

EKSPRESI *INDUCIBLE NOS* YANG TINGGI SEBAGAI FAKTOR RISIKO NYERI NEUROPATI DIABETIK

Thomas Eko P

ABSTRACT

Introduction: Painful Diabetic Neuropathy (PDN) is one of the most common and annoying complication of diabetes mellitus. The pathogenesis of PDN is complex and still unclear. Recently it has become clear that nitric oxide (NO) play an important role in pathogenesis and maintenance of persistency of pain in DNP.

Aim: to investigate whether NO, in this case iNOS (inducible Nitric Oxide Synthetase), play role in PDN pathogenesis.

Method: the study was carried in two step. The first step was cross sectional and second step was case-control studies. The studies were performed in 110 type 2 diabetic patients. The expression iNOS in mononuclear cell were analyzed immunohistochemically.

Results: of 110 subjects, 59 patients were suffered from PDN (case) and the remain 51 patients were non PDN (control). Cross sectionally, the higher expression of iNOS the more severe pain graded using Visual Analog Scale (VAS). There were statistically significant differences ($p < 0.05$) between mild and severe VAS in regard to iNOS expression (9.72 ± 8.61 vs. 15.6 ± 11.84). Case control study showed that iNOS expression has odd ratio 3.546 (CI 95% (1.613-7.795); $p = 0.002$).

Conclusion: Diabetic Neuropathy patients with high iNOS immunoreactivity of mononuclear cells have higher risk to be suffered from Painful DN than Painless DN. The higher iNOS immunoreactivity the more severe was the pain. This supports the hypothesis that iNOS have role in PDN pathogenesis.

Keywords: Immunohistochemically, iNOS, painful diabetic neuropathy, visual analog scale

ABSTRAK

Pendahuluan: Nyeri neuropati diabetik (NND) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi dan paling menjengkelkan akibat diabetes. Patogenesis NND sampai sekarang masih belum jelas dan sangat komplek. Data penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya bukti-bukti kuat bahwa Nitric Oxide dalam hal ini iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthetase*) memegang peranan kunci pada patogenesis dan *maintenance* nyeri persisten.

Tujuan: untuk membuktikan bahwa iNOS berperan dalam patogenesis NND.

Metode: dilakukan penelitian secara potong lintang dan kasus-kontrol pada 110 pasien DM tipe 2. Ekspresi iNOS pada sel mononuklir dianalisis secara Imunohistokimia (IHK) sedangkan derajat nyeri diukur dengan *Visual Analog Scale*.

Hasil: dari 110 penderita DM tipe 2, 59 orang menderita NND (kasus) dan 51 orang non NND (kontrol). Pada studi potong lintang didapatkan perbedaan yang bermakna antara derajat nyeri ringan dan berat dengan rerata ekspresi iNOS pada sel mononuklir (9.72 ± 8.61 vs. 15.6 ± 11.84) ($p < 0,05$), sedangkan pada studi kasus-kontrol didapatkan *odds ratio* ekspresi iNOS pada sel mononuklir 3.546 (CI 95% (1.613-7.795); $p = 0.002$).

Kesimpulan: pasien ND dengan ekspresi iNOS pada sel mononuklir yang tinggi mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita NND daripada pasien dengan ekspresi iNOS pada sel mononuklir yang rendah. Makin tinggi ekspresi iNOS pada sel mononuklir makin berat derajat nyerinya, hal ini menunjukkan bahwa iNOS berperan dalam patogenesis NND.

Kata kunci: Nyeri neuropati diabetik, iNOS, derajat nyeri, imunohistokimia

*Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Udayana/RSU Sanglah Denpasar

PENDAHULUAN

Nyeri Neuropati Diabetik (NND) merupakan komplikasi yang sering dijumpai dan paling menjengkelkan akibat penyakit diabetes.¹ NND adalah salah satu bentuk nyeri kronik yang sangat sulit ditangani sehingga sering membuat frustrasi baik pasien maupun dokternya, tidak jarang terjadi gangguan tidur, kecemasan dan depresi, sebagai akibatnya kualitas hidup pasien menurun.¹⁻³ Sampai sekarang belum diketahui dengan jelas patofisiologi NND. Dahulu dikira hanya neuron dengan neurotransmiternya yang berperan dalam proses terjadinya nyeri, tetapi ternyata data penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya bukti-bukti kuat bahwa sel glia dengan sitokinnya juga memegang peranan kunci pada patogenesis dan *maintenance* nyeri persisten, melalui mekanisme perifer dan sentral dari nosiseptor.⁴

