

PENGARUH PENGGUNAAN TUNGGAL MAUPUN KOMBINASI BIGUANID DAN *PROTON PUMP INHIBITOR* TERHADAP NEUROPATI DIABETIK (STUDI KADAR VITAMIN B12 SERUM PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2)

THE EFFECTS OF SINGLE OR COMBINATION USE OF BIGUANID AND PROTON PUMP INHIBITOR TO DIABETIC NEUROPATHY (A STUDY OF SERUM VITAMIN B12 LEVEL ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS)

Marliani Afriastuti,* Aris Catur Bintoro,* Dwi Pudjonarko,* Tjokorda Gde Dalem Pemayun**

ABSTRACT

Introduction: Diabetic neuropathy is a neurologic disorder that related to diabetes mellitus, it can be found in 25-50% type 1 and type 2 diabetes mellitus. Biguanid (metformin) and proton pump inhibitor (PPI) frequently reported as a pharmacological cause of vitamin B12 deficiency. Vitamin B12 deficiency may worsen diabetic neuropathy that already occurred, also may accelerate diabetic neuropathy events.

Aims: To prove that there is an effect of drugs use (biguanid and PPI) against diabetic neuropathy.

Method: This was a cross sectional study. Interview, data collection from medical record, physical examination and laboratorium examination were conducted. Statistical analysis used Chi-square and Pearson correlation test.

Result: Subjects contained as many as 40 subjekts, consisted of 92.5% with neuropathy and 7.5% without neuropathy. There was no significant difference of diabetic neuropathy state and serum vitamin B12 level between metformin group and metformin-PPI group. There was no correlation between dose and duration of metformin to diabetic neuropathy, as well as serum vitamin B12 level. There was also no correlation between serum vitamin B12 level, age, height, HbA1C and trigliserida to diabetic neuropathy.

Discussion: There was no significant difference of diabetic neuropathy state and serum vitamin B12 level between single and combination use of metformin and PPI, neither did serum vitamin B12 level with diabetic neuropathy.

Keywords: Diabetic neuropathy, metformin, proton pump inhibitor, vitamin B12

ABSTRAK

Pendahuluan: Neuropati diabetik merupakan kelainan pada saraf yang berhubungan dengan diabetes melitus (DM), yang terjadi pada hampir 25-50% pasien DM baik tipe 1 maupun tipe 2. Biguanid (metformin) dan *proton pump inhibitor* (PPI) kerap dilaporkan sebagai penyebab farmakologis dari defisiensi vitamin B12. Defisiensi vitamin B12 dapat memperberat neuropati diabetik yang sudah lebih dulu terjadi, maupun dapat mempercepat terjadinya neuropati diabetik.

Tujuan: Membuktikan adanya pengaruh biguanid dan PPI terhadap neuropati diabetik.

Metode: Penelitian potong lintang. Dilakukan wawancara, pengambilan data dari rekam medis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium. Dilakukan analisis statistik menggunakan uji *Chi-square* dan uji korelasi Pearson.

Hasil: Didapatkan subjek sebanyak 40 orang, 92,5% neuropati dan 7,5% tidak neuropati. Status neuropati diabetik dan kadar vitamin B12 serum tidak berbeda bermakna antara kelompok subjek dengan terapi tunggal metformin maupun kelompok subjek dengan terapi kombinasi metformin dan PPI. Tidak ada perbedaan bermakna hubungan antara dosis dan durasi metformin dengan neuropati diabetik maupun dengan kadar vitamin B12 serum. Analisis korelasi antara kadar vitamin B12 serum, umur, tinggi badan, HbA1C dan trigliserida dengan neuropati diabetik juga tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

Diskusi: Tidak terdapat perbedaan bermakna status neuropati diabetik dan kadar vitamin B12 serum antara penggunaan tunggal dan kombinasi metformin dan PPI, serta tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin B12 serum dan neuropati diabetik.

Kata kunci : Metformin, neuropati diabetik, *proton pump inhibitor*, vitamin B12

*Bagian Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang; **Bagian Penyakit Dalam FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang **Korespondensi:** asthy01118@yahoo.co.id.

PENDAHULUAN

Neuropati diabetik adalah kelainan pada saraf yang berhubungan dengan diabetes melitus (DM),

yang terjadi pada hampir 25–50% pasien DM baik tipe 1 maupun tipe 2 disebabkan oleh hiperglikemia yang menyebabkan kerusakan saraf di seluruh tubuh.¹⁻⁴

Defisiensi vitamin B12 (kobalamin) dapat terjadi pada pasien DM sehingga menimbulkan manifestasi neurologi. Neuropati perifer yang diinduksi oleh defisiensi vitamin B12 dapat memperberat neuropati perifer yang sudah ada pada pasien DM tipe 2, maupun dapat mempercepat terjadinya neuropati diabetik. Pada banyak survei dan penelitian potong lintang di seluruh dunia, neuropati perifer dihubungkan dengan penurunan kadar vitamin B12 serum sebesar 10-50%.⁵

