

Diabetic Neuropathy Symptom-versi Indonesia dan Diabetic Neuropathy Examination-versi Indonesia sebagai skor diagnostik

Diabetic Neuropathy Symptom-Indonesian version and Diabetic Neuropathy Examination-Indonesian version as score diagnostic

Yuanita Mardastuti*, Ahmad Asmedi**, Abdul Gofir**

*RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
diabetic neuropathy,
DNS-Ina,
DNE-Ina,
elektrodiagnostik

More than 50% of diabetes mellitus (DM) 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 Diabetic Neuropathy Symptom-Indonesian Version (DNS-Ina) and Diabetic Neuropathy Examination-Indonesian Version (DNE-Ina) as a clinical diagnostic score of DN. This design of this study is a cross sectional study. The population subject of this research are patients with impaired glucose metabolism (n = 156) selected by the inclusion and exclusion criteria that has been started before, then divided into DM and Impaired Glucose Tolerance (IGT) groups. Detection of DN was conducted by using DNS-Ina, DNE-Ina and electrodiagnostic modality by recording Nerve Conduction Study (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 DNS and DNE to DM group are 87%, 80%, 27.78% and 92%, 77.14%, 77.78%. As conclusion in DM group, DNS showed his sensitivity value but less specific and DNE showed his specificity value but less sensitive. Sensitivity, specificity of combination DNS and DNE are 86% and 70%. To be used as a clinical diagnostic score of diabetic neuropathy in DM patient, DNS and DNE showed good results in reliability test, combination both of them showed high value of sensitivity and specificity.

ABSTRAK

Kata kunci:
neuropati diabetik,
DNS-Ina,
DNE-Ina,
elektrodiagnostik

Lebih dari 50% pasien diabetes melitus (DM) 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 Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) dan Diabetic Neuropathy Examination (DNE) sebagai skor ND. Studi ini menggunakan desain potong lintang. Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan diperoleh (n) 156 dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, kemudian dibagi menjadi kelompok pasien DM dan gangguan toleransi glukosa (GTG). Diagnosis ND didapatkan dengan menggunakan DNS, DNE dan elektrodiagnostik dengan menilai NCS saraf medianus, tibialis dan suralis. Hasil secara berturut-turut diperoleh nilai reliabilitas, sensitivitas, spesifisitas DNS dan DNE dengan membandingkan dengan hasil NCS pada kelompok pasien DM sebagai berikut 87%, 80%, 27,78% dan 89,2%, 77,14%, 77,78%. Sebagai kesimpulan penelitian ini mendapatkan hasil bahwa pada kelompok pasien DM skor DNS memiliki nilai sensitivitas yang tinggi namun spesifisitas rendah, sedangkan DNE memiliki nilai spesifisitas yang tinggi. Sensitivitas dan spesifisitas kombinasi keduanya sebesar 86% dan 70%. Sebagai kesimpulan penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor DNS dan DNE sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik pada pasien DM memiliki reliabilitas inter-rater yang baik, kombinasi keduanya memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

Correspondence:

Yuanita Mardastuti: Yuanita_marda@yahoo.com

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% di antaranya mengalami berbagai tipe kerusakan saraf dan sekitar 30% di antaranya 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 di antaranya 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 elektrodiagnosis, 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, di mana pada saat itu telah banyak dikenalkan beberapa sistem skoring di antaranya *neuropathy symptom score* (NSS), *diabetic neuropathy symptom* (DNS), *diabetic neuropathy examination* (DNE), *Michigan score*, *neuropathy deficit score* (NDS) dan lain sebagainya. Beberapa sistem skor ND sudah dilakukan uji diagnostik dengan menggunakan elektrodiagnosis sebagai standar uji di antaranya Daad⁸ yang melakukan uji diagnostik terhadap skor Michigan, DNE, 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 DNS-versi Indonesia (DNS-Ina) dan DNE-versi Indonesia (DNE-Ina) 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 DNS-Ina dan DNE-Ina dibandingkan dengan hasil elektrodiagnosis. 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 elektrodiagnosis, 5) pasien dalam keadaan sakit berat dan tidak dimungkinkan mengikuti penelitian.

Sampel yang dipilih kemudian dilakukan penilaian skor DNS-Ina dan DNE-Ina oleh dua pemeriksa pada waktu dan tempat yang berbeda. Data yang diperoleh dikategorikan menjadi positif neuropati diabetik dan negatif neuropati diabetik dengan kriteria diagnosis sebagai berikut: DNS-Ina dikategorikan positif neuropati jika skor ≥ 1 dan negatif neuropati jika skor 0, DNE-Ina dikategorikan positif neuropati jika skor > 3 dan negatif neuropati jika skor ≤ 3 , kemudian dilakukan perekaman elektrodiagnosis oleh seorang ahli elektrofisiologis. Elektrodiagnostik mengukur NCS pada sensoris menggunakan amplitudo dan latensi saraf medianus dan suralis, sedangkan pada motoris menggunakan kecepatan hantar saraf (KHS) motoris, amplitudo serta latensi saraf medianus dan tibialis posterior.¹¹ Untuk mendiagnosis *sensory neuropathy* dibutuhkan minimal 1 dari kriteria: 1) pemanjangan latensi $> 3,5$ *milliseconds* (ms), 2) penurunan amplitudo $< 7,5$ *mikrovolt* (μV), 3) penurunan KHS < 40 ms. Untuk mendiagnosis *motoric neuropathy* dibutuhkan minimal 1 dari kriteria: 1) pemanjangan latensi $> 3,5$ ms, 2) penurunan amplitudo < 8 μV , 3) penurunan KHS < 50 ms. Sedangkan untuk mendiagnosis *mixed neuropathy* apabila memenuhi kriteria *sensory neuropathy* dan *motor neuropathy*.¹² Kriteria neuropati aksonal apabila terjadi penurunan amplitudo lebih dari 50% pada komponen motorik maupun sensorik. Kriteria neuropati demielinisasi apabila terjadi penurunan KHS lebih dari 70% atau peningkatan latensi lebih dari 140% dari nilai rujukan.¹³ Elektrodiagnostik dinyatakan polineuropati jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnosis 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 poli elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito dan diperoleh subjek penelitian (n) 156. 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 $\kappa=0,87$ untuk DNS-Ina dan $\kappa=0,92$ untuk DNE-Ina.