Peranan NO pada proses terjadinya nyeri masih menimbulkan perdebatan di antara para ahli. NO adalah molekul sinyal yang berbentuk gas dan bekerja sebagai modulator pada fungsi neuron dengan melalui aktivasi *soluble* guanilat siklase dan sintesis *cyclic guanosine monophosphat* (cGMP).⁵ Beberapa penelitian mendapatkan peranan NO dalam modulasi nyeri adalah sangat kompleks di mana NO dapat bersifat baik sebagai pro maupun anti nosiseptif.^{4,6} Pada penelitian terbukti bahwa iNOS (*inducible NOS*) yang merupakan salah satu isoenzim dari NOS penghasil NO berperan penting pada hipersensitivitas dan edema yang berkaitan dengan model nyeri inflamasi dan hipersensitivitas pada model percobaan pengikatan kronik nervus iskhidikus tikus.⁷ Peranan NO dalam NND diduga melalui peningkatan iNOS yang meningkat akibat peradangan kronis pada ND, NO secara timbal balik akan berinteraksi dengan Prostaglandin sehingga kadar NO yang tinggi akan meningkatkan NND, sedangkan penghambat iNOS diharapkan dapat mengurangi gejala NND.

Mengingat patofisiologi terjadinya NND masih belum jelas, maka dipandang perlu untuk melakukan penelitian ekspresi iNOS yang tinggi pada sel mononuklir sebagai faktor risiko terjadinya nyeri pada ND. Pembuktian bahwa iNOS berperan penting pada patogenesis NND dapat mengarahkan strategi terapi baru dengan penghambat iNOS.⁸

METODE

Penelitian ini menggunakan dua rancangan penelitian yaitu potong lintang dan kasus-kontrol. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Bagian Penyakit Dalam dan Saraf RSUP Sanglah Denpasar mulai 1 Oktober 2008 sampai dengan 31 Juli 2009. Populasi penelitian adalah pasien DM tipe 2 yang berobat di Poliklinik Penyakit Dalam/Saraf RSUP Sanglah Denpasar berusia 20-65 tahun dan telah menderita DM 2-10 tahun sejak diagnosis ditegakkan.

Kriteria inklusi untuk penelitian kasus-kontrol ditetapkan sebagai berikut : kontrol adalah pasien ND tanpa nyeri sedangkan kasus adalah pasien ND yang mengalami komplikasi nyeri. Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut : pasien dengan infeksi baik lokal maupun sistemik, adanya ulkus aktif pada kaki, pasien dengan pengobatan sublingual : *glyceryl trinitrate* atau sildenafil untuk disfungsi ereksi, terapi kortikosteroid / obat anti inflamasi non steroid dan anti TNF- α serta pasien nyeri neuropatik dengan penyebab lain.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan tentang rencana penelitian secara rinci sehingga mereka bersedia menjadi sampel secara sukarela, yang didukung dengan penandatanganan surat persetujuan (*informed consent*). Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan komisi etik.

Pasien DM tipe 2 yang berobat di poliklinik Bagian Penyakit Saraf/Dalam RS Sanglah dilakukan anamnesis, pemeriksaan klinis umum dan neurologis. Pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan laboratorium serta ENMG untuk menentukan adanya ND. Pasien yang telah didiagnosis sebagai ND pada penelitian potong lintang dan memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian kasus-kontrol dilakukan anamnesis untuk menentukan status nyeri dan pemeriksaan ekspresi iNOS pada sel mononuklir darah tepi secara Imunohistokimia. Derajat nyeri dibagi 2, dikatakan derajat nyeri ringan bila nilai VAS 1-5 dan derajat nyeri berat bila nilai VAS 6-10. *Cut off point* yang dipakai adalah median dari masing-masing faktor risiko sedangkan untuk HbA1C dipakai nilai 7%.