Metformin merupakan obat golongan biguanid yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* dan *European Association for the Study of Diabetes* sebagai terapi inisial DM tipe 2 saat diagnosis ditegakkan. Metformin seringkali dilaporkan sebagai penyebab farmakologis dari defisiensi vitamin B12, namun mekanisme yang mendasarinya masih bersifat kontroversial.⁶ Dalam 1 dekade terakhir, banyak laporan kasus yang menunjukkan defisiensi vitamin B12 yang dipicu oleh metformin dapat menyebabkan neuropati yang tersembunyi, yang dapat dikaitkan dengan kontrol glukosa darah yang buruk pada pasien DM tipe 2.⁵

Diabetes melitus merupakan salah satu risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler, sehingga pada pasien DM usia lebih dari 50 tahun dan disertai faktor risiko lain seperti dislipidemia, diberikan aspirin sebagai pencegahan.⁷ Namun penggunaan aspirin jangka panjang memiliki efek samping perdarahan lambung, sehingga diberikan terapi *proton pump inhibitor* (PPI).⁸

PPI merupakan supresan asam lambung yang sangat poten dan lebih efektif dibandingkan antagonis reseptor H2 sebagai terapi *gastro-oesophageal reflux disease* dan ulkus peptikum.⁹ Lam dkk menyatakan bahwa pasien yang mendapat terapi PPI jangka panjang 1,65 kali lebih berisiko menyebabkan defisiensi vitamin B12.¹⁰ Hal ini disebabkan karena PPI menekan produksi asam lambung dan menyebabkan pH lambung akan meningkat menjadi 6,0; sehingga pemecahan vitamin B12 dari protein yang dikonsumsi menjadi terhambat.¹¹

Oleh karena itu, kombinasi metformin dan PPI dapat menyebabkan inhibisi absorpsi vitamin B12 di saluran cerna, sehingga menyebabkan terjadinya

neuropati perifer atau memperberat neuropati perifer yang telah ada sebelumnya.^{10,12-14} Ali dkk menyatakan bahwa pada pasien DM tipe 2 dengan defisiensi vitamin B12 akan mengalami perbaikan dengan pemberian suplemen vitamin B12 saja.¹⁵ Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan dan pertimbangan pemberian suplementasi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 sejak dini, terutama pasien yang mendapat terapi biguanid dan PPI, untuk mencegah terjadinya atau memberatnya neuropati perifer.

TUJUAN

Untuk membuktikan adanya perbedaan status neuropati diabetik dan kadar vitamin B12 serum pada kelompok yang mendapat terapi tunggal biguanid dan kelompok dengan terapi kombinasi biguanid dan PPI.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional secara potong lintang di Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang, RSUD Dr. M. Adhyatma, dan MPH Tugurejo Semarang, serta RSUD dr. M. Ashari Pemalang, pada bulan Desember 2016 hingga Mei 2017. Kriteria inklusi adalah pasien dewasa yang menderita DM tipe 2 selama 7 tahun atau lebih yang mendapat terapi biguanid saja atau kombinasi biguanid dan PPI. Adapun pasien yang mendapat terapi vitamin B12, sedang hamil, mengkonsumsi alkohol, riwayat gangguan fungsi hepar, ginjal, tiroid, maupun malabsorpsi, serta merokok atau diet vegetarian (vegan) dieksklusikan.

Besar subjek yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 40 subjek, masing-masing sebanyak 20 subjek untuk kelompok yang mendapat terapi tunggal biguanid dan kelompok dengan terapi kombinasi biguanid dan PPI. Subjek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium untuk kadar vitamin B12 serum, HbA1c dan trigliserida, serta pengisian kuesioner skor *Toronto Clinical Scoring System* (TCSS) untuk mengetahui ada tidaknya neuropati diabetik.

TCSS merupakan salah satu sistem skoring untuk neuropati diabetik yang sederhana dan mudah dilakukan. TCSS menggunakan sistem skor 0-19 dan

telah dilakukan validasi dengan morfologi saraf melalui biopsi nervus suralis. Demikian pula dibandingkan dengan pemeriksaan elektroneuromiografi (ENMG) sebagai baku emas menghasilkan sensitifitas dan spesifisitas yang cukup tinggi (sensitifitas 86,6%, spesifisitas 94,1%).¹⁶⁻¹⁷

Subjek dikategorikan mengalami neuropati jika nilai TCSS ≤ 4 dan normal jika nilai 5-19. Kadar vitamin B12 serum dinyatakan normal jika $>220\text{pg/mL}$ dan rendah jika $\leq 220\text{pg/mL}$. Batasan HbA1c adalah $<6,5\%$ (normal) dan $\geq 6,5\%$ (tinggi), sedangkan batasan trigliserida adalah $<150\text{mg/dL}$ (normal) dan $\geq 150\text{mg/dL}$ (tinggi).