Karakteristik dasar subjek diperoleh melalui analisis deskriptif subjek. Penelitian ini melibatkan 156 subjek pasien dengan gangguan metabolisme glukosa yang datang ke poli elektromedik terpadu RSUP Dr Sardjito. Didapatkan usia rata-rata subjek adalah $54,47 \pm 9,61$ tahun (rentang 29–70 tahun), usia rata-rata subjek yang menderita neuropati (berdasarkan NCS) $54,95 \pm 10,25$ tahun. Perbandingan laki-laki:perempuan 1:1,05, BMI $2,6 \pm 6,47$, durasi DM $56,57 \pm 10,33$ bulan, tekanan darah sistolik $127,95 \pm 18,17$ mmHg, dan tekanan darah diastolik $80,68 \pm 11,64$ mmHg. Jumlah total subjek penelitian yang mengalami neuropati DM 52,56% (berdasarkan hasil NCS), 67,92% dari subjek yang sudah terdiagnosis DM mengalami neuropati dan 20% dari subjek gangguan toleransi glukosa (GTG) juga mengalami neuropati. Subjek dengan GTG sudah ada yang mengalami neuropati namun tidak sebanyak subjek yang *definite* terdiagnosis DM. Distribusi neuropati paling banyak didapatkan pada tungkai atas dan tungkai bawah sebesar 60,98%, kemudian tungkai bawah 24,39% dan tungkai atas 14,63%. Neuropati tipe campuran sensorik dan motorik sebesar 73,17% diikuti tipe sensorik murni 16% dan tipe motorik murni 7,32%. Kelainan serabut saraf yang didapat pada penelitian ini yang paling banyak tipe campuran antara aksonal dan demielinisasi sebesar 63,41%, diikuti tipe aksonal 26,83% dan tipe demielinisasi 9,76% (Tabel 1).

Karakteristik dasar yang diperoleh pada penelitian ini (Tabel 1) didapatkan rata-rata usia subjek adalah $54,42 \pm 9,81$ tahun (rentang 29–70 tahun). Hasil penelitian ini hampir mirip dengan penelitian Jayaprakash *et al.*¹⁴ tentang validasi *Vibration Perception threshold* (VPT) sebagai alat diagnostik ND didapatkan usia subjek 53,3 tahun dan penelitian Mejer *et al.*¹⁵ tentang uji diagnostik terhadap DNS dan DNE yang menggunakan jumlah sampel sebanyak 73 subjek dengan rata-rata usia 56,9 tahun. Usia rata-rata subjek penelitian yang menderita ND berdasarkan hasil NCS tidak begitu berbeda dengan usia rata-rata subjek total penelitian. Hal ini sesuai

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Mean±SD
Usia subjek total (tahun)	54,42±9,81
Usia subjek neuropati (tahun)	54,95±10,25
Jenis kelamin (laki laki:perempuan)	70:86
BMI (kg/m ²)	26,34±6,47
Durasi DM pada pasien neuropati (bulan)	56,57±10,33
Tekanan darah sistolik (mmHg)	127,95±18,17
Tekanan darah diastolik(mmHg)	80,68±11,64
Total pasien neuropati (orang(%))	82 (52,56%)
Pasien GTG yg neuropati (orang(%))	10 (20,00%)
Pasien DM yg neuropati (orang(%))	72 (67,92%)
Neuropati tungkai atas (orang(%))	12 (14,63%)
Neuropati tungkai bawah (orang(%))	20 (24,39%)
Neuropati tungkai atas dan bawah (orang(%))	50 (60,98%)
Neuropati sensorik (orang(%))	16 (19,51 %)
Neuropati motorik (orang(%))	6 (7,32 %)
Neuropati sensorik dan motorik (orang(%))	60 (73,17 %)
Neuropati aksonal (orang(%))	22 (26,83%)
Neuropati demielinisasi (orang(%))	8 (9,76%)
Neuropati aksonal dan demielinisasi (orang(%))	52 (63,41%)

dengan teori mengenai usia mulai menderita DM tidak mempengaruhi kejadian komplikasi neuropati akan tetapi lamanya menderita DM dapat mempengaruhi munculnya ND.¹⁶

Subjek pada penelitian ini didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Kondisi ini serupa dengan subjek yang diperoleh pada penelitian tentang perubahan NCS 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.¹⁷

Jumlah perempuan penderita DM lebih banyak dibanding laki-laki dikarenakan pasien laki-laki dengan DM lebih cepat meninggal karena komplikasi DM ke jantung dan ginjal, sedangkan wanita memiliki estrogen yang bersifat protektif terhadap kardiovaskular, di mana estrogen dapat menghambat terbentuknya *tumour necrosis factor α* (TNF α) yang bersifat iskemia dan merusak perfusi.¹⁸ Pada jangka panjang estrogen juga berperan dalam meningkatkan ekspresi gen prostasiklin dan *nitric oxide* (NO) yang berperan mencegah kerusakan endotel.¹⁹

Pengukuran *body mass index* (BMI) tidak semata dikaitkan dengan obesitas akan tetapi distribusi lemak mempunyai peranan penting terhadap terjadinya DM berdasarkan penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa lemak intra-abdominal yang tinggi berhubungan dengan resistensi insulin.²⁰ Alberti dan Zimmet²¹ menjelaskan bahwa cadangan lemak intra-abdominal 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.

Hsueh dan Anderson²² berpendapat bahwa tekanan darah merupakan faktor utama yang memberikan kontribusi untuk pengembangan komplikasi vaskular DM yang berupa arteriosklerosis, 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.

Pada studi ini rata-rata durasi DM pada sampel penelitian yang mengalami neuropati $56,57 \pm 10,33$ bulan. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Cohan *et al.*²³ memperoleh hasil bahwa durasi DM lebih dari 4 tahun mempunyai korelasi terhadap terjadinya komplikasi mikrovaskular.

