

Perbandingan Pemberian Suplemen Mecobalamin terhadap Perbaikan Derajat Keparahan *Painful Diabetic Neuropathy*

Comparison of Giving Mecobalamin Supplements to Improve the Severity of Painful Diabetic Neuropathy

Andi Muhammad Irsyadat¹, Susi Aulina^{2*}, Yudy Goysal³, Andi Alfian Zainuddin⁴, Mimi Lotisna⁵, Muhammad Yunus Amran⁶

^{1,2,3,5,6} Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Abstract

Diabetic Painful Neuropathy (DPN) is caused by the progressive loss of nerve fibers due to hyperglycemia, oxidative stress, and homocysteinemia. Mecobalamin supplementation has shown potential in improving peripheral neuropathy symptoms by enhancing nerve conduction and alleviating neuropathic pain. However, its efficacy data remains limited. This research to investigated the effect of mecobalamin supplementation on the severity of Painful Diabetic Neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. This research is a non-randomized clinical trial, 16 patients were given 500 µg of intramuscular Mecobalamin 8 times over 30 days (n=8) and 5 times over 10 days (n=8). Subjects underwent measurements VAS, TSS, BDNC and ENMG before and after intervention. VAS (p-value=0,022), TSS (p-value=0,020) and BDC (p-value=0,003) was significant improved in 8 times administration group. VAS (p-value=0,045) dan BDC (p-value=0,014) was significant improved in 5 times administration group, where TSS improved but not significant. The 8 times administration group was better compared to the 5 times administration group in improvement of VAS (p-value=0,016). Based on this research, The addition of mecobalamin 8 times and over 5 times in the management of Diabetic Neuropathic Pain can be useful in reducing neuropathic pain.

Keywords: *mecobalamin, diabetes mellitus, painful*

Article history:

Submitted 09 Desember 2023

Accepted 30 Desember 2024

Published 31 Desember 2024

PUBLISHED BY:

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

Address:

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

Email:

info@salnesia.id, jika@salnesia.id

Phone:

+62 85255155883



Abstrak

Painful Diabetic Neuropathy (PDN) disebabkan oleh hilangnya serabut saraf akibat hiperglikemia, stres oksidatif, dan homosisteinemia. Suplementasi mecobalamin menunjukkan potensi memperbaiki gejala neuropati perifer karena bermanfaat dalam meningkatkan konduksi saraf dan gejala nyeri neuropatik. Namun, data efikasinya masih terbatas. Berdasarkan hal ini, penelitian ini dilakukan untuk melihat perbandingan pemberian mecobalamin terhadap derajat keparahan *Painful Diabetic Neuropathy* pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Penelitian ini merupakan studi *non-randomized clinical trial*, dimana 16 pasien diberikan 500 µg mecobalamin intramuskular 3 kali/minggu sebanyak 8 kali ($n = 8$) dan sebanyak 5 kali ($n = 8$). Subjek dilakukan penilaian VAS (*Visual Analog Scale*), TSS (*Total Symptoms Score*), BDNC (*Baba Diabetic Neuropatic Pain Classification*), dan ENMG (Elektro Neuro-Miografi) sebelum dan setelah intervensi. Didapatkan perbaikan secara signifikan nilai VAS ($p\text{-value}=0,022$), TSS ($p\text{-value}=0,02$) dan BDC ($p\text{-value}=0,003$) pada kelompok pemberian 8 kali. Didapatkan juga perbaikan nilai VAS ($p\text{-value}=0,045$) dan BDC ($p\text{-value}=0,014$) pada kelompok pemberian 5 kali, dimana terdapat perbaikan pada nilai TSS tetapi tidak signifikan. Kelompok pemberian mecobalamin 8 kali lebih baik dibandingkan dengan kelompok pemberian 5 kali dalam perbaikan nilai VAS ($p\text{-value}=0,016$). Berdasarkan penelitian ini, penambahan mecobalamin 8 kali maupun 5 kali pada tatalaksana *Painful Diabetic Neuropathy* dapat berguna dalam mengurangi nyeri neuropati.

