

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. POLINEUROPATI DIABETIKA

2.1.1 DEFINISI POLINEUROPATI DIABETIKA

Definisi neuropati diabetika adalah adanya gejala dan / atau tanda dari disfungsi saraf perifer dari penderita diabetes tanpa ada penyebab lain selain diabetes melitus setelah dilakukan eksklusi penyebab lainnya.^{4,10,19,20} Polineuropati diabetika menggambarkan keterlibatan banyak saraf tepi dan distribusinya umumnya bilateral simetris meliputi gangguan sensorik, motorik maupun otonom.^{10,19}

2.1.2. GEJALA POLINEUROPATI DIABETIKA

Polineuropati diabetika merupakan neuropati diabetika yang paling sering terjadi. Pada pasien – pasien DM tipe 2, 59% menunjukkan berbagai neuropati, 45% diantaranya menderita polineuropati diabetika.⁵ Gejala yang mudah dikenal adalah kelainan yang sifatnya simetris.¹⁹ Gangguan sensorik selalu lebih nyata dibanding kelainan motorik dan sudah terlihat pada awal penyakit. Ditandai dengan hilangnya akson dan serabut saraf terpanjang terkena terlebih dulu. Umumnya gejala nyeri, parastesi dan hilang rasa timbul ketika malam hari. Khas diawali dari jari kaki berjalan ke proksimal tungkai. Seiring memberatnya penyakit jari tangan dan lengan terkena sehingga memberi gambaran “sarung tangan dan kaos kaki”. Kelainan ini dapat mengenai saraf sensoris, motor dan fungsi otonomik dengan bermacam-macam derajat tingkat, dengan predominan terutama disfungsi sensoris.² Kelemahan otot-otot tungkai dan penurunan reflek lutut dan tumit terjadi lebih lambat. Adanya nyeri

dan menurunnya rasa terhadap temperatur melibatkan serabut saraf kecil (*small fiber neuropathy*) dan merupakan predisposisi terjadinya ulkus kaki. Gangguan proprioseptif, rasa getar dan gaya berjalan (*sensory ataxia gait*) menunjukkan keterlibatan serabut saraf ukuran besar (*large fiber neuropathy*). Disfungsi otonom yang timbul adalah adanya anhidrosis, atonia kandung kencing dan pupil reaksi lambat. Awitan gejala perlahan sebagai gejala negatif dan /atau positif. Serabut saraf berukuran besar dan kecil terkena walaupun manifestasi dini yang muncul mungkin dari serabut kecil.^{2, 19, 21}

2.1.3. KRITERIA DIAGNOSIS

2.1.3.1. Diagnosis Diabetes Melitus

Kadar gula darah untuk menentukan diagnosis DM menurut Konsensus Pengelolaan DM tahun 2006.²²

Tabel 2. Diagnosis DM menurut Konsensus Pengelolaan DM Perkeni 2006²²

	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)			
Plasma vena	<100	100-199	≥200
Darah kapiler	<90	90 -199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)			
Plasma vena	<100	100-125	≥126
Darah kapiler	<90	90-99	≥100

2.1.3.2. Diagnosis Neuropati Diabetika

Ada beberapa kriteria untuk menentukan adanya komplikasi neuropati pada penderita diabetes, salah satunya adalah dengan Konsensus San Antonio.

Konsensus San Antonio

Penegakan neuropati diabetika selain berdasarkan WHO, dapat pula ditegakkan berdasarkan konsensus San Antonio. Pada konsensus tersebut telah direkomendasikan bahwa paling sedikit 1 dari 5 kriteria dibawah ini dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis neuropati diabetika, yakni: (1) *Symptom scoring*; (2) *Physical examination scoring*; (3) *Quantitative Sensory Testing (QST)*; (4) *cardiovascular Autonomic Function Testing (cAFT)*; (5) *Electro-diagnostic studies (EDS)*.^{2,9}

Pemeriksaan *symptom scoring* dan *physical examination scoring* yang telah terbukti memiliki sensitifitas dan spesifitas tinggi untuk mendiagnosis neuropati atau polineuropati diabetika adalah skor *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS)* dan skor *Diabetic Neuropathy Examination (DNE)*.⁹

Diabetic Neuropathy Examination (DNE)

Alat ini mempunyai sensitivitas sebesar 96% dan spesifisitas sebesar 51%. Skor *Diabetic Neuropathy Examination (DNE)* adalah sebuah sistem skor untuk mendiagnosa polineuropati distal pada diabetes melitus. DNE adalah sistem skor yang sensitif dan telah divalidasi dengan baik dan dapat dilakukan secara cepat dan mudah di praktek klinik. Skor DNE terdiri dari 8 item, yaitu: A) Kekuatan otot: (1) quadrisept femoris (ekstensi sendi lutut); (2) tibialis anterior (dorsofleksi kaki). B) Relfeks: (3) trisept surae/ tendo achiles. C) Sensibilitas jari telunjuk: (4) sensitivitas

