

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B1, B6  
DAN B12 SEBAGAI FAKTOR DETERMINAN  
PENURUNAN SKALA NYERI PADA PASIEN  
NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
di Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

**JESISCA**

**41120011**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

2016

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan judul :

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B1, B6 DAN B12 SEBAGAI  
FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN SKALA NYERI PADA PASIEN  
NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**JESISCA**

**41120011**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
dan dinyatakan **DITERIMA**  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 03 Juni 2016

**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

1. DR. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, M.Kes, Sp.S  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Sapto Priatno, Sp.PD  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Esdras Ardi Pramudita, Sp.S, M.Sc  
(Dosen Penguji)



**Yogyakarta, 22 Juni 2016**

**Disahkan Oleh :**

Dekan,

PJS Wakil Dekan I Bidang Akademik,



Prof.dr. Jonathan Willy Siagian,Sp.PA



dr. Sugianto, Sp.S., M.Kes., Ph.D

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

### **PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B1, B6 DAN B12 SEBAGAI FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN SKALA NYERI PADA PASIEN NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 03 Juni 2016



**JESISCA**

**41120011**

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : **JESISCA**

NIM : **41120011**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul :

### **PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B1, B6 DAN B12 SEBAGAI FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN SKALA NYERI PADA PASIEN NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 03 Juni 2016

Yang menyatakan,



**JESISCA**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan penyertaan-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Pemberian Kombinasi Vitamin B1, B6 dan B12 sebagai Faktor Determinan Penurunan Skala Nyeri pada Pasien Neuropati Perifer Diabetik”. Selama menyusun karya tulis ilmiah ini penulis mendapat banyak dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, maka dari itu penulis mengucapkan syukur dan terima kasih kepada :

1. Ir. Henry Feriadi, M.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Kristen Duta Wacana.
2. Prof. Dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang selalu mendoakan dan memberi dukungan hingga terlaksananya penelitian dan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, M.Kes., Sp.S. selaku dosen pembimbing I yang selalu menginspirasi. Terima kasih atas arahan, semangat serta kata-kata ajaib yang selalu datang tepat pada waktunya.
4. dr. Sapto Priatmo, Sp. PD, selaku dosen pembimbing II, atas bimbingan, pengajaran dan dukungan selama penulisan karya tulis ilmiah ini.
5. dr. Esdras Ardi Pramudita, Sp.S., M.Sc. selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan saran demi kebaikan karya tulis ilmiah ini.

6. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D., selaku dosen pembimbing akademik penulis yang telah memantau, memberi saran dan mendukung perkembangan akademik penulis hingga mencapai tahap ini.
7. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta sebagai tempat dilakukan penelitian, terutama Direktur yang telah bersedia memberikan izin mengambil data hasil penelitian untuk pembuatan karya tulis ilmiah ini dan semua pihak Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah membantu perizinan serta pelaksanaan penelitian ini.
8. dr. Kadek Shintia, suster Theresia Tri Mulatyani, suster Agnes Tanti Rahma serta seluruh suster dan pegawai di poli saraf RS Bethesda, atas segala kebaikan hati, semangat, dan senyum yang selalu diberikan serta kerja sama dan bantuan kepada penulis sehingga proses penyusunan karya tulis ilmiah ini berjalan dengan lancar.
9. Bu Dewi Ismimasitoh, Staff Clinical Epidemiology and Biostatistic Unit (CEBU) FK UGM, atas bantuan dalam pengolahan data, cara menginterpretasikan hasil dan semangat yang selalu diberikan.
10. Dr. dr. FX. Wikan Indrarto, Sp.A dan dr. Arum Krismi, Sp.KK., M.Sc. selaku dosen penilai kelaikan etik yang telah memberikan ijin penelitian untuk penyusunan karya tulis ilmiah ini.
11. Kedua orang tua (Tan Sui An dan Tjhai Fui Cu) serta adik (Innes Tandora) yang tidak pernah lelah dalam mendidik dan memberi cinta yang tulus kepada penulis serta selalu memberikan doa dan dukungan baik moril maupun materiil selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.

12. Rr. Ratna Sari Kusuma Dewi, sejawat seperjuangan pembuatan karya tulis ilmiah ini yang mengajarkan banyak hal. Terima kasih atas kerja sama, bimbingan, ide luar biasa dan kebaikan hati yang selalu menguatkan penulis.
13. Kaori, Vivin, Kelvin Valerian, dan Cellino Archenova, sahabat yang selalu memberikan kegembiraan, dukungan dan doa dimanapun dan kapanpun kepada penulis.
14. Trivian Klesani dan Debora Sharon Rory, keluarga yang tidak hanya memberi kebahagiaan tapi juga mengajarkan nilai-nilai kehidupan ini. Terima kasih atas segala bantuan, doa dan dukungan kepada penulis dalam setiap langkah kehidupannya.
15. P.K. Benny Hwanggara, atas segala bantuan dalam menyusun karya tulis ilmiah ini.
16. Teman-teman KEPOMPONG : Hanna Wijaya, Aprilia Vetricia Gandrung, Natanael Rhesa Santoso, Abraham Sakti Nugrahanto, Nabella Septiana Wibawa, Anindya Rachma Isnawan, dan Yusuf Handy, atas kebersamaan, pengertian, doa, dan dukungan yang telah diberikan.
17. Teman-teman CABE : Chindy Kristiawati, Gloria Karina, Trivian Klesani, Gusti Ayu Putu Ika B.S.A., Ligia Riesky Banche, Abrini Iwangga, Made Adjeng, dan Hendra Wijaya, atas kebersamaan, pengertian, doa dan dukungan yang telah diberikan.

