

CLINICAL APPROACH AND ELECTRODIAGNOSTIC STUDIES OF PERIPHERAL NEUROPATHY IN ELDERLY

Meiti Frida

**Department of Neurology, Medical Faculty of University of Andalas
Dr. M. Djamil Hospital, Padang**

Abstrak

Gejala dan tanda neuropati perifer cukup sering ditemukan pada pasien usia lanjut, dan seringkali dianggap sebagai bagian dari proses penuaan. Berbagai kondisi pada usia tua seperti diabetes, alkoholisme, defisiensi nutrisi, infeksi, keganasan maupun kelainan autoimun, dapat mempengaruhi kualitas fungsional saraf yang mengakibatkan neuropati. Selain itu seringkali penderita usia lanjut mengalami neuropati perifer dengan sebab yang tidak diketahui. Prevalensinya tidak banyak diketahui, dan cenderung terbatas pada penyakit maupun kelainan yang mendasarinya. Gangguan ini pada usia lanjut mengakibatkan penurunan kualitas hidup yang bermakna. Keadaan tersebut akan membatasi fungsi fisik sehingga meningkatkan beban bagi keluarga dan sistem kesehatan.

Untuk mendiagnosis neuropati perifer secara komprehensif dan efisien, diperlukan pendekatan yang sistematis dan logis, terutama pada neuropati perifer yang dapat diobati. Pendekatan klinis melalui riwayat gejala, kebiasaan dan pekerjaan perlu dilakukan. Pemeriksaan neurologis meliputi tanda klinis gangguan sensorik, motorik atau otonom dapat menentukan topografi dan sumber neuropati. Penunjang pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis diperlukan sesuai indikasi dan khusus seperti pemeriksaan biokimia, imunologi, pemeriksaan cairan serebrospinal, dan biopsi otot. Pemeriksaan elektrodiagnostik dapat mencatat luasnya defisit saraf, menentukan kerusakan demielinisasi atau aksonal. Aplikasi elektrodiagnostik yang non invasif cukup memuaskan untuk menegakkan diagnosis, walaupun dalam kasus tertentu diperlukan pemeriksaan elektrodiagnostik invasif.

Kata kunci : neuropati perifer, usia lanjut, klinis, laboratorium, elektrodiagnostik

Pendahuluan

Gejala dan tanda neuropati perifer cukup sering ditemukan pada pasien usia lanjut, dan seringkali dianggap sebagai bagian dari proses penuaan. Namun, sering ditemukan berbagai kondisi yang menjadi penyebab neuropati perifer pada usia tua, antara lain diabetes mellitus, keganasan, gangguan metabolik, defisiensi nutrisi dan pemakaian obat-obatan dalam jangka waktu lama seperti obat anti kejang atau kemoterapi. Selain itu, juga terdapat penyebab idiopatik neuropati perifer pada usia tua, yaitu polineuropati aksonal kronik, dimana keadaan ini sering dijumpai.^{1,2,3}

Prevalensi neuropati perifer pada usia lanjut tidak banyak diketahui. Hal ini disebabkan sedikitnya penelitian dan keterbatasan waktu yang dibutuhkan dalam mempelajari kasus neuropati perifer pada usia lanjut.² Selain itu beberapa studi yang dilakukan hanya mencakup gejala neuropati tertentu, seperti prevalensi neuropati sensorik, otonom atau neuropati pada keganasan. Dari sedikit penelitian neuropati perifer yang bersifat umum, prevalensinya berkisar antara 2,4% sampai 8%.^{3,4} Sedangkan pada penelitian terbaru dari subjek usia lanjut yang tidak bekerja dilaporkan angka kejadian neuropati perifer mencapai 31%.⁵

Neuropati perifer pada usia lanjut mengakibatkan gangguan kualitas hidup yang bermakna dan berdampak pada gangguan keseimbangan dan jatuh. Hal ini akan membatasi fungsi fisik mereka dan menyebabkan mereka lebih banyak di rumah dan tidak bekerja, sehingga meningkatkan beban bagi keluarga dan sistem kesehatan.^{5,6} Karena hal ini dapat menyebabkan kecacatan yang berat dan keterbatasan fungsi, pendekatan diagnostik yang baik bisa menjadi langkah awal bagi terapi yang memuaskan.⁶