terhadap tusukan jarum. D) Sensibilitas ibujari kaki: (5) sensitivitas terhadap tusukan jarum; (6) sensitivitas terhadap sentuhan; (7) persepsi getar ; dan (8) sensitivitas terhadap posisi sendi. Skor 0 adalah normal; skor 1: defisit ringan atau sedang (kekuatan otot 3-4, refleks dan sensitivitas menurun); skor 2: defisit berat (kekuatan otot 0-2, refleks dari sensitivitas negatif/ tidak ada). Nilai maksimal dari 4 macam pemeriksaan tersebut diatas adalah 16. Sedangkan kriteria diagnostik untuk neuropati bila nilai > 3 dari 16 nilai tersebut.^{9,23,24,25} Telah dilakukan penelitian mengenai tingkat penentuan diagnosis klinik neuropati diabetika antara 2 dokter pemeriksa dengan menggunakan DNE score yang telah diterjemahkan oleh dua orang dokter, telah dihasilkan kesepakatan kappa berkisar antara 0,5 – 1,00. Tujuh item dari sub pemeriksaan menunjukkan nilai kappa untuk diagnosis neuropati adalah 0,6. Menurut Landis dan Koch , bahwa kesepakatan baik apabila nilai kappa 0,6 atau lebih, nilai kesepakatan rendah diantara dua pemeriksa yaitu pada pemeriksaan sensitifitas ibu jari terhadap tusukan jarum (Kappa 0,52). Faktor-faktor yang memungkinkan terjadinya hal tersebut adalah pengalaman dan pengetahuan tentang DNE score , atau akibat suasana dan lingkungan pemeriksaaan yang kurang mendukung, kesabaran pemeriksa dan yang diperiksa. Hasil kesepakatan tersebut dapat disimpulkan bahwa DNE score dapat digunakan didalam klinis untuk menentukan diagnosis klinik neuropati diabetika.^{24,25}

Diabetic Neuropathy Symptom (DNS)

Skor DNS

Skor *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) merupakan 4 point yang bernilai untuk skor gejala, dengan prediksi nilai yang tinggi untuk menyaring polineuropati

pada diabetes. Gejala jalan tidak stabil, nyeri neuropatik, parastesi atau rasa tebal. Satu gejala dinilai skor 1, maksimum skor 4. Skor 1 atau lebih diterjemahkan sebagai positif polineuropati diabetik.⁹

Meijer dkk tahun 2002 menyimpulkan bahwa skor DNS dapat digunakan untuk diagnosis klinis polineuropati diabetika yang mudah dilakukan dalam praktek klinis, tetapi harus dikombinasikan dengan metode lain.²⁶

Asad dkk tahun 2010, dalam uji reabilitas neurologikal skor untuk assessment neuropati sensorimotor pada pasien DM tipe 2 mendapatkan skor DNS mempunyai sensitivitas 64,41% dan spesifitas 80,95% dan menyimpulkan bahwa dalam semua skor, DNE yang paling sensitif dan DNS adalah paling spesifik.²⁷

Asad dkk tahun 2009 dalam penelitian tentang Perbandingan studi konduksi saraf dengan skor DNE dan DNS pada neuropati diabetes tipe-2 menyimpulkan bahwa Skor DNE dan Skor DNS dapat digunakan untuk deteksi neuropati diabetika.²⁸

Pemeriksaan Elektrodiagnostik

Elektromiografi (EMG) adalah pemeriksaan elektrodiagnosis untuk memeriksa saraf perifer dan otot. Pemeriksaan EMG adalah obyektif, tak tergantung input penderita dan tak ada bias. EMG dapat member informasi yang dapat dipercaya, kuantitatif dari fungsi saraf. EMG dapat mengetahui denervasi parsial pada otot kaki sebagai tanda dini ND. EMG ini dapat menunjukkan kelaianan dini pada ND yang asimtomatik.⁴

Kecepatan hantar saraf (KHS) mengukur serat saraf sensorik bermyelin besar dan serat saraf motorik, jadi tidak dapat mengetahui kelainan pada neuropati selektif serat bermielin kecil.⁴

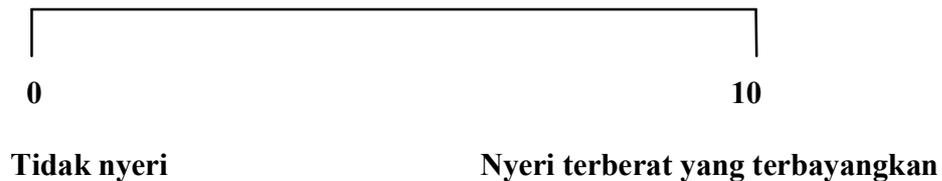
Pemeriksaan KHS sensorik mengakses integritas sel-sel ganglion radiks dorsalis dan akson perifernya. KHS sensorik berkurang pada demielinisasi serabut saraf sensorik.^{4,8}

KHS motorik biasanya lambat dibagian distal lambat, terutama bagian distal. Respon motorik mungkin amplitudonya normal atau berkurang bila penyakitnya bertambah parah. Penyelidikan kecepatan hantar saraf sensorik biasanya lebih jelas daripada perubahan KHS motorik. EMG jarang menimbulkan aktivitas spontan abnormal dan amplitude motor unit bertambah, keduanya ini menunjukkan hilangnya akson dengan dengan reinervasi kompensatoris.^{4,8} Bila kerusakan saraf kecil memberi keluhan nyeri neuropatik, kecepatan hantar sarafnya normal, dan diagnosis memerlukan biopsi saraf.^{2,4,8} Hasil-hasil EMG saja tidak pernah patognomonik untuk suatu penyakit, walau ia dapat membantu atau menyangkal suatu diagnosis klinis. Oleh karena itu pemeriksaan klinis dan neurologik serta amamnesis penting sekali untuk membantu diagnosis pasti suatu penyakit.⁸

