

# ANALISIS KORELASI SKOR GEJALA TOTAL, NYERI, DAN KUALITAS HIDUP SETELAH PENGobatan VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, DAN B<sub>12</sub> DOSIS TINGGI PADA NEUROPATI PERIFER

## CORRELATION ANALYSIS OF TOTAL SYMPTOM SCORE, PAIN, AND QUALITY OF LIFE POST HIGH DOSE VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, AND B<sub>12</sub> TREATMENT IN PERIPHERAL NEUROPATHY

Manfaluthy Hakim, \* Nani Kurniani, \*\* Rizaldy Pinzon, \*\*\* Dodik Tugaworo, \*\*\*\* Mudjiani Basuki, \*\*\*\*\* Hasnawi Haddani, \*\*\*\*\* Pagan Pambudi, \*\*\*\*\* Aida Fithrie, \*\*\*\*\* Audry Devisanty Wuysang\*\*\*\*\*

### ABSTRACT

**Introduction:** Peripheral neuropathy (PN) is a clinical condition in which nerves of the peripheral nervous system are damaged and is associated with various symptoms affecting the patients' quality of life (QoL).

**Aims:** To understand the effect of vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub> combination in mild to moderate PN.

**Methods:** This is a prospective, open label, multicenter, single arm observational study involved 399 subjects with PN of different etiology. Subjects received the vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub> combination tablet orally once daily and were observed for 3 months. Total symptom score (TSS), visual analog score (VAS) and QoL were assessed, and the correlation between these parameters was analyzed.

**Results:** Clinically significant reductions were observed from baseline to subsequent visits for TSS and VAS. Positive correlation was observed between TSS and components of VAS. The study treatment was associated with a significant improvement in QoL parameters. Inverse correlation was observed between QoL and TSS as well as QoL and components of VAS. The study treatment was found to be well tolerated.

**Discussion:** The correlation analysis between different outcome measures demonstrated the beneficial effect of combination of vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub> in relief from symptoms and improvement in QoL of PN.

**Keyword:** Correlation analysis, peripheral neuropathy, SF-8, TSS, VAS, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub>

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Neuropati perifer (NP) merupakan kondisi klinis akibat kerusakan pada sistem saraf tepi yang memengaruhi kualitas hidup (*quality of life*/QoL) pasien.

**Tujuan:** Mengetahui efek pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> pada NP ringan hingga sedang.

**Metode:** Penelitian observasional dan prospektif secara *open label*, multisenter, dan *single arm*, yang melibatkan 399 subjek penderita neuropati perifer dengan etiologi yang berbeda-beda. Subjek mengonsumsi tablet kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> secara oral satu kali sehari dan diamati selama 3 bulan. Dilakukan penilaian skor gejala total (*total symptom score*/TSS), *visual analog scale* (VAS), dan QoL, serta korelasi antara parameter-parameter tersebut.

**Hasil:** Terdapat penurunan TSS dan VAS yang bermakna secara klinis antara *baseline* (awal) dengan kunjungan berikutnya. Terdapat korelasi yang positif antara TSS dengan komponen-komponen VAS. Pemberian perlakuan dalam penelitian berkorelasi secara bermakna dengan perbaikan parameter dalam QoL. Teramati juga adanya hubungan terbalik antara QoL dengan TSS serta QoL dan komponen VAS. Pengobatan pada penelitian ini juga terbukti dapat ditoleransi dengan baik.

**Diskusi:** Analisis korelasi antara berbagai macam metode pengukuran yang berbeda menunjukkan manfaat dari pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> dalam mengurangi gejala dan perbaikan QoL pada pasien PN.

**Kata kunci:** Analisis korelasi, neuropati perifer, kualitas hidup, SF-8, TSS, VAS, vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub>

\*FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta; \*\*RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung; \*\*\*FK Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta; \*\*\*\*RSUP Dr. Kariadi, Semarang; \*\*\*\*\*RSUD Dr. Soetomo, Surabaya; \*\*\*\*\* RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang; \*\*\*\*\* RSUD Ulin, Banjarmasin; \*\*\*\*\*RSUP Haji Adam Malik, Medan; \*\*\*\*\*RS Universitas Hasanuddin, Makassar. **Korespondensi:** hakim\_dr@yahoo.com.

