

# HATIP 133-2: Neuropati perifer: diagnosis dan pengobatan

Oleh Theo Smart, 26 Maret 2009

## Titik kunci

- Deteksi dan diagnosis dini adalah penting – saat neuropati perifer menyebabkan kesulitan berjalan kaki, kemungkinan tidak ada banyak yang dapat dilakukan untuk memulihkannya.
- Pasien harus ditanyakan secara rutin mengenai pengalamannya dengan nyeri.
- Ada beberapa angket nyeri yang sederhana yang dapat dipakai, tetapi pemeriksaan sensori dengan garpu tala untuk mengukur kepekaan dan palu refleks untuk mengukur refleks pergelangan kaki juga harus dilakukan.
- Terapi antiretroviral dengan AZT daripada d4T dapat memulihkan gejala awal pada orang yang tidak diobati.
- Bila penyebab adalah d4T, gantinya dengan AZT. Bila AZT tidak tersedia, takaran d4T harus tidak lebih dari 30mg dua kali sehari,
- Dasar bukti untuk pengobatan lain adalah lemah, dan para ahli mempunyai pendekatan bertentangan mengenai tindakan terbaik. Mariyuana medis adalah murah dan menunjukkan beberapa buktik kemanjuran, tetapi seperti opioid, obat ini sulit dipakai karena kebijakan pengendalian narkoba.
- Pencegahan adalah kebijakan terbaik: hindari penggunaan d4T bila mungkin, mulai ART lebih dini, dan meningkatkan kesadaran di antara pasien dan petugas layanan kesehatan mengenai tanda awal neuropati perifer dan kebutuhan akan intervensi dini.

## Diagnosis neuropati sensori

Neuropati perifer tetap kurang didiagnosis pada Odha – sebagian karena pasien tidak melaporkan tanda kerusakan saraf yang lebih ringan, tetapi lebih sering karena petugas layanan kesehatan tidak menanyakan mengenainya.

Deteksi dan diagnosis neuropati perifer secara dini adalah penting pada orang yang belum memakai terapi antiretroviral (ART) dan sudah mempunyai kondisi ini, karena DSPN (*distal symmetrical sensory polyneuropathy* – lihat bagian 1) terkait HIV dapat membaik dengan ART (asal rejimen ART tidak mengandung obat ‘d’ – d4T atau ddI). Lagi pula, “penentuan neuropati perifer terkait ART secara dini adalah penting, karena mengganti antiretroviral (ARV) secara dini dan menilai untuk masalah tambahan yang dapat diobati dapat menghentikan kelanjutan tanda dan gejala, dan pada beberapa kasus dapat memulihkannya,” dikatakan Dr. John Brooks dari Centers for Disease Control AS pada HATIP.

Berita baik untuk mereka yang bekerja di rangkaian terbatas sumber daya adalah bahwa biopsi potongan kulit (*skin punch biopsy*), EMG, penelitian konduksi saraf dan penyelidikan khusus lain umumnya tidak dibutuhkan untuk diagnosis DSPN atau ATN (antiretroviral toxic neuropathy – lihat bagian 1) secara klinis (walau bila ada neuropati asimetris, ditandai oleh masalah gerak, dan keadaan dengan ada alasan jelas untuk menduga bahwa faktor lain menyebabkan gejala, penyelidikan lanjutan (atau rujukan) untuk diagnosis pasti berguna).<sup>1</sup>

Diagnosis neuropati sensori terkait HIV berdasarkan tanda dan gejala yang dapat diukur secara klinis. Satu alat yang dapat memudahkan diagnosis ini di rangkaian terbatas sumber daya adalah angket sederhana dan pemeriksaan singkat yang disebut alat skrining neuropati perifer singkat (*brief peripheral neuropathy screening/BPNS*) ([unduh di sini](#)).

Alat ini tidak rumit. Seorang petugas layanan kesehatan yang terlatih menanyakan pada pasien apakah dia mempunyai gejala utama neuropati (pada kedua sisi kaki), menilai beratnya gejala, dan kemudian memakai palu refleks untuk menguji refleks pergelangan kaki dan garpu tala untuk mengukur kehilangan kepekaan terhadap getaran pada ibu jari kaki.

Diagnosis neuropati sensori secara klinis dapat diambil bila ada gejala neuropati bilateral apa pun, ditambah kekurangan refleks pergelangan kaki atau kepekaan getaran. BPNS dikembangkan dan diuji coba dalam penelitian AIDS Clinical Trials Group AS dan ditemukan hampir sama spesifik (91%) untuk

neuropati sensori dibandingkan pemeriksaan lebih luas dengan memakai ‘Total Neuropathy Score’ yang disesuaikan oleh seorang ahli neurologi, walau kurang sensitif (sensitivitas 46%).<sup>2</sup>

Kemudian, Dr. Catherine Cherry dkk melakukan sebuah penelitian pada 80 Odha, untuk membanding diagnosis berdasarkan BPNS dengan diagnosis dibantu oleh tes ambang sensori dibantu komputer serta pengukuran biopsi potongan kulit pada serat saraf epidermis kaki.

Penelitian ini mengeluarkan siapa pun dengan diabetes atau penyebab neuropati lain yang umum, kecuali HIV dan obat ‘d’. 57 peserta melaporkan gejala neuropati, walau hanya 40 yang mempunyai baik gejala maupun salah satu dari dua tanda pada BPNS (dan oleh karena itu diagnosis klinis). Ke-40 orang ini juga mempunyai ambang kepekaan pada suhu atau getaran yang lebih rendah dan kepekatan serat saraf lebih rendah dibandingkan mereka tanpa diagnosis neuropati. Namun, tidak ditemukan kehilangan kepekatan serat saraf atau perubahan pada ambang kepekaan yang bermakna pada ke-17 orang dengan gejala tetapi tanpa tanda neuropati itu sebagaimana didefinisikan oleh BPNS.