18. Theresia Dita Chrisdianudya sebagai kakak penulis, yang selalu menginspirasi, memberikan masukan, pengalaman, perhatian, semangat dan doa.
19. Ayu Intarti sebagai kakak penulis, yang selalu memberikan dukungan dan doa, serta candaan yang menghibur penulis.
20. Seluruh sejawat FK UKDW 2012 atas kebersamaan, saling mendukung dan mendoakan selama kuliah maupun dalam tahap pencapaian selanjutnya.
21. Seluruh Dosen dan Pegawai di FK UKDW Yogyakarta, atas segala ilmu dan dukungan selama mengikuti perkuliahan sampai akhir penulisan karya tulis ilmiah.
22. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu namun dengan tulus mendoakan dan memberi dukungan.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini sehingga penulis sangat menghargai kritik dan saran untuk membangun karya tulis ilmiah lain yang lebih baik. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat untuk berbagai pihak dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan kesehatan.

Yogyakarta, 03 Juni 2016

Jesisca



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
BAB I .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.5. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II.....	8
2.1. Tinjauan Pustaka .....	8
2.1.1. Definisi Neuropati Perifer Diabetika.....	8
2.1.2. Patofisiologi .....	8
2.1.3. Gejala .....	15

2.1.4. Faktor Determinan Penurunan Skala Nyeri .....	17
2.1.5. Kriteria Dianosis .....	21
2.1.6. Pemeriksaan Intensitas Nyeri .....	23
2.2. Landasan Teori.....	23
2.3. Kerangka Teori .....	25
2.4. Kerangka Konsep.....	26
2.5. Hipotesis .....	26
BAB III .....	27
3.1. Desain Penelitian .....	27
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.3. Populasi dan Sampling .....	28
3.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	29
3.5. Besar Sampel (Perhitungan Besar Sampel) .....	32
3.6. Instrumen Penelitian .....	33
3.7. Pelaksanaan Penelitian.....	33
3.8. Analisa Data.....	34
3.9. Jadwal Penelitian .....	36
BAB IV .....	37
4.1. Hasil Penelitian .....	37
4.1.1. Karakteristik Dasar Subyek.....	38
4.1.2. Analisis Hasil .....	41
4.2. Pembahasan.....	45
4.3. Kelemahan Penelitian .....	51

BAB V.....	52
5.1. Kesimpulan .....	52
5.2. Saran .....	52
5.2.1. Praktek Klinik .....	52
5.2.2. Penelitian Selanjutnya .....	52
DAFTAR PUSTAKA .....	53
LAMPIRAN.....	64

©UKDW

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil Penelitian Terdahulu.....	5
Tabel 2. Definisi Operasional .....	29
Tabel 3. Analisis Data Univariat.....	34
Tabel 4. Analisis Data Bivariat.....	35
Tabel 5. Analisis Data Multivariat.....	36
Tabel 6. Jadwal Penelitian.....	36
Tabel 7. Karakteristik Dasar Sampel .....	38
Tabel 8. Skala Nyeri dan Skala Gangguan Tidur di Tiap Kunjungan .....	39
Tabel 9. Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap <i>Visual Analog Scale</i> .....	41
Tabel 10. Pengaruh Usia terhadap Penurunan <i>Visual Analog Scale</i> .....	42
Tabel 11. Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap <i>Pain and Sleep Questionnaire three-item indeks</i> .....	43
Tabel 12. Pengaruh Usia terhadap Penurunan <i>Pain and Sleep Questionnaire three-item indeks</i> .....	44
Tabel 13. Pengaruh Pemberian Kombinasi Vitamin B terhadap <i>Visual Analog Scale</i> .....	44
Tabel 14. Pengaruh Pemberian Kombinasi Vitamin B terhadap <i>Pain and Sleep Questionnaire three-item indeks</i> .....	45

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Pengaruh Pemberian Kombinasi Vitamin B terhadap Skala Nyeri .....	40
Grafik 2. Pengaruh Pemberian Kombinasi Vitamin B terhadap Skala Gangguan Tidur .....	41

©UKDW

## DAFTAR LAMPIRAN

Pernyataan Kesediaan Menjadi Responden dan Kerahasiaan.....	64
Skoring Michigan Neuropathy Screening Instrument.....	65
Skoring Toronto Clinical Neuropathy Score .....	68
Instrumen Penelitian.....	69
Morisky Medication Adherence Scale .....	71
Visual Analog Scale .....	72
Pain and Sleep Questionnaire 3 Question .....	73
Keterangan Kelaikan Etik (Ethical Clearance) .....	74
Izin Penelitian.....	75
Daftar Riwayat Hidup .....	76

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B1, B6 DAN B12 SEBAGAI  
FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN SKALA NYERI PADA PASIEN  
NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

**Jesisca, Rizaldy Taslim Pinzon, Sapto Priatmo**

Korespondensi: Jesisca, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,  
Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia. Email:  
[jesisca\\_32@yahoo.com](mailto:jesisca_32@yahoo.com)

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi tersering pada diabetes melitus dengan gejala nyeri yang khas dan berdampak pada penurunan kualitas hidup. Penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian vitamin neurotropik dapat memperbaiki gejala nyeri neuropati.