Hubungan dosis dan durasi terapi metformin serta penggunaan PPI dengan neuropati diabetik dan kadar vitamin B12 serum dianalisis menggunakan uji *Chi-square* dan Fisher. Analisis korelasi antara kadar vitamin B12 serum dengan skor TCSS dan korelasi

antara faktor perancu (usia, tinggi badan, HbA1c, trigliserida) dengan skor TCSS menggunakan uji korelasi Pearson. Hasil analisis dikatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$.

HASIL

Didapatkan 40 subjek yang masing-masing terdiri dari 20 subjek pada kelompok terapi tunggal biguanid serta kelompok terapi kombinasi biguanid dan PPI (Tabel 1). Mayoritas subjek adalah perempuan (57,5%) dengan rerata usia $57,9 \pm 8,23$ tahun, menggunakan metformin $\geq 1000\text{mg/hari}$ selama rerata ≥ 3 tahun, serta memiliki kadar trigliserida dan HbA1C yang tinggi (57,5% dan 80%). Hampir semua subjek juga menderita neuropati (92,5%) berdasarkan skor TCSS, namun hanya 1 subjek yang mempunyai kadar vitamin B12 yang rendah.

Pada uji beda status neuropati diabetik dan kadar vitamin B12 serum pada kelompok metformin

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=40)

Variabel	n (%)	Rerata \pm SD	Nilai Tengah (Min-maks)
Jenis kelamin			
• Laki-laki	17 (42,5)		
• Perempuan	23 (57,5)		
Umur		57,9 \pm 8,23	
Dosis metformin			
• $\geq 1000\text{mg/hari}$	39 (97,5)		
• $< 1000\text{mg/hari}$	1 (2,5)		
Durasi metformin			
• ≥ 3 tahun	28 (70)		
• < 3 tahun	12 (30)		
Trigliserida			155,5 (97–479)
• Normal	17 (42,5)		
• Tinggi	23 (57,5)		
HbA1c		8,588 \pm 1,872	
• Normal	8 (20)		
• Tinggi	32 (80)		
Neuropati		9,10 \pm 3,161	
• Ya	37 (92,5)		
• Tidak neuropati	3 (7,5)		
B12 serum			526,3 (119–2000)
• Rendah	1 (2,5)		
• Normal	39 (97,5)		

dan kelompok kombinasi metformin dengan PPI, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dalam status neuropati diabetik ($p=1,000$) dan kadar vitamin B12 serum ($p=1,000$). Pada uji komparatif, didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara dosis metformin dengan neuropati diabetik pada kelompok subjek terapi tunggal metformin ($p=1,000$), demikian halnya didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara durasi terapi metformin dengan neuropati diabetik pada kedua kelompok subjek ($p=1,000$) (Tabel 2).

Sementara uji komparatif antara dosis dan durasi terapi metformin dengan kadar vitamin B12 serum didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara durasi terapi metformin dengan kadar vitamin B12 serum pada kelompok subjek terapi kombinasi metformin dan PPI ($p=1,000$). Sementara hubungan dosis terapi metformin pada kedua kelompok subjek

dan durasi metformin pada kelompok subjek terapi tunggal metformin tidak dapat dianalisis karena jumlah sel dengan nilai 0 lebih dari 20% (Tabel 3).

Pada uji korelasi antara kadar vitamin B12 serum dengan skor TCSS didapatkan hasil tidak bermakna ($p=0,799$) (Gambar 1). Demikian pula pada uji korelasi antara faktor perancu (usia, tinggi badan, HbA1c, trigliserida) dengan skor TCSS (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara penggunaan tunggal metformin maupun penggunaan kombinasi metformin dan PPI dengan kadar vitamin B12 serum, demikian pula dengan neuropati diabetik ($p=1,000$). Pada penelitian ini, penggunaan suplementasi vitamin B12 dan diet vegan telah disingkirkan melalui kriteria eksklusi.

Tabel 2. Karakteristik Kelompok Subjek dengan Terapi Metformin disertai dan tanpa PPI (n=40)

Variabel	Metformin			Metformin+PPI			P
	n (%)	Rerata±SD	Nilai Tengah (Min-maks)	n (%)	Rerata±SD	Nilai Tengah (Min-maks)	
Jenis kelamin							
• Laki-laki	10 (50)			7 (35)			0,337 [¥]
• Perempuan	10 (50)			13 (65)			
Umur		57,05±3,99			58,75± 6,988		0,521 [§]
Dosis metformin							
• ≥1000mg/hari	19 (95)			20 (100)			1,000 [¶]
• <1000mg/hari	1 (5)			0 (0)			
Durasi metformin							
• ≥3 tahun	13 (65)			15 (75)			0,731 [¥]
• <3 tahun	7 (35)			5 (25)			
Trigliserida							
• Normal	10 (50)			7 (35)			0,337 [¥]
• Tinggi	10 (50)			13 (65)			
HbA1c							
• Normal	4 (20)			4 (20)			1,000 [¶]
• Tinggi	18 (80)			16 (80)			
Neuropati							
• Ya	18 (90)			19 (95)			1,000 [¶]
• Tidak neuropati	2 (5)			1 (5)			
Skor TCSS		9,05±3,993				10 (3-11)	0,922 [§]
B12 serum			543,3 (289,5–1213)			463,75 (119,3-2000)	0,314 [£]

[¥]Chi-square, [¶]Uji Fisher, [§]Uji T, [£]Mann-Whitney.

