

NEUROPATHIC PAIN IN DIABETES MELLITUS

Asman Manaf

Subbagian Endokrin Metabolik Bagian I. Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Abstract

Neuropathic pain is initiated or caused by primary lesion or dysfunction in the peripheral or central nervous system that almost always a chronic condition. There are many kinds of peripheral neuropathic pain such as diabetic peripheral neuropathy, post herpetic, post surgical, trigeminal neuralgia etc.

Peripheral diabetic neuropathy is one of chronic complications of diabetes mellitus based on metabolic stress and then microvascular abnormalities. These disturbances is believed arise from a lacking regulation of blood glucose that provokes the acceleration of degenerative process.

Blood glucose regulation by using diet, exercise and may be pharmacological therapy will be the main priority in the treatment of peripheral diabetic neuropathy. The goal of treatment of neuropathic pain will be to alleviate pain, treat comorbid conditions and improve function of the organ in order to get better quality of life.. However, irreversible degenerative processes make neuropathic pain responds poorly to conventional analgesics.

The current concept of treatment of neuropathic pain is in modulation of hyperexcited neuron with pregabalin (Lyrica®) in order to suppress neurotransmitter production. Pregabalin is proven as a safe and fast acting drug for neuropathic pain with additional benefits on improvement of sleeping disorder and anxiety.

*Keywords.*Diabetes mellitus, metabolic stress, peripheral neuropathic pain, hyperexcited neuron, pregabalin

Pendahuluan :

Keluhan nyeri terutama pada ekstremitas merupakan keluhan umum pada penderita diabetes mellitus, terutama pada penderita menahun apalagi dengan kendali glukosa yang tidak baik. Penyebab keluhan ini dikenal sebagai neuropati perifer, komplikasi kronis diabetes yang sulit diatasi dengan pengobatan (1).

Kelainan yang memberikan gejala nyeri (*neuropathic pain*) ini, akibat lesi ataupun disfungsi primer yang seringkali terjadi pada system saraf perifer namun juga dapat bersifat sentral, misalnya pada kelainan pasca *stroke* (2, 3).

Penanganan nyeri pada neuropati perifer pada penderita diabetes mellitus pada saat ini belum memberi hasil memuaskan. Hal ini disebabkan karena secara struktural kelainan jaringan telah bersifat ireversibel terutama pada keadaan diabetes lanjut. Permasalahan lain yang hampir selalu menyertai nyeri pada *neuropathic pain* adalah adanya gangguan tidur dan gangguan kejiwaan berupa *anxiety* dan depresi yang secara keseluruhan menurunkan *quality of life*.

Pengobatan yang ideal diharapkan tidak hanya dalam hal mengatasi permasalahan nyeri yang mengganggu, tapi juga menyangkut penyakit dasarnya, serta berbagai gejala tambahan tersebut. Dengan perkataan lain, paradigma baru dari penanganan *neuropathic pain* yang harus diusahakan haruslah mengacu kepada peningkatan *quality of life* dari sipenderita.

Mekanisme dari sensasi nyeri yang dirasakan adalah akibat abnormalitas berupa hipereksitasi neuron (*presynaptic*) sehingga menimbulkan produksi neurotransmitter yang berlebihan. Oleh karena itu usaha penanganan terhadap *neuropathic pain* haruslah didasarkan pada pencegahan produksi neurotransmitter yang berlebihan ini.

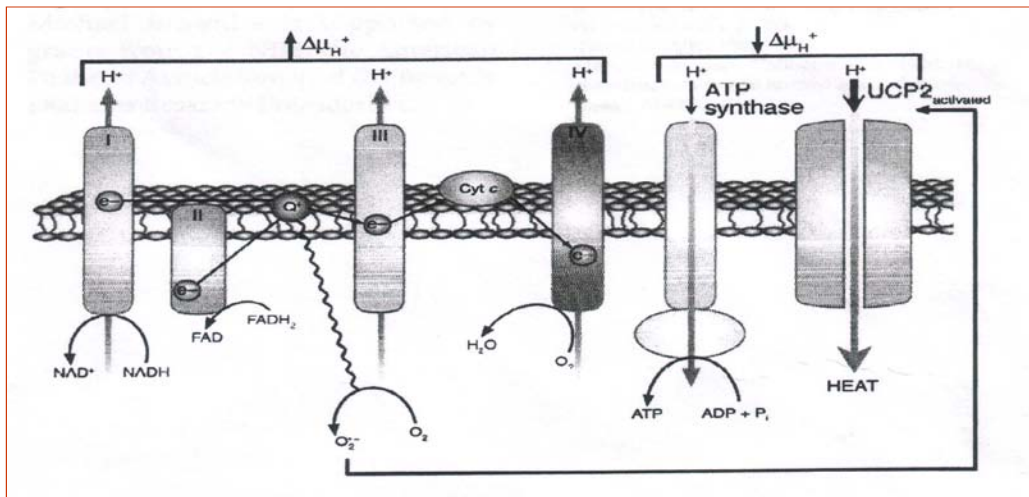
Pregabalin merupakan senyawa yang bekerja khusus mengatasi *neuropathic pain* melalui titik tangkapnya dalam memodulasi keadaan hipereksitasi neuron, dan terbukti juga memberi manfaat tambahan dalam memperbaiki gangguan tidur dan *anxiety* terkait nyeri.

