

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, DAN B<sub>12</sub>  
SEBAGAI FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN  
NILAI TOTAL GEJALA PADA PASIEN NEUROPATI  
PERIFER DIABETIK**

KARYA TULIS ILMIAH  
Untuk Memenuhi Sebagai Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
di Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh :  
**RR. RATNA SARI KUSUMA DEWI**  
**41120030**  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
2016

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan judul :

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, DAN B<sub>12</sub> SEBAGAI  
FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN NILAI TOTAL GEJALA PADA  
PASIEN NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**RR. RATNA SARI KUSUMA DEWI**

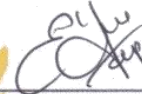
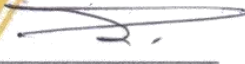
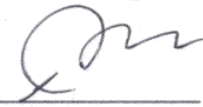
**41120030**

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 T. Pinzon, Sp.S, M.Kes  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Sapto Priatmo, Sp.PD  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S.  
(Dosen Penguji)



**DUTA WACANA**

**Yogyakarta, 22 Juni 2016**

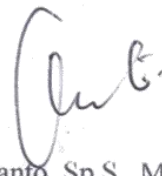
**Disahkan Oleh :**

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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, DAN B<sub>12</sub> SEBAGAI FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN NILAI TOTAL GEJALA 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



**RR. Ratna Sari Kusuma Dewi**

**41120030**

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **RR. RATNA SARI KUSUMA DEWI**

NIM : **41120030**

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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, DAN B<sub>12</sub> SEBAGAI FAKTOR DETERMINAN PENURUNAN NILAI TOTAL GEJALA 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,



**RR. Ratna Sari Kusuma Dewi**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas selesainya karya tulis ilmiah yang berjudul “Pemberian Kombinasi Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> sebagai Faktor Determinan Penurunan Nilai Total Gejala pada Pasien Neuropati Perifer Diabetik”. Selama pembuatan karya tulis ilmiah ini penulis juga mendapat banyak bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan 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 telah memberikan dukungan doa serta memberikan izin sehingga penelitian ini dapat terlaksana.
3. DR. dr. Rizaldy T. Pinzon, M. Kes, Sp. S selaku dosen pembimbing I, yang telah memberikan dorongan, doa, pengalaman, semangat yang luar biasa, serta waktu, sehingga penelitian ini dapat selesai diwaktu yang tepat.
4. Dr. Sapto Priatmo, Sp. PD selaku dosen pembimbing II, atas bimbingan dan pengajaran didalam pembuatan karya tulis ini sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
5. Dr. Esdras Ardi Pramudita, Sp. S., M. Sc selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, kritik serta saran yang membangun sehingga karya tulis ini dapat selesai.
6. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta sebagai tempat penelitian dan pengambilan data, terkhusus kepada Direktur dan Wakil Direktur beserta

jajarannya yang telah memberikan izin, sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

7. Ibu Dewi Ismimasitoh, Staff Clinical Epidemiology dan Biostatistic Unit (CEBU) FK UGM atas bantuannya didalam proses pengolahan data serta sarannya sehingga karya tulis ini dapat selesai.
8. Dr. Kadek Shintia, Suster Theresia Tri Mulatyani, Suster Agnes Tanti Rahma dan Suster di Poli Saraf RS Bethesda Yogyakarta, atas bantuannya didalam pengumpulan data penelitian ini sehingga penelitian ini dapat terlaksana dan selesai tepat pada waktunya.
9. Prof. dr. Soebijanto dan DR. dr. FX. Wikan Indrarto, Sp. A selaku dosen penilai kelaikan etik atas pemberian izin dalam penelitian ini.
10. RM. Bagoes Djoko Santosa dan Hermastuti Dwi Cahyani selaku orang tua penulis atas dukungan doa, semangat, serta bantuan materiil dan non materiil yang tak dapat disebutkan satu persatu sehingga peneliti dapat menyelesaikan karya tulis.
11. Sandra Kartika Maharani selaku adik penulis yang telah memberikan dukungan doa, waktu dan saran yang diberikan kepada penulis dan juga Brambo Miko dan Kimmy selaku teman yang selalu menghibur penulis didalam pembuatan karya tulis ini.
12. Pindo Galih Prakoso kekasih penulis, yang telah memberikan bantuan doa, semangat, pengajaran, saran dan waktu luang sehingga penelitian dan karya tulis ini dapat berjalan dengan lancar.
13. Jেসিসca selaku sahabat, partner penelitian, yang telah memberikan semangat, doa, dukungan, saran dan pengajaran kepada penulis sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik.
14. Ave, Fifi, Christy, Chaca, Priska, Jojo, Dika, Ovie, Yuli, dan Maria selaku sahabat penulis yang telah memberikan bantuan doa, semangat serta penghiburan kepada penulis.

15. Seluruh keluarga FK UKDW 2012, teman- teman seperjuanganyang selalu memberikan semangat.
16. Seluruh Dosen dan Staff di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang telah memberikan pengajaran, ilmu dan pendidikan kepada penulis.
17. Seluruh Pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telat memberikan dukungan dan doa.

