

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 . LATAR BELAKANG

Neuropati diabetika merupakan merupakan salah satu komplikasi kronik diabetes melitus(DM) yang sering meresahkan penderita karena dirasakan sebagai siksaan oleh penderita. Neuropati juga menambah angka mortalitas dan menurunkan kualitas hidup penderita DM. Satu diantara 4 penderita DM akan mengalami polineuropati distal simetris.¹

Prevalensi neuropati diabetika (ND) dalam berbagai literatur sangat bervariasi. Penelitian di Amerika Serikat memperlihatkan bahwa 10-20% pasien saat ditegakkan DM telah mengalami neuropati. Prevalensi neuropati diabetika ini akan meningkat sejalan dengan lamanya penyakit dan tingginya hiperglikemia. Diperkirakan setelah menderita diabetes selama 25 tahun, prevalensi neuropati diabetika 50%. Kemungkinan terjadi neuropati diabetika pada kedua jenis kelamin sama.^{1,2,3} *United Kingdom Propective Diabetes Study* (UKPDS) pada tahun 1998 menemukan kejadian ND meningkat pada usia tua dan ternyata 50 % penderita berusia lebih dari 60 tahun.¹

Tingginya ND, progresifitas serta berkembangnya ND termasuk *painful diabetic neuropathy* (PDN) berkorelasi dengan hiperglikemia. *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) menyatakan bahwa pengendalian glukosa darah yang ketat akan menurunkan angka ND sebesar 60%. Faktor risiko lain yang terkait dengan ND adalah dislipidemia , hipertensi, merokok, konsumsi alkohol.^{1,4}

Hiperglikemia akan menghasilkan produk-produk hasil reaksi non enzimatis yang akhirnya terkumpul *advance glycosilation end product* (AGEs) dan AGEs inilah yang mempunyai efek tidak baik pada pembuluh darah dan *axon* saraf.¹

Polineuropati diabetika merupakan neuropati diabetika yang terbanyak di jumpai. Pada pasien-pasien DM tipe 2, 59 % menunjukkan berbagai neuropati diabetika, 45% diantaranya menderita polineuropati diabetika.⁵ Polineuropati terjadi pada hampir 30% pasien yang dirawat akibat diabetes dan hampir 20% pada pasien diabetes rawat jalan.⁶

Nyeri neuropati diabetika merupakan nyeri neuropatik di temukan pada 11,6% pasien neuropati diabetika dengan IDDM dan 32,1% dengan NIDDM. Gejala yang ditimbulkan berupa nyeri hebat dan akut seperti terbakar, pedih, seperti kesetrum dan alodinia yang tiada henti pada tungkai dan memburuk pada malam hari. Nyeri ini secara bermakna berdampak terhadap kualitas hidup pasien. Untuk menilai intensitas nyeri dan kemajuan terapi dipakai *Visual Analogue Scale* (VAS).²

Diagnosis neuropati diabetika ditegakkan bila terdapat gejala dan tanda klinik berupa gangguan sensorik, motorik maupun otonom ditambah pemeriksaan penunjang.² Pemeriksaan penunjang yang sangat berguna untuk menegakkan diagnosis penyakit sistem saraf perifer antara lain pemeriksaan elektromiografi (EMG).^{2,7,8}

Elektromiografi (EMG) adalah pemeriksaan elektrodagnosis untuk memeriksa saraf perifer dan otot. Abnormalitas pemeriksaan EMG secara tidak langsung akan menunjukkan distribusi lesi saraf perifer, jenis lesi dan beratnya lesi.^{7,8}

EMG mempelajari aktivitas listrik dari otot dan dapat digunakan mempelajari motor unit serta prognosisnya. Selain itu EMG bersama kecepatan hantar saraf dapat memberi diagnosis, jenis serta prognosis kelainan saraf tepi.⁸ Pemeriksaan ini juga membutuhkan keahlian khusus, kurang praktis untuk penggunaan klinis sehari-hari dan karena harganya relatif mahal mungkin hanya dimiliki oleh pusat kesehatan rujukan atau pusat pelayanan kesehatan .

