

TESIS

**ANALISIS KADAR VITAMIN D SERUM TERHADAP
INTENSITAS NYERI NEUROPATIK
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF SERUM VITAMIN D LEVELS ON
NEUROPATHIC PAIN INTENSITY
IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS***

Disusun dan diajukan oleh:

MAYA PUSPITA

C155171004



**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**ANALISIS KADAR VITAMIN D SERUM TERHADAP
INTENSITAS NYERI NEUROPATIK
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis- 1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh

MAYA PUSPITA

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**ANALISIS KADAR VITAMIN D SERUM TERHADAP
INTENSITAS NYERI NEUROPATIK
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh:

**MAYA PUSPITA
C155171004**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **23 MEI 2022**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP. 19570608 1984102 001

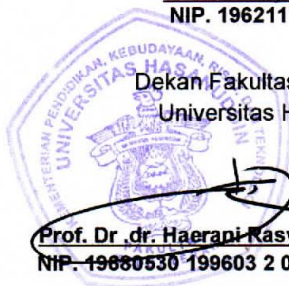
Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
NIP. 19621116 1988031 006

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Kasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Maya Puspita
No. Mahasiswa : C155171004
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **Analisis Kadar Vitamin D Serum Terhadap Intensitas Nyeri Neuropatik Penderita Diabetes Melitus Tipe 2** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 25 Mei 2022

Yang menyatakan,



Maya Puspita

KATA PENGANTAR

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan dan kerjasama dari berbagai pihak.

Penulis menyadari bahwa terwujudnya karya akhir ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah mendorong dan membimbing penulis, baik tenaga, Ide-ide, maupun pemikiran, serta bantuan moril maupun materil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama, penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orangtua tercinta ayahanda Djumadi Achmad dan ibunda Irianti atas doa restunya selama ini. Kepada suami tercinta Aswandy Nabhan atas segala doa, pengorbanan, kesabaran, dan dukungannya kepada penulis. Kepada kakak tercinta Tirta Swarga, Dwi Anggita, dan adik tercinta Dara Nur Ilmi, serta

seluruh keluarga besar yang selalu mendoakan, mendukung dan memberi semangat penulis selama masa pendidikan ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasihat serta pembimbing akademik saya, dan kepada Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai anggota komisi penasihat, dr. Muhammad Akbar, ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2019-2023/Kepala Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2015-2019, serta kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Kepala Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2019-2023/Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2015-2019 atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan dari sejak pendidikan dokter spesialis dimulai hingga selesainya tesis ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan yang setinggi- tingginya kepada tim penguji: dr. Muhammad Akbar, ph.D, Sp.S(K), DFM; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK; dan Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada para guru dan supervisor: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis

Kwandou, Sp.S(K); Dr.dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); Dr.dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K); dr. Muhammad Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Anastasi Juliana, Sp.S; dr. Andi Weri Sompas, Sp.S; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp.S, M.Kes; dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM; dr. Nurussyariah Hammado, Sp.N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi masukan kepada penulis selama masa pendidikan maupun untuk tesis ini. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala senantiasa merahmati.

Terima kasih kepada teman sejawat seperjuangan sejak tes masuk hingga selesai pendidikan, angkatan Sixth Sense Juli 2017 yang sebagian telah menyelesaikan pendidikannya (dr. Iqramansyah; dr. Sri Lestari Thamrin, Sp.N; dr. Ferdy Halim, Sp.N; dr. Johannes, Sp.N; dr. Anthony Gunawan, Sp.N) dan teman angkatan Januari 2018 (dr. Ade Sofyan; dr. Willy Candra, Sp.N; dr. Mustikayani Asrum; dr. Waode Syakinah, Sp.N; dr. Andi Israyanti Mawardi, Sp.N; dr. Candra Arisandi; dr. Rudi Hermawan, Sp.N; dr. Denise Dewanto Setiawan; dan dr. Ahmad Zaki Hanif, Sp.N) yang juga bersama-sama dalam menjalani pendidikan ini. Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi UNHAS atas bantuannya selama penulis menjalani masa

pendidikan. Terima kasih kepada staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS Bapak Isdar Ronta, Ibu Masse, SE, Sdr. Syukur dan Sdr. Arfan yang setiap saat tanpa pamrih membantu, baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan, penyelesaian tesis ini serta bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Penulis sangat berterima kasih kepada semua partisipan yang telah memberikan persetujuannya dalam penelitian ini.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, saya mengucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Makassar, 25 Mei 2022

Maya Puspita

ABSTRAK

MAYA PUSPITA. Analisis Kadar Vitamin D Serum Terhadap Intensitas Nyeri Neuropatik Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (Dibimbing oleh Susi Aulina, Yudy Goysal, Muhammad Akbar, Nadra Maricar, Firdaus Hamid, Andi Makbul Aman).

Pendahuluan: Neuropati merupakan salah satu komplikasi penyakit diabetes yang sering ditemukan. Nyeri neuropatik adalah masalah yang masih sulit diatasi hingga saat ini sehingga dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Akhir-akhir ini efek vitamin D pada fungsi sensorik termasuk pemrosesan rasa nyeri telah mendapat perhatian. Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan berbagai kondisi nyeri kronis dan beberapa bukti menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat memicu berkurangnya rasa nyeri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri neuropatik penderita Diabetes Melitus tipe 2.

Metode: Metode penelitian cross sectional dengan teknik pengambilan sampel secara consecutive di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini menggunakan kuesioner PainDETECT sebagai alat ukur untuk diagnosis klinis nyeri neuropatik. Intensitas nyeri dinilai dengan menggunakan numeric pain rating scale dan pengambilan sampel darah untuk memeriksa kadar vitamin D serum di laboratorium. Data dianalisis dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis dan uji korelasi Spearman.

Hasil: Total 35 sampel yang memenuhi kriteria inklusi selama Januari hingga Maret 2022. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 dengan nilai $p < 0,001$ dan kekuatan korelasi kuat.

Simpulan: Semakin rendah kadar vitamin D serum semakin berat intensitas nyeri neuropatik.

Kata kunci: Intensitas nyeri, Neuropati diabetik, Vitamin D



ABSTRACT

MAYA PUSPITA. Analysis of Serum Vitamin D Levels on Neuropathic Pain Intensity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (Supervised by Susi Aulina, Yudy Goyal, Muhammad Akbar, Nadra Maricar, Firdaus Hamid, Andi Makbul Aman).

Introduction: Neuropathy is one of the most common complications of diabetes. Neuropathic pain is a problem that is still difficult to overcome today so that it can affect the patient's quality of life. Recently, the effect of vitamin D on sensory function including pain processing has received attention. Vitamin D deficiency is associated with a variety of chronic pain conditions and some evidence suggests that vitamin D supplementation may promote pain relief. This study aims to determine the relationship between serum vitamin D levels and the intensity of neuropathic pain in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: Cross sectional research method with consecutive sampling technique at Dr. Hospital. Wahidin Sudirohusodo Makassar. This study used the PainDETECT questionnaire as a measuring tool for the clinical diagnosis of neuropathic pain. Pain intensity was assessed using a numeric pain rating scale and blood samples were taken to check serum vitamin D levels in the laboratory. The data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and the Spearman correlation test.

Results: A total of 35 samples met the inclusion criteria during January to March 2022. The results showed that there was a significant relationship between serum vitamin D levels and the intensity of neuropathic pain in type 2 Diabetes Mellitus patients with $p < 0.001$ and strong correlation strength.

Conclusion: The lower the serum vitamin D level, the more severe the intensity of neuropathic pain.

Keywords: Pain intensity, Diabetic Neuropathy, Vitamin D



DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	ii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I	19
PENDAHULUAN	19
1.1. LATAR BELAKANG	19
1.2. RUMUSAN MASALAH	22
1.3. HIPOTESIS PENELITIAN	22
1.4. TUJUAN PENELITIAN	22
1.4.1. Tujuan Umum	22
1.4.2. Tujuan Khusus.....	22
1.5. MANFAAT PENELITIAN	23
BAB II	24
TINJAUAN PUSTAKA.....	24
2.1. DIABETES MELLITUS	24
2.2. NEUROPATI DIABETIK	27
2.3. PainDETECT	44
2.4. VITAMIN D	45
2.5. VITAMIN D DAN NEUROPATI DIABETIK	52
2.6. KERANGKA TEORI	57
2.7. KERANGKA KONSEP	58
BAB III	59

METODOLOGI PENELITIAN	59
3.1. DESAIN PENELITIAN	59
3.2. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	59
3.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	59
3.4. PERKIRAAN BESAR SAMPEL PENELITIAN	59
3.5. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	60
3.5.1. Kriteria Inklusi	60
3.5.2. Kriteria Eksklusi	60
3.6. PEMERIKSAAN DAN PENGAMBILAN DATA SAMPEL	61
3.7. IDENTIFIKASI VARIABEL	62
3.8. DEFINISI OPERASIONAL	63
3.9. ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK	66
3.10. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	66
3.11. ALUR PENELITIAN	67
BAB IV	68
HASIL PENELITIAN	68
4.1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN	68
4.2. ANALISIS VARIABEL PERANCU TERHADAP INTENSITAS NYERI	70
4.3. ANALISIS KADAR VITAMIN D SERUM TERHADAP INTENSITAS NYERI 71	
4.4. ANALISIS KORELASI KADAR VITAMIN D SERUM TERHADAP NILAI SKALA NYERI	73
BAB V	74
PEMBAHASAN	74
BAB VI	82
SIMPULAN DAN SARAN	82
6.1. SIMPULAN	82
6.2. SARAN	82
DAFTAR PUSTAKA	83
Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	91
Lampiran 2 Naskah Penjelasan Subjek Penelitian	92