Nyeri neuropatik perifer (Peripheral neuropathic pain)

Nyeri neuropatik adalah sensasi nyeri yang disebabkan oleh lesi atau disfungsi pada system saraf sentral atau perifer (3). Perasaan nyeri tersebut tidak selalu berlokasi pada daerah saraf yang rusak, tapi bisa saja ditempat lain. Biasanya respons pengobatan dengan menggunakan obat anti nyeri yang konvensional tidak begitu memuaskan.

Nyeri neuropatik perifer yang paling sering ditemukan adalah nyeri yang disebabkan gangguan metabolisme yakni diabetes mellitus. Penyebab lain dari nyeri neuropatik perifer misalnya akibat trauma, defisiensi nutrisi, infeksi, dan beberapa penyebab lain.

Pada diabetes mellitus, kerusakan sel (saraf) merupakan dampak dari stres metabolik yang menyebabkan anoksia. Keadaan anoksia bermula dari pengaruh gangguan pembentukan ATP didalam sel yang terjadi akibat stress metabolik yang berkelanjutan, yang dipicu gangguan metabolisme glukosa (4). Jalur metabolisme alternatif berupa glikolisis anaerob, berdampak menurunnya kadar glikogen serta meningkatnya asam laktat. pada penderita diabetes. Pada mulanya timbul kelainan yang bersifat reversible pada saraf, ditandai proses edema dan terhambatnya sintesis protein dalam sel. Bila stress berlanjut, kelainan bersifat irreversible dimana terlihat kerusakan pada membran sel serta disintegrasi DNA.



Gambar 1. hambatan transportasi elektron pada kompleks protein dalam mitokhondria, aktivasi UCP-2, dan penurunan rasio ATP/ADP, berakibat penurunan sumber energi.

Brownlee, 2003

Secara patofisiologi, terjadinya nyeri neuropati perifer disebabkan terjadinya keadaan hipersensitivitas pada saraf perifer disamping kehilangan fungsi inhibisi pada saraf tersebut oleh gangguan metabolisme seperti diabetes. Keadaan ini berakibat meningkatnya produksi neurotransmitter yang berperan dalam sensasi nyeri.

Gambaran klinis dari nyeri neuropatik

Perasaan nyeri pada nyeri neuropatik bias muncul secara spontan ataupun setelah ada rangsangan, meski inadekuat. (3,5) Sensasi yang dirasakan dapat bermacam macam seperti rasa terbakar, tertusuk, dan dapat pula berupa rasa baal, kesemutan.(6)

Disamping sensasi nyeri seperti disebutkan diatas, nyeri neuropatik seringkali disertai gejala lain seperti ansietas dan depresi, serta gangguan tidur. Gejala gejala komorbid lainnya dapat juga berupa perasaan letih, sukar berkonsentrasi, menurunnya nafsu makan, dan rasa mengantuk. (7,8).

Diagnosis nyeri neuropatik

Dasar dari diagnosis nyeri neuropatik merupakan kesimpulan yang diperoleh dari hasil wawancara dan pemeriksaan fisik. Oleh karena itu sangat dibutuhkan keterampilan dan keluasan wawasan pewawancara dalam menggali data dari penderita. Berbagai format skrining ataupun skala tertentu telah diperkenalkan untuk dapat diadopsi dalam mengakkan diagnosis nyeri neuropatik (9, 10,11,12,13)

Beberapa sarana diagnostik berupa format yang sering digunsksn misalnya : *Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs* (LANSS), *Neuropathic Pain Questionnaire*, dan beberapa yang lain.

Penatalaksanaan nyeri neuropatik

Sasaran utama dari penanganan nyeri neuropatik pada diabetes adalah hilang atau berkurangnya perasaan nyeri. Sedangkan secara umum pengobatan terhadap penyakit dasar penyebab timbulnya nyeri, dalam hal ini diabetes, haruslah dioptimalkan.

Pengendalian diabetes atau kadar glukosa darah merupakan prioritas utama, karena merupakan penyebab dari stres metabolik yang sedang berlangsung. Semakin reversibel kerusakan yang terjadi, semakin tinggi respons normoglikemia terhadap perbaikan nyeri. Sebaliknya, pada kasus kasus yang lanjut, dimana kebanyakan sel serabut saraf telah mengalami disintegrasi, respons terhadap pengobatan semakin kurang.