### PENDAHULUAN

Neuropati perifer (NP) merupakan kondisi klinis yang berkaitan dengan keterbatasan fungsi saraf tepi yang memengaruhi kualitas hidup (*quality of life*/QoL) pasien. Diperkirakan bahwa NP dialami

oleh 2-7% jumlah penduduk.<sup>1</sup> NP dapat disebabkan oleh penyakit sistemik, paparan racun, pengobatan, infeksi, kecanduan alkohol, keturunan, kekurangan gizi, atau dalam beberapa kasus penyebabnya tidak dapat diidentifikasi.<sup>2-4</sup> Neuropati tetap tidak dapat didiagnosis di sekitar 50% kasus.<sup>4</sup>

Gejala NP dapat bervariasi tergantung pada jenis saraf yang mengalami kerusakan, termasuk saraf motorik, saraf sensorik, atau saraf otonom. Gejala dapat meliputi mati rasa (*numbness*) atau kesemutan (*tingling*), parestesia, atau kelemahan otot (*muscle weakness*), gangguan kepekaan yang mengakibatkan rasa sakit berlebihan atau sensasi yang berbeda ketika menyentuh sesuatu (alodinia).<sup>3</sup>

Diagnosis neuropati meliputi riwayat lengkap dari gejala, riwayat keluarga dan pekerjaan, diikuti oleh pemeriksaan neurologis. Pemeriksaan elektrodagnostik, laboratorium, biokimia, imunologi, genetika, pemeriksaan cairan serebrospinal (CSS) dan biopsi saraf dapat menjadi alat tambahan untuk mendiagnosis neuropati, namun tidak diwajibkan jika diagnosis sudah dapat ditegakkan melalui pemeriksaan riwayat medis dan neurologis.<sup>4</sup>

Terdapat beberapa parameter yang digunakan dalam penelitian untuk memantau gejala neuropati perifer, meliputi skor gejala total (*total symptom score/TSS*), *visual analog scale* (VAS), kuesioner kualitas hidup (*quality of life/QoL*), ambang batas getaran, dan lainnya.<sup>6-9</sup> Pada penelitian ini, TSS, VAS dan QoL merupakan parameter primer dan sekunder yang diukur dalam menilai gejala.<sup>5</sup> TSS berupa kuesioner terhadap gejala neuropati, termasuk derajat keparahan dan frekuensi.<sup>6-7</sup> VAS mencatat karakteristik nyeri neuropati dan dapat digunakan untuk mengklasifikasikan keparahan gejala, pemantauan dan pengobatan penyakit dengan cepat.<sup>8</sup> VAS telah diakui sebagai alat yang bermanfaat untuk memperkirakan derajat keparahan neuropati perifer.<sup>9</sup> Penilaian QoL dapat menggunakan kuesioner terkait status kesehatan seperti *Short Form-36* (SF-36), *Short Form-12* (SF-12), dan *Short Form-8* (SF-8) terhadap komponen fisik (*physical components/PCS*) dan komponen mental (*mental components/MCS*).<sup>10</sup>

Berbagai pilihan pengobatan tersedia untuk mengobati neuropati perifer dan nyeri neuropatik. Menurut standar pengobatan, obat-obatan antidepresan trisiklik, inhibitor *reuptake* serotonin dan norepinefrin, *calcium channel  $\alpha_2$ - $\delta$  ligand* (gabapentin dan pregabalin), dan lidokain topikal, merupakan pilihan pengobatan lini pertama untuk nyeri neuropatik.<sup>11</sup>

Pilihan pengobatan lain untuk pengobatan neuropati perifer yang dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh pasien adalah vitamin B neurotropik, asam alfa-lipoat dan lainnya.

