



MANAJEMEN NYERI NEUROPATI PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Cindy Aisyah Putri¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Cindy Aisyah Putri, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-Mail: cindyaisyah31@gmail.com

Received March 23, 2021; **Accepted** March 30, 2021; **Online Published** April 20, 2021

Abstrak

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang disebabkan adanya gangguan pada saraf perifer. Nyeri ini menyebabkan ketidaknyamanan sehingga menurunkan kualitas hidup penderitanya. Pada pasien Diabetes Melitus tipe 2, manajemen nyeri neuropati tidak sederhana dengan yang dilakukan pada DM tipe 1 yaitu dengan pengontrolan gula darah. Pengobatan pada DM tipe 2 terus dikembangkan pada terapi spesifik berdasarkan mekanisme nyeri yang mungkin berbeda setiap individu. Manajemen nyeri meliputi terapi farmakologi (pregabalin, gabapentin, opioid, venflaxin, dan lain-lain) serta terapi nonfarmakologi (renang, akupunktur, fisioterapi).

Keywords: *Diabetes Melitus Tipe 2 ; Nyeri Neuropati, Gabapentin, Pregabalin*

PENDAHULUAN

Nyeri neuropati/ *neuropathic pain* (NP) merupakan nyeri yang disebabkan adanya lesi atau penyakit pada sistem saraf somatosensori. Berdasarkan definisi tersebut, NP merujuk pada nyeri yang disebabkan adanya kelainan pendahulu pada sistem saraf somatosensori atau didahului penyakit yang menyebabkan kerusakan saraf.¹² Sedangkan nyeri neuropati diabetes / *painfull diabetic neuropathy* (pDN) adalah salah satu sub tipe dari NP dan digolongkan sebagai NP kronik. pDN didefinisikan sebagai nyeri yang disebabkan oleh adanya abnormalitas di sistem saraf somatosensori perifer pada orang yang mengidap diabetes.¹⁵

Prevalensi pDN mencapai angka 50% dari keseluruhan pasien DM.² Angka tersebut termasuk jumlah yang tinggi mengingat beban penyakit pada pDN sangat berat dibandingkan komplikasi lainnya pada diabetes. pDN menyebabkan berkurangnya kualitas hidup pada pasien DM serta munculnya beberapa komorbid seperti gangguan tidur, depresi, dan penyakit kardiovaskular.¹³ Selain itu, mortalitas pada pasien dengan pDN 10 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa pDN.¹¹

Neuropati diabetes disebabkan oleh rusaknya sel saraf yang dipicu keadaan hiperglikemia. Tingginya kadar glukosa dalam darah menyebabkan gangguan pada sel-sel yang memiliki kemampuan rendah dalam meregulasi

glukosa di dalam sel seperti sel vaskular, sel Schwann, dan sel saraf perifer maupun sentral.²² Namun tidak semua pasien DM menderita neuropati perifer. Beberapa faktor berpengaruh terhadap kejadian neuropati terutama pada pasien DM tipe 2. Faktor gen, merokok, hipertensi, tingginya trigliserida, dan obesitas pada DM tipe 2 dilaporkan sebagai faktor resiko penting terjadinya neuropati perifer.⁵ Tidak semua pasien dengan neuropati diabetes mengalami nyeri.²⁵ Nyeri neuropati diabetes (pDN) disebabkan oleh beberapa faktor resiko, diantaranya jenis kelamin perempuan, usia, etnik, alkohol, dan variasi genetik.²⁰

Manajemen nyeri neuropati pada pasien diabetes tipe 2 tidak sama dengan pasien diabetes tipe 1. Pengontrolan kadar gula darah pada pasien DM tipe 2 tidak terbukti mengurangi keluhan nyeri.¹⁴ Oleh sebab itu, manajemen nyeri neuropati pada pasien DM tipe 2 masih terus dikembangkan hingga saat ini. Dari seluruh pasien yang mengalami pengobatan dengan panduan internasional terkini, hanya sekitar 30 % yang mengalami pengurangan nyeri.⁷ Hal ini menunjukkan bahwa manajemen nyeri neuropati pada pasien DM tipe 2 merupakan tantangan tersendiri. Pengobatan mulai dikembangkan berdasarkan patofisiologi nyeri yang berbeda-beda.⁹ Artikel ini akan mengulas beberapa manajemen terkini untuk nyeri neuropati pada pasien DM tipe 2.

