodiagnostik, 5) pasien dalam keadaan sakit berat dan tidak dimungkinkan mengikuti penelitian.

Sampel yang dipilih kemudian dilakukan penilaian skor NSS dan NDS oleh dua pemeriksa pada waktu dan tempat yang berbeda kemudian dilakukan perekaman elektrodiagnosis oleh seorang ahli elektrofisiologis. Data yang diperoleh dikategorikan menjadi positif neuropati diabetik dan negatif neuropati diabetik dengan kriteria diagnosis sebagai berikut NSS dan NDS dikategorikan positif neuropati jika skor >2 dan negatif neuropati jika skor <3, sedangkan elektrodiagnostik dinyatakan abnormal neuropati jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnostik pada satu saraf atau satu parameter abnormal pada dua atau lebih saraf yang diukur.⁹ Analisis statistik untuk uji reliabilitas interrater dengan koefisien *Cohen's Kappa*, sedangkan validitas dengan tabel 2x2.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di polielektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito dan diperoleh subjek penelitian (n) 146. Tahapan berikutnya kami membagi dua kelompok pemeriksa yaitu pemeriksa 1 dan pemeriksa 2 yang kemudian kami lakukan uji reliabilitas dengan menggunakan Koefisien *Cohen's Kappa*. Nilai reliabilitas didapatkan $\kappa=0,92$ untuk NSS dan $\kappa=0,86$ untuk NDS. Berdasarkan katagori tingkatan reliabilitas menurut Fleiss,¹¹ maka hasil reliabilitas NSS dan NDS pada penelitian ini termasuk *excellent*.

Reliabilitas alat ukur atau instrumen harus ditentukan terlebih dahulu sebelum instrumen tersebut dipakai sebagai alat pengukur dalam suatu penelitian, agar diperoleh hasil penelitian yang baik. Reliabilitas dapat diartikan sebagai dependibilitas, stabilitas atau prediktabilitas, dengan pengertian bahwa apabila seseorang mengukur suatu objek berkali-kali dengan instrumen yang sama, seharusnya akan diperoleh hasil yang sama (kita dapat menggantungkan pada alat tersebut, hasil pengukurannya stabil atau dapat diramalkan hasilnya). Jika reliabilitas diartikan sebagai akurasi, maka kita mempersoalkan apakah skor yang

kita peroleh dengan instrumen tersebut benar-benar (dengan akurat) merupakan skor yang sebenarnya dari atribut yang kita ukur. Di samping itu jika reliabilitas kita artikan sebagai presisi, maka di sini kita ingin mengetahui seberapa banyak kesesatan pengukuran (*error of measurement*) yang terdapat di dalam instrumen tersebut.¹²

Karakteristik dasar subjek diperoleh melalui analisis deskriptif subjek. Penelitian ini melibatkan 146 subjek pasien dengan gangguan metabolisme glukosa yang datang ke poli elektromedik terpadu RSUP Dr Sardjito. Didapatkan usia rata-rata subjek adalah 53,92±9,93 tahun (rentang 29–70 tahun), perbandingan laki-laki:perempuan 64:82, BMI 2,6±6,47, durasi DM 35,92±46,64, tekanan darah sistolik 127,95±18,17, dan tekanan darah diastolik 80,68±11,64 (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Mean ± SD
Usia (tahun)	53,92 ± 9,93
Jenis kelamin (Laki laki : Perempuan)	64 : 82
BMI (kg /m ²)	26,34 ± 6,47
Durasi DM (bulan)	35,92 ± 46,64
Tekanan darah sistolik	127,95 ± 18,17
Tekanan darah diastolik	80,68 ± 11,64

Karakteristik dasar yang diperoleh pada penelitian ini (tabel 1) didapatkan rata-rata usia subjek adalah 53,92±9,93 tahun (rentang 29–70 tahun). Hasil penelitian ini hampir mirip dengan penelitian Jayaprakash *et al.*¹³ tentang validasi *Vibration Perception Threshold* (VPT) sebagai alat diagnostik neuropati diabetik didapatkan usia subjek 53,3 tahun dan penelitian Mejer *et al.*¹⁴ tentang uji diagnostik terhadap DNS dan DNE yang menggunakan jumlah sampel sebanyak 73 subjek dengan rata-rata usia 56,9 tahun.