Epidemiologi

Studi epidemiologi mengenai neuropati perifer pada usia lanjut masih belum memuaskan, dan banyak menemui kendala. Salah satu masalah utama dalam studi ini adalah ketidaksepakatan mengenai definisi operasional yang cocok untuk dipakai. Definisi yang memerlukan pemeriksaan elektrofisiologi (seperti kecepatan hantaran saraf), peralatan yang mahal (seperti computer assisted sensory examination), atau uji invasif (seperti biopsi saraf) menyebabkan studi menjadi tidak praktis.³ Sedangkan penelitian yang memfokuskan pada gejala saja (seperti the Michigan Diabetes Neuropathy Score) menyebabkan banyaknya kasus yang dikeluarkan karena tanpa gejala. Sehingga sebagian besar data epidemiologi yang ditemukan hanya terbatas pada definisi untuk penyakit tertentu, seperti diabetes mellitus.⁵

Martyn dan Hughes melaporkan tiga studi populasi dengan prevalensi masing-masing antara lain di Italia (penduduk usia lebih dari 55 tahun, prevalensi 8%), di Bombay India (semua penduduk dewasa berbagai usia, 2,4%), dan Sisilia Italia (semua penduduk dewasa berbagai usia, 7%).⁷ Odenheim dan kawan-kawan mendapatkan prevalensi neuropati perifer sensorik meningkat seiring pertambahan usia, dimana ia menemukan prevalensi gangguan posisi pada 6% populasi usia 65-74 tahun, 9% pada populasi usia 75-84 tahun, dan 13% pada populasi usia lebih dari 85 tahun.⁸ Sedangkan Lor dan kawan-kawan yang melakukan penelitian pada komunitas urban di Petaling Jaya Malaysia menemukan prevalensi neuropati sensorik sebesar 20%, dimana kecenderungannya juga meningkat sesuai usia.⁹

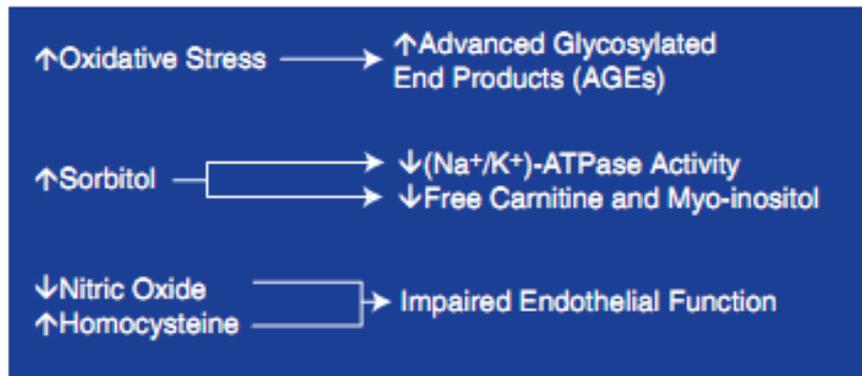
Etiologi

Neuropati perifer merupakan gambaran klinis yang sering dijumpai pada sebagian besar penyakit sistemik. Etiologi neuropati tersering di negara maju adalah diabetes dan alkoholisme, sedangkan di negara berkembang adalah lepra. Etiologi lain yang bisa ditemukan pada usia lanjut antara lain trauma, toksik, metabolik, infeksi, iskemik dan paraneoplastik. Selain itu, insiden neuropati pada HIV juga meningkat seiring meningkatnya kasus infeksi HIV.¹⁻⁹

Patofisiologi

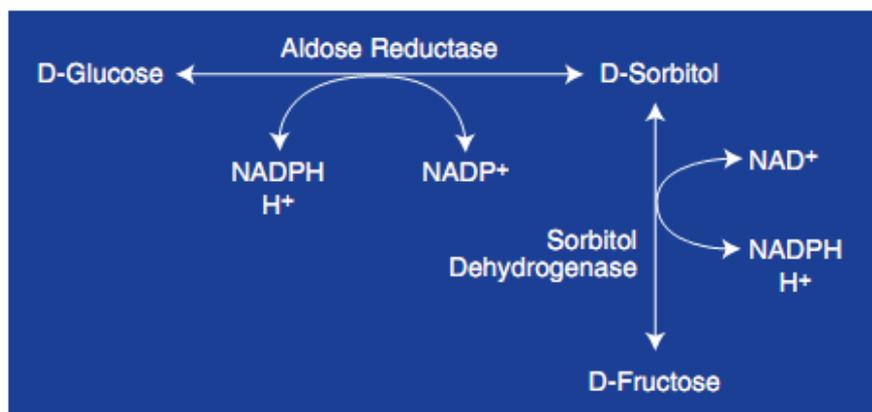
Mekanisme yang mendasari neuropati perifer tergantung dari kelainan yang mendasarinya. Diabetes sebagai penyebab tersering, dapat mengakibatkan neuropati melalui

peningkatan stress oksidatif yang meningkatkan Advance Glycosylated End products (AGEs), akumulasi polyol, menurunkan nitric oxide, mengganggu fungsi endotel, mengganggu aktivitas Na/K ATP ase, dan homosisteinemia. Pada hiperglikemia, glukosa berkombinasi dengan protein, menghasilkan protein glikosilasi, yang dapat dirusak oleh radikal bebas dan lemak, menghasilkan AGE yang kemudian merusak jaringan saraf yang sensitif. Selain itu, glikosilasi enzim antioksidan dapat mempengaruhi sistem pertahanan menjadi kurang efisien.¹⁰