Visual Analogue Scale (VAS)

Banyak metode yang lazim diperkenalkan untuk menentukan derajat nyeri, salah satunya adalah *Visual Analogue Scale (VAS)*. Skala ini hanya mengukur intensitas nyeri seseorang. *Visual Analogue scale* yang merupakan garis lurus dengan ujung sebelah kiri diberi tanda 0 = untuk tidak nyeri dan ujung sebelah kanan diberi tanda dengan angka 10 untuk nyeri terberat yang terbayangkan.²⁹

Cara pemeriksaan *Visual Analogue Scale* adalah penderita diminta untuk memproyeksikan rasa nyeri yang dirasakan dengan cara memberikan tanda berupa titik pada garis lurus *Visual Analogue Scale* antara 0-10 sehingga penderita dapat mengetahui intensitas nyeri.



VAS dapat diukur secara kategorikal. Meliala mengemukakan nyeri ringan dinilai dengan VAS :0-<4, sedang nilai VAS : >4-7, berat dengan nilai VAS >7-10.²⁹

2.2. PATOFISIOLOGI NEUROPATI DIABETIKA

Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli tentang patofisiologi terjadinya neuropati diabetika, namun semuanya sampai sekarang belum diketahui sepenuhnya. Faktor-faktor etiologi neuropati diabetika diduga adalah vaskular, berkenaan dengan metabolisme, neurotrofik dan imunologik. Studi terbaru menunjukkan adanya kecenderungan suatu multifaktorial patogenesis yang terjadi pada neuropati diabetika.¹⁷ Beberapa teori yang diterima adalah :

2.2.1. Teori vaskular (iskemia-hipoksia)

Pada pasien neuropati diabetika dapat terjadi penurunan aliran darah ke endoneurium yang disebabkan oleh adanya resistensi pembuluh darah akibat hiperglikemia. Biopsi nervus suralis pada pasien neuropati diabetika ditemukan adanya penebalan pembuluh darah, agregasi platelet, hiperplasi sel endotelial dan

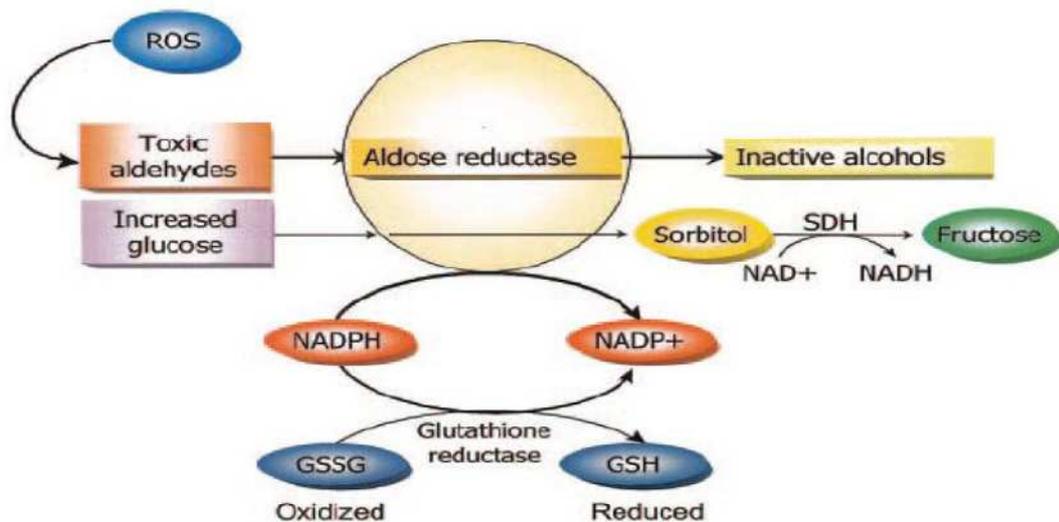
pembuluh darah, yang kesemuanya dapat menyebabkan iskemia. Iskemia juga dapat menyebabkan terganggunya transport aksonal, aktifitas Na^+/K^+ ATPase yang akhirnya menimbulkan degenerasi akson.^{3,19}

2.2.2 Teori Metabolik

2.2.2.a. Jalur Polyol

Teori jalur polyol berperan dalam beberapa perubahan dengan metabolisme ini. Pada status yang normoglikemik, kebanyakan glukosa intraseluler di fosforilasi ke *glukosa -6- phosphate* oleh *hexokinase*, hanya sebagian kecil dari glukosa masuk jalur *polyol*. Pada kondisi-kondisi hiperglikemia, *hexokinase* yang disaturasi, maka akan terjadi *influks* glukosa ke dalam jalur *polyol*. *Aldose reduktase* yang secara normal mempunyai fungsi mengurangi aldehid beracun di dalam sel ke dalam alkohol non aktif, tetapi ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi terlalu tinggi, aldose reduktase juga mengurangi glukosa ke dalam jalur sorbitol, yang mana kemudian dioksidasi menjadi fruktosa.^{19,30,31,32} Dalam proses mengurangi glukosa intraseluler tinggi ke sorbitol, *aldose reduktase* mengkonsumsi co-faktor NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphat hydrolase*). NADPH adalah co-faktor yang penting untuk memperbaharui *intracellular critical anti oxidant*, dan pegurangan *glutathione*. Dengan mengurangi jumlah *glutathione*, jalur polyol meningkatkan kepekaan stres oksidatif intraseluler. Stres oksidatif berperan utama di dalam patogenesis neuropati diabetika perifer.^{11,19,33,34} Ada bukti peningkatan oksigen radikal bebas dan peningkatan beberapa penanda stres oksidatif seperti *malondialdehyde* dan *lipid hidroksiperoksida* pada penderita neuropati diabetika.¹⁹ Indikator kuat untuk membuktikan bagaimana peran stres oksidatif dalam neuropati diabetika, dibuktikan

oleh beberapa penelitian mengenai penggunaan antioksidan baik pada binatang percobaan maupun pada pasien.¹¹



