

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN VITAMIN D TERHADAP DERAJAT  
NYERI NEUROPATIK PADA PENDERITA NEUROPATI DIABETIK**

*THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON THE DEGREE OF NEUROPATHIC  
PAIN IN DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS*

**Ade Sofiyan**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN VITAMIN D TERHADAP  
DERAJATNYERI NEUROPATIK PADA PENDERITA  
NEUROPATI DIABETIK**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Dokter Spesialis-1 (SP.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh :

**Ade Sofiyan**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN VITAMIN D TERHADAP DERAJAT NYERI  
NEUROPATIK PADA PENDERITA NEUROPATI DIABETIK**

Disusun dan diajukan oleh:

**ADE SOFIYAN  
C155172009**

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 **12 JULI 2022**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)  
NIP. 19621116 198803 1006

Pembimbing Pendamping,

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

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin

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

Dekan Fakultas kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ade Sofiyon

Nomor Mahasiwa : C155172009

Program Studi : Neurologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



(dr. Ade Sofiyon)

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah wasyukurillah segala pujian bagi ALLAH SWT yang melimpahkan keberkahan dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat diterima dan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan telah menyelesaikan karya akhir tesis ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna, namun berkat adanya kerja keras, usaha, serta dukungan dan doa dari berbagai pihak yang terlibat maka karya ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini izinkan penulis menghaturkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Penulis mengucapkan rasa syukur kepada ALLAH SWT, terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua penulis, Ayahanda Rajimin dan Ibunda Tercinta Nurmiyati Siagian untuk doa, kasih sayang yang selama ini diberikan dan dukungan penuh terus menerus tanpa pamrih mendampingi penulis dalam situasi sesulit apapun sehingga penulis dapat menyelesaikan program pendidikan ini dengan baik dan lancar. Ucapan terima kasih yang spesial yang tak terhingga penulis haturkan kepada istri tercinta dan tersayang dr. Alfiah Tun Sahara untuk semua dukungan, doa, kesabaran, kasih sayang, perhatian, serta penantian selama penulis menjalani pendidikan hingga menjalani dan menghadapi ujian-ujian akademik sampai terbuatnya hasil karya ini. Terima kasih juga kepada buah hati tercinta Ananda Zahwa Alzahira Ihtisyam Sofyan dan Ananda Muhammad Zavier Althafurrahman Sofyan untuk kesabaran, penantian, doa kepada orang tua yang tidak pernah terputus. Terima kasih kepada Ayahanda Tercinta Aba Tohirin dan

Ibunda Umi Nadra Alkatiri yang telah memberikan mentoring, semangat, doa yang tidak pernah terputus untuk penulis. Kepada Adik-adik penulis Adinda Putri Rafika Dewi, Amd.T yang banyak membantu suport finansial, doa, dan motivasi kepada penulis selama menjalani pendidikan, Terima kasih kepada Adinda Rama Yuda,S.P atas doa, dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada seluruh keluarga besar penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan dukungan moril maupun materil hingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

**1. Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S (K)**, sebagai penasihat serta pembimbing akademik, guru dan orang tua bagi penulis yang senantiasa meluangkan waktunya, mengayomi membantu, memberi dukungan moril dan nasihat selama penulis menjalani program pendidikan dokter spesialis.

**2. dr. Muhammad Akbar, PhD, Sp.S (K), DFM**, sebagai pembimbing dan penguji yang selalu bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan dan memberi dukungan serta motivasi selama penulis dalam pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

**3. Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S (K)**, selaku penguji dan pembimbing yang sudah berkenan meluangkan waktu serta banyak memberikan ide-ide dan masukan yang sangat berharga saat membimbing dan mengarahkan penulis. Beliau tak henti sebagai orang tua yang selalu memberinasiht baik dalam bidang akademik,

maupun dalam hal moral, etika, dan akhlak.

**4. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S (K), FINS, FINA**, selaku penguji dan pembimbing yang telah berkenan dan bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan dan koreksinya dalam penulisan karya akhir ini. Beliau juga tak henti memberikan ide dan masukan yang sangat berharga dalam membimbing dan mengarahkan penulis.

**5. dr. Gita Vita Soraya, PhD**, selaku pembimbing statistik yang telah meluangkan waktu memberikan dukungan, bimbingan ilmu, dan petunjuk. Juga terima kasih atas kesediaan beliau meluangkan waktu untuk selalu hadir pada serangkaian ujian memberikan masukan dan koreksi serta arahan dalam penulisan ini.

**6. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS**, selaku kepala Departemen Neurologi, guru, orang tua yang selalu membimbing dan memberikan nasihat baik dalam hal akademik maupun etika dan akhlak. Terima kasih yang tak terhingga kepada beliau atas kesempatan yang diberikan kepada penulis ditengah kesibukan beliau tidak henti-hentinya meluangkan waktu untuk membimbing.

**7. Prof. Dr. dr. H. Amiruddin Aliah, Sp.S (K), MM**, selaku guru besar di Departemen Neurologi, yang selalu membimbing tanpa mengenal waktu dan pamrih. Menasehati dalam hal apapun terutama akhlak. Beliau menjadi panutan penulis.

**8. Ketua Program Studi dr. Muhammad Akbar, PhD, Sp.S (K), DFM**, sebagai guru, ayahanda, serta panutan bagi penulis. Terima kasih yang sebesar-besarnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Departemen Neurologi Universitas Hasanuddin.

**9. Penghormatan yang tulus juga saya sampaikan kepada guru-guru kami :**

dr. Abdul Muis, Sp.S (K), Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K), Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S (K), dr. Mimi Lotisna, Sp.S (K), Dr. Dr. Audry Devisanty Wuysang,

Sp.S (K), M.Si, dr. Cahyono Kaelan, PhD, Sp.PA, Sp.S(K), dr. Ummu Atiah, Sp. (K), dr. Andi Weri Sompas, M.Kes, Sp. S (K), dr. Mochammad Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S (K), dr.Muhammad Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S (K), dr. Sri Wahyuni Gani,M.Kes, Sp.S (K), dr. Muhammad Yunus Amran, PhD, M.Kes, Sp.S (K), FINR, FIPR.

Dan tidak lupa rasa terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

Sahabat seperjuangan, saudara,teman dalam suka dan duka Jellyfish (ubur-ubur) peserta PPDS Neurologi Unhas angkatan Januari 2018 dr.Willy Candra, dr. Wa Ode Syakinah, dr. Mustikayani, dr. Andi Israyanti Mawardi, dr. Candra Arisandi, dr. Denise Dewanto Setiawan, dr.Edo Febrian Ananda, dr.Rudi Hermawa, dan adinda penulis dr.Ahmad Zaki yang paling bontot ; karena kalian perjalanan pendidikan spesialis ini menjadi penuh warna, canda, tawa serta suka dan duka kita lalui bersama-sama.

Juga ungkapan terima kasih penulis haturkan kepada sejawat,rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Departemen Neurologi yang telah banyak membantu penulis dalam proses pendidikan dan dalam penelitian serta penyelesaian tugas ini. Juga kepada para pegawai dan paramedis di semua rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan,terkhusus kepada Bp. Isdar,SKM ; Ibu Masse, SE ; Bp.Arfan; dan kakanda Muh Syukur, SKM yang tidak pernah lelah membantu baik dalam masalah administrasi dan fasilitas perpustakaan selama masa pendidikan penulis.

Pada akhirnya ucapan terima kasih penulis haturkan kepada semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu. Mohon maaf atas segala khilaf dan semoga ALLAH SWT membalas kebaikan yang diberikan kepada semua pihak



yang telah banyak membantu serta kepada penulis dengan balasan yang lebih baik. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat serta kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di dalam bidang ilmu neurologi.

Makassar, 12 Juli 2022

**ADE SOFIYAN**

## ABSTRACT

**ADE SOFIYAN.** *The Effect Of Vitamin D Supplementation on The Degree of Neuropathic Pain in Diabetic Neuropathy Patients* (Supervised by **Yudy Goysal, Muhammad Akbar, Susi Aulina, Ashari Bahar, and Gita Vita Soraya**).

Diabetic neuropathy is one of the microvascular complications often found in DM (Diabetes Mellitus) patients, which is characterized by a progressive loss of neuron function. Vitamin D deficiency in people with diabetic neuropathy leads to increased neuropathic pain. Vitamin D supplements improve microcirculation and lower inflammatory cytokines. This study aims to determine the effect of vitamin D supplementation on the degree of neuropathic pain in patients with Diabetic Neuropathy. Research design with intervention design with pre and post test design in 38 study subjects aged 40-65 years, divided into intervention and control groups Pain measurement measurement using the NPRS (Numeric Pain Rating Scale) scale and measured simultaneously with serum D25(OH). The intervention group was given a dose of vitamin D supplement dose 50,000I U once a week for 12 weeks. The control group did not get the placebo .Both groups measured NPRS weekly for 12 weeks.