Cherry dkk menyimpulkan bahwa BPNS dapat mendeteksi secara tepat Odha dengan tingkat disfungsi dan patologi saraf perifer yang *paling tinggi*, dan menekankan bahwa alat ini adalah ‘cukup sederhana untuk dipakai di rangkaian terbatas sumber daya.’

Namun, dari pendekatan pendukung pasien, kita harus memikirkan mengenai ke-17 peserta yang melaporkan gejala tanpa kehilangan refleksi. Dalam rangkaian klinis, Cherry dkk menulis bahwa mereka ‘dengan gejala neuropati yang terisolasi membutuhkan tindak lanjut yang sesuai.’ Justru, mengabaikan keluhan nyeri hanya karena tidak ada tanda neuropati mungkin tidak cara terbaik untuk memberi perawatan paliatif dan penuh kasih, karena penelitian lain sudah mencatat bahwa bahkan nyeri dan gejala yang ringan dapat berdampak buruk pada mutu hidup seseorang.

Definisi perawatan paliatif WHO menekankan “penentuan nyeri secara dini, dan penilaian dan pengobatannya secara sempurna.” Oleh karena itu, beragam alat lain dikembangkan untuk mengukur tipe dan beratnya nyeri yang dialami oleh pasien. Yang menarik adalah sebuah penelitian di Afrika Selatan oleh Hitchcock, Meyer dan Gwyther yang memakai Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4) ([unduh versi pdf 824kb di sini](#)) dan menyesuaikan sistem skor yang disebut Brief Pain Inventory (BPI) ([unduh versi pdf 100kb di sini](#)) untuk menilai sampai tingkat mana nyeri mengganggu fungsi kehidupan sehari-hari.<sup>4,5</sup>

### Bicara mengenai nyeri

Para perawat dan petugas layanan kesehatan lain, bila diberi pelatihan dan dukungan, seharusnya mampu memakai alat sederhana ini untuk diagnosis dan untuk mencirikan nyeri – tanpa alat yang mahal.

“Bila begitu, mengapa seolah-olah kita begitu sering mengambil diagnosis begitu terlambat? Anggapan saya sedikitnya ada dua alasan: pasien mempunyai ambang tinggi untuk melaporkan tanda/gejala dan kita agak lalai dalam penilaian, skrining dan pemantauan secara rutin untuk neuropati perifer,” dikatakan Dr. John Brooks.

“Saya bicara dengan petugas klinis (CO) di sini [di Kenya bagian barat] mengenai masalah yang sama, sayangnya sangat lazim,” Dr. Ana-Claire Meyer dari University of California San Francisco dan Kemri mengatakan pada HATIP. “Secara pribadi saya rasa masalahnya adalah bahwa para CO tidak melakukan pemeriksaan sensori, mengabaikan nyeri, dan mendasari penentuan stadium neuropati pada aspek gerak, yang umumnya muncul lebih belakangan dalam kelanjutan masalah... satu hal yang saya pikirkan adalah untuk mendesak CO mulai memakai garpu tala.”

Hal ini mungkin lebih sulit daripada yang dia pikirkan. Penulis ini mengenal dokter HIV yang mengabdikan di Afrika Selatan yang pasti sulit menemukan dengan garpu talanya.

Tetapi mungkin masalah kuncinya adalah sesuatu yang jauh lebih sederhana. Sebagaimana Dr. Julia Downing dari African Palliative Care Association (APCA) menyatakan pada [HATIP #89](#), petugas layanan kesehatan mungkin sangat baik dengan memberi perawatan yang mendukung, tetapi mereka sering tidak nyaman untuk menanyakan secara terus terang mengenai nyeri.

“Tantangan di Afrika adalah banyak dokter tidak menganggap nyeri sebagai sesuatu yang mereka harus waspadai pada pasiennya. Dokter tidak biasa bertanya mengenai keberadaan nyeri selama penilaian klinis

dan, oleh karena itu, mereka tidak mengenal nyeri,” Dr. Henry Ddungu, juga dari APCA, baru saja mengatakan pada HATIP.

Masalah ini tidak khusus untuk Afrika. Dalam satu penelitian berbagai pusat di Prancis, para dokter meremehkan beratnya nyeri pada 52% dari 135 pasien dengan HIV yang melaporkan nyeri – terutama bila nyerinya sedang atau berat, atau bila sumber nyeri tidak dapat ditentukan.<sup>6</sup> 85% kurang diobati berdasarkan pedoman WHO.

Dan masalah ini tidak terbatas pada dunia HIV. Yang berikut dikutip dari artikel mengenai neuropati perifer di jurnal *Diabetes & Metabolism*.<sup>7</sup>

“Menyimak pasien... adalah aspek yang penting tetapi kadang diabaikan. Justru, pada tahap awal neuropati, keluhan adalah sedang, karena gejala sering muncul secara berangsur-angsur, dan diabaikan atau pada awal dimasukkan oleh pasien ke dalam kehidupan sehari-harinya. Pasien tidak banyak mengeluh dan dokter mendengar dengan pikiran kacau.”