Hasil penelitian yang menunjukkan jumlah subjek GTG yang terdiagnosis neuropati lebih sedikit dibandingkan subjek DM sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tesfaye²⁴ yang menunjukkan insidensi ND mencapai 50% pada pasien yang mengalami DM selama lebih dari 25 tahun. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dubby *et al.*²⁵ menunjukkan ND terjadi pada 60-70% individu DM. Penelitian sebelumnya pada subjek dengan GTG yang dilakukan oleh Ziegler *et al.*² menunjukkan prevalensi neuropati pada pasien GTG sebesar 13,0%. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Robinson *et al.*²⁶ menunjukkan prevalensi neuropati pada pasien GTG sebesar 11,2%.

Penelitian ini didapatkan distribusi neuropati paling banyak didapatkan pada tungkai atas dan tungkai bawah sebesar 60,98%, kemudian tungkai bawah 24,39% dan tungkai atas 14,63%. Hasil ini menunjukkan kelainan neuropati bisa terjadi pada tungkai bawah, tungkai atas maupun keduanya, namun frekuensi tungkai bawah lebih banyak daripada tungkai atas.

Hasil penelitian ini didapatkan neuropati paling sering adalah tipe campuran sensorik dan motorik diikuti tipe sensorik murni dan tipe motorik murni. Hasil ini sesuai dengan teori bahwa pada jenis neuropati yang paling sering terjadi pada DM adalah tipe campuran sensorik dan motorik atau tipe sensorik murni, jarang tipe motorik murni.²⁷

Kelainan serabut saraf yang didapat pada penelitian ini yang paling banyak tipe campuran antara aksonal dan demielinisasi sebesar 63,41%, diikuti tipe aksonal 26,83% dan tipe demielinisasi 9,76%. Bales dan Meals²⁸ menyatakan tipe patologi anatomi neuropati DM yang paling sering terjadi adalah tipe campuran aksonal dan demielinisasi. Sedangkan menurut Adams

*et al.*²⁹ neuropati DM yang paling sering terjadi adalah neuropati tipe aksonal. Penelitian yang dilakukan oleh Smith dan Singleton³⁰ menunjukkan sebagian besar (70%) pasien DM yang mengalami neuropati berupa kelainan aksonal.

Target utama kerusakan yang diakibatkan oleh DM adalah inti neuron yang mengakibatkan degenerasi tipe aksonal *retrograde* sekunder distal. Di lain pihak kerusakan langsung pada segmen akson mengakibatkan degenerasi tipe Wallerian pada segmen akson bagian distal dapat menjelaskan kenapa pada neuropati DM, neuropati tipe aksonal lebih sering terjadi.²⁹

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap DNS-Ina dan DNE-Ina sebagai skor diagnostik neuropati diabetik dibandingkan dengan hasil NCS saraf medianus, saraf tibialis dan saraf suralis.

Skor DNS-Ina adalah suatu penilaian gejala klinis sensorik maupun motorik dengan menggunakan kuesioner berupa daftar pertanyaan yang sudah terstandar (Tabel 2) dan dapat dilakukan dalam beberapa menit. Sistem skor ini memiliki nilai maksimum 4 poin dengan satu gejala dinilai skor 1. Skor 1 atau lebih diterjemahkan sebagai positif ND.

Metode penilaian DNS-Ina dengan mengamati gejala negatif neuropati berupa rasa kebas dan ketidakkokohan saat berjalan dan gejala positif neuropati berupa nyeri seperti terbakar, nyeri cekot-cekot, pegal-pegal dan tertusuk. Gejala tersebut dapat dikelompokkan menjadi simtom akibat kerusakan *large fiber* di antaranya rasa seperti kebas dan ketidakkokohan saat berjalan, sedangkan simtom akibat kerusakan *small fiber* adalah rasa terbakar, tertusuk, nyeri cekot-cekot, pegal-pegal dan rasa seperti kebas.¹⁵

Skor DNS-Ina dapat digunakan untuk diagnosis klinis polineuropati diabetik yang mudah dilakukan dalam praktek klinis, tetapi harus dikombinasikan dengan metode lain.¹⁵ Asad *et al.*⁹ dalam uji reliabilitas *neurological score* untuk *assesment* neuropati sensorimotor pada pasien DM tipe 2 mendapatkan skor DNS-Ina mempunyai sensitivitas 64,41% dan spesifisitas 80,95% dan menyimpulkan bahwa dalam semua skor, DNE lebih spesifik dan DNS adalah yang paling sensitif.⁹

Skor DNE-Ina adalah pemeriksaan klinis sederhana yang menilai abnormalitas refleks, penilaian motorik dan penilaian sensorik (Tabel 3), skor ini dapat digunakan secara mudah di klinik dan hanya membutuhkan waktu singkat. Penilaian DNE-Ina mempunyai skor maksimum 16, yang mengindikasikan hilangnya secara total sensorik, motorik dari semua modalitas dan hilangnya refleks, sedangkan kriteria diagnostik untuk ND bila nilai >3 dari 16 nilai tersebut.¹⁵

Tabel 2. Kuesioner *Diabetic Neuropathy Symptom*-Versi Indonesia (DNS-Ina)

Dalam dua minggu terakhir adakah gejala di bawah ini:

No		Ya (1)	Tidak (0)
1	Apakah anda mengalami ketidakkokohan saat berjalan?	<ul style="list-style-type: none"> • Memerlukan kontrol penglihatan? • Memburuk di malam hari? • Berjalan seperti orang mabuk? • Kurang menapak lantai? 	
2	Apakah tungkai atau kaki anda terasa nyeri seperti terbakar atau nyeri cekot-cekot, pegal-pegal?	<ul style="list-style-type: none"> • Terjadi saat istirahat atau di malam hari • Tidak terkait dengan olahraga • Tidak termasuk <i>klaukasio intermiten</i> 	
3	Apakah anda merasa tungkai atau kaki seperti tertusuk?	<ul style="list-style-type: none"> • Terjadi saat istirahat atau malam hari • Distal lebih berat daripada proximal • Terdistribusi secara <i>glove & stocking?</i> 	
4	Adakah di bagian kaki tertentu anda mengalami rasa kebas?	<ul style="list-style-type: none"> • Distal lebih berat daripada proksimal, • Terdistribusi secara <i>glove & stocking?</i> 	
Total skor			

Total skor 0 = Bukan neuropati DM

Skor 1-4 = Neuropati DM

Asad *et al.*³¹ tahun 2009 dalam penelitian tentang perbandingan studi korelasi saraf dengan skor DNS dan DNE dapat digunakan untuk deteksi neuropati diabetik.