There is a more significant increase in D25(OH) levels in the intervention group after the administration of high doses of weekly vitamin D compared to the control group. Meanwhile, a significant decrease in NPRS occurred only in the intervention group. There are significant differences in changes in D25(OH) levels as well as changes in NPRS in the intervention group compared to the control group. There is a strong negative correlation between changes in D25(OH) and NPRS in the study population (  $p < 0.0001$ ,  $r = -0.635$  ).Where the greater the change in D25(OH), the greater the decrease in the degree of pain.

**Keywords :** *Diabetic Neuropathy, NPRS, Vitamin D, Diabetic Neuropathy Sufferers*



## DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL.....	4
DAFTAR GAMBAR.....	5
DAFTAR SINGKATAN.....	6
PENDAHULUAN.....	8
1.1 Latar Belakang.....	8
1.2 Rumusan Masalah.....	12
1.3 Tujuan Penelitian.....	13
1.3.1 Tujuan Umum.....	13
1.3.2 Tujuan Khusus.....	13
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	14
1.4.2 Manfaat Praktis.....	14
1.4.3 Manfaat Metodologi.....	14
1.5 Hipotesis Penelitian.....	14
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	15
2.1 Neuropati Diabetika.....	15
2.1.1 Epidemiologi.....	16
2.1.2 Patogenesis.....	17
2.1.2.1 Stres Oksidatif/Nitratif.....	18
2.1.2.2 Jalur Poliol.....	20
2.1.2.3 AGE (Advanced Glycation End).....	21
2.1.2.4 Jalur PKC (Protein Kinase C).....	23
2.1.2.5 Sitokin.....	23
2.1.3 Faktor Risiko.....	24
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	24
2.1.5 Klasifikasi.....	26
2.1.6 Staging.....	28
2.1.7 Prognosis.....	29
2.2 Vitamin D.....	30
2.2.1 Sumber Vitamin D.....	31

2.2.2 Sintesis dan aktivasi Vitamin D.....	31
2.2.3 Fungsi Vitamin D.....	36
2.2.4 Status Vitamin D.....	37
2.3 Hubungan antara Vitamin D dengan Neuropati Diabetika .....	38
2.4 PainDETECT .....	39
2.4.1 Kerangka Teori.....	40
BAB III METODE PENELITIAN.....	42
3.1 Desain Penelitian .....	42
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	42
3.3. Subjek Penelitian .....	42
3.3.1. Populasi Penelitian .....	42
3.3.2. Sampel Penelitian.....	42
3.3.3 Kriteria Inklusi.....	43
3.3.4. Kriteria Eksklusi.....	43
3.3.5. Kriteria <i>Drop Out</i> .....	44
3.3.6. Perkiraan Besar Sampel.....	44
3.4. Cara Pengumpulan Data.....	45
3.4.1. Alat dan Bahan.....	45
3.4.2. Cara kerja.....	45
3.5. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	47
3.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	47
3.7 Analisis Data dan Uji Statistik.....	50
3.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	50
3.9 Alur Penelitian.....	51
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	52
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	53
4.2. Karakteristik Neuropati Padasubyek Penelitian.....	55
4.3. Analisis NPRS Dan Serum Vitamin D(25)Oh Sebelum Dan Sesudah Intervensi .....	57
4.4. Korelasi antara skor NPRS dengan kadar D25(OH).....	60
BAB V PEMBAHASAN .....	61
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN .....	73
<b>6.1.</b> SIMPULAN .....	73
<b>6.2.</b> SARAN .....	73

Daftar Pustaka.....	74
Lampiran 1. Formulir demografi pasien penelitian .....	84
<b>Numeric Pain Rating Scale Sesudah .....</b>	<b>86</b>
<b>Lampiran 2 Kuesioner pain<i>DETECT</i> .....</b>	<b>87</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sistem Klasifikasi Thomas(Thomas, 1997) .....	27
Tabel 2. Stadium Neuropati Diabetika (Baba et al., 2018) .....	29
Tabel 3. Konsentrasi dan Status Kalsidiol (MF Holick, 2007).....	38
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian.....	53
Tabel 5. Hasil Analisis NPRS dan D(25)OH sebelum dan sesudah intervensi .....	57
Tabel 6. Analisis Korelasi NPRS dengan D25(OH).....	59
Tabel 7. Analisis karakteristik neuropati pada subyek penelitian.....	55

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Patofisiologi dari painless and painful neuropati diabetik.....	17
<b>Gambar 2.</b> Mekanisme Terbentuknya ROS, PKC, dan AGE.....	19
<b>Gambar 3.</b> Perubahan pada neuron perifer berkontribusi pada patofisiologi painful neuropati diabetik .....	22
<b>Gambar 4.</b> Algoritme BDC untuk Neuropati Diabetika .....	28
<b>Gambar 5.</b> Proses Pembentukan Vitamin D .....	32
<b>Gambar 6.</b> Sintesis Vitamin D.....	33
<b>Gambar 7</b> Pengukuran NPRS mingguan pada kelompok intervensi dan kontrol selama 12 minggu. ....	57
<b>Gambar 7.</b> Analisis NPRS dan D25(OH) .....	58
<b>Gambar 8.</b> Analisis Delta NPRS serta Delta D25(OH) .....	59
<b>Gambar 9.</b> Analisis korelasi Delta NPRS serta Delta D25(OH).....	60



## DAFTAR SINGKATAN

DM : Diabetes mellitus

UVB : Ultraviolet-B

RXR : *Retinoid X Receptor*

NGF : *Nerve Growth Factor*

GDNF : *Glial cell line-derived Neurotrophic Factor*

BPNST: *Brief Peripheral Neuropathy Screening Test*

TCSS : *Toronto Clinical Scoring System*

MNSI-A: *Michigan Neuropathy Screening Instrument Part A*

MNSI-B: *Michigan Neuropathy Screening Instrument Part B*

AGE : *Advanced Glycation End*

CIDP : *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase: *Natrium/kalium-adenosine triphosphatase*

PKC : Protein Kinase C

NADPH: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

RNS : *Reactive Nitrogen Species*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

NF- $\kappa$ B: *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells*

TGF- $\beta$ : *Transforming Growth Factor beta*

PAD : *Peripheral Arterial Disease*

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolisme kronis dengan prevalensi dan insidensi yang tinggi setiap tahun di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Penyakit ini menjadi masalah yang lebih serius ketika terjadi komplikasi, salah satunya adalah neuropati diabetik. Neuropati diabetik dapat terjadi karena berbagai faktor, termasuk kontrol glikemik yang buruk dan durasi diabetes (Rachman *et al.*, 2021).

Di negara berkembang rata-rata usia pasien DM antara 45–64 tahun. Diabetes Mellitus tipe 2 kira-kira 90% dari semua kasus DM yang terdiagnosis (Fitri, 2020). Data WHO 2016 menyatakan mayoritas diabetes melitus di dunia pada tahun 2014 yang terjadi pada usia lebih dari 18 tahun yaitu 8,50% (Rahmawati and Hargono, 2018).

Neuropati diabetika merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering ditemukan pada pasien DM (diabetes mellitus), yang ditandai hilangnya fungsi neuron secara progresif. Definisi neuropati perifer diabetika adalah adanya tanda dan gejala dari disfungsi saraf perifer pada pasien DM setelah penyebab lain dieksklusi (Juster-Switlyk and Smith, 2016). Neuropati simtomatik dapat terjadi pada 30-50% pasien neuropati diabetika (Argoff *et al.*, 2006; Deshpande *et al.*, 2008;

Skljarevski and Malik, 2007). Saat ini belum ada terapi yang dapat mengubah perjalanan penyakit neuropati diabetika. Pengobatan gejala atau simptomatik masih merupakan tujuan utama pengobatan. Anti-konvulsan dan anti-depresan merupakan terapi lini pertama dengan tujuan akhir penurunan intensitas nyeri sebanyak 50% (Tavakoli *et al.*, 2010).

Pada fase awal, neuropati diabetika mempengaruhi serat saraf dengan diameter kecil. Serat saraf yang lebih besar akan terkena dampaknya seiring paparan hiperglikemia yang berkelanjutan (Quan, 2020). Gejala neuropati dapat melibatkan sistem sensorik, motorik, dan autonom. Gejala sensorik dapat berupa gejala negatif atau positif, difus atau fokal, biasanya terjadi perlahan dan memiliki distribusi *stocking-and-glove* pada ekstremitas distal. Gejala motorik dapat berupa kelemahan distal, proksimal, atau fokal (Quan, 2020).

Di Indonesia, diperkirakan terdapat 7 juta penderita DM pada tahun 2010, yang menempati urutan 9 di seluruh dunia (Roglic, 2010). Prevalensi neuropati diabetika di India adalah 26,1%, sedangkan di Bangladesh adalah 19,7% (Mørkrid *et al.*, 2010; Pradeepa *et al.*, 2008). Diantara pasien DM tipe 2, pasien laki-laki cenderung mengalami polineuropati diabetika lebih awal dibanding perempuan (Aaberg *et al.*, 2008). Tingkat morbiditas akibat nyeri neuropatik lebih tinggi pada perempuan (Quan, 2020).