Gambar 1. Jalur Polyol³⁴

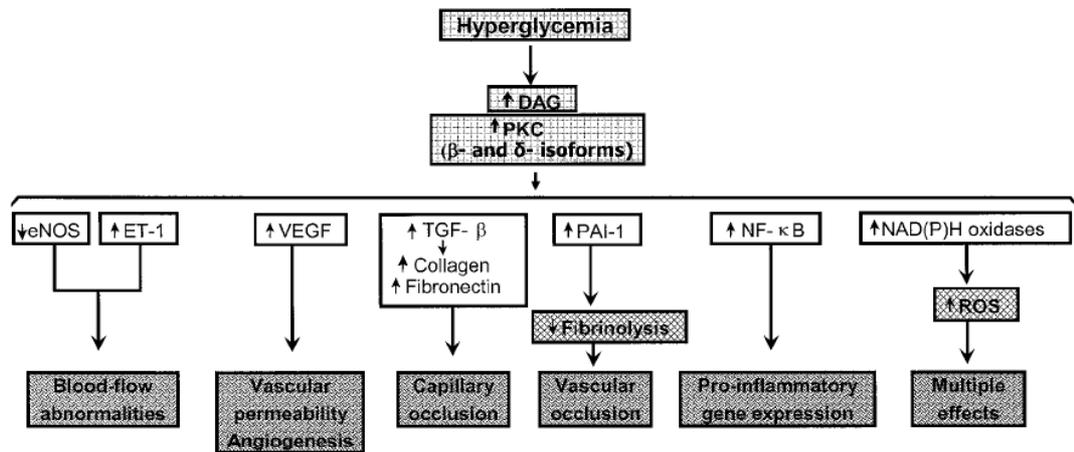
Sorbitol sesudah dioksidasi *sorbitol dehydrogenase* menjadi fruktosa, mengalami degradasi secara perlahan dan tidak cukup menebus ke membran sel. Akumulasi sorbitol intraseluler mengakibatkan perubahan osmotik yang berpotensi ke arah kerusakan sel. Adanya peningkatan osmolalitas intraseluler, dalam kaitan aliran glukosa kedalam jalur polyol dan akumulasi sorbitol, sebagai akibatnya akan terjadi kompensasi pengurangan endoneural osmolit taurine dan mioinositol untuk memelihara keseimbangan osmotik. Metabolit intraseluler, seperti mioinositol menjadi berkurang dan mendorong ke arah kerusakan sel saraf.^{11,19,32} Pada percobaan binatang penurunan mioinositol berkaitan dengan penurunan aktivitas Na^+/K^+ -ATP ase dan memperlambat velositas konduksi saraf.^{30,31}

2.2.2.b. Teori *Advanced Glycation End Product* (AGEs)

Peningkatan glukosa intraseluler menyebabkan pembentukan *advanced glycosilation products* (AGEs) melalui glikosilasi nonenzymatik pada protein seluler. Glikosilasi dan protein jaringan menyebabkan pembentukan AGEs. Glikosilasi non enzimatik ini merupakan hasil interaksi glukosa dengan kelompok amino pada protein.¹ Pada hiperglikemia kronis beberapa kelebihan glukosa berkombinasi dengan asam amino pada sirkulasi atau protein jaringan. Proses ini pada awalnya membentuk produk glikosilasi awal yang reversibel dan selanjutnya membentuk AGEs yang ireversibel. Konsentrasi AGEs meningkat pada penderita DM. Pada endotel mikrovaskular manusia, AGEs menghambat produksi prostasiklin dan menginduksi PAI-1(*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) dan akibatnya terjadi agregasi trombosit dan stabilisasi fibrin, memudahkan trombosis. Mikrotrombus yang dirangsang oleh AGEs berakibat hipoksia lokal dan meningkatkan angiogenesis dan akhirnya mikroangiopati.^{30,32}

2.2.2.c. Jalur Aktivasi Protein Kinase C

Aktivasi Protein Kinase C (PKC) juga berperan dalam patogenesis neuropati perifer diabetika. Hiperglikemia didalam sel meningkatkan sintesis atau pembentukan *diacylglycerol* (DAG) dan selanjutnya peningkatan Protein kinase C.^{31,35} Protein kinase juga diaktifkan oleh stres oksidatif dan *advanced glycosilation products* (AGEs)^{31,34}



Gambar 2. Proses Hiperglikemi dalam Induksi PKC ³⁴

Aktivasi protein kinase C menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, gangguan sintesis *nitric oxide* (NOS) dan perubahan aliran darah. Ketika PKC diaktifkan oleh hiperglikemia intraseluler, mempunyai efek pada beberapa ekspresi genetik. Vasodilator yang memproduksi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) berkurang, sedangkan vasokonstriktor endothelin-1 (ET-1) akan meningkat. Transformasi *Growth Factor* β (TGF- β) dan *plasminogen inhibitor* -1 (PAI-1) juga meningkat. Dalam endothelial sel, PKC juga mengaktifkan *nuclear factor* κ B (NF κ B), suatu faktor transkripsi yang dirinya sendiri mengaktifkan banyak gen proinflamasi di dalam pembuluh darah. ^{19,34}