Pengisian *scoring* DNE-Ina memerlukan suatu alat di antaranya palu refleks, garputala 128Hz, tusuk gigi dan bulu. Defisit neurologi yang muncul tersebut dapat dikelompokkan menjadi defisit neurologi akibat kerusakan *large fiber* di antaranya menurun atau hilangnya respons *ankle reflex*, sensibilitas getar pada dorsal sendi jempol kaki, sedangkan defisit neurologi akibat kerusakan *small fiber* adalah menurun atau hilangnya sensasi nyeri dan raba pada punggung kaki.¹⁵

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) integritas 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.³²

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 konsentris, di antaranya terdapat Nodus Ranvier. Potensial aksi dihantarkan dengan cara melompat (*saltatory*) dari satu nodus ke nodus yang lain. Secara makroskopis diketahui bahwa pompa Na⁺- 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 internodal yang lebih panjang, sehingga mengurangi jumlah nodus yang terpolarisasi.³²

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

Tabel 3. Kuesioner *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) -versi Indonesia (DNE-Ina)

Tes	Letak	Manipulasi	Tungkai kanan		
Refleks	Triceps surae (Ankle/ Achilles)		Hilang	2	
			Turun	1	
			Normal	0	
Sensasi	Jari telunjuk	sensitivitas terhadap tusukan jarum	Hilang	2	
			Turun	1	
			Normal	0	
Sensasi	Jempol kaki	sensitivitas terhadap tusukan jarum	Hilang	2	
			Turun	1	
			Normal	0	
			sensitivitas terhadap sentuhan	Hilang	2
				Turun	1
				Normal	0
			persepsi vibrasi	Hilang	2
				Turun	1
				Normal	0
		sensitivitas terhadap posisi sendi	Hilang	2	
			Turun	1	
			Normal	0	
Total skor					

memiliki lapisan mielin, serabut ini mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu. Serabut C oleh karena terlalu kecil tidak terekam pada pemeriksaan ENMG.³³ Penderita polineuropati yang hanya mengenai serabut kecil (*small fiber*), walaupun dengan gejala klinis yang nyata, hasil pemeriksaan ENMGnya bisa normal.³⁴

Hubungan antara ND dengan *nerve conduction velocity* (NCV) secara ringkas dapat disimpulkan yang pertama bahwa NCV akan menurun sebesar 0,5 *Metre per second* (m/s) pertahun pada tahun pertama dan meningkat menjadi sampai 3,9 m/s pada evaluasi 10 tahun berikutnya untuk saraf sensoris dan 3,0 m/s untuk saraf motoris. Berdasarkan bukti tersebut NCV dan amplitudo pada saraf sensoris maupun saraf motoris menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur *severity quality of live* (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 Ca²⁺ serta reseptor pada sisi membran saraf dan membran *cell body*, sehingga terbentuk *spontaneous ectopic afferent of sensory neurons* dan *crosstalk /ephaptic* antar saraf.³⁴

Proses *ephaptic crosstalk* terjadi bila tersedia cukup daerah permukaan yang dekat dengan *membrane apposition* di antara saraf yang berdekatan yang tidak memiliki insulaglia lagi. Hal ini dapat terjadi pada neuroma, *regenerasi sprouts*, dan *pathches of demyelination*.³⁵ Pasangan serabut yang mengalami *ephaptic process* ini biasanya berbeda tipe. Raminsky³⁶ mendapati bahwa arah eksitasi adalah dari *small fiber* yang *unmyelinated* menuju *large fiber* yang *myelinated*.

Deteksi dini 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 ND.³⁷

Meijer *et al.*¹⁵ dalam penelitiannya memperoleh kesimpulan bahwa skor NSS, NDE, DNS, DNE merupakan *tools* yang meliputi gejala dan tanda ND yang sudah tervalidasi, cepat dan mudah dilakukan dalam praktek klinis serta memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk skrining ND. Mereka berpendapat penilaian skor menggunakan simptom sering terjadi kesalahpahaman

dibanding penilaian skor dengan menggunakan *signs* yang diperoleh dari pemeriksaan fisik. Walaupun begitu simptom 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.^{5,42} 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 A δ -fiber.³⁸ Adapun kehilangan rasa raba, rasa baal, gangguan ereksi, inkontinensia, instabilitas gait dan kecenderungan jatuh, adalah bagian dari gejala negatif.³⁴ Hal ini berbeda dengan gejala motorik yang lebih sering bermanifestasi sebagai gejala negatif berupa kelemahan otot.³⁹

Penelitian ini dilakukan perhitungan validitas masing-masing komponen DNS-Ina dan DNE-Ina dibandingkan dengan hasil NCS. Urutan sensitivitas komponen DNS-Ina tertinggi yang dirasakan oleh subjek pada penelitian kami adalah: rasa kebas diikuti rasa seperti tertusuk, nyeri seperti terbakar atau cekot-cekot dan ketidakkokohan saat berjalan (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil uji diagnostik komponen DNS-Ina

Variabel DNS-Ina	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Adakah di bagian kaki tertentu anda mengalami rasa kebas?	53,66	62,16
Apakah tungkai atau kaki anda merasa nyeri seperti terbakar atau nyeri cekot-cekot, pegal-pegal?	34,15	75,68
Apakah anda merasa tungkai atau kaki seperti tertusuk?	19,51	72,97
Apakah anda mengalami ketidakkokohan saat berjalan?	12,20	94,59

Urutan sensitivitas komponen DNE-Ina mulai dari yang tertinggi: penurunan *ankle reflex*, penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap raba dan tusukan jarum, penurunan sensasi jari telunjuk terhadap tusukan jarum, penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap vibrasi dan posisi. Sensitivitas yang paling rendah adalah kekuatan otot quadrisept femoris dan tibialis anterior (Tabel 5).