Vitamin D merupakan salah satu vitamin larut lemak yang berfungsi seperti hormon steroid (MF Holick, 2007). Terdapat 2 isoform vitamin D yang digunakan di dalam tubuh manusia, yaitu vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub>. Sinar UVB (Ultraviolet B) yang mengenai kulit memicu sintesis vitamin D<sub>3</sub> (bentuk paling natural dari vitamin D). Vitamin D dari makanan diintegrasikan ke kilomikron, diserap ke dalam sistem limfatik dan memasuki darah vena (Lips, 2001).

Sumber utama vitamin D pada manusia adalah sintesis di kulit dengan bantuan sinar matahari (MF Holick, 2007; Holick, 2008; Holick and Chen, 2008; Moan *et al.*, 2008). Vitamin D yang diperoleh dengan cara ini dapat bertahan di dalam darah 2 kali lebih lama dibandingkan vitamin D dari suplemen dan ikan kaya minyak (salmon, makarel, dan *herring*) (Haddad *et al.*, 1993). Beberapa faktor yang mempengaruhi produksi vitamin D di kulit adalah pigmentasi, penuaan, penggunaan tabir surya topikal, dan alterasi sudut cahaya matahari (Clemens *et al.*, 1982; MF Holick, 2007; Holick and Chen, 2008; Matsuoka *et al.*, 1987a).

Kebutuhan harian vitamin D tergantung pada usia, kehamilan, laktasi dan penyakit penyerta terkait. Kebutuhan vitamin D harian pada masa bayi adalah 400 IU/hari, usia 1–18 tahun 600 IU/hari, 19–50 tahun 600 IU/hari dan setelah usia 50 tahun 800 IU/hari. Kebutuhan vitamin D lebih tinggi selama kehamilan dan menyusui membutuhkan hingga ke 2000 IU / hari (Matsuoka *et al.*, 1987b).

Gejala nyeri neuropatik lebih banyak dikeluhkan ras Asia Selatan dibandingkan Eropa dan Afrika Karibia (Abbott *et al.*, 2011). NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) tahun 2001-2004 menemukan hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan parestesia dan rasa baal (Soderstrom *et al.*, 2012). Skalii dkk menemukan hubungan antara defisiensi vitamin D dan neuropati diabetika perifer (Skalli *et al.*, 2012). Sebuah studi di Turki juga menemukan hubungan antara penurunan kalsidiol serum dengan polineuropati diabetika (Celikbilek *et al.*, 2015). Sebuah meta-analisis dari 6 studi menemukan bahwa defisiensi vitamin D secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko polineuropati diabetika (Lv *et al.*, 2015). Nyeri neuropati diabetika intraktabel dilaporkan mengalami perbaikan dengan suplemen vitamin D<sub>3</sub> perbaikan VAS sebanyak 50% (Lee and Chen, 2008).

Diabetes melitus dikaitkan dengan kekurangan vitamin D. Sebesar 49% atau hampir setengah dari pasien diabetes mellitus mengalami kekurangan vitamin D. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kerusakan saraf pada diabetes melitus dan memicu terjadinya nyeri neuropati (Indra *et al.*, 2017).

Diketahui bahwa kekurangan vitamin D bersama dengan diabetes mellitus tipe 2 merupakan pandemi modern, kekurangan vitamin D tersebar luas di seluruh dunia. Pasien dengan obesitas, diabetes gestasional, dan DM tipe 2 merupakan kelompok risiko tinggi (Karonova *et al.*, 2020). Satu studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada

pasien dengan DMT2 dan DPN mengakibatkan penurunan rasa sakit dan pengurangan atau penarikan opioid semisintetik, dan bahwa peningkatan 25(OH)D sebesar 1 ng/mL dikaitkan dengan penurunan keparahan neuropati dan peningkatan frekuensi konduksi impuls di sepanjang serabut saraf masing-masing sebesar 2,2% dan 3,4% (Karonova *et al.*, 2020).

Kumar dkk menyatakan bahwa kadar vitamin D yang rendah berkaitan dengan peningkatan stress oksidatif. Defisiensi vitamin D mengubah sintesis dan sekresi insulin pada manusia. Vitamin D dapat mempengaruhi homeostasis glukosa melalui modulasi respons inflamasi. Terapi intervensi untuk meningkatkan kadar vitamin D dan menurunkan stress oksidatif seyogyanya dimasukkan sebagai bagian pengobatan pada DM yang baru terdiagnosis. Suplementasi vitamin D atau bentuk bioaktif D<sub>1,25</sub>(OH)<sub>2</sub> memperbaiki sensitifitas insulin dengan mencegah sintesis sitokin inflamatorik berlebihan (Pradeep Kumar *et al.*, 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan derajat nyeri neuropati pada penderita neuropati diabetik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian suplemen vitamin D terhadap derajat keparahan nyeri neuropatik pada penderita neuropati diabetik?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian suplemen vitamin D terhadap derajat nyeri neuropati diabetik.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung kadar D(25)OH *baseline* sebelum pemberian suplemen vitamin D pada kelompok intervensi.
2. Menghitung kadar D(25)OH *baseline* pada kelompok kontrol.
3. Menghitung kadar D(25)OH setelah pemberian suplemen vitamin D selama 12 minggu pada kelompok intervensi.
4. Menghitung kadar D(25)OH setelah 12 minggu pada kelompok kontrol.
5. Menghitung NPRS *baseline* sebelum pemberian suplemen vitamin D pada kelompok intervensi.
6. Menghitung NPRS *baseline* pada kelompok kontrol.
7. Menghitung NPRS setelah pemberian suplemen vitamin D selama 12 minggu pada kelompok intervensi.
8. Menghitung NPRS setelah 12 minggu pada kelompok kontrol.
9. Membandingkan perbedaan (delta) NPRS pada kelompok intervensi dan kontrol.
10. Membandingkan perbedaan (delta) D25(OH) pada kelompok intervensi dan kontrol.



11. Mengukur korelasi antara (delta) NPRS dan (delta) D25(OH) pada kelompok intervensi dan kontrol.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap bidang ilmu pengetahuan neurologi mengenai pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan skala nyeri pada penderita neuropati diabetik.

##### 1.4.2 Manfaat Praktis

Suplemen vitamin D dapat mengurangi derajat nyeri neuropatik pada pasien neuropati diabetik.

##### 1.4.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi penelitian dasar atau sumber referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai efek suplemen vitamin D terhadap progresivitas nyeri neuropatik pada pasien neuropati diabetik.

#### 1.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh pemberian suplemen vitamin D terhadap derajat nyeri neuropati diabetik.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Neuropati Diabetika

Kemenkes RI 2014 memaparkan Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena tubuh tidak mempunyai hormon insulin yang cukup akibat gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana (Christoforus Herlangga, 2021).

Neuropati diabetika merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering ditemukan pada pasien DM (diabetes mellitus), yang ditandai hilangnya fungsi neuron secara progresif. Definisi neuropati perifer diabetika adalah adanya tanda dan gejala dari disfungsi saraf perifer pada pasien DM setelah penyebab lain dieksklusi (Juster-Switlyk and Smith, 2016).

Pada DM tipe 1, polineuropati distal biasanya menimbulkan gejala setelah hiperglikemia kronik dalam waktu yang lama. Pada DM tipe 2, pasien dapat mengalami gejala neuropati setelah kontrol glikemik yang buruk dalam waktu yang lebih singkat (Quan, 2020). Neuropati simtomatik dapat terjadi pada 30-50% pasien neuropati diabetika (Argoff *et al.*, 2006; Deshpande *et al.*, 2008; Skljarevski and Malik, 2007). Saat ini belum ada terapi yang dapat mengubah perjalanan penyakit neuropati diabetika.

Pengobatan gejala atau simptomatik masih merupakan tujuan utama pengobatan. Anti-konvulsan dan anti-depresan merupakan terapi lini pertama dengan tujuan akhir penurunan intensitas nyeri sebanyak 50% (Tavakoli *et al.*, 2010).