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 oleh Daad⁸ diperoleh rasio laki laki dibanding perempuan (1:1,6). 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.¹⁵

Pengukuran BMI tidak semata dikaitkan dengan obesitas akan tetapi distribusi lemak mempunyai peranan penting terhadap terjadinya diabetes melitus berdasarkan penelitian sebelumnya telah menunjukkan

bahwa lemak intra-abdominal yang tinggi berhubungan dengan resistensi insulin.¹⁶ Alberti dan Zimmet,¹⁷ menjelaskan bahwa cadangan lemak intraabdominal yang tinggi mempengaruhi metabolisme insulin dalam hati sehingga terjadi resistensi insulin yang dapat mempengaruhi vaskular seperti pada sindrom metabolik yang akan mengakibatkan angiopati dan neuropati.

Pada studi ini rata-rata durasi DM pada sampel penelitian 35,92±46,64 bulan. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Cohan *et al.*¹⁸ memperoleh hasil bahwa durasi DM lebih dari 4 tahun mempunyai korelasi terhadap terjadinya komplikasi mikrovaskular.

Hsueh dan Anderson,¹⁹ berpendapat bahwa tekanan darah merupakan faktor utama yang memberikan kontribusi untuk pengembangan komplikasi vaskular diabetes melitus yang berupa aterosklerosis, nefropati, dan retinopati. Mereka juga mengatakan bahwa mekanisme patofisiologi hipertensi dan DM terletak pada tingkat dinding pembuluh darah yang melibatkan fungsi endotel vaskular yang disebut mikroangiopati.

DISKUSI

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap *Neuropathy Symptom Score* (NSS) dan *Neuropathy Deficit Score* (NDS) sebagai skor diagnostik neuropati diabetik dibandingkan dengan hasil NCS saraf medianus, saraf tibialis dan saraf suralis. Skor NSS adalah suatu penilaian gejala klinis sensorik maupun motorik dengan menggunakan kuesioner berupa daftar pertanyaan yang sudah terstandar dan dapat dilakukan dalam beberapa menit. Sistem skor ini memiliki nilai maksimum 10 poin. Selain itu dapat juga digunakan untuk menilai derajat keparahan neuropati diabetik yang selanjutnya dibagi menjadi tiga yaitu, skor (3-4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat (tabel 2). Metode penilaian NSS dengan mengamati gejala negatif neuropati berupa rasa terbakar, tebal, kesemutan, rasa lemah dan gejala positif berupa keluhan nyeri dan kram, juga menilai lokasi serta karakteristik keluhan. Gejala tersebut dapat dikelompokkan menjadi simtom akibat kerusakan *large fiber* diantaranya rasa seperti terbakar, kebas, kesemutan (*parestesia*) dan merasa lemah (*letih/lesu*), sedangkan simtom akibat kerusakan *small fiber* adalah rasa nyeri dan kram.¹⁴

Skor NDS adalah Pemeriksaan klinis sederhana yang menilai abnormalitas refleks dan penilaian sensorik (tabel NDS), skor ini dapat digunakan secara mudah di klinik dan hanya membutuhkan waktu singkat. Penilaian NDS mempunyai skor maksimum

10, yang mengindikasikan hilangnya secara total sensorik dari semua modalitas dan hilangnya refleks. Derajat keparahan neuropati dibagi menjadi tiga, skor (3-4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat (tabel 3).¹² Studi berbasis komunitas di Eropa, skor NDS ≥ 6 dihubungkan dengan peningkatan risiko ulkus pedis karena hilangnya sensasi.²⁰

Tabel 2. Kuesioner *Neuropathy Symptom Score* (NSS)