Dalam hal manfaat dan profil tolerabilitas, vitamin B, asam alfa-lipoat, vitamin E, glutation, folat, mio-inositol, dan terapi lainnya diketahui sebagai pilihan pengobatan yang menjanjikan untuk NP.<sup>12</sup> Bentuk aktif vitamin B adalah kofaktor metabolik utama yang berperan untuk memperbaiki kelainan metabolik, memperbaiki gejala dan pemulihan homeostasis fisiologis.<sup>13</sup> Peningkatan aktivitas neurotropik, peningkatan retensi jaringan saraf, penurunan sitokin neurotoksik dan perbaikan struktur mielin dilaporkan terkait dengan penggunaan vitamin B. Kombinasi dosis tertentu vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> dinilai efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan neuropati perifer.<sup>14</sup>

## TUJUAN

Mencari korelasi pengaruh pemberian kombinasi tablet vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> pada penderita NP ringan hingga sedang di Indonesia.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian prospektif observasional secara *open label, single arm*, dan multisenter di 8 kota di Indonesia, yaitu: Bandung, Yogyakarta, Semarang, Surabaya, Palembang, Banjarmasin, Medan, dan Makassar.<sup>5</sup> Penelitian ini telah terdaftar di *INA-Registry* dengan nama *Neurobion non-interventional/NENOIN study* serta mendapat persetujuan etik dari komite etik dan persetujuan tindakan medis (*informed consent*) tertulis dari semua subjek.

Subjek adalah penderita neuropati perifer atau NP akibat berbagai etiologi, termasuk diabetes melitus, sindrom terowongan karpal, idiopatik, dan lainnya yang berusia antara 18-65 tahun. Kriteria diagnostik neuropati perifer berdasarkan skor *Michigan Neuropati Screening Instrument* (MNSI)  $\geq 7$  pada kuesioner yang diisi oleh pasien dan  $\geq 2,5$  pada kuesioner yang diisi oleh tenaga kesehatan, atau *Toronto Clinical Neuropati Score* (TCNS) sebesar  $\geq 6$ .

Kriteria eksklusi adalah subjek yang menggunakan kombinasi vitamin B (vitamin B<sub>1</sub> 100-300mg, B<sub>6</sub> 50-600mg dan B<sub>12</sub> 200-5000mcg) secara oral atau parenteral selama lebih dari 1 minggu berturut-turut dalam 3 bulan terakhir, subjek dengan neuropati berat (TCNS  $\geq 12$  atau VAS  $\geq 7$  untuk nyeri) yang diterapi dengan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), gabapentin, pregabalin, atau obat anti-inflamasi lainnya, serta subjek yang memiliki penyakit komplikasi parah, kecuali diabetes melitus.

Obat penelitian berisi vitamin B<sub>1</sub> (tiamin mononitrat) 100mg, vitamin B<sub>6</sub> (piridoksol hidroklorida) 100mg, dan vitamin B<sub>12</sub> (sianokobalamin) 5000mcg (yang dipasarkan sebagai Neurobion® Forte di Indonesia) dikonsumsi secara oral satu kali sehari selama 12 minggu. Kunjungan pertama adalah kunjungan awal untuk skrining, selanjutnya kunjungan 2, 3, 4, dan 5 dilakukan pada 14 $\pm$ 3, 30 $\pm$ 3, 60 $\pm$ 3, dan 90 $\pm$ 3 hari dari masing-masing kunjungan awal.

Parameter perubahan klinis adalah TSS, parameter sekunder meliputi VAS, QoL dan parameter keamanan. Evaluasi keamanan didasarkan pada kejadian yang tidak diinginkan (*adverse event/AE*) dan dinilai berdasarkan tingkat keparahan, onset dan perjalanan kejadian tersebut.<sup>5</sup>

Dilakukan analisis korelasi antara variabel TSS dan VAS terhadap rasa nyeri, terbakar, parestesia, mati rasa, dan kesemutan. Demikian pula korelasi antara QoL dengan TSS dan VAS. Korelasi positif menunjukkan kedua variabel bergerak dengan arah yang sama, sedangkan korelasi berarti kenaikan X berkaitan dengan penurunan Y. Koefisien korelasi bernilai antara -1 dan 1, yaitu -1 menunjukkan korelasi negatif linier sempurna, dan 1 menunjukkan korelasi positif linier sempurna. Koefisien korelasi nol, atau mendekati nol, menunjukkan hubungan yang tidak berarti antara variabel.