Lampiran 3 Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	94
Lampiran 4 Formulir PainDETECT	96
Lampiran 5 Formulir Penelitian dan NPRS	98
Lampiran 6 Raw Data Penelitian	100
Lampiran 7 Analisis Data.....	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Neuropati Diabetik..	29
Gambar 2. Beberapa perubahan pada neuron perifer berkontribusi pada patofisiologi painful neuropati diabetik.....	37
Gambar 3. Patofisiologi dari painless and painful neuropati diabetik..	38
Gambar 4. Sintesis dan Metabolisme Vitamin D pada Regulasi Kalsium, Fosforus, dan Metabolisme Tulang.	48
Gambar 5. Metabolisme 25-Hydroxyvitamin D menjadi 1,25-Dihydroxyvitamin D untuk Fungsi Nonskeletal.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Alat ukur untuk mengevaluasi gejala dan nyeri neuropati diabetik	42
Tabel 2. Status dan Kadar D25(OH) Serum.....	51
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian	69
Tabel 4. Hasil Analisis Variabel Perancu Terhadap Intensitas Nyeri	71
Tabel 5. Hasil Analisis Kadar Vitamin D Serum Terhadap Intensitas Nyeri	72

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Boxplot Hasil Analisis Hubungan Kadar Vitamin D Serum Antar Kelompok Intensitas Nyeri.....	72
--	----

DAFTAR SINGKATAN

ACE Angiotensin-Converting Enzyme

ADA American Diabetes Association

AGE Advanced Glycation End Products

Ca²⁺ Kalsium

CaBP Calcium-Binding Protein

D1,25(OH)₂ 1,25 dihidroksivitamin D

D25OH 25-hydroxyvitamin D

DM Diabetes Melitus

ER Endoplasmic Reticulum

FFA Free Fatty Acids

FGF-23 *Fibroblast Growth Factor 23*

HbA1c Hemoglobin A1c

HDL High Density Lipoprotein

(HPO₄)²⁻ Fosfor

IDF International Diabetes Federation

LDL Low-Density Lipoprotein

LOX1 Oxidised LDL Receptor 1

MODY Maturity Onset Diabetes of The Young

NADPH Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase

NCS Nerve Conduction Study

NCV Nerve Conduction Velocity

NFkB Nuclear Factor KappaB

NGF Nerve Growth Factor

NGSP National Glycohaemoglobin Standarization Program

NPRS Numeric Rating Scale

PI3K Phosphatidylinositol-3-Kinase

RAGE Receptor for Advanced Glycation End products

RANKL Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

ROS Reactive Oxygen Species

SCN9A Sodium Volved-Gated Channel Alpha Subunit 9

TLR Toll-Like Receptor

TRPV6 Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6

TTGO Tes Toleransi Glukosa Oral

VDR-RXR Vitamin D-asam retinoat x-reseptor

VEGF Vascular Endotelial Growth Factor

VGSC Volted Gated Sodium Channel

vWF Faktor von Willebrand

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang dari waktu ke waktu menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (American Diabetes Association, 2021). Sekitar 422 juta orang di seluruh dunia menderita DM, mayoritas tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan 1,6 juta kematian secara langsung dikaitkan dengan diabetes setiap tahun (World Health Organization, 2021). Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, penderita DM usia 20-79 tahun di Asia Tenggara mencapai 11.3% dan di Indonesia sebanyak 10,7 juta (6.1%). Pada 2030, di Indonesia diperkirakan meningkat menjadi 13,7 juta penderita dari populasi dewasa (International Diabetes Federation, 2019).

Salah satu komplikasi DM yang sering ditemukan adalah neuropati diabetik. Sumber dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, komplikasi terbanyak pada pasien DM yang dirawat di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2011 adalah neuropati (54%) (KEMENKES RI, 2020). Neuropati diabetik dikaitkan dengan morbiditas substansial termasuk nyeri, ulkus pada kaki, dan amputasi ekstremitas bawah

hingga kematian akibat komplikasinya. Banyak faktor yang mempengaruhi prevalensi neuropati diabetik. Pada penelitian Bansal *et al.* tahun 2014 dengan analisis regresi menunjukkan usia, durasi DM, hipertensi, dislipidemia, dan kadar Hemoglobin A1c (HbA1c) berkaitan dengan prevalensi neuropati diabetik (Bansal *et al.*, 2014).

Patogenesis neuropati diabetik dapat dihubungkan dengan gangguan metabolisme. Mekanisme efek pada sel akibat hiperglikemia dan defisiensi insulin sehingga menyebabkan neuropati diabetik belum sepenuhnya diketahui. Kombinasi beberapa faktor agaknya berperan, diantaranya lama dan beratnya hiperglikemia. Salah satu studi menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara kontrol glikemik dan lamanya menderita DM dengan derajat keparahan neuropati diabetik (Sakasasmita, 2017). Keadaan hiperglikemia dapat mengaktifkan beberapa jalur yang menyebabkan reaksi inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi saraf tepi sehingga terjadi kerusakan saraf.

Akhir-akhir ini efek vitamin D pada fungsi sensorik, termasuk pemrosesan rasa nyeri, telah mendapat perhatian walaupun mekanisme dasar belum sepenuhnya dipahami. Penemuan reseptor vitamin D pada sel β pankreas mengarahkan peranan vitamin D pada patogenesis DM tipe 2 dan keterlibatannya dalam perkembangan komplikasi mikrovaskuler (Palomer *et al.*, 2008). Defisiensi vitamin D diperkirakan memengaruhi metabolisme

glukosa, menurunkan fungsi sel β , meningkatkan resistensi insulin dan intoleransi glukosa (Alam, 2013). Salah satu studi menganalisis penderita DM berusia lebih dari 40 tahun, didapatkan 81% memiliki defisiensi vitamin D dengan 50% mengalami rasa sakit atau mati rasa (paresthesia) di tangan atau kaki mereka, 37% dengan nyeri atau kesemutan di tangan atau kaki, dan 38% melaporkan mati rasa di tangan atau kaki (Soderstrom *et al.*, 2011).

Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan berbagai kondisi nyeri kronis dan beberapa bukti menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat memicu berkurangnya rasa nyeri. Pengaruh vitamin D pada fungsi saraf didukung pada model hewan tikus diabetes dengan defisiensi sintesis faktor pertumbuhan saraf; pengobatan tikus ini dengan vitamin D meningkatkan produksi faktor *sprouting* saraf dan mencegah defisit neurotropik (Lee and Chen, 2008). Sebuah hasil studi disertasi menunjukkan efek suplementasi vitamin D untuk mencegah keparahan polineuropati diabetik secara bermakna ditandai dengan perbaikan hasil pemeriksaan elektrofisiologi (Fitri, 2020).

Dengan demikian, hubungan kadar vitamin D serum pada penderita DM tipe 2, khususnya mengenai nyeri neuropatik, menjadi semakin menarik diteliti. Vitamin D nantinya dapat digunakan sebagai pencegahan komplikasi mikrovaskuler khususnya pada neuropati diabetik sehingga pada akhirnya dapat memperbaiki kualitas hidup pasien. Berdasarkan uraian diatas, maka

peneliti ingin melakukan penelitian mengenai hubungan kadar vitamin D serum dengan nyeri neuropatik pada penderita DM tipe 2.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Bagaimana hubungan kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2?

1.3. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan kadar vitamin D serum dengan nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2, semakin rendah kadar vitamin D serum semakin besar intensitas nyeri neuropatiknya.

1.4. TUJUAN PENELITIAN

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2.

1.4.2. Tujuan Khusus

1.4.2.1. Mengukur intensitas skala nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 dengan menggunakan skor *Numeric Rating Scale* (NPRS).

- 1.4.2.2. Mengukur kadar vitamin D serum penderita Diabetes Mellitus tipe 2 yang memiliki keluhan nyeri neuropatik.
- 1.4.2.3. Menetapkan hubungan kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1.5.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar vitamin D serum dengan skala nyeri neuropatik pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2.

1.5.2. Manfaat Aplikatif

Memberikan informasi tambahan kepada masyarakat khususnya penderita Diabetes Mellitus tipe 2 yang memiliki keluhan nyeri neuropatik tentang hubungan kadar vitamin D serum dengan skala nyeri pada neuropati diabetik.

1.5.3. Manfaat Metodologi

Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait dengan hubungan kadar vitamin D serum dengan skala nyeri neuropatik pada pasien DM tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2021). Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2021). Beberapa proses patogen terlibat dalam perkembangan diabetes. Ini berkisar dari kerusakan autoimun sel- β pankreas dengan akibat defisiensi insulin hingga kelainan yang mengakibatkan resistensi terhadap kerja insulin. Dasar kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada diabetes adalah defisiensi kerja insulin pada jaringan target. Defisiensi kerja insulin terjadi akibat sekresi insulin yang tidak adekuat dan/atau berkurangnya respons jaringan terhadap insulin pada satu atau lebih titik di jalur kompleks aksi hormon. Gangguan sekresi insulin dan defek kerja insulin sering terjadi bersamaan pada pasien yang sama, dan seringkali tidak jelas kelainan mana yang merupakan penyebab utama hiperglikemia (Pop-Busui *et al.*, 2017; American Diabetes Association, 2021).

Sebagian besar kasus DM dibagi ke dalam dua kategori etiopatogenetik yang luas. Dalam kategori pertama, DM tipe 1, penyebabnya adalah defisiensi absolut sekresi insulin. Individu dengan peningkatan risiko terkena diabetes tipe ini sering dapat diidentifikasi dengan bukti serologis dari proses patologis autoimun yang terjadi di pulau pankreas dan dengan penanda genetik. Pada kategori kedua yang jauh lebih umum, DM tipe 2, penyebabnya bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Kategori ketiga yaitu DM gestasional yaitu diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes. Kategori keempat, tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain yaitu sindroma diabetes monogenik (*diabetes neonatal, maturity onset diabetes of the young* [MODY]), penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis), endokrinopati karena obat atau zat kimia misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ (PERKENI, 2021).