**Tujuan:** Penelitian ini untuk menentukan kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 sebagai faktor determinan penurunan skala nyeri pasien neuropati diabetik.

**Metode:** Penelitian *case series* yang bersifat prospektif pada 43 pasien yang terpilih berdasarkan *consecutive sampling* di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Pasien diresepkan tablet vitamin (vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 5000 mcg) satu kali sehari selama 1 bulan. Skala nyeri diukur dengan *Visual Analog Scale for pain* (VAS) pada hari pertama sebelum minum vitamin, hari ke-14 dan hari ke-30.

**Hasil:** Rerata usia pasien yang diamati  $56,35 \pm 5,82$  tahun dengan rerata durasi DM  $4,47 \pm 4,96$ . Dari 43 pasien, jumlah laki-laki 20 pasien (46,5%) dan perempuan 23 pasien (53,5%). Didapatkan penurunan skala nyeri dengan rerata VAS  $43,88 \pm 17,32$  pada hari pertama menjadi  $30,42 \pm 16,54$  pada hari ke-14 dan  $22,33 \pm 13,29$  pada hari ke-30. Penurunan skala ditemukan berhubungan dengan pemberian kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 ( $p = 0,00$ ).

**Kesimpulan:** Vitamin B1, B6 dan B12 menurunkan skala nyeri secara bermakna pada pasien neuropati perifer diabetik.

**Kata kunci:** neuropati perifer diabetik, nyeri, vitamin B1, B6 dan B12.

# COMBINATION OF VITAMIN B1, B6, B12 AS A DETERMINANT FACTOR IN DECREASING SCALE OF PAIN PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

**Jesisca, Rizaldy Taslim Pinzon, Sapto Priatmo**

**Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University  
Bethesda Hospital, Yogyakarta**

## ABSTRACT

**Background:** Diabetic peripheral neuropathy is a common complication of diabetes mellitus with typical symptoms of pain and impact on the quality of life. Previous research showed that neurotropic vitamin can improve the symptoms of neuropathic pain.

**Objective:** This study aimed to determine the combination of vitamin B1, B6 and B12 as a determinant factor in decreasing scale of pain patient with diabetic neuropathy.

**Methods:** This prospective case series in 43 patients were selected by consecutive sampling in department of neurology and internal in Bethesda Hospital, Yogyakarta. Patients prescribed vitamin tablets (vitamin B1 100 mg, 100 mg vitamin B6, vitamin B12 5000 mcg) once a day for 1 month. Pain scale is measured by the Visual Analog Scale for pain (VAS) on initial visited, the 14th day and the 30th day.

**Results:** Mean age of the patients was observed  $56.35 \pm 5.82$  years with a mean duration of diabetes is  $4.47 \pm 4.96$ . From 43 patients, 20 patients (46.5%) were male and 23 patients (53.5%) were female. Obtained reduction in VAS pain scale on the first day is  $43.88 \pm 17.32$  become  $30.42 \pm 16.54$  on day 14 and become  $22.33 \pm 13.29$  on day 30. Use of vitamins B1, B6 and B12 combination was associated with reduction of pain scale ( $p = 0.00$ ).

**Conclusion:** Vitamin B1, B6 and B12 significantly reduce the pain intensity in patients with diabetic peripheral neuropathy.

**Keywords:** diabetic peripheral neuropathy, pain, vitamin B1, B6 and B12.



**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B1, B6 DAN B12 SEBAGAI  
FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN SKALA NYERI PADA PASIEN  
NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

**Jesisca, Rizaldy Taslim Pinzon, Sapto Priatmo**

Korespondensi: Jesisca, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,  
Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia. Email:  
[jesisca\\_32@yahoo.com](mailto:jesisca_32@yahoo.com)

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Neuropati perifer diabetik merupakan komplikasi tersering pada diabetes melitus dengan gejala nyeri yang khas dan berdampak pada penurunan kualitas hidup. Penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian vitamin neurotropik dapat memperbaiki gejala nyeri neuropati.

**Tujuan:** Penelitian ini untuk menentukan kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 sebagai faktor determinan penurunan skala nyeri pasien neuropati diabetik.

**Metode:** Penelitian *case series* yang bersifat prospektif pada 43 pasien yang terpilih berdasarkan *consecutive sampling* di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Pasien diresepkan tablet vitamin (vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 5000 mcg) satu kali sehari selama 1 bulan. Skala nyeri diukur dengan *Visual Analog Scale for pain* (VAS) pada hari pertama sebelum minum vitamin, hari ke-14 dan hari ke-30.

**Hasil:** Rerata usia pasien yang diamati  $56,35 \pm 5,82$  tahun dengan rerata durasi DM  $4,47 \pm 4,96$ . Dari 43 pasien, jumlah laki-laki 20 pasien (46,5%) dan perempuan 23 pasien (53,5%). Didapatkan penurunan skala nyeri dengan rerata VAS  $43,88 \pm 17,32$  pada hari pertama menjadi  $30,42 \pm 16,54$  pada hari ke-14 dan  $22,33 \pm 13,29$  pada hari ke-30. Penurunan skala ditemukan berhubungan dengan pemberian kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 ( $p = 0,00$ ).