Gambar 1. Patofisiologi pada neuropati diabetik. Dari:Head KA. Peripheral neuropathy:pathogenic mechanisms and alternative therapies. Alternative Medicine Review 2006;11(4):294-296

Glukosa di dalam sel saraf diubah menjadi sorbitol dan polyol lain oleh enzim aldose reductase. Polyol tidak dapat berdifusi secara pasif ke luar sel, sehingga akan terakumulasi di dalam sel neuron, yang mengganggu kesetimbangan gradien osmotik sehingga memungkinkan natrium dan air masuk ke dalam sel dalam jumlah banyak. Selain itu, sorbitol juga dikonversi menjadi fruktosa, dimana kadar fruktosa yang tinggi meningkatkan prekursor AGE. Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf menurunkan aktivitas Na/K ATP ase.^{10,11}



Gambar 2. Jalur sorbitol, sebagai salah satu mekanisme patogenesis pada neuropati perifer. Dari: Head KA. Peripheral neuropathy:pathogenic mechanisms and alternative therapies. Alternative Medicine Review 2006;11(4):294-296

Nitric oxide memainkan peranan penting dalam mengontrol aktivitas Na/K ATP ase. Radikal superoksida yang dihasilkan oleh kondisi hiperglikemia mengurangi stimulasi NO pada aktivitas Na/K ATP ase. Selain itu penurunan kerja NO juga mengakibatkan penurunan aliran darah ke saraf perifer.¹⁰

Pendekatan Klinis

Langkah awal dalam mendiagnosis neuropati perifer adalah menentukan gejala dan tanda yang berhubungan dengan disfungsi saraf perifer. Biasanya pasien mengalami munculan gejala yang bermacam-macam.^{1,2,4,8,10} Pada pasien usia tua sering terjadi neuropati yang berkaitan dengan mielopati spondilosis servikalis, dimana gejala neuropati aksonal predominan sensorik baru muncul pada onset lanjut. Sama halnya dengan radikulopati spondilosis, yang bisa muncul dengan gejala neuropati entrapment pada anggota gerak atas, patologi yang terlibat perlu digali secara cermat.^{1,2,4}

Gejala neuropati dapat dikelompokkan menjadi gejala negatif atau positif. Gejala positif mencerminkan aktivitas spontan serabut saraf yang tidak adekuat, sedangkan gejala negatif menunjukkan terjadinya penurunan aktivitas serabut saraf. Gejala negatif meliputi kelemahan, fatigue, dan wasting, sementara gejala positif mencakup kram, kedutan otot, dan myokimia.^{1,2,4,8} Kelemahan biasanya belum bermanifestasi sampai 50-80% serabut saraf mengalami kerusakan; gejala positif mungkin muncul pada awal proses penyakit. Gejala negatif seperti hipestesia dan abnormalitas melangkah. Gejala lain yang juga sering adalah kesulitan membedakan rasa panas atau dingin dan keseimbangan yang semakin memburuk terutama saat gelap dimana input visual tidak cukup mengkompensasi gangguan proprioseptif. Gejala positif mencakup rasa terbakar atau tertusuk, rasa geli/kesemutan. Gejala yang mungkin melibatkan sistem saraf otonom mencakup rasa haus, kembung, konstipasi, diare, impotensi, inkontinensia urin, abnormalitas keringat, dan rasa melayang yang berkaitan dengan orthostasis. Pasien dengan gangguan vasomotor mungkin melaporkan keempat anggota gerak terasa dingin sejalan dengan perubahan warna kulit dan trofi otot.^{1,4,8,10}

Riwayat sosial pasien perlu digali berkaitan dengan pekerjaan (kemungkinan paparan toksik dari bahan kimia), riwayat seksual (kemungkinan HIV atau hepatitis C), konsumsi alkohol, kebiasaan makan, dan merokok. Sedangkan dari riwayat keluarga dan pengobatan sebelumnya perlu difokuskan pada penyakit yang berhubungan dengan neuropati, seperti endokrinopati (diabetes, hipotiroid), insufisiensi renal, disfungsi hepar, penyakit jaringan penyambung, dan keganasan. Pengobatan yang pernah dikonsumsi pasien juga perlu dijelaskan untuk menentukan kemungkinan adanya hubungan temporal antara obat dengan neuropati. Kemoterapi, pengobatan HIV, dan antibiotik golongan kuinolon merupakan beberapa contoh agen penyebab neuropati. Selain itu, konsumsi vitamin B6 (Pyridoxine) melebihi dosis 50-100 mg per hari juga dapat mencetuskan neuropati.^{1,2,4,8,10}