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM.

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Atau disertai dengan keluhan lain yaitu lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (American Diabetes Association, 2021).

Kriteria diagnosis DM menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2021, yaitu: (1) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl dengan puasa minimal 8 jam tanpa ada asupan kalori; atau (2) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl, 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram; atau (3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia; atau (4) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). Komplikasi akut yang mengancam jiwa dari diabetes yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis atau status hiperglikemi hiperosmolar. Selain itu dapat terjadi hipoglikemia berat, simptomatik maupun asimptomatik. Komplikasi kronik DM dapat terjadi secara makroangiopati dan mikroangiopati (PERKENI, 2021).

Komplikasi makroangiopati, yaitu pembuluh darah jantung, penyakit arteri perifer yang dapat menyebabkan ulkus iskemik pada kaki, dan pembuluh darah otak berupa stroke iskemik atau stroke hemoragik. Komplikasi

mikroangiopati, yaitu retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik (American Diabetes Association, 2021).

2.2. NEUROPATI DIABETIK

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi tersering dari DM disamping retinopati diabetik dan nefropati diabetik. Neuropati diabetik ditandai dengan kerusakan saraf somatik dan atau saraf autonom yang ditemukan secara klinis atau subklinis dan semata-mata karena diabetes mellitus tanpa adanya penyebab neuropati perifer lainnya (Feldman *et al.*, 2019).

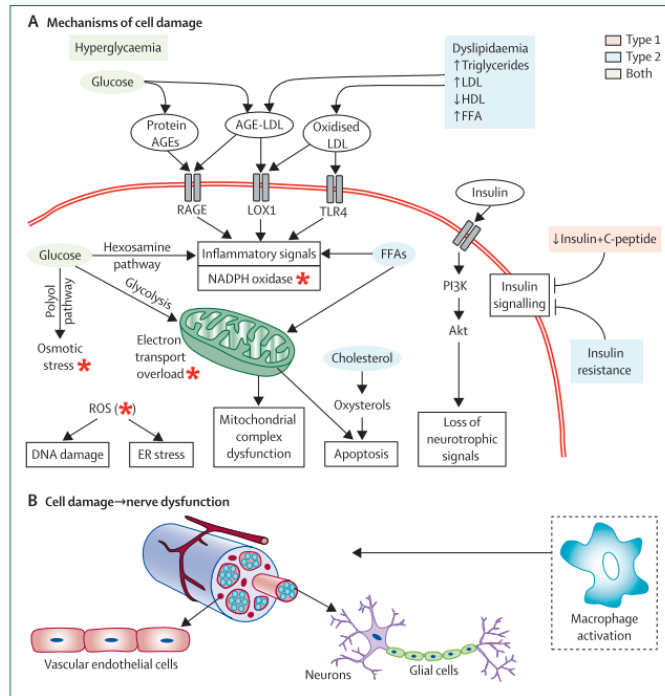
2.2.1. Klasifikasi Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik dapat diklasifikasikan menjadi: neuropati difus, mononeuropati dan radikulopati. Neuropati difus dapat berupa polineuropati distal simetris (*small dan large fiber neuropathy*) yang menyebabkan nyeri atau kehilangan rasa pada jari-jari, kaki, tungkai, dan tangan; dan neuropati otonom yang melibatkan kardiovaskular, gastrointestinal, urogenital, dan keringat. Mononeuropati dapat mengenai nervus craniales dan juga saraf perifer, contohnya pada saraf medianus atau saraf peroneus. Radikulopati dapat mengenai poliradikulopati lumbosacral atau radikulopati torakal (Pop-Busui *et al.*, 2017).

2.2.2. Patomekanisme Neuropati Diabetik

Durasi diabetes dan kadar HbA1c (pengukuran hemoglobin terglikasi sebagai pengganti kadar glukosa harian rata-rata) adalah prediktor utama neuropati diabetik. Kedua prediktor ini umumnya berhubungan dengan faktor metabolik lain yang berkorelasi dengan neuropati diabetik, terutama pada DM tipe 2, seperti resistensi insulin dan hipertensi. Terlepas dari kadar HbA1c, jumlah komponen sindrom metabolik, seperti hipertrigliseridemia, hipertensi, obesitas dan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), secara konsisten dikaitkan dengan neuropati diabetik pada pasien dengan DM tipe 2 (Andersen *et al.*, 2018; Callaghan *et al.*, 2018). Faktor risiko independen lainnya untuk perkembangan neuropati diabetik termasuk merokok, penyalahgunaan alkohol, peningkatan berat badan dan usia yang lebih tua (Callaghan, Price and Feldman, 2015).

Hiperglikemia merupakan faktor kunci yang mendasari terjadinya neuropati diabetik. Faktor pendukung yang lain adalah dislipidemia dan penurunan sensitivitas insulin pada DM tipe 2, sedangkan pada DM tipe 1 perubahan kadar insulin dan C-peptida berkurang. Pada gambar 1 diuraikan secara singkat mekanisme utama terjadinya neuropati diabetik (Callaghan *et al.*, 2012; Feldman *et al.*, 2019).



Gambar 1. Patofisiologi Neuropati Diabetik. Faktor yang terkait dengan DM tipe 1 (orange), DM tipe 2 (biru), dan keduanya (hijau) menyebabkan kerusakan DNA, stres retikulum endoplasma, disfungsi kompleks mitokondria, apoptosis, dan hilangnya sinyal neurotropik (A). Kerusakan sel ini dapat terjadi pada neuron, sel glial, dan sel endotel vaskular, serta memicu aktivasi makrofag, yang semuanya dapat menyebabkan disfungsi saraf dan neuropati (B). *AGE (*Advanced Glycation End Products*); LDL (*Low-Density Lipoprotein*); HDL (*High-Density Lipoprotein*); FFA (*Free Fatty Acids*); ROS (*Reactive Oxygen Species*) (bintang merah). ER (*Endoplasmic Reticulum*); PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*); LOX1 (*oxidised LDL receptor 1*); RAGE (*receptor for advanced glycation end products*); TLR4 (*toll-like receptor 4*) (Callaghan et al., 2012).

Hiperglikemia

Kelebihan glukosa intraseluler diproses oleh peningkatan fluks melalui satu atau lebih jalur metabolisme glukosa, dan hiperglikemia yang

berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan sel dalam beberapa cara. Pertama, glikolisis berlebih dapat menyebabkan kelebihan rantai transpor elektron mitokondria dan pembentukan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kedua, peningkatan fluks melalui jalur poliol dapat meningkatkan osmolaritas seluler, menurunkan kadar NADPH, dan menyebabkan stres oksidatif. Akhirnya, peningkatan fluks melalui jalur heksosamin dikaitkan dengan cedera inflamasi. Konsekuensi lain dari hiperglikemia adalah pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGE), melalui perlekatan kelompok karbohidrat reaktif ke protein, lipid, atau asam nukleat. Kelompok-kelompok ini cenderung merusak fungsi biologis protein, sehingga mempengaruhi fungsi seluler AGE ekstraseluler juga berikatan dengan reseptor untuk AGE (RAGE), memulai kaskade pensinyalan inflamasi, mengaktifkan NADPH oksidase, dan menghasilkan stres oksidatif. Respon inflamasi jangka panjang juga dipicu, termasuk upregulasi RAGE dan aktivasi NFkB (Callaghan *et al.*, 2012).

Dislipidemia

Insiden dislipidemia tinggi pada pasien dengan diabetes tipe 2. Dislipidemia terkait dengan neuropati diabetik, dan beberapa mekanisme yang mendasari telah diidentifikasi. Asam lemak bebas atau *Free Fatty Acid* (FFA) telah terbukti secara langsung menyebabkan cedera pada sel Schwann *in vitro* dan memiliki efek sistemik seperti meningkatkan pelepasan sitokin inflamasi

dari adiposit dan makrofag. Lipoprotein plasma, terutama *Low-Density Lipoprotein* (LDL), dapat dimodifikasi dengan oksidasi atau glikasi, dan LDL yang dimodifikasi ini dapat mengikat reseptor ekstraseluler (termasuk reseptor LDL teroksidasi LOX1, *Toll-like Receptor4*, dan RAGE), memicu kaskade pensinyalan yang mengaktifkan NADPH oksidase dan menyebabkan stres oksidatif. Selain itu, kolesterol dapat dioksidasi menjadi oxysterols, yang telah terbukti menyebabkan apoptosis pada neuron (Callaghan *et al.*, 2012).

Gangguan pensinyalan insulin

Meskipun insulin tidak terlibat dalam pengambilan glukosa ke dalam neuron, insulin telah terbukti memiliki efek neurotropik, mendorong pertumbuhan dan kelangsungan hidup neuron. Pengurangan sinyal neurotropik ini karena defisiensi insulin (DM tipe 1) atau resistensi insulin (DM tipe 2) diperkirakan berkontribusi pada patogenesis neuropati diabetik. Pada neuron, resistensi insulin terjadi melalui penghambatan jalur pensinyalan PI3K/Akt, serupa dengan resistensi insulin pada otot dan jaringan adiposa. Gangguan jalur ini juga dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dan stres oksidatif, yang selanjutnya meningkatkan neuropati. Pada pasien dengan DM tipe 1, pengurangan C-peptida dapat menyebabkan disfungsi saraf dalam beberapa cara, termasuk pengurangan aktivitas natrium-kalium ATPase, aktivitas *endotel nitric oxide synthase* (eNOS), dan aliran darah endoneurial (Callaghan *et al.*, 2012).