Kata Kunci: mecobalamin, diabetes mellitus, painful

*Penulis Korespondensi:

Susi Aulina, email: susi_aulina@yahoo.co.id



This is an open access article under the **CC-BY** license

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) menurut *International Diabetes federation* merupakan keadaan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang terjadi secara kronis yang disebabkan oleh gangguan dari hormon insulin. Diabetes melitus merupakan salah satu masalah utama kesehatan di dunia, terutama DM tipe II. Salah satu komplikasi tersering yaitu neuropati diabetika, yang merupakan keadaan dimana terjadi gangguan diberbagai bagian dari sistem saraf dengan gejala klinis yang beragam (Pop-Busui *et al.*, 2017). Di beberapa negara yang spesifik, seperti Amerika Latin dan Karibia prevalensi neuropati diabetika dilaporkan sebesar 46,5%, 26,1% di India dan 19,7%, di Bangladesh (Yovera-Aldana *et al.*, 2021; Pradeepa *et al.*, 2008; Mørkrid *et al.*, 2010). Di Indonesia, prevalensi neuropati diabetika dilaporkan diatas 50% pada pasien DM (Rahman, 2017).

Gejala dari nyeri diabetik neuropatik dideskripsikan bermacam-macam, yaitu termasuk rasa terbakar yang intermiten atau kontinyu, tertusuk, kesemutan, dan mati rasa, sensasi panas, dingin, atau gatal. Gejala berkembang dalam distribusi distal ke proksimal, umumnya dimulai dari kaki (Rachmantoko *et al.*, 2021). Nyeri yang ditimbulkan dengan intensitas sedang hingga berat dan seringkali lebih buruk pada malam hari yang menyebabkan gangguan tidur (insomnia), gangguan mood hingga menyebabkan depresi. Nyeri kronis maupun depresi yang terkait dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien (Preston *et al.*, 2023).

Distal symmetrical polyneuropathy (DSPN) merupakan bentuk neuropati

diabetika dengan prevalensi terbanyak, yang mungkin mempengaruhi lebih dari 50% pasien diabetes mellitus (Ahmed et al., 2017). *Distal symmetrical polyneuropathy* adalah faktor risiko utama terhadap kejadian gangguan fungsi sensoris yang dikaitkan dengan kejadian infeksi, ulkus, dan amputasi non-trauma (Narres et al., 2017). Meskipun sebagian besar pasien DSPN sepenuhnya asimtomatik, namun sekitar sepertiga pasien diabetes melitus datang dengan nyeri neuropatik (*Painful Diabetic Neuropathy* (PDN), yang memiliki tingkat intensitas nyeri yang bervariasi (Didangelos et al., 2014). DSPN yang asimtomatik dan PDN memiliki sindrom klinis yang berbeda-beda dengan bentuk paling umum adalah neuropati campuran *large fiber* dan *small fiber*. Tanda gangguan *Small-nerve-fiber* (SF) misalnya, pin prick atau hipoalgesia termal atau allodinia dan gangguan *Large-nerve-fiber* (LF) misalnya, gangguan sentuhan ringan, vibrasi, proprioseptif atau motorik (Shillo et al., 2019).

Patogenesis PDN hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme yang mendasari DN sangat kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami. Dua konsep teoretis telah diusulkan untuk menjelaskan fenomena ini: hipotesis vaskular dan metabolisme. Menurut hipotesis vaskular, perubahan fungsi kapiler pada saraf perifer menyebabkan hipoksia pada neuron. Pembuluh darah endoneurial pada diabetes eksperimental menunjukkan penebalan membran basal, proliferasi sel endotel yang mengurangi tekanan oksigen, dan gangguan aliran darah. Hipotesis metabolik menunjukkan bahwa hiperglikemia, dislipidemia, dan perubahan resistensi insulin semuanya berkontribusi pada kerusakan saraf, yang meliputi kerusakan DNA, stres pada retikulum endoplasma, apoptosis sel schwann, dan gangguan perdagangan mitokondria. Kerusakan pada neuron akan menyebabkan hipereksitabilitas pada neuron yang selanjutnya menyebabkan nyeri neuropatik (Jensen, 2023).