Pada pemeriksaan fisik, pemeriksaan tanda vital ortostatik dapat mengidentifikasi adanya disautonomia. Pemeriksaan terstruktur dari sistem organ dapat menentukan

kemungkinan adanya endokrinopati, infeksi, vaskulopati, dan lain-lain. Selanjutnya, pemeriksaan saraf kranial mencakup penilaian adanya anosmia (refsum disease, defisiensi vitamin B12), atrofi saraf optik, anisokoria dan penurunan refleks cahaya (disautonomia parasimpatetik), gangguan gerakan okuler (sindrom Miller Fisher), kelemahan otot wajah (sindrom Guillain Barre), dan sensorik trigeminal (sindrom Sjogren). Pemeriksaan motorik komprehensif mencakup penilaian tonjolan otot, contohnya observasi atrofi otot intrinsik tangan dan kaki.^{1,2,4} Selain itu dinilai hipereksitabilitas, tonus, dan kekuatan otot dengan skala Medical Research Council. Dynamometri dapat dipakai untuk penilaian kekuatan otot yang lebih tepat. Karena sebagian besar neuropati mengakibatkan kelemahan distal, otot intrinsik kaki dapat terkena lebih dulu, dengan manifestasi kaki bengkok dan ibu jari seperti palu (hammer toes). Kelemahan saat fleksi dan ekstensi jari kelingking dan kelemahan ekstensi ibu jari sering muncul pada fase awal. Sudut antara tibia dan punggung kaki sekitar 130°. Sudut yang lebih besar menunjukkan kelemahan dorsofleksi pergelangan kaki. Pada tangan, otot abduktor jari telunjuk dan kelingking yang terkena lebih dulu. Selain itu, perlu diperhatikan gaya berjalan pasien. Pada pasien neuropati kronik, pasien mengalami kesulitan berjalan dengan tumit dibanding berjalan dengan ujung jari.^{1,4}

Pemeriksaan sensorik perlu dilakukan sesuai anatomi saraf perifer dan pola penyakit. Pemeriksaan ini terbagi tipe serabut saraf ukuran besar atau kecil. Penilaian serabut saraf besar mencakup sensasi getar, posisi sendi, dan rasa raba ringan. Sedangkan penilaian serabut kecil mencakup uji pin-prick dan sensasi suhu. Tes Romberg juga bermanfaat menilai fungsi serabut besar.^{1,2,4,8,10}