Oleh karena itu, hambatan pertama adalah sekadar mendesak petugas layanan kesehatan agar menanyakan atau melakukan skrining untuk nyeri secara rutin. Tetapi walau singkat, mungkin sulit meyakinkan perawat yang bekerja di klinik yang padat untuk melakukan BPNS secara rutin pada setiap pasien dengan HIV. Namun, seharusnya mungkin mulai memasukkan sedikitnya satu pertanyaan yang menyoal mengenai gejala neuropati perifer ke dalam pemeriksaan,

Yang menarik, Dr. Gretchen Birbeck melakukan penelitian validasi pada 77 Odha dengan memakai pertanyaan tunggal mengenai gejala neuropati perifer (“apakah Anda mempunyai gejala kesemutan, rasa terbakar atau mati rasa pada kaki atau tangan?”) dan menemukan bahwa walau pertanyaan itu tidak dapat menilai untuk tanda penting neuropati, temuan itu cukup sesuai dengan BPNS.<sup>8</sup> Skrining neuropati pertanyaan tunggal (*single question neuropathy screen/SQNS*) adalah 95,7% sensitif, 80% spesifik, dengan 88,2% nilai prediktif positif dan 92,3% nilai prediktif negatif.

Satu kekuatan dari SQNS adalah bahwa skrining itu dapat dimasukkan dalam pendekatan tim yang menangani kebutuhan pasien dan keluarganya. Dengan kebutuhan untuk menanggapi secara cepat pada perkembangan neuropati perifer, mungkin sebetulnya lebih baik minta konselor kepatuhan, pendukung sebaya, atau apoteker (yang lebih sering bertemu dengan pasien) untuk menanyakan pertanyaan ini secara rutin – terutama setelah Odha mulai ART yang mengandung obat ‘d’ – dan merujuk mereka dengan tanggapan positif untuk diagnosis dengan BPNS oleh seorang yang pandai memakai garpu tala.

Manfaat kunci melibatkan konselor kepatuhan atau pendukung sebaya, atau pengasuh dalam komunitas adalah karena mereka dapat menjadi pendukung untuk pasien yang nyeri – memastikan kebutuhan akan penilaian lebih lanjut diperhatikan oleh petugas layanan kesehatan.

## Mengobati neuropati sensorik terkait HIV

Langkah pertama dalam mengobati neuropati sensorik adalah untuk mengobati atau menghapus penyebab (mungkin lebih dari satu).

**Mulai atau optimalkan ART:** Untuk mereka dengan DSPN (belum mulai ART atau mulai gagal dengan rejimen lini pertamanya), hal ini berarti mulai ART yang efektif, yang ditunjukkan mengurangi gejala dan memulihkan patologi sedikitnya untuk waktu yang singkat, sedikitnya dalam beberapa kasus (walau jelas tidak semuanya).

**Tangani penyebab lain:** Penilaian awal seharusnya termasuk riwayat lengkap dan penilaian untuk komorbiditas dan penyebab lain neuropati yang mungkin, misalnya diabetes dan kecanduan alkohol, serta kekurangan gizi yang diketahui. Semua penyebab itu harus ditangani. Harus dicatat bahwa meta-analisis Cochrane tentang penelitian yang ada memberi kesan bahwa data pendukung penggunaan vitamin B untuk mengobati neuropati terutama langka, kecuali dalam kasus ada kekurangan gizi yang jelas, misalnya kekurangan tiamin yang lazim pada pecandu alkohol.

Selain itu, piridoksin (vitamin B6) 50mg harus diberikan pada orang yang memakai terapi TB atau terapi pencegahan isoniazid, untuk mencegah neuropati yang dipicu oleh isoniazid, dan takaran piridoksin harus dinaikkan menjadi 100mg bila neuropati berkembang dengan takaran lebih rendah. Tetapi walau

penggunaan piridoksin bersamaan selalu diusulkan pada pedoman kapan saja isoniazid dipakai, kehabisan stok piridoksin tampaknya sering terjadi.

“Mengapa piridoksin begitu sulit ditemukan di rangkaian terbatas sumber daya?” ditanyakan Dr. Liz Corbett dari London School of Hygiene and Tropical Medicine, yang bekerja di Harare, Zimbabwe.

“Obat ini sangat murah dan diberi bersamaan dengan terapi TB adalah praktik baku di rangkaian prevalensi HIV tinggi, tetapi bagaimana pun neuropati perifer tampaknya tidak cukup tinggi pada daftar untuk dilihat pada layar radar.”

**Mempertimbangkan pilihan ARV lain untuk ATN terkait obat ‘d’:** ATN akut dapat pulih bila obat penyebab dihentikan. Namun juga dapat terjadi “dampak meluncur”, dengan gejala memburuk selama 4-8 minggu setelah berhenti memakai obat tersebut.<sup>10</sup>

“Kami memantau secara ketat munculnya neuropati dengan menanyakan pada pasien mengenyainya, dan kami mengganti d4T-nya bila neuropati terjadi. Pada kebanyakan orang, neuropati hilang atau menjadi stabil, walau untuk sebagian kecil masalah memburuk,” dikatakan Dr. Jonathan Mermin, dari CDC Kenya.

Dr. Ana-Claire Meyer, juga dari Kenya, mengatakan pada HATIP bahwa ini justru apa yang dilakukan oleh beberapa dokter yang paling ahli, dan apa yang diusulkan oleh pedoman nasional. Namun banyak dokter enggan menghentikan d4T.

