



**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA
CABANG SUMATERA BARAT**



Sertifikat

Diberikan kepada :

Dr. dr. Eva Decroli, Sp.PD-KEMD FINASIM

Atas Partisipasinya pada :

PERTEMUAN ILMIAH BERKALA XIV ILMU PENYAKIT DALAM 2013

yang diselenggarakan pada tanggal, 15 - 17 Februari 2013 di Padang

Pembicara

2013

dr. Akmal Mufriady Hanif, SpPD, KKV, MARS, FINASIM
Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil

Dr. dr. Eva Decroli, SpPD, K-EMD, FINASIM
Ketua Pelaksana

dr. Syaiful Azmi, SpPD, KGH, FINASIM
Ketua PAPDI Cabang Sumatera Barat

Pathogenesis of Diabetic Neuropathy

Eva Decroli

**Subdivision Endocrinology and Metabolism
Internal Medicine Department, Faculty of Medicine Andalas University
M Djamil General Hospital Padang**

Pendahuluan

Neuropati diabetik merupakan suatu gangguan pada saraf perifer, otonom dan saraf kranial yang ada hubungannya dengan diabetes melitus. Keadaan ini disebabkan oleh kerusakan mikro vaskular yang meliputi pembuluh darah yang memperdarahi saraf (vasa nervorum). Neuropati diabetik dapat diklasifikasikan sebagai neuropati perifer, otonom, proksimal dan fokal. Neuropati perifer terutama merusak saraf di lengan dan tungkai. Neuropati autonom mengenai saraf yang mengontrol jantung, tekanan darah dan organ dalam sehingga munculan klinis berupa gangguan saluran cerna, gangguan miksi, gangguan seksual. Neuropati proximal sering juga disebut dengan pleksus neuropati lumbosakral, munculan klinis bisa berupa nyeri kepala, nyeri panggul dan nyeri bokong yang biasanya pada satu sisi tubuh. ^{1,2,3,4}

Neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi yang tersering pada DMT2. Hiperglikemia merupakan yang hal utama dalam patogenesis neuropati diabetik perifer. Faktor lain yang juga berperan dalam patogenesis neuropati diabetik adalah hipertensi, kelebihan asam lemak bebas dan dislipidemia. Hiperglikemia menginisiasi neuropati perifer melalui beberapa mekanisme yaitu melalui peningkatan aktifitas aldose reduktase, glikosidasi non enzimatis, aktifitas aktivitas protein kinase C dan stres oksidatif.⁵

Pada penelitian UKPDS ditemukan insiden dan progresivitas neuropati perifer berkurang dengan melakukan terapi intensif dan mencapai glukosa kontrol yang baik pada penderita diabetes.

Beberapa Faktor yang Berperan Pada Patogenesis Neuropati Diabetik

Peran Vaskular

Beberapa mekanisme dapat menerangkan kaitan hiperglikemia kronik dengan defisit neurologi pada neuropati diabetik perifer. Konsep dasar terjadinya

defisit neurologi ini adalah adanya gangguan vaskular yaitu terjadinya disfungsi endotel yang berakibat berkurangnya aliran darah saraf sehingga terjadi hipoksia endoneural. Berbagai faktor metabolik lain termasuk *advance glycosilation end products* (AGES) juga berperan dalam terjadinya kerusakan kapiler dan menghambat transfer aksonal sehingga pada akhirnya terjadi degenerasi akson. Semua ini terjadi karena kerusakan mikrovaskuler sehingga terhambat transpor nutrien dan oksigen untuk saraf.⁶

Peran Metabolik

Hiperglikemia menyebabkan keadaan glukosa intra selular meningkat, sehingga terjadi kejenuhan pada jalur glikolitik. Glukosa yang berlebihan dialirkan ke jalur poliol sehingga terbentuk sorbitol dan fruktosa yang berlebihan. Penumpukan sorbitol dan fruktosa menyebabkan berkurangnya mioinositol di dalam saraf, berkurangnya aktifitas Na-K-ATPase, terganggunya transpor akson dan penghancuran struktur saraf. Semuanya ini menyebabkan penurunan kecepatan hantaran saraf.