Konsep dasar regulasi glukosa darah pada diabetes haruslah diterapkan secara sungguh sungguh. Diet dan aktivitas jasmani yang terukur merupakan komponen utama yang harus diterapkan, karena tanpa ini, pengobatan apapun menjadi sia sia. Apabila pengobatan non farmakologis ini tidak memuaskan, tentukan pilihan terapi farmakologis yang paling tepat.

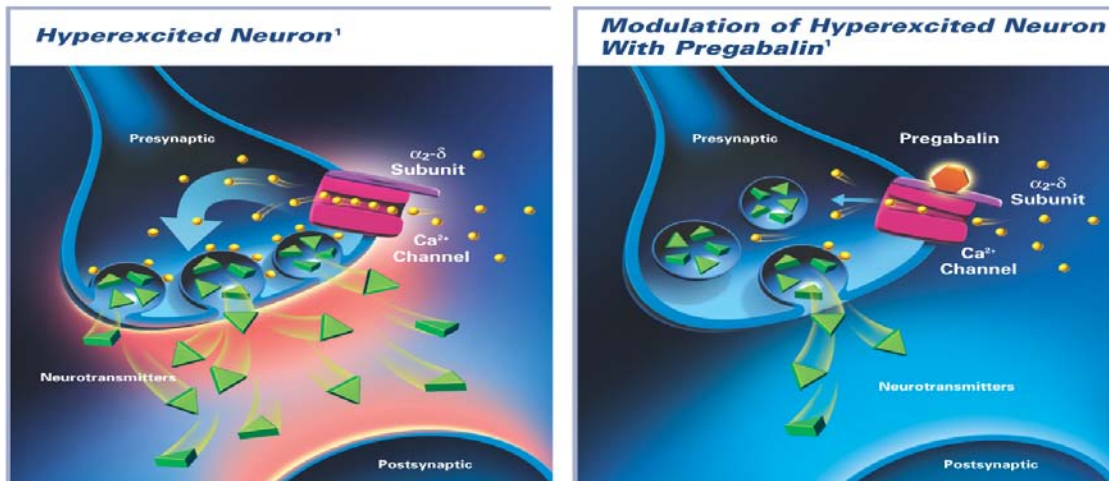
Dengan perbaikan dari rasa nyeri biasanya akan juga berkhasiat dalam mengurangi komorbid seperti perbaikan fungsi fisik, perbaikan kelainan psikis, peningkatan kualitas tidur, dan perbaikan kualitas hidup secara meyeluruh.

Paradigma baru dari penatalaksanaan nyeri neuropatik pada saat sekarang bukan lagi fokus pada mengatasi nyeri saja, tapi juga meningkatkan kualitas hidup. Jadi, perbaikan rasa nyeri haruslah pula disertai oleh pemulihan komorbid seperti gangguan tidur dan gangguan psikis, serta gangguan fungsi organ.

