

# **MANFAAT TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU TERHADAP DAMPAK NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIKA DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana

Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

**TILLANDSIA FILLI FOLIA PRIMASTUTI**

**41170105**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2021

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tillandsia Filli Folia Primastuti  
NIM : 41170105  
Program studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“MANFAAT TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU TERHADAP  
DAMPAK NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIKA DI RUMAH  
SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 10 Juni 2021

Yang menyatakan



(Tillandsia Filli Folia Primastuti)  
NIM. 41170105

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan judul :

**Manfaat Terapi Tambahan Vitamin D 1000 IU Terhadap Dampak Nyeri pada Pasien Neuropati Diabetika di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**TILLANDSIA FILLI FOLIA PRIMASTUTI**

**41170105**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
dan dinyatakan  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 10 Juni 2021

**Nama Dosen**

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp. S, M.Kes  
(Dosen Pembimbing I) :
2. dr. Sugianto, Sp. S, M.Kes, Ph.D  
(Dosen Pembimbing II) :
3. dr. Kriswanto Widyono, Sp. S  
(Dosen Penguji) :

**Tanda Tangan**



**Yogyakarta, 10 Juni 2021**

**Disahkan oleh**

Dekan,



**dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D.**

Wakil Dekan Bidang I Akademik,



**dr. Christiane Marlene Sooi, M. Biomed**

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

**MANFAAT TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU TERHADAP  
DAMPAK NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIKA DI RUMAH  
SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 10 Juni 2021



(Tillandsia Filli Folia Primastuti)

41170105

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

**Nama : Tillandsia Filli Folia Primastuti**

**NIM : 41170105**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**MANFAAT TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU TERHADAP DAMPAK NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIKA DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif, Fakultas Kedokteran Universitas Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasi Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yang menyatakan,

Yogyakarta, 10 Juni 2021



**(Tillandsia Filli Folia Primastuti)**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena telah memberikan berkat kepada peneliti sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Manfaat Terapi Tambahan Vitamin D 1000 IU Terhadap Dampak Nyeri pada Pasien Neuropati Diabetika di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta” dengan tepat waktu.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang senantiasa telah membantu, membimbing dan mendukung karya tulis ilmiah ini hingga selesai dengan baik kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus atas kekuatan dan curahan Roh Kudus yang telah diberikan kepada peneliti sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M.Kes, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan banyak bantuan, masukan, dukungan, dan memberikan kesempatan dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Sugianto, Sp.S., M.Kes., Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia membantu dan memberikan masukan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. dr. Kriswanto, Sp.S selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu penyusunan karya tulis ilmiah ini.

6. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian.
7. Bapak Tejo Susilo dan Ibu Budi Astuti sebagai orang tua penulis yang selalu memberikan doa, motivasi, dukungan dan nasihat selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
8. Alicia Fillifolia Dwi Astuti sebagai adik peneliti yang selalu memberi semangat, doa, dan dukungan selama menempuh pendidikan.
9. Veronica, Paskha Lintang N, Wayan Denny P, Nathanael Ruben P, Andreas Benny R, Laurensius Pindo P, Gregorius Unggul S, Cornelius Cahyo sebagai teman terkasih yang selalu memberikan semangat dan dukungan kepada peneliti selama menempuh pendidikan dokter hingga menyelesaikan skripsi.
10. Felicia Karina W, Irene Gracia W, Putu Clara, Dian Christy sebagai kakak tingkat yang selalu memberi masukan dan dukungan dalam mengerjakan skripsi.
11. Stanley Lovell H, Stefan Prayoga YU, Thomas Carel A sebagai teman seperjuangan dalam menyelesaikan skripsi.
12. Nindya Stephanie C, Aureliya Stefani P, Patrick Kurniawan L, Mary Rose A, Diana Teresa, Edenia Asisaratu, Ruth Cathelia S, Anastasia Dwi M, Jonathan Dave, Gabriel Btara, Nunki Puspita U, Bagus Made A sebagai teman-teman satu bimbingan yang memberi dukungan dan informasi satu sama lain.

13. Teman-teman sejawat “Leukosit” Angkatan 2017 yang telah berproses bersama dan membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi.

