

Manfaat Terapi Tambahan Vitamin B dan Vitamin D Pada Pasien Nyeri Neuropati Diabetika

Edenia Asisaratu¹, Rizaldy Taslim Pinzon¹ dan Esdras Ardi Pramudita¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta, 55224

Reception date of the manuscript: 2022-02-17

Acceptance date of the manuscript: 2022-12-06

Publication date: 2023-08-31

Abstract— One of the complications of Diabetes Mellitus that can be a burden for sufferers is diabetic neuropathy pain. Symptomatic therapy alone with glycemic index control has not been able to provide optimal results. Previous studies have shown that vitamin B and vitamin D supplementation resulted in significant pain reduction. The aim of this study is to measure the comparative level of achievement of pain reduction in various treatment regimens for PDN patients. This study was conducted using a retrospective cohort method. Sampling was done using consecutive sampling method with a total sample of 107 subjects who received symptomatic therapy or symptomatic therapy plus vitamins. Subjects were given therapy for three months, then the pain scale was measured using the Neuropathic Pain Scale and compared in the three comparison groups. In the first comparison group, the greatest reduction in pain occurred in the symptomatic therapy group plus vitamins (39.50 ± 14.222) ($p=0.000$). In the second comparison group, the greatest pain reduction was found in the symptomatic therapy group plus a combination of vitamin B and vitamin D 1000 IU (53.00 ± 6.749) ($p=0.000$). In the third comparison group, the greatest pain reduction was found in the symptomatic therapy group plus 1000 IU vitamin D (44.00 ± 8.944) ($p=0.088$). Compared with symptomatic therapy alone, additional vitamin therapy results in significantly greater pain reduction, but between the addition of 400 IU and 1000 IU vitamin D there was no significant difference in pain reduction.

Keywords—painful diabetic neuropathy; pain intensity; vitamin B; vitamin D

Abstrak— Salah satu komplikasi *Diabetes Mellitus* yang dapat menjadi beban bagi penderitanya merupakan nyeri neuropati diabetika. Terapi simtomatik saja disertai kontrol indeks glikemik belum dapat memberikan hasil yang optimal. Penelitian terdahulu menunjukkan pengurangan nyeri yang signifikan dapat dicapai dengan pemberian suplementasi vitamin B dan vitamin D. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur perbandingan tingkat pencapaian pengurangan nyeri pada berbagai regimen terapi untuk pasien dengan nyeri neuropati diabetika. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode kohort retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode consecutive sampling dengan total sampel 107 subjek yang mendapatkan terapi simtomatik atau terapi simtomatik ditambah vitamin. Subjek diberikan terapi selama 3 bulan lalu dilakukan pengukuran skala nyeri dilakukan menggunakan *Neuropathic Pain Scale* dan dibandingkan dalam tiga kelompok perbandingan. Pada kelompok perbandingan pertama, pengurangan nyeri paling besar pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin ($39,50 \pm 14,222$) ($p=0,000$). Pada kelompok perbandingan kedua, pengurangan nyeri paling besar terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU ($53,00 \pm 6,749$) ($p=0,000$). Pada kelompok perbandingan ketiga, pengurangan nyeri paling besar terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU ($44,00 \pm 8,944$) ($p=0,088$). Dibandingkan dengan terapi simtomatik saja, terapi tambahan vitamin memberikan hasil pengurangan nyeri yang lebih besar secara signifikan, namun, tidak antara penambahan vitamin D 400 IU dengan vitamin D 1000 IU tidak ditemukan perbedaan penurunan nyeri yang bermakna.

Kata Kunci—intensitas nyeri; nyeri neuropati diabetika; vitamin B; vitamin D

1. PENDAHULUAN

Nyeri neuropati diabetika menurut the International Association for the Study of Pain (IASP) adalah rasa nyeri yang timbul akibat adanya abnormalitas pada sistem somatosensoris perifer pada orang dengan diabetes. (Teshaye et al., 2010) Nyeri neuropati diabetika menjadi satu komplikasi Diabetes Mellitus yang paling sering terjadi dan dapat terjadi pada

50Pengobatan yang digunakan untuk nyeri neuropati diabetika pada saat ini yaitu menggunakan pengobatan simtomatik yang disertai dengan kontrol indeks glikemik. (Jameson JL; Fausi AS et al., 2018) Pengobatan yang optimal diperlukan karena nyeri neuropati diabetika yang parah dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup dan produktivitas pasien sehingga menjadi beban pada pasien. (Tölle et al., 2006) Pengobatan simtomatik yang umum digunakan dan telah disetujui U.S. Food and Drug Administration (FDA), Health Canada, dan the European Medicines Agency yaitu Duloxetine dan Pregabalin serta obat lain dengan bukti efektivitas lebih