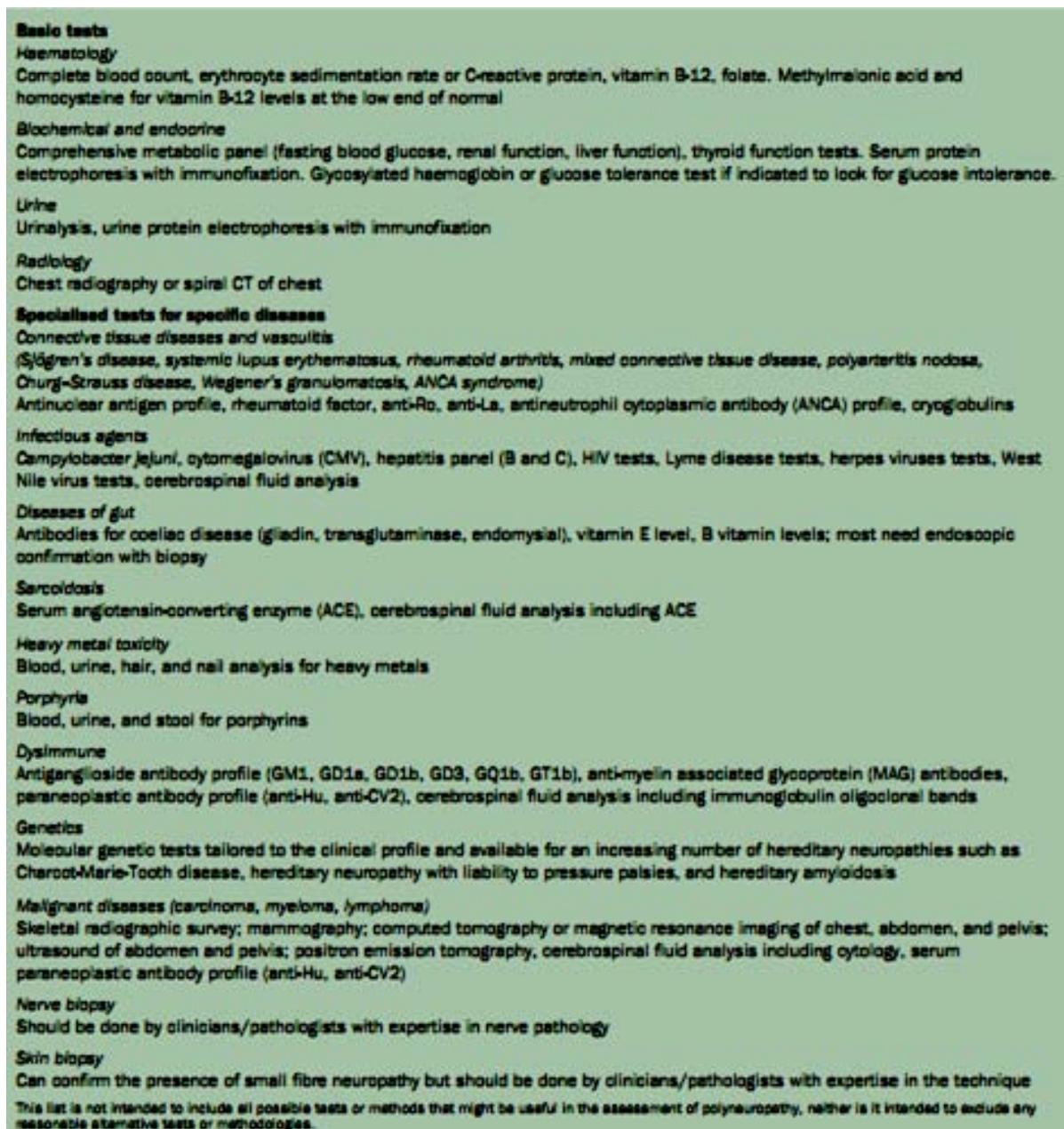
Dalam melakukan pemeriksaan sensorik, perlu memikirkan jenis neuropati yang dikeluhkan, mencakup mononeuropati, polineuropati (distal simetrik atau multifokal), radikulopati, pleksopati. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi area yang mengalami kelainan dan dibandingkan dengan area kontralateral yang simetris. Selain itu juga dibandingkan dengan area lain yang normal, dan dikaitkan dengan dermatom saraf.^{1,2,8}

Penurunan refleks tendon sangat membantu dalam menentukan lokalisasi kerusakan lower motor neuron. Hiporefleks atau arefleks sering ditemukan pada neuropati serabut saraf yang besar, namun pada neuropati serabut saraf kecil refleks tendon dalam seperti refleks Achilles masih baik.^{1,4}

Pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjang diagnosis cukup banyak, dan tergantung dari klinis pada pasien. American Academy of Neurology (AAN) mengajukan parameter praktis pemeriksaan laboratorium dan genetik pada polineuropati distal simetrik. Panduan tersebut merekomendasikan pemeriksaan gula darah puasa, elektrolit untuk menilai fungsi ginjal dan hati, pemeriksaan darah tepi lengkap, kadar vitamin B12 serum, laju endap darah, uji fungsi tiroid, dan immunofixation electrophoresis serum (IFE). Sedangkan pemeriksaan lainnya mencakup Myelin associated glycoprotein (MAG), sulfatide, dan antibodi GD1B. Pada neuropati demielinisasi dengan pemanjangan latensi distal, diperlukan pemeriksaan anti MAG. Sedangkan pada mononeuropati multifokal, perlu dilakukan pemeriksaan anti GM1. Selanjutnya, pada pasien sindrom Guillain Barre, uji anti GQ1b, anti GM1, dan anti GD1a dapat menunjang diagnosis.¹²

Pada pasien yang dicurigai menderita vaskulitis dan connective tissue disorder (Sjogren syndrome, SLE, rheumatoid arthritis), pemeriksaan C-reactive protein, antinuclear antibody, double-stranded DNA, reumatoid factor, proteinase 3, myeloperoxidase, complement, angiotensin converting enzyme, panel hepatitis B dan C, serta cryoglobulin perlu dilakukan. Sedangkan pada pasien predominan neuropati sensorik, perlu dilakukan uji anti Hu antibody, dimana keadaan ini berkaitan dengan neuropati paraneoplastik.^{12,13}