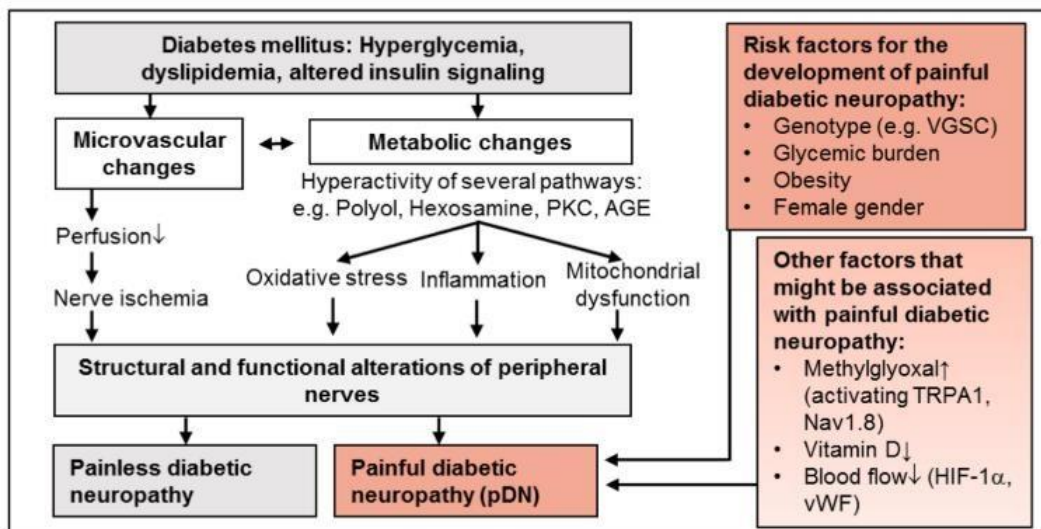
Pada fase awal, neuropati diabetika mempengaruhi serat saraf dengan diameter kecil. Serat saraf yang lebih besar akan terkena dampaknya seiring paparan hiperglikemia yang berkelanjutan (Quan, 2020). Gejala neuropati dapat melibatkan sistem sensorik, motorik, dan autonom. Gejala sensorik dapat berupa gejala negatif atau positif, difus atau fokal, biasanya terjadi perlahan dan memiliki distribusi *stocking-and-glove* pada ekstremitas distal. Gejala motorik dapat berupa kelemahan distal, proksimal, atau fokal. Gejala autonom dapat melibatkan kelenjar keringat, sistem kardiovaskular, gastrointestinal, dan genitourinaria (Quan, 2020).

### **2.1.1 Epidemiologi**

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 jumlah penderita DM di Indonesia berjumlah 10,9 % dari total penduduk di Indonesia (Christoforus Herlangga, 2021). Prevalensi neuropati diabetika di India adalah 26,1%, sedangkan di Bangladesh adalah 19,7% (Mørkrid *et al.*, 2010; Pradeepa *et al.*, 2008). Diantara pasien DM tipe 2, pasien laki-laki

cenderung mengalami polineuropati diabetika lebih awal dibanding perempuan (Aaberg *et al.*, 2008). Tingkat morbiditas akibat nyeri neuropatik lebih tinggi pada perempuan (Quan, 2020).

### 2.1.2 Patogenesis



**Gambar 1.** 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 yang dapat menyebabkan neuropati diabetik. Beberapa faktor berkontribusi terhadap perkembangan nyeri neuropatik pada neuropati diabetik. AGE (*advanced glycation end products*), HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-induced factor 1 $\alpha$* ), PKC (*protein kinase C*), TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*), VGSC (*voltage-gated sodium channel*), vWF (*von Willebrand factor*) (Rosenberger, 2020).

Patogenesis neuropati diabetik ditunjukkan pada gambar 1.

Terdapat beberapa etiologi yang berperan, termasuk pembuluh darah, autoimun, metabolisme, dan defisiensi faktor pertumbuhan neurohormonal. Hipotesis metabolik akibat hiperglikemia persisten merupakan yang paling banyak dibahas. Hiperglikemia persisten menyebabkan akumulasi sorbitol dan fruktosa di dalam saraf,

menurunkan penyerapan mio-inositol, dan menghambat pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Semua proses tersebut akan menghasilkan edema, retensi  $\text{Na}^+$ , disjungsi aksoglial, degenerasi saraf, dan pembengkakan mielin. Stres oksidatif/nitratif dan PKC (Protein Kinase C) juga memegang peranan penting (Vinik *et al.*, 2004).

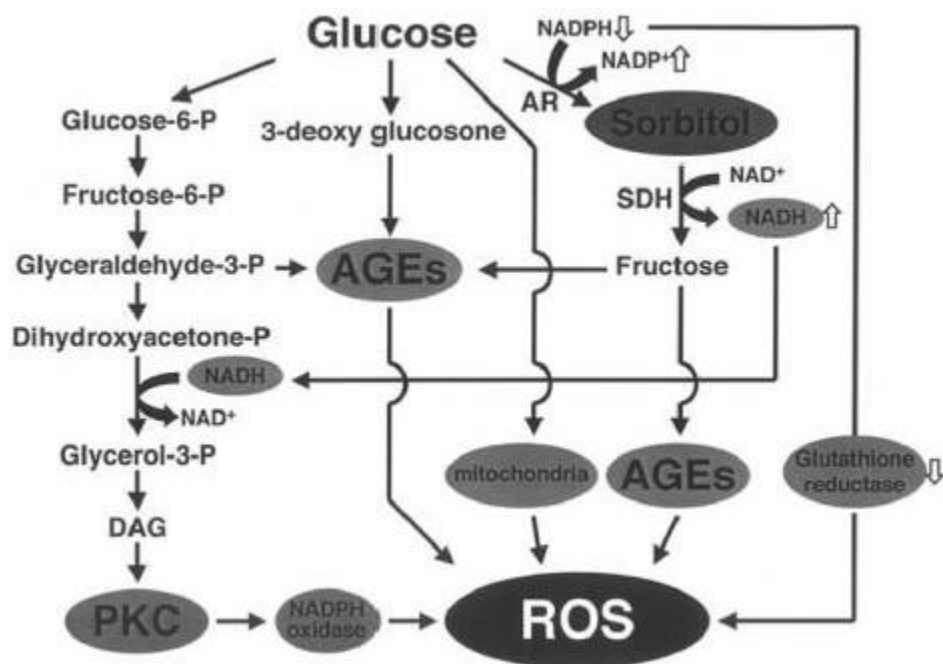
#### 2.1.2.1 Stres Oksidatif/Nitratif

Stres oksidatif dapat terjadi karena peningkatan produksi radikal bebas atau penurunan produksi antioksidan. Teori stres oksidatif pada diabetes meliputi konsumsi NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) melalui jalur poliol, aktivasi PKC, akumulasi radikal bebas yang berkaitan dengan glikasi protein, dan hiperglikemia yang diinduksi pseudohipoksia (Kurniawan, 2012).

Monosit menghasilkan anion superoksida (radikal bebas), yang dalam keadaan normal akan dinetralkan enzim superoksida dismutase (antioksidan). Anion *superoksida* dapat bereaksi dengan NO membentuk peroksinitrit, yang berpotensi mengubah fungsi protein atau membentuk radikal hidroksil yang bersifat sitotoksik (Maritim *et al.*, 2003; Opara, 2004; Vinik *et al.*, 2004).

Hiperglikemia *meningkatkan* aktivitas mitokondria dan produksi  $\text{O}_2^-$  (superoksida). Aktivitas mitokondria yang

berlebihan menyebabkan produksi berlebihan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan RNS (*Reactive Nitrogen Species*) dalam neuron. Akumulasi kedua struktur tersebut, disertai ketidakmampuan detoksifikasi akan menyebabkan disfungsi progresif organel, membran, dan nukleus (Andersen *et al.*, 2004; Figueroa-Romero *et al.*, 2008; Maritim *et al.*, 2003). Gambar 2 menunjukkan mekanisme terbentuknya ROS, PKC, dan AGE (Yamagishi and Tsutomu, 2005).



**Gambar 2.** Mekanisme Terbentuknya ROS, PKC, dan AGE (Yamagishi and Tsutomu, 2005).

#### 2.1.2.2 Jalur Poliol

Hiperglikemia persisten menyebabkan peningkatan jumlah glukosa di dalam neuron. Glukosa yang berlebihan akan diproses melalui dua langkah reduksi/oksidasi. Aldosa reduktase mereduksi glukosa menjadi sorbitol, dan kemudian sorbitol dehidrogenase mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa. Enzim aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase muncul di jaringan akibat komplikasi DM. Jalur aldosa reduktase rentan terhadap aktivasi berlebihan akibat hiperglikemia, yang menghasilkan ketidakseimbangan jalur metabolit, sorbitol, dan NADPH. Kelebihan glukosa menyebabkan konsumsi NADPH meningkat dan meningkatkan kepekaan sel terhadap stres oksidatif (Carrington and Litchfield, 1999; Figueroa-Romero *et al.*, 2008; Sango *et al.*, 2006; Uehara *et al.*, 2004). Akumulasi sorbitol dan fruktosa menyebabkan lingkungan intraselular menjadi hipertonic, efluks mioinositol (penting dalam transduksi sinyal) dan taurin (antioksidan), modulasi aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, kerusakan struktural neuron, gangguan transpor aksonal, dan peningkatan aktivitas PKC baik pada neuron dan sel Schwann (Greene *et al.*, 1999; Nakamura *et al.*, 1999; Sasase *et al.*, 2009).