Mekanisme yang diuraikan di atas menyebabkan banyak gangguan seluler, termasuk disfungsi mitokondria, stres retikulum endoplasma, kerusakan DNA, dan apoptosis. Proses stres atau kerusakan sel ini terjadi di beberapa jenis sel yang berbeda di dalam saraf, termasuk neuron (dalam akson dan di terminal saraf), sel glial, dan sel endotel pembuluh darah mikro. Seluruh perubahan ini akan memicu aktivasi dan perekrutan makrofag, mencetuskan kembali mekanisme inflamasi stres sel dan kematian. Pada akhirnya, berbagai bentuk stres seluler ini menyebabkan disfungsi atau kematian saraf, yang bermanifestasi sebagai neuropati klinis (Callaghan *et al.*, 2012).

Kontrol glukosa yang ketat dapat mengurangi neuropati pada pasien DM tipe 1, seperti yang kita bahas di bawah ini, tetapi tidak seefisien pada pasien DM tipe 2. Perbedaan ini mungkin terkait dengan perbedaan dalam mekanisme yang mendasari: hiperglikemia dan penurunan sinyal insulin pada pasien DM tipe 1, dibandingkan dengan kombinasi hiperglikemia, dislipidemia, dan resistensi insulin pada pasien DM tipe 2. Perbedaan durasi perubahan proneuropati sebelum onset atau diagnosis diabetes juga dapat berkontribusi pada perbedaan perkembangan neuropati antara kedua penyakit. Diabetes tipe 2 biasanya tidak berkembang dengan cepat; itu terjadi setelah bertahun-tahun obesitas dan aspek lain dari sindrom metabolik. Kontrol glukosa yang ketat tidak serta merta mengurangi dislipidemia, inflamasi sistemik, dan

resistensi insulin, dan setelah bertahun-tahun mengalami gangguan ini, tidak mengherankan, neuropati sulit untuk dihentikan atau dikembalikan. Meskipun hiperglikemia berkontribusi pada lingkaran setan stres oksidatif, peradangan, dan kerusakan sel pada DM tipe 2, mengurangi hiperglikemia saja mungkin tidak cukup untuk menghentikan siklus berlanjut.

Sindrom metabolik

Selain dislipidemia dan resistensi insulin, komponen sentral lain dari sindrom metabolik, adipositas visceral, mungkin sangat merugikan karena menyebabkan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma dan juga menginduksi keadaan inflamasi oleh sekresi adipokin (juga berkontribusi untuk pengembangan resistensi insulin). Hipertensi, aspek lain dari sindrom metabolik, mungkin juga berhubungan dengan neuropati, meskipun hubungannya kurang jelas. Sistem renin-angiotensin, yang mengontrol tekanan darah, diregulasi pada obesitas, dan mungkin berkontribusi pada perkembangan DM tipe 2 (sebagian melalui peningkatan resistensi insulin dan sekresi sitokin inflamasi proinflamasi dari jaringan adiposa). Disfungsi mikrovaskular di saraf dan penurunan perfusi endoneurial juga dianggap berkontribusi terhadap neuropati (Callaghan *et al.*, 2012).

Kontribusi mikrovaskuler

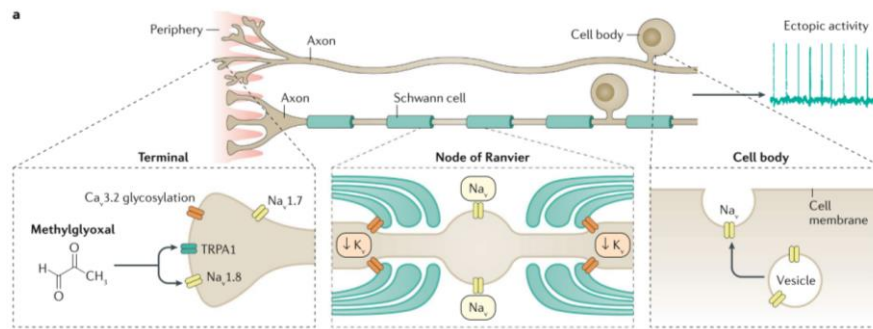
Meskipun banyak penelitian menunjukkan tidak ada perubahan aliran darah yang terkait dengan perkembangan neuropati diabetik, defisiensi suplai darah ke saraf perifer dianggap sebagai mekanisme patologis tambahan yang mungkin dari neuropati diabetik. Disfungsi mikrosirkulasi sangat terkait dengan disfungsi saraf perifer, dan siklus mikrosirkulasi yang buruk menyebabkan kerusakan saraf tambahan telah diusulkan. Peningkatan densitas kapiler endoneurial terjadi pada pasien diabetes dibandingkan dengan individu sehat, menunjukkan bahwa densitas kapiler dapat merespon iskemia saraf yang diinduksi diabetes (Thrainsdottir *et al.*, 2003). Pembuluh darah mengalami penebalan membran basal yang berhubungan dengan kerusakan saraf pada pasien. Selain itu, vasodilatasi arteriol epineurial yang buruk telah dilaporkan pada tikus diabetes, dan perubahan ini muncul sebelum penurunan NCV80 (Nowicki *et al.*, 2012). Dalam model praklinis, penurunan aliran darah endoneurial dapat ditingkatkan dengan pengobatan dengan vasodilator. Akhirnya, diabetes telah dilaporkan menurunkan mediator pembentukan pembuluh darah, termasuk faktor pertumbuhan insulin, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Nerve Growth Factor* (NGF) dan angiopoietins. Pandangan ini didukung oleh studi praklinis di mana pemberian VEGF pada tikus diabetes meningkatkan kepadatan NCV dan vasa nervora (arteri kecil yang mensuplai saraf perifer) (Schratzberger *et al.*, 2001).

Pada akhirnya keadaan hiperglikemia pada DM dapat menimbulkan hipoksia saraf, terutama saraf sensorik, dan mengubah stabilitas listrik. Iskemia saraf dapat menyebabkan hilangnya saraf secara progresif pada segmen proksimal dan distal, sehingga kepadatan serabut saraf intraepidermal berkurang, mengakibatkan degenerasi dan regenerasi aksonal. Semua perubahan tersebut diatas dapat menyebabkan perubahan struktur saraf mengakibatkan kerusakan saraf dan hilangnya serabut saraf (Pop-Busui *et al.*, 2017; Feldman *et al.*, 2019).

2.2.3. Nyeri Neuropati Diabetik

Beberapa pasien DM dengan neuropati akan mengeluhkan timbulnya nyeri neuropatik. Keluhan yang paling sering berbentuk yaitu nyeri terbakar spontan (tidak bergantung pada stimulus) pada kaki. Penderita juga dapat melaporkan gejala sensorik positif lainnya, seperti alodinia (ketika stimulus yang biasanya tidak berbahaya menimbulkan rasa sakit) dan parestesia. Terjadinya nyeri neuropatik kemungkinan karena masalah yang kompleks, termasuk faktor genetik, sirkuit somatosensorik, dan faktor psikologis dalam menghadapi stresor, seperti disfungsi metabolik diabetes dan tingkat keparahan neuropati (Feldman *et al.*, 2019).

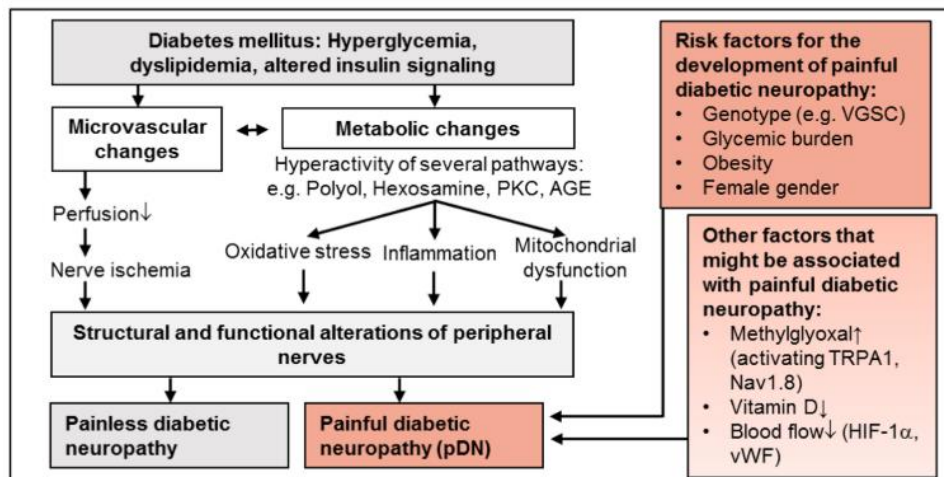
Beberapa perubahan pada neuron perifer berkontribusi pada patofisiologi *painful* neuropati diabetik (Gambar 2). Cedera neuron sensorik pada neuropati diabetik menyebabkan hipereksitabilitas dan dapat menghasilkan potensial aksi tanpa adanya stimulus (aktivitas spontan) dan perubahan respon stimulus saraf. *Painful* neuropati diabetik dikaitkan dengan hipereksresi Nav1.8 di neuron sensorik, salah satu *voltage gated sodium channel* (VGSC). Hipereksresi ini mengurangi kegagalan konduksi pada *C-nosiseptor*, menghasilkan peningkatan konduksi impuls ke sistem saraf pusat (SSP), yang memicu nyeri neuropatik. Kalium *channel* menekan rangsangan aksonal, terutama pada saat terjadi cedera saraf. Namun, ekspresinya pada akson bermielin berkurang pada keadaan hiperglikemia sehingga mekanisme adaptif untuk menekan hipereksitabilitas ini hilang pada *painful* neuropati diabetik (Feldman *et al.*, 2019). Variasi gen SCN9A (pengkodean Nav1.7) juga ditemukan di sejumlah gangguan nyeri, seperti pada neuropati *small fiber*. Varian langka di SCN9A lebih umum didapatkan pada penderita dengan *painful* neuropati diabetik dibandingkan dengan *painless* neuropati diabetik (Bennett and Woods, 2014). Hipereksitabilitas neuron menyebabkan peningkatan respons stimulus dan aktivitas neuron ektopik, yang menyebabkan input nosiseptif berlebihan ke sumsum tulang belakang. Di medula spinalis, mikroglia menjadi diaktifkan dan lebih meningkatkan rangsangan pada *dorsal root ganglia* (Feldman *et al.*, 2019).