Penelitian ini dilakukan perhitungan validitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap fungsi sensorik dan motorik.

Tabel 5. Hasil uji diagnostik komponen DNE-Ina

Variabel DNE-Ina	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Refleks		
<i>Ankle/Achilles</i> (hilang/↓)	78,05	62,16
Sensasi jempol kaki terhadap:		
tusukan jarum (hilang/↓)	56,10	83,78
sentuhan (hilang/↓)	58,53	86,49
Sensasi jari telunjuk terhadap:		
tusukan jarum (hilang/↓)	48,78	89,19
Sensasi jempol kaki terhadap:		
persepsi vibrasi (hilang/↓)	43,90	86,49
posisi sendi (hilang/↓)	21,95	94,59
Kekuatan otot:		
quadriseap femoris : ekstensi lutut ↓	9,76	97,30
tibialis anterior : dorsifleksi kaki ↓	12,20	100

Didapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap *sensoric conduction study* (SCS) maupun *motoric conduction study* (MCS) adalah berturut-turut sensitivitas, spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina untuk neuropati sensoris 76,32%, 50% dan 71,05%, 63,64%, dan untuk neuropati motorik 66,67%, 40% dan 85,0%, 73,33% (Tabel 6).

Tabel 6. Perhitungan validitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap SCS dan MCS

	SCS		MCS	
	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
DNS-Ina	76,32	50,00	66,67	40,00
DNE-Ina	71,05	63,64	85,00	73,33

Pada uji diagnostik ini juga melakukan perhitungan validitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap NCS sensorik dan NCS motorik dengan tujuan apakah kedua alat tersebut cukup baik untuk mendeteksi defek serabut saraf sensorik maupun motorik (Tabel 6).

Berdasarkan hasil tersebut dapat diartikan bahwa alat diagnostik DNS memiliki sensitivitas yang lebih baik terhadap SCS dibandingkan DNE-Ina hal ini karena semua komponen DNS-Ina adalah komponen sensorik sedangkan DNE-Ina terdiri dari komponen motorik dan sensorik.

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 DNS-Ina dan DNE-Ina dengan hasil kesimpulan pemeriksaan elektrodiagnosis dan mendapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina pada seluruh subjek, subjek DM dan subjek GTG (Tabel 7).

Tabel 7. Hasil uji diagnostik DNS & DNE dibandingkan dengan kesimpulan NCS

	DNS-Ina			DNE-Ina		
	Subjek total (%)	Subjek DM (%)	Subjek GTG (%)	Subjek total (%)	Subjek DM (%)	Subjek GTG (%)
Sensitivitas	70,73	80,00	20,00	68,29	77,14	20,00
Spesifisitas	49,46	27,78	65,00	86,49	77,78	95,00

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap skor DNS-Ina dan DNE-Ina yang sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia oleh ahli bahasa. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Asad *et al.*⁹ validitas DNS-Ina dan DNE-Ina yang dibandingkan dengan NCS sebagai alat diagnosis standar didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas DNS-Ina 64,0% dan 80,95% sedangkan sensitivitas dan spesifisitas DNE sebesar 17,95% dan 100%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Basuki dan Ernawati,⁴⁰ menilai validitas DNE-Ina dibandingkan dengan NCS, nilai sensitivitas DNE 33,33% dan spesifisitas 92%.

Program skrining hendaknya sangat sensitif, kemudian dilanjutkan pemeriksaan yang lebih spesifik untuk menyingkirkan kasus *false positive* dari pemeriksaan pertama. Untuk itu dilakukan skrining bertingkat 2.⁴¹ Untuk itu kita menghitung sensitivitas dan spesifisitas kombinasi DNS-Ina dan DNE-Ina. Pertama dilakukan skrining pasien DM menggunakan DNS-Ina (sensitivitas 80,0%, spesifisitas 27,78% didapatkan 82 subjek yang positif dengan pemeriksaan DNS-Ina, dilanjutkan dengan skrining pada orang yang positif pada skrining pertama menggunakan DNE-Ina lebih spesifik (sensitivitas 77,14% dan spesifisitas 77,78%). Hasil sensitivitas kedua pemeriksaan (gabungan) 86,0%, spesifisitas kedua pemeriksaan (gabungan) 70,0%.

DISKUSI

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 dependensi, stabilitas atau prediksi, 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 Nilai reliabilitas penelitian ini didapatkan $\kappa = 0,87$ untuk DNS-Ina dan $\kappa = 0,92$ untuk DNE-Ina. Berdasarkan kategori tingkatan reliabilitas menurut Fleiss,⁴² maka hasil reliabilitas DNS-Ina dan DNE-Ina pada penelitian ini termasuk baik ($\kappa > 0,8$).

Hasil penelitian menunjukkan subjek GTG sudah dapat terdiagnosis neuropati walaupun lebih sedikit dibandingkan subjek DM. Neuropati terkait dengan GTG secara klinis mirip dengan neuropati diabetik awal dengan patofisiologi mirip dengan DM.⁴³ Biopsi yang dilakukan pada saraf suralis pasien polineuropati GTG ternyata didapatkan *advanced glycation end products* (AGE) dan aktivasi dari transkripsi inti dari faktor kappa B (NF-kappa B) yang biasa ditemukan pada polineuropati DM.⁴⁴