Penulis sangat menyadari bahwa karya tulis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat penulis hargai. Besar harapan bagi penulis bahwa karya tulis ilmiah ini hendaknya dapat berguna bagi banyak pihak.

Yogyakarta, 03 Juni 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Halaman Pernyataan Keaslian Skripsi.....	iii
Lembar Persetujuan Publikasi.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Grafik.....	xiii
Abstrak.....	xiv
BAB I.....	1
Pendahuluan.....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5



1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Keaslian Penelitian.....	7
<b>BAB II.....</b>	<b>10</b>
2.1 Tinjauan Pustaka.....	10
2.1.1 Definisi Neuropati Perifer Diabetik.....	10
2.1.2 Patofisiologi.....	10
2.1.2.1 Teori Vaskular.....	11
2.1.2.2 Teori Metabolik.....	11
2.1.2.2.1 Jalur Polyol.....	11
2.1.2.2.2 Jalur Aktivasi Protein Kinase C.....	12
2.1.2.2.3 Teori Advanced Glycation End-products (AGE)..	13
2.1.2.3 Teori Nerve Growth Factor (NGF).....	14
2.1.2.4 Teori Mekanisme Imun.....	14
2.1.3 Klasifikasi Gejala Neuropati Perifer Diabetik.....	15
2.1.4 Kriteria Diagnosis.....	18
2.1.4.1 Michigan Neuropathi Screening Instrument (MNSI).....	18

2.1.4.2 Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS).....	19
2.1.5 Faktor Determinan Penurunan Gejala.....	20
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.....	28
3.3 Populasi dan Sampling.....	28
3.3.1 Pengambilan Sampel.....	28
3.3.2 Kriteria inklusi.....	28
3.3.3 Kriteria eksklusi.....	29
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	30
3.4.1 Definisi Operasional.....	30
3.5 Besar Sempel (Perhitungan Besar Sampel).....	33
3.6 Instrumen Penelitian.....	34

3.7 Pelaksanaan Penelitian.....	35
3.8 Analisis Data.....	35
3.9 Jadwal Penelitian.....	38
<b>BAB IV.....</b>	<b>39</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	39
4.1.1 Karakteristik Dasar Subyek.....	39
4.2 Pembahasan.....	44
4.3 Kelemahan Penelitian.....	51
<b>BAB V.....</b>	<b>52</b>
5.1 Kesimpulan.....	52
5.2 Saran.....	52
5.2.1 Praktek Klinik.....	52
5.2.2 Penelitian.....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>53</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>64</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Hasil-Hasil Penelitian Terdahulu.....	7
Tabel 2 Definisi Operasional.....	30
Tabel 3 Analisis Data Univariat.....	36
Tabel 4 Analisis Data Bivariat.....	37
Tabel 5 Analisis Data Multivariat.....	38
Tabel 6 Jadwal Penelitian.....	38
Tabel 7 Karakteristik Data Pasien.....	40
Tabel 8 Nilai Total Symptoms Score tiap kunjungan.....	40
Tabel 9 Faktor- faktor yang berpengaruh terhadap Total Symptom Score.....	41

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Pemberian Vitamin Kombinasi B1, B6 dan B12 Forte

dengan Total Symptoms Score..... 43

©UKDWN

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> DAN B<sub>12</sub> SEBAGAI FAKTOR  
DETERMINAN PENURUNAN NILAI TOTAL GEJALA PADA PASIEN  
NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

Ratna Sari Kusuma Dewi, Rizaldy Taslim Pinzon, Supto Priatmo  
Fakultas Kedokteran Universitas Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi: *Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana*, Jl. Dr. Wahidin  
Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia. Email : ratnasarikdewi@gmail.com

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Neuropati perifer diabetik merupakan gejala maupun tanda dari disfungsi saraf perifer pada pasien dengan diabetes setelah menghilangkan penyebab yang lain. Beberapa studi sebelumnya mengatakan bahwa gejala neuropati seperti nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa dapat berkurang setelah pemberian vitamin neurotropik.

**Tujuan:** Penelitian ini untuk menentukan pemberian vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala pada neuropati perifer diabetik.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *case series*. Sampel terpilih sebanyak 43 dengan metode *consecutive sampling*. Peneliti melakukan pengamatan gejala neuropati perifer diabetes (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa) yang diukur dengan *total symptoms score*, kepada pasien yang diberikan terapi vitamin B<sub>1</sub> (100mg), B<sub>6</sub> (100mg) dan B<sub>12</sub> (5000mcg) selama 1 bulan. Pengukuran *total symptoms score* dilakukan pada kunjungan hari ke-0, ke-14 dan ke-30. Data diuji menggunakan analisis bivariat.

**Hasil:** Sebanyak 43 sampel dengan pasien laki-laki 20 (46.5%) pasien dan pasien perempuan 23 (53.5%) pasien. Gejala neuropati perifer diabetes (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa), *total symptoms score* didapatkan rerata penurunan hari ke-0 ( $4.70 \pm 1.83$ ), hari ke-14 ( $2.99 \pm 1.61$ ) dan hari ke-30 ( $2.37 \pm 1.62$ ). Hasil uji bivariat menunjukkan adanya hubungan penurunan *total symptoms score* setelah pemberian terapi kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> dengan nilai  $p = 0.00$ .