### 2.1.2.3 AGE (Advanced Glycation End)

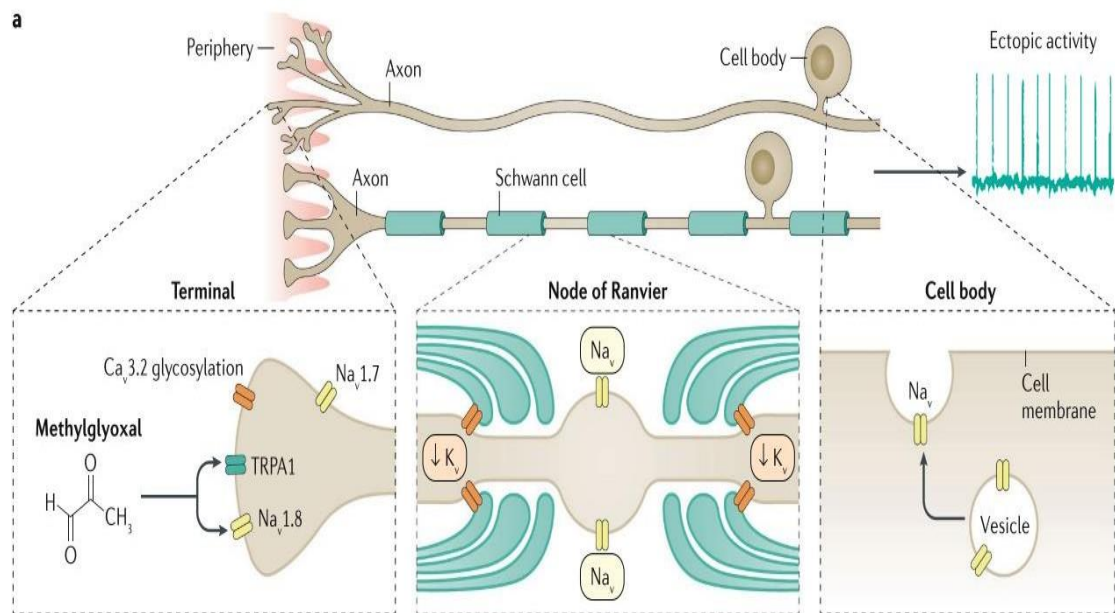
AGE (*Advanced Glycation End*) merupakan produk dari reaksi non-enzimatik glukosa,  $\alpha$ -oksoaldehida, dan turunan sakarida lainnya dengan protein, lipid, dan nukleotida. Hiperglikemia akan meningkatkan stres oksidatif dan pembentukan AGE, menunda pergantian makromolekul, dan meningkatkan stres karbonil. Pada pasien DM, terdapat akumulasi AGE di intraseluler dan ekstraseluler (sel Schwann, basal lamina perineurium, pembuluh endoneurium dan epineurium, dan akson). Imunoreaktivitas AGE meningkat sesuai durasi dan derajat keparahan diabetes, dan berhubungan dengan penurunan densitas mielin (Lukic *et al.*, 2008; Mišur *et al.*, 2004; Ryle and Donaghy, 1995).

Akibat fungsional dari deposisi AGE masih belum sepenuhnya dipahami. Pembentukan AGE terjadi pada protein berumur panjang. AGE meningkatkan absorpsi matriks protein ekstraselular, sehingga mengganggu adhesi, interaksi sel, dan permeabilitas selular. AGE intraselular membuat protein mengalami agregasi, memodifikasi protein dan asam nukleat, serta mempengaruhi perakitan sitoskeleton (Kurniawan, 2012).

Selain itu, pembentukan AGE menyebabkan stres oksidatif, menurunkan mekanisme pertahanan antioksidan selular, dan menginduksi disfungsi selular melalui reseptor di



permukaan sel. Makromolekul AGE akan berikatan pada reseptor yang dinamakan galektin-3, RAGE (*Receptor Advanced Glycated End*), dan *scavenger receptor* (Huebschmann *et al.*, 2006; Lukic *et al.*, 2008; Mišur *et al.*, 2004). Gambar 3 menunjukkan interaksi AGE-RAGE dalam patogenesis neuropati diabetika (Lukic *et al.*, 2008).



**Gambar 3.** 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 (Eva. L Feldman *et al.*, 2019).

#### 2.1.2.4 Jalur PKC (Protein Kinase C)

Hiperglikemia meningkatkan sintesis DAG dan merangsang aktivasi berlebihan dari PKC. Isoform  $\beta$  dari PKC dikaitkan dengan nefropati, penyakit kardiovaskular, dan retinopati. Stimulasi berlebihan dari PKC menyebabkan ekspresi berlebihan dari protein angiogenik, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells*), dan TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*). Seluruh proses diatas penting dalam patogenesis neuropati diabetika (Curtis et al., 2003; Figueroa-Romero et al., 2008; Nakamura et al., 1999; Sasase et al., 2009).

#### 2.1.2.5 Sitokin

Saat terjadi kerusakan saraf, produksi sitokin oleh sel Schwann, makrofag, sel mast, dan neuron akan meningkat. Sitokin-sitokin tersebut meliputi sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), sitokin imunomodulator (TGF-I), dan sitokin imun (IL-2, IFN-I). Sitokin dapat memberikan efek pada sel Schwann, produksi sitoskeleton, ekspresi CAM (*Cell Adhesion Molecule*), produksi faktor pertumbuhan, dan produksi matriks ekstrasel (Vinik et al., 2004).

### 2.1.3 Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko yang dihubungkan dengan gejala yang lebih berat adalah durasi DM yang lama, kontrol glikemik yang buruk, penuaan, hipertensi, merokok, dislipidemia, konsumsi alkohol berat, fenotip HLA-DR3/4, dan postur tubuh tinggi (Dorsey *et al.*, 2009; Tavakkoly-Bazzaz *et al.*, 2010). Jende dkk melaporkan bahwa neuropati diabetika pada DM tipe 1 berhubungan dengan kontrol glikemik yang buruk dan hilangnya konduksi saraf, sedangkan pada DM tipe 2 berhubungan dengan perubahan metabolisme lipid (Jende *et al.*, 2018). Pai dkk melaporkan bahwa pada pasien DM tipe 2 dewasa, terdapat hubungan antara variabilitas glukosa darah puasa dan risiko nyeri neuropati perifer diabetik (Pai *et al.*, 2018). Dabelea dkk melaporkan bahwa prevalensi neuropati perifer lebih besar pada DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1 (17,7% vs 8,5%). *Odds ratio* neuropati perifer pada pasien DM tipe 2 vs tipe 1 adalah 2,52 (Dabelea *et al.*, 2017).

### 2.1.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis neuropati diabetika melibatkan serabut saraf sensorik, motorik, dan autonom. Neuropati sensorik biasanya terjadi secara perlahan dan memiliki distribusi *stocking-glove* pada ekstremitas distal. Gejala dapat berupa gejala negatif atau positif, difus atau fokal. Gejala negatif termasuk rasa baal atau mati rasa,

yang terasa seperti memakai sarung tangan atau kaos kaki. Kehilangan keseimbangan, terutama dengan mata tertutup dan tidak adanya nyeri saat cedera umumnya ditemukan. Gejala positif dapat dideskripsikan seperti terbakar, tertusuk jarum, tersetrum, kesemutan, rasa terikat, nyeri, atau hipersensitif terhadap sentuhan (Quan, 2020).

Gejala motorik dapat melibatkan kelemahan distal, proksimal, atau fokal. Pada ekstremitas atas, gejala motorik distal termasuk gangguan koordinasi motorik halus dan kesulitan melakukan pekerjaan seperti membuka stoples atau memutar kunci. Kelemahan di kaki dapat bermanifestasi sebagai kaki yang menyapu lantai dan sering terantuk benda sekitar. Kelemahan otot proksimal memberikan gejala kesulitan naik dan turun tangga, kesulitan bangun dari posisi tidur atau duduk, sering terjatuh akibat ketidakstabilan lutut, dan kesulitan mengangkat lengan hingga keatas bahu (Quan, 2020).

Gejala yang paling sering dijumpai pada neuropati sensorimotor simetris adalah kelemahan ringan pada jari kaki dan tungkai bawah. Kelemahan yang lebih berat dapat dijumpai pada neuropati diabetika asimetris (Quan, 2020).

Gejala autonom dapat melibatkan sistem kardiovaskular, gastrointestinal, genitourinaria, dan kelenjar keringat. Pasien dengan neuropati autonomik generalisata dapat mengalami ataksia,

instabilitas *gait*, presinkop, atau sinkop (Quan, 2020). Neuropati autonomik gastrointestinal dapat menimbulkan gejala nyeri abdomen, disfagia, malabsorpsi, mual, muntah, inkontinensia alvi, konstipasi, dan diare (Johnson and Vinik, 1998). Gejala kardiovaskular termasuk hipotensi ortostatik, sinus takikardia persisten, sinus aritmia, penurunan variabilitas denyut jantung sebagai respon terhadap nafas dalam, dan pre-sinkop saat berubah posisi dari tidur (Ziegler, 1999). Gejala pada kandung kemih dapat berupa mikturisi tidak lancar, anyang-anyangan, dan sulit berkemih. Neuropati sudomotor memberikan gejala intoleransi panas, keringat berlebihan pada kepala, leher, batang tubuh dengan anhidrosis pada trunkus dan ekstremitas bawah, serta *gustatory sweating* (Quan, 2020).