2.2.3. Teori *Nerve Growth Factor* (NGF)

Faktor *neurotrophic* penting untuk pemeliharaan, pengembangan, dan regenerasi unsur-unsur yang responsif dari saraf. *Neurotrophic factor* (NF) sangat penting untuk saraf dalam mempertahankan perkembangan dan respon regenerasi. *Nerve Growth Factor* (NGF) berupa protein yang memberi dukungan besar terhadap

kehidupan serabut saraf dan neuron simpatis.^{3,17} Telah banyak dilakukan penelitian mengenai adanya faktor pertumbuhan saraf, yaitu suatu protein yang berperan pada ketahanan hidup neuron sensorik serabut kecil dan neuron simpatis sistem saraf perifer. Beberapa penelitian pada binatang menunjukkan adanya defisiensi neurotropik sehingga menurunkan proses regenerasi saraf dan mengganggu pemeliharaan saraf. Pada banyak kasus, defisit yang paling awal, melibatkan serabut saraf yang kecil.^{3,17} Pada pasien dengan DM terjadi penurunan NGF sehingga transport aksonal yang retrograde (dari organ target menuju badan sel) terganggu. Penurunan kadar NGF pada kulit pasien DM berkorelasi positif dengan adanya gejala awal *small fibers sensory neuropathy*.³

2.2.4. Teori Autoimun

Neuropati Outoimun adalah mekanisme hasil pengembangan dari neuropati diabetik telah menarik minat untuk dipelajari. Neuropati autoimun dapat muncul dari perubahan imunologik sel endothelial kapiler. Teori ini juga mulai dapat dianggap benar atas dasar sukses yang telah dilaporkan menggunakan immunoglobulin kedalam pembuluh darah (IVIg) untuk pengobatan ND.¹⁹

2.3. Peran Stres Oksidatif pada Patogenesis Neuropati Diabetika

Stres oksidatif terjadi dalam sebuah sistem seluler saat produksi dari radikal bebas melampaui kapasitas antioksidan dari sistem tersebut. Jika antioksidan seluler tidak memindahkan radikal bebas, radikal bebas tersebut menyerang dan merusak protein, lipid dan asam nukleat. Oksidasi produk radikal bebas menurunkan aktifitas biologi, membuat hilangnya energi metabolisme, sinyal sel, transport, dan fungsi-

fungsi utama lainnya. Hasil produknya juga membuat degradasi proteosome, kemudian dapat menurunkan fungsi seluler. Akumulasi dari beberapa kerusakan membuat sel mati melalui nekrotisasi atau mekanisme apoptosis.¹¹

Hiperglikemik kronis menyebabkan stres oksidatif pada jaringan cenderung pada komplikasi pasien dengan diabetes. Metabolisme glukosa yang berlebihan menghasilkan radikal bebas.¹¹

Beberapa jenis radikal bebas diproduksi secara normal di dalam tubuh untuk menjalankan beberapa fungsi spesifik. *Superoxide* (O_2^-), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), dan *nitric oxide* (NO) adalah tiga di antara radikal bebas ROS yang penting untuk fisiologi normal, tetapi juga dipercaya mempercepat proses penuaan dan memediasi degenerasi selular pada keadaan sakit.¹¹

Ketidakseimbangan radikal bebas dan anti-oksidan (pembentukan radikal bebas berlebihan) akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang berakibat pada kerusakan jaringan atau endotel. Stres oksidatif merupakan modulator penting pada perkembangan komplikasi DM. Beberapa bukti penelitian ilmiah menunjukkan bahwa didapatkan peningkatan kadar basal dari produksi radikal bebas dan penurunan anti-oksidan yang memburuk seiring dengan peningkatan glukosa plasma sehingga terjadilah suatu keadaan stres oksidatif.¹¹

Peningkatan glukosa intra sel juga berperan dalam proses patologis. Glukosa dapat bereaksi dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan akan membentuk karbonil. Karbonil bereaksi dengan protein atau lemak akan menyebabkan pembentukan glikosidasi atau liposidasi. Selain itu glukosa dapat juga membentuk karbonil secara langsung dengan protein dan membentuk *Advanced glycation end*

products(AGEs) yang berperan dalam stress oksidatif dan dapat menyebabkan kerusakan sel.³⁶

Peningkatan glukosa intra sel juga akan meningkatkan glikolisis dan aktivasi *Tricarboxylic acid* (TCA) sehingga menyebabkan ketidakseimbangan transport elektron ke mitokondria dan mempercepat produksi *superoxide*. *Superoxide* adalah radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat menimbulkan kerusakan jaringan. *Superoxide* juga berperan dalam aktivasi protein kinase C (PKC) dengan cara merangsang sintesa *diacylglycerol*.³⁶