Penatalaksanaan nyeri neuropatik diabetes pada dasarnya terdiri dari menyingkirkan penyebab lain dari nyeri neuropati perifer, meningkatkan kontrol glikemik sebagai terapi profilaksis dan menggunakan obat-obatan untuk mengurangi nyeri. Obat lini pertama untuk menghilangkan rasa sakit adalah antikonvulsan (Schreiber et al., 2015; Cristian dan Remus, 2018). Namun, nyeri yang ditimbulkan hanya dapat berkurang sementara dengan pemberian obat anti nyeri. Selain itu, efek samping terkait obat seperti mual dan muntah, pusing dan mengantuk mungkin tidak dapat ditoleransi oleh pasien. Karena PDN adalah kondisi yang bersifat kronis, toleransi obat dari waktu ke waktu mungkin terjadi (Dominguez et al., 2012).

Selain terapi yang telah disebutkan selumnya, suplemen yang umum diberikan pada pasien dengan nyeri neuropati diabetik adalah vitamin B12. Penelitian yang dilakukan oleh Didangelos et al. (2021) menunjukkan bahwa pada pasien DM tipe II ditemukan prevalensi sekitar 50% mengalami defisiensi vitamin B12 (Didangelos et al., 2021). Penelitian lain juga menjelaskan bahwa kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan gangguan neurologis yang menyerupai dan mempercepat perkembangan neuropatik diabetik (Hansen et al., 2017; Khalaf et al., 2019).

Vitamin B12 memiliki beberapa analog yaitu *cyanocobalamin* (CNCbl), *mecobalamin* (MeCbl), *hydroxocobalamin* (OHCbl), dan *adenosylcobalamin* (AdoCbl). CNCbl dan OHCbl adalah bentuk yang tidak aktif sedangkan MeCbl dan AdoCbl merupakan bentuk yang aktif. Dibandingkan dengan analog lainnya, MeCbl memiliki afinitas tiga kali lebih kuat pada jaringan saraf. Di dalam cairan serebrospinal, kadar MeCbl bahkan mencapai 90% dari total cobalamin. Hal ini membuktikan MeCbl memiliki hubungan yang dekat dengan sistem saraf dibandingkan dengan analog lain (Zhang et al., 2013).

MeCbl merupakan dasar proses transmetilasi ke dalam jaringan saraf yang

menyebabkan konversi homosistein menjadi metionin, sehingga terjadi mielinisasi, diferensiasi dan replikasi neuron, dan aktivitas seluler (Newman, 2019). Suatu studi pada hewan coba membuktikan bahwa terjadi perbaikan gangguan sinyal saraf *protein kinase C* (PKC) dan kerusakan akibat stres oksidatif yang mungkin merupakan atribut utama dari efek menguntungkan MeCbl pada neuropati diabetika (Mizukami *et al.*, 2011).

Nyeri diabetik neuropatik terus menjadi tantangan dalam teraupetik dikarenakan patofisiologinya belum sepenuhnya dipahami dan hasil pereda nyeri belum memuaskan. Terapi suplementasi dalam hal ini mecobalamin memiliki mekanisme kerja yaitu dapat meningkatkan konduksi saraf dan membantu proses regenerasi saraf yang rusak sehingga diduga memiliki efek antianalgesik pada penyakit neuropati (Zhang *et al.*, 2013). Berdasarkan hal ini, penelitian ini dilakukan untuk menilai perbandingan pemberian suplementasi mecobalamin terhadap derajat keparahan *painful diabetic neuropathy* pada pasien diabetes melitus tipe 2.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian dengan rancangan *non-randomized clinical trial* yang membandingkan nilai VAS, TSS, BDNC dan hasil ENMG antara kelompok pemberian mecobalamin 8 kali dan kelompok pemberian mecobalamin 5 kali pada pasien dengan *Painful Diabetic Neuropathy*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan September-November 2023. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (731/UN4.6.4.5.31/PP36/2023).

Perekrutan sampel menggunakan *consecutive sampling*, dengan kriteria inklusi meliputi: (i) pasien rawat jalan yang terdiagnosis dengan neuropati diabetik, (ii) pasien dengan HbA1c $\geq 6,5\%$, (iii) pasien berusia 30-75 tahun, (iv) pasien dengan skor VAS (*Visual Analog Scale*) ≥ 4 , (v) pasien menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi: (i) alergi vitamin B12, (ii) mengonsumsi multivitamin atau suplemen B12 selama 3 bulan terakhir, (iii) pasien tidak kooperatif.

Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pemberian 8 kali dan kelompok pemberian 5 kali. Subjek pada kelompok A diberikan mecobalamin intramuskular 500 μg 2 kali/minggu sebanyak 8 kali. Sedangkan pada kelompok B, dilakukan pemberian mecobalamin intramuskular 500 μg 2 kali/minggu sebanyak 5 kali. Penilaian akan dilakukan sebanyak 2 kali yaitu penilaian awal dan penilaian akhir.

Pada setiap penilaian akan dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan neurologi, dan elektromioneurogram (EMNG) untuk menilai tingkat keparahan *painful diabetic neuropathy*. Penilaian derajat nyeri menggunakan kuesioner *Visual Analogue Scale* (VAS) yang secara subjektif dinilai dari angka 0-10. Penilaian derajat neuropati sebagai gambaran seberapa besar kerusakan saraf yang terjadi menggunakan formulir *Total Symptoms Score* (TSS) yang memiliki nilai 0-14,64. Klasifikasi tingkat keparahan *painful diabetic neuropathy* menggunakan kuesioner *Baba Diabetic Neuropatic Pain Classification* (BDC) yang ditentukan berdasarkan amplitudo dan NCV saraf suralis dan tibialis.

Data yang terkumpul diolah dengan software SPSS versi 22. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik dasar subjek penelitian. Untuk uji Normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk*. Analisis Bivariat dilakukan untuk mengetahui efektifitas pemberian mecobalamin terhadap parameter yang telah ditentukan. Hasil

analisis dianggap signifikan jika p -value < 0,05.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian, didapatkan 16 orang pasien dengan nyeri neuropati diabetik, dengan 16 orang pasien memenuhi kriteria inklusi. 16 sampel yang terkumpul kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pemberian 8 kali dan kelompok pemberian 5 kali dari pasien nyeri neuropati diabetik yang diberikan terapi medikamentosa untuk neuropati diabetik. Sebelum melakukan intervensi semua subjek dilakukan pendataan karakteristik demografi yang ditunjukkan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Karakteristik Demografi	Kelompok A, 8 Kali Pemberian (n=8)	Kelompok B, 5 Kali Pemberian (n=8)	Nilai <i>P</i>
Usia (tahun), mean±SD	59,75±6,08	56,00±6,414	0,25 ^a
Jenis kelamin, <i>n</i> (%)			
Laki-laki	4 (50,0)	2 (25,0)	0,69 ^d
Perempuan	4 (50,0)	6 (75,0)	
Indeks massa tubuh (kg/m ²), mean±SD	24,53±2,99	23,61±4,42	0,63 ^a
Durasi terdiagnosis DM (tahun), median (IQR)	7,63 (4,0-14,0)	9,25(1,0-20,0)	0,87 ^c
Durasi gejala ND (tahun), mean±SD	2,13±0,835	1,275±0,835	0,13 ^a
Terapi ND, <i>n</i> (%)			
Anti-diabetik oral	2 (25,0)	2(25,0)	
Insulin	2(25,2)	2 (25,0)	0,76 ^b
Anti-diabetik oral + insulin	3(37,2)	4 (50,0)	
Herbal	1(12,5)	0(0,0)	
Terapi NND, <i>n</i> (%)			
Gabapentin 100 mg	2 (25,0)	1 (12,5)	
Pregabalin 50 mg	2 (25,0)	2 (25,0)	0,88 ^b
Gabapentin 100mg + Amitriptilin 6,25mg	3 (37,3)	3 (37,5)	
Pregabalin 25mg + Duloksetin 15mg	1 (12,5)	2 (25,0)	
Hipertensi, <i>n</i> (%)	5 (62,5)	5 (62,5)	0,10 ^b
Merokok, <i>n</i> (%)	3 (37,5)	3 (37,5)	0,59 ^b
HbA1c (%), mean±SD	9,763±1,654	10,725±2,1232	0,33 ^a
Kategori VAS awal, <i>n</i> (%)			
Nyeri sedang (4-6)	5(62,5)	6 (75,0)	0,15 ^b
Nyeri berat (7-10)	3 (37,5)	2 (25,0)	
Skor TSS, mean±SD	1,75±0,856	1,69±0,946	0,74 ^c

Keterangan: ^a Uji *Independent t-test*; ^b*Chi-squared*; ^c*Mann-Whitney U*; ^d*Fisher's exact*; DM, diabetes mellitus; ND, neuropati diabetik; IQR, interquartile range