### **2.1.5 Klasifikasi**

Terdapat berbagai klasifikasi neuropati diabetika yang telah dibuat dan dikenali (Ayad, 1977; Meijer *et al.*, 2000). Klasifikasi yang paling sering digunakan adalah sistem Thomas dan neuropati simetris-vs-asimetris. Sistem Thomas menggabungkan anatomi dan patofisiologi (Thomas, 1997). Tabel 1 memperlihatkan sistem klasifikasi Thomas.

Tabel 1. Sistem Klasifikasi Thomas (Thomas, 1997)

---

<b>Sistem Klasifikasi Thomas</b>
Neuropati hiperglikemik (akut)
Polineuropati simetris generalisata
Neuropati sensorik
Neuropati sensorimotor (kronik, simetris)
Neuropati autonom (kardiovaskular, gastrointestinal, genitourinaria, sudomotor)
Neuropati fokal dan multifokal [termasuk neuropati kranial, neuropati motorik proksimal (amiotropi), radikulopati torakal atau lumbal, dan neuropati ekstremitas fokal (neuropati jebakan)]
<i>Superimposed CIDP (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy)</i>

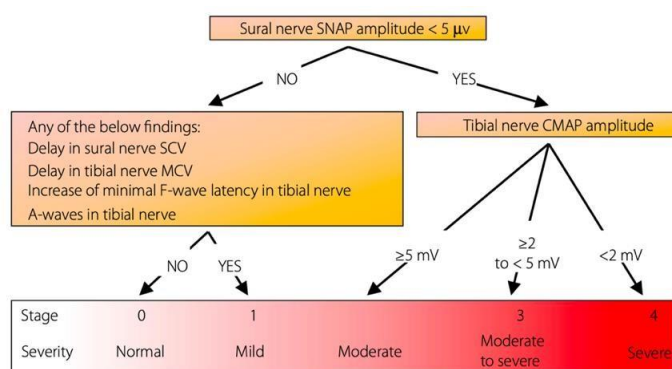
---

Klasifikasi kedua dari neuropati diabetika adalah sistem simetris-vs-asimetris. Polineuropati simetris melibatkan beberapa saraf secara difus dan simetris. Manifestasi yang paling sering ditemukan adalah polineuropati sensorimotor simetris distal. Sindrom ini ditentukan 3 kriteria, yaitu pasien dengan DM sesuai definisi yang diterima secara luas (misalnya *American Diabetes Association* atau *World Health Organization*), derajat keparahan polineuropati sesuai dengan durasi dan keparahan DM, penyebab lain polineuropati sensorimotor telah dieksklusi. Polineuropati sensorimotor simetris

distal mengenai saraf sensorik, motorik, dan autonom (dengan predominansi abnormalitas sensorik). Gejala kronik mengenai saraf perifer dengan pola *length-dependent* (saraf yang paling panjang akan terkena efek terlebih dahulu) (Quan, 2020).

Neuropati asimetris meliputi neuropati nervus kranial, carpal tunnel syndrome, mononeuropati jebakan lainnya, radikuloneuropati torakal, serta radikulopleksoneuropati cervical dan lumbosakral. Neuropati ini dibedakan dengan menggunakan 3 kriteria, yaitu perjalanan penyakit sering bersifat monofasik; beberapa dikaitkan dengan angiitis inflamasi dan iskemia, dan dapat muncul secara akut atau subakut; serta memiliki asosiasi lebih lemah dengan paparan hiperglikemia total (jika dibandingkan polineuropati simetris) (Quan, 2020).

### 2.1.6 Staging



**Gambar 4.** Algoritme BDC untuk Neuropati Diabetika. Potensial aksi saraf sensorik SNAP, kecepatan konduksi sensorik SCV, kecepatan konduksi motorik MCV, potensial aksi otot gabungan CMAP (Baba *et al.*, 2018).

Pada tahun 2018, sekelompok peneliti dari Jepang membuat sistem klasifikasi untuk menggolongkan stadium neuropati diabetika berdasarkan nilai NCS ekstremitas bawah. Sistem klasifikasi ini kemudian dikenal dengan nama *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC). Gambar 1 dan tabel 2 menunjukkan algoritme BDC untuk stadium neuropati diabetika (Baba *et al.*, 2018).

Tabel 2. Stadium Neuropati Diabetika (Baba *et al.*, 2018)

<b>Stadium</b>	<b>Interpretasi</b>	<b>Keterangan</b>
0	Normal	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu\text{V}$ dan tidak ada perlambatan NCV saraf suralis dan tibialis
1	Ringan	Amplitudo saraf suralis $\geq 5 \mu\text{V}$ dan terdapat perlambatan NCV saraf suralis atau tibialis
2	Sedang	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu\text{V}$ dan amplitudo saraf tibialis $\geq 5 \text{ mV}$
3	Sedang-berat	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu\text{V}$ dan amplitudo saraf tibialis 2–4,9 mV
4	Berat	Amplitudo saraf suralis $< 5 \mu\text{V}$ dan amplitudo saraf tibialis $< 2 \text{ mV}$

NCV *nerve conduction velocity*

### 2.1.7 Prognosis

Morbiditas dan komplikasi terkait neuropati lebih tinggi pada pasien DM yang tidak terkontrol. Trauma berulang pada area tertentu menyebabkan abrasi kulit, ulserasi progresif, infeksi, amputasi, dan kematian. Ulserasi kaki dan amputasi ekstremitas bawah merupakan penyebab rawat inap paling sering pada pasien DM di negara Barat.



Mortalitas lebih tinggi pada pasien DM dengan neuropati autonom kardiovaskular. Nyeri berat, diare, impotensi, dan disequilibrium merupakan gejala yang umumnya menurunkan kualitas hidup pasien DM. Prognosis pasien neuropati perifer diabetika umumnya baik, namun kualitas hidup pasien menurun (Argoff *et al.*, 2006; Deshpande *et al.*, 2008; Quan, 2020).

## 2.2 Vitamin D

Vitamin D merupakan salah satu vitamin larut lemak yang berfungsi seperti hormon steroid (MF Holick, 2007). Terdapat 2 isoform vitamin D yang digunakan di dalam tubuh manusia, yaitu vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub>. Sinar UVB (Ultraviolet B) yang mengenai kulit memicu sintesis vitamin D<sub>3</sub> (bentuk paling natural dari vitamin D). Vitamin D dari makanan diintegrasikan ke kilomikron, diserap ke dalam sistem limfatik dan memasuki darah vena (Lips, 2001).

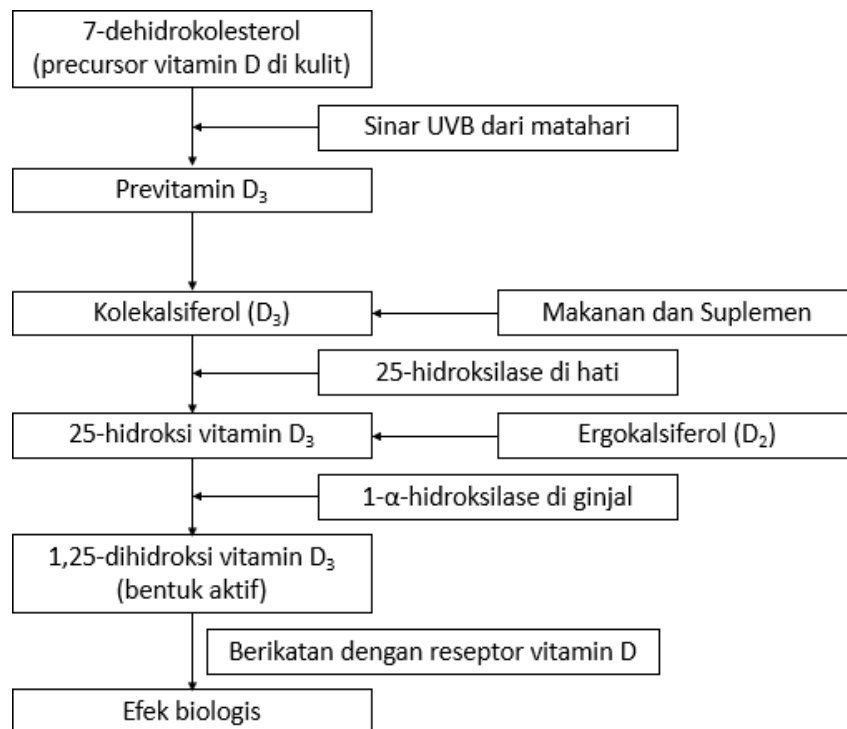
Vitamin D adalah hormon sekosteroid larut lipid dengan fungsi endokrin dan autokrin (Agbalalah *et al.*, 2017). Reseptor vitamin D terdapat pada banyak tipe sel dan hampir di setiap jaringan tubuh manusia. Vitamin D adalah regulator penting dari ekspresi gen yang mengatur proses metabolik. Defisiensi vitamin D berkaitan dengan peningkatan prevalensi berbagai kondisi medis, termasuk kelainan tulang otot, penyakit kardiovaskuler, kanker, gangguan autoimun, dan DM tipe 2 (Lowe and Bhojani, 2017). Defisiensi vitamin D lebih sering ditemukan pada pasien DM dengan gejala PND (D. Bell, 2012).