**Kesimpulan:** Vitamin B1, B6 dan B12 menurunkan skala nyeri secara bermakna pada pasien neuropati perifer diabetik.

**Kata kunci:** neuropati perifer diabetik, nyeri, vitamin B1, B6 dan B12.

# COMBINATION OF VITAMIN B1, B6, B12 AS A DETERMINANT FACTOR IN DECREASING SCALE OF PAIN PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

**Jesisca, Rizaldy Taslim Pinzon, Sapto Priatmo**

**Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University  
Bethesda Hospital, Yogyakarta**

## ABSTRACT

**Background:** Diabetic peripheral neuropathy is a common complication of diabetes mellitus with typical symptoms of pain and impact on the quality of life. Previous research showed that neurotropic vitamin can improve the symptoms of neuropathic pain.

**Objective:** This study aimed to determine the combination of vitamin B1, B6 and B12 as a determinant factor in decreasing scale of pain patient with diabetic neuropathy.

**Methods:** This prospective case series in 43 patients were selected by consecutive sampling in department of neurology and internal in Bethesda Hospital, Yogyakarta. Patients prescribed vitamin tablets (vitamin B1 100 mg, 100 mg vitamin B6, vitamin B12 5000 mcg) once a day for 1 month. Pain scale is measured by the Visual Analog Scale for pain (VAS) on initial visited, the 14th day and the 30th day.

**Results:** Mean age of the patients was observed  $56.35 \pm 5.82$  years with a mean duration of diabetes is  $4.47 \pm 4.96$ . From 43 patients, 20 patients (46.5%) were male and 23 patients (53.5%) were female. Obtained reduction in VAS pain scale on the first day is  $43.88 \pm 17.32$  become  $30.42 \pm 16.54$  on day 14 and become  $22.33 \pm 13.29$  on day 30. Use of vitamins B1, B6 and B12 combination was associated with reduction of pain scale ( $p = 0.00$ ).

**Conclusion:** Vitamin B1, B6 and B12 significantly reduce the pain intensity in patients with diabetic peripheral neuropathy.

**Keywords:** diabetic peripheral neuropathy, pain, vitamin B1, B6 and B12.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Data WHO pada tahun 2012 menunjukkan bahwa dari 56 juta total kematian di dunia, 38 juta diantaranya diakibatkan oleh penyakit tidak menular (*non communicable disease*). Dari data ini dapat dilihat bahwa kematian karena *non communicable disease* sangat besar yakni mencapai 60% dari total kematian karena semua penyebab (*World Health Organization*, 2015). Salah satu contoh penyakit tidak menular adalah diabetes melitus (DM) yang merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Sudoyo, 2009).

Diabetes melitus mulai mendapat perhatian di Indonesia saat ini karena jumlah penderita yang semakin hari semakin meningkat dan hal ini dapat dilihat dari meningkatnya frekuensi kejadian penyakit tersebut di masyarakat. Pasifik barat merupakan wilayah penduduk terpadat di dunia yaitu 2.278 juta manusia pada tahun 2013, yang terdiri dari 1.613 juta penduduk dewasa yang berumur 20-79 tahun, dengan penderita diabetes sebanyak 138,2 juta (8,6%). Sedangkan di Indonesia pada tahun 2000, jumlah penderita diabetes adalah 8,4 juta, kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 9,1 juta dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 21,2 juta penderita. Selain itu Indonesia menduduki peringkat ke 7 setelah China (98,4 juta), India (65,1

juta), Amerika (24,4 juta), Brazil (11,9 juta), Rusia (10,9 juta), Mexico (8,7 juta), Indonesia (8,4 juta), Jerman (7,6 juta), Mesir (7,5 juta), dan Jepang (7,2 juta) dengan jumlah penderita diabetes terbanyak (*International Diabetes Federation*, 2013).

Kejadian diabetes ini paling banyak disebabkan oleh diabetes melitus tipe 2, yang memiliki gejala asimtomatik dalam jangka waktu yang lama. Biasanya akan terdiagnosa saat muncul komplikasi. Neuropati Perifer Diabetik (NPD) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang disebabkan oleh hiperglikemia kronik tersebut. 1 dari 2 penderita diabetes mengalami komplikasi NPD ini (Purwanti, 2013).

Neuropati Perifer Diabetik (NPD) memiliki manifestasi klinis yang khas ditandai dengan rasa nyeri. Menurut hasil penelitian Schmader (2002) rasa nyeri memiliki dampak yang besar pada banyak sisi kehidupan karena mengganggu aktivitas, suasana hati, mobilitas, produktivitas kerja, hubungan sosial, tidur, kegiatan rekreasi dan kenikmatan hidup. Sehingga menyebabkan penurunan kualitas hidup sehari-hari penderita. Dalam penelitian Alleman *et al* (2015), intensitas nyeri NPD yang tinggi juga meningkatkan biaya pelayanan kesehatan karena rawat inap dan kunjungan rawat jalan.