Gambar 2. Beberapa perubahan pada neuron perifer berkontribusi pada patofisiologi painful neuropati diabetik. Saluran ion di terminal nosiseptor dapat mengalami glikasi melalui penambahan metilglioksal untuk membentuk *advanced glycation end-products* (AGEs), yang dapat berkontribusi pada hipereksitabilitas neuron. Perubahan pada perikaryon termasuk peningkatan ekspresi *voltage-gated sodium channels* (VGSC), seperti Nav1.8, yang dapat menyebabkan hipereksitabilitas. Pada akson bermielin, ekspresi *shaker-type potassium* (Kv) channel berkurang, yang juga dapat berkontribusi untuk hipereksitabilitas. (Feldman et al., 2019)

Telah lama diketahui bahwa perubahan mikrovaskuler, seperti kelainan struktural dan fungsional vaskular serta perubahan regulasi aliran darah perifer berhubungan dengan *painful* neuropati diabetik (Cameron *et al.*, 2001). Disregulasi aliran darah lokal di kulit, yang melibatkan faktor 1- α yang diinduksi hipoksia (Quattrini *et al.*, 2008) dan faktor von Willebrand (vWF) (Shillo *et al.*, 2021), juga telah ditemukan berkontribusi terhadap *painful* neuropati diabetik. Studi praklinis menunjukkan bahwa vitamin D memainkan peran penting dalam fungsi saraf pada neuropati diabetik (Fukuoka *et al.*, 2001). Tingkat vitamin D telah ditemukan secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan nyeri dibandingkan dengan neuropati diabetik tanpa nyeri

(Shillo *et al.*, 2019). Mungkin terdapat peran khusus untuk methylglyoxal (MGO) pada *painful* neuropati diabetik. Dalam model hewan pengerat *painful* neuropati diabetik, MGO menginduksi tanda-tanda hipersensitivitas melalui aktivasi saluran natrium Nav1.8 dan saluran potensial reseptor transien ankyrin 1 (TRPA1) (Bierhaus *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2016). Methylglyoxal menginduksi rasa sakit, eritema refleks-akson, dan hiperalgesia yang bertahan lama melalui aktivasi *C-nociceptors* pada manusia yang sehat. TRPA1 sangat terlibat dalam sensasi nyeri yang diinduksi MGO dan *heat* hiperalgesia (Düll *et al.*, 2019). Patofisiologi secara ringkas dan faktor-faktor yang mempengaruhi *painful* neuropati diabetik dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Patofisiologi dari *painless* and *painful* neuropati diabetik. Diabetes mellitus menyebabkan beberapa perubahan patologis pada sel saraf, imun dan vaskular yang dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional sistem saraf sehingga menyebabkan neuropati diabetik. Beberapa faktor berkontribusi terhadap perkembangan nyeri neuropatik pada neuropati diabetik. AGE (*advanced glycation end products*), HIF-1 α (*hypoxia-induced factor 1 α*), PKC (*protein kinase C*), TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*), VGSC (*voltage-gated sodium channel*), vWF (*von Willebrand factor*) (Rosenberger *et al.*, 2020).

2.2.4. Diagnosis Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik adalah adanya gejala dan/atau tanda disfungsi saraf perifer pada pasien DM setelah etiologi lain disingkirkan. Adanya gejala klinis yang dominan atau tanda disfungsi saraf memberikan kepastian diagnosis klinis yang lebih tinggi, meskipun kelainan pada NCV ekstremitas bawah dan amplitudo saraf sensorik dan motorik dinilai dalam pemeriksaan *Nerve Conduction Study* (NCS) memberikan bukti lebih lanjut. Untuk sebagian besar pasien, diagnosis neuropati diabetik hanya didasarkan pada riwayat dan pemeriksaan dan tidak diperlukan pengujian tambahan (Feldman *et al.*, 2019).

Gejala neuropati diabetik adalah mati rasa, kesemutan, nyeri dan kelemahan serta ketidakstabilan, mulai distal (di jari kaki) dan menyebar ke proksimal dan kemudian ke jari-jari ekstremitas atas ketika gejala ekstremitas bawah mencapai lutut. Pasien sering memiliki neuropati *small fibre* yang dominan pada awal perjalanan neuropati diabetik atau ketika didiagnosis dengan pradiabetes, dan memiliki gejala nyeri distal seperti rasa terbakar, menusuk, nyeri beku yang lebih hebat saat istirahat. Cedera *large fibre* biasanya terjadi kemudian dalam perjalanan penyakit, tetapi hal ini tidak selalu terjadi (Pop-Busui *et al.*, 2017).

Temuan klinis neuropati diabetik adalah hilangnya sensasi pada tusukan jarum, suhu (kebanyakan dingin), getaran dan proprioseptif dalam distribusi *stocking and glove*. Modalitas sensorik ini awalnya diuji dengan

penerapan stimulus sensorik ke wilayah di mana respons normal diharapkan, seperti dahi. Setelah ini, stimulus diterapkan pada ibu jari kaki dan kemudian bergerak secara proksimal ke atas ekstremitas ke tingkat di mana sensasi dirasakan normal. Sensasi tusukan jarum diuji menggunakan benda tajam, seperti peniti, sedangkan sensasi suhu diuji menggunakan bahan dingin, seperti benda logam. Sensasi getaran diuji dengan menggunakan garpu tala yang bergetar pada tonjolan tulang di dorsum jempol kaki dan kemudian menentukan kapan getaran berhenti, dan proprioseptif diperiksa dengan gerakan kecil dari sendi interphalangeal distal jempol kaki. Sensasi tusukan jarum dan suhu dimediasi melalui serabut saraf kecil, sedangkan sensasi getaran dan proprioseptif dimediasi oleh serabut saraf besar (Pop-Busui *et al.*, 2017).

Hilangnya refleks pergelangan kaki terjadi pada awal neuropati diabetik; dengan demikian, pemeriksaan awal harus mencakup pengujian refleks. Kemudian, kelemahan otot-otot kecil kaki dan dorsoflektor diamati. Meskipun banyak pasien melihat kelemahan gejala, kelemahan utama pada pemeriksaan hanya diamati pada tahap lanjut dari neuropati diabetik lanjut. Disfungsi neurologis dini pada ekstremitas atas harus meningkatkan kecurigaan mononeuropati atau diagnosis alternatif (Feldman *et al.*, 2019).

Dalam pengaturan penelitian, diagnosis neuropati diabetik yang dikonfirmasi biasanya memerlukan kelainan tes objektif, biasanya perubahan

NCS, atau ukuran serat saraf kecil yang divalidasi jika NCS normal karena NCS tidak menilai fungsi serat kecil. Pemeriksaan NCS dilakukan dengan teknik stimulasi permukaan dan perekaman yang menguji serabut saraf motorik dan sensorik di tungkai atas dan bawah. Perubahan NCS pada pasien dengan neuropati diabetik termasuk penurunan amplitudo, penurunan kecepatan konduksi dan respon F yang berkepanjangan. Perubahan amplitudo serabut saraf motorik biasanya mengikuti perubahan amplitudo serabut saraf sensorik, dan perubahan ekstremitas bawah mendahului perubahan ekstremitas atas karena neuropati diabetik adalah proses yang bergantung pada panjangnya (Weisman *et al.*, 2013).

Skruining untuk neuropati diabetik menggunakan algoritma skruining berbasis bukti yang direkomendasikan disarankan untuk semua pasien dengan diabetes. Pernyataan posisi terkini dari *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan skruining untuk neuropati diabetik pada saat diagnosis dan setiap tahun untuk pasien dengan DMT2 dan 5 tahun setelah diagnosis dan kemudian setiap tahun untuk pasien dengan DMT1 (Pop-Busui *et al.*, 2017). Tes untuk skruining harus cepat dan sederhana karena pemeriksaan yang lama dan berproses akan menyebabkan kurangnya skruining. Beberapa tes sensorik sederhana dapat dilakukan untuk mendeteksi neuropati diabetik, misalnya tes monofilamen 10 g dapat digunakan untuk memprediksi kejadian neuropati diabetik. Nilai dari monofilamen ini adalah

bahwa ketidakpekaan yang lebih tinggi memprediksi risiko tinggi ulserasi kaki; dengan demikian, praktisi hanya perlu menggunakan satu alat untuk skrining neuropati diabetik dan untuk menilai risiko ulserasi kaki. Pengujian getaran dengan garpu tala 128 Hz (berwaktu atau berapa kali dirasakan) memiliki kemampuan membedakan yang serupa dengan uji monofilamen dan juga cepat dan mudah dilakukan. Penilaian refleks tendon dalam memiliki karakteristik pengujian yang baik, meskipun tidak setinggi pengujian monofilamen atau getaran (Pop-Busui *et al.*, 2017). Beberapa alat ukur untuk mengevaluasi gejala neuropatik dan nyeri neuropati diabetik (Tabel 1).

Tabel 1. Alat ukur untuk mengevaluasi gejala neuropatik dan nyeri neuropati diabetik (Pop-Busui *et al.*, 2017).