**Kesimpulan:** Pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> terbukti sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa) pada pasien neuropati perifer diabetes.

**Kata kunci:** *Neuropati perifer diabetes, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub>, total symptoms score.*

# VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> DAN B<sub>12</sub> AS A DETERMINANT FACTOR FOR REDUCING TOTAL SYMPTOMS SCORE IN PATIENT WITH PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY

Ratna Sari Kusuma Dewi, Rizaldy Taslim Pinzon, Sapto Priatmo  
Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Indonesia

*Correspondence:* Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia. Email : ratnasarikdewi@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic neuropathy is symptoms of peripheral nerve dysfunction in people with diabetes after the exclusion of other causes. Earlier studies said that symptoms of neuropathy as pain, burning, paresthesia/tingling and numbness can be reduce with neurotropic supplementation.

**Aim:** The aim of the research is to determine vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> as a determinant factor can reduce total symptoms score in patient with diabetic peripheral neuropathy.

**Materials and methods:** This research uses case series studies and choose 43 sample with consecutive sampling method. We observed symptoms of diabetic peripheral neuropathy (pain, burning, tingling and numbness) as measured by total symptoms score, to patient with treatment of vitamin B<sub>1</sub> (100mg), B<sub>6</sub> (100mg) and B<sub>12</sub> (5000mcg) for a month. Measurement of total symptoms score performed at first meeting, the second week later (day-14) and the fourth week later (day-30). The data were analyzed using univariate and bivariate.

**Result:** 43 patient consist of 20 male (46.5 %) and 23 female (53.5 %). The symptoms of peripheral diabetic neuropathy (pain, burning, tingling and numbness) that measured by total symptoms score compared with first visit ( $4.70 \pm 1.83$ ), second visit ( $2.99 \pm 1.61$ ) and third ( $2:37 \pm 1.62$ ). Bivariate analysis, showed a correlation between a reduction in total symptoms score after giving therapy of vitamin B<sub>1</sub> (100mg), B<sub>6</sub> (100mg) dan B<sub>12</sub> (5000mcg) with  $p = 0.00$ .

**Conclusion:** Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> proved to be a determinant factor to reduce total symptoms score (pain, burning, tingling, and numbness) in patient with diabetic peripheral neuropathy.

**Key words:** *Peripheral diabetic neuropathy, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, total symptoms score.*

**PEMBERIAN KOMBINASI VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> DAN B<sub>12</sub> SEBAGAI FAKTOR  
DETERMINAN PENURUNAN NILAI TOTAL GEJALA PADA PASIEN  
NEUROPATI PERIFER DIABETIK**

Ratna Sari Kusuma Dewi, Rizaldy Taslim Pinzon, Supto Priatmo  
Fakultas Kedokteran Universitas Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi: *Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana*, Jl. Dr. Wahidin  
Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia. Email : ratnasarikdewi@gmail.com

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Neuropati perifer diabetik merupakan gejala maupun tanda dari disfungsi saraf perifer pada pasien dengan diabetes setelah menghilangkan penyebab yang lain. Beberapa studi sebelumnya mengatakan bahwa gejala neuropati seperti nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa dapat berkurang setelah pemberian vitamin neurotropik.

**Tujuan:** Penelitian ini untuk menentukan pemberian vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala pada neuropati perifer diabetik.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *case series*. Sampel terpilih sebanyak 43 dengan metode *consecutive sampling*. Peneliti melakukan pengamatan gejala neuropati perifer diabetes (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa) yang diukur dengan *total symptoms score*, kepada pasien yang diberikan terapi vitamin B<sub>1</sub> (100mg), B<sub>6</sub> (100mg) dan B<sub>12</sub> (5000mcg) selama 1 bulan. Pengukuran *total symptoms score* dilakukan pada kunjungan hari ke-0, ke-14 dan ke-30. Data diuji menggunakan analisis bivariat.

**Hasil:** Sebanyak 43 sampel dengan pasien laki-laki 20 (46.5%) pasien dan pasien perempuan 23 (53.5%) pasien. Gejala neuropati perifer diabetes (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa), *total symptoms score* didapatkan rerata penurunan hari ke-0 ( $4.70 \pm 1.83$ ), hari ke-14 ( $2.99 \pm 1.61$ ) dan hari ke-30 ( $2.37 \pm 1.62$ ). Hasil uji bivariat menunjukkan adanya hubungan penurunan *total symptoms score* setelah pemberian terapi kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> dengan nilai  $p = 0.00$ .

**Kesimpulan:** Pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> terbukti sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa) pada pasien neuropati perifer diabetes.