Pemeriksaan urin dapat mengkonfirmasi kemungkinan paparan bahan kimia logam berat, seperti uji kadar arsenik dan tembaga dalam urin. Prosedur ini perlu dilakukan bila terdapat riwayat paparan logam berat, setelah menjalani pembedahan bariatric, atau intake Zinc berlebihan.^{12,13}



Gambar 3. Jenis pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis neuropati perifer. Dari: England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. The Lancet 2004;363:2151-61

Uji elektrodiagnostik pada pasien neuropati perifer mencakup kecepatan hantaran saraf dan needle Electromyography. Kedua uji tersebut merupakan standar untuk neuropati, terutama neuropati serabut besar. EMG dapat menyingkirkan kemungkinan diagnosis selain polineuropati, seperti miopati, neuronopati, pleksopati, atau poliradikulopati. Sebagai pemeriksaan lanjutan setelah pemeriksaan klinis, elektrodiagnostik memberikan gambaran mengenai keterlibatan relatif motorik atau sensorik, beratnya kelainan neuropati, dan distribusi kelainan. Selain itu uji elektrodiagnostik dapat menilai kelainan dari anatomi, apakah suatu aksonopati atau mielinopati. Demyelinisasi dapat dikelompokkan sebagai demyelinisasi komplisit atau sebagian. Dan elektrodiagnostik dapat dilakukan untuk emonitor progresivitas penyakit. Risiko pemeriksaan elektrodiagnostik minimal, meskipun pada sebagian penderita terdapat ketidaknyamanan.^{14,15}

Pemeriksaan hantaran saraf (Nerve Conduction Study=NCS) pada neuropati aksonal diawali dengan menurunnya potensial aksi serabut sensorik (SNAP), kemudian diikuti oleh penurunan amplitudo potensial aksi oto (CMAP). Kecepatan saraf biasanya tidak menunjukkan kelainan atau mengalami penurunan minimal sampai terdapatnya kerusakan pada serabut saraf tipe penghantar cepat (fast conducting) dan besar. Pada polineuropati aksonal kronik dari saraf yang panjang, awalnya terjadi penurunan SNAP pada bagian distal saraf (sural dan peroneal).¹⁴ Selanjutnya amplitudo CMAP dari saraf peroneal menurun, diikuti saraf tibial, kemudian saraf medianus dan ulnaris. Pada neuropati demyelinisasi, terjadi pemanjangan latensi distal dan perlambatan kecepatan hantaran saraf, namun jarang ditemukan penurunan amplitudo pada awal penyakit. Temuan lain yang mungkin didapatkan adalah blok konduksi dan dispersi temporal sepanjang segmen saraf, dispersi temporal dari respon distal, dan F wave impersisten, kronodispersi atau absen. Sedangkan pemanjangan latensi distal motorik yang lebih berat ditemui pada neuropati anti MAG.^{15,16}