Dari beberapa teori terjadinya ND, yang dapat menimbulkan gejala neuropati pada GTG adalah proses glikosilasi non-enzimatik di mana terjadi perubahan fisika-kimia sifat-sifat sel dan membentuk AGE yang mengendap pada jaringan dan protein-protein tubuh yang *turn-over*-nya lambat seperti: kolagen dan mielin.⁴⁵ AGE merupakan produk glikasi non-enzimatik dan oksidasi protein dan lipid. Protein yang dirusak oleh AGE akan mengubah struktur dan fungsi jaringan, sehingga terjadi penurunan elastisitas dinding pembuluh darah. Pada DM, akumulasi AGE secara umum mempercepat terjadinya neuropati.⁴⁶ AGE yang berikatan dengan *receptor* AGE (RAGE) akan memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler, yang selanjutnya akan mengaktifasi NF-(kappa) B.⁴⁷ Aktivasi NF-(kappa)B akan mengaktifkan jalur protein kinase C (PKC) yang merupakan mekanisme tambahan di mana hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada jaringan yang rentan komplikasi. Aktivasi jalur PKC menyebabkan vasokonstriksi dan permeabilitas kapiler sehingga menyebabkan hipoksia, angiogenesis, penebalan membran basalis dan proliferasi endotel. Perubahan dalam aliran darah neurovaskular ini merupakan sumber peranan PKC pada neuropati. Aktivasi PKC juga mengganggu fungsi pompa Na-K ATPase dan enzim lain yang penting untuk konduksi saraf.⁴⁸

Hasil penelitian menunjukkan frekuensi tungkai bawah lebih banyak daripada tungkai atas. Diabetes melitus merupakan suatu kondisi yang bersifat sistemik sehingga semua bagian dari tubuh memiliki risiko untuk terjadi neuropati diabetik. Gambaran neuropati DM yaitu neuropati yang mengenai serabut saraf terpanjang terlebih dahulu, sehingga tipe neuropati ini seringkali disebut *length-dependent diabetic polyneuropathy* (LDDP).⁴⁹ Hal tersebut menjadi alasan mengapa gangguan paling nyata di tungkai bawah, meskipun pada

kondisi yang lebih parah tangan dan jari dapat pula terkena.⁵⁰ Kecepatan konduksi saraf sebanding dengan panjangnya saraf karena kecepatan konduksi saraf sebanding dengan panjangnya saraf sehingga penurunan sensasi dan hilangnya refleksi terjadi pertama di jari pada setiap kaki, lalu memanjang ke tangan.⁵¹

Rasa kebas merupakan gejala sensorik dari *large fiber* dan *small C fiber* sedangkan rasa tungkai atau kaki seperti tertusuk dan nyeri terbakar atau cekot-cekot merupakan gejala sensorik pada *small A δ fiber*.⁵² Pada neuropati DM yang paling sering pertama terkena adalah *small fiber*. Setelah berlangsung kronis akan terjadi kerusakan *large fiber*.⁵³ Teori tersebut dapat menjelaskan kenapa gejala yang paling sering muncul pada penelitian ini adalah rasa kebas. Rasa kebas merupakan gejala campuran antara *small C fiber* dan *large fiber* yang muncul setelah lama menderita DM. Durasi DM subjek penelitian ini cukup lama yaitu $56,57 \pm 10,33$ bulan.

Meskipun sensitivitas *ankle reflex* cukup tinggi tetapi kerugian dari hanya mengandalkan hilangnya atau menurunnya *ankle reflex* pergelangan kaki untuk diagnosis neuropati perifer adalah prevalensi tinggi absen refleksi pergelangan kaki bahkan populasi normal.¹⁵ Hal ini mungkin terjadi karena penurunan *ankle reflex* dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain obesitas, edema, kekurangan nutrisi dan obat-obatan seperti *beta blocker*. Peningkatan prevalensi penurunan *ankle reflex* berhubungan dengan peningkatan usia, dibuktikan dengan sebuah studi yang melibatkan 1.074 pasien dewasa normal, penurunan *ankle reflex* meningkat pesat dari 15% pada kelompok usia 40-50 tahun dan meningkat lagi hingga 80% pada usia 90-100 tahun.⁵⁴

Alat diagnostik DNE-Ina memiliki sensitivitas yang lebih baik dibandingkan DNS-Ina terhadap MCS karena DNE-Ina tidak hanya terdiri dari komponen sensorik saja seperti DNS-Ina namun juga terdapat komponen motorik (kekuatan otot quadrisep femoris, otot tibialis anterior dan *ankle reflex*). Komponen *large* motorik (penurunan *ankle reflex*, kekuatan otot tibialis anterior, otot quadrisep femoris) dibandingkan komponen *large* sensorik pada DNE-Ina (penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap posisi, penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap raba dan vibrasi) memiliki perbandingan yang sama (3:3) namun salahsatu komponen motorik (penurunan *ankle reflex*) memiliki sensitivitas yang tinggi yaitu 78,05% (Tabel 5) sehingga akan mempengaruhi tingginya sensitivitas DNE-Ina terhadap MCS.

Neuropati diabetik tipe motor 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.⁴⁸ 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.⁵⁵ Hasil spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina 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.^{33,56}

Hasil validitas DNS-Ina memberikan informasi bahwa alat ini mempunyai sensitivitas yang tinggi akan tetapi spesifisitas kurang terhadap pasien DM, hal ini mempunyai arti bahwa DNS-Ina mempunyai kemampuan skrining yang baik akan tetapi kurang dalam diagnostik sedangkan DNE-Ina memperoleh hasil yang tinggi pada spesifisitasnya namun sensitivitasnya rendah, hal ini mempunyai arti bahwa DNE-Ina mampu sebagai alat diagnostik neuropati DM yang spesifik pada pasien DM.⁵⁶ Sebagai alat diagnostik, harus memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, untuk itu dapat digunakan kombinasi antara DNS-Ina dan DNE-Ina.