Simtomatologi: Kaki/Tungkai	Ya	Tidak	hasil
Rasa seperti terbakar	2	0	
Kebas	2	0	
Kesemutan	2	0	
Merasa lemah (letis, lesu)	1	0	
Kram	1	0	
Nyeri	1	0	
Lokasi			
Kaki		2	
Tungkai		1	
Di tempat lain		0	
Eksaserbasi (kumat) ketika			
Malam hari		2	
Siang dan malam hari		1	
Hanya di siang hari		0	
Pasien terjaga dari tidur karena gejala tersebut	1	0	
Gejala membaik ketika			
Berjalan		2	
Berdiri		1	
Duduk atau berbaring		0	
Total skor			

Pemilihan hasil perekaman NCS sebagai pembanding dikarenakan beberapa alasan yaitu NCS merupakan suatu perekaman gelombang yang digunakan untuk menilai adanya dan beratnya keterlibatan saraf perifer pada pasien neuropati. Tes ini sensitif, spesifik dan mudah distandarisasi. Pemeriksaan dilakukan pada ekstremitas atas dan bawah untuk saraf motorik dan sensoris.⁵ Hasil dari NCS menunjukkan amplitudo, *distal latency of compound muscle action and sensory potential*. Faktor utama yang mempengaruhi kecepatan hantar saraf adalah a) intergritas dan derajat kepadatan mielin pada *large fiber*, b) diameter penampang lintang akson yang diperiksa, c) jarak internodal dari segmen saraf yang diperiksa, d) *micro-environment* pada nodus, termasuk distribusi kanal ion.²¹

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. Mielin dibentuk oleh sel *Schwann* yang tersusun secara konsentrik, diantaranya terdapat nodus Ranvier. Potensial aksi dihantarkan dengan cara melompat

Tabel 3. Kuesioner *Neuropathy Deficit Score* (NDS)

Pemeriksaan	Nilai	Sisi	
		Kanan	kiri
Refleks Akiles	Normal	0	
	Menurun	1	
	Hilang	2	
Sensibilitas Getar			
Pengukuran pada sendi	Normal	0	
jempol pada punggung kaki	Menurun/ Hilang	1	
Sensasi Nyeri			
Penggukuran pada	Normal	0	
punggung kaki	Menurun/ Hilang	1	
Persepsi Suhu			
	Normal	0	
	Menurun/ Hilang	1	
Total skor			

(*saltatory*) dari satu nodus ke nodus yang lain. Secara makroskopis diketahui bahwa pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ banyak terdapat di nodus Ranvier, sehingga depolarisasi diperkirakan lebih banyak terjadi di sana. Serabut saraf yang memiliki lapisan mielin tebal akan menghantarkan potensial lebih cepat oleh karena serabut saraf yang lebih tebal akan memiliki jarak intermodal yang lebih panjang, sehingga mengurangi jumlah nodus yang terpolarisasi.²¹

Di antara berbagai macam serabut saraf, serabut A mempunyai lapisan mielin yang paling tebal, sehingga merupakan penghantar impuls terbaik. Serabut saraf A inilah yang selalu diperiksa pada pemeriksaan ENMG. Serabut C adalah serabut yang terkecil dan tidak memiliki lapisan mielin, serabut ini mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu. Serabut C oleh karena terlalu kecil tidak terekam pada pemeriksaan ENMG.²² Penderita polineuropati yang hanya mengenai serabut kecil (*small fiber*), walaupun dengan gejala klinis yang nyata, hasil pemeriksaan ENMGnya bisa normal.²³

Hubungan antara ND dengan NCV secara ringkas dapat disimpulkan yang pertama bahwa NCV 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 NCV dan amplitudo pada sensoris (SNAP) maupun motoris (CMAP) menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur severitas QoL penderita ND yang terkait dengan disfungsi saraf tepi.⁵