14. Pihak-pihak yang telah membantu peneliti secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran diperlukan oleh penulis untuk membangun karya tulis ilmiah yang lebih baik. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat untuk berbagai pihak yang membutuhkan dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 10 Juni 2021



Tillandsia Filli Folia Primastuti



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK .....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1    LATAR BELAKANG .....	1
1.2    MASALAH PENELITIAN.....	4
1.3    TUJUAN PENELITIAN.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4    MANFAAT PENELITIAN.....	5
1.4.1 Bagi Klinisi .....	5

1.4.2 Bagi Pasien dan Keluarga .....	5
1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan .....	5
1.5 KEASLIAN PENELITIAN.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>14</b>
2.1 TINJAUAN PUSTAKA.....	14
2.1.1 Neuropati Diabetik.....	14
2.1.2 Vitamin D .....	22
2.1.3 <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI) .....	26
2.2 LANDASAN TEORI.....	27
2.3 KERANGKA TEORI .....	29
2.4 KERANGKA KONSEP.....	30
2.5 HIPOTESIS.....	30
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 DESAIN PENELITIAN .....	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	31
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	31
3.3.1 Populasi.....	31
3.3.2 Sampel Penelitian .....	32
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	33
3.4.1 Variabel Penelitian.....	33

3.4.2 Definisi Operasional .....	34
3.5 Besar Sampel .....	35
3.6 Alat dan Bahan Penelitian .....	36
3.7 Pelaksanaan Penelitian .....	37
3.8 Analisis Data .....	37
3.9 Etika Penelitian .....	38
3.10 Jadwal Penelitian .....	39
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
4.1 Hasil .....	40
4.1.1 Karakteristik Dasar Subjek .....	42
4.1.2 Hasil Analisis .....	44
4.2 Pembahasan .....	49
4.3 Kekurangan dan Keterbatasan Penelitian .....	57
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>58</b>
5.1 Kesimpulan .....	58
5.2 Saran .....	58
5.2.1 Bagi Klinisi .....	58
5.2.2 Bagi peneliti selanjutnya .....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>59</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>64</b>

©UKDW

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional.....	34
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	39
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek .....	42
Tabel 5. Jenis terapi simptomatik pada masing-masing kelompok .....	44
Tabel 6. Perbandingan dampak nyeri pada kelompok kontrol dan kelompok eksperimen setelah pemberian terapi .....	45
Tabel 7. Perbandingan kualitas tidur pada kelompok kontrol dan kelompok eksperimen setelah pemberian terapi .....	47
Tabel 8. Perbandingan aktivitas harian pada kelompok kontrol dan kelompok eksperimen setelah pemberian terapi .....	48
Tabel 9. Perbandingan suasana hati pada kelompok kontrol dan kelompok eksperimen setelah pemberian terapi .....	49

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	29
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	30
Gambar 3. Pelaksanaan Penelitian.....	37
Gambar 4. Diagram Penelitian .....	41
Gambar 5. Perbaikan skor rerata BPI pada masing-masing kelompok setelah pemberian terapi .....	46

©UKDW

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penghitungan Jumlah Sampel.....	64
Lampiran 2. Instrumen Penelitian.....	65
Lampiran 3. Surat Kelaikan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	80
Lampiran 4. Surat Analisis Statistik.....	81
Lampiran 5. Daftar Riwayat Hidup .....	82

©UKDW

**MANFAAT TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000IU TERHADAP  
DAMPAK NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIKA DI RUMAH  
SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Tillandsia Filli Folia Primastuti, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto Adisaputro  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana  
Koresponden : Tillandsia Filli Folia Primastuti, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen  
Duta Wacana, Jl.Dr.Wahidin Sudirohusodo No.5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia  
Email : [tillandsiafillifolia@gmail.com](mailto:tillandsiafillifolia@gmail.com)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler jangka panjang yang paling umum ditemukan pada penderita diabetes mellitus, dimana nyeri neuropati diabetik menjadi gejala paling sering dari neuropati diabetik. Nyeri neuropati diabetik sebagian besar memburuk di malam hari sehingga dapat menyebabkan gangguan tidur. Nyeri yang tidak kunjung membaik dan terus menerus terjadi dapat membuat stress dan berdampak pada kualitas hidup pasien neuropati diabetik dan terapi simptomatik saja belum dapat mengurangi nyeri sepenuhnya.

**Tujuan Penelitian:** Untuk mengukur manfaat pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU terhadap dampak nyeri pada pasien neuropati diabetik dalam kehidupan sehari-hari.

**Metode dan Subjek Penelitian:** Penelitian menggunakan metode *randomized controlled trial* dengan membandingkan kelompok kontrol yang diberikan terapi simptomatik dan kelompok eksperimen yang diberikan terapi simptomatik dan terapi tambahan vitamin D 1000 IU selama 3 bulan kemudian dilakukan pengecekan dampak nyeri dengan *Brief Pain Inventory* (BPI). Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Februari 2021 menggunakan metode *consecutive sampling* dengan teknik *computerized block randomization*. Analisis data menggunakan uji univariat dan bivariat dengan Mann-Whitney.