Beberapa alasan DNS-Ina dan DNE-Ina memperoleh hasil yang tidak dapat 100% untuk mendiagnosis ND dibanding NCS adalah tidak semua gejala dan tanda yang diakibatkan oleh adanya disfungsi dari *large fiber* dieksplorasi dalam skor DNS-Ina maupun DNE-Ina. Gejala dan tanda *large fiber* yang dieksplorasi pada skor DNS-Ina dan DNE-Ina meliputi rasa seperti kebas, dan ketidakkokohan, kekuatan otot, *ankle reflex*, sensitivitas terhadap posisi, raba dan vibrasi sedangkan gejala dan tanda *large fiber* yang tidak dieksplorasi oleh kedua skor tersebut meliputi kram dan rasa kelemahan, pemeriksaan sensitivitas terhadap suhu, pemeriksaan atrofi otot dan tonus otot.⁵⁷

Alasan lain yang menyebabkan sensitivitas dan spesifisitas DNS-Ina tidak dapat 100% antara lain: tidak semua pasien neuropati DM memiliki gejala (asimtom). Penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al.*⁵⁸ melakukan penelitian pada 700 pasien neuropati DM yang diperiksa dengan menggunakan *semmens-weinstenn monofilament* (SMWF), 14,4% di antaranya tidak memiliki gejala neuropati (asimtom). Penelitian lain yang dilakukan oleh Odike *et al.*⁵⁹ pada 120 pasien neuropati DM yang diperiksa menggunakan *bio-theisometry*, 30,8% di antaranya asimtom. Selain itu, pertanyaan-pertanyaan komponen DNS: “apakah ada gejala-gejala tersebut dalam 2 minggu terakhir?”. Padahal simtom neuropati DM bisa bersifat reversibel namun kelainan anatomisnya tetap ada (asimtom) dikarenakan badan sel saraf memiliki kemampuan memelihara akson melalui aliran aksoplasma. Bila akson rusak, maka bagian distalnya, termasuk selubung mielin,

mengalami beberapa perubahan yang menyebabkan disintegrasi struktur serta degradasi kimia yang lengkap. Perubahan juga terjadi pada badan neuronal. Retikulum endoplasmik kasar mengalami disagregasi dan badan sel membulat. Sitoplasma menjadi lebih bening dan inti bergeser ke tepi sel. Proses ini disebut *chromatolysis* sentral dan menunjukkan aktivasi sintesis protein dalam usaha meregenerasi akson. Protein sitoskeletal dan material lain menuju akson. Sel Schwann yang mengalami kerusakan juga dapat berproliferasi kembali dan membentuk mielin yang baru (demielinisasi). Derajat regenerasi dan pemulihan tergantung beratnya kerusakan.⁶⁰

Alasan lain yang menyebabkan sensitivitas dan spesifisitas DNE tidak dapat 100% antara lain: Saat pemeriksaan sensitivitas terhadap raba dan tusukan jarum pada DNE nilainya dianggap tidak normal apabila: turun atau hilang, sedangkan reaksi hiperalgesia atau alodinia tidak dinilai. Pemeriksaan vibrasi pada DNE-Ina menggunakan garputala 128 Hz padahal terdapat pemeriksaan vibrasi yang lebih objektif daripada garputala dengan menggunakan *vibration perception threshold* (VPT) karena besarnya vibrasi yang diberikan bisa diukur. VPT akan mendiagnosis neuropati apabila besar vibrasi yang diberikan lebih dari 15 volt pasien baru bisa merasakan adanya getaran. Pemeriksaan *pinprick* menggunakan jarum pentul masih ada peran subjektif saat pemeriksaan karena tekanan yang diberikan bisa tidak konsisten. Ada alat yang lebih baik untuk memeriksa adanya kelainan neuropati yaitu menggunakan *semmens-weinstenn monofilament* (SMWF) dengan menggunakan alat berupa monofilamen 10-gram (g) untuk menilai sensasi pada kaki. Cara pemeriksaan dengan menempatkan benang nilon monofilamen pada telapak kaki sampai mulai membengkok dan tahan sampai 3 detik. Pada orang yang tidak neuropati akan merasakan adanya tusukan monofilamen. Jika tidak dirasakan dalam setidaknya empat dari sepuluh area pada telapak kaki yang telah ditetapkan, maka dapat diasumsikan bahwa orang tersebut menderita neuropati DM. DNE-Ina juga hanya memeriksa ekstremitas kanan saja, padahal neuropati DM bisa bersifat mononeuropati atau polineuropati. Mononeuropati bisa terjadi di sebelah kanan maupun kiri.⁶⁰

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. Kimura⁶¹ 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*.⁶¹ Penelitian oleh Jimenez *et al.*⁶² menunjukkan 49% pasien asimtom neuropati DM memiliki kelainan pada NCS. Canals *et al.*⁶³ membuktikan pada pasien simtomatik, kelainan aksonal berperan sangat besar sedangkan pasien asimtomatik, kelainan demielinisasi yang paling berperan.

SIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor DNS-Ina dan DNE-Ina sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik untuk pasien DM memiliki reliabilitas *inter-rater* yang baik dan kombinasi keduanya memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Skrinning dan kegiatan survei neuropati DM lebih akurat menggunakan DNS-Ina sedangkan diagnosis dan pemilihan terapi neuropati DM dapat dipastikan dengan menggunakan DNE-Ina.