Analisis korelasi Spearman dilakukan untuk mengidentifikasi korelasi antara TSS dan VAS (nyeri, rasa terbakar, parestesia, kesemutan). Analisis korelasi Spearman juga dilakukan untuk mengidentifikasi korelasi antara QoL (PCS dan MCS) dan TSS serta VAS. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program SAS Versi 9.1.3.

## HASIL

Didapatkan 411 subjek dengan rerata usia 50,9 $\pm$ 8,25 tahun yang mayoritas terdiri dari perempuan (72,3%). Walaupun hanya 399 subjek yang menyelesaikan penelitian sampai akhir, namun analisis tetap dilakukan pada seluruh subjek, yaitu 411 orang.

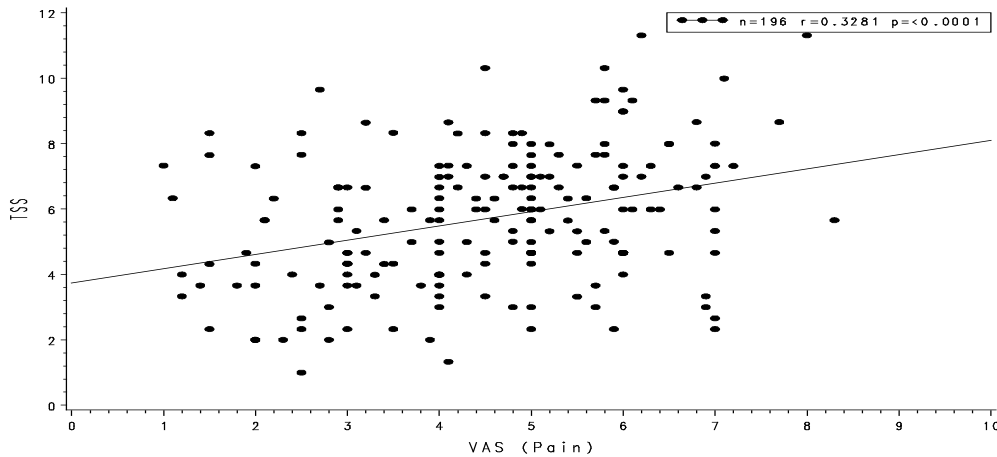
Rerata skor gejala total (TSS) saat awal, kunjungan ke-2, 3, 4, dan 5 masing-masing adalah 5,45 $\pm$ 2,04, 4,35 $\pm$ 1,91, 3,551 $\pm$ 1,69, 2,786 $\pm$ 1,48 dan 2,020 $\pm$ 1,28. Hal ini menunjukkan penurunan sebesar 62,9% dari awal hingga kunjungan ke-5. Hasil yang sama diamati untuk semua komponen TSS seperti yang dilaporkan dalam publikasi utama.

Demikian pula ditemukan penurunan nilai VAS untuk mati rasa, rasa terbakar, kesemutan dan parestesia dijumpai antara keadaan awal dengan kunjungan berikutnya. Subjek juga menunjukkan perbaikan QoL secara signifikan untuk PCS dan MCS dari keadaan awal hingga kunjungan ke-3, 4 dan 5.

Terdapat satu kejadian yang tidak diinginkan yang serius, yang tidak terkait dengan obat penelitian. Hal ini menunjukkan pengobatan dengan terapi kombinasi vitamin memberikan profil keamanan yang baik.