### 2.2.1 Sumber Vitamin D

Sumber utama vitamin D pada manusia adalah sintesis di kulit dengan bantuan sinar matahari (Holick, 2007, 2008; Holick and Chen, 2008; Moan *et al.*, 2008). Vitamin D yang diperoleh dengan cara ini dapat bertahan di dalam darah 2 kali lebih lama dibandingkan vitamin D dari suplemen dan ikan kaya minyak (salmon, makarel, dan *herring*) (Haddad *et al.*, 1993). Beberapa faktor yang mempengaruhi produksi vitamin D di kulit adalah pigmentasi, penuaan, penggunaan tabir surya topikal, dan alterasi sudut cahaya matahari (Clemens *et al.*, 1982; Holick, 2007; Holick and Chen, 2008; Matsuoka *et al.*, 1987a).

### 2.2.2 Sintesis dan aktivasi Vitamin D

Proses pembentukan vitamin D dijelaskan pada gambar 4. Prekursor vitamin D di kulit adalah 7-dehidrokolesterol, yang akan diubah menjadi previtamin D<sub>3</sub> dengan bantuan sinar UVB. Previtamin D<sub>3</sub> akan diubah menjadi kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>). D<sub>3</sub> tidak memiliki efek biologis dan memerlukan proses hidroksilasi pertama di hati (oleh enzim 25-hidroksilase) menjadi kalsidiol atau 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub>. Proses hidroksilasi kedua terjadi di ginjal (oleh enzim 1- $\alpha$ -hidroksilase) dan menghasilkan kalsitriol atau 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>, yang merupakan bentuk aktif vitamin D (Lips *et al.*, 2006).

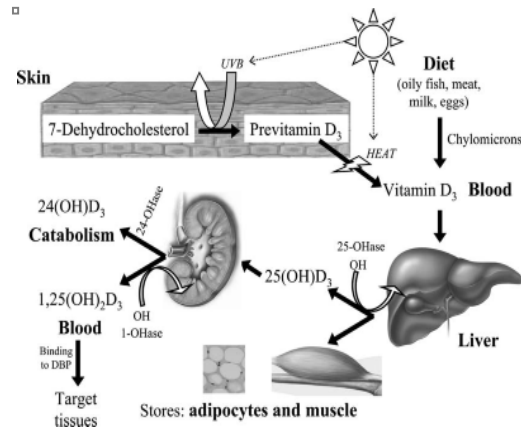


**Gambar 5.** Proses Pembentukan Vitamin D (MF Holick, 2007).

Kadar serum vitamin D ditentukan oleh sintesis pada kulit melalui paparan matahari dan/atau asupan diet. Sintesis vitamin D dengan matahari saat ini terbatas oleh paparan matahari, seperti pakaian, berada dalam ruangan, dan ketakutan mengenai kanker kulit (Lowe and Bhojani, 2017). Dianjurkan terpapar 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. Kulit terpapar sinar matahari dalam ruangan, seperti melalui jendela kaca, tidak akan memproduksi vitamin D (Martin, 2013).

Sintesis vitamin D endogen dimulai dalam kulit (dapat dilihat pada Gambar 5). Vitamin D<sub>3</sub> diperoleh langsung dari makanan.

Epidermis dan dermis mengandung 7-dehydrocholesterol (DHC). Jika sinar ultraviolet B (UVB) 280–315 nm melalui lapisan kulit tersebut, 7-DHC menyerap UVB, photon menginduksi perubahan menjadi pre- vitamin D3 (Battault *et al.*, 2013).



**Gambar 6.** Sintesis Vitamin D Dikutip dari: Palomer *et al.* 2008.

Apapun sumbernya, vitamin D3 dihidroksilasi 2 kali untuk memproduksi bentuk aktif secara biologi. Proses hidroksilasi pertama terjadi di hepar dalam bentuk D325(OH) yang dikatalisasi oleh vitamin D-25-hidroksilase. Hidroksilasi kedua yang memproduksi metabolit aktif akhir vitamin D3 (D31,25(OH)2), yang dimediasi oleh D325-hidroksivitamin 1 $\alpha$ -hidroksilase dan terjadi predominan di ginjal (Palomer *et al.*, 2008).

Setelah terbentuk, vitamin D3 berikatan dengan vitamin D binding-protein (VDBP), sehingga dapat translokasi ke dalam sirkulasi, dan mencapai jaringan target melalui vitamin D-responsive (VDR) (Christakos *et al.*, 2010; A Dusso *et al.*, 2005). Vitamin D24-

hidroksilase adalah enzim yang mengkatalisasi katabolisme hormon di ginjal (Palomer *et al.*, 2008).

Sintesis pada kulit terbatas oleh berbagai hal, yaitu pigmentasi kulit, sinar matahari, kualitas udara yang buruk, dan persentase permukaan kulit yang terpapar. Vitamin D dapat diperoleh dari diet dalam bentuk vitamin D3 (*cholecalciferol*) atau vitamin D2 (*ergocalciferol*). Vitamin D3 diperoleh dari sumber hewani, vitamin D2 terdapat di jamur yang disinari UVB. Vitamin D2 adalah bentuk tidak natural dari vitamin D. Dalam hal efikasi, tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa bolus vitamin D3 lebih besar meningkatkan D25(OH) dibandingkan dengan vitamin D2 dosis yang sama (Christakos *et al.*, 2010).

Sebelum masuk ke sirkulasi, vitamin D diserap dan kemudian diangkut dalam kilomikron. Saat di dalam sirkulasi, vitamin D berikatan dengan VDBP sampai dilepaskan ke dalam hepar, dimana molekul karbon pada posisi 25 mengalami hidroksilasi oleh 1 dari 4 enzim sitokrom P-450. Tiga enzim dalam bentuk mikrosomal, CYP2R1, CYP2J2, dan CYP3A4, dimana CYP2R1 lebih penting secara fisiologis, seperti 25-hidroksilase yang menyebabkan rickets jika tidak berfungsi. Enzim keempat, CYP27A1 adalah mitokondria (Battault *et al.*, 2013). Metabolit vitamin D, D25(OH) (*calcidiol*) merupakan bentuk yang paling banyak bersirkulasi dan akhirnya diubah menjadi bentuk aktif. Kadar serum D25(OH) menggambarkan

kontribusi diet dan kulit, sama seperti simpanan dalam tubuh. Konsentrasi serum D25(OH) merupakan biomarker status vitamin D paling akurat (Christakos *et al.*, 2010; A Dusso *et al.*, 2005; M Holick, 2007).

Untuk fungsi endokrin vitamin D, tubulus proksimal ginjal adalah lokasi utama aktivitas CYP27B1 (1 $\alpha$ -hidroksilase). Enzim tersebut bertanggung jawab untuk mengubah D25(OH) menjadi metabolit aktif 1 $\alpha$ D25(OH)<sub>2</sub> (*calcitriol*). Setelah diproduksi di ginjal, metabolit aktif masuk ke sirkulasi, sehingga dapat mencapai organ-organ dan sel-sel yang jauh seperti hormon. Terdapat dua fungsi utama 1 $\alpha$ D25(OH)<sub>2</sub> yang bersirkulasi :

1. Meningkatkan efisiensi penyerapan kalsium dan fosfor di usus.
2. Menginduksi pre-osteoklas menjadi osteoklas matur.

Peranan lain termasuk mengatur produksi renin di ginjal dan stimulasi sekresi insulin di sel islet  $\beta$  pankreas (Yao *et al.*, 2016).

Perubahan ekstrarenal D25(OH) menjadi 1 $\alpha$ D25(OH)<sub>2</sub> dapat terjadi pada sejumlah organ atau jaringan, seperti otot, kolon, prostat, sistem imun, atau pankreas, yang mengekspresikan CYP27B1. Lokasi-lokasi ektopik tersebut menyuplai kebutuhan vitamin D sebagai parakrin atau autokrin. Contoh yang paling dikenal adalah produksi sel makrofag dari antimikroba *peptide cathelicidin*, peptida yang dapat mempromosikan imunitas bawaan dan

menginduksi destruksi penyebab infeksi, seperti *Mycobacterium Tuberculosis* (Battault *et al.*, 2013; Christakos *et al.*, 2010).