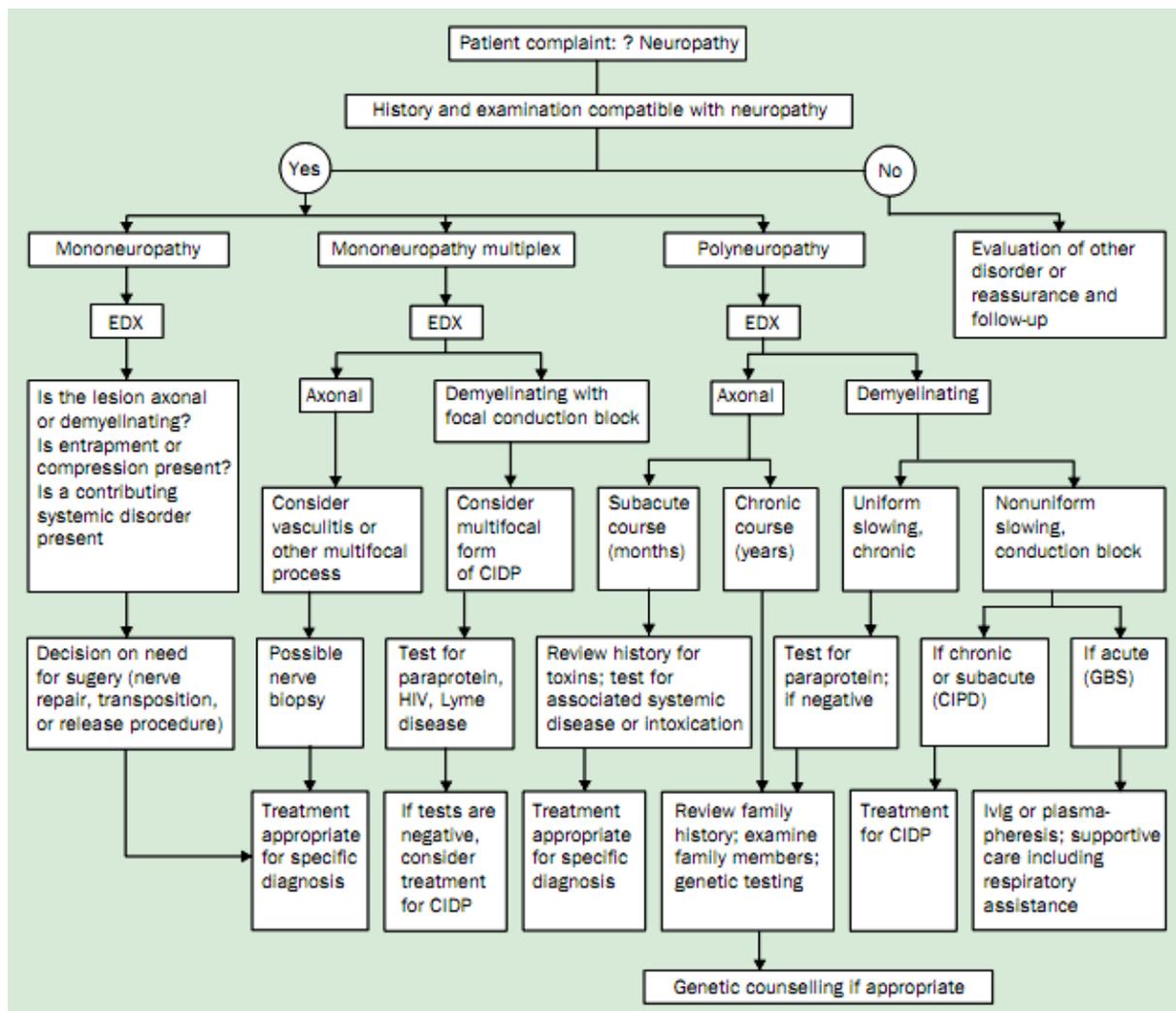
Pemeriksaan needle EMG menilai aktivitas listrik dari otot volunter. Morfologi dari *motor unit potential* (MUP) dapat memberikan gambaran lesi neurogenik dengan reinervasi (terdapatnya peningkatan durasi, amplitudo, dan polifasik) atau suatu lesi miopati (brief durasi, aplitudo dan polifasik).^{14,15,16} Namun, pada awal reinervasi gambaran MUP lesi neurogenik menyerupai lesi miopati. Pada neuropati bisa didapatkan peningkatan frekuensi letupan yang berhubungan dengan penurunan pola interferensi. Needle EMG dapat menentukan distribusi disfungsi serabut saraf, kronisitas suatu aksonopati berdasarkan distribusi dan amplitudo dari fibrilasi dan gelombang runcing EMG.¹⁶

Pemeriksaan elektrodiagnostik lainnya adalah stimulasi magnetik, yang menilai konduksi pada segmen proksimal seperti saraf femoralis atau cauda equina, namun pemeriksaan ini hanya terbatas pada kasus neuropati perifer. Terdapatnya perlambatan KHS pada cauda equina menandakan terjadinya neuropati demyelinisasi. Pemeriksaan Somatosensory evoked potential (SSEP) dapat menentukan lokasi gejala sensorik pada saraf, pleksus, ataupun radiks dan mengevaluasi segmen saraf yang terkena. SSEP dapat direkam walaupun SNAP menghilang karena amplifikasi sentral dari pemeriksaan ini.^{14,15,16}

Pemeriksaan Quantitative Sensory Testing (QST) berguna untuk mendeteksi neuropati sensorik. Uji QST meliputi pemeriksaan vibrasi, suhu, dan nyeri panas pada ibu jari

atau telunjuk untuk menentukan ambang sensasi tersebut. Pemeriksaan ini banyak dipakai pada neuropati HIV, neuropatik toksik dan neuropati demielinasi. Walaupun pemeriksaan ini non invasif, uji QST memakan waktu cukup lama dan memerlukan kerjasama pasien. AAN menyatakan bahwa QST hanya merupakan salah satu pemeriksaan penunjang untuk evaluasi kelainan neurologis, dan mungkin berguna dalam mengidentifikasi abnormalitas sensorik serabut besar dan kecil.¹⁷