Penulis koresponden: Rizaldy Taslim Pinzon, drpinzon17@gmail.com

rendah yaitu Tamadol, Tapentadol. (Pop-Busui et al., 2017) Terapi simptomatik seperti amitriptilin dan gabapentin hanya dapat memberikan perbaikan kurang lebih sebanyak 50%. Penelitian ini dilakukan berdasarkan data tidak semua pengobatan dapat mengurangi nyeri secara efektif serta memberikan kepuasan capaian pengurangan nyeri yang optimal pada pasien. Tujuan penelitian ini adalah mengukur perbandingan tingkat pencapaian pengurangan nyeri pada berbagai regimen terapi untuk pasien dengan nyeri neuropati diabetika. Diharapkan hasil yang diperoleh dapat menjadi referensi pengobatan untuk mencapai kepuasan pasien dalam terapi nyeri neuropati diabetika.

2. BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini yaitu Diabetic Neuropathy Symptom dan Diabetic Neuropathy Examination yang digunakan untuk menentukan diagnosis nyeri neuropati diabetika. Neuropathy Pain Scale digunakan untuk mengukur tingkat nyeri sebelum dan setelah tiga bulan pemberian terapi.

Metode

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode kohort retrospektif. Data berasal dari data sekunder yang diambil pada pasien nyeri neuropati diabetika di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Pada penelitian ini terdapat 107 subjek yang terbagi menjadi enam kelompok menurut terapi yang didapat, yaitu terapi simptomatik (gabapentin 100 mg, amitriptilin 10 mg, atau pregabalina 75 mg), terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B (B1 100 mg, B6 100 mg, dan B12 5000 mcg), terapi simptomatik ditambah vitamin D 400 IU, terapi simptomatik ditambah vitamin D 1000 IU, terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU. Kelompok terapi kemudian dibagi dalam tiga kelompok perbandingan. Kelompok perbandingan pertama antara kelompok terapi simptomatik dan terapi simptomatik ditambah vitamin. Kelompok perbandingan kedua yaitu antara kelompok terapi simptomatik, terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B, terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, dan terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU. Kelompok perbandingan ketiga yaitu antara kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin D 400 IU dan terapi simptomatik ditambah vitamin D 1000 IU. Terapi diberikan selama tiga bulan. Pengukuran skala nyeri dilakukan sebelum pemberian terapi dan setelah tiga bulan pemberian terapi menggunakan Neuropathic Pain Scale untuk melihat pengurangan nyeri. Data dianalisis menggunakan uji Mann Whitney untuk kelompok perbandingan pertama dan ketiga, serta uji Kruskal Wallis pada kelompok perbandingan kedua dengan uji normalitas menggunakan metode One Sample Kolmogorov Smirnov Test. Penelitian ini telah mendapat kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta (No. 14/KEPK-RSB/II/21).

3. HASIL

Pada penelitian ini terdapat sebanyak 107 subjek yang dibagi menjadi enam kelompok terapi dan diberi terapi selama tiga bulan. Kelompok terapi tersebut kemudian dibagi menjadi tiga kelompok penelitian untuk membandingkan ha-

sil intensitas nyeri. Penilaian intensitas nyeri dilakukan pada saat sebelum terapi dan setelah tiga bulan menerima terapi agar dapat melihat perbaikan nyeri setelah pemberian terapi. Kelompok perbandingan pertama yaitu antara kelompok terapi simptomatik (27 subjek) dan kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin (80 subjek). Pada data karakteristik dasar kelompok perbandingan pertama (Tabel 1) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada variabel jenis kelamin ($p=0,035$) dan status DM ($p=0,020$). Jumlah subjek dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada subjek dengan jenis kelamin perempuan baik pada kelompok terapi simptomatik maupun kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin. Rerata usia subjek pada kelompok terapi simptomatik yaitu sebesar $61,89 \pm 9,693$ dan pada kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin sebesar $62,45 \pm 9,561$.

Kelompok perbandingan kedua yaitu antara kelompok terapi simptomatik (27 subjek), terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B (36 subjek), terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU (11 subjek), dan terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU (10 subjek). Data karakteristik dasar kelompok perbandingan kedua (Tabel 2) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada variabel jenis kelamin ($p=0,046$), komorbid hipertensi ($p=0,007$), penyakit gastrointestinal ($p=0,002$), penyakit kardiovaskular ($p=0,010$), obat antihipertensi ($p=0,12$), obat antiplatelet ($p=0,001$), dan status DM ($p=0,020$). Jumlah subjek dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada subjek dengan jenis kelamin perempuan. Rerata usia subjek pada kelompok terapi simptomatik yaitu sebesar $61,89 \pm 9,693$, kelompok terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B sebesar $62,08 \pm 9,204$, kelompok terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU sebesar $68,36 \pm 10,595$, kelompok terapi simptomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU sebesar $65,50 \pm 9,571$.