ISI

Manajemen nyeri neuropati pada pasien DM tipe 2 tidak cukup dengan melakukan pengontrolan gula darah. Pada pasien DM tipe 2 terbukti bahwa manajemen kadar gula dalam darah tidak signifikan dalam mengurangi nyeri. Manajemen nyeri terus dikembangkan dengan memberi perhatian khusus pada mekanisme terjadinya nyeri neuropati.¹⁴

Keadaan hiperglikemik pada pasien DM tipe 2 menyebabkan rusaknya sel-sel yang tidak mampu merugulasi glukosa dengan baik. salah satu diantaranya adalah sel saraf.²² Kerusakan menyebabkan terjadinya aktivitas ektopik yang menyebabkan nyeri disisi proksimal lesi. Selain itu, area yang mengurangi penurunan respon pada rangsang termal dan mekanis juga menghasilkan rasa nyeri seperti rasa terbakar, tertusuk tusuk, dan nyeri kejut.²⁴

Nyeri juga disebabkan oleh aksi potensial ektopik yang berasal dari jalur nosiseptif sehingga meningkatkan sensitivitas saraf sensori primer yang menyebabkan nyeri spontan. Peningkatan aksi potensial ini disebabkan oleh peningkatan ekspresi *voltage-gated sodium channels* (VGSC) di saraf aferen primer sehingga menurunkan *threshold* aksi potensial.¹⁰

Beberapa sub tipe dari VGSC yaitu Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9, Nav1.3 dilaporkan memiliki kontribusi yang berbeda terhadap patogenesis nyeri. Nav1.7 berhubungan dengan rasa tidak sensitif dengan nyeri, Nav1.8 berhubungan dengan nyeri spontan, dan Nav1.9 berhubungan dengan *continuous pain*.¹¹ Beberapa kejadian nyeri juga dilaporkan tidak berhubungan dengan VGSC. Nyeri neuropati berhubungan juga dengan hiperpolarisasi pada *nucleotid-gated channels*, *potassium channels*, dan *calcium channels*.¹⁶

Kerusakan neuron juga menyebabkan sel sel imun terakumulasi di tempat kerusakan sehingga meningkatkan sensitasi pada saraf dan menimbulkan inflamasi saraf sehingga menyebabkan rasa nyeri.²¹ Selain itu, beberapa perubahan aktivitas pada sistem saraf pusat juga memiliki kontribusi yang besar dalam nyeri neuropati.¹⁷ Oleh sebab itu, penyebab nyeri terbagi menjadi mekanisme sentral dan mekanisme perifer. Secara umum terapi pada pDN bertujuan untuk

mengurangi eksibilitas saraf perifer dan saraf sentral dengan memodulasi kanal ion dan transmisi sinaps, serta meningkatkan mekanisme inhibisi endogen.²²

Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi yang digunakan untuk memodulasi kanal ion salah satunya adalah golongan GABA, *Carboxamide* dan beberapa agen antikonvulsan. Obat-obatan yang digunakan antara lain carbamazepin, oxcarbamazepin, gabapentin, pregabalin, dan topiramet.¹⁴ Carbamazepin dan oxcarbamazepin bekerja dengan memblokir VGSC sehingga mengurangi eksibilitas saraf. Gabapentin bekerja dengan melakukan mimik pada mekanisme kerja GABA sehingga dapat mengurangi rasa nyeri. disebutkan bahwa gabapentin merupakan obat pDN yang memiliki keseimbangan antara efektifitas dan keamanan. Pregabalin termasuk pada gabapentinoid yang memiliki efektifitas yang tinggi namun memiliki efek samping berupa udem serebral dan sedasi.²³ Selanjutnya adalah agen *Monoamine Reuptake Inhibitor* yang bekerja meningkatkan inhibisi endogen. Agen yang termasuk dalam golongan ini diantaranya antidepresan, *serotonin- norepinephrin reuptake inhibitor* (duloxetine, venflaxin). dan opioid.¹⁴ Agen ini meningkatkan level sinaps monoamino dan mempengaruhi secara langsung kerja *descending neurons*. Venflaxin dilaporkan memiliki efektivitas tinggi dalam manajemen pDN dengan efek samping yang minimal. Namun duloxetine memiliki kemampuan lebih tinggi untuk mengurangi nyeri dibandingkan venflaxin.³ Golongan opioid seperti tramadol memiliki kemampuan yang tinggi dan efek jangka panjang dalam penyembuhan nyeri, namun efek samping menyebabkan opioid disarankan menjadi pilihan terakhir bagi manajemen pDN.³

Berdasarkan algoritma ADA, tiga agen yang disarankan sebagai lini pertama adalah *voltage-gated alfa ligand* (pregabalin, gabapentin), *serotonin-norepinephrin reuptake inhibitors* (duloxetine, venflaxin), dan *secondary amino cyclic antidepressant*. Jika pada pengobatan dari salah satu agen tersebut gagal, maka dapat dilakukan kombinasi tiga obat tersebut dengan dosis titrasi. Apabila masih gagal dapat ditambahkan dengan opioid (tramadol, tapentadol) dengan dosis.³

Namun pada prakteknya, penerapan berbagai teori di atas tidak begitu efektif untuk mengatasi pDN. Berbagai teori dikembangkan untuk pengobatan yang lebih selektif berdasarkan patogenesis nyeri. Lacosamid dilaporkan sebagai agen yang memiliki spesifitas pada VGSC subtype Nav1.7. Namun hingga saat ini lisensi penggunaan obat tersebut hanya pada pengobatan epilepsy.²² Antibiotik minosiklin juga dipertimbangkan sebagai agen yang mengurangi inflamasi sel saraf pada neuropati diabetes meskipun masih gagal pada uji klinik.⁶

Terapi Non Farmakologi

Berdasarkan 8 penelitian mengenai terapi non farmakologi pada pDN, 6 diantaranya menyebutkan bahwa stimulasi elektrik efektif dalam mengurangi nyeri. stimulasi listrik yang dapat digunakan antara lain stimulasi saraf listrik perkutan dan transkutan serta stimulasi saraf elektromagnetik termodulasi.⁵ Akupunktur juga dilaporkan memiliki efektivitas dalam manajemen nyeri neuropati.⁸

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa latihan yang menyebabkan meningkatkan miRNA dan penurunan Nav1.3 mampu mengurangi nyeri neuropati. Pada penelitian yang dilakukan kepada tikus, olahraga renang dilaporkan mampu mengurangi nyeri. Selain