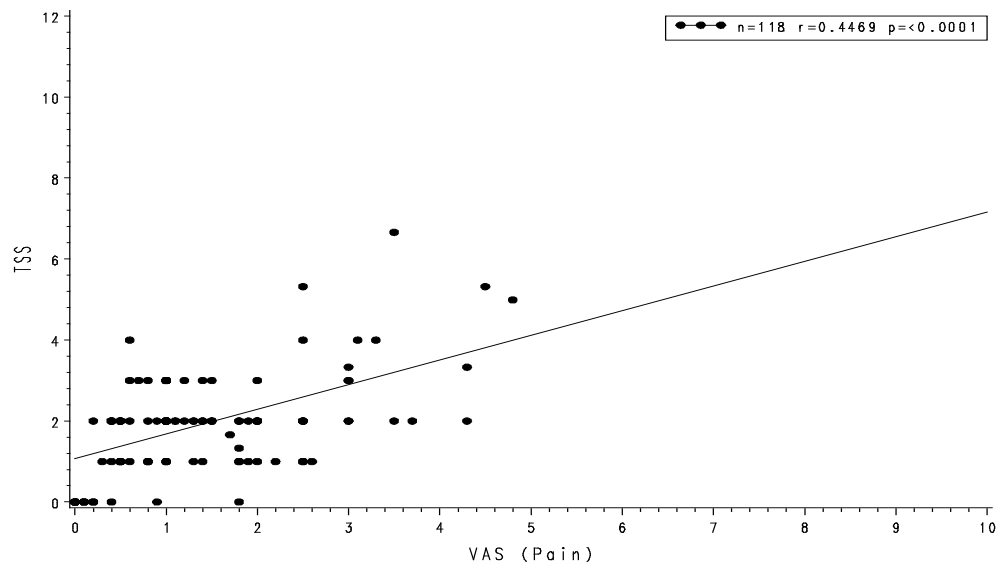
Pada subjek didapatkan korelasi positif antara TSS dan VAS pada semua kunjungan. Pada kunjungan ke-1 dan 5, terdapat korelasi positif yang bermakna secara statistik antara TSS dan semua variabel VAS. Koefisien korelasi pada kunjungan 5 adalah 0,4469 (TSS vs nyeri), 0,5796 (TSS vs rasa terbakar), 0,9891 (TSS vs parestesia), 0,5428 (TSS vs mati rasa), dan 0,4194 (TSS vs kesemutan). Analisis korelasi antara TSS dan VAS (nyeri) pada kunjungan ke-1 dan kunjungan ke-5 dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2.

Gambar 1 dan 2 merupakan sebaran yang diambil untuk menggambarkan korelasi antara TSS dan VAS pada kunjungan 1 dan 5. Faktor yang memiliki korelasi positif bergerak pada arah yang sama, yaitu jika salah satu meningkat yang lainnya akan ikut meningkat pada arah yang sama. Analisis regresi menunjukkan koefisien korelasi positif yaitu 0,328 dan 0,447 pada masing-masing kunjungan ke-1 dan 5.



**Gambar 1. Diagram TSS dan VAS (Nyeri) pada Kunjungan ke-1**

TSS: total symptom score/skor gejala total; vs: versus; VAS: visual analogue scale/skala analog visual.



**Gambar 2. Diagram TSS dan VAS (Nyeri) pada Kunjungan ke-5**

TSS: total symptom score/skor gejala total; vs: versus; VAS: visual analogue scale/skala analog visual.

Pada kunjungan ke-2, 3, dan 4, korelasi yang signifikan secara statistik juga diamati antara komponen TSS dan VAS yaitu nyeri, mati rasa, dan kesemutan (Tabel 1).

Tabel 2 menunjukkan korelasi antara QoL, TSS, dan VAS, bahwa terdapat korelasi negatif yang bermakna secara statistik antara PCS dan TSS serta MCS dan TSS pada semua kunjungan. Pada kunjungan ke-5, koefisien korelasi adalah sebesar -0,4158 (PCS vs TSS) dan -0,2176 (MCS vs TSS). Selain itu, korelasi negatif juga diamati antara PCS dengan komponen VAS serta antara MCS dengan komponen VAS pada sebagian besar kunjungan (Tabel 2).