Salah satu alternatif untuk mengurangi nyeri adalah dengan melakukan penanganan terhadap neuropati. Dapat berupa pemberian vitamin neurotropik yang mengandung vitamin B1, B6 dan B12. Vitamin ini berfungsi menjaga dan menormalkan fungsi saraf dengan memperbaiki gangguan metabolisme

sel saraf dan memberikan asupan yang dibutuhkan supaya saraf dapat bekerja dengan baik (Boyd & Gordon, 2003). Hal ini terbukti dalam penelitian terdahulu yang menunjukkan pemberian kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 dapat mengurangi nyeri sebanyak 87,4% pasien (Rizvi, 2013) dan 88,9% pasien (Abbas & Swair, 1997).

Vitamin neurotropik yang merupakan salah satu faktor yang dapat menurunkan gejala nyeri, disertai adanya keterbatasan data dalam menguji keampuhan gabungan vitamin B1, B6 dan B12 untuk mengobati neuropati perifer dan bukti yang cukup untuk menentukan apakah vitamin B1, B6 dan B12 bermanfaat atau berbahaya. Dikarenakan juga pada penelitian-penelitian sebelumnya vitamin yang digunakan kebanyakan ialah salah satu dari vitamin B1, B6 atau B12. Serta prevalensi neuropati pada pasien diabetes melitus cukup tinggi di Indonesia, maka penelitian ini dirasakan perlu dilakukan dengan harapan diperoleh hasil penelitian yang bermanfaat dan dapat digunakan sebagai acuan penelitian selanjutnya dan terapi neuropati diabetika.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Apakah kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 merupakan faktor determinan penurunan skala nyeri pada pasien neuropati perifer diabetika?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum :**

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 sebagai faktor determinan penurunan skala nyeri pasien neuropati diabetika.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus :**

- Untuk mengukur skala nyeri pasien neuropati diabetika sebelum diberikan vitamin B1, B6 dan B12.
- Untuk mengukur skala nyeri pasien neuropati diabetika sesudah diberikan vitamin B1, B6 dan B12.
- Mengetahui perubahan nilai skala nyeri pasien neuropati diabetika sebelum dan sesudah diberikan vitamin B1, B6 dan B12.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Bagi pasien**

Apabila terbukti bahwa vitamin B1, B6 dan B12 dapat mengurangi nyeri pada pasien neuropati diabetika, maka dapat dijadikan acuan untuk melakukan penanganan yang tepat terhadap pasien. Penanganan yang tepat dapat mengurangi gejala klinis pasien neuropati diabetika sehingga kualitas hidup pasien akan meningkat. Penelitian ini diharapkan memberi kontribusi untuk kemajuan kesehatan pasien neuropati diabetika.

#### 1.4.2. Bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi referensi atau masukan bagi ilmu kedokteran dalam pemberian terapi terhadap pasien neuropati diabetika dan sebagai acuan dalam penelitian berikutnya yang berkaitan dengan vitamin B1, B6 dan B12 maupun neuropati diabetika.

#### 1.4.3. Bagi institusi dan tenaga kesehatan

Mengetahui terapi yang tepat sehingga dapat meningkatkan pelayanan kesehatan terutama dalam hal manajemen pasien neuropati diabetika.

### 1.5. Keaslian Penelitian

Penelitian yang sudah pernah dilakukan berkaitan dengan pengaruh pemberian vitamin B1, B6 dan B12 terhadap pengurangan nyeri dan gejala lain pasien neuropati diabetika:

**Tabel 1. Hasil Penelitian Terdahulu**

Penelitian	Metode	Subjek	Hasil
Stracke <i>et al</i> , 1996	Kohort Prospektif	24 pasien polineuropati diabetika	Kombinasi Benfotiamine (derivat vitamin B1), dan vitamin B6 dan B12 memberikan hasil perbaikan pada saraf berupa peningkatan persepsi vibrasi dalam pemeriksaan dibandingkan dengan pemberian plasebo (p=0,006) (CI : 95%).
Talaei <i>et al</i> , 2009	Kohort Prospektif	100 pasien neuropati diabetika	Perbedaan hasil pada pemberian antara vitamin B12 dan Nortriptyline adalah sebagai berikut: penurunan nyeri yang diukur dengan VAS 3,66 unit pada vitamin B12 dan 0,84 unit pada nortriptyline (p <0,001), penurunan skor paresthesia

Farvid <i>et al</i> , 2011	Kohort Prospektif	67 pasien neuropati diabetika	<p>menjadi 2,98 unit dibanding 1,06 unit (<math>p &lt; 0,001</math>), dan penurunan sensasi kesemutan 3,48 unit dibanding 1,02 unit (<math>p &lt; 0,001</math>). Hasil ini menunjukkan bahwa vitamin B12 lebih efektif daripada nortriptyline sebagai terapi neuropati diabetika (CI : 95%).</p> <p>Pasien neuropati diabetika yang diberikan suplemen mikronutrien (zinc, magnesium, vitamin C dan E) hasil MNSI mengalami perbaikan 3,96 menjadi 1,0 (<math>p=0,001</math>) sedangkan pada kelompok pasien yang diberi tambahan vitamin B1, B2, B6, biotin, B12 dan asam folat hasil MNSI mengalami perbaikan 3,45 menjadi 0,64 (<math>p=0,001</math>) dan pada akhirnya kelompok yang diberi plasebo hasil MNSI 2,54 menjadi 1,95. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian suplemen mikronutrien memperbaiki gejala neuropati diabetika.</p> <p>Pasien neuropati diabetika yang diberikan vitamin B1, B6 dan B12 menunjukkan adanya penurunan nyeri adalah sebanyak 271 pasien (87,4%) yang diperiksa menggunakan <i>numeric pain rating scale</i> (NRS) (CI : 95%).</p>
Rizvi <i>et al</i> , 2013	Kohort Prospektif	310 pasien neuropati diabetika	