Pada ND yang melibatkan *small* maupun *large fiber* bisa terjadi aksonopati maupun demielinisasi

yang kemudian akan terjadi *remodeling* membran saraf aferen yang berakibat peningkatan eksitabilitas seluler. Hipereksitabilitas pada serabut saraf akan meningkatkan resonansi membran, *rhytmogenesis*, dan *ektopic spiking*. Hal tersebut terjadi karena penumpukan protein yang terkait kanal ion Na^+ , K^+ dan Ca^{2+} serta reseptor pada sisi membran saraf dan membran *cell body*, sehingga terbentuk *spontaneous ectopic afferent of sensory neurons* dan *crosstalk / ephaptic* antarsaraf.²⁴

Proses *ephaptic crosstalk* terjadi bila tersedia cukup daerah permukaan yang dekat dengan *membrane apposition* diantara saraf yang berdekatan yang tidak memiliki insulaglia lagi. Hal ini dapat terjadi pada neuroma, *regenerasi sprouts*, dan *patches of demyelination*.²⁵ Pasangan serabut yang mengalami *ephaptic proses* ini biasanya berbeda tipe, Raminsky²⁶ mendapati bahwa arah eksitasi adalah dari *small fiber* yang *unmyelinated* menuju *large fiber* yang *myelinated*.

Deteksi dini dan penilaian derajat neuropati diabetik merupakan salah satu bagian yang perlu diperhatikan oleh peneliti dan klinisi tidak hanya terbatas hanya mendiagnosis dan mengelola penyakit secara dini tetapi juga perlu pemahaman komprehensif terhadap penyakit ini. Pada umumnya pemeriksaan kecepatan hantar saraf telah diterima sebagai parameter untuk mendiagnosis neuropati diabetik.²⁷

Meijer *et al.*¹⁴ dalam penelitiannya memperoleh kesimpulan bahwa skor NSS, NDE, DNS, DNE merupakan *tools* yang meliputi gejala dan tanda neuropati DM yang sudah tervalidasi, cepat dan mudah dilakukan dalam praktek klinis serta memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk skrining neuropati DM. Mereka berpendapat penilaian skor menggunakan simtom sering terjadi kesalahpahaman dibanding penilaian skor dengan menggunakan *signs* yang diperoleh dari pemeriksaan fisik. Walaupun begitu simtom sangat penting untuk dievaluasi karena menggambarkan keluhan yang dialami pasien dan mungkin bisa menjadi alat diagnostik dan prognostik.

Di antara berbagai klasifikasi neuropati akibat DM, *distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* adalah yang paling banyak dijumpai lebih dari 80%, dan ini melibatkan *small* dan *large fiber* yang biasanya mempunyai *insidious onset* dengan pola gejala dan tanda pada *distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* dimulai dari kaki kemudian menyebar ke arah proksimal tungkai bawah dapat sampai bagian distal tungkai atas.^{5,28} Secara garis besar ND memiliki gejala sensoris yang dapat dibagi dua yaitu gejala positif dan negatif, yang termasuk gejala sensori positif adalah nyeri spontan maupun disestesi yang merupakan manifestasi gangguan

C-unmyelinated fiber, serta parestesi sebagai akibat terganggunya $\text{A}\delta$ -fiber.²⁹ Adapun kehilangan rasa raba, rasa baal, gangguan ereksi, inkontinensia, instabilitas gait dan kecenderungan jatuh, adalah bagian dari gejala negatif.²⁹ Hal ini berbeda dengan gejala motorik yang lebih sering bermanifestasi sebagai gejala negatif berupa kelemahan otot.³⁰

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap neuropati di lengan dibandingkan dengan hasil NCS saraf medianus dan neuropati di tungkai dengan menggunakan hasil NCS saraf tibialis. Begitu pula NSS dan NDS dihitung validitasnya terhadap fungsi sensorik dan motorik. Didapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas NSS dan NDS untuk neuropati di lengan atas 87,7%, 42,3% dan 88,1%, 55,0%, sedangkan untuk tungkai 86,6%, 42,3% dan 88,1%, 60,0% (tabel 4). Sedangkan hasil perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap NCS sensorik maupun motorik adalah berturut-turut sensitivitas, spesifisitas NSS dan NDS untuk neuropati sensoris 89,5%, 43,8% dan 89,5%, 46,9%, dan untuk neuropati motorik 88,4%, 41,4% dan 86,8%, 44,0% (tabel 5).