Pada penelitian ini, rerata usia subjek adalah 59,44 dan 56,00 tahun kelompok pemberian mecabalamin 8 kali dan dalam kelompok mecabalamin 5 kali. Temuan ini serupa dengan [Villegas-Rivera et al. \(2015\)](#) yang meneliti efek pemberian statin pada pasien polineuropati diabetik, dengan rerata usia kelompok intervensi yaitu 55,0 dan kelompok kontrol yaitu 54,7. Neuropati diabetik lebih sering ditemukan pada populasi usia >50 tahun, ini disebabkan karena dibutuhkannya waktu untuk terjadinya kerusakan

saraf dan nyeri pada pasien diabetes dan semakin meningkatnya risiko menderita neuropati diabetik seiring pertambahan usia (Hébert *et al.*, 2017).

Faktor risiko hipertensi pada penelitian ini ditemukan pada 62,5% pada kedua kelompok sampel, temuan ini sejalan dengan studi oleh Carrillo-Ibarra *et al.* (2018) yang menemukan faktor risiko hipertensi pada 66,7% sampel dengan neuropati diabetik. Hipertensi merupakan aspek dari sindrom metabolik, yang mungkin berkaitan dengan neuropati. Sistem renin-angiotensin meregulasi tekanan darah, mengalami peningkatan regulasi pada hipertensi, dan mungkin turut berkontribusi terhadap perkembangan DM. Disfungsi mikrovaskular pada saraf dan menurunnya perfusi endoneurium juga diyakini berkontribusi terhadap proses neuropati (Callaghan *et al.*, 2012).

Derajat nyeri neuropatik pada sampel kami sebagian besar berada pada kategori VAS nyeri sedang (62,5% sampel penelitian). Temuan ini sesuai dengan studi tentang persepsi pasien terhadap nyeri neuropati diabetik di negara Asia Tenggara. Mayoritas pasien mendeskripsikan memiliki keluhan nyeri sedang yang kemungkinan disebabkan oleh karena kurangnya kesadaran pasien mengenai diabetes dan nyeri neuropati diabetik (Malik *et al.*, 2017).

Tabel 2. Perbandingan perubahan VAS Antar Kelompok Perlakuan

Kelompok	VAS Awal	VAS Akhir	Nilai P	Selisih Skor VAS	Nilai P
Kelompok A (8 kali pemberian)	6,0 ± 0,0	3,1 ± 0,53	0,022 ^a	3,625 ± 0,916	0,016 ^b
Kelompok B (5 kali pemberian)	5,75 ± 1,22	4,5 ± 1,19	0,045 ^a	1,625 ± 1,846	

Keterangan: ^aUji Wilcoxon Test; ^bMann-whitney Test; VAS, Visual analog Scale

Berdasarkan Tabel 2, ditemukan perubahan nilai VAS yang signifikan pada kedua kelompok intervensi dari 6,0±0,0 menjadi 3,1±0,53 ($p=0,022$) pada kelompok 8 kali pemberian, dan kelompok intervensi 5,75±1,22 menjadi 4,5±1,19 ($p=0,045$). Hasil ini sesuai dengan studi oleh Villegas-Rivera *et al.* (2015) bahwa pemberian mecobalamin dapat menurunkan derajat nyeri neuropati diabetik. Pemberian mecobalamin selama 8 kali pemberian memberikan penurunan VAS pada pasien yang lebih signifikan dibandingkan dengan 5 kali pemberian. Selain itu studi tersebut juga melaporkan adanya perbaikan pada parameter NCS pada kelompok intervensi yang ditandai dengan penurunan latensi dan meningkatnya amplitudo dan KHS, perbaikan parameter ini berkorelasi dengan menurunnya stadium ND yang dinilai dengan NCS (Hernández-Ojeda *et al.*, 2014; Villegas-Rivera *et al.*, 2015).

Perbaikan nyeri pada pemberian mecobalamin tersebut kemungkinan terjadi akibat efek langsung pada proses nyeri neuropatik dan efek perbaikan mikrosirkulasi dengan menurunkan stres oksidatif pada akhirnya dapat memperbaiki beratnya derajat ND sehingga secara tidak langsung juga dapat memperbaiki nyeri neuropatik pasien ND (Vieira *et al.*, 2017; Corso *et al.*, 2018).