Kelompok perbandingan ketiga yaitu antara kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin D 400 IU (18 subjek) dan terapi simptomatik ditambah vitamin D 1000 IU (5 subjek). Data karakteristik dasar kelompok perbandingan ketiga (Tabel 3) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada variabel komorbid hipertensi ($p=0,043$), penyakit kardiovaskular ($p=0,002$), obat antihipertensi ($p=0,027$), obat antiplatelet ($p=0,002$), dan status DM ($p=0,000$). Jumlah subjek dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada subjek dengan jenis kelamin perempuan. Rerata usia subjek pada kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin D 400 IU yaitu sebesar $58,61 \pm 9,030$ dan kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin 1000 IU sebesar $59,33 \pm 2,653$. Diagnosis nyeri neuropati diabetika dilakukan dengan mengukur skor Diabetic Neuropathy Examination (DNE) dan Diabetic Neuropathy Score (DNS). Pada hasil pengukuran skor DNE dan DNS (Tabel 4) tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok terapi simptomatik dan terapi simptomatik ditambah vitamin. Pada perbandingan rerata skala nyeri kelompok perbandingan pertama (Tabel 5), pada kelompok terapi simptomatik memiliki rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $58,15 \pm 14,421$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $41,48 \pm 17,911$.

Pada kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin, rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $59,63 \pm 17,170$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $20,13 \pm 15,710$. Rerata inten-

sitas nyeri sebelum pemberian terapi memiliki nilai $p=0,531$, sedangkan untuk rerata skala nyeri sesudah terapi dan selisih sebelum dan sesudah terapi memiliki nilai $p=0,000$ sehingga dapat diartikan terdapat penurunan skala nyeri dan selisih skala nyeri yang signifikan sesudah pemberian terapi antara kelompok terapi simtomatik dengan terapi simtomatik ditambah vitamin. Pengurangan skala nyeri paling besar didapatkan oleh kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin dengan pengurangan skala nyeri sebesar $39,50 \pm 14,222$ ($p=0,000$). Pada perbandingan rerata skala nyeri kelompok perbandingan kedua (Tabel 6), pada kelompok terapi simtomatik memiliki rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $58,15 \pm 14,421$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $41,48 \pm 17,911$. Pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B, rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $58,33 \pm 18,439$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $23,89 \pm 17,611$. Pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $56,36 \pm 16,895$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $10,00 \pm 8,944$. Pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU, rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $75,00 \pm 5,270$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $22,00 \pm 6,325$. Rerata skala nyeri sebelum terapi, sesudah terapi, serta selisih sebelum dan sesudah terapi memiliki nilai $p < 0,05$ untuk rerata skala nyeri sebelum terapi yaitu $p=0,019$, rerata skala nyeri sesudah terapi $p=0,000$, dan untuk rerata selisih sebelum dan sesudah terapi $p=0,000$, sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan rerata skala intensitas nyeri yang signifikan antara kelompok terapi simtomatik dengan kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B, kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, dan kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU. Pengurangan skala nyeri paling besar didapatkan oleh kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU dengan pengurangan skala nyeri sebesar $53,00 \pm 6,749$ ($p=0,000$). Pada perbandingan rerata skala nyeri kelompok perbandingan ketiga (Tabel 7), pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 400 IU memiliki rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $50,56 \pm 12,113$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $13,89 \pm 14,608$. Pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU, rerata skala nyeri sebelum terapi sebesar $78,00 \pm 4,472$ dan sesudah pemberian terapi menjadi $34,00 \pm 11,402$. Rerata skala nyeri sebelum terapi dan sesudah terapi memiliki nilai $p < 0,05$ yaitu pada rerata skala nyeri sebelum terapi memiliki nilai $p=0,002$, dan pada rerata skala nyeri sesudah terapi memiliki nilai $p=0,013$. Pengurangan skala nyeri paling besar didapatkan oleh kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU dengan pengurangan skala nyeri sebesar $44,00 \pm 8,944$ ($p=0,088$) yang berarti tidak terdapat perbedaan rerata selisih skala nyeri sebelum dan sesudah terapi yang signifikan antara kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 400 IU dengan terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU. Pengurangan nyeri setelah pemberian terapi juga dinilai berdasarkan kategori nyeri berkurang $>30\%$ dan nyeri berkurang $<30\%$. Tabel 8 menunjukkan bahwa pada kelompok perbandingan pertama pengurangan nyeri $>30\%$ paling banyak terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin yaitu sebanyak 85% subjek ($p=0,000$) yang berarti terdapat perbedaan per-