Meijer et al dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) dan *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) merupakan instrumen untuk membedakan penderita diabetes dengan dan tanpa neuropati yang mudah dan praktis digunakan.⁹

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa mekanisme terjadinya polineuropati pada pasien diabetes sangatlah kompleks. Polineuropati terjadi sebagai akibat dari peningkatan stres oksidatif dan radikal bebas dari produk akhir glikosilasi, akumulasi *polyol*, dan penurunan kadar *nitric oxide* (berdampak pada disfungsi endotel). Polineuropati juga diakibatkan oleh penurunan aktivitas pompa natrium dan peningkatan kadar homosistein. Pada pasien diabetes dijumpai pula penurunan kemampuan mekanisme regenerasi dan ditandai oleh penurunan faktor pertumbuhan saraf.^{6,10}

Ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang berakibat pada kerusakan jaringan atau endotel. Stres oksidatif merupakan modulator penting pada perkembangan komplikasi DM. Beberapa bukti ilmiah menunjukkan adanya peningkatan kadar basal dari produksi

radikal bebas dan penurunan antioksidan yang memburuk seiring dengan peningkatan glukosa plasma sehingga terjadi stres oksidatif.¹¹

Stres oksidatif pada sistem saraf tepi dapat menyebabkan terjadinya neuropati diabetika.¹¹ Stres oksidatif berperan dalam patogenesis neuropati diabetika karena terjadinya defek neurovaskuler hasil dari hipoksia endoneural dan serangkaian disfungsi saraf.¹²

Indikator kuat untuk membuktikan bagaimana peran stres oksidatif dalam neuropati diabetika, dibuktikan oleh beberapa penelitian mengenai penggunaan antioksidan pada baik pada binatang percobaan maupun pada pada pasien. Mekanisme yang menyebabkan stress oksidatif pada hiperglikemik kronik dan perkembangan neuropati telah diperiksa pada model dengan binatang. Stress oksidatif ini dihubungkan dengan perkembangan apoptosis pada neuron dan menyokong sel glia dan kemudian dapat menyatukan mekanisme yang membuat perusakan sistem saraf pada diabetes.¹¹

Sampai saat ini belum ada pengobatan neuropati diabetika maupun polineuropati diabetika yang memuaskan. Pengobatan didasarkan pada 4 pilar, yaitu : regulasi glukosa darah mendekati normal, terapi berdasarkan patogenesis, pengobatan simptomatik, dan menghindari faktor risiko dan komplikasi.¹

Dasar patofisiologi terjadinya polineuropati diabetika menunjukkan adanya peran yang besar dari stres oksidatif. Mekanisme patogenik menunjukkan ada peran antioksidan potensial untuk mengobati neuropati. Beberapa pendekatan terapeutik telah dikembangkan termasuk antioksidan seperti *alpha lipoic acid* (ALA) untuk

mengurangi stres oksidatif yang meningkat. Obat ini dirancang untuk mempengaruhi dengan baik patofisiologi gangguan ini.^{6,11}

Alpha lipoic acid (ALA) yang juga dikenal dengan nama *thioctic acid* merupakan zat antioksidan yang sangat kuat. Beberapa penelitian laboratorium menunjukkan adanya manfaat *alpha lipoic acid* dalam menurunkan stress oksidatif dan meningkatkan fungsi endotel vaskuler. Pertanyaan klinis yang diajukan adalah “apakah pemberian *alpha lipoic acid* memberikan manfaat klinis dalam memperbaiki gejala polineuropati diabetika. ?”⁶

Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa ALA dapat menghambat, bahkan mengembalikan gangguan saraf yang disebabkan hiperglikemia dengan cara mengurangi radikal bebas dari stres oksidatif. Penelitian pada neuropati perifer diabetika menunjukkan pengaruh ALA pada aliran darah saraf dan konduksi serabut saraf perifer, dan meningkatkan pengambilan glukosa endoneurial serta metabolisme energi. Penelitian lainnya menunjukkan adanya ALA pada penderita DM tipe 2, setelah beberapa minggu, mempengaruhi sensitivitas insulin. Penelitian di Jerman menunjukkan bahwa pengobatan dengan ALA selain dapat menurunkan stres oksidatif seluler, meningkatkan mikrosirkulasi endoneural. Ziegler dkk mengemukakan bahwa selain memperbaiki neuropati sensorik dan mototik, ALA juga memperbaiki neuropati otonom. Penelitian tersebut memicu untuk mengadakan penelitian ALA pada manusia yang mengalami neuropati diabetika.^{12,13}

Banyak penelitian tentang hasil guna ALA dengan dosis, waktu dan jumlah sampel yang berbeda-beda baik dengan pemberian intravena maupun peroral. Keluaran penelitian yang banyak digunakan selama ini dengan *Total Symptom Score*,