Tabel 3. Perbandingan perubahan TSS antar kelompok perlakuan

Kelompok	TSS Sebelum	TSS Setelah	Nilai P
Kelompok A (8 kali pemberian)	1,0 ± 0,0	3,00 ± 0,53	0,020 ^a

Kelompok B
(5 kali pemberian) 1,0 ± 0,0 2,38 ± 0,92 0,09^a

Keterangan: ^aUji Wilcoxon Test; TSS, Total score system

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa pada kelompok suplementasi mecobalamin 8 kali dalam kurun waktu 30 hari mampu memperbaiki skor TSS secara signifikan ($p=0,02$) namun hasil berbeda ditemukan pada kelompok pemberian 5 kali dalam kurun waktu 10 hari ($p=0,09$). Hasil serupa ditemukan dalam penelitian yang dilakukan oleh Dominguez (2012) yang melakukan suplementasi mecobalamin oral 500 µgm/hari selama 24 minggu yang menemukan bahwa suplementasi mecobalamin mampu menurunkan skor *Toronto Clinical Scoring System* (CSS) secara signifikan ($p < 0,0001$) yang berarti terjadi perbaikan klinis yang signifikan setelah suplementasi mecobalamin (Dominguez et al., 2012).

Tabel 4. Perbandingan nilai BDNC antar kelompok perlakuan

BDC Sebelum Perlakuan	BDC Setelah Perlakuan					nilai-p
	Normal n (%)	Ringan n (%)	Sedang n (%)	Sedang- Berat n (%)	Berat n (%)	
Kelompok A (8 kali pemberian; n=8)						
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,003*
Ringan	0 (0,0)	3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sedang	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sedang-berat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	
Berat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Kelompok B (5 kali pemberian; n=8)						
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,014*
Ringan	0 (0,0)	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sedang	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sedang-berat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	
Berat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Keterangan: *Uji *chi-square*, signifikan jika $p\text{-value} < 0,05$; BDNC: *Baba Diabetic Neuropatic Pain Classification*

Berdasarkan hasil penelitian pada kelompok A (pemberian mecobalamin 8 kali) ditemukan adanya perubahan signifikan dalam mengurangi derajat diabetik neuropati ($p=0,003$). Begitu pula pada kelompok B (pemberian mecobalamin sebanyak 5 kali), ditemukan adanya perbedaan perubahan derajat diabetik neuropati yang signifikan ($p=0,014$).

Gejala klinis pada kaki, seperti paresthesia, nyeri terbakar, dan nyeri spontan, diperbaiki dengan MeCbl. Efek penggunaan tunggal MeCbl atau penggunaan kombinasi dengan obat lain ditinjau pada nyeri neuropati diabetik. Bukti klinis membuktikan bahwa MeCbl memiliki kapasitas untuk menghambat nyeri neuropatik yang berhubungan dengan neuropati diabetik. Intensitas nyeri bervariasi dan dapat digambarkan sebagai sensasi panas, terbakar, dingin, nyeri, atau gatal yang terkadang disertai dengan peningkatan sensitivitas kulit. Di klinik, pengobatan nyeri neuropatik diabetik masih menjadi tantangan. Carbamazepine dan dolantin tidak mampu meredakan gejala tersebut. Demikian pula, efek terapeutik dari penghambat aldose reduktase dan nimodipine tidak memberikan hasil yang menggembirakan di klinik

seperti yang ditunjukkan oleh penelitian dasar. Untungnya, MeCbl dapat membawa secercah harapan untuk mengobati nyeri neuropatik diabetes (Zhang *et al.*, 2013).

Pemberian mecobalamin terbukti aman, sebagaimana diperlihatkan oleh banyak uji klinis, dan efek pleiotropiknya terlihat tidak dipengaruhi oleh efek penurunan kadar lipid (Newman, 2019). Selama penelitian tidak ditemukan adanya efek samping berat, hanya dilaporkan satu pasien dengan keluhan nyeri otot ringan yang segera membaik dengan pemberian analgetik.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, pertama adalah reliabilitas antar penilai saat melakukan penilaian TSS dan VAS karena nyeri merupakan pengalaman subjektif yang mungkin dapat menyebabkan bias saat dilakukan penilaian VAS. Tidak dilakukan penyamaran pada saat pengalokasian sampel kedalam kelompok penelitian. Namun, temuan kami dapat menunjukkan bahwa penambahan mecobalamin 8 kali dan 5 kali pada tatalaksana nyeri neuropati diabetik dapat bermanfaat karena pengurangan nyeri neuropatik yang berkaitan dengan efeknya terhadap jalur nyeri neuropatik dan penurunan stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan saraf perifer.