**Kata kunci:** *Neuropati perifer diabetes, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub>, total symptoms score.*



# VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> DAN B<sub>12</sub> AS A DETERMINANT FACTOR FOR REDUCING TOTAL SYMPTOMS SCORE IN PATIENT WITH PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY

Ratna Sari Kusuma Dewi, Rizaldy Taslim Pinzon, Sapto Priatmo  
Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Indonesia

*Correspondence:* Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia. Email : ratnasarikdewi@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic neuropathy is symptoms of peripheral nerve dysfunction in people with diabetes after the exclusion of other causes. Earlier studies said that symptoms of neuropathy as pain, burning, paresthesia/tingling and numbness can be reduce with neurotropic supplementation.

**Aim:** The aim of the research is to determine vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> as a determinant factor can reduce total symptoms score in patient with diabetic peripheral neuropathy.

**Materials and methods:** This research uses case series studies and choose 43 sample with consecutive sampling method. We observed symptoms of diabetic peripheral neuropathy (pain, burning, tingling and numbness) as measured by total symptoms score, to patient with treatment of vitamin B<sub>1</sub> (100mg), B<sub>6</sub> (100mg) and B<sub>12</sub> (5000mcg) for a month. Measurement of total symptoms score performed at first meeting, the second week later (day-14) and the fourth week later (day-30). The data were analyzed using univariate and bivariate.

**Result:** 43 patient consist of 20 male (46.5 %) and 23 female (53.5 %). The symptoms of peripheral diabetic neuropathy (pain, burning, tingling and numbness) that measured by total symptoms score compared with first visit ( $4.70 \pm 1.83$ ), second visit ( $2.99 \pm 1.61$ ) and third ( $2:37 \pm 1.62$ ). Bivariate analysis, showed a correlation between a reduction in total symptoms score after giving therapy of vitamin B<sub>1</sub> (100mg), B<sub>6</sub> (100mg) dan B<sub>12</sub> (5000mcg) with  $p = 0.00$ .

**Conclusion:** Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> proved to be a determinant factor to reduce total symptoms score (pain, burning, tingling, and numbness) in patient with diabetic peripheral neuropathy.

**Key words:** *Peripheral diabetic neuropathy, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, total symptoms score.*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Peningkatan penyakit kronis di Indonesia pada beberapa tahun terakhir mengalami kenaikan yang cukup signifikan, apabila dibandingkan dengan penyakit infeksi. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, urutan 5 besar dari penyakit tidak menular antara lain asma, penyakit paru obstruksi kronis (PPOK), kanker, diabetes mellitus, dan hipertiroid. Data tersebut diambil dari responden semua umur pada penyakit asma dan kanker, sedangkan diabetes mellitus dan hipertiroid didapatkan dari responden yang berumur  $\geq 30$  tahun (Riskesdas 2013).

Penderita diabetes mellitus di Indonesia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Berdasarkan sumber dari *International Diabetes Federation* (IDF) Diabetes atlas tahun 2013, Indonesia mendapat peringkat terbanyak ke-5 di Dunia dengan jumlah penderita mencapai 8.554.155 orang. Peningkatan penderita diabetes mellitus tidak hanya pada usia tua atau lansia saja, melainkan terjadi pada usia muda. Penderita dengan sampel sebanyak 1.027.763, dengan usia  $\geq 15$  tahun sebanyak 6,9 %, data Rikesdas 2013 (Riskesdas, 2013; *International Diabetes Federation, 2013*).

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Sudoyo, 2009).

Pada tahun 2035 pasien diabetes akan terus meningkat dari 382 juta orang menjadi 592 juta (IDF, 2013). Dapat diperkirakan kurang lebih 56% pasien yang menderita diabetes akan mengalami komplikasi neuropati perifer diabetik dan mengeluhkan gejala nyeri yang dapat mengganggu kualitas hidup serta berpengaruh dalam morbiditas dan mortalitas (Vinik, 1994). Studi yang dilakukan di Inggris tahun 2011 bahwa prevalensi kejadian diabetik neuropati lebih tinggi menyerang pada DM tipe 2 (21.5%) dibandingkan dengan tipe 1 (13.4%) (Abbott, 2011).

Neuropati Perifer Diabetik (NPD) merupakan salah satu komplikasi kronis paling banyak ditemukan pada diabetes mellitus. Menurut pusat data dan informasi kementerian RI tahun 2011 yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, terdapat 54% penderita DM dengan neuropati. Neuropati perifer diabetik memiliki variasi manifestasi, antara lain dengan keluhan nyeri hebat maupun tanpa keluhan. Gejala dari neuropati perifer diabetik yang sering dirasakan pasien antara lain, nyeri, rasa terbakar,

*parasthesia* (kesemutan dan rasa terutuskan), mati rasa dan lain-lain. Dampak dari gejala yang dirasakan oleh pasien neuropati perifer diabetik dapat berpengaruh pada kualitas hidup, morbiditas psikologis, konsekuensi sosial dan konsekuensi ekonomi (Sudoyo, 2009; InfoDatin 2011).