Neuropathy Impairment Score dan , Neuropathy Symptom and Change Score. Dosis yang digunakan penderita dalam beberapa penelitian berbeda-beda dari injeksi maupun peroral. Ziegler menggunakan *alpha lipoic acid* injeksi 600 mg dilanjutkan 600 mg peroral dibandingkan dengan placebo. Ametov et al menggunakan injeksi saja 600 mg dibandingkan placebo. Ziegler juga menggunakan *alpha lipoic acid* 600,1200 dan 1800 mg peroral.^{14,15,16,17,18}

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang, maka perumusan masalah dalam penelitian ini dapat disusun sebagai berikut :

Apakah terdapat perbedaan perbaikan klinis penderita polineuropati diabetika DM tipe 2 yang mendapatkan terapi standar polineuropati diabetika dan *alpha lipoic acid* 600 mg /hari dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar dan placebo selama 3 bulan yang terlihat dari perbedaan rerata skor DNE /DNS dan VAS ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

- Membuktikan pengaruh penambahan *alpha lipoic acid* 600 mg/hari peroral terhadap perbaikan klinis pada penderita polineuropati diabetika DM tipe 2 .

Tujuan Khusus

- Menganalisis perbedaan rerata skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) , *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan *Visual Analogue Scale* (VAS) pada subyek yang diberi *alpha lipoic acid* dan placebo.
- Menganalisis perbaikan klinis penderita polineuropati diabetika DM tipe 2 minggu ke-4, 8 dan ke-12 pada masing-masing kelompok dan antar kelompok berdasarkan skor DNE , DNS dan VAS .

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Mendapatkan informasi tentang pengaruh pemberian *alpha lipoic acid* 600 mg/ hari 1 x 1 peroral selama 3 bulan terhadap perbaikan klinis penderita polineuropati diabetika.

1.4.2. Sebagai bahan informasi dan dijadikan sebagai rujukan untuk penelitian selanjutnya.

1.5 ORIGINALITAS PENELITIAN

Telah banyak penelitian tentang manfaat *alpha lipoic acid* untuk tambahan pengobatan neuropati diabetika, sejauh peneliti ketahui sampai saat ini belum pernah ada yang meneliti pemberian *alpha lipoic acid* 600 mg/hari selama 3 bulan pada terapi penderita polineuropati diabetika DM tipe 2 terhadap perbaikan klinis yang didiagnosis secara klinis dengan instrumen skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) , *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan dievaluasi dengan skor DNE ,

DNS dan *Visual Analogue Scale* (VAS) belum pernah dilakukan. Diagnosis klinis dengan instrumen skor DNE dan DNS dimana penggunaannya praktis, cepat dan mudah dilakukan dipraktek klinik. Perbaikan intensitas nyeri dievaluasi dengan menggunakan skor VAS.

Tabel.1. Matrik Penelitian Terdahulu

Nama Uji Klinik	Peneliti	Publikasi	Subyek	Pemberian dan Durasi	Hasil
ALADIN (1995) (<i>Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy</i>) ¹⁴	Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al	<i>Diabetologia</i> 1995;38: 1425-33	DM tipe 2, 328 pasien	Intravena, 5 minggu 100,600 dan 1200 mg 3 minggu	Perbaikan signifikan gejala neuropati (baal, nyeri, kesemutan)
ALADIN II (1999) ¹⁵	Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al	<i>Free Radic Res</i> 1999 ;31:171-9	DM tipe 1 dan 2, 65 pasien	Intravena 5 hari , 600 dan 1200 mg iv, Oral 2 tahun, Oral 600,1200 mg	Perbaikan gambaran ENMG
ALADIN III(1999) ¹⁶	Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al.	<i>Diabetes Care</i> 1999;22: 1296–301	DM tipe 2, 509 pasien	Intra vena 3 minggu 600 mg, oral 6 Bulan 600 mg	Perbaikan gejala klinis neuropati
Sydney (2003) (<i>Symptomatic Diabetic Neuropathy</i>) ¹⁷	Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al	<i>Diabetes Care</i> 2003; 26:770-6	DM tipe 2, 120 pasien	Intravena 600 mg	Perbaikan gejala Sensoris (nyeri, baal, kesemutan)
Sydney II (2006) ¹⁸	Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low et al	<i>Diabetes Care</i> 2006; 29:2365–70	DM tipe 2, 120 pasien	Oral 5 minggu 600,1200,1800 mg	Perbaikan nyeri seperti terbakar dan ditusuk-tusuk (p<0,05), kesemutan dan rasa tebal (p > 0,05)