Pada penelitian sebelumnya, empat studi yang melibatkan 501 peserta neuropati diabetes menunjukkan hasil yang bervariasi dengan kesamaan pada perbaikan gejala klinis neuropati, baik penurunan keluhan nyeri, paresthesia, sensasi kesemutan, perbaikan persepsi vibrasi maupun hasil *Michigan Neuropathy*



*Screening Instrument* (MNSI). Penelitian mengenai faktor determinan penurunan nyeri dan mengenai vitamin B1, B6 dan B12 yang masih terpisah dengan hasil yang bervariasi mendorong peneliti untuk melakukan penelitian pengaruh kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 terhadap keluhan nyeri pada pasien neuropati diabetika dengan subjek dan tempat yang berbeda. Penelitian yang akan dilakukan ini menggunakan metode *case series* yang bersifat prospektif, yaitu melaporkan hasil observasi selama 1 bulan kedepan untuk membandingkan perbedaan penurunan skala nyeri pada pasien neuropati diabetika sebelum dan sesudah diberikan kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 tanpa kelompok pembanding. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian lain adalah pada penggunaan variabel tergantung *Visual Analog Scale for Pain* (VAS) sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan *Numeric Pain Rating Scale* (NRS) (Rizvi *et al*, 2013). Penelitian dilakukan pada subjek pasien di RS Bethesda Yogyakarta yang belum pernah dilakukan penelitian mengenai pengaruh vitamin B1, B6 dan B12 terhadap keluhan nyeri neuropati diabetika. Peneliti berharap dengan melakukan penelitian lebih lanjut dapat memberi kontribusi dalam penelitian mengenai manfaat kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 sebagai terapi terhadap neuropati diabetika.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1.Kesimpulan**

Vitamin B1, B6 dan B12 menurunkan skala nyeri secara bermakna pada pasien neuropati perifer diabetika.

#### **5.2.Saran**

##### **5.2.1. Praktek Klinik**

Pemberian vitamin B1, B6 dan B12 dapat menjadi masukan bagi ilmu kedokteran sebagai terapi terhadap pasien neuropati perifer diabetik.

##### **5.2.2. Penelitian Selanjutnya**

Apabila akan dilakukan penelitian serupa dikemudian hari, maka metode penelitian yang disarankan adalah kohort dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga data statistik diperoleh dari sampel yang *representative*. Penelitian lebih lanjut dapat meneliti variabel perancu yang tidak bermakna dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, Z. G. & Swair, A. B. (1997) Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East African Medical Journal*; 74: 803-8.
- Alleman, C. J. M., Westerhout, K. Y., Hensen, M., Chambers, C., Stoker, M., Long, S., Nooten, F. E. V. (2015) *Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature*. *Diabetic Research and Clinical Practice*; 109(2): 215-225.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpaa, M., Jensen, T. S., Nurmikko, T., *European Federation of Neurological Societies*. (2010) *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. *European Journal of Neurology*; 17(9): 1113-e88.
- Basta, G., Schmidt, A. M., De Caterina, R. (2004) *Advanced glycation end products and vascular inflammation: Implication accelerated atherosclerosis in diabetes*. *Cardiovascular Research*; 63(4): 582-592.
- Bell, D. S. H. (2010) *Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy*. *Southern Medical Journal*; 103(3): 265-267.
- Biesbroeck, R., Bril, V., Hollander, P., Kabadi, U., Schwartz, S., Singh, S. P., et al. (1995) *A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy*. *Advances in Therapy*; 12(2): 111-20.

- Boyd, J.G., Gordon, T. (2003) *Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury*. *Molecular Neurobiology*; 27(3): 277-324.
- Bril, V. & Perkins, B. A. (2002) *Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy*. *Diabetes Care*; 25(11): 2048-52.
- Bril, V., Tomioka, S., Buchanan, R. A., Perkins, B. A., the mTCNS Study Group. (2009) *Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy*. *Diabetic Medicine*; 26(3): 240-246.
- Brownlee, M. (2005) *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. *Diabetes*; 54:1615-1625
- Cade, W. T. (2008) *Diabetes-related microvascular and macrovascular disease in the physical therapy setting*. *Journal of Physical Therapy Science*; 88(11): 1322-1335.
- Cramer, J. A. (2004) *A systematic review of adherence with medications for diabetes*. *Diabetes Care*; 27: 1218-24.
- Daousi, C., Benbow, S. J., MacFarlane, I. A. (2006) *Electrical spinal cord stimulation in the long term treatment of chronic painful diabetic neuropathy*. *Diabetic Medicine*; 22(4): 393-8.