Analisis statistik dilakukan secara deskriptif, uji non parametrik *Kolmogorov-Smirnow*, uji t test, korelasi bivariat dan *chi square*. Semua uji statistik menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan dengan perangkat lunak SPSS versi 15.0

HASIL

Karakteristik pasien Neuropati Diabetik

Keseluruhan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi penelitian berjumlah seratus sepuluh ($n = 110$). Semua sampel diikuti dalam analisis data. Karakteristik pasien ND dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien Neuropati Diabetik

Variabel	N	Rentang	Rerata \pm SB
Usia (tahun)	110	37-65	54,11 \pm 7,64
Jenis kelamin			
• Wanita	61		
• Pria	49		
Lama DM (tahun)	110	2-10	5,30 \pm 3,05
Nyeri Neuropati Diabetik			
• Ya	59		
• Tidak	51		
Gula darah puasa (mg %)	110	65 - 363	167 \pm 70
Gula darah 2 jampp (mg%)	110	102 - 588	255 \pm 105
HbA1C (%)	110	3,30 - 18,60	9,69 \pm 3,49

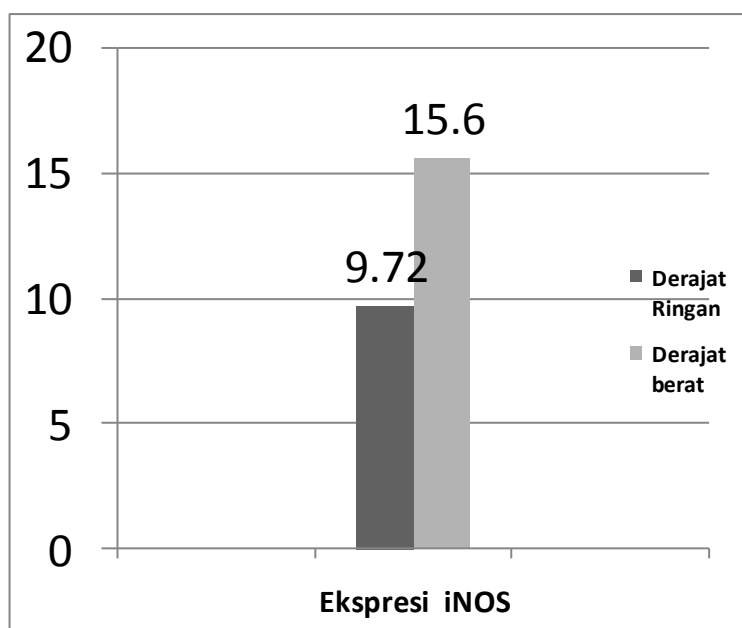
iNOS (%)	110	0 - 38	9,22 ± 9,33
----------	-----	--------	-------------

SB = simpang baku; N = jumlah sampel; iNOS = *inducible NOS*;
HbA1C = *Glycosylated Hemoglobine*

Studi potong lintang

Komparasi berbagai faktor risiko NND terhadap derajat nyeri

Dari 110 pasien ND yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan 59 orang mengalami NND yang terdiri dari 34 orang dengan nyeri neuropatik ringan dan 25 orang dengan nyeri neuropatik berat. Pengaruh ekspresi iNOS pada sel mononuklir terhadap derajat nyeri dapat dilihat pada Gambar 1, di mana makin tinggi ekspresi iNOS pada sel mononuklir makin berat derajat nyerinya ($p = 0.009$). Juga dapat dilihat perbedaan rerata ekspresi iNOS pada sel mononuklir menurut derajat nyeri, dimana ekspresi iNOS pada sel mononuklir pada nyeri derajat ringan $9,72 \pm 8,61$ % berbanding nyeri derajat berat $15,60 \pm 11,84$ % ($p < 0.05$).