**Hasil Penelitian:** Berdasarkan uji Mann-Whitney didapatkan bahwa pemberian vitamin D 1000 IU pada kelompok eksperimen memberikan manfaat secara signifikan terhadap kualitas tidur ( $p=0,004$ ), kemampuan aktivitas harian ( $p=0,003$ ) dan suasana hati ( $p=0,002$ ) pada kelompok eksperimen dibandingkan kelompok kontrol.

**Kesimpulan:** Pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU mampu meningkatkan kualitas tidur, kemampuan aktivitas harian dan suasana hati pada pasien nyeri neuropati diabetik.

**Kata kunci:** neuropati diabetik, dampak nyeri, vitamin D



# **EFFICACY OF ADDITIONAL 1000 IU OF VITAMIN D THERAPY ON PAIN OUTCOME IN DIABETIC NEUROPATHIC PATIENTS AT BETHESDA HOSPITAL, YOGYAKARTA**

Tillandsia Filli Folia Primastuti, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto Adisaputro

Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University

Correspondence : Tillandsia Filli Folia Primastuti, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Jl.Dr.Wahidin Sudirohusodo No.5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia

Email : [tillandsiafillifolia@gmail.com](mailto:tillandsiafillifolia@gmail.com)

## **ABSTRACT**

**Background:** Diabetic neuropathy is one of the most common long-term microvascular complications in patients with diabetes mellitus, in which diabetic neuropathic pain is the most frequent symptom. Diabetic neuropathic pain mostly gets worse at night, leading to sleep disturbances. Prolonged pain that does not improve can be stressful and result in decreased quality of life and symptomatic therapy alone has not been able to reduce pain completely.

**Objective of the study:** To investigate the efficacy of supplementary therapy with 1000 IU vitamin D on the outcome of pain in patients with diabetic neuropathy.

**Methods and Subjects:** This study was a randomized controlled trial comparing the control group who was given symptomatic therapy and the experimental group who was given symptomatic therapy and 1000 IU of vitamin D supplementary therapy for 3 months and then the pain impact got checked with Brief Pain Inventory (BPI). Sampling was conducted in February 2021 using consecutive sampling through computerized block randomization technique. Data analysis was conducted univariately, and bivariate with Mann-Whitney.

**Results:** Based on the Mann-Whitney test, it was found that administration of 1000 IU of vitamin D to the experimental group showed a significant superior improvement on sleep quality ( $p = 0.004$ ), daily activities ( $p = 0.003$ ) and mood ( $p = 0.002$ ) in the experimental group compared to control group.

**Conclusion:** Additional therapy of 1000 IU of vitamin D was able to improve sleep quality, daily activity abilities and mood in patients with diabetic neuropathic pain.

*Key words:* diabetic neuropathy, pain impact, vitamin D

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Saat ini diabetes menjadi masalah epidemi di abad ke-21. Menurut *International Diabetes Federation*, populasi global dari penderita diabetes diperkirakan akan mencapai tingkat pandemi pada tahun 2030 dengan 366 juta jiwa dimana hal ini menjadi dua kali lipat dari tahun 2000 (Khdour, et al, 2019). Neuropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular jangka panjang yang paling umum ditemukan pada penderita diabetes mellitus, komplikasi ini terjadi hingga 50% pada semua penderita yang telah lama mengalami diabetes mellitus. Neuropati diabetik merupakan sekumpulan dari manifestasi klinis atau subklinis heterogen yang berhubungan dengan hilangnya serat saraf perifer. Polineuropati simetris distal merupakan bentuk paling umum dari neuropati diabetik yang ditandai dengan hilangnya sensasi distal secara progresif. Hampir 50% pasien dengan polineuropati simetris distal mengalami gejala sensorik baik negatif atau positif (Heidari, et al, 2019).

Nyeri merupakan gejala yang paling sering terjadi pada neuropati diabetikum sehingga disebut sebagai nyeri neuropati diabetik. Nyeri neuropati diabetik ditandai dengan rasa terbakar, kesemutan atau parestesia, rasa seperti tersengat listrik, rasa seperti tertusuk atau adanya sensasi yang tidak biasa. Tingkat keparahan dari nyeri neuropati diabetik pada sebagian pasien biasanya memburuk pada malam hari sehingga mengakibatkan gangguan tidur. Sifat nyeri yang terus

menerus dan tak kunjung hilang dapat membuat stres dan berdampak besar pada kualitas hidup pasien (Heidari, *et al*, 2019).

Nyeri neuropati diabetik memiliki dampak yang signifikan terhadap ekonomi dan humanistik. Pasien dengan nyeri neuropati diabetik dibatasi dalam melakukan fungsi secara umum, kemampuan untuk tidur, dan sering kali mengalami kecemasan serta depresi yang menyebabkan produktivitas kerja terganggu. Selain itu dengan adanya biaya perawatan yang tinggi karena rawat inap dan kunjungan rawat jalan dapat dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup pasien, maka semakin tinggi intensitas nyeri neuropati diabetik yang diderita pasien menyebabkan gangguan yang lebih tinggi pula terhadap fungsi kehidupan sehari-hari dan menyebabkan peningkatan biaya perawatan kesehatan (Alleman, *et al*, 2015).