Tabel 3. Uji Komparatif antara Subjek dengan dan tanpa Neuropati Diabetik (n=40)

Variabel	Neuropati				p
	Ya (n=37)		Tidak (n=3)		
	n	%	n	%	
Kelompok Terapi					
Metformin	19	51,4	1	33,3	1,000 [†]
Metformin+PPI	18	48,6	2	66,7	
Dosis Metformin					
Metformin					
• <1000mg/hari	1	5,5	0	0	1,000 [†]
• >1000mg/hari	17	94,5	2	100	
Metformin+PPI					
• <1000mg/hari	0	0	0	0	
• >1000mg/hari	19	100	1	100	
Durasi Metformin					
Metformin					
• <3 tahun	6	33,3	1	50	1,000 [†]
• >3 tahun	12	66,7	1	50	
Metformin+PPI					
• <3 tahun	5	26,3	0	0	1,000 [†]
• >3 tahun	14	73,7	1	100	
Kadar B12 Serum					
• Rendah	1	2,7	0	0	1,000 [†]
• Normal	36	97,3	3	100	

[†]Uji Fisher

Namun tidak dilakukan *food recall* untuk mengetahui asupan vitamin B12 subjek yang berasal dari diet. Lee dkk pada penelitian longitudinal PROMISE (*Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation*) terhadap 467 subjek menemukan bahwa neuropati perifer terdapat pada 29% subjek dewasa dengan status glikemik normal, dibandingkan dengan 49% subjek dewasa prediabetes dan 50% subjek dewasa dengan diabetes onset baru.¹⁸ Terjadinya neuropati perifer pada subjek normal, prediabetes maupun diabetes onset baru dapat disebabkan oleh kondisi abnormalitas mikrovaskuler, dislipidemia maupun sindroma metabolik. Selain itu, jumlah dari serabut saraf juga berperan dalam hal ini. Semakin banyak serabut yang berdiameter kecil, semakin besar kemungkinan terjadi neuropati perifer, karena pada serabut-serabut saraf yang berdiameter kecil lebih

rentan terjadi cedera.¹⁹ Hal-hal inilah yang menurut peneliti menjadi penyebab tidak didapatkannya hubungan antara penggunaan terapi tunggal metformin serta terapi kombinasi metformin dan PPI dengan kadar vitamin B12 serum maupun neuropati diabetik.

Studi Chen dkk menyebutkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dan durasi metformin dengan neuropati diabetik pada pasien dengan DM.¹⁹ Sementara Wile dkk mendapatkan hubungan yang bermakna antara dosis dan durasi metformin dengan neuropati diabetik. Kondisi ini diduga berhubungan erat dengan paparan metformin kumulatif yang menyebabkan memberatnya kondisi neuropati yang sudah ada sebelumnya pada pasien, tetapi tidak menyebabkan timbulnya neuropati pada pasien yang tidak mengalami neuropati sebelumnya.⁶

Tabel 4. Uji Komparatif antara Kelompok Subjek dengan Kadar Vitamin B12 Serum Rendah dan Normal (n=40)

Variabel	Kadar Vitamin B12 Serum				p
	Rendah (n=1)		Normal (n=39)		
	n	%	n	%	
Kelompok Terapi					
Metformin	0	0	20	51,3	1,000 [†]
Metformin+PPI	1	100	19	48,7	
Dosis Metformin					
Metformin					
• <1000mg/hari	0	0	1	5	
• >1000mg/hari	0	0	19	95	
Metformin+PPI					
• <1000mg/hari	0	0	0	0	
• >1000mg/hari	1	100	19	100	
Durasi Metformin					
Metformin					
• <3 tahun	0	0	7	35	
• >3 tahun	0	0	13	65	
Metformin+PPI					
• <3 tahun	0	0	5	26,3	1,000 [†]
• >3 tahun	1	100	14	73,7	

[†] Uji Fisher

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara dosis dan durasi metformin dengan neuropati diabetik (p=1,000). Hal ini dapat disebabkan karena begitu banyak faktor yang memengaruhi neuropati diabetik, selain daripada penggunaan terapi metformin. Selain itu, neuropati diabetik sendiri tidak hanya ditemukan pada pasien DM tipe 2 yang sudah lama, namun dapat ditemukan pada pasien prediabetes, bahkan neuropati perifer dapat menjadi salah satu gejala awal dari DM tipe 2, dimana pada saat itu pasien belum mendapatkan terapi metformin. Disebutkan prevalensi neuropati adalah sekitar 8% pada pasien yang baru didiagnosis DM tipe2, dan lebih dari 50% pada pasien yang telah lama menderita DM tipe 2.²⁰ Selain itu pula dapat disebabkan karena pada penelitian ini skrining neuropati diabetik menggunakan TCSS, tidak menggunakan ENMG sebagai baku emas diagnosis neuropati.