baikan intensitas nyeri yang signifikan pada kelompok terapi simtomatik dan kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin. Tabel 9 menunjukkan bahwa pada kelompok perbandingan kedua pengurangan nyeri $>30\%$ paling banyak terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU yaitu sebanyak 100% subjek ($p=0,000$) sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan perbaikan intensitas nyeri yang signifikan antara kelompok terapi simtomatik dengan terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B, terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, dan terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU. Tabel 10 menunjukkan bahwa pada kelompok perbandingan ketiga pengurangan nyeri $>30\%$ paling banyak terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU yaitu sebanyak 100% subjek ($p=0,435$) yang berarti tidak terdapat perbedaan pengurangan intensitas nyeri yang signifikan antara kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 400 IU dengan kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU.

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengukur perbandingan tingkat pencapaian pengurangan nyeri pada berbagai regimen terapi untuk pasien dengan nyeri neuropati diabetika. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok dengan penambahan suplementasi vitamin pada terapi simtomatik nyeri neuropati diabetika menghasilkan pengurangan nyeri yang lebih baik dibanding kelompok yang tidak menggunakan tambahan vitamin. Sampel dalam penelitian ini merupakan pasien nyeri neuropati diabetika yang telah memenuhi kriteria diagnosis berdasarkan Diabetic Neuropathy Examination (DNE) dan Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS). Sampel yang telah memenuhi kriteria tersebut yaitu sebanyak 107 sampel kemudian dikelompokkan secara garis besar menjadi kelompok terapi simtomatik dan terapi simtomatik ditambah vitamin. Terapi simtomatik yang digunakan yaitu gabapentin 100 mg yang dikonsumsi sekali sehari pada malam hari, amitriptilin 10 mg yang dikonsumsi sekali sehari pada malam hari, dan pregabalina 75 mg yang dikonsumsi sekali sehari malam hari. Vitamin yang digunakan pada penelitian ini yaitu kombinasi vitamin B (B1 100 mg, B6 100 mg, dan B12 5000 mcg), vitamin D 400 IU, vitamin D 1000 IU, kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, serta kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU. Setiap kelompok vitamin akan dibandingkan kembali, sehingga total kelompok perbandingan terdapat tiga kelompok, yaitu kelompok perbandingan pertama adalah kelompok terapi simtomatik dan terapi simtomatik ditambah vitamin. Kelompok perbandingan kedua adalah kelompok terapi simtomatik, terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B, terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, dan terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU. Kelompok perbandingan ketiga adalah kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 400 IU dan terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU. Pada penelitian ini, subjek diberikan terapi selama tiga bulan kemudian dilakukan evaluasi pada skala nyeri.

Rerata pengurangan nyeri pada kelompok perbandingan pertama (Tabel 5) paling besar didapatkan pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin yaitu berkurang sebe-

TABEL 1: KARAKTERISTIK DASAR KELOMPOK PERBANDINGAN PERTAMA

Karakteristik		Terapi Simtomatik (n=27)	%	Terapi Simtomatik + Vitamin (n=80)	%	p
Jenis Kelamin	Laki-laki	14	51,9	59	73,8	0,035
	Perempuan	13	48,1	21	26,3	
Usia, Mean ± SD		61,89±9,693		62,45 ± 9,561		0,793
Komorbid						
Hipertensi	Ya	15	55,6	58	72,5	0,102
	Tidak	12	44,4	22	27,5	
Penyakit Gastrointestinal	Ya	0	0,0	2	2,5	0,407
	Tidak	27	100	78	97,5	
Penyakit Kardiovaskular	Ya	14	51,9	51	63,8	0,274
	Tidak	13	48,1	29	36,3	
Komedikasi						
Obat Anti Hipertensi	Ya	15	55,6	56	70,0	0,170
	Tidak	12	44,4	24	30,0	
Statin	Ya	8	29,6	30	37,5	0,460
	Tidak	19	70,4	50	62,5	
Obat Anti Platelet	Ya	18	23,7	58	76,3	0,563
	Tidak	9	29,0	22	71,0	
Lama DM, Mean ± SD		6,75 ± 2,363		7,17 ± 2,531		0,762
Status DM	Terkendali	0	0,0	18	22,5	0,020
	Tidak Terkendali	4	14,8	6	7,5	