- Darmono. (2002) *Status glikemi dan komplikasi vaskuler diabetes melitus*. Dalam: Djokomoeljantu R (eds). Kongres Nasional V PERSADIA. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Davies, M., Brophy S., Williams R., Taylor. (2006). *The Prevalence, Severity, and Impact Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care*; 29 (7): 1518-1522.
- Elson, M. & Haas, M. D. (2007) *Excerpted from staying healthy with nutrition: The complete guide to diet and nutritional medicine in Wellness Journal: Pyridoxine has a wide variety of metabolic functions in the body*. [Online]. Available from: <http://www.wellnessjournal.net/> [Accessed 21/11/2015].
- Eussen, S. J., de Groot, L. C., Clarke, R., Schneede, J., Ueland, P. M., Hoefnagels, W. H., et al. (2005) *Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial*. *Archives of Internal Medicine*; 165(10): 1167-72.
- Farmer, K. L., Li, C., Dobrowsky, R. T. (2012) *Diabetic peripheral neuropathy: Should a chaperone accompany our therapeutic approach?*. *Pharmacological Reviews*; 64(4): 880-900.
- Farvid, M.S., Homayouni, F., Amiri, Z., Adelmanesh, F. (2011) *Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation*. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 93(1): 86-94.

Goh, S. Y., Cooper, M. E. (2008) *The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 93(4): 1143-1152.

Gröber, U., Kisters, K., Schmidt, J. (2013) *Neuroenhancement with vitamin B12- Underestimated neurological significance*. Nutrients; 5(12): 5031-5045.

Harris, M., Eastman, R., Cowie, C. (1993) *Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population*. Diabetes Care; 16: 1446-1452.

Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., French, M. (2011) *Measures of adult pain*. Arthritis Care & Research; 63(S11): S240-S252.

Herman, W. H., Pop-Busui, R., Braffett, B. H., Martin, C. L., Cleary, P. A., Albers, J. W., et al. (2012) *Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: Results from the diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications*. Diabetes Medicine; 29(7): 937-944.

International Association for the Study of Pain. (2014) *IASP Taxonomy*. [Online]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy> [Accessed 25/5/2015].

Inoguchi, T., Sonta, T., Tsubouchi, H., Etoh, T., Kakimoto, M., Sonoda, N., et al. (2003) *Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: Role of vascular NADPH*

*oxidase*. Journal of The American Society of Nephrology; 14 Suppl 3: S227-S232.

International Diabetes Federation. (2013) *IDF Diabetes Atlas 6<sup>th</sup> Edition*. [Online]. Available from: <http://idf.org/diabetesatlas> [Accessed 29/10/2015].

Karamoysoyli, E., Burnand, R. C., Tomlinson, D. R., Gardiner, N. J. (2007) *Neuritin mediates nerve growth factor-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy*. American Diabetes Association; 57(1): 181-189.

Kesavadev, J., Das, A. K., Unnikrishnan, R., Joshi, S. R., Ramachandran, A., Shamsudeen, J., *et al.* (2010) *Use of insulin pumps in India: Suggested guidelines based on experience and cultural differences*. Diabetes Technology & Therapeutics; 12(10): 823-831.

Kim. (2013) *Vitamin B1 (thiamin)*. [Online]. Available from: <http://www.wellnessjournal.net/vitamin-b1-thiamin/> [Accessed 21/11/2015].

Konsensus Nasional 1. (2011) *Kelompok studi nyeri PERDOSSI: diagnostik dan penatalaksanaan nyeri neuropatik*. Surabaya: Airlangga University Press.

Laura, D. W., Cindy, D. D., Adam, T. H., Calia, A. T., Michael, E. R. (2012) *The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations*. HHS Author Manuscripts; 13(3): 220-227.

- Marks, D. B., Marks, A. D., Smith, C. M., (2000) *Biokimia kedokteran dasar: Sebuah pendekatan klinis*. Jakarta: EGC.
- Martin, P. R., Singleton, C. K., Hiller-Sturmhöfel, S. (2003) *The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease*. Alcohol Research & Health; 27(2): 134-42.
- Mendez, M. M., Folgado, J., Tormo, C., Artero, A., Ascaso, M., Martinez-Hervas, S., et al. (2015) *Altered glutathione system is associated with the presence of distal symmetric peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects*. Journal of Diabetes and Its Complications; Available from: <http://www.researchgate.net/> [Accessed 18/11/2015]
- Mira, W., Eka, W., Indrasari, U., Oka, A. (2015) *Neuropathic pain correlated with poor sleep quality in the elderly*. Neurology Department, Faculty of Medicine, Udayana University/Sanglah General Hospital Denpasar, Bali.
- Mitchell, B. D., Hawthorne, V. M., Vinik, A. I. (1990) *Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients*. Diabetes Care; 13: 434-437.
- Moore, R. A., Wiffen, P. J., Derry, S., Toelle, T., Rice, A. S. (2014) *Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults*. Cochrane Database of Systemic Reviews; 4: CD007938.
- Natural Standard. (2011) *The many uses for vitamin B6*. Natural Medicine Journal; 3(9).