$P = 0.009$

Gambar 1 Ekspresi iNOS pada sel mononuklir menurut derajat nyeri

Korelasi berbagai faktor risiko dengan derajat nyeri NND

Pada Tabel 2 terlihat korelasi antara umur, lama menderita DM, kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam *post prandial* dan kadar HbA1C dengan derajat nyeri yang secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$). Sedangkan hubungan antara ekspresi iNOS pada sel mononuklir dengan derajat nyeri, masing-masing adalah $r = 0,266$ yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$). (Tabel 2)

Tabel 2. Korelasi berbagai faktor risiko NND dengan derajat nyeri

Variabel	Derajat Nyeri	
	R	P
Umur	-0,096	0,470
Lama menderita Diabetes	-0,087	0,515
Gula darah puasa	0,140	0,291
Gula darah 2 jam post prandial	0,161	0,303
Hb A1C	0,136	0,306
Ekspresi iNOS	0,266	0,042

HbA1C = *Glycosylated Hemoglobine*

iNOS = *inducible Nitric Oxide Synthetase*

Studi kasus-kontrol

Perbedaan data klinis pasien NND dan non NND

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus (NND) dan kontrol (non NND) dalam hal umur, lama menderita DM, kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam *post prandial* ($p > 0,05$). Sebaliknya, terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kasus dalam hal : Hb A1C dan ekspresi iNOS pada sel mononuklir ($p < 0,05$).

Tabel 3. Perbedaan data klinis pada pasien NND (Kasus) dan non NND (Kontrol)

Karakteristik	Kasus	Kontrol	P
	Rerata ± SB	Rerata ± SB	
Umur (tahun)	53,97 ± 8,26	54,27 ± 6,94	0,834
Lama Diabetes (tahun)	5,31 ± 3,13	5,29 ± 2,99	0,985
Gula darah puasa (mg %)	168,96 ± 73,02	165,31 ± 69,14	0,789
Gula darah 2 jam pp (mg %)	259,37 ± 109,51	251,96 ± 100,77	0,714
Hb A1C (%)	10,40 ± 3,61	8,88 ± 3,18	0.023
Ekspresi iNOS (%)	12,21 ± 10,43	5,77 ± 6,41	< 0,001

iNOS = *inducible Nitric Oxide Synthetase*; HbA1C = *Glycosylated Hemoglobine*

Odds ratio beberapa faktor risiko terhadap kejadian NND

Pada penelitian ini diteliti besarnya risiko (*odds ratio*) beberapa faktor risiko antara lain : kadar HbA1C dan ekspresi iNOS pada sel mononuklir.

Risiko ekspresi iNOS yang tinggi pada sel mononuklir darah tepi terhadap kejadian NND.

Pada Tabel 4 dapat dilihat risiko ekspresi iNOS yang tinggi pada sel mononuklir darah tepi terhadap kejadian NND di mana pada studi kasus kontrol didapatkan $OR = 3.546$ dengan $CI\ 95\%$ (1.613-7.795), hal ini menunjukkan bahwa risiko kelompok pasien dengan ekspresi iNOS yang tinggi untuk mengalami nyeri neuropati diabetik kira-kira 3,5 lebih besar daripada pasien dengan ekspresi iNOS yang rendah, hasil ini secara statistik bermakna ($p < 0.05$). Dari hasil diatas dapat disimpulkan bahwa ekspresi iNOS pada sel mononuklir darah tepi yang tinggi pada penderita ND terbukti merupakan faktor risiko NND.

Tabel 4. Ekspresi iNOS pada sel mononuklir dan NND

	Ekspresi iNOS		
	NND	Non NND	Total
Tinggi	40 (47,5%)	19 (37,3%)	59 (53,6 %)
Rendah	19 (52,5 %)	32 (62,7%)	51 (46,4 %)
Total	59 (100 %)	51 (100%)	110 (100%)

$OR = 3.546$ ($CI\ 95\% : 1.613 - 7.795$); X^2 (*chi square*) = 10.261 dan $p = 0.002$.

NND = Nyeri Neuropati Diabetik.

Risiko kadar HbA1C yang tinggi terhadap kejadian NND.