“Apa yang saya temukan melalui obrolan dan pengamatan anekdot adalah bahwa tidak seorang pun ingin mengganti terapi akibat neuropati ringan, yang masuk akal bila pilihan lain kita terbatas dan masalah terjadi pada hampir separuh populasi. Tetapi mereka sering mengabaikan penggantian untuk neuropati sedang, dan tidak begitu memperhatikan masalah sampai akhirnya ada pasien dengan neuropati berat yang tidak dapat dipulihkan.”

“Salah satu misi saya selama saya di sini adalah membentuk cara untuk menentukan mereka yang memiliki neuropati yang berkembang sebelum masalah menjadi begitu berat sehingga mereka tidak dapat berjalan kaki dan fungsinya rusak, mengembangkan cara sederhana untuk menentukan kapan kita harus mengganti terapi. Bila kita dapat meyakinkan CO untuk memulai penggunaan garpu talanya: bila tidak ada rasa getaran pada jari kaki, sudah dicoba penggunaan multivitamin (B6 dan B12 bila tersedia) selama satu bulan, dan sudah dites glukosa setelah puasa, tambahan skala penilaian nyeri/fungsi... kemudian mengganti terapi untuk berhenti penggunaan d4T.”

Sementara algoritme ini menarik untuk dinilai dalam penelitian klinis, dokter dan pendukung pasien juga harus ingat bahwa neuropati sensori dapat menjadi permanen bila dibiarkan terlalu lama. Di banyak rangkaian, satu-satunya pilihan yang nyata adalah mengganti d4T dengan AZT, karena tenofovir dan abacavir masih dianggap terlalu mahal untuk dipakai secara lebih luas.

“Di Malawi kami mempunyai protokol untuk menghadapi masalah yang termasuk pengurangan takaran d4T (sekarang tidak berlaku lagi karena semua pasien menerima 30mg dua kali sehari), amitriptilin dan NSAID,” dikatakan Dr. Anthony Harries, yang sekarang dengan International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. “Bila sangat berat, kami mempunyai pilihan mengganti dengan AZT. d4T adalah penyebab, tetapi pada saat ini di Malawi kami tidak mempunyai pilihan lain yang nyata untuk rejimen lini pertama kami.”

Hal ini adalah salah satu perbedaan yang paling menonjol antara standar perawatan HIV di negara maju, yang hampir meninggalkan d4T, dan apa yang diberikan pada mereka yang tidak mampu membeli obat lain.

WHO sudah mencoba membatasi beban toksisitas terkait d4T dengan mengusulkan takaran dikurangi menjadi 30mg dua kali sehari bila tidak ada pilihan lain selain d4T, tetapi beberapa negara tetap memakai stok kombinasi dosis tetap (*fixed dose combination/FDC*) yang mengandung d4T takaran 40mg.

“Toksitas d4T adalah aspek penting dalam peningkatan ART dan bahkan bila negara tetap mengurangi penggunaannya – yang menurut saya tampaknya proses yang perlahan pada kebanyakan negara, terutama di daerah pedesaan – permintaan akan pengobatan untuk neuropati perifer tetap ada,” Dr. Marco Vitoria dari World Health Organization mengatakan pada HATIP.

## Pengobatan simtomatis

Mungkin masalah yang paling diperdebatkan adalah apakah pengobatan farmakologi apa pun dapat membantu meringankan gejala nyeri akibat neuropati.

[Jenjang analgesik](#) WHO adalah pendekatan berdasarkan langkah terhadap penanganan nyeri berhubungan dengan beratnya nyeri – mulai dengan analgesik umum (parasetamol atau NSAID), kemudian menambah opiat ringan, misalnya kodein, dan melanjut ke opiat yang lebih kuat bila opiat ringan tidak berhasil. Tetapi, langkah ini tampaknya tidak efektif untuk nyeri akibat neuropati, sedikitnya bila tidak ada obat tambahan. Hal ini bahkan dapat benar untuk opiat yang lebih manjur lagi.

“Dalam pengalaman kami, morfin tidak begitu efektif untuk nyeri neuropati,” dikatakan Dr. Harries.

Oleh karena itu, banyak ahli neurologi dan paliatif mengusulkan ditambahkan berbagai macam adjuvan, termasuk analgesik topikal (lidokain, krim kapsaisin, kloroform 0,075% topikal), tetapi terutama dengan antidepresan trisiklik (amitriptilin, desipramin, dll.), dan unsur antikejang (termasuk karbamazepin, tetapi terutama obat baru, yaitu gabapentin dan lamotrigin). Beberapa di antara obat ini terbukti efektif untuk mengobati nyeri neuropati lain, misalnya neuropati perifer diabetes; hal ini mendorong dikembangkan [Jenjang Analgesik untuk Nyeri Neuropati](#).

Sayangnya, bukti klinis untuk mendukung penggunaan adjuvan ini dalam penyakit HIV adalah kurang.

“Ini adalah salah satu bidang HIV dan pengobatan yang berlimpah-limpah dengan mitos dan dongeng terkait pengobatannya. Dan sebenarnya kebanyakan pengobatan yang umum dipakai tidak efektif sama sekali,” dikatakan Dr. Steven Miller dari Innovir Institute di Johannesburg, Afrika Selatan, membahas mengenai penanganan neuropati perifer di Konferensi HIV Internasional di Botswana di 2006.

Sebagai contoh, antidepresan trisiklik, termasuk desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, tetapi terutama amitriptilin, dipakai secara luas untuk neuropati perifer dengan penyebab lain. Takaran umumnya mulai dengan kurang lebih 25-75mg pada malam, dan ditingkatkan (bila efek samping dapat ditahan) menjadi maksimal 300mg/hari.