Sejauh ini belum terdapat bukti yang kuat bahwa mengontrol glukosa dan manajemen gaya hidup mampu dijadikan sebagai terapi nyeri neuropati pada pasien pre-diabetes maupun pasien diabetes kecuali dengan intervensi farmakoterapi (American Diabetes Association, 2020). Agen trisiklik (TCA), *serotonin norepinefrin-reuptake inhibitor* (SNRI) atau analog asam-aminobutirat (GABA) baik gabapentin maupun pregabalin diikuti dengan opioid dan pengobatan topikal sering digunakan untuk manajemen gejala nyeri neuropati diabetik, namun mereka hanya efektif sebagian karena tidak mampu mempengaruhi patologi yang mendasari terhadap neuropati diabetik dan biasanya memiliki beberapa efek yang merugikan (Heidari, *et al*, 2019). Diketahui bahwa pregabalin mampu memperbaiki nyeri sebesar 30-50% (ADA, 2020), gabapentin

mampu mengurangi gejala nyeri sebesar 8-13% (Synder, et al 2016) dan amytriptylin mampu menurunkan gejala nyeri sebanding dengan duloxetine yaitu sebesar 30% (Kaur, et al 2011).

Penggunaan propolis topikal diketahui dapat digunakan sebagai terapi adjuvan terhadap penyembuhan ulkus kaki pada penderita diabetes karena mampu meningkatkan penyembuhan berdasarkan efek anti-inflamasi dan anti-oksidannya (Mujica, *et al*, 2019). Selain itu, N-asetilsistein juga dapat digunakan sebagai terapi adjuvan yang terbukti mampu mengurangi gejala nyeri dengan meningkatkan keseimbangan oksidatif namun masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menjelaskan mekanisme yang tepat dari suplementasi N-asetilsistein pada nyeri neuropati diabetik (Heidari, *et al*, 2019).

Pada survei tahun 2008 diperkirakan bahwa satu miliar orang mengalami defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai tingkat 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) <20 ng/ml (Issa, *et al*, 2017). Defisiensi vitamin D juga sering terjadi pada penderita diabetes, rendahnya kadar vitamin D berhubungan dengan beratnya neuropati sensorik yang ditemukan sehingga dapat dikatakan bahwa rendahnya kadar vitamin D merupakan faktor resiko independen untuk terbentuknya neuropati diabetik perifer (Ghadiri-Anari, *et al*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Shehab, *et al*, (2015) vitamin D 50,000 IU yang diberikan secara oral dengan dosis satu kali seminggu selama 8 minggu mampu memperbaiki defisiensi vitamin D yang mengarah ke perbaikan gejala neuropati terutama pada sensasi nyeri neuropati khususnya rasa terbakar atau hiperestesia (Shehab, *et al*, 2015). Selain itu studi prospektif dari 51 pasien

diabetes mellitus tipe 2 dengan nyeri neuropati diabetik yang diobati dengan vitamin D3 (cholecalciferol) 2000 IU setiap hari selama 3 bulan menunjukkan terjadi penurunan skor nyeri yang diukur dengan Visual Analogue Scale (VAS) sebanyak 50% (Alam, *et al*, 2020).

Berdasarkan data mengenai tingginya prevalensi penderita diabetes yang mampu menyebabkan komplikasi jangka panjang berupa neuropati diabetik dan dapat menimbulkan nyeri neuropati diabetik dimana terapi simptomatik dan terapi adjuvan saat ini belum sepenuhnya efektif dalam mengurangi nyeri sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien terkait fungsi umum sehari-hari serta adanya laporan terkait defisiensi vitamin D pada pasien diabetes mellitus dengan neuropati diabetik dan penelitian sebelumnya mengatakan bahwa vitamin D mampu memperbaiki gejala neuropati terutama pada sensasi nyeri neuropati, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Manfaat Terapi Tambahan Vitamin D 1000 IU Terhadap Dampak Nyeri Pada Pasien Neuropati Diabetika di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta”.

## 1.2 MASALAH PENELITIAN

Apakah terdapat manfaat dari pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU terhadap dampak nyeri pada pasien neuropati diabetika ?