Alat ukur	Deskripsi
<u>Anamnesis</u>	
Pain Detect	Skrining menilai nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Kuesioner diisi oleh pasien (10 item): Onset nyeri, intensitas nyeri, radiasi nyeri, dan deskripsi kualitas nyeri.
<i>Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms (LANSS)</i>	Menilai komponen nyeri neuropatik. Kuesioner oleh pasien (6 item): deskripsi nyeri (rasa tertusuk,

terbakar, keram, seperti tersengat listrik, dan alodinia)

Total Symptom Score 6

(NTSS-6)

Mengevaluasi frekuensi dan intensitas neuropatik dan keluhan nyeri pada pasien neuropati diabetik. Kuesioner diisi oleh dokter (6 item): frekuensi dan intensitas: mati rasa dan/atau hiposensitif; tertusuk dan/atau kesemutan; terbakar; sakit dan/atau terikat; tajam, nyeri menusuk; dan alodinia dan/atau hiperalgesia.

Diabetic Neuropathy

Symptom (DNS) Score

Menilai neuropati distal pada pasien dengan diabetes. Pertanyaan oleh dokter (4 item): Ketidakstabilan berjalan; Nyeri, terbakar atau nyeri pada tungkai/kaki; Sensasi tertusuk pada tungkai/kaki; mati rasa pada tungkai/kaki.

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Douleur Neuropathique

en 4 Questions (DN4)

Untuk membandingkan gejala klinis nyeri neuropatik dan bukan nyeri neuropatik. Kuesioner oleh dokter (10 item): 7 deskripsi sensorik dan 3

tanda klinis terkait dengan pemeriksaan sensorik di samping tempat tidur.

Michigan Neuropathy

Screening Instrument

(MNSI)

Menyaring sejumlah besar pasien adanya neuropati diabetik. Bagian A: dilakukan oleh pasien melalui 15 pertanyaan Ya/Tidak tentang sensasi kaki, mati rasa, perubahan suhu, asthenia umum, dan penyakit pembuluh darah perifer.

Bagian B (pemeriksaan dokter): pemeriksaan kedua kaki, pemeriksaan dan penilaian refleks regangan otot, penentuan sensasi getaran.

2.3. PainDETECT

Kuesioner PainDETECT, sebagai instrumen pemeriksaan nyeri neuropatik dan nosiseptif, pertama kali divalidasi di Jerman pada tahun 2006 dan diterapkan pada 8000 pasien dengan nyeri punggung bawah kronis (Freyhagen, Baron and Gockel, 2006). Kuesioner ini telah divalidasi di Spanyol, Turki dan Jepang, dan telah diterjemahkan ke dalam 19 bahasa di dunia. Kuesioner ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik, berfungsi sebagai deskriptor nyeri yang efektif dalam mengidentifikasi komponen nyeri neuropatik dan sebagai langkah awal dalam memberikan pengobatan yang tepat dalam mengelola nyeri. Kuesioner ini telah tervalidasi di Indonesia

dengan sensitivitas 78,3% dan spesifisitas 78,7% (Margareta, Hakim and Kurniawan, 2021). Kuesioner ini terbukti dapat diterapkan di Indonesia digunakan baik oleh ahli saraf dan atau dokter umum di pelayanan kesehatan tingkat pertama dalam penilaian nyeri untuk komponen nyeri neuropatik.

2.4. VITAMIN D

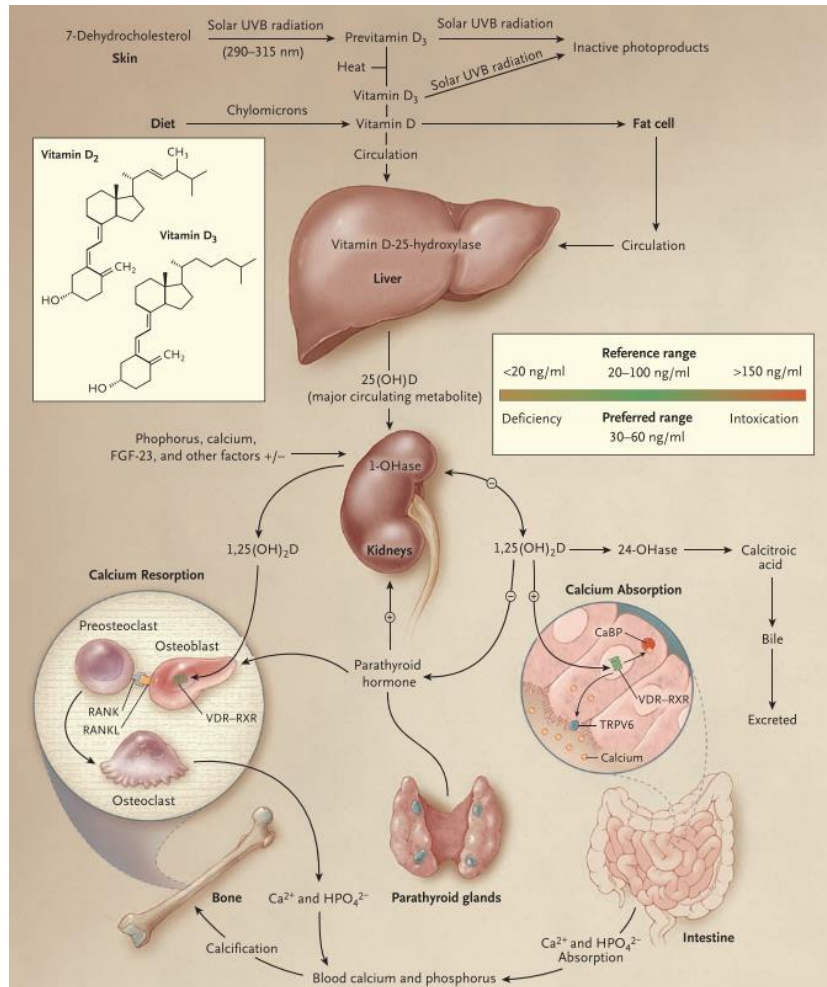
Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak, terutama disintesis oleh kulit ketika terkena sinar ultraviolet (UV) sehingga dikenal sebagai vitamin sinar matahari (Misra and Kalita, 2021). Vitamin D merupakan hormon steroid yang berperan penting dalam regulasi kalsium dan fosforus serta mineralisasi tulang. Vitamin D juga sebagai regulator penting dari ekspresi gen yang mengatur proses metabolik. Reseptor vitamin D terdapat pada banyak tipe sel dan hampir di setiap jaringan tubuh manusia. Defisiensi vitamin D berkaitan dengan peningkatan prevalensi berbagai kondisi medis, termasuk kelainan tulang, otot, penyakit kardiovaskuler, gangguan autoimun, dan diabetes (Amrein *et al.*, 2020; Martens *et al.*, 2020).

Manusia mendapatkan vitamin D dari paparan sinar matahari, makanan, dan suplemen makanan. Memakai pakaian yang berlapis atau pekerjaan yang banyak berada dalam ruangan akan membatasi sintesis vitamin D dengan paparan sinar matahari. Dianjurkan terpapar sinar matahari antara pukul 10.00–15.00 selama 5–30 menit, minimal 2 kali seminggu pada kulit di wajah,

lengan, punggung, atau tungkai (tanpa tabir surya) adekuat untuk sintesis vitamin D (Martin and Campbell, 2011; Alam *et al.*, 2016). Vitamin D yang diperoleh dari diet dapat vitamin D3 (cholecalciferol) atau vitamin D2 (ergocalciferol). Vitamin D3 diperoleh dari sumber hewani, sedangkan vitamin D2 banyak terdapat di sumber nabati seperti jamur yang disinari UVB. Vitamin D2 adalah bentuk tidak natural dari vitamin D dan jumlahnya lebih sedikit daripada vitamin D3 (Martin and Campbell, 2011; Alam, 2013).

Sintesis vitamin D endogen dimulai dalam kulit (dapat dilihat pada Gambar 4). Sinar ultraviolet B matahari (panjang gelombang, 290 hingga 315 nm) akan mengubah 7-dehidrokolesterol di kulit menjadi pra-vitamin D3, yang segera diubah menjadi vitamin D3 dalam proses yang bergantung pada panas. Paparan sinar matahari yang berlebihan menurunkan previtamin D3 dan vitamin D3 menjadi fotoproduk yang tidak aktif. Vitamin D2 dan vitamin D3 dari sumber makanan dimasukkan ke dalam kilomikron dan diangkut oleh sistem limfatik ke dalam sirkulasi vena. Vitamin D (selanjutnya disebut "D" mewakili D2 atau D3) yang dihasilkan di kulit atau dicerna dalam makanan dapat disimpan di dalam sel lemak dan kemudian dilepaskan. Vitamin D dalam sirkulasi terikat pada protein pengikat vitamin D, yang mengangkutnya ke hati, di mana vitamin D diubah oleh vitamin D-25-hidroksilase menjadi 25-hidroksivitamin D [25(OH) D]. Ini adalah bentuk sirkulasi utama vitamin D yang digunakan oleh klinisi untuk menentukan status vitamin D. Bentuk ini vitamin D

secara biologis tidak aktif dan harus diubah di ginjal oleh 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase (1-OHase) menjadi bentuk yang aktif secara biologis yaitu 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH) $_2$ D]. Fosfor serum, kalsium, *fibroblast growth factor 23* (FGF-23), dan faktor lain dapat meningkatkan (+) atau menurunkan (-) produksi ginjal 1,25(OH) $_2$ D. 1,25(OH) $_2$ D menurunkan sintesisnya sendiri melalui umpan balik negatif dan menurunkan sintesis dan sekresi hormon paratiroid oleh kelenjar paratiroid. 1,25(OH) $_2$ D meningkatkan ekspresi 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilase (24-OHase) untuk mengkatabolisme 1,25(OH) $_2$ D menjadi asam kalsitroat yang larut dalam air dan tidak aktif secara biologis, yang diekskresikan dalam empedu. 1,25(OH) $_2$ D meningkatkan penyerapan kalsium usus di usus kecil dengan berinteraksi dengan kompleks reseptor vitamin D-asam retinoat x-reseptor (VDR-RXR) untuk meningkatkan ekspresi saluran kalsium epitel (*transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6* [TRPV6]) dan calbindin 9K, *calcium-binding protein* (CaBP). 1,25(OH) $_2$ D dikenali oleh reseptornya di osteoblas, menyebabkan peningkatan ekspresi *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL). RANK, reseptor untuk RANKL pada preosteoklas, mengikat RANKL, yang menginduksi preosteoklas menjadi osteoklas dewasa. Osteoklas dewasa menghilangkan kalsium dan fosfor dari tulang, mempertahankan kadar kalsium dan fosfor dalam darah. Tingkat kalsium (Ca $^{2+}$) dan fosfor (HPO $_4^{2-}$) yang memadai akan mendorong mineralisasi kerangka (Holick, 2007).