### 2.2.3 Fungsi Vitamin D

Reseptor vitamin D ditemukan pada berbagai jaringan tubuh (Haussler *et al.*, 2011). Kalsitriol berikatan dengan reseptor vitamin D, kemudian berinteraksi dengan RXR (*Retinoid X Receptor*) dan membentuk heterodimer. Kompleks ini selanjutnya berikatan dengan regio gen yang responsif terhadap vitamin D (Haussler *et al.*, 2013). Berbagai efek biologis yang dipicu vitamin D termasuk inhibisi proliferasi sel, induksi diferensiasi terminal, inhibisi angiogenesis, stimulasi produksi insulin, inhibisi produksi renin, dan stimulasi produksi katelisin makrofag (Chlebowski *et al.*, 2008; Lips *et al.*, 2006; Stolzenberg-Solomon *et al.*, 2009, 2006). Vitamin D dapat melewati sawar darah-otak, namun fungsi vitamin D pada otak masih belum diketahui dengan jelas (Nair and Maseeh, 2012). Salah satu efek kalsitriol adalah memicu penyerapan kalsium dari usus. Tanpa vitamin D, hanya sekitar 10-15% kalsium dan 60% fosfor yang akan diserap tubuh. Kadar vitamin D yang cukup akan meningkatkan penyerapan kalsium sebanyak 30-40% dan fosfor sebanyak 80% (Lappe *et al.*, 2007; Lips *et al.*, 2006).

Kalsitriol dapat melewati sawar darah-otak dan dapat meningkatkan kadar NGF (*Nerve Growth Factor*) pada sel glia dan fibroblas (Ito *et al.*, 2011; Musiol and Feldman, 1997; Neveu *et al.*,

1994). NGF berperan dalam perkembangan dan pemeliharaan neuron pada beberapa regio di sistem saraf pusat (Aloe *et al.*, 2012; Garcion *et al.*, 2002). Setelah cedera saraf, NGF memicu mielinasi sel Schwann, *sprouting* aksonal, dan membantu pertumbuhan akson (Svennigsen and Dahlin, 2013). Vitamin D dihubungkan dengan regulasi homeostasis neurotropin seperti NGF dan  $Ca^{2+}$  neuronal. Stimulasi neurotropin dihubungkan dengan efek protektif terhadap saraf tepi (Riaz *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2000). Kadar GDNF (*Glial cell line-derived Neurotrophic Factor*) juga meningkat dengan pemberian kalsitriol (Naveilhan *et al.*, 1996).

#### 2.2.4 Status Vitamin D

Waktu paruh kalsitriol adalah 15 jam, sedangkan kalsidiol adalah 15 hari (Thomas *et al.*, 1998). Kalsitriol memiliki konsentrasi serum lebih rendah dan afinitas terhadap reseptor vitamin D lebih tinggi dibandingkan kalsidiol (AS Dusso *et al.*, 2005). Setelah menjalankan fungsinya, kalsitriol akan mengalami katabolisme menjadi asam kalsitroat (Bouillon *et al.*, 2008; MF Holick, 2007; Peterlik and Cross, 2005).

Status vitamin D ditentukan dari pengukuran kadar kalsidiol atau 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> dalam darah. Waktu paruh kalsidiol yang lebih panjang memungkinkan terbentuknya reservoir vitamin D yang bersirkulasi dalam tubuh. Nilai batas konsentrasi vitamin D serum dapat dilihat pada tabel 3 (MF Holick, 2007).



**Tabel 3.** Konsentrasi dan Status Kalsidiol (MF Holick, 2007)

<b>25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> atau Kalsidiol</b>	
<b>Konsentrasi Serum</b>	<b>Status</b>
<10 ng/mL	Defisiensi berat
10-<20 ng/mL	Defisiensi
20-<30 ng/mL	Insufisiensi
≥30 ng/mL	Adekuat
≥100 ng/mL	Kemungkinan toksisitas

### **2.3 Hubungan antara Vitamin D dengan Neuropati Diabetika**

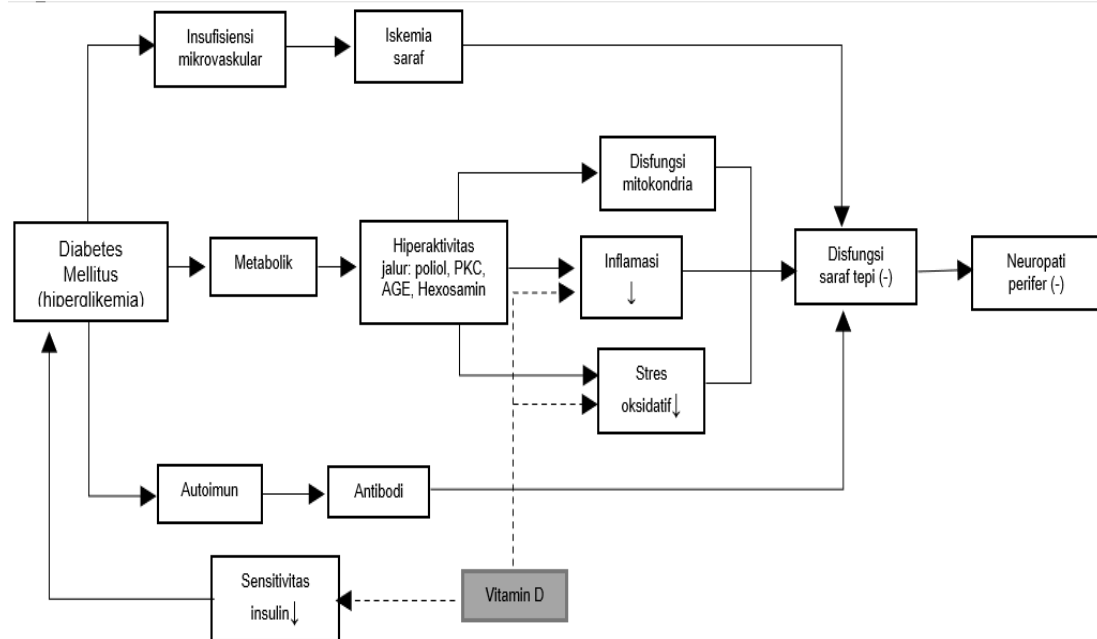
Gejala nyeri neuropatik lebih banyak dikeluhkan ras Asia Selatan dibandingkan Eropa dan Afrika Karibia (Abbott *et al.*, 2011). NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) tahun 2001-2004 menemukan hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan parestesia dan rasa baal (Soderstrom *et al.*, 2012). Skalii dkk menemukan hubungan antara defisiensi vitamin D dan neuropati diabetika perifer (Skalli *et al.*, 2012). Sebuah studi di Turki juga menemukan hubungan antara penurunan kalsidiol serum dengan polineuropati diabetika (Celikbilek *et al.*, 2015). Sebuah meta-analisis dari 6 studi menemukan bahwa defisiensi vitamin D secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko polineuropati diabetika (Lv *et al.*, 2015). Nyeri neuropati diabetika intraktabel dilaporkan mengalami perbaikan dengan suplemen vitamin D<sub>2</sub> dan membuat pemberian oksikodon dihentikan (D. S. H. Bell,

2012). Perbaikan VAS sebanyak 50% juga dilaporkan pada pasien yang mendapat suplemen vitamin D<sub>3</sub> (Lee and Chen, 2008).

#### **2.4 *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 (Freyenhagen, 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.

## 2.4.1 Kerangka Teori

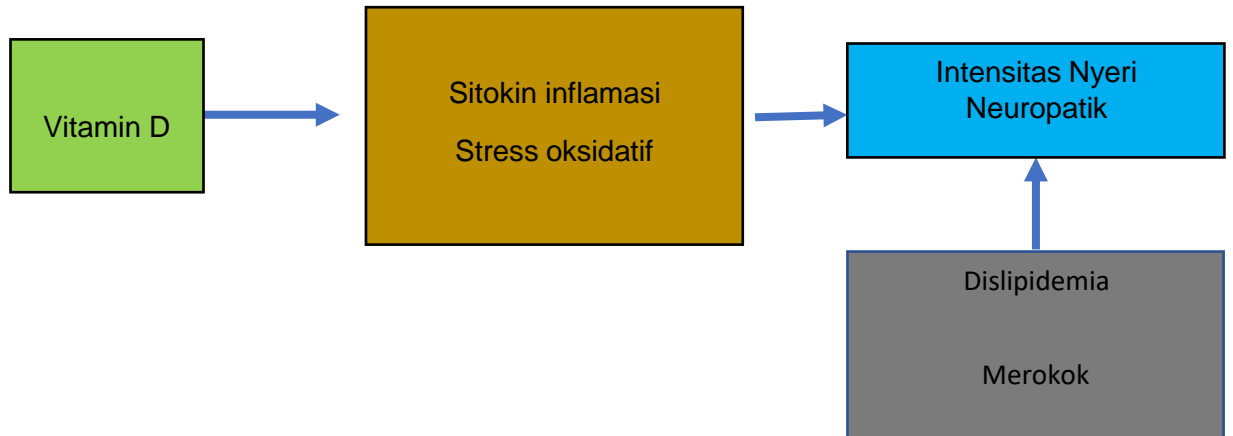


### Keterangan:

→ : Mengaktivasi

---> : Menghambat

## 2.5 Kerangka Konsep



Keterangan warna :



Variabel Bebas



Variabel Tergantung



Variabel Antara



Variabel Perancu