### 1.3 TUJUAN PENELITIAN

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur manfaat dari pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU yang diberikan secara oral terhadap dampak nyeri pada pasien neuropati diabetika dalam kehidupan sehari-hari.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan khusus untuk mengukur dampak nyeri berupa kualitas tidur, kemampuan aktivitas harian dan suasana hati pada pasien neuropati diabetika setelah diberikan terapi tambahan vitamin D 1000 IU selama 3 bulan.

### 1.4 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat yang didapatkan dari penelitian ini adalah :

#### 1.4.1 Bagi Klinisi

Mampu memberikan pengetahuan mengenai terapi tambahan yang tepat untuk pasien neuropati diabetika sehingga dapat meningkatkan pelayanan kesehatan.

#### 1.4.2 Bagi Pasien dan Keluarga

Apabila telah terbukti bahwa vitamin D 1000 IU mampu mengurangi dampak nyeri pada kehidupan sehari-hari maka vitamin D 1000 IU dapat digunakan sebagai terapi tambahan sehingga mampu memperbaiki kualitas hidup pasien neuropati diabetika.

#### 1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai pembelajaran dan mampu memberikan informasi bagi pembaca maupun peneliti selanjutnya mengenai

perbaikan dampak nyeri pada pasien neuropati diabetik akibat pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU serta memperluas ilmu pengetahuan.

### 1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan terkait pemberian vitamin D untuk pasien neuropati diabetik dalam mengurangi rasa nyeri yaitu :

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Shehab. D, <i>et al</i> , 2015	Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementatio n on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus	Intervensiona l, prospektif, non-randomisasi, double blind, placebo-controlled clinical trial	Total sampel penelitian sebanyak 112 orang dengan neuropati diabetik dan defisiensi vitamin D kemudian di bedakan menjadi grup treatment sebanyak 57 orang dan grup plasebo sebanyak 55	Setelah pemberian suplementasi vitamin D oral pada grup treatment terdapat kenaikan konsentrasi serum 25(OH)D secara signifikan dibandingkan grup plasebo ( $32.8 \pm 23.7$ vs. $1.1 \pm 3.6$ , $p < 0.0001$ ). Begitu pula terjadi peningkatan nilai NSS ( <i>neuropathy symptom score</i> ) pada grup treatment dibandingkan grup plasebo ( $-1.49 \pm$

			orang. Penelitian dilakukan selama minggu dengan pemberian intervensi vitamin oral(cholecalci ferol IU)	1.37 vs. -0.20± 0.59, p <0.001) dan tidak terjadi peningkatan terhadap nilai NDS ( <i>neuropathy disability score</i> ) dan NCS ( <i>neuropathy conduction study</i> ) pada kedua grup setelah pemberian intervensi.
Alam. U, <i>et al</i> , 2017	Improvement in Neuropathy Specific Quality of Life in Patients with Diabetes after Vitamin D Supplementatio n	Prospektif, open label clinical trial	Sampel penelitian sebanyak 143 partisipan dengan nyeri neuropati diabetik yang dilakukan pada Juni 2012 hingga April 2013 dilakukan di Baqai Institute	Terapi dengan vitamin D menghasilkan peningkatan yang signifikan terhadap 25(OH)D (p<0.0001) dan tedapat perbaikan <i>NeuroQoL score</i> untuk tekanan emosional, (p=0.04), tanpa perubahan signifikan pada <i>NeuroQoL score</i> lainnya termasuk gejala nyeri dan parestesia,



---

			of	kehilangan	sensasi
			Diabetology	sentuhan dan suhu,	
			and	ketidakseimbangan,	
			Endocrinology	keterbatasan aktivitas	
				harian dan masalah	
				interpersonal.	

---

Nadi.M, et al, 2017	The comparison between Effects of 12 Weeks Combined Training and Vitamin D Supplement on Improvement of Sensory-motor Neuropathy in Type-2 Diabetic Woman	Studi Clinical Trial	Sampel penelitian sebanyak 81 wanita usia 20-55 tahun dengan diabetes tipe 2 tanpa komorbid yang dilakukan di provinsi Isfahan sejak 2013-2014.	Selama 3 bulan dilakukan kombinasi training dengan pemberian suplementasi vitamin D terdapat pengurangan yang signifikan terhadap mati rasa (p=0.001), nyeri (p=0.002), kesemutan (p=0.001) dan kelemahan (p=0.005) pada anggota tubuh bagian bawah dan peningkatan intervensi pada sensasi sentuhan (p=0.005), deteksi posisi jari (p=0.001),
---------------------------	---	-------------------------	--	---

---

---

dan persepsi getaran (p=0.001). Tidak ada perubahan signifikan setelah pemberian intervensi terhadap refleks pada lutut (p=0.77) dan refleks pada pergelangan kaki (p=0.47).