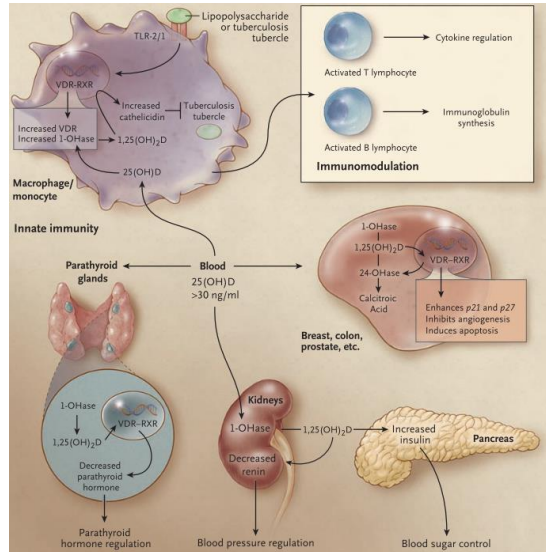


Gambar 4. Sintesis dan Metabolisme Vitamin D pada Regulasi Kalsium, Fosforus, dan Metabolisme Tulang (Holick, 2007).

Jaringan otak, prostat, payudara, dan usus besar, serta sel-sel imun memiliki reseptor vitamin D dan merespons 1,25-dihidroksivitamin D, bentuk aktif vitamin D. Selain itu, beberapa jaringan dan sel ini mengekspresikan enzim 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase. Secara langsung atau tidak langsung, 1,25-dihidroksivitamin D mengontrol lebih dari 200 gen, termasuk

gen yang bertanggung jawab untuk regulasi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis. Ini menurunkan proliferasi sel baik sel normal maupun sel kanker dan menginduksi diferensiasi terminal mereka. 1,25-Dihidroksivitamin D juga merupakan imunomodulator yang poten. Pada Gambar 5 menunjukkan metabolisme vitamin D yang berperan dalam fungsi nonskeletal. Ketika makrofag atau monosit dirangsang melalui *toll-like receptor* 2/1 (TLR2/1) oleh agen infeksi seperti *Mycobacterium tuberculosis* atau lipopolisakaridanya, sinyal tersebut mengatur ekspresi reseptor vitamin D (VDR) dan 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase (1-OHase). Tingkat 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] 30 ng per mililiter (75 nmol per liter) atau lebih tinggi menyediakan substrat yang memadai untuk 1-OHase untuk mengubah 25(OH)D menjadi bentuk aktifnya, 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]. 1,25(OH)2D berjalan ke nukleus, di mana ia meningkatkan ekspresi cathelicidin, peptida yang mampu meningkatkan imunitas bawaan dan menginduksi penghancuran agen infeksi seperti *M. tuberculosis*. Kemungkinan juga 1,25(OH)2D yang diproduksi di monosit atau makrofag dilepaskan untuk bekerja secara lokal pada limfosit T teraktivasi, yang mengatur sintesis sitokin, dan limfosit B teraktivasi, yang mengatur sintesis imunoglobulin. Ketika tingkat 25(OH)D kira-kira 30 ng per mililiter, risiko kanker berkurang. Dipercaya bahwa produksi lokal 1,25(OH)2D di payudara, usus besar, prostat, dan jaringan lain mengatur berbagai gen yang mengontrol proliferasi, termasuk p21 dan p27, serta gen yang menghambat angiogenesis dan menginduksi diferensiasi. dan

apoptosis. Setelah 1,25(OH)₂D menyelesaikan tugas mempertahankan proliferasi dan diferensiasi sel normal, ia menginduksi ekspresi enzim 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilase (24-OHase), yang meningkatkan katabolisme 1,25(OH)₂D menjadi asam kalsitroat yang inert secara biologis. Dengan demikian, 1,25(OH)₂D yang diproduksi secara lokal tidak masuk ke dalam sirkulasi dan tidak berpengaruh pada metabolisme kalsium. Kelenjar paratiroid memiliki aktivitas 1-OHase, dan produksi lokal 1,25(OH)₂D menghambat ekspresi dan sintesis hormon paratiroid. 1,25(OH)₂D yang diproduksi di ginjal memasuki sirkulasi dan dapat menurunkan produksi renin di ginjal dan merangsang sekresi insulin di sel pulau beta pankreas.



Gambar 5. Metabolisme 25-Hydroxyvitamin D menjadi 1,25-Dihydroxyvitamin D untuk Fungsi Nonskeletal (Holick, 2007).

Metabolit 25-hydroxyvitamin D (D25(OH)) merupakan indikator status vitamin D. Status D25(OH) dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan bukti ilmiah, kadar serum D25(OH) adekuat seharusnya >75 nmol/L atau >30 ng/ml (Alam, 2013; Amrein *et al.*, 2020).

Tabel 2. Status dan Kadar D25(OH) Serum (Alam, 2013)*dikali 2,5 untuk mengubah ke nmol/L

Kadar Vitamin D25(OH) (ng/ml)*	Status Vitamin D25(OH)
<10	<i>Severe deficiency</i>
10 - <20	<i>Deficiency</i>
20 - <30	<i>Insufficient</i>
≥30 – 100	<i>Adequate</i>
≥100	<i>Possible toxicity</i>

Sintesis pada kulit terbatas oleh berbagai hal, yaitu pigmentasi kulit, sinar matahari, kualitas udara yang buruk, dan persentase permukaan kulit yang terpapar. Sinar UVB menginduksi perubahan DHC menjadi pre-vitamin D3, namun paparan tersebut mengakibatkan peningkatan kandungan melatonin dalam epidermal. Keterlibatan respons transkripsi dan post-transkripsi, meningkatkan respons pigmen dalam peningkatan sejumlah melanosit. Produksi vitamin D3 diatur karena melanin berkompetisi dengan DHC untuk menyerap sinar UVB, sehingga menurunkan efisiensi perubahan menjadi pre-vitamin D3. Hal inilah yang menyebabkan orang yang berkulit gelap memiliki kadar vitamin D serum lebih rendah daripada orang berkulit

cerah. Selain itu berbagai hal lain juga dapat menyebabkan rendahnya kadar vitamin D serum yaitu pada keadaan malabsorpsi oleh karena peradangan saluran cerna, obesitas, pemakaian obat-obat anti kejang (seperti fenobarbital dan fenitoin) dan penggunaan kortikosteroid jangka panjang (Holick, 2007; Rosen, 2011).

Salah satu faktor yang memengaruhi kadar vitamin D serum, antara lain obesitas dan asap rokok. Orang dengan obesitas yang memiliki jaringan adiposa tebal di bawah kulit akan mencegah paparan sinar matahari menembus kulit dan vitamin D terperangkap dalam jaringan adiposa, sehingga terjadi defisiensi serum (Vanherwegen, Gysemans and Mathieu, 2018). Selain itu asap rokok yang dihasilkan oleh rokok akan mengakibatkan defisiensi kadar vitamin D serum pada perokok aktif maupun perokok pasif. Asap rokok yang dihirup dapat menurunkan perubahan vitamin D inaktif ke bentuk aktif pada sel-sel saluran pernapasan (Mousavi *et al.*, 2019).

2.5. VITAMIN D DAN NEUROPATI DIABETIK

Prevalensi defisiensi vitamin D tinggi pada pasien DM (Alam *et al.*, 2016; Amrein *et al.*, 2020). Ada beberapa bukti yang mendukung peran vitamin D dalam fungsi sel beta pankreas yang terjadi pada pasien DM. Sebuah studi meneliti hubungan cross-sectional antara vitamin D dan disfungsi sel beta pada subjek yang berisiko DM tipe 2 dan menunjukkan hubungan positif antara

vitamin D dan fungsi sel beta (Kayanihil *et al.*, 2010). Meskipun tidak terbukti hubungan sebab akibat, reseptor spesifik vitamin D teridentifikasi di sel β pankreas. Beberapa penelitian menyatakan peranan penting vitamin D pada patogenesis DM tipe 2, melalui mekanisme langsung dan tidak langsung yang memengaruhi fungsi sel β (Palomer *et al.*, 2008).

Secara garis besar peranan vitamin D pada DM tipe 2 terdiri atas 3 mekanisme: pengaruh terhadap sekresi insulin, aksi insulin, sitokin inflamasi dan stress oksidatif (Seshadri, Tamilselvan and Rajendran, 2011; Vanherwegen, Gysemans and Mathieu, 2018).

Vitamin D Terhadap Sekresi Insulin

Terdapat reseptor vitamin D di sel β pankreas dan ekspresi enzim 1,25 hidroksilase di sel β pankreas. Selain itu, vitamin D memperbaiki sekresi insulin dan toleransi glukosa melalui regulasi kadar kalsium. Kadar kalsium menginduksi sekresi insulin secara tidak langsung dengan meningkatkan konsentrasi kalsium intrasel. Vitamin D juga memediasi aktivasi endopeptida *calcium-dependent* dengan memfasilitasi perubahan pro-insulin menjadi insulin (Seshadri, Tamilselvan and Rajendran, 2011).