## PEMBAHASAN

Rerata skor gejala total (TSS) saat awal, kunjungan ke-2, 3, 4, dan 5 masing-masing adalah  $5,45 \pm 2,04$ ;  $4,35 \pm 1,91$ ;  $3,55 \pm 1,69$ ;  $2,786 \pm 1,48$ ; dan  $2,020 \pm 1,28$  yang menunjukkan penurunan sebesar 62,9% dari awal hingga kunjungan ke-5.<sup>16</sup>

Demikian pula ditemukan penurunan nilai VAS untuk mati rasa, rasa terbakar, kesemutan, dan parestesia antara keadaan awal dengan kunjungan berikutnya. Subjek juga menunjukkan perbaikan QoL secara signifikan untuk PCS dan MCS dari keadaan awal hingga kunjungan 3, 4, dan 5.<sup>16</sup>

Terdapat korelasi positif antara skor TSS dan VAS terhadap nyeri, rasa terbakar, parestesia, mati

**Tabel 1. Korelasi antara Skor Gejala Total dan *Visual Analogue Scale* (n=411)**

| Kunjungan   | Variabel      | n   | Koefisien Korelasi (r) | p*      |
|-------------|---------------|-----|------------------------|---------|
| Kunjungan 1 | Nyeri         | 196 | 0,3281                 | <0,0001 |
|             | Rasa terbakar | 60  | 0,3874                 | 0,0022  |
|             | Parestesia    | 29  | 0,4524                 | 0,0137  |
|             | Mati rasa     | 216 | 0,328                  | <0,0001 |
|             | Kesemutan     | 279 | 0,1897                 | 0,0015  |
| Kunjungan 2 | Nyeri         | 188 | 0,3598                 | <0,0001 |
|             | Rasa terbakar | 48  | 0,1426                 | 0,3335  |
|             | Parestesia    | 22  | 0,2514                 | 0,259   |
|             | Mati rasa     | 204 | 0,2808                 | <0,0001 |
|             | Kesemutan     | 266 | 0,2667                 | <0,0001 |
| Kunjungan 3 | Nyeri         | 166 | 0,4091                 | <0,0001 |
|             | Rasa terbakar | 45  | 0,2231                 | 0,1406  |
|             | Parestesia    | 15  | 0,3195                 | 0,2457  |
|             | Mati rasa     | 210 | 0,3147                 | <0,0001 |
|             | Kesemutan     | 241 | 0,3188                 | <0,0001 |
| Kunjungan 4 | Nyeri         | 143 | 0,3825                 | <0,0001 |
|             | Rasa terbakar | 40  | 0,3437                 | 0,0299  |
|             | Parestesia    | 10  | 0,5846                 | 0,0759  |
|             | Mati rasa     | 196 | 0,3588                 | <0,0001 |
|             | Kesemutan     | 242 | 0,4116                 | <0,0001 |
| Kunjungan 5 | Nyeri         | 118 | 0,4469                 | <0,0001 |
|             | Rasa terbakar | 30  | 0,5796                 | 0,0008  |
|             | Parestesia    | 7   | 0,9891                 | <0,0001 |
|             | Mati rasa     | 189 | 0,5428                 | <0,0001 |
|             | Kesemutan     | 215 | 0,4194                 | <0,0001 |

\*Analisis korelasi Spearman; untuk nyeri, rasa terbakar, parestesia, mati rasa dan kesemutan dari *baseline* sampai dengan kunjungan ke-5.

rasa, dan kesemutan pada semua kunjungan. Ini berarti bahwa penurunan skor TSS berkaitan dengan penurunan skor VAS, sesuai dengan hasil pengukuran dengan TSS dan VAS. Korelasi positif antara TSS dan VAS menunjukkan manfaat pengobatan dalam menyembuhkan gejala NP.<sup>16</sup>

Dalam analisis korelasi antara parameter QoL (PCS dan MCS) dan TSS, didapati adanya korelasi negatif yang bermakna pada semua kunjungan, kecuali pada kunjungan 3 untuk TCS dibanding MCS. Demikian pula, dijumpai adanya korelasi negatif antara parameter QoL (PCS dan MCS) dan komponen VAS pada sebagian besar kunjungan. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan gejala (penurunan TSS dan VAS) berkaitan dengan perbaikan QoL.