---

Ghadiri- Anari et al, 2018	Does vitamin D supplementatio ns improve peripheral diabetic neuropathy ? A before-after clinical trial	Quasi- Experimental (before-after) trial	Sebanyak 58 pasien diabetes dengan nyeri neuropati diabetik usia 30-65 tahun pada <i>Yazd</i> <i>diabetic</i> <i>research</i> <i>center</i> menjadi sampel penelitian dan dilaksanakan pada Maret 2017 hingga	Setelah pemberian suplementasi vitamin D <sub>3</sub> oral (50000 IU setiap minggu) selama 12 minggu terdapat peningkatan secara signifikan pada HbA1c, vitamin D, MNSI ( <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> ) baik secara kuisiонер maupun pemeriksaan fisik (nilai p <0.001). Selain itu terjadi penurunan secara signifikan terhadap
----------------------------------	--	---	--	--

---

---

April 2018. gejala dan tanda  
neuropati diabetik.

---

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shehab D, *et al* (2015) untuk menilai keberhasilan dari pemberian vitamin D secara oral jangka pendek terhadap neuropati perifer yang dialami pasien neuropati diabetes mellitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan metode intervensional, prospektif, non-randomisasi, *double blind, placebo-controlled trial* selama 8 minggu. Neuropati diabetik perifer dinilai melalui NSS (*neuropathy symptom score*), NDS (*neuropathy disability score*) dan NCS (*neuropathy conduction study*). Partisipan dalam penelitian ini berjumlah 112 orang dan terbagi menjadi dua grup yaitu grup plasebo dan grup treatment. Intervensi yang diberikan pada grup treatment berupa vitamin D3 kapsul secara oral (cholecalciferol 50,000 IU) satu kali per minggu selama 8 minggu sedangkan grup plasebo menerima kapsul pati satu kali per minggu selama 8 minggu. Hasil dari penelitian ini berupa peningkatan secara signifikan terhadap konsentrasi serum 25(OH)D setelah pemberian suplemen vitamin D pada grup treatment dibandingkan grup plasebo ( $32.8 \pm 23.7$  vs.  $1.1 \pm 3.6$ ,  $p < 0.0001$ ), peningkatan terhadap nilai NSS (*neuropathy symptom score*) pada grup treatment dibandingkan grup plasebo ( $-1.49 \pm 1.37$  vs.  $-0.20 \pm 0.59$ ,  $p < 0.001$ ), dan tidak terjadi peningkatan terhadap nilai NDS (*neuropathy disability score*) dan NCS (*neuropathy conduction study*) pada kedua grup setelah intervensi.

Alam U, *et al* (2017) melakukan penelitian yang bertujuan untuk menilai efek dari pemberian suplementasi vitamin D terhadap kualitas hidup pada pasien

dengan nyeri neuropati diabetik ini menggunakan metode prospektif, *placebo-controlled trial* yang menyertakan 112 pasien diabetes yang mengalami neuropati diabetik perifer dan defisiensi vitamin D [25(OH)D]. Partisipan dibagi menjadi dua grup yaitu grup dengan intervensi berjumlah 57 orang dan grup tanpa intervensi atau grup plasebo berjumlah 55 orang. Dalam menentukan pasien mengalami neuropati diabetik, peneliti menggunakan *neuropathy symptom score* (NSS), *neuropathy disability score* (NDS) dan *nerve conduction study* (NCS). Grup intervensi diberikan suplementasi vitamin D 600,000 IU secara intramuskular setiap seminggu sekali selama 8 minggu dan menggunakan *neuropathy specific quality of life* (NeuroQoL) sebagai kuisioner untuk kedua grup. Hasil dari penelitian ini yaitu terdapat peningkatan secara signifikan pada 25(OH)D ( $P < 0.0001$ ), kalsium ( $P = 0.009$ ), HDL ( $P = 0.03$ ) dan pengurangan HbA1c ( $P = 0.02$ ). Terdapat perbaikan skor NeuroQoL secara signifikan pada bagian tekanan stres namun tidak terjadi perubahan signifikan skor NeuroQoL pada bagian gejala dan parestesia, temperatur dan sensasi sentuhan, ketidakmampuan untuk berdiri, terbatasnya aktivitas sehari-hari, masalah interpersonal, pengurangan QoL dan total QoL.