- Nukada, H. (2014) *Ischemia and diabetic neuropathy*. Handbook of Clinical Neurology; 126: 469-87.
- Oberle, K., Paul, P., Wry, J., Grace, M. (1990) *Pain, anxiety and analgesics – a comparative-study – of elderly and younger surgical patients*. Canadian Journal on Aging-*Revue Canadienne Du Vieillissement*; 9(1): 13-22.
- Okada, H., Moriwaki, K., Kanno, Y., Sugahara, S., Nakamoto, H., Yoshizawa, M., et al. (2000) *Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin*. Oxford Journals; 15(9): 1410-1413.
- Paravicini, T. M. & Touyz, R. M., (2008) *NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: Clinical implications and therapeutic possibilities*. American Diabetes Association. Diabetes Care; 31 Suppl 2: S170-S180.
- Peuhkuri, K., Sihlova, N., Korpela, R. (2012) *Dietary factors and fluctuating levels of melatonin*. Food & Nutrition Research; 56.
- Pittenger, G. & Vinik, A. (2003) *Nerve growth factor and diabetic neuropathy*. Experimental Diabetes Research; 4(4): 271-285.
- Purwanti, O. S. (2013) *Analisis faktor-faktor risiko terjadinya ulkus kaki pada pasien diabetes mellitus di RSUD DR. Moewardi Surakarta*, Prosiding Seminar Ilmiah Nasional, ISSN: 2338-2694.

Quan, D. (2015) *Diabetic Neuropathy*. [Online]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1170337-overview> [Accessed 20/11/2015]

Rizvi, A., Ahmad, A., Rizvi, Z. (2013) *Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy*. [Online]. Available from: [http://pjmhsonline.com/JulySept2013/efficacy\\_of\\_combination\\_of\\_vitamin\\_B1B6,b12.htm](http://pjmhsonline.com/JulySept2013/efficacy_of_combination_of_vitamin_B1B6,b12.htm) [Accessed 26/10/2015].

Rosdiana, N. & Soewoto, H. (2008) *Peranan nitrogen oksida dalam patofisiologi penyakit vaskular*. Jakarta: Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Sastroasmoro, S. & Ismael, S. (2011) *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 4*. Jakarta: Sagung Seto.

Schmader, K. E. (2002) *Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy*. *Clinical Journal of Pain*; 18(6): 350-4.

Schoffer, K. (2014) Chapter 10. *The nervous system: Peripheral neuropathies*. In : Bope, Edward T & Kellerman, Rick D. *Conn's current therapy*. USA : Elsevier Inc.

- Schutta, M. H. (2007) *Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions*. J Cardiometab Syndr; 2(2): 124-30.
- Shields, R. W. (2010) *Peripheral neuropathy*. [Online]. Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/> [Accessed 20/11/2015].
- Sjahrir, H. (2006) *Diabetic neuropathy: The pathoneurobiology & treatment update*. Medan: USU Press.
- Stabler, S. P. (2013) *Vitamin B12 deficiency*. The New England Journal of Medicine; 368: 149-160.
- Stirban, A., Gawlowski, T., Roden, M. (2014) *Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms*. Molecular Metabolism; 3(2): 94-108.
- Stracke, H., Lindemann, A., Federlin, K. (1996) *A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes; 104(4): 311-6.
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi I., Simadibrata M., Setiati S. (2009) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing: 1948.
- Sugimoto, K., Yasujima, M., Yagihashi, S. (2008) *Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy*. Current Pharmaceutical Design; 14(10): 953-61.

- Supriyanto, A. (2004) *Nilai diagnostik Toronto Clinical Scoring System pada neuropati diabetik*. Semarang; Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP.
- Swenson, R. (2008) Disorders of the nervous system. [Online]. Available from: [https://www.dartmouth.edu/~dons/part\\_2/chapter\\_19.html](https://www.dartmouth.edu/~dons/part_2/chapter_19.html) [Accessed 20/11/2015].
- Talaei, A., Siavash, M., Majidi, H., Chehrei, A. (2009) *Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy*. International Journal of Food Science and Nutrition; 60 Suppl 5: 7 1-6.
- Tamer, A., Yildiz, S., Yildiz, N., Kanat, M., Gunduz, H., Tahtaci, M., et al. (2006) *The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience*. Med Princ Pract; 15:190–194.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., et al. (2010) *Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. American Diabetes Association. Diabetes Care; 33(10): 2285-2293.
- Thakkar, K. & Billa, G. (2014) *Treatment of vitamin B12 deficiency- Methylcobalamine? Cyanocobalamine? Hydroxocobalamin?-clearing the confusion*. European Journal of Clinical Nutrition; 69: 1-2.
- Vallianou, N., Evangelopoulos, A., Koutalas, P. (2010) *Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy*. The Review of Diabetic Studies; 6(4): 230-236.

- Veves, A., Manes, C., Murray, H. J., Young, M. J., Boulton, A. J. (1993) Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care*; 16 (8): 1187-9.
- Veves, A. & Malik, R. A. (2007) *Diabetic neuropathy: Clinical Management*. 2<sup>nd</sup> Edition. Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Veves, A., Backonja, M., Malik, R.A. (2008) *Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options*. *Pain Medicine*; 9: 660–674.
- World Health Organization. (2015) *Global Health Observatory data: Noncommunicable disease*. Available from: <http://www.who.int/gho/ncd/en/> [Accessed 2/11/2015].
- Yagihashi, S., Mizukami, H., Sugimoto, K. (2011) *Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go?*. *Journal of Diabetes Investigation*; 2(1).
- Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P., Low, P. A. (2004) *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis*. *Diabetic Medicine*; 21(2): 114-21.