Disamping meningkat aktivitas jalur poliol, hiperglikemia kronik menyebabkan terbentuknya AGES. *Advance glycosilation end products* sangat toksik dan merusak semua protein tubuh termasuk sel saraf. Dengan terbentuknya AGES dan sorbitol maka sintesis dan fungsi NO akan menurun sehingga vasodilatasi pembuluh darah berkurang, aliran darah ke saraf menurun sehingga terjadilah neuropati diabetik.^{6,7}

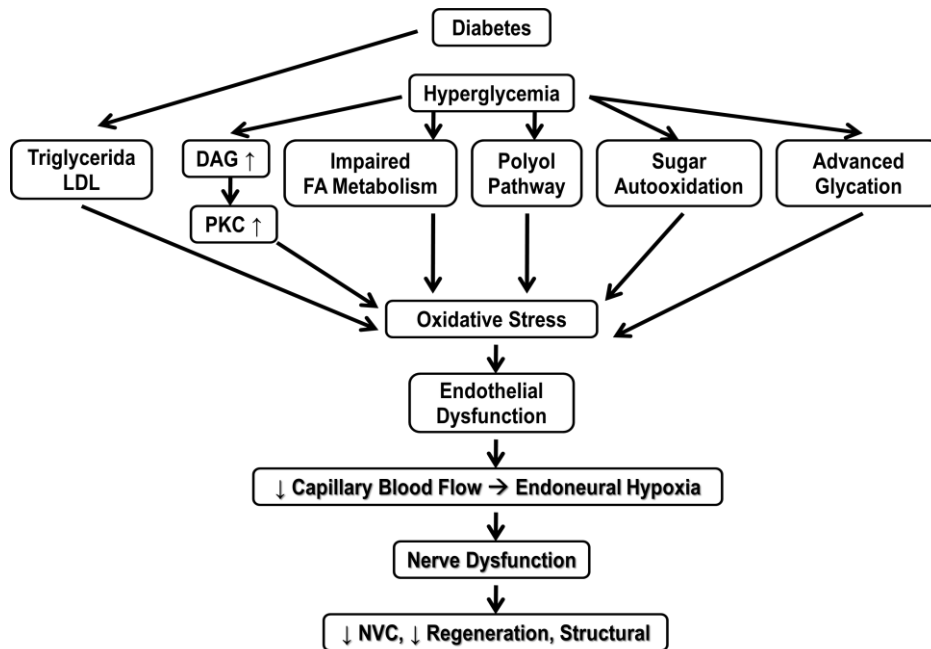
Peran Imun

Peran antibodi dalam mekanisme patogenesis neuropati diabetik adalah melalui *antineural antibodies* yang terdapat pada penderita diabetes melitus. Autoantibodi ini secara langsung dapat merusak struktur saraf sensorik dan motorik. Penumpukan antibodi dan komplemen pada komponen saraf penderita diabetes juga berperan pada patogenesis neuropati diabetik.

Peran Nerve Growth Factor

Nerve growth factor (NGF) diperlukan untuk mempercepat dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Pada penderita diabetes kadar NGF menurun sesuai dengan derajat neuropati. *Nerve growth factor* berperan dalam

regulasi gen substance P dan *calcitonin gene regulated peptide* (CGRP). Kedua peptida ini mempunyai efek vasodilatasi, motilitas intestinal dan nosiseptif.^{6,8}



Gambar 1. Patogenesis Neuropati Diabetik

Patogenesis Neuropati Diabetik Berdasarkan Kelainan Biomolekular

Aldose Reductase

Jalur sorbitol pada metabolisme glukosa menghasilkan dua reaksi yaitu melalui *NADPH dependent* dan melalui *NAD dependent*. Konsekuensi dari peningkatan aktivitas jalur ini adalah peningkatan kadar sorbitol, peningkatan akumulasi sorbitol intraselular, penumpukan fruktosa sehingga terjadi glikasi yang berlebihan yang menyebabkan stres osmotik intrselular. Peningkatan rasio $NADH/NAD^+$ pada sitosolik sel menyebabkan pseudohipoksia. Selain hal diatas pada keadaan hiperglikemia terjadi pula peningkatan aktivitas aldose reduktase yang menginduksi terjadinya *oxidative-nitrosative stress*, meningkat aktivitas MAPK, meningkat aktivitas PAPP dan meningkatkan aktivitas NFkB. Peningkatan aktivitas semua ini akan meningkatkan stres oksidatif di tingkat selular yang berakibat kerusakan selular yang dalam hal ini adalah kerusakan sel – sel saraf.