Tetapi sedikitnya dua penelitian terkontrol secara acak menunjukkan bahwa amitriptilin tidak lebih baik daripada plasebo pada Odha yang mengalami neuropati sensori.<sup>11,12</sup>

Di penelitian pertama, Kiebertz dkk membandingkan amitriptilin, meksiletin dan plasebo pada 145 pasien. Penelitian kedua, oleh Shlay dkk juga perbandingan tiga arah antara amitriptilin, akupunktur dan titik kontrol (akupunktur palsu) di 250 Odha dengan neuropati perifer terkait HIV. Setiap kelompok agak membaik, tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna antarkelompok. Para penulis memikirkan bahwa titik kontrol mempunyai dampak baik dan oleh karena itu tidak benar-benar plasebo. Tetapi mungkin ada masalah lain dengan penelitian ini yang membuat kesimpulannya tidak jelas.

“Penelitian amitriptilin tidak dirancang dengan baik: mereka dihentikan terlalu dini dan kurang ampuh,” dikatakan Profesor Brew pada HATIP. Namun, penelitian itu dilakukan lebih dari sepuluh tahun yang lalu, dan belum ada seorang pun yang peduli untuk menyelidikkan ulang kegunaan obat tersebut untuk indikasi ini.

Sementara itu, obat lain yang dipakai untuk nyeri neuropati dengan akibat lain, antikejang karbamazepin dan fenitoin, tidak boleh diberikan pada pasien yang memakai ART, karena obat tersebut mengurangi tingkat efavirenz, nevirapine dan protease inhibitor dalam darah.<sup>13</sup>

Saat berbicara di Botswana, Dr. Miller menganggap bahwa satu-satunya pengobatan simtomatis yang memberi harapan adalah antikejang baru. “Secara konsisten di klinik, kami melihat bahwa satu-satunya unsur yang memberi keringanan adalah antikejang baru: lamotrigin, gabapentin, topamat untuk beberapa orang,” katanya. Dia menambahkan bahwa ada versi lamotrigin generik, yang membuatnya lebih terjangkau.

Data mengenai obat ini sejak waktu itu agak bertentangan.

Data awal memberi harapan untuk lamotrigin (25mg setiap dua hari untuk dua minggu, kemudian takaran dinaikkan selama tujuh minggu menjadi takaran sasaran 400mg/hari), walau ada tingkat mangkir yang tinggi di kelompok yang memakai obat.<sup>14</sup> Sebuah penelitian secara acak yang dilakukan kemudian

meningkatkan takaran menjadi 400mg/hari (600mg bila obat lain dipakai yang dapat mengurangi tingkat lamotrigin, misalnya rifampisin), diikuti dengan fase rumatan untuk neuropati sensori yang nyeri terkait HIV.<sup>15</sup> Namun penelitian ini tidak mampu menemukan manfaat jelas dibandingkan dengan plasebo di skor nyeri pada akhir fase rumatan penelitian. Para penulis melaporkan perbedaan yang bermakna dalam beberapa indikator, misalnya lereng perbaikan untuk orang dengan ATN dan persepsi ada perbaikan.

Namun sebuah peninjauan Cochrane baru-baru ini mengenai kinerja lamotrigin untuk nyeri neuropati (dengan berbagai penyebab) di sejumlah penelitian yang besar menyimpulkan bahwa penggunaan obat ini secara rutin “tidak mungkin bermanfaat untuk keadaan nyeri kronis yang dimasukkan pada peninjauan ini, atau nyeri neuropati (nyeri akibat kerusakan saraf).”<sup>16</sup> Lagi pula, para penulis mencatat bahwa kejadian ruam waktu memakai obat ini “tidak dapat diremehkan.”

Gabapentin kelihatan baik dalam penelitian *double-blind* dikontrol plasebo secara acak yang kecil pada 26 pasien dengan neuropati sensori HIV.<sup>17</sup> 15 pasien menerima gabapentin 400mg/hari sebelum ditingkatkan menjadi 1.200mg/hari selama dua minggu. Takaran ini ditahan atau ditingkatkan lagi menjadi 2.400mg/hari bila tidak ada manfaat. Ada penurunan yang bermakna dalam skor nyeri di kelompok gabapentin (-44%) tetapi tidak di kelompok plasebo (n = 11; -30%) – sedikitnya pada awal. Obat ini juga membantu tidur; sebetulnya rasa mengantuk dilaporkan oleh 80% di kelompok gabapentin. Sebuah peninjauan dari 2003 menyimpulkan bahwa obat tersebut efektif untuk sejumlah tipe nyeri neuropati, walau takaran sampai 3.600mg/hari mungkin dibutuhkan oleh beberapa pasien.

Sayangnya, di Konferensi AIDS Sedunia 2008 di Meksiko, Dr. David Simpson dari Mount Sinai Hospital di New York mempresentasikan penelitian berbagai pusat, dikontrol plasebo, *double-blind*, secara acak yang besar tentang obat yang sangat terkait, yaitu pregabalin, untuk neuropati perifer terkait HIV, yang ternyata agak mengecewakan.<sup>19</sup>

151 peserta dibagi secara acak pada setiap kelompok. Takaran pregabalin ditingkatkan dari 150mg sampai dengan 600mg/hari dua kali sehari selama dua minggu, dan kemudian diteruskan dengan takarannya (rata-rata 385,7mg/hari) selama 12 minggu. Yang mengherankan, sejumlah peserta penelitian yang besar di kedua kelompok merasa lebih baik; 82,8% penerima pregabalin menganggap dirinya dalam satu dari tiga kategori “membaik”, sama seperti 66,7% pasien plasebo. Perbedaan tidak bermakna. Lagi pula tidak ada perbedaan dalam skor nyeri rata-rata setelah dua minggu pertama pengobatan.