Banyak faktor untuk dapat mengurangi gejala yang ditimbulkan dari komplikasi neuropati diabetik. Salah satu faktornya adalah dari pemilihan terapi yang diberikan. Penurunan gejala neuropati dengan farmakoterapi yang dapat digunakan antara lain dengan antikonvulsan, antidepresan dan neurotropik yang termasuk didalamnya adalah vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub>. Vitamin neurotropik berfungsi menormalkan fungsi saraf dengan memperbaiki gangguan metabolisme saraf melalui pemberian asupan yang dibutuhkan (Perdossi, 2012). Pada 2 studi penelitian yang dilakukan sebelumnya didapatkan hasil yang bermakna dalam manajemen terapi penderita neuropati perifer diabetik dengan pemberian vitamin B<sub>1</sub> dan B<sub>6</sub> sebesar [88.9%], (Abbas, 1997). Sedangkan pada pemberian vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> pada 310 pasien neuropati diabetik sebesar [87.4%] mengalami penurunan gejala neuropati (Rizvi, 2013).

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya mengenai vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> dalam menurunkan gejala pada neuropati diabetik salah satunya adalah penelitian oleh Stracke, *et al* tahun 2008 mengenai vitamin B<sub>1</sub> sebagai terapi neuropati khususnya benfothiamin, secara signifikan mengurangi gejala

nyeri (Stracke *et al*, 2008). Levin, *et al* tahun 1981 meneliti tentang terapi vitamin B<sub>6</sub> dan dibandingkan dengan plasebo pada neuropati perifer diabetik sebanyak 18 orang, terdapat perubahan signifikan terhadap gejala neuropati yaitu sebanyak 6 orang dari 9 pasien yang diberikan vitamin B<sub>6</sub> (Levin, *et al* 1981). Penelitian oleh Ide, *et al* tahun 1987, terapi dengan methylcobalamin yang terdapat dalam vitamin B<sub>12</sub>, menunjukkan perubahan yang bermakna pada gejala kesemutan, sensasi terbakar dan kelemahan otot (Ide *et al*, 1987). Secara klinis methylcobalamin telah terbukti menghambat maupun mengurangi gejala yang ditimbulkan pada neuropati diabetik (Zhang *et al*, 2013).

Pemberian terapi pada neuropati perifer diabetik memiliki banyak pilihan terapi yang tujuannya adalah mengatasi gejala yang mengganggu seperti nyeri, rasa terbakar, *parasthesia* (kesemutan dan rasa tertusuk), mati rasa, dan lain-lain. Sebuah studi potong lintang yang meneliti tentang prevalensi defisiensi vitamin B<sub>12</sub> pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 menunjukkan hasil yang bermakna. Sekitar 30% pasien diabetes dengan defisiensi B<sub>12</sub> mengalami gejala neuropati seperti nyeri yang dirasakan pada telapak kaki. (Matthew, 2009).

Banyaknya faktor untuk mengurangi gejala pada neuropati diabetik, sehingga peneliti ingin meneliti lebih lanjut mengenai faktor manakah yang memiliki pengaruh dalam mengurangi nilai total gejala pada neuropati

diabetik. Kurangnya data yang tersedia mengenai faktor determinan penurunan gejala neuropati diabetik (nyeri, terbakar, kesemutan dan mati rasa), serta semakin meningkatnya angka kejadian neuropati, membuat penelitian ini masih layak untuk diteliti sebagai perbandingan dan pembaharuan pada penelitian sebelumnya.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Apakah kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> merupakan faktor determinan penurunan nilai total gejala pada pasien neuropati perifer diabetik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala pasien neuropati perifer diabetik.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Mengukur nilai total gejala yang dirasakan pasien neuropati diabetik sebelum diberikan vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub>.

1.3.2.2 Mengukur nilai total gejala yang dirasakan pasien neuropati diabetik setelah diberikan vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub>.

1.3.2.3 Mengetahui perubahan nilai total gejala yang dirasakan pada pasien sebelum dan sesudah diberi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub>.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Sebagai bahan informasi dalam mengembangkan pengetahuan mengenai pemberian vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> dalam menurunkan gejala neuropati diabetik.

### **1.4.2 Bagi Pasien**

Sebagai bahan informasi untuk pasien dalam pilihan terapi dalam mengurangi gejala akibat neuropati diabetik.

### **1.4.3 Bagi institusi dan tenaga kesehatan**

Sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya dalam penelitian yang berkaitan dengan vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub>, dan neuropati diabetik.

## 1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian yang pernah diteliti sebelumnya mengenai neuropati diabetik dan pemberian terapi.