Glikasi Non-Enzimatik

Glikasi adalah reaksi glukosa non-enimatik, α -oxaldehyde, sakarida dengan protein dan lipid nukleotida sehingga terbentuk formasi frukstosamin dan

AGES. Formasi AGES dan hasil reaksi oksidatif lainnya menghasilkan gliko-oksidasi yang berlebihan. Reaksi glikasi dan gliko-oksidasi yang berlebihan ini menyebabkan neuropati diabetik.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bila akumulasi AGES dikurangi maka akan terjadi perbaikan neuropati, sebaliknya penumpukan AGES di kulit, serum dan saliva meningkatkan progresivitas neuropati.^{6,9}

Protein Kinase C (PKC)

Protein kinase C termasuk famili isoenzim yang dapat diaktivasi oleh diasilgliserol (DAG). Protein kinase C diaktivasi pada vasa nervosum dan penurunan aktivitasnya pada pembuluh darah epineural. Peningkatan kadar glukosa intraselular menyebabkan peningkatan sintesis diasilgliserol (DAG) dan selanjutnya terjadi peningkatan aktivasi protein kinase C. Ini merupakan jalur yang terjadi pada semua jaringan dan vaskuler yang dikenai pada komplikasi diabetes. Jika protein kinase C teraktivasi oleh hiperglikemia maka akan mempengaruhi sejumlah ekspresi gen. Jalur PKC juga akan meningkatkan ekspresi gen sitokin pro-inflamasi termasuk inflamasi pada jaringan saraf.^{6,10,11}

Oxidative-Nitrosative Stress

Peningkatan stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara produksi dan netralisasi dari *reactive oxygen species* (ROS). Sudah diketahui bahwa ROS berperan dalam mekanisme neuropati diabetik perifer. ROS terjadi akibat peningkatan akumulasi metabolisme lipid dan glukosa berlebihan sehingga tidak dapat diimbangi oleh superoxide dismutase (SOD). Kejadian diatas meningkatkan *nitrosative stress*. Peningkatan *oxidative-nitrosative stress* berperan dalam mengurangi daya hantar saraf dan aliran darah ke saraf. Secara klinis kelainan molekular diatas dapat memunculkan nyeri dan gangguan sensorik pada neuropati diabetik.¹²

Kesimpulan

1. Telah diperlihatkan keterlibatan beberapa faktor yang berperan pada neuropati diabetik
2. Aktivitas aldose reductase, glikasi non-enzimatik, aktivitas protein kinase C dan *oxidative-nitrosative stress* memainkan peran pada mekanisme patogenesis neuropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Malik RA, Veves A. Diabetic neuropathy. Ed : Johnstone MT in : Diabetes and cardiovascular disease. Humana press. New Jersey. 2005 : 381 – 401.
2. Ziegler D, Diabetic peripheral neuropathy and sexual dysfunction. Ed : Goldstein BJ, Wieland DM, in : Type 2 diabetes principles and practice. Second edition. Informa healthcare. New York. 2008 : 277 – 297.
3. Boulton AJM, Malik RA, et al : Diabetic somatik neurophies. Diabetes Care 2004, 27 : 1458 – 1486.
4. Manaf A. Neuropathic pain in diabetes mellitus. Dalam naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Berkala X Ilmu Penyakit Dalam. Padang, 19 – 21 Februari 2010. FDOK Unand. 138 – 144, 2010.
5. Boulton AJM, Vinik AI, Arrezzo JC, et al. Diabetic neuropathies : a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 28 : 956 – 962, 2005.
6. Leininger GM, Vincent AM, Filedman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neurophaty. J Peripher Nerv Syst 2004 ; 9 : 26 – 53.
7. Vincent Am, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev 2004 ; 25 : 612 – 628.
8. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy. JAMA 2000 ; 284 : 2215 – 21.
9. Bril V, Buchanan RA. Long-term effects of ranirestat (AS-3210) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Care 2006 : 29 : 68 – 72.
10. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. Diabet Med 2001 ; 18 : 945 – 959.
11. Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Protein kinase C beta inhibition and aorta and corpus cavernosum function in streptozotocin-daibetic mice. Eur J Pharmacol 2003 ; 475 : 99 – 106.
12. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneurophaty and cardiovascular autonomic neurophaty. Diabetes Care 2004 ; 27 : 2178 – 2183.