Pada studi kasus-kontrol risiko kadar HbA1C terhadap kejadian NND didapatkan $OR = 0.438$ dengan $CI\ 95\%$ (0.6158 – 1.7214) dan $p > 0.05$, hasil ini secara statistik tidak bermakna, jadi kadar HbA1C tidak terbukti meningkatkan risiko NND (Tabel 5)

Tabel 5. Kadar HbA1C dan NND

	Kadar HbA1C		
	NND	Non NND	Total
Tinggi	52 (88,1 %)	39 (76,5 %)	91 (82,7 %)
Rendah	7 (11,9 %)	12 (23,5%)	19 (17,3 %)
Total	59 (100 %)	51 (100 %)	110 (100%)

$OR = 0.438$ ($CI\ 95\% : 0.6158 - 1.7214$); X^2 (*chi square*) = 2.605 dan $p = 0.107$. NND = Nyeri Neuropati Diabetik; HbA1C = *Glycosylated Hemoglobine*

PEMBAHASAN

Komplikasi Neuropati Diabetik pada pasien Diabetes

Pada penelitian ini dari 110 sampel yang memenuhi kriteria inklusi untuk studi potong lintang semuanya memenuhi kriteria inklusi untuk studi kasus-kontrol di mana didapatkan 54 % menderita NND sedangkan 46 % menderita non NND. Jadi pasien yang telah menderita Diabetes 2 tahun atau lebih ternyata semuanya telah menderita ND. Hasil ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa komplikasi ND sudah terjadi pada stadium sangat dini dari proses hiperglikemia sebelum diagnosis klinis diabetes dibuat.⁹

Komparasi beberapa faktor risiko dengan derajat nyeri

Komparasi antara ekspresi iNOS dengan derajat nyeri

Komparasi antara ekspresi iNOS pada sel mononuklir dengan derajat nyeri dapat dilihat pada Gambar 1 di mana pada derajat nyeri ringan didapatkan rerata ekspresi iNOS : $9,72 \pm 8,61$ %, dan derajat nyeri berat rerata ekspresi iNOS: $15,60 \pm 11,84$ %. Hubungan antara ekspresi iNOS dengan derajat nyeri ini menunjukkan bahwa makin tinggi ekspresi iNOS makin tinggi pula derajat nyerinya, hubungan ini secara statistik bermakna ($p < 0,05$).

Doganay et al.¹⁰ meneliti hubungan antara stadium Diabetik Retinopati (DR) dengan kadar serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R dan IL-6 dan *chemokine* secara prospektif pada 53 pasien diabetes baik dengan DR ataupun tanpa DR dan 15 kontrol orang sehat. Pasien diabetes dibagi 3 kelompok yaitu : tanpa DR (NDR ; n = 16), non *proliferative* DR (NPDR; n = 18) dan PDR (n = 19). TNF- α terdeteksi pada 46 dari 53 sampel pasien diabetes dengan kadar 4,0 – 26,4 pg/ml di mana kadar tertinggi didapatkan pada pasien PDR. Kadar serum NO bervariasi dari 80 – 188 micromol/l dengan kadar tertinggi juga didapatkan pada pasien PDR. Rerata kadar serum NO dan TNF- α meningkat dengan meningkatnya stadium DR dengan kadar tertinggi pada PDR. Pasien PDR mempunyai kadar serum NO, TNF- α dan sIL-2R yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pasien NPDR dan kontrol orang sehat ($p < 0,001$), sedangkan kadar serum-serum tersebut di atas lebih tinggi secara bermakna pada pasien NPDR dibandingkan pasien NDR dan kontrol ($p < 0,01$). Disimpulkan bahwa NO, sIL-2R dan TNF- α diduga mempunyai peranan penting pada patofisiologi dan progresi dari DR.

Penelitian Koch et al.⁴ pada 94 orang pasien nyeri kronik dan 6 orang kontrol orang sehat mendapatkan bahwa konsentrasi sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) dalam plasma berkorelasi positif dengan derajat nyeri pada pasien nyeri kronik dan kadar NO plasma dan sitokin pro-inflamasi pada pasien nyeri kronik lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kontrol orang sehat. Gratt & Anbar¹¹ melaporkan bahwa pada pasien nyeri orofasial kronik terjadi peningkatan kadar NO dibandingkan kontrol.

Korelasi antara beberapa faktor risiko dengan derajat nyeri

Pada uji korelasi terdapat korelasi ringan antara ekspresi iNOS pada sel mononuklir dengan derajat nyeri dengan 0,266 yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 3), sedangkan korelasi antara umur, lama menderita DM, BSN, BS 2 jam pp dan HbA1C dengan derajat nyeri secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$), sehingga dengan demikian tidak dapat dibuktikan hubungannya dengan derajat nyeri (Tabel 3).