TABEL 2: KARAKTERISTIK DASAR KELOMPOK PERBANDINGAN KEDUA

Karakteristik		n(%)				p
		Terapi Simtomatik (n=27)	Terapi Simtomatik + Vitamin B (n=36)	Terapi Simtomatik + Kombinasi Vit. B dan Vit. D 400 IU (n=11)	Terapi Simtomatik + Kombinasi Vit. B dan Vit. D 1000 IU (n=10)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	14(51,9)	30(83,3)	7(63,6)	8(80,0)	0,046
	Perempuan	13(48,1)	6(16,7)	4(36,4)	2(20,0)	
Usia, Mean ± SD		61,89±9,693	62,08±9,204	68,36±10,595	65,50±9,571	0,989
Komorbid						
Hipertensi	Ya	15(55,6)	29(80,6)	5(45,5)	10(100,0)	0,007
	Tidak	12(44,4)	7(19,4)	6(54,5)	0(0,0)	
Penyakit Gastrointestinal	Ya	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(20,0)	0,002
	Tidak	27(100,0)	36(100,0)	11(100,0)	8(80,0)	
Penyakit Kardiovaskular	Ya	14(51,9)	22(61,1)	10(90,9)	2(20,0)	0,010
	Tidak	13(48,1)	14(38,9)	1(9,1)	8(80,0)	
Komedikasi						
Obat Anti Hipertensi	Ya	15(55,6)	28(77,8)	5(45,5)	10(100,0)	0,012
	Tidak	12(44,4)	8(22,2)	6(54,5)	0(0,0)	
Statin	Ya	8(29,6)	15(41,7)	1(9,1)	5(50,0)	0,151
	Tidak	19(70,4)	21(58,3)	10(90,9)	5(50,0)	
Obat Anti Platelet	Ya	18(66,7)	30(83,3)	9(81,8)	2(20,0)	0,001
	Tidak	9(33,3)	6(16,7)	2(18,2)	8(80,0)	
Lama DM, Mean ± SD		6,75±2,363	7,30±2,263	7,00±0,00	8,11±2,892	0,810
Status DM	Terkendali	0(0,0)	6(16,7)	0(0,0)	8(80,0)	0,000
	Tidak Terkendali	4(14,8)	4(11,1)	1(9,1)	1(10,0)	
	Terkendali					

TABEL 3: KARAKTERISTIK DASAR KELOMPOK PERBANDINGAN KETIGA

Karakteristik		Terapi Simtomatik + Vitamin D 400 IU (n=18)	%	Terapi Simtomatik + Vitamin D 1000 IU (n=5)	%	p
Jenis Kelamin	Laki-laki	11	61,1	3	60,0	0,964
	Perempuan	7	38,9	2	40,0	
Usia, Mean ± SD		58,61±9,030		59,33±2,653		0,734
Komorbid						
Hipertensi	Ya	9	50	5	100	0,043
	Tidak	9	50	0	0,0	
Penyakit Kardiovaskular	Ya	16	88,9	1	20,0	0,002
	Tidak	2	11,1	4	80,0	
Komedikasi						
Obat Anti Hipertensi	Ya	8	44,4	5	100,0	0,027
	Tidak	10	55,6	0	0,0	
Statin	Ya	7	38,9	2	40,0	0,964
	Tidak	11	61,1	3	60,0	
Obat Anti Platelet	Ya	16	88,9	1	20,0	0,002
	Tidak	2	33,3	4	80,0	
Status DM	Terkendali	0	0,0	4	80,0	0,000
	Tidak Terkendali	0	0,0	0	0,0	

TABEL 4: PERBANDINGAN NILAI DNE DAN DNS TERAPI SIMTOMATIK DENGAN TERAPI SIMTOMATIK DITAMBAH VITAMIN

Keterangan	Mean ± Std.Deviasi		p
	Terapi Simtomatik (n=27)	Terapi Simtomatik + Vitamin (n=80)	
DNE	3,19±1,861	3,33±1,385	0,257
DNS	2,63±0,839	2,66±0,967	0,970

TABEL 5: PERBANDINGAN RERATA SKALA NYERI KELOMPOK PERBANDINGAN PERTAMA

NPS	Mean±Std.Deviasi		P
	Terapi Simtomatik (n=27)	Terapi Simtomatik +Vitamin (n=80)	
Sebelum Terapi	58,15±14,421	59,63±17,170	0,531
Sesudah Terapi	41,48±17,911	20,13±15,710	0,000
Selisih Sebelum-Sesudah	16,67±9,608	39,50±14,222	0,000

TABEL 6: PERBANDINGAN RERATA SKALA NYERI KELOMPOK PERBANDINGAN KEDUA

NPS	Mean±Std.Deviasi				P
	Terapi Simtomatik (n=27)	Terapi Simtomatik + Vitamin B (n=36)	Terapi Simtomatik + Kombinasi Vitamin B dan Vitamin D 400 IU (n=11)	Terapi Simtomatik + Kombinasi Vitamin B dan Vitamin D 1000 IU (n=10)	
Sebelum Terapi	58,15±14,421	58,33±18,439	56,36±16,895	75,00±5,270	0,019
Sesudah Terapi	41,48±17,911	23,89±17,611	10,00±8,944	22,00±6,325	0,000
Selisih Sebelum-Sesudah	16,67±9,608	34,44±15,202	46,36±16,293	53,00±6,749	0,000