Didapatkan korelasi positif antara TSS dan VAS serta korelasi negatif pada QoL dan TSS serta QoL dan VAS. Hal ini memvalidasi konsistensi hasil penelitian dan mengonfirmasi efek berkhasiat pengobatan pada penelitian ini, dalam menyembuhkan gejala serta memperbaiki QoL subjek dengan NP. Hasilnya sebanding dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan pengobatan dengan kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> berkhasiat di antara pasien dengan NP.<sup>15-16</sup> Pengobatan pada penelitian ini juga terbukti dapat ditoleransi dengan baik.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan karena bersifat non-intervensi dan menggunakan desain satu lengan. Namun kelebihan penelitian ini adalah didukung oleh jumlah sampel yang banyak dan

**Tabel 2. Korelasi antara QoL dan Variabel Kuantitatif Lainnya (n=411)**

| Kunjungan          | Skor QoL        | Variabel          | n   | r       | p*      |
|--------------------|-----------------|-------------------|-----|---------|---------|
| <b>Kunjungan 1</b> | Komponen fisik  | Skor gejala total | 411 | -0,2406 | <0,0001 |
|                    |                 | Nyeri             | 196 | -0,2072 | 0,0036  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 60  | -0,1928 | 0,1399  |
|                    |                 | Parestesia        | 29  | -0,1241 | 0,5213  |
|                    |                 | Mati rasa         | 216 | -0,2812 | <0,0001 |
|                    | Komponen mental | Kesemutan         | 279 | -0,1038 | 0,0835  |
|                    |                 | Skor gejala total | 411 | -0,009  | r       |
|                    |                 | Nyeri             | 196 | 0,0358  | 0,6181  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 60  | -0,1535 | 0,2418  |
|                    |                 | Parestesia        | 29  | 0,3597  | 0,0553  |
| <b>Kunjungan 3</b> | Komponen fisik  | Mati rasa         | 216 | -0,0915 | 0,1805  |
|                    |                 | Kesemutan         | 279 | 0,026   | 0,6653  |
|                    |                 | Skor gejala total | 399 | -0,1031 | 0,0395  |
|                    |                 | Nyeri             | 166 | -0,1707 | 0,0279  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 45  | -0,1109 | 0,4683  |
|                    | Komponen mental | Parestesia        | 15  | -0,4794 | 0,0706  |
|                    |                 | Mati rasa         | 210 | -0,1542 | 0,0254  |
|                    |                 | Kesemutan         | 241 | -0,1214 | 0,0598  |
|                    |                 | Skor gejala total | 399 | 0,0368  | 0,4635  |
|                    |                 | Nyeri             | 166 | -0,0211 | 0,7872  |
| <b>Kunjungan 4</b> | Komponen fisik  | Rasa terbakar     | 45  | -0,1794 | 0,2382  |
|                    |                 | Parestesia        | 15  | 0,2648  | 0,3403  |
|                    |                 | Mati rasa         | 210 | -0,0374 | 0,5897  |
|                    |                 | Kesemutan         | 241 | -0,0535 | 0,4082  |
|                    |                 | Skor gejala total | 393 | -0,3127 | <0,0001 |
|                    | Komponen mental | Nyeri             | 143 | -0,2268 | 0,0065  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 40  | 0,0012  | 0,9943  |
|                    |                 | Parestesia        | 10  | -0,4159 | 0,2319  |
|                    |                 | Mati rasa         | 196 | -0,1889 | 0,008   |
|                    |                 | Kesemutan         | 242 | -0,1761 | 0,006   |
| <b>Kunjungan 5</b> | Komponen fisik  | Skor gejala total | 393 | -0,1149 | 0,0227  |
|                    |                 | Nyeri             | 143 | -0,0783 | 0,3526  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 40  | -0,0949 | 0,5603  |
|                    |                 | Parestesia        | 10  | 0,5153  | 0,1274  |
|                    |                 | Mati rasa         | 196 | -0,1247 | 0,0817  |
|                    | Komponen mental | Kesemutan         | 242 | -0,0958 | 0,1372  |
|                    |                 | Skor gejala total | 390 | -0,4158 | <0,0001 |
|                    |                 | Nyeri             | 118 | -0,2585 | 0,0047  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 30  | -0,0598 | 0,7535  |
|                    |                 | Parestesia        | 7   | -0,01   | 0,983   |
| <b>Kunjungan 5</b> | Komponen fisik  | Mati rasa         | 189 | -0,2788 | 0,0001  |
|                    |                 | Kesemutan         | 215 | -0,2593 | 0,0001  |
|                    |                 | Skor gejala total | 390 | -0,2176 | <0,0001 |
|                    |                 | Nyeri             | 118 | -0,153  | 0,0981  |
|                    |                 | Rasa terbakar     | 30  | 0,0031  | 0,9869  |
|                    | Komponen mental | Parestesia        | 7   | 0,7524  | 0,051   |
|                    |                 | Mati rasa         | 189 | -0,2262 | 0,0018  |
|                    |                 | Kesemutan         | 215 | -0,1201 | 0,0789  |