Vitamin D Terhadap Aksi Insulin

Vitamin D dapat memediasi aktivasi transkripsi gen insulin manusia (VDREs terdapat pada promotor gen insulin manusia) dan juga menstimulasi ekspresi reseptor insulin dengan demikian meningkatkan respons transport glukosa. Selain itu vitamin D bermanfaat pada aksi insulin secara tidak langsung melalui peranannya dalam mengatur kadar kalsium ekstrasel, kalsium berguna untuk proses mediasi insulin di jaringan-jaringan yang berespons terhadap insulin (Seshadri, Tamilselvan and Rajendran, 2011).

Vitamin D Terhadap Sitokin Inflamasi

Vitamin D memperbaiki sensitifitas insulin dan meningkatkan kelangsungan sel β dengan memodulasi efek sitokin. Vitamin D berinteraksi dengan elemen-elemen yang respons vitamin D di lokasi promotor gen sitokin untuk mengganggu faktor transkripsi inti yang terlibat dalam pembentukan dan aksi sitokin. Vitamin D mengatur aktivasi NF- κ B, regulator penting gen pengode sitokin pro-inflamatorik yang terlibat dalam resistensi insulin. Vitamin D mengganggu pembentukan sitokin dengan mengatur ekspresi calbindin, protein pengikat kalsium sitosol yang ditemukan di banyak jaringan, termasuk sel β pankreas. Calbindin melawan apoptosis diinduksi sitokin yang terjadi setelah peningkatan dalam kalsium bebas sitosol (Ca^{2+}) (Seshadri, Tamilselvan and Rajendran, 2011). Penelitian tingkat sel mengindikasikan vitamin D adalah modulator fungsi imun dan inflamasi. Perubahan $\text{D}_{25}(\text{OH})$ menjadi bentuk aktif $1,25(\text{OH})_2$ terjadi di sel-sel sistem imun. Metabolit aktif

vitamin mempunyai efek anti-inflamatorik terhadap profil monosit inflamatorik, menurunkan ekspresi dan produksi beberapa sitokin pro-inflamatorik, termasuk TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8 (Calton *et al.*, 2015; Bilir *et al.*, 2016).

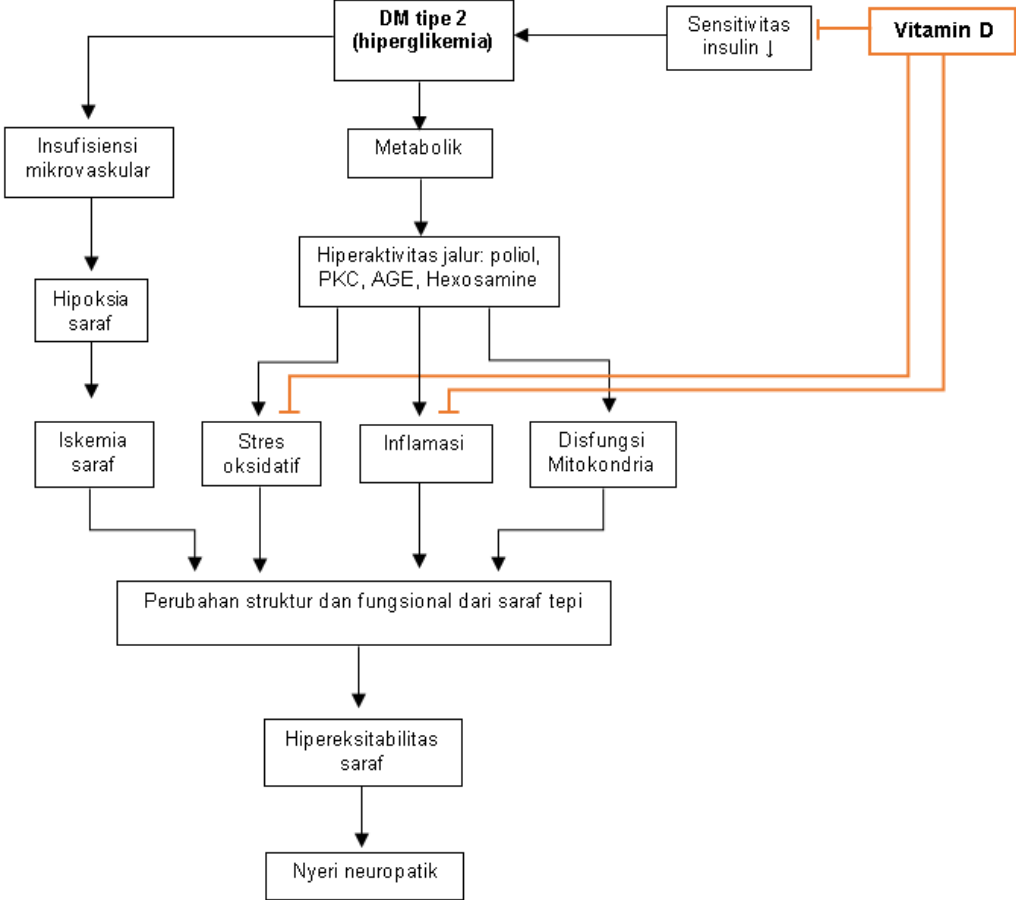
Vitamin D Terhadap Stres Oksidatif

Salah satu konsekuensi paparan glukosa tinggi adalah mengaktivasi jalur poliol. Dimana pada kondisi normal diketahui penting untuk osmoregulasi, namun pada kondisi DM berkaitan dengan kerusakan jaringan. Aktivasi jalur poliol oleh hiperglikemia berkaitan dengan peningkatan produksi ROS intraseluler. Sel-sel pada pasien DM menunjukkan peningkatan kadar sorbitol, berkaitan dengan peningkatan produksi ROS intraseluler, yang memicu stress oksidatif. Pemberian vitamin D signifikan menurunkan konsentrasi sorbitol intraseluler, yang dapat mencegah sel-sel dari stress oksidatif. Vitamin D menginduksi perubahan metabolisme sel HEK293T, termasuk penurunan sorbitol, glisin, glutamat, guanin. Penurunan konsentrasi sorbitol intraseluler berkaitan dengan vitamin D yang meregulasi homeostasis reduksi–oksidasi dan proteksi terhadap stress oksidatif, dengan menurunkan konsentrasi glisin dan guanin, dan meningkatkan konsentrasi kolin dan fosfokolin (Santos *et al.*, 2017).

Mekanisme diatas pada akhirnya akan berpengaruh terhadap perkembangan nyeri neuropatik pada pasien DM tipe 2. Beberapa penelitian observasional pada pasien DM juga menunjukkan hubungan signifikan antara

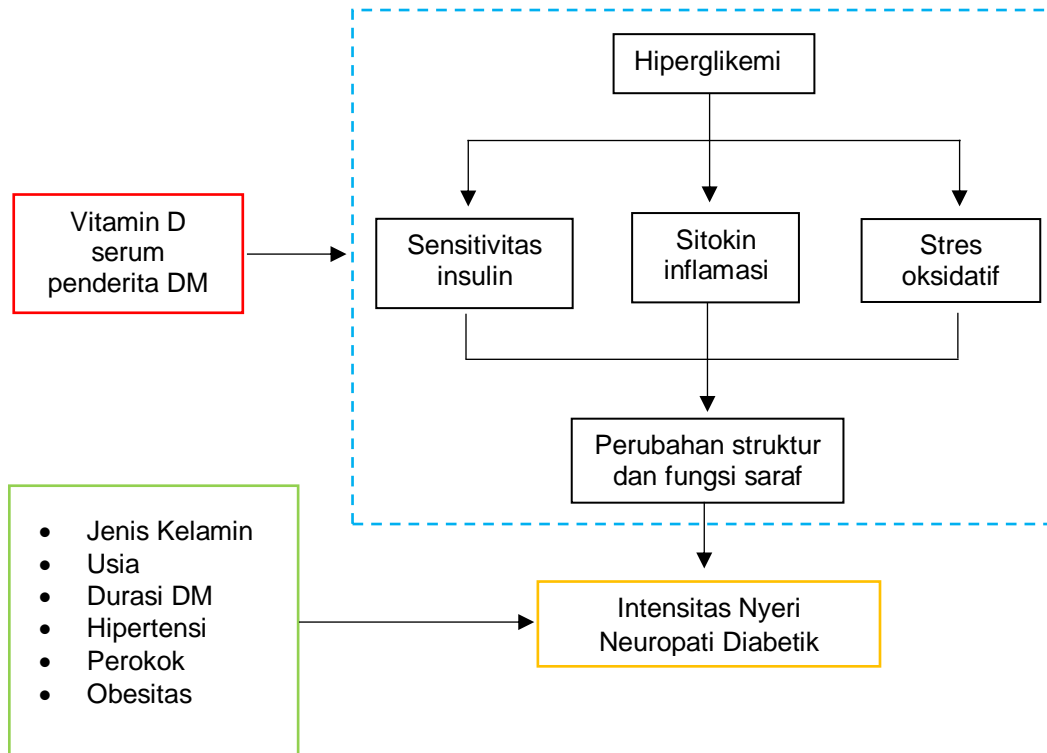
defisiensi vitamin D dan parestesia, kebas, juga antara defisit neurologi dan elektrofisiologi (Lee and Chen, 2008; Basit *et al.*, 2016). Studi lainnya menyebutkan sebanyak 78% pasien dengan neuropati diabetik memiliki kadar vitamin D serum yang rendah, dan pemberian suplementasi vitamin D dapat memperbaiki keluhan neuropati diabetik dengan memperbaiki mikrosirkulasi dan menurunkan sitokin inflamasi (Karonova *et al.*, 2020).

2.6. KERANGKA TEORI



Keterangan:
 → : Mengaktivasi
 —| : Menghambat

2.7. KERANGKA KONSEP



Keterangan:

- Variabel independen
- Variabel dependen
- Variabel antara
- Variabel perancu