Penelitian Singh dkk terhadap pasien DM tipe 2 di India menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara dosis dan durasi metformin dengan

kadar vitamin B12 serum, dengan korelasi negatif. Hal ini memiliki makna yang penting karena India memiliki angka kejadian DM tipe 2 yang tinggi serta populasi vegetarian yang cukup besar. Penggunaan metformin jangka panjang dapat menyebabkan penurunan kadar vitamin B12 serum.⁵ Sementara Nervo dkk menyebutkan bahwa dosis dan durasi metformin tidak berhubungan dengan kadar vitamin B12. Nervo menjelaskan bahwa metformin memiliki efek samping seperti diare, mual dan perubahan rasa, sehingga dapat menyebabkan penggunaan yang tidak teratur, namun tidak dilaporkan, sehingga memengaruhi dosis kumulatif metformin dan tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar vitamin B12.²¹

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara dosis metformin dengan kadar vitamin B12 serum pada kelompok subjek yang mendapat terapi tunggal metformin. Sementara pada hubungan antara dosis metformin dengan kadar vitamin B12 serum pada kelompok subjek yang mendapat terapi kombinasi metformin dan PPI tidak

Tabel 5. Uji Korelasi antara Faktor Perancu dengan Neuropati Diabetik (n=34)

Variabel	Koefisien Korelasi (r)	Kekuatan Korelasi (r ²)	p
Usia	0,240	0,058	0,136 [§]
Tinggi Badan	-0,225	-0,051	0,164 [§]
HbA1C	0,267	0,071	0,096 [§]
Trigliserida	0,194	0,038	0,265 [§]

[§] Uji Pearson

dapat dianalisis karena semua subjek pada kelompok tersebut mendapat dosis ≥ 1000 mg/hari ($p=1,000$).

Hal itu menggambarkan sebaran data yang tidak merata atau tidak homogen pada kelompok subjek yang mendapat terapi kombinasi, karena semua subjek pada kelompok tersebut mendapat terapi metformin dengan dosis ≥ 1000 mg/hari. Belum diketahui mekanisme yang tepat mengenai penurunan kadar vitamin B12 serum yang disebabkan oleh terapi metformin. Berbagai macam hipotesis telah diajukan, termasuk didalamnya perubahan motilitas usus, pertumbuhan bakteri yang berlebih, dan kemungkinan inhibisi langsung terhadap absorpsi vitamin B12. Lebih jauh, diduga metformin juga dapat memengaruhi ambilan kompleks vitamin B12 dan faktor intrinsik yang tergantung kalsium oleh sel ileal. Sebuah hipotesis yang didukung oleh temuan bahwa pasien DM tipe 2 yang mendapat suplementasi kalsium akan membalikkan kondisi kadar vitamin B12 serum yang menurun pada beberapa pasien.¹⁹

Pada penelitian ini tidak diambil data mengenai asupan kalsium, baik suplementasi maupun asupan kalsium dalam diet. Faktor diet atau kandungan vitamin B12 dalam diet sehari-hari juga sangat memengaruhi kadar vitamin B12 serum. Dikatakan bahwa satu kali makan saja atau penggunaan suplementasi vitamin B12 yang hanya sekali saja dapat memengaruhi kadar vitamin B12 serum menjadi normal.²² Pada penelitian ini subjek hanya ditanyakan menjalankan diet vegan atau tidak, tanpa melakukan *food recall*. Selain diet, suplementasi folat dalam jangka waktu tertentu pada pasien yang mendapat terapi metformin jangka panjang juga dapat memengaruhi kadar vitamin B12 serum. Selain menyebabkan peningkatan kadar folat dan vitamin

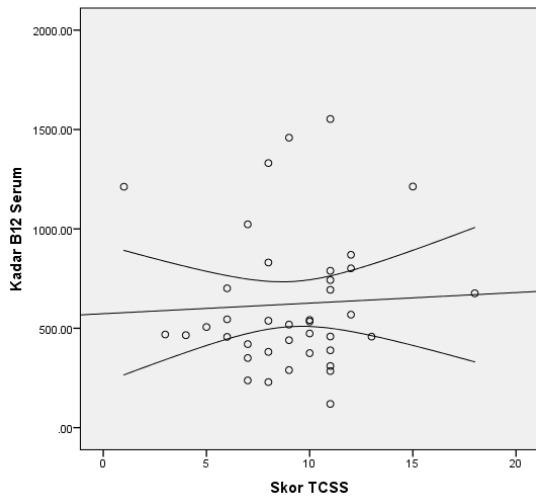
B12 dalam serum yang signifikan, suplementasi folat pada subjek yang mendapat terapi metformin jangka panjang juga dapat menyebabkan menurunnya kadar homosistein plasma, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin serum.²² Mengingat adanya efek samping saluran cerna seperti mual dan diare, hal ini dapat memengaruhi kepatuhan pasien dalam minum obat metformin. Peneliti menduga hal ini cukup memengaruhi hasil penelitian ini. Oleh karena itu, pada penelitian selanjutnya perlu dikaji mengenai kepatuhan minum obat pasien.