KESIMPULAN

Pemberian mecobalamin 500 mcg secara intramuskular terbukti dapat menurunkan derajat nyeri, keparahan derajat neuropati, perbaikan gejala klinis, dan degerasi saraf yang rusak pada pasien *painful diabetic neuropathy*. Pemberian bisa dilakukan 2 kali/mingg sebanyak 8 kali atau sebanyak 5 kali. Pemberian 8 kali terbukti lebih superior pada beberapa parameter perbaikan dibandingkan dengan pemberian 5 kali. Pemberian mecobalamin bisa dipertimbangkan sebagai tatalaksana pada pasien *painful diabetic neuropathy*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan RSUD Dr Wahidin Sudirohusodo yang telah menyediakan sarana dalam melakukan penelitian ini, serta kepada seluruh subjek dan semua pihak yang turut berpartisipasi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed MA., Muntingh GL., Rheeder P. 2017. Perspectives on Peripheral Neuropathy as a Consequence of Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in T2DM. *International Journal of Endocrinology*, 2017(1): 1-6. <https://doi.org/10.1155/2017/2452853>.
- Cristian BA., Remus PA. 2018. Diabetic Neuropathy Prevalence and Its Associated Risk Factors in Two Representative Groups of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients from Bihor County. *Maedica*, 13(3): 229-334. <https://doi.org/10.26574/maedica.2018.13.3.229>
- Callaghan BC., Cheng HT., Stables CL., Smith AL., Feldman EL. 2012. Diabetic Neuropathy: Clinical Manifestations and Current Treatments. *The Lancet Neurology*, 11(6): 521-534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
- Carrillo-Ibarra S., Miranda-Díaz AG., Sifuentes-Franco S., Cardona-Muñoz EG., Rodríguez-Carrizalez AD., Villegas-Rivera G., Román-Pintos LM. 2018. Effect of Statins on Oxidative DNA Damage in Diabetic Polyneuropathy. *Journal of*

- Circulating Biomarkers, 7(1): 1-7. <https://doi.org/10.1177/1849454418804099>
- Corso CR., Martins DF., Borges SC., Beltrame OC., Telles JE., Buttow NC., Werner MF. 2018. Effect of Simvastatin on Sensorial, Motor, and Morphological Parameters in Sciatic Nerve Crush Induced-Neuropathic Pain in Rats. *Inflammopharmacology*, 26(3): 793-804. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0425-1>
- Didangelos T., Doupis J., Veves A. 2014. Painful Diabetic Neuropathy: Clinical Aspects. *Handbook of Clinical Neurology*, 126: 53-61. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00005-9>
- Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Margariti E., Giannoulaki P., Batanis G., Tesfaye S., Kantartzis K. 2021. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 13(2): 1-14. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
- Dominguez JC., Ng AR., Damian LF. 2012. A Prospective, Open Label, 24-Week Trial of Methylcobalamin in The Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2(4): 408-412. <https://doi.org/10.4236/jdm.2012.24064>
- Hansen CS., Jensen JS., Ridderstråle M., Vistisen D., Jørgensen ME., Fleischer J. 2017. Vitamin B12 Deficiency is Associated with Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(1): 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025>
- Hébert HL., Veluchamy A., Torrance N., Smith BH. 2017. Risk Factors for Neuropathic pain in Diabetes Mellitus. *The Journal of International Association The Study of Pain*, 158(4): 560-568. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000785>
- Hernández-Ojeda J., Román-Pintos LM., Rodríguez-Carrizalez AD., Troyo-Sanromán R., Cardona-Muñoz EG., Alatorre-Carranza M del P., Miranda-Díaz AG. 2014. Effect of Rosuvastatin on Diabetic Polyneuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 7: 401407. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S65500>
- Khalaf KM., Khudhair MS., Ashor AW. 2019. Vitamin B12 Status and Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of The Pakistan Medical Association*, 3(8): 40-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603875/>
- Malik RA., Aldinc E., Chan SP., Deerochanawong C., Hwu CM., Rosales RL., Yeung CY., Fujii K., Parsons B. 2017. Perceptions of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in South-East Asia: Results from Patient and Physician Surveys. *Advances in Therapy*, 34(6): 1426-1437. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0536-5>
- Mizukami H., Ogasawara S., Yamagishi SI., Takahashi K., Yagihashi S. 2011. Methylcobalamin Effects on Diabetic Neuropathy and Nerve Protein Kinase C in Rats. *European Journal of Clinical Investigation*, 41(4): 442-450. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x>
- Mørkrid K., Ali L., Hussain A. 2010. Risk Factors and Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Study of Type 2 Diabetic Outpatients in Bangladesh. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 30(1): 11-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20431800/>
- Narres M., Kvitkina T., Claessen H., Droste S., Schuster B., Morbach S., Rümenapf G., Van Acker K., Icks A. 2017. Incidence of Lower Extremity Amputations in The Diabetic Compared with The Non-Diabetic Population: A Systematic Review. *Plos One*, 12(8): 1-28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182081>