Dengan begitu banyak bukti yang bertentangan, para ahli tidak selalu bersepakatan mengenai apa yang dapat diusulkan. Hal ini mengakibatkan perdebatan di [situs blog diskusi panel HATIP](#).

“Saya menemukan amitriptilin memang bekerja, sama seperti asam valproik. Opiat juga bekerja,” dikatakan Prof. Bruce Brew dari University of New South Wales.

“Saya rasa penting mempertimbangkan asas penanganan nyeri, dan bahwa amitriptilin adalah obat adjuvan dalam penanganan nyeri neuropati. Obat ini bukan analgesik, dan harus digabung dengan analgesik untuk mengendalikan nyeri, sehingga morfin untuk nyeri berat plus amitriptilin dengan takaran rendah adalah kombinasi yang kami pakai,” dikatakan Dr. Liz Gwyther dari Hospice Palliative Care Association di Afrika Selatan.

“Kita harus sangat hati-hati karena dampak plasebo adalah sangat bermakna dalam penanganan nyeri. Kesan anekdotal kami adalah bahwa obat yang bekerja pada orang dapat dibuktikan akibat dampak plasebo bukan obat. Saya sudah berhenti meresepkan amitriptilin untuk neuropati perifer HIV karena dibuktikan oleh dua penelitian yang cukup bermutu sebagai tidak lebih efektif dibandingkan plasebo, Dr. Sarah Cox, dari Chelsea and Westminster Hospital di London mengatakan pada HATIP. “Opioid belum diuji coba pada neuropati perifer HIV, tetapi memang efektif terhadap nyeri neuropati perifer dan sekarang masuk ke lini pertama saya.”

“Uji coba klinis secara acak memang menyatakan bahwa tidak ada apa pun yang tampaknya bekerja pada neuropati perifer terkait HIV (apakah disebabkan oleh ARV atau oleh HIV sendiri), tetapi saya sendiri menemukan bahwa tidak salah mencoba amitriptilin dan multivitamin (semuanya yang kami mempunyai di sini) dan menghentikan penggunaan obat penyebab neuropati bila ada pilihan lain. Kadang tindakan ini berhasil (apakah dampak plasebo atau tidak),” dikatakan Dr. Ana-Claire Meyer.

“Sumbangan saya adalah bahwa walau kita harus menghargai bukti dari uji coba klinis sebagai yang terbaik, kita tetap harus merawat pasien dan memberi terapi sebaik mungkin, bahkan dasarnya empiris. Kita bekerja keras untuk mengembangkan dan menguji coba obat yang lebih baik,” Dr. David Simpson mengatakan pada HATIP.

Sebenarnya, Dr. Simpson baru ini melakukan penelitian yang menemukan hasil yang positif (penurunan rata-rata 22% pada skor nyeri) untuk 12 minggu dengan memakai satu saja tempelan kapsaisin takaran tinggi.<sup>20</sup> Tempelan ini memakai takaran yang jauh lebih tinggi (kapsaisin 8%) dibandingkan dengan yang tersedia di krim (0,025-0,075% kapsaisin). Tempelan ini sebenarnya bekerja dengan mematikan rasa saraf. Pada awal tempelan menyebabkan nyeri dan ditempel setelah satu jam penggunaan obat bius topikal. Tampaknya terapi ini sulit dilakukan di rangkaian klinik yang sibuk, dan tempelan ini belum tersedia saat ini.

Sejumlah penelitian *open-label* melaporkan penurunan subjektif dalam nyeri dengan memakai antioksidan acetyl carnitine (L-carnitine/LAC). Contohnya, dalam satu penelitian *open-label*, Hart dkk melaporkan bahwa LAC dapat memulihkan kehilangan serat saraf dari kulit, dan mengurangi toksisitas mitokondria serta memperbaiki gejala neuropati perifer setelah enam bulan pengobatan.<sup>21</sup>

Namun, di penelitian yang paling baru diterbit “perubahan tidak diamati dalam ukuran kepadatan IENF (serat saraf) atau tingkat mtDNA secara objektif, memberi sedikit dukungan objektif untuk penggunaan LAC di rangkaian ini,” ditulis oleh penulis.<sup>22</sup> Ada perbaikan pada gejala, tetapi sekali lagi, penelitian ini tidak dikontrol plasebo.

Pendekatan terakhir yang sering lebih terjangkau – walau tidak secara legal – yaitu mariyuana medis. Beberapa penelitian melaporkan hasil positif dari penggunaan kanabis yang diisap untuk nyeri neuropati.<sup>23,24,25,26,27</sup> Contohnya, Abrams dkk melakukan uji coba klinis secara acak yang menemukan bahwa kanabis diisap mengurangi nyeri harian 34% (median penurunan; IQR = -71, -16) banding penurunan 17% (IQR = -29, 8) dengan plasebo ( $p = 0,03$ ). Penurunan dalam nyeri lebih dari 30% dilaporkan oleh 52% dalam kelompok kanabis dan 24% dalam kelompok plasebo ( $p = 0,04$ ). Rokok kanabis pertama mengurangi nyeri kronis dengan median 72% banding 15% dengan plasebo ( $p < 0,001$ ). “Kanabis diisap dapat ditahan dengan baik dan secara efektif meringankan nyeri neuropati kronis akibat neuropati sensori terkait HIV,” menulis penulis.