Studi uji klinis yang dilakukan oleh Nadi, M *et al* (2017) untuk menentukan efek dari gabungan antara pelatihan dengan pemberian vitamin D selama 12 minggu untuk memperbaiki neuropati sensorik-motorik pada wanita dengan neuropati diabetik menggunakan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) sebagai kuisioner dan menggunakan palu refleksi hammer serta garpu tala 128 Hz untuk menilai gejala neuropati sebelum-sesudah intervensi. Partisipan

dibagi menjadi dua grup yaitu grup kontrol dan grup eksperimen, intervensi yang diberikan kepada grup eksperimen berupa vitamin D dan program pelatihan 3 kali per minggu termasuk latihan aerobik, latihan kekuatan, dan latihan fleksibilitas. Subjek penelitian yang digunakan ialah 81 wanita usia 20-50 tahun, penderita diabetes tipe 2 yang tidak memiliki komorbiditas dan mengalami neuropati diabetik selama lebih dari 5 tahun. Hasil dari penelitian ini ialah terdapat pengurangan secara signifikan terhadap sensasi mati rasa ( $P=0.001$ ), nyeri ( $P=0.002$ ), kesemutan ( $P=0.001$ ) dan kelemahan ( $P=0.005$ ) pada anggota tubuh bagian bawah serta terdapat peningkatan pada sensasi sentuhan ( $P=0.005$ ), deteksi posisi jari ( $P=0.001$ ) dan persepsi getaran ( $P=0.0001$ ) namun tidak ada perubahan secara signifikan terhadap refleks pada lutut ( $P=0.77$ ) dan refleks tendon archilles pada pergelangan kaki ( $P=0.47$ ) setelah intervensi.

Penelitian oleh Ghadiri-Anari, A *et al* (2018) yang bertujuan untuk menilai efek dari pemberian suplementasi vitamin D terhadap pasien neuropati diabetik perifer pada penderita diabetes tipe 2. Studi uji kuasi-eksperimen ini dimulai sejak Maret 2017 hingga April 2018, menyertakan 58 partisipan usia 30-65 tahun yang menerima vitamin D3 (50000 IU) oral satu kali per minggu selama 12 minggu. Evaluasi neuropati diabetik perifer menggunakan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) baik secara pemeriksaan fisik maupun kuisioner. Hasil dari penelitian ini menyebutkan bahwa terdapat penurunan hasil skor dari kuisioner MNSI yaitu  $6.05(\pm 1.45)$  menjadi  $4.63(\pm 2.10)$  setelah pemberian intervensi ( $P<0.001$ ) dan penurunan skor pemeriksaan fisik dari MNSI yaitu  $4.87(\pm 1.29)$  menjadi  $3.68(\pm 1.45)$  setelah pemberian intervensi ( $P<0.001$ ).

Secara keseluruhan perbedaan penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya yaitu penelitian ini menggunakan metode *randomized controlled trial* yang menggunakan data sekunder dari pasien diabetes mellitus tipe 2 yang mengalami nyeri neuropati diabetik perifer dimana pasien akan diberikan intervensi berupa vitamin D 1000 IU oral satu kali per hari selama 3 bulan. Pengukuran dampak nyeri pada pasien menggunakan kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI) versi bahasa Indonesia. Subjek yang berpartisipasi dalam penelitian ini sebanyak 50 pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan nyeri neuropati diabetik di poliklinik saraf Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU mampu mengurangi dampak nyeri pada pasien neuropati diabetik. Pengurangan dampak nyeri berupa perbaikan aktivitas harian, perbaikan kualitas tidur dan perbaikan suasana hati yang dilihat dari adanya peningkatan skor rerata *Brief Pain Inventory* pada kelompok eksperimen dibandingkan kelompok kontrol.

#### 5.2 Saran

##### 5.2.1 Bagi Klinisi

Pemberian terapi tambahan vitamin D dapat dijadikan pertimbangan sebagai terapi adjuvan pada penderita neuropati diabetik dalam mengurangi dampak nyeri terkait aktivitas harian, kualitas tidur dan suasana hati.