Kadar vitamin B12 serum erat kaitannya dengan neuropati perifer. Sebuah penelitian kasus kontrol oleh Wile dkk terhadap 122 pasien DM tipe 2 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin B12 dengan neuropati diabetik. Disebutkan bahwa vitamin B12 dibutuhkan dalam proses perawatan dan regenerasi sel saraf, yaitu akson dan selubung mielin, sehingga kadar vitamin B12 serum yang rendah akan menyebabkan proses regenerasi sel saraf akan terganggu dan akan menyebabkan timbulnya neuropati perifer.⁶ Zagar dkk dalam sebuah penelitian kasus kontrol terhadap 5.709 pasien, menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara konsentrasi vitamin B12 dengan neuropati perifer pada populasi pasien DM. Diduga hal ini sebagai akibat dari dibandingkannya skor neuropati, namun tanpa menilai insidensi neuropati. Demikian pula, dua penelitian pada pasien dengan DM tipe 2 tidak menemukan perbedaan dalam neuropati ketika meneliti dampak penggunaan metformin pada kekurangan vitamin B12.²³

Penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar vitamin B12 serum dengan neuropati diabetik ($p=1,000$). Sementara pada uji korelasi didapatkan korelasi positif antara kadar vitamin B12 serum dan skor TCSS ($p=0,799$, $r^2=0,002$), dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah (Gambar 1). Artinya kadar vitamin B12 serum sangat lemah atau tidak memengaruhi neuropati diabetik.

Vitamin B12 adalah kofaktor esensial dalam konversi homosistein menjadi metionin dan regenerasi folat. Ini adalah langkah penting dalam proses metabolik

yang untuk sintesis DNA dan pembentukan selubung mielin. Proses demielinasi dari saraf akan menyebabkan terjadinya neuropati perifer.²⁴ Vitamin B12 yang memengaruhi terjadinya neuropati diabetik



Pearson's $r=0,042$, $p=0,799$

Gambar 1. Grafik Scatter Plot Korelasi antara Kadar B12 Serum dengan Neuropati Diabetik (n=39)

adalah vitamin B12 intraseluler, yang akan tercermin dalam kadar vitamin B12 dalam sel darah merah, bukan dalam serum. Hal ini sesuai dengan sebuah penelitian kontrol terhadap 164 subjek, bahwa kadar vitamin B12 intraseluler yang tercermin dalam kadar vitamin B12 di dalam sel darah merah memiliki hubungan yang bermakna dengan neuropati diabetik, sebanding dengan hubungan yang bermakna antara *methylmalonic acid* (MMA) dengan neuropati diabetik.²⁵ Disebutkan prevalensi neuropati adalah sekitar 8% pada pasien yang baru didiagnosis DM tipe 2, dan lebih dari 50% pada pasien yang telah lama menderita DM tipe 2.²⁰ Hal ini menjelaskan mengapa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin B12 serum dengan neuropati diabetik, yaitu karena ada kemungkinan neuropati pada pasien telah terjadi jauh sebelumnya.

Selain itu, mayoritas subjek pada penelitian ini memiliki kadar vitamin B12 serum yang normal, hanya 1 subjek dengan kadar vitamin B12 serum yang rendah. Pada penelitian ini kami tidak mengambil data mengenai asupan kalsium, baik suplementasi maupun asupan kalsium dalam diet. Faktor diet atau kandungan vitamin B12 dalam diet sehari-hari juga sangat memengaruhi kadar vitamin B12 serum.

Pada penelitian ini tidak ditanyakan pasien menjalankan diet vegan atau tidak, dan tanpa melakukan *food recall*. Selain diet, suplementasi folat dalam jangka waktu tertentu pada pasien yang mendapat terapi metformin jangka panjang juga dapat memengaruhi kadar vitamin B12 serum. Selain menyebabkan peningkatan kadar folat dan vitamin B12 dalam serum yang signifikan, suplementasi folat pada pasien yang mendapat terapi metformin jangka panjang juga dapat menyebabkan menurunnya kadar homosistein plasma, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin serum.²⁴ Mengingat adanya efek samping saluran cerna seperti mual dan diare, hal ini dapat memengaruhi kepatuhan pasien dalam meminum obat metformin yang cukup memengaruhi hasil penelitian ini. Oleh karena itu, disarankan pengkajian kepatuhan minum obat pasien.