itu, olahraga renang juga dapat mencegah kejadian neuropati pada tikus sehat.¹

SIMPULAN

Manajemen nyeri neuropati pada pasien DM tipe 2 masih terus mengalami pengembangan seiring dengan berkembangnya penelitian mengenai mekanisme nyeri neuropati. Terapi simptomatik kini berfokus pada mekanisme nyeri yang berbeda-beda pada setiap individu. Diharapkan dengan terapi yang lebih spesifik, nyeri dapat teratasi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aghdam AM, Shahabi P, Karimi E, Ghiasi R, Sadigh S, Mahmoudi J, dkk. 2018. Swimming Exercise Induced Reversed Expression of miR- 16 and its Target Gene Nav1.3 in Diabetic Peripheral Neuropathy in Rats. Chinese Journal of Physiology. 61 (2) : 124-129
2. Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, dkk. 2015. Humanistic and Economic Burden of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Europe: a review of the literature. Diabetes Res Clin Pract 109:215–225
3. American Diabetic Association (ADA). 2017. Diabetic Neuropathy : A Position Statement by ADA. Diabetes Care. 40 : 136- 154
4. Brill V. 2012. Treatment For Diabetic Neuropathy. Journal of The Peripheral Nervous System. 17 : 22-27
5. Bril, V, England, J, Franklin G, Backonja M, Cohen J, Del Toro D. et al. 2011. Evidence-based Guideline: Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 76: 1758–1765
6. Curtin CM, Kenney D, Suarez P, Hentz VR, Hernandez-Boussard T, Mackey S, dkk. 2017. A Double-blind Placebo Randomized Controlled Trial of Minocycline to Reduce Pain After Carpal Tunnel and Trigger Finger Release. J Hand Surg Am 42:166–174.
7. Finnerup. 2015. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Lancet Neurol 14:162–173
8. Garrow A, Xing M, Vere J, Verrall J, Wang L, Jude E. 2014. Role of Acupuncture in The Management of Diabetic Painful Neuropathy (DPN): a pilot RCT. Acupunct Med 32: 242–249.
9. Haanpaa M . 2011. NeuPSIG Guidelines On Neuropathic Pain Assessment. Pain 152:14–27.

10. Hameed S (2019) Nav1.7 and Nav1.8: Role in the Pathophysiology of Pain. *Mol Pain* 15:174480691985880
11. Hofmann T, Kistner K, Carr RW, Nassar MA, Reeh PW, Weidner C. 2017. Reduced Excitability and Impaired Nociception in Peripheral Unmyelinated Fibers from Nav1.9-null mice. *Pain* 158:58–6
12. IASP. 2011. Part III: Pain terms. A Current List with Definitions and Notes on Usage. International Association for the Study of Pain (IASP). Pain terms. <https://www.iasp-pain.org/terminology>. diakses pada 18 Maret 2021
13. Jain R, Jain S, Raison CL, Maletic V. 2011. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators. *Curr Diab Rep* 11:275–284.
14. Javed S, Petropoulos LN, Alam U, Malik RA. 2015. Treatment Of Painful Diabetic Neuropathy. *Therapeutic Advance in Chronic Disease*. 6 (1) : 15-28
15. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, dkk. 2011. A New definition of Neuropathic Pain. *Pain*. 152:2204–2205.
16. Minett MS, Falk S, Santana-Varela S, Bogdanov YD, Nassar MA, Heegaard AM, dkk. 2014. Pain Without Nociceptors Nav1.7-Independent Pain Mechanisms. *Cell Rep* 6:301–312
17. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. 2017. Neuropathic Pain: Central VS Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 21:28.
18. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. 2015. Healthcare Utilization and Costs in Diabetes Relative to the Clinical Spectrum of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Diabetes Complicat* 29:212–217.
19. Pop-Busui. 2014. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Cohort Diabetes Care*. 36:3208–3215
20. Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW. 2018. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *Int J Endocrinol*.
21. Ren K, Dubner R. 2010. Interactions Between the Immune and Nervous Systems in Pain. *Nat Med* 16:1267–1276
22. Rosenberger DC, Blescsdthmit V, Timmerman H, Wolf A, Treede R. 2020. Challenges On Neuropathic Pain : Focus On Diabetic Neuropathy. *Journal of Neural Transmission*. 127 ; 589-624
23. Rudroju, N, Bansal, D, Talakokkula, S, Gudala, K, Hota, D, Bhansali, A. 2013. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: a Network Meta-analysis. *Pain Physician* 16: 605–714
24. Serra J. 2012. Microneurographic Identification of Spontaneous Activity in C-nociceptors in Neuropathic Pain States in Humans and Rats. *Pain* 153:42–55

25. Shillo P. 2019. Reduced Vitamin D Levels in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy.

Diabetic Med J Br Diabetic Assoc . 36:44–51.