TABEL 7: PERBANDINGAN RERATA SKALA NYERI KELOMPOK PERBANDINGAN KETIGA

NPS	Mean±Std.Deviasi		P
	Terapi Simtomatik + Vitamin D 400 IU (n=18)	Terapi Simtomatik + Vitamin D 1000 IU (n=5)	
Sebelum Terapi	50,56±12,113	78,00±4,472	0,002
Sesudah Terapi	13,89±14,608	34,00±11,402	0,013
Selisih Sebelum-Sesudah	36,67±7,670	44,00±8,944	0,088

TABEL 8: PERBANDINGAN PENGURANGAN NYERI SETELAH TERAPI KELOMPOK PERBANDINGAN PERTAMA

Kategori	Terapi Simtomatik		Terapi Simtomatik + Vitamin		p
	n = 27	%	n = 80	%	
Nyeri berkurang >30 %	5	18,5	68	85,0	0,000
Nyeri berkurang <30 %	22	81,5	12	15,0	

sar 39,50±14,222, dengan pengurangan nyeri >30% (Tabel 8) dicapai sebanyak 68 dari 80 subjek (85%). Rerata pengurangan nyeri pada kelompok perbandingan kedua (Tabel 6) paling besar didapatkan pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU yaitu berkurang sebesar 53,00±6,749, dengan pengurangan nyeri >30% (Tabel 9) dicapai sebanyak 10 dari 10 subjek (100%). Rerata pengurangan nyeri pada kelompok perbandingan ketiga (Tabel 7) paling besar didapatkan pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU yaitu berkurang sebesar 44,00±8,944, dengan pengurangan nyeri >30% (Tabel 10) dicapai sebanyak 5 dari 5 subjek (100%), namun tidak terdapat perbedaan pengurangan nyeri yang signifikan antara kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 400 IU dan kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU. Dari seluruh kelompok terapi, pengurangan intensitas nyeri yang paling besar dicapai oleh kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU, sedangkan pengurangan nyeri yang paling sedikit dicapai oleh kelompok terapi simtomatik.

Nyeri neuropati diabetika menurut the International Association for the Study of Pain (IASP) adalah nyeri yang timbul akibat abnormalitas pada sistem somatosensoris perifer pada orang dengan diabetes. (Tesfaye et al., 2010) Neuropati diabetika dapat disebabkan oleh hiperglikemia yang berkepanjangan sehingga dapat menyebabkan adanya gangguan vaskular dan iskemia saraf, penurunan konsentrasi Nerve Growth Factor (NGF), terbentuknya Advanced Glycation End Product (AGE), gangguan jalur poliol, aktivasi protein kinase C, serta gangguan pada respon imun. (Kumar et al., 2013) Nyeri neuropati diabetika dapat disebabkan oleh sensitisasi perifer sistem saraf akibat hiperglikemia yang menyebabkan pertumbuhan saraf baru dan menimbulkan kerusakan pada sistem saraf sekitarnya sehingga terjadi peningkatan sensitivitas. (Aslam et al., 2014) Sensitisasi perifer yang berkepanjangan kemudian dapat menjadi sensitisasi sentral akibat adanya perubahan plastisitas pada central nociceptive circuits yang menyebabkan perubahan persepsi nyeri sehingga timbul gejala berupa paraesthesia dan dyesthesia (Ingram, 2020).

Defisiensi vitamin D dan vitamin B12 dapat menjadi faktor risiko terbentuknya nyeri neuropati perifer. (Jayabalan Low, 2016; Shillo et al., 2019) Vitamin B memiliki efek neurotropik yang dapat mempercepat regenerasi saraf. (Altun

Kurutaş, 2016) Pemberian kombinasi vitamin B yang terdiri dari vitamin B1, B6, dan B12 dapat membantu mengurangi gejala neuropati perifer secara efektif. (Hakim et al., 2018) Pada sistem saraf pusat, vitamin B terutama vitamin B6 dan B12 bermanfaat dalam metabolisme asam folat dan homosistein. Fungsi lain vitamin B pada sistem saraf perifer bermanfaat dalam membantu mengoptimalkan fungsi saraf. (Calderón-Ospina Nava-Mesa, 2020) Vitamin B1 (thiamine) bermanfaat sebagai komponen struktural membran pada sistem saraf pusat dan perifer dan memberikan efek perlindungan terhadap membran seluler. Vitamin B6 (pyridoxin) bermanfaat sebagai kofaktor dari proses-proses metabolik, fisiologis, perkembangan pada sintesis neurotransmitter (epinephrine, norepinephrine, serotonin, dan GABA), serta sebagai antioksidan. Vitamin B12 (cobalamin) bermanfaat dalam menjaga proses eritropoiesis, sintesis dan pertumbuhan sel, dan sintesis nukleoprotein dan mielin dimana vitamin B12 akan dalam memicu sintesis lesitin yang menjadi salah satu komponen lipid selubung mielin. (Geller et al., 2017) Pada penderita nyeri neuropati diabetika ditemukan kadar vitamin D yang rendah sehingga saraf menjadi rentan terhadap toksin seperti hiperglikemia yang kemudian dapat menyebabkan terbentuknya neuropati diabetika dan komplikasi lain dari diabetes mellitus. (Shillo et al., 2019; Wei et al., 2020) Pemenuhan terhadap kebutuhan vitamin D memberikan hasil penurunan nyeri yang signifikan. (Lee Chen, 2015)