Tabel 4. Perhitungan validitas NSS dan NDS di bagian lengan dan tungkai

		NCS saraf medianus	NCS saraf tibialis
NSS	Sensitivitas	87,7%	88,1%
	Spesifisitas	42,3%	55,0%
NDS	Sensitivitas	86,6%	88,1%
	Spesifisitas	42,3%	60,0%

Tabel 5. Perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap NCS sensorik dan motorik

		NCS sensorik	NCS motorik
NSS	Sensitivitas	89,5%	88,4%
	Spesifisitas	43,8%	41,4%
NDS	Sensitivitas	89,5%	86,8%
	Spesifisitas	46,9%	44,0%

Kriteria diagnostik adanya neuropati berdasarkan hasil elektrodiagnosis yaitu jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnostik pada satu saraf atau satu parameter abnormal pada dua atau lebih saraf yang diukur.⁹ Penelitian ini juga dilakukan uji diagnostik terhadap skor NSS dan NDS dengan hasil kesimpulan pemeriksaan elektrodiagnosis dan mendapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas, prediksi positif, prediksi negatif, *likelihood ratio positif*, *likelihood ratio negative* NSS dan NDS yaitu 84,28%, 66,66%,

Tabel 6. Hasil uji diagnostik NSS & NDS dibandingkan dengan kesimpulan NCS

	Kalkulasi	NSS	NDS
Sensitivitas (%)	$a / (a+c) \times 100$	84,28	85,71
Spesifisitas (%)	$d / (b+d) \times 100$	66,66	83,33
Prediksi positif (%)	$a / (a + b)$	98,33	99,17
Prediksi negatif (%)	$d / (c + d)$	15,38	20,00
<i>Likelihood ratio positif</i>	Sensitivitas / (1- spesifisitas)	2,53	5,14
<i>Likelihood ratio negative</i>	(1- sensitivitas) / spesifisitas	0,23	0,17

98,33%, 15,38%, 2,53, 0,23 dan 85,71%, 83,33%, 99,17%, 20,00%, 5,14, 0,17 (tabel 6).

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap skor NSS dan NDS yang sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia oleh ahli bahasa. Pada penelitian ini diperoleh validitas NSS sebagai berikut sensitivitas sebesar 84,28% dan spesifisitas sebesar 66,66%, nilai prediktif positif 66,66%, nilai prediktif negatif 11,71%. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Asad *et al.*⁹ didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas NSS berturut 82% dan 67% dengan nilai prediktif positif 82% dan nilai prediksi negatif 67%. Sedangkan validitas NDS pada penelitian ini diperoleh sebagai berikut sensitivitas sebesar 85,71% dan spesifisitas sebesar 83,33%, nilai prediktif positif 99,17%, nilai prediktif negatif 20,0%.

Hasil validitas NSS memberikan informasi bahwa alat ini mempunyai sensitivitas yang tinggi akan tetapi spesifisitas kurang, hal ini mempunyai arti bahwa NSS mempunyai kemampuan skrining yang baik akan tetapi kurang dalam diagnostik sedangkan NDS memperoleh hasil yang tinggi pada sensitivitas maupun spesifisitasnya, hal ini mempunyai arti bahwa NDS sebagai alat diagnostik mampu menskrining penderita ND juga mampu sebagai alat diagnostik yang spesifik.³¹

Pada uji diagnostik yang kami lakukan diperoleh nilai *Likelihood Ratio* (LR) positif 2,53 untuk NSS dan 5,14 untuk NDS serta nilai LR negatif 0,23 untuk NSS dan 0,17 untuk NDS. Berdasarkan nilai LR yang diperoleh maka NSS maupun NDS memiliki kekuatan diagnostik cukup baik dan NDS sebagai alat diagnostik ND lebih superior dibanding NSS.³¹