Peningkatan produksi *superoxide* pada mitokondria selama kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan stress oksidatif. Selama hiperglikemia rasio antara *nicotiamide adenine dinucleotide phosphal hyrolase* (NADPH)/NAD⁺ menurun karena kelebihan penggunaan NADPH untuk mengurangi pembentukan glukosa menjadi sorbitol. Sebagai konsekuensinya NADPH tersedia untuk mempertahankan anti oksidan GSH pada pengurangan dari katalisator oleh GSH *reductase* juga meningkatkan stress oksidatif. Peningkatan AGEs dan peningkatan AGE pada reseptornya (RAGE) juga meningkatkan stress oksidatif. Peningkatan formasi *diacylglycerol* (DAG) pada jalur PKC menimbulkan stress oksidatif lewat aktivasi bebas PKC dari NADPH *oxidase*.^{10,19,37}

Mekanisme yang menyebabkan stres oksidatif pada hiperglikemik kronik dan perkembangan neuropati telah diperiksa pada model dengan binatang. Stres oksidatif ini dihubungkan dengan perkembangan apoptosis pada neuron dan menyokong sel glia sehingga dapat disatukan dengan mekanisme lain yang berperan dalam kerusakan sistem saraf pada diabetes. Laporan ini menyelidiki kejadian stres oksidatif

2. 4. Penggunaan *Alpha-lipoic acid* pada Pengelolaan Neuropati Diabetika

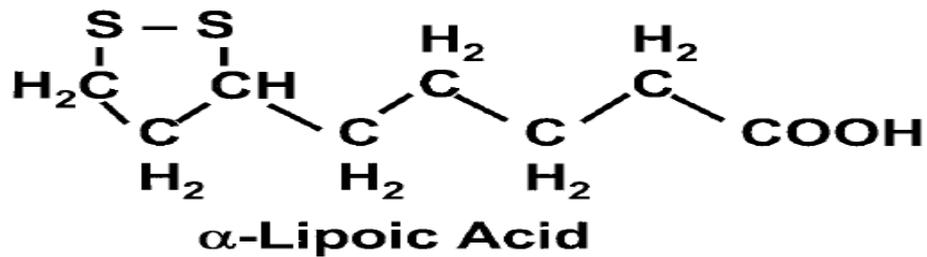
Neuropati merupakan komplikasi yang sangat umum pada pasien dengan diabetes. Neuron tidak hanya hilang pada diabetes, namun kemampuannya untuk beregenerasi juga terganggu, terutama pada serabut saraf berdiameter kecil. Pada pasien dengan ND, degenerasi dan regenerasi muncul secara simultan, kemungkinan bahwa kelainan sangat dinamis. Keseimbangan antara degenerasi dan regenerasi bergeser lebih pada degenerasi, tujuan dari regimen terapeutik harus dapat mengembalikan keseimbangan pada sisi regenerasi. Ketidakmampuan meregenerasi serabut saraf berhubungan dengan derajat neuropati, kemungkinan bahwa intervensi terapeutik untuk meningkatkan regenerasi akan lebih efektif saat penyakit stadium awal.¹¹

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) menunjukkan bahwa pengendalian gula darah yang baik merupakan cara yang paling efektif untuk menurunkan komplikasi diabetes . Pada penelitian lainnya, diabetes yang tidak terkontrol menyebabkan stres oksidatif lebih jelas yang dapat diperbaiki dengan pasien mempertahankan pengendalian gula darah melalui pengobatan dengan *glibencamid* atau *glicaxid* . Tidak lain, pengendalian ketat yang terus menerus masih merupakan tantangan dalam sebagian besar kasus. Oleh karena itu, terapi tambahan yang ditujukan pada jalur-jalur yang menyebabkan komplikasi yang diinduksi oleh hiperglikemia penting dalam mempertahankan kualitas hidup jangka panjang dari pasien diabetes. Dengan hipotesis bahwa stres oksidatif dapat memperantarai komplikasi vaskuler, mikrovaskuler dan jaringan khusus pada diabetes, maka terapi antioksidan perlu digali lebih jauh.¹¹

Mekanisme patogenik menunjukkan ada peran antioksidan potensial untuk mengobati neuropati. Beberapa pendekatan terapeutik telah dikembangkan termasuk antioksidan seperti ALA untuk mengurangi stres oksidatif yang meningkat. ALA adalah antioksidan yang sangat kuat. Obat ini dirancang untuk mempengaruhi dengan baik patofisiologi gangguan ini.⁶

ALA merupakan anti-oksidan yang mempunyai berat molekul rendah seperti asam askorbat (vitamin C) dan *tocopherol* (vitamin E) dan merupakan *lipophilic free radical scavenger* yang kuat. ALA memiliki rantai karbon 8 atom. Hati dan ragi merupakan sumber ALA dari diet yang paling baik.¹⁶ ALA diabsorpsi dengan baik melalui lambung dan usus dan dapat dengan mudah dikonsumsi secara oral. ALA tidak berakumulasi di jaringan pada derajat yang signifikan dan tidak menyebabkan beberapa toksisitas klinis yang signifikan saat digunakan dalam jumlah yang tepat untuk tujuan terapeutik (<1500 mg/hari). ALA meningkatkan kadar glutathione pada jaringan, dimana glutathione merupakan antioksidan intraseluler yang utama. ALA merupakan antioksidan natural yang efektif menetralkan beberapa jenis radikal bebas, termasuk radikal oxygen dan pengion metal.³⁹

Pada manusia ALA disintesis pada hepar dan jaringan tubuh lainnya, dimana ALA berfungsi sebagai *cofactor* alamiah pada berbagai enzim *dehydrogenase* seperti *pyruvate dehydrogenase* dan *alpha ketoglutarate dehydrogenase*. *Pyruvate dehydrogenase* berada pada mitokondria yang berperan dalam mengkatalisasi oksidasi *decarboxylase* dari *pyruvate* menjadi *acetyl-CoA*, yang merupakan langkah terpenting dalam metabolisme glukosa.⁴⁰