Vitamin D memiliki efek neuroprotrektif yang berhubungan dengan kadar neurotropin dan homeostasis kalsium neuronal sehingga dapat digunakan sebagai salah satu terapi tambahan pada neuropati diabetika karena dapat meningkatkan sintesis Nerve Growth Factor (NGF) dimana pada kondisi neuropati diabetika terdapat penurunan ekspresi NGF. (Sari et al., 2020; Wei et al., 2020) Efek antiinflamasi pada vitamin D berpengaruh dalam mengurangi rasa nyeri karena menurunkan ekspresi dan produksi sitokin proinflamasi dan menurunkan respon sel T. Penurunan sitokin termasuk penurunan prostaglandin E2 (PGE2) dapat membantu dalam mengurangi rasa nyeri. (Gendelman et al., 2015; Helde-Frankling Björkhem-Bergman, 2017) Vitamin D bekerja menghambat COX-2 dan menstimulasi 15-prostaglandin dehydrogenase yang akan menurunkan prostaglandin dan menginhibisi reseptor prostaglandin-E2 dan prostaglandin-F2 alpha sehingga menurunkan ambang batas neuron sen-

TABEL 9: PERBANDINGAN PENGURANGAN NYERI SETELAH TERAPI KELOMPOK PERBANDINGAN KEDUA

Kategori	n(%)				P
	Terapi Simtomatik (n=27)	Terapi Simtomatik + Vitamin B (n=36)	Terapi Simtomatik + Kombinasi Vit. B dan Vit. D 400 IU (n=11)	Terapi Simtomatik + Kombinasi Vit. B dan Vit. D 1000 IU (n=10)	
Nyeri berkurang >30 %	5(18,5)	27(75,0)	10(90,9)	10(100,0)	0,000
Nyeri berkurang <30 %	22(81,5)	9(25,0)	1(9,1)	0(0,0)	

sorik.(Shipton Shipton, 2015) Pada penelitian ini menggunakan dosis vitamin D sebanyak 400 IU dan 1000 IU. Rekomendasi suplementasi vitamin D yaitu sebanyak 400 IU per hari untuk usia 51-70 tahun dan 600 IU per hari untuk usia lebih dari 70 tahun, namun suplementasi dengan dosis yang lebih besar antara 800-2000 IU per hari dapat direkomendasikan pada usia 19-75 tahun untuk mendapatkan kadar konsentrasi serum 25-OHD sebesar 30-40 ng/ml untuk hasil yang baik.(Pittas et al., 2007; Rusinska et al., 2018) Pemberian terapi tambahan berupa vitamin D maupun kombinasi vitamin B pada terapi simtomatik nyeri neuropati diabetika diharapkan tidak hanya dapat mengurangi rasa nyeri tapi juga dapat menghambat kerusakan saraf serta memperbaiki fungsi saraf.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu penelitian menggunakan data sekunder dan terdapat beberapa data yang kurang lengkap pada data lama menderita diabetes mellitus dan diabetes mellitus terkontrol atau tidak. Pada bagian data karakteristik dasar yang diteliti sebagai variabel perancu juga terdapat data yang berhubungan secara signifikan sehingga tidak dapat dipastikan pengurangan nyeri yang diperoleh hanya akibat pemberian terapi. Terapi simtomatik yang digunakan dalam penelitian ini juga berbeda tiap subjek sehingga kemungkinan dapat mempengaruhi hasil pengurangan nyeri.

5. KESIMPULAN

Kelompok dengan terapi tambahan vitamin menunjukkan hasil pengurangan nyeri yang lebih besar secara signifikan, namun, tidak ditemukan perbedaan penurunan nyeri yang signifikan antara kelompok dengan penambahan terapi vitamin D 400 IU dengan vitamin D 1000 IU.

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta atas dukungan yang diberikan dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini.