Odds ratio beberapa faktor risiko NND terhadap kejadian NND

Odds ratio ekspresi iNOS pada sel mononuklir darah tepi

Pada studi kasus-kontrol didapatkan ekspresi iNOS pada kelompok kasus jauh lebih tinggi dari kelompok kontrol, di mana $OR = 3.546$ dengan $CI\ 95\%$ (1613-7.795) dan $p < 0.05$ (Tabel 4). Hal ini menunjukkan bahwa risiko kelompok pasien dengan ekspresi iNOS yang tinggi untuk mengalami nyeri neuropati diabetik kira-kira 3,5 kali lebih besar daripada kelompok pasien dengan ekspresi iNOS yang rendah , hubungan ini secara statistik bermakna ($p < 0.05$).

Pasien DM yang mengalami hiperglikemia berkepanjangan dapat mengakibatkan terjadinya ND melalui bermacam-macam mekanisme antara lain : metabolik, stres oksidatif, AGEs dan vaskuler. Semua mekanisme tersebut berkaitan erat dengan penurunan kadar NO. Mekanisme NND sangat kompleks melibatkan banyak mediator inflamasi: glutamat, substansia P, PG , sitokin dan NO. Peranan NO diduga melalui peningkatan iNOS yang meningkat akibat peradangan kronis pada ND, NO secara timbal balik akan berinteraksi dengan PG sehingga kadar NO yang tinggi akan meningkatkan NND, sedangkan penghambat iNOS diharapkan dapat mengurangi gejala NND.

Meller et al.¹² yang melakukan percobaan ligasi longgar pada nervus Iskhidikus tikus sebagai model nyeri neuropatik mendapatkan bahwa aktivasi reseptor NMDA akan meningkatkan produksi NO yang berlangsung terus menerus, diikuti oleh aktivasi *soluble guanylic cyclase* sehingga menimbulkan hiperalgesia termal . Sharma et al.¹³ melaporkan bahwa kombinasi insulin dengan anti oksidan (*resveratrol* atau *curcumin*) dapat mengurangi NND dengan menghambat secara signifikan kadar TNF- α dan NO.

Pada keadaan fisiologis iNOS tidak diekspresikan secara konstitutif pada sel mamalia, tetapi ekspresi iNOS diinduksi oleh rangsangan pro-inflamasi seperti LPS bakteri atau sitokin seperti TNF α , IL-1 β atau IFN γ baik secara sendiri-sendiri ataupun kombinasi .^{14,15} NO dapat dihasilkan berbagai tipe sel di jaringan perifer oleh iNOS karena adanya proses inflamasi. Sekali diekspresikan iNOS secara terus menerus akan mensintesis NO dalam jumlah besar dan dalam periode waktu yang lama.¹⁶ Pada penelitian terbukti bahwa iNOS berperan pada hipersensitivitas dan edema yang berkaitan dengan model nyeri inflamasi dan hipersensitivitas pada model percobaan pengikatan kronik nervus iskhidikus tikus.⁷

Odds ratio kadar HbA1C

Pada studi kasus-kontrol , dari 59 kasus didapatkan 7 orang dengan kadar HbA1C yang rendah dan 52 orang dengan kadar yang tinggi, sedangkan pada kelompok kontrol dari 51 orang didapatkan 12 orang dengan kadar HbA1C rendah dan 39 orang dengan kadar yang tinggi di mana $OR = 0.438$ dengan $CI\ 95\%$ (0.6158 – 1.7214) dan $p > 0.05$, hubungan ini secara statistik tidak bermakna , jadi kadar HbA1C yang tinggi tidak terbukti meningkatkan risiko NND (Tabel 5)

Sitokin dan NO yang diproduksi di daerah lesi saraf sebagian akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga bisa dideteksi.⁴ Sebenarnya yang paling ideal adalah melakukan pengambilan sampel langsung pada saraf yang mengalami lesi dengan biopsi saraf tetapi seringkali hal ini terbentur pada masalah etik dan risiko terjadinya komplikasi pada pasien diabetes yang rentan infeksi. Pada penelitian ini kami mengambil sampel dari darah tepi untuk dilakukan pemeriksaan Imunohistokimia pada sel mononuklir darah tepi dengan harapan bahwa sebagian iNOS yang terbentuk akan dilepaskan ke dalam sirkulasi

darah. Karena sampel yang diambil berasal dari darah tepi sehingga kemungkinan hanya sebagian kecil sel mononuklir yang mengekspresikan iNOS yang terdeteksi di darah tepi sedangkan di daerah lesi kemungkinan besar ekspresinya jauh lebih besar.