\* Analisis korelasi Spearman untuk mengidentifikasi hubungan antara kualitas hidup (ringkasan komponen fisik dan mental) dan variabel kuantitatif lainnya (skor gejala total/total symptom score/TSS) dan visual analogue scale (VAS) untuk nyeri, terasa bakar, parestesia, mati rasa dan kesemutan sejak awal sampai kunjungan kelima. r: koefisien korelasi.

hasil yang konsisten, yang diamati melalui analisis korelasi. Lama penelitian 3 bulan memungkinkan untuk melihat munculnya manfaat pengobatan dan perkembangan pengobatan dari waktu ke waktu selama penelitian ini. Hal ini mempermudah penelitian lanjutan untuk memahami efek pengobatan jangka panjang pengobatan NP.

#### KESIMPULAN

Analisis korelasi antara berbagai macam metode pengukuran dalam penelitian ini menunjukkan manfaat dari pemberian kombinasi vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, dan B<sub>12</sub> dalam mengurangi gejala NP serta memperbaiki QoL, dan membuktikan konsistensi di antara hasil pengukuran dari berbagai parameter yang berbeda.

Kuesioner yang digunakan dalam penelitian ini telah mendapatkan izin dari Vera Bril dan Bruce Perkins, pembuat kuesioner TCNS, juga kuesioner SF-8™ *Health Survey Questionnaire* (merek dagang dari *Quality Metric Incorporated*/sekarang OPTUM), dan penulis medis dari CRO (*Contract Research Organization*).

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA*. 2015;314(20):2172-81.
2. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY, dkk. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;81(7):887-92.
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Peripheral neuropathy fact sheet; 2012.
4. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(2):89-97.
5. Hakim M, Kurniani N, Pinzon R, Tugaworo D, Mudjiani B, Haddani H, dkk. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Medical Sci*. 2018;99(1):32-40.
6. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279.
7. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, dkk. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (Aladin Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-33.
8. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, dkk. Visual analogue scales (VAS): measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16-24.
9. Takemoto S, Ushijima K, Honda K, Wada H, Terada A, Imaishi H, dkk. Precise evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the visual analogue scale: a quantitative and comparative analysis of neuropathy occurring with paclitaxel-carboplatin and docetaxel-carboplatin therapy. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(4):367-72.
10. Aslam A, Singh J, Rajbhandari SM. The impact of painful diabetic neuropathy on quality of life: An observational study. *Diabetes & Primary Care*. 2014;16(4):212-19.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, dkk. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
12. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006;11(4):294-329.
13. Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jimenez FJ, Allende-Vigo MZ, Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(4):260-73.
14. Tjokroprawiro A. Review article and clinical experience: emerging multiple properties of high dose thiamine and B<sub>6</sub>-B<sub>12</sub> vitamins. Therapeutic possibilities for diabetic vascular complications. *Folia Medica Indonesiana*. 2009;45(2):165-73.
15. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *PJMHS*. 2013;7(3):801-04.
16. Abbas ZG, Swair AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J*. 1997;74(12):803-8.