Gambar 4. Struktur Atom Alpha-Lipoic Acid ⁴⁰

Suplementasi ALA memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang sangat poten. Kemampuan antioksidan ALA diperantarai oleh kemampuannya dalam hal berikut: (1) menghambat aktivitas ROS (*reactive oxygen species*), (2) regenerasi antioksidan yang lain, dan (3) aktivitas pengikatan logam. Pemberian ALA juga dapat meningkatkan produksi *nitric oxide* yang penting dalam fungsi endotel pembuluh darah. Pemberian ALA dapat pula meningkatkan aliran darah dan perfusi kapiler. ALA berfungsi pula meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu ALA meningkatkan ambilan glukosa dengan mengaktifasi transporter glukosa (GLUT4). ^{6,13,40,41}

ALA dapat larut dalam lingkungan lipid dan air, sedangkan vitamin E hanya larut di dalam lemak, vit C hanya larut di dalam air. Hal ini menyebabkan asam lipoic dikatakan memiliki “broad spectrum” yang berbeda dengan antioksidan lainnya. Karena ALA bersifat larut dalam lipid, maka zat ini sangat efektif untuk mengurangi radikal bebas, termasuk diantaranya lipid peroksida dalam membran seluler. ALA juga larut dalam air, sehingga ALA mampu mendapatkan akses ke sitosol dan sangat efektif mengikat radikal bebas di mitokondria. ^{13,40}

Beberapa penelitian lain mengenai efikasi ALA dalam pengobatan berbagai macam neuropati diabetika telah dilakukan dengan berbagai desain penelitian, dosis, cara pemberian dan berbagai indikator *outcome*.

Studi besar tentang *alpha lipoic acid* adalah ALADIN (*Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*). Penelitian ALADIN terbagi dalam 3 tahap yang menilai berbagai rute pemberian, dosis, dan efek neurologis ALA. Penelitian ALADIN pertama melibatkan 328 pasien DM tipe 2 dengan pemberian 600 mg dan 1200 mg ALA secara intravena setiap hari selama 3 minggu dibanding placebo. Hasil penelitian menunjukkan ALA lebih bermanfaat secara bermakna dalam memperbaiki gejala neuropati dibanding placebo. *Outcome* penelitian diukur menggunakan *Total Symptom Score* (TSS) dengan menilai nyeri tusuk, nyeri terbakar, mati rasa dan *Neuropathy Impairment Score* (NIS) dengan menilai kekuatan otot dan reflek bisept, trisept, brakhioradikalis, lutut dan siku, menilai persepsi raba, tekan dan getar (128 Hz), posisi sendi dan persepsi jarum pada jempol dan jari. Hasil penelitian menunjukkan ALA lebih bermanfaat secara bermakna dalam memperbaiki gejala neuropati dibandingkan placebo. Dosis 600mg IV memberikan manfaat yang optimal dengan efek samping yang minimal.^{6,13,14}

Penelitian ALADIN II memeriksa parameter hantaran saraf dengan neurofisiologi dan skor disabilitas akibat neuropati. Penelitian dilakukan selama 2 tahun terhadap 65 pasien DM tipe 1 dan 2. Pasien dikelompokkan ke dalam 3 kelompok, yaitu mendapat ALA 600 mg 2 kali sehari, ALA 600 mg sekali sehari dan placebo sekali sehari, atau placebo 2 kali sehari. Setelah mendapat terapi intravena

selama 5 hari, pemberian ALA dilanjutkan secara oral. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbaikan dalam beberapa parameter neurofisiologi.^{6,15}