KESIMPULAN

Pasien Neuropati Diabetik dengan ekspresi iNOS pada sel mononuklir yang tinggi mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita NND daripada pasien dengan ekspresi iNOS pada sel mononuklir yang rendah. Makin tinggi ekspresi iNOS pada sel mononuklir makin berat derajat nyerinya, hal ini menunjukkan bahwa iNOS berperan dalam patogenesis NND.

SARAN

Pembuktian bahwa iNOS berperan penting dalam patogenesis NND dapat mengarahkan strategi terapi inovatif dengan cara modulasi sistem neuroimun. Modulasi ini dapat dilakukan dengan penghambat iNOS, sehingga memberikan peluang pengembangan obat yang dapat mencegah atau mengobati NND.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan banyak terima kasih pada Risbin Iptekdok Balitbang Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah membiayai penelitian ini dan Profesor Claudia Sommer dari Wuerburg University West Germany atas saran dan bimbingannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Backonja M. Managing Painful Diabetic Neuropathy. Hospital Practice Magazine. Philadelphia : The McGraw-Hill Companies , 2001 ; p 81-88.
2. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. The Quarterly J. Med. 1998; 91(11): 733-7.
3. Meliala L. Terapi Rasional Nyeri : Tinjauan Khusus Nyeri Neuropatik..Aditya Media.Yogyakarta, 2004 : hal 15-54.
4. Koch A, Zacharowski K, Boehm O et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. Inflamm.res . 2007; 56 : 32-37.
5. Ahern GP, Klyaschko VA and Jackson MB. cGMP and S-nitrosylation : two routes for modulation of neural excitability by NO. Trends Neurosci.2002; 25 : 510-517.
6. Levy D, Strassman A. Modulation of Dural Nociceptor Mechanosensitivity by Nitric Oxide-Cyclic GMP Signaling Cascade. J Neurophysiol.2004; 92:766-772.
7. De Alba J, Clayton NM, Collins SD, Colthup P, Chessell I, Knowles RG. GW274150, a novel and highly selective inhibitor of the inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), shows analgesi effects in rat models of inflammatory and neuropathic pain. Pain.2006; 120(1-2): 170-81.
8. Guneli E, Kazikdas KC, Kolatan E. Ghrelin may attenuate proinflammatory cytokine-mediated neuropathic pain. Medical Hypotheses.2007; 69 : 356-360.
9. Soliman E. Diabetic Neuropathy.e Medicine . (Diakses 20 September 2004) diunduh dari : www.sciencelobby.com/spellcheck/d/diabetic_neuropathy.html -
10. Dogonay S, Evereklioglu C, Turkoz Y, Servinc A, Mehmet N, Savli. Comparison of serum NO, TNF- α , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. Eye.2002 ; 16 : 163-170.
11. Gratt BM, Anbar M. A pilot study of nitric oxide blood levels in patients with chronic orofacial pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral adiol Endod.2005; 100 (4) : 441-8.
12. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in model of neuropathic pain in rat. Neuroscience , 1992; 50(1): 7-10.
13. Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of Insulin and its Combination with Resveratrol or Curcumin in Attention of Diabetic Neuropathic Pain : Participation of Nitric Oxide and TNF-alpha. Phytother.Res.2007;21 : 278-283.

Artikel Penelitian

14. Sanders DB, Larson DF, Jablonowski C and Olsen L. Differential expression of inducible NO synthase in septic shock. *J Extra Corpor Technol* .1999;31: 118-124.
15. Wahl SM, McCartney-Francis N, Chan J, Dionne R Ta L and Orenstein JM. Nitric oxide in experimental joint inflammation. Benefit or detriment? *Cells Tissues Organs*.2003; 174: 26-33.