Pendekatan ini mempunyai pendukung. “Saya hanya ingin mendukung mariyuana medis secara lebih kuat dan jelas,” Dr. Zvi Bentwich, dari Rosetta Genomics di Israel, mengatakan pada HATIP. “Selama sepuluh tahun terakhir saya terlibat berulang kali dengan pasien di mana pendekatan ini berhasil secara sangat baik! Begitu baik sehingga kami berhasil mendesak Kementerian Kesehatan untuk menganggapnya sebagai kebijakan resmi, setelah setiap kasus diangkat di depan panitia khusus yang kemudian memutuskan apakah disetujui atau tidak.”

Tetapi di rangkaian di mana para pemerintah tidak ingin menyetujui menyediakan opiat, walau manfaatnya untuk nyeri dibuktikan, menawarkan mariyuana adalah lebih sulit lagi. Efek samping neurokognitif obat ini juga menimbulkan kekhawatiran. Namun sangat sulit melawan dengan pendekatan ini untuk seseorang yang tidak dapat tidur karena nyeri.

Tetapi lebih banyak harus dilakukan untuk pasien yang harus hidup dengan nyeri.

“Dibandingkan dengan penanganan nyeri secara umum, nyeri neuropati membutuhkan pendekatan yang lebih teliti, melibatkan pendekatan bio-psiko-sosial berbagai dimensi dengan penggunaan unsur farmakologi yang sesuai, olahraga, terapi perilaku, perhatian pada mutu tidur, bimbingan pasien dan kembali kerja bila mungkin,” ditulis Hitchcock, Meyer dan Gwyther dalam penilaian terhadap nyeri neuropati di Afrika Selatan.<sup>26</sup>

Di rangkaian negara maju, orang dengan neuropati perifer yang tidak dapat dipulihkan dirujuk kepada ahli terapi fisik dan pekerjaan. Para ahli dilatih untuk menawarkan perawatan dukungan jarang tersedia (bila ada) di rangkaian terbatas sumber daya. Tetapi negara harus mulai melatih lebih banyak kader petugas layanan kesehatan, karena jelas permintaan akan layanannya akan bertumbuh.

## **Pencegahan: hindari masalah pada awal**

Dengan ketiadaan pilihan pengobatan yang cukup untuk neuropati sensoris, pendekatan terbaik adalah mencoba hindari masalah sama sekali.

Penelitian CHARTER dan ALLRT yang dipresentasikan di CROI menyimpulkan bahwa **semakin dini mulai ART, dengan jumlah CD4 semakin tinggi, adalah strategi terbaik untuk mencegah banyak neuropati sensoris yang langsung terkait HIV.**

Menghindari neuropati terkait obat di rangkaian terbatas sumber daya adalah tantangan yang lebih besar dengan hanya sedikit pilihan terapeutik. Namun beberapa negara melakukan ini.

“Kami beruntung sebab kebijakan di sini di Indonesia sekarang adalah untuk mulai dengan AZT, dan hanya menggantinya dengan d4T bila timbul anemia. Namun setelah penggantian dilakukan, mungkin sulit mendorong dokter untuk menyetujui agar diganti kembali,” Chris Green dari Yayasan Spiritia mengatakan pada HATIP.

Bila pilihan AZT untuk lini pertama tidak tersedia, memakai algoritme seperti yang diusulkan oleh Dr. Cherry (usia di atas 40, tinggi badan lebih dari 1,70cm harus mulai dengan AZT) tampak sebagai pendekatan pencegahan yang bijaksana (lihat bagian pertama). Barangkali penyakit lanjut harus ditambahkan pada algoritme ini, dengan adanya beberapa penelitian yang menunjukkan risiko neuropati yang lebih tinggi pada mereka dengan jumlah CD4 yang lebih rendah dan viral load yang lebih tinggi.

“Secara ideal, kita seharusnya tidak memakai d4T, terutama pada orang yang pernah diobati untuk TB, dengan kejadian neuropati perifer sangat tinggi,” Dr. Liz Corbett mengatakan pada HATIP.

Justru, d4T sebaiknya dihindari oleh siapa pun dengan komorbiditas berat sebelumnya yang dapat menyebabkan neuropati (misalnya hepatitis C).

Jelas, harus dilakukan pemeriksaan sebelum mulai ART untuk mendeteksi DSPN dan memastikan bahwa seseorang dengan neuropati sensoris tidak memakai rejimen yang mengandung obat ‘d’.

Meningkatkan kesadaran pasien bahwa mereka harus melaporkan tanda awal neuropati juga dapat membantu. Tetapi ini dapat menimbulkan dua dampak yang berlawanan. Kelompok advokasi dan meleak pengobatan mungkin dapat melakukan lebih banyak untuk mendidik orang agar mengeluh lebih dini, tetapi sebagaimana dikesankan oleh studi kasus Zachie Achmat, mungkin ada kecenderungan agar tidak lebih menakuti orang sehingga menjadi semakin enggan untuk mulai terapi yang akan menyelamatkan jiwa.

*“Saya tidak melaporkan efek samping karena dua alasan. Keduanya salah. Satu, saya tidak ingin pemerintah atau penyangkal AIDS dapat menyalahgunakan efek samping saya. Dan, saya tidak siap menganggap bahwa obat saya dapat salah,”* dia menyatakan di laporan TAC.