DAFTAR PUSTAKA

- Show JE, Sicree RA, Zimet PZ. Global Estimates of Diabetes for 2010 and 2030. International Federation. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;87:4-14.
- Ziegler D. Painful diabetic neuropathy advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care. 2009;32(4):20-23.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: A statement by The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28:46-50.
- Gooch C and Tanya F. Peripheral neuropathies in current diagnosis & treatment in neurology. New York: Mc Graw Hill; 2007.p.171-173.
- Boulton AJM, Rayaz AM, Joseph CA, Jay MS. Diabetic somatic neuropathy. Diabetes Care. 2004;27(6):1458-1486.
- Dyck PJ. Human diabetic endoneural sorbitol, fructose and myoinositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol. 1992;6:590-596.
- 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.
- Daad HA. Discordance Between Symptoms and Elektrophysiological Testing in Saudi Diabetics. Bahrain Med Bull. 2002;24(1):10-12.
- 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.
- Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Pusat Studi Diabetes dan Lipid RSCM. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004.p.98-112.
- Poernomo H. Dasar Pemeriksaan Konduksi Saraf. Petunjuk Praktis Elektrodagnostik. Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga SMF RSU DR. Sutomo Surabaya: Erlangga press; 2003.p.47-49.
- Taksande, Ansari, Jaikishan, et al. The diagnostic sensitivity and reproducibility of the clinical physical examination signs in patients of diabetes mellitus for making diagnosis of peripheral neuropathy. Journal of Endocrinology and Metabolism. 2010;1:21-26.
- Melar E, Kiziltan, Aysegul G, Gunes K, Ali A, Nurten U. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: Clinical and nerve conduction study. Journal of the Neurological Sciences. 2007;258:75-79
- 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.
- Meijer G. Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy with the Diabetic Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. Diabetic Care. 2003;26:697-701.
- 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. 8:928-933.
- World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Tech Rep Ser. 1985;727:1-113.
- Gebel E. How diabetes differs from men and woman. American diabetes association. Diabetes forecast. 2007;66(4):836-844.
- Manavathi B and Kumar R. Steering estrogen signals from the plasma membrane to the nucleus: Two sides of the coin J Cell Physiol. 2005;10(3):20011-20551.
- 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;117:1862-1866.
- Alberti SG, Zimmet G. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Diabetes UK. 2006;605:23-40.
- Hsueh W, Anderson P. The endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. Hypertension. 1992;116(20):253-263.
- 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.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 2002;352(2):341-350.
- Duby J, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy an intensive review. Am J Health-Sys Pharm. 2004;61:160-76.
- Singleton A, Gordon S, James, et al. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. Diabetes. 2003;52(12):22-32.
- Donofrio PD, Albers JW. Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. AAEM. 1990;13(6):889-903.
- Bales and Meals R. Peripheral Neuropathy of the Upper Extremity Department of Orthopedics, University of California. Los Angeles: Indie press; 2009.p.32-37.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH. The endocrine myopathies. Principles of neurology. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1997.p.1440-1442.
- Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. Neurologist. 2008;14(1):23-29.
- Asad A, Hamed MA, Khan A, et al. Comparison of nerve conduction studies with diabetic neuropathy examination score in Type-2 diabetics for detection of Sensorimotor. J Pak Med Association. 2009;30(2):120-129.

32. Preston DC, Shapiro BE. Electromyografi and Neuromuscular Disorder. Clinical Electrophysiologic Correlation. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998.p.241-246.
33. Basuki M. Anatomi dan Fisiologi. Petunjuk praktis elektrodiagnostik. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/SMF RSU DR. Sutomo. Negara press; 2003.p.75-77.
34. Yikuan X. Mechanism for chronic pain geration. Chinese Science Bulletin. 2000;45(9):775-783.
35. 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.
36. Raminsky M. Ephatic Transmission Between Single Nerve Fibres in The Spinal Nerve Roots of Dystrophic Mice. Journal of Physiol. 1980;305:171-169.
37. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Brill V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. Diabetes Care. 2001;24(2):250-256.
38. Trippe B. Diabetic Peripheral Neuropathy: The Forgotten Complication And New Therapeutic Approaches. Supplement To Review Of Endocrinology. 2009;23(2):101-123.
39. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. World J Gastroenterol. 2007;13(2):175-191.
40. Basuki dan Ermawati. Uji sensitivitas dan spesitivitas Diabetic Neuropathy Examination score dan Modified Diabetic Neuropathy Examination score terhadap pemeriksaan elektromiografi pada penderita polineuropati DM. FK Unair. Surabaya: ITS press; 2007.
41. Kanchanaraksa. Evaluation of Diagnostic and Screening Tests. Validity and Reliability. John hopkins University. Maryland: Hope press; 2008.
42. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley; 198;66(2):6-17.
43. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. Neurologist. 2008;14(1):23-29.
44. 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. Cologne: committee of the German Diabetes Association (DDG); 2004.186(2):672-675.
45. Tjokroprawiro A. Diabetes mellitus and syndrome 32 (A step forward to era of globalisation). JSPS-DNC symposium. Surabaya: Surabaya press; 2003.p.1991-1996.
46. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the non fasting state to the development cardiovascular state. Endocrine Review. 2003;19(5):583-592.
47. Wright, E, J.L Bacon dan L.C Glass. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: The Role of Fasting and Postprandial Glycemia. Int J Clin Pract. 2006;60(3):308-314.
48. Uribarri J and Tuttle KR. Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;63(1):1293-1299.
49. Baido RD. Neuropati perifer pada penderita diabetes mellitus. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Makassar: Surya Timur press; 2011.p.8-11.
50. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to management, Pharmacology & Therapeutics. 2008:120;1-34.
51. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6):331-340.
52. Kopth and Patel. Guide to Pain Management in Low-Resource Sourcing. International Association for the Study of Pain. Seattle: Urban press; 2000.p.102-105.
53. Jacob. Peripheral Neuropathy. Medifocus Guide. Create Space Independent Publishing Platform. 2010; 800:17-20.
54. Bowditch MG, Sanderson P, Livesey JP. The significance of an absent ankle reflex. J Bone Joint Surg Br. 1996;78:276-279.
55. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6):331-340.
56. Puspongoro HD, Wirya W, Pudjiadi AH, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: CV Sagung Seto; 2010.
57. Ahmed SR, Zuberi BF, Afsar S. Frequency of Sensory Neuropathy in Foot of Asymptomatic Type2 Diabetic Patients Using Semmes-Weinstein Monofilament. Pak J Med Sci. 2009;25(3):349-352.
58. Odike MA, Ajaero CA, Oli JM. Is asymptomatic peripheral neuropathy present in Nigerian diabetic patients? An assessment using the United Kingdom screening test (UKST) and bio-thesiometry. Afr J Med Med Sci. 2008;37(3):265-271.
59. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes care. 2008;31(3):464-469.
60. Ginsberg, L. Lecture Notes. Neurology. 2005;8:181-182.
61. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases on Nerve and Muscle. Principles and Practice. 2nd edition. Philadelphia: FA Davis Company; 1989.p.83-104.
62. Jimenez C, Grekin, Leyton, et al. Thermal Threshold: Research Study on Small Fiber Dysfunction in Distal Diabetic Polyneuropathy. Neurological and microvascular function. Journal of Diabetes Science and Technology. 2012;6(1):177-183.
63. Canals J, Povedeno M, Montero J, Pradas J. Diabetic polyneuropathy. Axonal or demyelinating?. Neurophysiol. 2002;42(1):32-36.