Malazy dkk menyebutkan bahwa usia adalah salah satu faktor risiko yang memiliki hubungan yang bermakna dengan neuropati diabetik. Hal ini disebabkan karena penelitian dilakukan di RS pendidikan yang merupakan pusat rujukan penyakit endokrin, yang mayoritas pasiennya berusia lanjut dengan riwayat diabetes yang lama dan kontrol yang buruk.²⁶ Sementara Singh dkk tidak mendapatkan hubungan usia dengan neuropati diabetik, tanpa dijelaskan penyebabnya.⁵

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara usia dengan neuropati diabetik, dengan korelasi positif dan kekuatan korelasi sangat lemah ($p=0,136$, $r^2=0,058$) (Tabel 4). Neuropati perifer terjadi pada semua usia, namun risiko terjadinya neuropati perifer akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Neuropati diabetik bahkan dapat ditemukan pada pasien yang baru terdiagnosis DM tipe 2, bahkan pada pasien yang masih dalam kondisi prediabetes.¹⁴ Menurut riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2013, prevalensi DM didapatkan mulai dari kelompok umur 15-24 tahun.²⁵ Ini berarti kondisi prediabetes terdapat pada kelompok umur yang lebih muda. Hal ini dapat menjelaskan mengapa pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan neuropati diabetik.

Rivner dkk menyebutkan bahwa tinggi badan memiliki hubungan yang sangat kuat dengan neuropati

perifer. Pada pasien dengan tubuh yang lebih tinggi akan memiliki akson yang lebih panjang juga, sehingga kecepatan hantar saraf juga cenderung lebih lambat dibanding pasien bertubuh pendek. Akson yang lebih panjang lebih rentan cedera, sehingga menyebabkan terjadinya neuropati perifer.²⁶ Sementara Cheng dkk tidak mendapatkan hubungan bermakna antara tinggi badan dan neuropati diabetik, tanpa diketahui penyebabnya.²⁷

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara tinggi badan dan neuropati diabetik, namun didapatkan korelasi negatif dan kekuatan korelasi sangat lemah antara tinggi badan dengan skor TCSS ($p=0,164$, $r^2=-0,051$) (Tabel 4). Hubungan antara tinggi badan dengan neuropati perifer didasarkan pada panjang akson dan diameter aksonal saraf, dimana pada sebuah penelitian eksperimental disebutkan individu yang lebih tinggi memiliki diameter akson yang lebih kecil, sehingga kecepatan hantar saraf pun akan lebih lambat dibandingkan individu yang lebih pendek.²⁸ Temuan korelasi negatif antara tinggi badan dengan skor TCSS pada penelitian ini dapat diperjelas menggunakan pemeriksaan elektrofisiologis, agar dapat dianalisis apakah terdapat hubungan yang signifikan antara tinggi badan dengan kecepatan hantar saraf. Tinggi badan berfungsi sebagai penanda panjang neuron dan dikaitkan dengan tidak adanya persepsi getaran distal pada pasien diabetes melitus.²⁷ Inilah yang menyebabkan sensibilitas getar pada penderita neuropati diabetik akan terganggu lebih dulu.

Cheng dkk juga mendapatkan tidak ada hubungan bermakna antara kadar HbA1c dan neuropati diabetik. Hal ini diduga karena desain penelitiannya adalah potong lintang.²⁷ Sementara Tesfaye dkk dalam sebuah penelitian multisenter terhadap 3.250 pasien DM mendapatkan adanya hubungan yang erat antara status glikemik (kadar HbA1c) dengan neuropati diabetik. Tesfaye menyebutkan bahwa kondisi hiperglikemik yang berlangsung lama akan menyebabkan terjadinya perubahan fungsional pada konduksi saraf sensorik dan motorik, yang akan menyebabkan terjadinya neuropati diabetik.²⁹

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar HbA1c dengan neuropati diabetik, pada uji korelasi didapatkan korelasi positif dan kekuatan korelasi yang sangat lemah antara kadar HbA1c dengan skor TCSS ($p=0,096$, $r^2=0,071$). Kadar HbA1C menggambarkan status glikemik pada pasien DM tipe 2. Status glikemik yang tinggi atau tidak terkontrol akan menyebabkan meningkatnya stres oksidatif, sehingga memicu terjadinya komplikasi pada pasien DM tipe 2, termasuk neuropati. Walaupun demikian, pasien DM tipe 2 dengan kadar HbA1C yang normal masih dapat mengalami komplikasi, diduga karena banyak faktor yang memengaruhi, selain dari status glikemik pasien.