**Tabel 1. Hasil-hasil penelitian terdahulu**

Peneliti	Metode	Subyek	Hasil
Sun, 2005	<i>Systemic review of clinical controlled trials</i>	Jurnal tentang pengobatan neuropati diabetik dari bulan Juni tahun 1954- Juli 2004	Pada pasien neuropati diabetik dengan terapi kombinasi (vitamin B kompleks dan <i>cyanocobalamin</i> ) dan terapi tanpa kombinasi ( <i>methylcobalmine</i> ) menunjukkan hasil perubahan simptomatis lebih baik dibandingkan dengan terapi elektrofisiologi.
Farvid et al, 2011	Kohort Prospektif	67 pasien neuropati diabetika	Dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok A Pemberian (zinc, magnesium, vitamin C dan E) hasil MNSI mengalami perubahan 3.96 menjadi 1.00 ( $p=0,001$ ) sedangkan pada kelompok B pemberian (vitamin B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , Biotin, B <sub>12</sub> dan asam folat) hasil MNSI mengalami perubahan 3.45 menjadi 0.64 ( $p=0,001$ ) dan pada kelompok C pemberian plasebo hasil MNSI 2.54 menjadi 1.95. Hasil menunjukkan pemberian mikronutrien dapat memperbaiki gejala neuropati diabetika.
Dominguez,	<i>Prospective open label</i>	48 pasien dengan diabetes mellitus	Dari 48 partisipan 11 diantaranya memasuki kriteria



2012	<i>study</i>	>126mg/dl dan kadar HbA1c >6.5%. penelitian dilakukan di RS St. Luke's, Filipina tahun 2012. Selama 24 minggu diberikan vitamin B <sub>12</sub> 1500mcg	eksklusi karena stroke, menolak pengobatan, tanpa komplikasi dan <i>lost follow-up</i> . Pasien mayoritas perempuan (60.5%) dengan durasi diabetes 10±16.6 tahun. Perbandingan pada sebelum dan sesudah treatment mendapat nilai yang bermakna p<0.05. gejala yang dinilai ( <i>pain</i> [0.08], <i>numbness</i> [0.054], <i>tingling</i> [0.03], <i>weakness</i> [0.10], <i>ataxia</i> [0.004], <i>sign of impaired position</i> [0.009], <i>pinprick sensation</i> [0.004], dan <i>knee reflex</i> [0.004]. Pada hasil menunjukkan adanya perubahan bermakna pada tiap gejala.
Rizvi, 2013	<i>Descriptive case series</i>	310 pasien diabetes dengan neuropati perifer, rentang usia 46.7±8.6 tahun, di Departemen Endokrinologi dan Metabolisme, <i>Service Hospital Lahore</i> .	310 pasien yang terdiri dari 177 pasien pria dan 133 pasien wanita, dengan durasi diabetes 0-10 tahun sebanyak 83 pasien, 11-20 tahun 139 pasien, 21-30 tahun 73 pasien dan >30 tahun 11 pasien. Pemberian kombinasi vitamin B <sub>1</sub> (100mg), B <sub>6</sub> (100mg), dan B <sub>12</sub> (200mcg) tampak efektif pada 271 pasien [87.4%], CI [95%]
Maladkar, 2014	<i>A multicenter, prospective, open label</i> (selama 12 minggu)	497 pasien neuropati perifer usia >18 tahun di India	Pemberian kombinasi vitamin B <sub>1</sub> (50mg), B <sub>6</sub> (5mg), B <sub>9</sub> (200mcg) dan B <sub>12</sub> (1500mcg) pada hasil terdapat penurunan intensitas nyeri, <i>numbness score</i> , kelemahan otot, dan sensasi terbakar dengan [p<0.05] CI [95%]

Penelitian ini berjudul pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala pada pasien neuropati perifer diabetik. Hal yang membedakan dengan penelitian sebelumnya adalah variabel tergantung yang diteliti, tempat dan waktu. Variabel tergantung yang akan diteliti pada penelitian ini adalah tentang faktor determinan penurunan nilai total gejala pada neuropati diabetik yaitu nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa dengan peneliti mengamati pasien yang diberikan terapi kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> tanpa kelompok pembandingan. Metode yang digunakan adalah *case series*. Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Bethesda selama 1 bulan pada tiap sampel.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1. Kesimpulan**

Pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> terbukti sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala (nyeri, rasa terbakar, kesemutan dan mati rasa) pada pasien neuropati perifer diabetes.

#### **5.2. Saran**

##### **5.2.1. Praktek klinik**

Sebaiknya dilakukan skrining neuropati pada pasien diabetes untuk mengetahui lebih dini dan mencegah komplikasi lebih lanjut

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

Apabila akan dilakukan penelitian yang sama mengenai neuropati diabetes dan pemberian vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> diharapkan metode yang dapat digunakan adalah metode kohort prospektif dengan sampel yang lebih besar dan memiliki kelompok pembanding agar diperoleh hasil yang lebih baik. Variabel perancu yang tidak bermakna secara signifikan dapat dijadikan acuan untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbott, C.A., Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ,. (2011) *Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K.* Diabetes Care.; 34(10):2220-4. doi: 10.2337/dc11-1108.
- Al-Geffari dan Metab. (2012) *Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting*, International Journal of Health Sciences; 6(2) : 109-115.
- Ametov, et al. (2003) *The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With  $\alpha$ -Lipoic Acid.* Diabetes care; 26(3): 770-776
- 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
- Bartley, E. J., and R. B. Fillingim. (2013). *Sex Differences in Pain: A Brief Review of Clinical and Experimental Findings.* Ed. L. Colvin and D. J. Rowbotham. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 111.1 (2013): 52–58. *PMC*.