Laporan TAC jelas mengusulkan bahwa “karena belum ada penyembuh untuk neuropati, pilihan terbaik adalah untuk berhenti penggunaan d4T dan menggantinya dengan obat lain bila mungkin... Bila tidak ada pilihan pengobatan lain, dan kita sebetulnya menganggap dengan baik (kecuali neuropati), mungkin lebih baik berhenti terapi untuk sejenak sampai ada pilihan pengobatan lain.”

Walau TAC mengusulkan hal ini sebaiknya hanya dilakukan setelah konsultasi dengan dokter, adalah jelas bahwa bila para dokter tidak mulai mencari cara untuk memastikan bahwa orang berisiko tinggi neuropati tidak diberi d4T (atau ddI), pasien (dan pendukung pasien) akan semakin sering memutuskan untuk menghindari obat ini – walau mereka mungkin tidak berisiko tinggi terhadap neuropati.

“Kami mengusulkan siapa pun yang memakai d4T bila mengalami “kesemutan” apa pun agar mendesak digantinya,” dikatakan Green, seorang pendidik pengobatan, “Dan bila mereka sudah memakai d4T lebih dari enam bulan, mempunyai Hb normal dan jumlah CD4 di atas 200, kami mendorong mereka untuk mendesak diganti. Bila dokter tidak menyetujui (“Anda menanggapi rejimen ini dengan baik, jangan menggantinya”), kami mengusulkan mereka melaporkan neuropati perifer (walau belum dialaminya) karena dokter tidak dapat memastikannya...”

## Sumber daya

Where there is no neurologist: unduh buku dari sini (3.94mb pdf)

World Federation of Neurology: <http://www.wfneurology.org/default.php>

Atlas of Country Resources for Neurological Disorders WHO & WFN:  
[http://www.who.int/mental\\_health/neurology/epidemiology/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/epidemiology/en/)

Neuropathy Association, sebagai organisasi nirlaba didirikan di New York City oleh orang dengan neuropati dan keluarganya, dengan kurang lebih 120 kelompok dukungan di seluruh AS dan negara lain, memberi kesadaran kepada masyarakat, dukungan pada pasien, pendidikan, dan advokasi:  
<http://www.neuropathy.org>

Neuropathy Trust <http://www.neurocentre.com>

## Referensi

- 1 Spudich, Price. Op Cit.
- 2 Ellis R et al. Clinical validation of the NeuroScreen. *Journal of NeuroVirology*, 11(6):503-511, 2005
- 3 Cherry CL et al. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. *Neurology*; 65:1778-1781, 2005.
- 4 Hitchcock, Meyer, Gwyther, Op Cit.
- 5 Bouhassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 114(1-2):29-36, 2005.
- 6 Larue F, Fontaine A, Colleau S. Underestimation and undertreatment of pain in HIV disease: multicentre study. *BMJ*. 314: 23-28, 1997.
- 7 Gin H, Perlemoine C, Rigalleau V. How to better systematize the diagnosis of neuropathy? *Diabetes & Metabolism* 32(4):367-372, 2006.
- 8 Kandiah P, Powell M, Birbeck G. Validation of the single-question neuropathy screen (SQNS) used in Zambian ARV Clinics. *Neuroepidemiology*; 28:126, 2007.
- 9 Ang CD et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*;(3):CD004573, 2008.
- 10 Keswani SC et al. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS*. 16:2105-17, 2002.
- 11 Kiebertz K et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology*. 51:1682-8, 1998.
- 12 Shlay JC et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomised controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 280: 1590-1595, 1998.
- 13 New York State Department of Health AIDS Institute Adult Clinical Guidelines. HIV Drug Drug Interactions. 2008. <http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?guideLineID=12>
- 14 Simpson DM et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology*.54(11):2115-9, 2000.
- 15 Simpson DM et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. A placebo-controlled trial. *Neurology* ;60:1508-1514, 2003.
- 16 Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 18;(2):CD006044, 2007.
- 17 Hahn K et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 251: 1260-1266, 2004.
- 18 Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2003 Jan;25(1):81-104.
- 19 Simpson DM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of pregabalin vs placebo in the treatment of neuropathic pain associated with HIV neuropathy. XVII International AIDS Conference, Mexico City, abstract THAB0301, 2008.
- 20 Simpson DM et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*; 70(24):2305-13, 2008.

## HATIP 133-2: Neuropati perifer: diagnosis dan pengobatan

- 21 Hart AM et al. *Acetyl-l-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy*. AIDS 18: 1549-1560, 2004.
- 22 Valcour V et al. *Acetyl-l-carnitine and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated neuropathy in HIV infection*. HIV Med. 10(2):103-10, 2009.
- 23 Abrams DI et al. *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial*. Neurology 68(7):515-21, 2007.
- 24 Wilsey B et al. *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain*. J Pain. 9(6):506-21, 2008.
- 25 Pittler MH, Ernst E. *Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review*. Clin J Pain.;24(8):731-3, 2008.
- 26 Martín F MI, Goicoechea GC. *Role of cannabinoids in the management of neuropathic pain*. CNS Drugs.;22(8):645-53, 2008.
- 27 Perez J, Ribera MV. *Managing neuropathic pain with Sativex: a review of its pros and cons*. Expert Opin Pharmacother. 9(7):1189-95, 2008.
- 28 Hitchcock, SA et al. *Neuropathic pain in AIDS patients prior to antiretroviral therapy*. South African Medical Journal 98 (11): 889-892, 2008.

Artikel asli: [HATIP 133-2: Peripheral neuropathy: diagnosis and treatment](#)