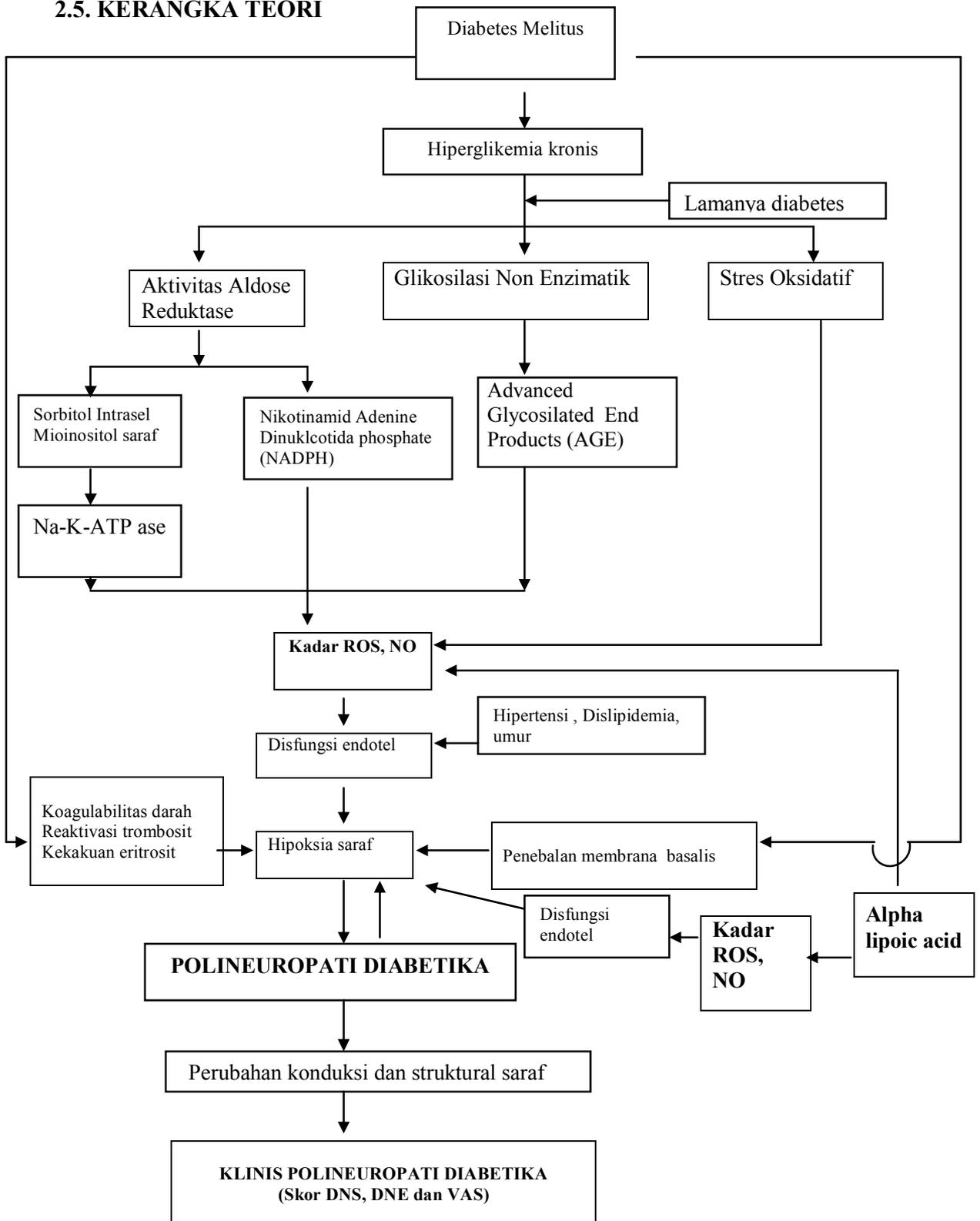
Penelitian ALADIN III dilakukan pada 509 penderita polineuropati diabetika yang mendapat salah satu dari pilihan terapi berikut: (1) ALA iv 600 mg setiap hari selama 3 minggu, dan diikuti dengan pemberian ALA 600 mg secara oral 3 kali sehari selama 6 bulan, (2) ALA iv 600 mg setiap hari selama 3 minggu diikuti oleh plasebo 3 kali sehari selama 6 bulan, atau (3) plasebo ganda. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan fungsi saraf pada kelompok yang mendapat terapi ALA.^{6,16}

Penelitian lain, adalah uji klinik randomisasi buta ganda dengan plasebo yang disebut SYDNEY (*Symptomatic Diabetic Neuropathy*). Penelitian melibatkan 120 pasien DM tipe 2 dengan gejala polineuropati. Kelompok pertama mendapat ALA 600 mg iv (n=60), dan kelompok kedua mendapat plasebo (n=60), untuk 5 hari/minggu selama 14 kali terapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasa nyeri, baal, dan kesemutan yang diukur dengan skor TSS membaik pada kelompok yang mendapat ALA. Ada pula perbaikan yang teramati dalam hal fungsi hantar saraf.^{6,17}

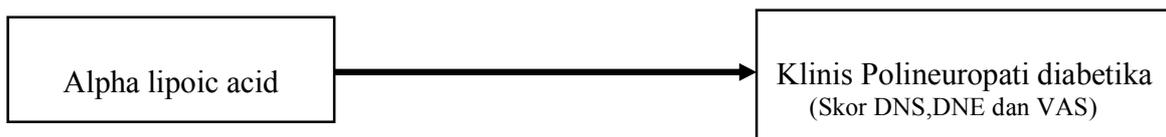
Bagaimana dengan sediaan ALA secara oral? Penelitian uji klinik randomisasi buta ganda dengan kontrol plasebo secara multi senter dilakukan pada SYDNEY (*Symptomatic Diabetic Neuroapthy*) tahap 2. Penelitian melibatkan 181 pasien DM yang dirandomisasi untuk mendapat terapi sebagai berikut: (1) ALA 600 mg, (2) ALA 1200 mg, (3) ALA 1800 mg, atau plasebo. Penelitian dilakukan selama 5 minggu. Hasil penelitian ALA menunjukkan adanya perbaikan yang bermakna dibandingkan plasebo dalam hal gejala nyeri terbakar dan nyeri seperti ditusuk-tusuk, sedangkan kesemutan, dan baal tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan pada

kelompok yang mendapat ALA jika dibandingkan placebo. Analisis manfaat dan risiko menunjukkan bahwa dosis optimal ALA adalah 600 mg/hari. Efek samping yang muncul adalah *nausea*, muntah, dan vertigo, namun tidak bermakna secara signifikan dibanding placebo .^{6,18}

2.5. KERANGKA TEORI



2.6. KERANGKA KONSEP



2.7. HIPOTESIS

- Terdapat perbedaan rerata skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) , *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan *Visual Analogue Scale* (VAS) dan perbaikan klinis pada subyek yang mendapatkan terapi standar ditambah *alpha lipoic acid* jika dibandingkan terapi standar ditambah placebo