7. DAFTAR PUSTAKA

Altun, I., Kurutaş, E. B. (2016). Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regeneration Research*. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.177150>

Aslam, A., Singh, J., Rajbhandari, S. (2014). Pathogenesis of painful diabetic neuropathy. *Pain Research and Treatment*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/412041>

Becky, M. (2018). Low Vitamin D Levels in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. <https://www.medscape.com/viewarticle/901641>

Calderón-Ospina, C. A., Nava-Mesa, M. O. (2020). B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the

biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 26(1), 5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>

Cepeda, M. S., Wilcox, M., Levitan, B. (2013). Pain qualities and satisfaction with therapy: A survey of subjects with neuropathic pain. *Pain Medicine (United States)*, 14(11), 1745–1756. <https://doi.org/10.1111/pme.12210>

Geller, M., Oliveira, L., Nigri, R., Mezitis, S. G., Goncalves Ribeiro, M., Souza da Fonseca, A. de, Guimaraes, O. R., Kaufman, R., Wajnsztajn, F. (2017). B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitamins Minerals*, 06(02). <https://doi.org/10.4172/2376-1318.1000161>

Gendelman, O., Itzhaki, D., Makarov, S., Bennun, M., Amital, H. (2015). A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose Vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus*, 24(4–5), 483–489. <https://doi.org/10.1177/0961203314558676>

Hakim, M., Kurniani, N., Pinzon, R., Tugaworo, D., Basuki, M., Haddani, H., Pambudi, P., Fithrie, A. (2018). Improvement of Quality of Life in Patients with Peripheral Neuropathy Treated with a Fixed Dose Combination of High-Dose Vitamin B1, B6 and B12: Results from a 12-week Prospective Non-interventional Study in Indonesia. *Journal of Clinical Trials*, 8(2). <https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000343>

Helde-Frankling, M., Björkhem-Bergman, L. (2017). Vitamin D in pain management. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 18, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms18102170>

Ingram, S. L. (2020). 167 Molecular Basis of Nociception. In *Youmans and Winn Neurological Surgery*, 4-Volume Set (Seventh Ed, Vol. 02). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-28782-1.00455-X>

Jameson JL; Fausi AS et al. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. In McGraw-Hill.

Jayabalan, B., Low, L. L. (2016). Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Medical Journal*, 57(2), 55–59. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016027>

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. (2013). *ROBBINS PATHOLOGY NINTH EDITION*. In Robbins basic pathology. <https://doi.org/10.1002/pauz.200790112>

Lee, P., Chen, R. (2015). Vitamin D as an Analgesic for Patients With Type 2 Diabetes and Neuropathic Pain. *Archives of Internal Medicine*, 168(7), 771–772. <http://archinte.jamanetwork.com/>

Pinzon, R. T., Christi, Y. R. T. D. (2020). Effectiveness of Vitamin D and Vitamin B Addition Therapy in Diabetic Neuropathic Pain Standard Therapy. 9(October).

- <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.4.310>
- Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., Dawson-Hughes, B. (2007). Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 92, Issue 6, pp. 2017–2029). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
- Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M., Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*, 40(1), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Rusinska, A., Płudowski, P., Walczak, M., Borszewska-Kornacka, M. K., Bossowski, A., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., Dobrzańska, A., Franek, E., Helwich, E., Jackowska, T., Kalina, M. A., Konstantynowicz, J., Książek, J., Lewiński, A., Łukaszewicz, J., Marciniowska-Suchowierska, E., Mazur, A., Michals, I., ... Zygmunt, A. (2018). Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 9, Issue MAY, p. 1). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>
- Sari, A., Akdoğan Altun, Z., Arifoglu Karaman, C., Bilir Kaya, B., Durmus, B. (2020). Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? *Journal of Pain Research*, Volume 13, 171–179. <https://doi.org/10.2147/JPR.S203176>
- Shillo, P., Selvarajah, D., Greig, M., Gandhi, R., Rao, G., Wilkinson, I. D., Anand, P., Tesfaye, S. (2019). Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*, 36(1), 44–51. <https://doi.org/10.1111/dme.13798>
- Shipton, E. A., Shipton, E. E. (2015). Vitamin D and pain: Vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Research and Treatment*, 2015(May 2016). <https://doi.org/10.1155/2015/904967>
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., Valensi, P., Albers, J. W., Amarenco, G., Anderson, H., Arezzo, J., Backonja, M. M., Biessels, G. J., Bril, V., ... Jones, T. (2010). Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 33(10), 2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
- Tölle, T., Xu, X., Sadosky, A. B. (2006). Painful diabetic neuropathy: A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 20(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.09.007>
- Wei, W., Zhang, Y., Chen, R., Qiu, X., Gao, Y., Chen, Q. (2020). The efficacy of vitamin D supplementation on painful diabetic neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(31), e20871. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020871>