- Newman C. 2019. Corrections to: Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement from The American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(5): 158. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000081>.
- Pop-Busui R., Boulton AJM., Feldman EL., Bril V., Freeman R., Malik RA., Sosenko JM., Ziegler D. 2017. Diabetic Neuropathy: A position Statement by The American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1): 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
- Pradeepa R., Rema M., Vignesh J., Deepa M., Deepa R., Mohan V. 2008. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Neuropathy in an Urban South Indian Population: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55). *Diabetic Medicine*, 25(4): 407-412. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02397.x>.
- Preston FG., Riley DR., Azmi S., Alam U. 2023. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. Dove Medical Press Ltd, 16: 1595-1612. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S370050>
- Rachmantoko R., Afif Z., Rahmawati D., Rakhmatiar R., Nandar SK. 2021. Diabetic Neuropathic Pain. *Journal of Pain, Vertigo and Headache*, 2(1): 8-12. <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2021.002.01.3>
- Rahman T. 2017. Gambaran Kejadian Status Neuropati Perifer pada Penyandang Diabetes Mellitus di Puskesmas Sukoharjo. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Schreiber AK., Nones CF., Reis RC., Chicorro JG. 2015. Diabetic Neuropathic Pain: Physiopathology and Treatment. *World Journal of Diabetes*, 6(3): 432-444. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.432>.
- Shillo P., Sloan G., Greig M., Hunt L., Selvarajah D., Elliott J., Gandhi R., Wilkinson ID., Tesfaye S. 2019. Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is The Difference?. *Current Diabetes Reports*, 19(6): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1150-5>.
- Jensen TS. 2023. The pathogenesis of painful diabetic neuropathy and clinical presentation. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd, 206: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110753>
- Vieira G., Cavalli J., Gonçalves ECD., Gonçalves TR., Laurindo LR., Cola M., Dutra RC. 2017. Effects of Simvastatin Beyond Dyslipidemia: Exploring its Antinociceptive Action in An Animal Model of Complex Regional Pain Syndrome-Type 1. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 1-13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00584>
- Villegas-Rivera G., Román-Pintos LM., Cardona-Muñoz EG., Arias-Carvajal O., Rodríguez-Carrizalez AD., Troyo-Sanromán R., Pacheco-Moisés FP., Moreno-Ulloa A., Miranda-Díaz AG. 2015. Effects of Ezetimibe/Simvastatin and Rosuvastatin on Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015(1): 1-15. <https://doi.org/10.1155/2015/756294>.
- Yovera-Aldana M., Velasquez-Rimachi V., Huerta-Rosario A., More-Yupanqui MD., Osores-Flores M., Espinoza R., Gil-Olivares F., Quispe-Nolazco C., Quea-Velez F., Moran-Mariños C., Pinedo-Torres I., Alva-Diaz C., Pacheco-Barrios K. 2021. Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic Review and Metaanalysis. *Plos One*, 16(5): 1-29. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251642>.

Zhang M., Han W., Hu S., Xu H. 2013. Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer. *Neural Plasticity*, 2013(1): 1-6. <https://doi.org/10.1155/2013/424651>.