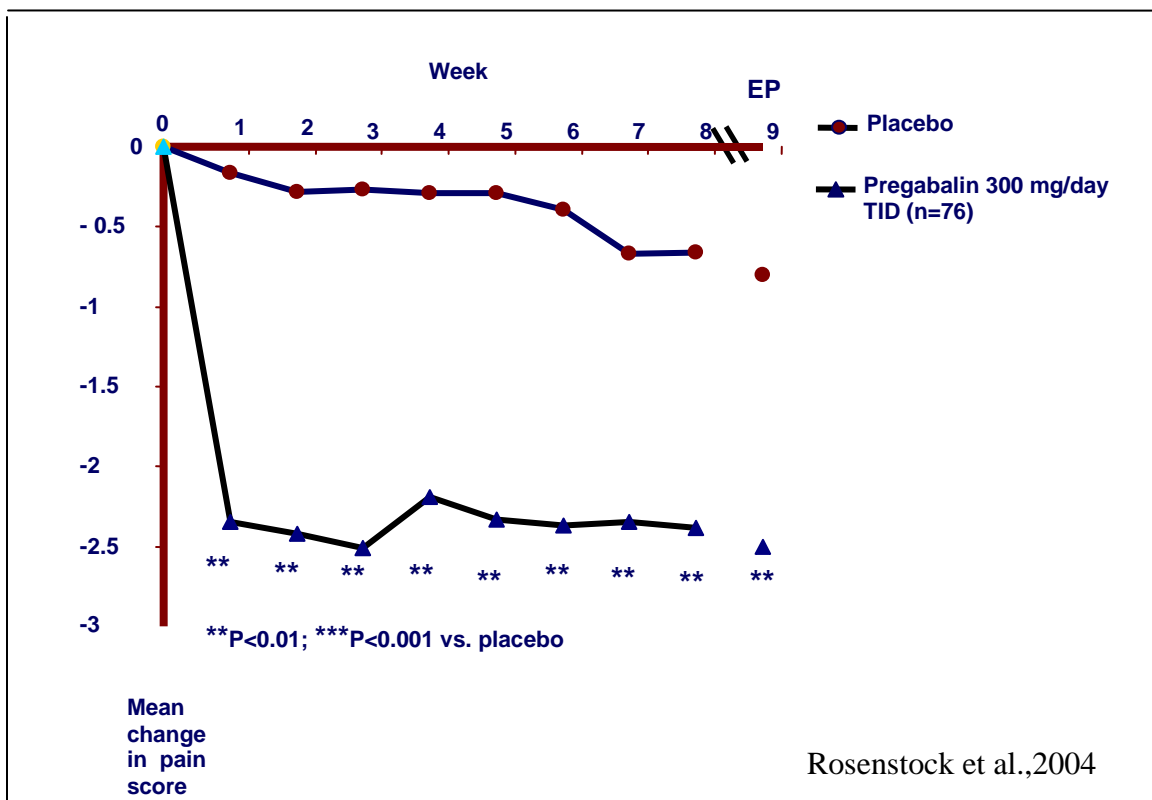
Pregabalin

Pregabalin merupakan penemuan baru, sejenis obat yang bekerja pada presinaptik serabut saraf. Mekanisme kerja dari obat ini didasarkan pada tingginya ambang rangsang (*hyperexcited*) yang menyebabkan meningkatnya produksi *neurotransmitter*, sehingga menimbulkan gejala nyeri neuropatik. Pada diabetes, rangsangan atau stimuli bersumber

dari kelainan metaboli. Khasiat dari pregabalin adalah menekan produksi dari neurotransmitter dengan cara modulasi Ca channel dari neuron saraf presinaptik (Gb.2).



Gambar 2. Mekanisme kerja pregabalin melalui modulasi pada presinaptik dalam mengatasi nyeri neuropatik



Gambar 3. Efektivitas pregabalin dalam pengobatan nyeri neuropatik

Pregabalin, salah satu *first drug* yang telah diakui FDA untuk nyeri neuropatik (14), telah dibuktikan melalui beberapa studi (15, 16, 17) mengenai efektivitasnya dalam mengatasi nyeri neuropatik (Gb.3). Disamping itu dikemukakan pula nilai tambahnya yang sekaligus dapat berkhasiat dalam perbaikan beberapa komorbid yang sering menyertainya seperti gangguan tidur dan ansietas (18, 19).

Kesimpulan

- Nyeri neuropatik perifer pada diabetes merupakan keluhan yang sangat sering ditemukan, biasanya disertai gejala komorbid seperti susah tidur dan ansietas.
- Stres metabolik dan anoksia jaringan merupakan penyebab terjadinya nyeri, sehingga gangguan regulasi glukosa merupakan target utama pengobatan.
- Pregabalin terbukti aman dan cepat dalam mengatasi nyeri neuropatik
- Pregabalin juga terbukti memberi nilai tambah dalam perbaikan gejala komorbid seperti keluhan susah tidur dan ansietasis.

Kepustakaan

1. Raja et al. in Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of pain. 4th Ed. 1999.;11-571.
2. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology.
3. Merskey H et al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 1994:209-212.
4. *Brownlee M*. The pathology of diabetic complication. A unifying mechanism. *Diabetes* 54 : 1615-1625, 2005
5. Baron. *Clin J Pain*. 2000;16:S12-S20.
6. Gottschalk A et al. *Am Fam Physician*. 2001;63:1979-84.
7. Nicholson and Verma. *Pain Med*. 2004;5 (suppl. 1):S9-S27
8. Meyer-Rosberg et al. *Eur J Pain*. 2001;5:379-389
9. Bennett. *Pain*. 2001;92:147-57;
10. Galer and Jensen. *Neurology*.1997;48:332-8;
11. Melzack and Togerson. *Anesthesiology*. 1971;34:50-59;
12. Bouhassira et al. *Pain*. 2004;108:248-57;
13. Cleeland. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38
- 14 .EFNS: European Federation of Neurological Societies 2006
- 15 .Nicholson and Verma. *Pain Med*. 2004;5 (suppl. 1):S9-S27
16. Rosenstock et al. *Pain*.2004;110:628-38
17. van Seventer et al. *Cur Med Res Opin* 2006; 22(2): 375 – 384.
18. Montgomery et al. *J Clin Psychiatry*. 2006: In press
- 19 .Freeman R et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-1454.