Sindrom neuropati perifer memiliki ciri *distal symmetrical neuropathy* sehingga gejala muncul dari kaki, ekstremitas bawah sampai ke arah tangan.³² Pada kondisi ini gangguan sensoris merupakan manifestasi yang paling nyata di tungkai bawah, meskipun pada kenyataan yang lebih parah tangan dan jari-jari dapat pula terkena.³³ Pada jenis ND tersebut terdapat kehilangan serabut saraf yang progresif yang dapat mengenai serabut sistem saraf sensorik maupun

motorik.³⁴ Kelainan pada sistem sensorik inilah yang bermanifestasi sebagai *painful diabetic neuropathy* yang muncul dengan berbagai tingkat keparahan.³⁵ Tanda klinis yang didapati tergantung dengan serabut mana yang mengalami kerusakan, misalnya *small fiber* mengakibatkan gangguan persepsi nyeri dan suhu, menyebabkan parestesia, disestesia dan atau nyeri neuropatik.³³ Gangguan propiosepsi, penurunan refleks fisiologis, kehilangan sensasi serta kelemahan distal pada kasus yang berat merupakan manifestasi dari kerusakan sistem saraf *large fiber*.³⁴

Skor NSS dan NDS adalah suatu alat diagnostik klinis yang mengeksplorasi tanda dan gejala di ekstremitas bawah. Pada uji diagnostik yang kami lakukan mencoba melihat validitas NSS dan NDS pada kemungkinan neuropati diabetik yang terjadi pada ekstremitas atas dan ekstremitas bawah (tabel 2). Uji diagnostik tersebut diperoleh hasil sensitivitas yang tinggi pada saraf medianus, walaupun skor NSS dan NDS hanya mengeksplorasi gejala dan tanda neuropati pada kaki dan ekstremitas bawah.

Beberapa alasan yang menjadi dasar bahwa sensitivitas NSS dan NDS terhadap NCS saraf tibialis lebih baik dibanding sensitivitas NSS dan NDS terhadap NCS saraf medianus yaitu dikarenakan variabel yang dieksplorasi pada kedua alat diagnostik tersebut adalah gejala dan tanda pada kaki dan mengenai serabut saraf terpanjang yang akan terkena lebih dulu, sehingga tipe neuropati ini seringkali disebut *Length-Dependent Diabetic Polyneuropathy* (LDDP).³⁶ Walles³⁷ menyatakan bahwa kemunculan LDDP pada *sensori-motor polyneuropathy* merupakan penanda adanya DM, sehingga dianjurkan agar pada kasus neuropati sensorimotor dilakukan pemeriksaan kadar gula darah, meskipun gejala biasanya muncul beberapa tahun setelah *onset* DM, berupa rasa tebal, terbakar, tertusuk dan nyeri menyengat serta keluhan lebih nyata pada malam hari dan memberat dengan sentuhan. Gejala neuropati yang berlangsung kronik, pada akhirnya semua modalitas gejala sensorik akan menghilang di bagian distal tungkai bawah sedangkan di bagian proksimal didominasi dengan gangguan pada sensasi persepsi nyeri dan suhu yang dimanifestasikan

sebagai rasa terbakar, tanpa nyeri, disertai ulkus kaki yang persisten dan *neuropathic osteoarthropathy*.³⁶

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi yang bersifat sistemik sehingga semua bagian dari tubuh memiliki risiko untuk terjadi ND. Diantara berbagai jenis neuropati akibat DM, *distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy* adalah yang mempunyai prevalensi paling tinggi yang melibatkan *small* dan *large fiber*.²⁸ Alasan tersebut menjadi alasan mengapa gangguan sensoris merupakan manifestasi paling nyata di tungkai bawah, meskipun pada kondisi yang lebih parah tangan dan jari dapat pula terkena.³³

Serabut saraf paling awal mengalami gangguan akibat DM tipe *distal symmetrical sensorimotor polyneuropati* adalah *small unmyelinated C fiber* demikian pula proses regenerasinya.³⁸ Pendapat serupa juga dikemukakan oleh Alistair *et al.*³⁹ dalam penelitiannya bahwa adanya gangguan fungsional pada *small fiber* pada penderita GTG mengindikasikan defek fungsional muncul mendahului lesi struktural pada ND. Pada uji diagnostik ini juga melakukan perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap NCS sensorik dan NCS motorik dengan tujuan apakah kedua alat tersebut cukup baik untuk mendeteksi defek serabut saraf sensorik maupun motorik (lihat tabel 3). Berdasarkan hasil tersebut dapat diartikan bahwa kedua alat diagnostik tersebut memiliki sensitivitas yang baik namun kurang spesifik untuk neuropati sensorik maupun motorik.