- Boulton A.J., Rathur H.M., *et al.* (2005). *Recent advances in the diagnosis and management of diabetic neuropathy*. J Bone Joint Surg Br; 87: pp. 1605-1610
- Bril, V., *et al.* (2011). 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, 76(20), 1758-1765. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182166e6e>
- Brownlee, M., Cerami A., Vlassara H. (1988) *Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic polyneuropathy*. Mol Pathol; 54(6): 400-408.
- Cade, W. T. (2008) *Diabetes-related microvascular and macrovascular disease in the physical therapy setting*. Journal of Physical Therapy Science; 88(11) : 1322-1335.
- Chawla, Jasvinder., Lorenzo, Nicholas., Lopate, Glen., *et al.* (2013) [Online] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1171558-overview> [Accessed 13/11/2015]
- Dabby R, Vaknine H, Gilad R, Djaldetti R, Sadeh M. (2007) *Evaluation of cutaneous autonomic innervation in idiopathic sensory small-fiber neuropathy*, J Peripher Nerv Syst.; 12:98–101. [PubMed: 17565534] 6

- David, S. H. Bell, MD. (2010). *Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy*. South Med J. 2010;103(3):265-267.
- Davies, M., Brophy S., Williams R., Taylor., (2006). *The Prevalence, Severity, and Impact Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care Vol; 29 (7): 1518-1522.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). *Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications*. *Physical Therapy*, 88(11), 1254–1264. <http://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
- Farvid, Maryam Sadat, Fatemeh Homayouni, Zohreh Amiri, Farhad Adel Manesh. 2011. *Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation*. Diabetes research and clinical practice; 93(20II):86-94.
- Filligim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL III. (2009). *Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings*. J Pain 2009;10:447-85. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001.
- Galer B.S., Gianas A., and Jensen M.P. (2000) *Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life*. Diabetes Res Clin Pract; 47: pp. 123-128

Geraldes, Pedro., King, Gorge L. (2010) *Activation of Protein Kinase C isoforms & Its Impact on Diabetic Complication*. NIH Public Access. *Circ Res*; 106(8): 1319-1331.

Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> edition Vol.1. (2005) New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing.

Ide H., S. Fujiya, Y. Asanuma, M. Tsuji, H. Sakai, dan Y. Agishi. (1987). *Clinical usefulness of intrathecal injection of methylcobalamin in patients with diabetic neuropathy*. *Clinical therapeutics*; 9(2):183-192.

Info Datin. (2014) *Publikasi Data dan Informasi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. [Online]. Available from: [www.depkes.go.id/download.php?file=download/...](http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/...) [Accessed 28/10/2015]

International Diabetes Federation. (2013) *IDF Diabetes Atlas 6<sup>th</sup> Edition*. [Online]. Available from: <http://idf.org/diabetesatlas> [Accessed 28/10/2015]

Katulanda et, al. (2012) *The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4:21. [Online]. Available from: <http://www.dmsjournal.com/content/4/1/21> [Accessed 28/5/2016]

Krendel, DA., Zacharias, A., Younger, DS. (1997) *Autoimmune diabetic neuropathy*. *Neurol Clin.*: 15(4):959-71.

- Lautenbacher S., Kunz M., Strate P., Nielsen J., Arendt-Nielsen L. (2005). *Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressurepain*. Pain. 2005;115(3):410–418. [PubMed]
- Levin, et al. (1981) *The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy*. Diabetes Care; Nov-Dec;4(6):606-9. PMID: 6751736 [PubMed]
- Marks, D.B., Marks, A. D., Smith, S.M., (2000). *Biokimia Kedokteran Dasar sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta: EGC
- Matthew, C. Pflipsen, Robert C. Oh., Seehusen, Seaquist Derek. (2009) *The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes*, 10.3122/jabfm.2009.05.090044J Am Board Fam MedSeptember-October 2009 vol. 22 no. 5 528-534
- Miranda-Massari, Jorge R., Gonzalez, Michael J., Jimenez, Francisco J., Allende-Vigo, Myriam, et al. (2011) *Metabolic Correction in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathy : Improving Clinical Result Beyond Symptom Control*. Curr Clin Pharmacol; 6(4) : 260-273.
- Mogensen, Carl Erik., (2007) *Pharmacotherapy of Diabetes: New Developments: Improving Life and Prognosis*, Denmark: Springer
- Morisky DE, DiMatteo MR, (2011) *Improving The Measurement of Self-Reported Medication Nonadherence*: J Clin Epidemio 2011; 64:262-263.



NIDDK. (2013) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease [Online]. Available from: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/Diabetes/diabetic-neuropathies-nerve-damage-diabetes/Pages/diabetic-neuropathies-nerve-damage.aspx> [Accessed 5/11/2015].

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.

Pazirandeh, S., Burns DL. (2009). *Overview of water soluble vitamins*. [Online] available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-water-soluble-vitamins>. [Accessed 5/18/2016].

Perkins, BA., Brill V. (2003) *Diabetic neuropathy : a review emphasizing diagnostic methods*, *Clinical Neurophysiology*; 114(7) : 1167-75

Pittenger, G. & Vinik, A. (2003) *Nerve growth factor and diabetic neuropathy* *Experimental Diabetes Research*; 4(4): 271-285.