Tamer dkk mendapatkan hubungan bermakna antara kadar trigliserida dan neuropati diabetik pada pasien DM. Hal ini kemungkinan karena trigliserida bukan satu-satunya faktor risiko neuropati diabetik, melainkan multifaktorial.³⁰ Sementara Rajabally dkk mendapatkan hubungan antara kadar trigliserida dengan neuropati diabetik, namun kadar tersebut tidak berhubungan dengan neuropati idiopatik. Disebutkan bahwa trigliserida merupakan penyebab kerusakan pada serabut saraf besar, melalui mekanisme aterosklerosis.³¹

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar trigliserida dengan neuropati diabetik, pada uji korelasi didapatkan korelasi positif dan kekuatan korelasi sangat lemah antara kadar trigliserida dengan skor TCSS ($p=0,265$, $r^2=0,038$). Hubungan antara kadar trigliserida dan neuropati diabetik masih kontroversial. Pada pasien DM dengan kadar trigliserida yang tinggi diduga terjadi metabolisme lemak sel schwann yang abnormal. Hal ini akan lebih bermakna bila disertai dengan kadar kolesterol HDL yang rendah, yang merupakan penanda biologis terjadinya perubahan patologis pada selubung mielin serabut saraf.²⁹ Penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol HDL.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, antara lain data dosis dan durasi metformin sudah dikategorikan dari awal, sehingga peneliti mengalami kesulitan saat

analisis data karena sebaran data yang tidak merata antara kelompok subjek; tidak dilakukan *food recall* terhadap subjek, sehingga tidak diketahui asupan makanan yang dapat memengaruhi kadar B12 serum; pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar vitamin B12 serum tidak dilakukan saat pasien puasa, sehingga kadar vitamin B12 serum dapat mengalami bias oleh pengaruh diet subjek sebelum pengambilan darah; terdapat beberapa kesulitan dalam mengendalikan sebaran sampel yang tidak seimbang karena jumlah sampel yang terbatas.

KESIMPULAN

Status neuropati diabetik tidak berbeda bermakna antara kelompok yang mendapat terapi tunggal biguanid dan kelompok yang mendapat terapi kombinasi biguanid dan PPI, demikian pula status kadar vitamin B12 serum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hinder L, Vincent A, Barrant C, Pennathur S, Feldman E. Bioenergetics in diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(Supl. 2):10–4.
2. Rampello L, Vecchio I, Malaguarnera G, Rampello L. Diabetic neuropathy diagnosis. *Acta Medica Mediterranea.* 2012;28:133–8.
3. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):18–32.
4. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, dkk. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–93.
5. Singh A, Kumar A, Karmakar D, Jha R. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgr Med.* 2013;59(4):253–7.
6. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):156–61.
7. US Preventive Service Task Force. Final recommendation statement: aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: preventive medication. US Preventive Service Task Force [serial online]. 2015 [diunduh tanggal 10 Oktober 2017]. Tersedia dari: US Preventive Service Task Force.
8. De Berardis G, Lucisano G, D’Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, dkk. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA.* 2012;307(21):2286–94.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, dkk. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1963–72.
10. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435–42.
11. Takebayashi K, Inukai T. Effect of proton pump inhibitors on glycemic control in patients with diabetes. *World Journal of Diabetes.* 2015;6(10):1122–31.
12. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJD. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(1):1–6.
13. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):693S–6S.
14. Kumthekar AA, Gidwani HV, Kumthekar AB. Metformin associated B12 deficiency. *J Assoc Physicians India.* 2012;60(3):58–9.
15. Jawa AA, Akram J, Sultan M, Humayoun MA, Raza R. Nutrition-related vitamin B12 deficiency in patients in Pakistan with type 2 diabetes mellitus not taking metformin. *Endocr Pract.* 2010;16(2):205–8.
16. Supriyanta A. Nilai diagnostik Toronto clinical scoring system pada neuropati perifer [disertasi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2004.
17. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2048–52.
18. Hammel I, Agarwal R, Manandhar L, Chiou C, Gill R. Effects of long-term proton pump inhibitors on the quantitative levels of vitamin B12: an observational study. *Biol Biomed Rep.* 2012;2(4):230–3.
19. Long AN, Atwell CL, Yoo W, Solomon SS. Vitamin B12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. *Diabetes Care.* 2012;35(12):e84.
20. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, dkk. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the promise cohort. *Diabetes Care.* 2015;38(5):793–800.
21. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, dkk. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294–9.
22. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes*

- Metab Disord. 2013;12(1):17.
23. Nervo ME Al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57:46–9.
 24. Chen S, Lansdown AJ, Moat SJ, Ellis R, Goringe A, Dunstan FD, dkk. An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2012;12(4):189–93.
 25. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1–34.
 26. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):359–67.
 27. Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B, dkk. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie.* 2013;95(5):1056–61.
 28. Reilly W, Ilich JZ. Vitamin B12 deficiency and metformin use. *Vitam Miner.* 2015;2008:11–3.
 29. Tabatabaei-Malazy O, Mohajeri-Tehrani M, Madani S, Heshmat R, Larijani B. The prevalence of diabetic peripheral neuropathy and related factors. *Iran J Publ Heal.* 2011;40(3):55–62.
 30. Schieszler J. The growing problem of peripheral neuropathy in prediabetes. *Endocrinology Advisor* [serial online]. 2015 [diunduh tanggal 5 Juni 2017]. Tersedia dari: *Endocrinology Advisor*.
 31. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013.* Lap Nas 2013. 2013. h. 1–384.