Beberapa alasan NSS dan NDS memperoleh hasil yang kurang spesifik untuk mendiagnosis ND dibanding NCS adalah tidak semua gejala dan tanda yang diakibatkan oleh adanya disfungsi dari *large fiber* dieksplorasi dalam skor NSS maupun NDS. Gejala dan tanda yang dieksplorasi pada skor NSS dan NDS meliputi rasa seperti terbakar, kebas, parestesi, letih, penurunan refleksi akilles, dan penurunan sensibilitas getar, sedangkan gejala dan tanda yang tidak dieksplorasi oleh kedua skor tersebut meliputi ketidak kokohan dalam berjalan (ataksia), penurunan sensasi tekan dan raba, gangguan persepsi posisi sendi, dan rasa nyeri seperti tertusuk.⁴⁰

Alasan yang lain bahwa NCS merupakan alat yang cukup baik untuk menilai fungsi serabut saraf yang bermielin, namun tidak untuk serabut saraf yang tidak bermielin. Kimura²² menjelaskan bahwa saraf dengan serabut A mempunyai lapisan mielin yang paling tebal, sehingga merupakan penghantar impuls terbaik. Serabut saraf A inilah yang selalu diperiksa pada pemeriksaan ENMG, sedangkan serabut C adalah serabut yang terkecil dan tidak memiliki lapisan mielin, serabut ini mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu, oleh karena serabut C terlalu kecil, maka

tidak mampu terekam pada pemeriksaan ENMG. Beberapa studi menemukan bahwa sebagian besar penderita polineuropati tidak hanya mengenai *large fiber* saja namun sering juga mengenai *small fiber*.⁴⁰

Neuropati diabetik tipe motorik adalah suatu keadaan terganggunya saraf motorik yang menyebabkan gangguan gerak seperti berjalan dan menggerakkan tangan yang disebabkan oleh DM yang terkadang muncul nyeri yang bersamaan sehingga akan menambah kondisi kelemahan otot, atrofi dan akhirnya terjadi deformitas.³⁴ Kondisi neuropati motorik disebabkan oleh proses multipel yang menyebabkan kerusakan *large myelinated* dan *small myelinated* dan *nonmyelinated fiber* baik oleh proses vaskular, mekanik maupun proses metabolik.³⁶ Hasil spesifisitas NSS dan NDS yang kurang terhadap NCS sensorik maupun motorik ini juga disebabkan karena tidak semua kerusakan saraf akan bermanifestasi klinis sehingga neuropati dapat berupa neuropati simtomatik maupun neuropati asimtomatik.^{22,40}

SIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor *Neuropathy Symptom Score* dan *Neuropathy Deficit Score* sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik memiliki reliabilitas *inter-rater* yang *excellent* dan nilai sensitivitas yang tinggi, meskipun NSS memiliki nilai spesifisitas yang kurang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Show JE, Sicree RA, Zimet PZ. Global Estimates of Diabetes for 2010 and 2030. International International Federation. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;87:4-14.
2. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy Advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care. 2009;32:20-23.
3. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: A statement by The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28:4.
4. Gooch C & Tanya F. Peripheral Neuropathies in Current Diagnosis & Treatment in Neurology. New York: Mc Graw Hill; 2007.
5. Boulton AJM, Rayaz AM, Joseph CA, Jay MS. Diabetic somatic neuropathy. Diabetes Care. 2004;27(6):1458-1486.
6. Dyck PJ. Human diabetic endoneural sorbitol, fructose and myoinositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol. 1992;6:590-596
7. American Diabetes Association & American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1988;11(7):592-597.
8. Daad HA. Discordance Between Symptoms and Elektrophysiological Testing in Saudi Diabetics. Bahrain Med Bull. 2002;24 (1):10-12

9. Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt MA. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(3):166-170
10. Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Pusat Studi Diabetes dan Lipid RSCM. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004;98-112.
11. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions 2nd edition. New York: John Wiley; 1981;6-17.
12. Aswin S. Validitas dan Reliabilitas. Metodologi Penelitian Kedokteran. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2001.
13. Jayaprakash P, Bhansali A, Dutta P, Anantharaman A, Shanmugasundar G, & Ravikiran M. Validation of methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med.* 2011;3:645-649.
14. Meijer G *et al.* Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy with the Diabetic Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. *Diabetic Care.* 2003;26:697-701.
15. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Tech Rep Ser. 1985;727:1-113.
16. Kiziltan M, Benbir G, Akalin M. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1862.
17. Alberti SG, Zimmet G. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes UK.* 2006;605:23-40.
18. Cohen D, Neil H, Thorogood M, Mann J. A population-based study of the incidence of complication associated with type 2 diabetes in the elderly. *Diabetic Med.* 1991;8:928-933.
19. Hsueh W, Anderson P. The endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension.* 1992;(20):253-263.
20. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffith J. The north-west diabetes foot care study: Incidence of and risk factors for new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. *DIAB Med.* 2002;19:377-384.
21. Preston DC, Shapiro BE. Electromyografi and Neuromuscular Disorder. Clinical Electrophysiologic Correlation. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998.
22. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases on Nerve and Muscle. Principles and Practice. 2nd edition. Philadelphia: FA Davis Company; 1989;83-104.
23. Basuki M. Anatomi dan Fisiologi. Petunjuk Praktis Elektordiagnostik. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/SMF RSU DR. Sutomo; 2003.
24. Yikuan X. Mechanism for chronic pain generation. *Chinese Science Bulletin.* 2000;45(9):775-783
25. Devor M, and Wall PD. Cross-excitation in Dorsal Root Ganglia of Nerve Injury and Intact Rats. *AJP-JN Physiol* December. 1990;64(6):1733-1746
26. Raminsky M. Ephatic Transmission Between Single Nerve Fibres in The Spinal Nerve Roots of Dystrophic Mice. *Journal of Physiol.* 1980;305:171-169
27. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Brill V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001;24(2): 250-256
28. Bhadada SK, Sahay RK, Jyotsna, VP, Agrawal JK. Diabetic neuropathy: Current concepts. *Indian Academy of Clinical Medicine.* 2001;2(4):305-318.
29. Trippe B. Diabetic Peripheral Neuropathy: The Forgotten Complication And New Therapeutic Approaches. Supplement To Review Of Endocrinology. 2009;(23):101-123.
30. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):175-191.
31. Pusponegoro HD, Wirya W, Pudjiadi AH, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: CV Sagung Seto; 2010.
32. Stenberg TL. Diabetic Peripheral Neuropathy: Current concept and treatment.(DCMS online). 2005. Available from: www.surechem.org.
33. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics.* 2008;120:1-34.
34. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. The Therapy and Follow-up of Sensorimotor Diabetic Neuropathy Diagnosis, Therapy and Follow-up of Diabetic Neuropathy. 2nd edition. Cologne: committee of the German Diabetes Association (DDG); 2004.
35. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. *Mayo Clin Proc.* 2006;11(4):7-11.
36. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(6):331-340.
37. Walles M. Neuronal mechanism for diabetic neuropathy. *Molecular Pain Journal.* 2003;3(5):101-124.
38. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S. Impaired skin reactivity in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2007;30(3):655-659.
39. Alistair QS, Khrisnan S, Finucance FM, Raiman G. Altered C-Fiber Fungsion as an indicator of Early Peripheral Neuropathy with glucose Tolerans. *Diabetes Care.* 2010;(33):174-176.
40. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J.* 2006;82:95-100.