Quan, Dianna, MD., Khardori, Romesh. (2015) *Diabetic Neuropathy* [Online] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1170337-overview> [Accessed 13/11/2015]

Reinstatler, L., Qi YP., Williamson RS., Garn JV., OakleyGP. (2012) *Association of Biochemical B<sub>12</sub> Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin*

*B<sub>12</sub> Supplements.* Diabetes Care 2012 Feb; 35(2): 327-333. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1582>

Riskesdas. (2013) *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Rizvi, A., A. Ahmad, Z. Rizvi. (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 30/10/2015]

Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, et al. (2001) *Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline*. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 71:205–9.

Sastroasmoro Sudigdo & Ismael Sofyan. (2011) *Dasar-dasar Metodologi penelitian klinis edisi 4*. Jakarta : Sagung Seto.

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.

Singer W, Spies JM, McArthur J, Low J, Griffin JW, Nickander KK, Gordon V, Low PA. (2004) *Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies*. Neurology; 62:612–618. [PubMed: 14981179]

- Singh, R., Barden A., Mori T., Beilin L. (2002) *Advanced glycation end-products: a review*, *Diabetologia* 45(2):293.
- Sjahrir, H. (2006) *Diabetic neuropathy: The pathoneurobiology & treatment update*. Medan: USU Press.
- Stracke, H., Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. (2008). *Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 116(10):600–605. [PubMed]
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi I., Simadibrata M., Setiati S. (2009) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing.
- Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., *et al* (2003) *The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance*. *Neurology*; 60: pp. 108-111
- Tasfaye S, Chaturvedi N, Eaton S, *et al*. (2005). *Vascular risk factors and diabetic neuropathy*. *N Engl J Med* 2005;352:341–50.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M. (2009) *Diabetic Neuropathies* [Online]. Available from:[https://books.google.com.sg/books?id=Os1XfgeFlCcC&pg=PP15&dq=definition+diabetic+peripheral+neuropathy&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwiV76GMgs\\_JAhVHkY4KHanOAocQ6AEIMTAE#v=onepage&q=definition%20diabetic%20peripheral%20neuropathy&f=false](https://books.google.com.sg/books?id=Os1XfgeFlCcC&pg=PP15&dq=definition+diabetic+peripheral+neuropathy&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwiV76GMgs_JAhVHkY4KHanOAocQ6AEIMTAE#v=onepage&q=definition%20diabetic%20peripheral%20neuropathy&f=false) [Accessed 9/12/2015].

- Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup Soren Hein, Perkins BA., et al. (2011) *Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: consensus recommendation on diagnosis, assessment and management*. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2011;27(1):629-38.
- Tomlinson, Carrington., Diemel., Ettlinger., Smith W.J., Fernyhough. (1993) *Limitations of the Polyol Hypothesis in the Pathobiology of Experimental Diabetic Neuropathy*. United Kingdom: *Issue Diabetic Medicine Volume* 10, Issue S2, pages 27S–30S
- Vincent, A. M., Hinder, L. M., Pop-Busui, R., & Feldman, E. L. (2009). *Hyperlipidemia: A New Therapeutic Target for Diabetic Neuropathy*. *Journal of the Peripheral Nervous System*: JPNS, 14(4), 257–267. <http://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2009.00237.x>
- Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, et al. (2000) *Diabetic neuropathies*. *Diabetologia* ; 43:957-973
- Vinik, Aaron I., Dharshan Anandacoomarasewamy, Jagdeesh Ullal. (2005) *Antibodies to Neuronal Strictures: innocent bystander or neurotoxin?* *Diabetes care*; 28(8): 2067-2072.
- Wandner, L. D., Scipio, C. D., Hirsh, A. T., Torres, C. A., & Robinson, M. E. (2012). *The Perception of Pain in Others: How Gender, Race and Age Influence Pain*

*Expectation*. The Journal of Pain, 13(3), 220–227.  
<http://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.014>

Wiggin, T. D., Sullivan, K. A., Pop-Busui, R., Amato, A., Sima, A. A. F., & Feldman, E. L. (2009). *Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy*. *Diabetes*, 58(7), 1634–1640.  
<http://doi.org/10.2337/db08-1771>

Wile, Daryl J., and Cory Toth. (2010) *Association of Metformin, Elevated Homocystein, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy*, *Diabetes Care*; 33 : 156-161.

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).

Yamagishi S, et al. (2003) *Differential influence of increased polyol pathway on protein kinase C expression between endoneurial and epineurial tissue in diabetic mice*. *J Neurochem* ; 87: 497-507.

Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. (1992) *Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy*. *Clin Neurol Neurosurg*; 94:105-111.

Zhang, M., Wenjuan Han, Sanjue Hu, dan Hui Xu. (2013) *Review Article: "Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer"*. China: Institute of Neuroscience, The Fourth Military Medical University.

Ziegler D. (2008) *Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects.*

Diabetes Metab Res Rev; 24: pp. S52-S57

©UKDWN