Pemeriksaan biopsi saraf dilakukan untuk menilai etiologi, lokalisasi patologik, dan beratnya kerusakan saraf. Namun pemeriksaan ini menjadi kurang penting dalam dua dekade terakhir seiring berkembangnya teknologi di bidang elektrodagnostik, laboratorium dan uji genetik. Biopsi saraf hanya berguna pada neuropati progresif akut/ sub akut, asimetrik dan multifokal. AAN menganjurkan pemeriksaan ini pada diagnosis penyakit inflamasi seperti vaskulitis, sarkoidosis, dan CIDP. Selain itu uji ini bisa dilakukan pada penyakit infeksi seperti lepra.^{16,17}



Gambar 4. Alur diagnostik neuropati perifer. Dari: England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. The Lancet 2004;363:2151-61

American Academy of Neurology (AAN), dan American Academy of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) pada tahun 2009 menerbitkan suatu telaah kritis berdasarkan bukti (evidence based review) mengenai evaluasi polineuropati distal simetris, terkait pemeriksaan otonom, biopsi saraf dan biopsi kulit. Mereka menyebutkan bahwa uji fungsi otonom dilakukan pada pasien polineuropati untuk mengetahui keterlibatan sistem saraf otonom (level B). Pemeriksaan otonom juga bisa dilakukan pada polineuropati sensorik serabut kecil (SFSN) (level C). Selain itu, pemeriksaan penyaring otonom dan Composite Autonomic Scoring Scale (CASS) dapat dilakukan untuk mendapatkan akurasi diagnostik yang lebih baik (level B).^{12,17,18}

Mengenai kepentingan biopsi saraf, AAN dan AANEM menyatakan bahwa tidak terdapat bukti yang mendukung atau menolak peranan pemeriksaan ini untuk menilai polineuropati distal simetris (Class IV). Sedangkan untuk biopsi kulit, mereka menyatakan pemeriksaan ini dapat dilakukan pada pasien yang simptomatik dan dicurigai polineuropati, terutama jenis SFSN (level C).^{17,18,19}

Kesimpulan

Gejala dan tanda neuropati perifer cukup sering ditemukan pada pasien usia lanjut. Berbagai kondisi pada usia tua seperti diabetes, alkoholisme, defisiensi nutrisi, infeksi, keganasan maupun kelainan autoimun, dapat mempengaruhi kualitas fungsional saraf yang mengakibatkan neuropati. Untuk mendiagnosis neuropati perifer secara komprehensif dan efisien, diperlukan pendekatan yang sistematis dan logis, terutama pada neuropati perifer yang dapat diobati. Aplikasi elektrodiagnostik yang non invasif cukup memuaskan untuk menegakkan diagnosis, walaupun dalam kasus tertentu diperlukan pemeriksaan elektrodiagnostik invasif.

Kepustakaan

1. Alport AR, Sander HW. Clinical approach to peripheral neuropathy: Anatomic localization and diagnostic testing. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18(1):13-38
2. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004;363:2151-2161
3. Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts M. The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older adults. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:309-318
4. Burns TM, Mauermann ML. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology* 2011;76:S6-S13
5. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310-318
6. Chia L, Fernandez A, Lacroix C, Adams D, Plante V, Said G. Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain* 1996;119:1091-1098
7. Chio A, Cocito D, Bottachi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1349-1353
8. Van Schaik IN, Leger JM, Nobile-Orazio E, et al. Multifocal motor neuropathy. In: Gilbus NE, Barnes MP, Brainin M (eds). *European Handbook of Neurological Management*. Vol 1, 2nd ed. New York. Blackwell Publishing Ltd. 2011:343-350
9. Lor TL, Boon KY, Cheo FF, et al. The frequency of symptomatic sensory polyneuropathy in the elderly in an urban Malaysian community. *Neurology Asia* 2009;14(2):109-113

10. Head KA. Peripheral neuropathy; pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006;11(4):294-329
11. Gilron IG, Watson PN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain; a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175(3):265-275
12. Bril V, England J, Franklin GM et al. 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* 2011;76:1-10
13. Wambolt C, Kapustin J. Evidence-based treatment of diabetic peripheral neuropathy. *The Journal for Nurse Practitioners* 2006:370-378
14. Jagga M, Lehri A, Verma SK. Effect of aging and anthropometric measurement on nerve conduction properties – a review. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy* 2011;7(1):1-10
15. Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arc Intern Med* 2004;164:1021-1025
16. Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Diabetes* 2005;23(1):9-15
17. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009;39:106-115
18. Cho SC, Ferrante MA, Levin KH, Harmon RL, So YT. Utility of electrodiagnostic testing in evaluating patients with lumbosacral radiculopathy; an evidence-based review. *Muscle Nerve* 2010;42:276-282
19. Weiss LD, Weiss JM, Johns JS, et al. Neuromuscular rehabilitation and electrodiagnosis. Peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(3 Suppl 1):S11-S17