##### 5.2.2 Bagi peneliti selanjutnya

Peneliti selanjutnya diharapkan mampu mengukur tingkat aktivitas harian, kualitas tidur dan suasana hati menggunakan *Brief Pain Inventory* (BPI) sebelum pemberian terapi tepatnya pada minggu ke-0 agar dapat dijadikan perbandingan dalam penilaian dampak nyeri dari kedua kelompok serta mengambil data mengenai durasi pasien menderita diabetes dan jenis terapi anti diabetes yang digunakan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbot CA, Malik RA, Ross ER, Kulkarni J, Boulton A . (2011) Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K . *Diabetes Care Journal*; 34 doi:10.2337/dc11-1108
- ADA. (2020). American Diabetes Association Standard Of Medical Care In Diabetes-2020 Supplement 1, *Diabetes Care*;43:1-224.
- Alam U, Fawwad A, Shaheen F, Tahir B, Basit A, Malik RA. (2017) . Improvement in neuropathy specific quality of life in patients with diabetes after vitamin D supplementation. *J Diabetes Res*;2017:7.
- Alabdali M, Qrimli M, Barnett C , et al . (2015) . Choosing drugs for the treatmentof diabetic neuropathy . *Expert Opin Pharmacother* ; 16 (2) doi :10.1517/14656566.2015.1067680
- Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, Notten FEV. (2015). Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe : A review of the literature. *Elsevier Ireland Ltd*; 109:215-225.
- Anju M , Chacko L, Chetuppalli Y, et al . (2019) . Effect of Low Level Laser Therapy on serum vitamin D and magnesium levels in patients with diabetic peripheral neuropathy . *Elsevier Ltd.*, 13 : 1087-1091
- Bahnasy WS, El-Heneedy Y A, El-Seidy EA, Labib NA, Ibrahim IS . (2018) . Sleep disturbances in diabetic peripheral neuropathy aptients: a clinical and polysomnographic study. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*; 54:23 doi : 10.1186/s41983-018-0024-0
- Billington EO, Burt LA, Rose MS, et al . (2020) . Safety of High Dose Vitamin D Supplementation : Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial . *J Clin Endocrinol Metab* . doi: 10.1210/clinem/dgz212
- Brod M, Pohlman B, Blum S, Ramasamy A, Carson R . (2015) . Burden of Illness of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain : A Qualitative Study . *Original Research Article*: 8(4):339-348 doi : 10.1007/s40271-014-0093-9.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables C L, et al . (2012) . Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments . *The lancet neurology*; vol 11 doi : 10.1016/S1474-4422(12)70065-0



- Einarson T, Acs A, Ludwig C . (2018) . Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 . *Cardiovascular Diabetology*; 17:83 doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
- Esteghamati A, Fotouhi A, Kashani SK . (2015) . Non-linear contribution of serum vitamin D to symptomatic diabetic neuropathy : A case-control study . *Diabetes Research and Clinical Practice*; doi : <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10>.
- Fazelian S, Amani R, Paknahad Z, Kheiri S, Khajehali L . (2019) . Effect of Vitamin D Supplement on Mood Status and Inflammation in Vitamin D Deficient Type 2 Diabetic Women with Anxiety : A Randomized Controlled Trial . *International Journal of Preventive Medicine*;10:17 doi : 0.4103/ijpvm.IJPVM\_174\_18
- Faye P, Poumeaud F, Miressi F, Lia A, Demiot C, Magy L, Favreau F and Sturtz FG. (2019) . Focus on 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the peripheral nervous system. *Front. Neurosci.* 13:348.doi:10.3389/fnins.2019.00348
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al . (2019) . Diabetic Neuropathy . *Disease Primer*, 5:41 doi : 10.1038/s41572-019-0092-1
- Geerts M, Bours GJJW, Wit R, et al . 2009 . Prevalence and impact of pain in diabetic neuropathy . *John Wiley & Son*, 6 : 2
- Ghadiri-Anari A, Mozafari Z, Gholami S, Khodaei S, Aboutorabi-Zarchi M, Sepeheri F, Nadjarzade A, Rahmanian M, Namirianian N. (2018). Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. *Elsevier Ltd*; 13: 890-893.
- Gogia S, Rao CR, et al . (2017). Prevalence and risk factors for peripheral neuropathy among type 2 diabetes mellitus patients at a tertiary care hospital in coastal Karnataka. *Indian J Endocr Metab* ;21:665-9.
- Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, et al . (2019) . Ameliorative Effects Of N-Acetylcysteine As Adjunct Therapy On Symptoms Of Painful Diabetic Neuropathy. *Journal of Pain Research*, 12:3147-3159 doi : 10.2147/JPR.S228255
- Huiberts LM, Smolders KCHJ . (2020) . Effects of vitamin D on mood and sleep in the healthy population : Interpretations from the serotonergic pathway . *Sleep Medicine Reviews* . doi : 10.1016/j.smrv.2020.101379.

- Hutapea F, Kembuan M . (2016) . Gambaran klinis neuropati pada pasien diabetes mellitus di Poliklinik Neurologi RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou periode Juli 2014 - Juni 2015 . Jurnal e-Clinic; 4(1)
- Issa CM . (2017) . Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus . *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 996:193-205 doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_16.
- Javed A, Furqan A, Zaheer M, Kasuri N . (2014) . Gender based differences in diabetic peripheral neuropathy . *Pakistan Journal of Neurological Sciences*; 9(4)
- Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, et al . (2020) . Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *Journal of Affective Disorder* . doi : <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
- Ka'arrayeno, A J . (2020). Aplikasi Brief Pain Inventory (BPI) Indonesian Version untuk Mengkaji Nyeri Kronis pada Pasien Kanker. *Care : Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*; 8(2),294-305
- Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al . (2011). A Comparative Evaluation of Amitriptyline and Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy . *Diabetes Care Journal*; 34 doi: 10.2337/dc10-1793
- Khdour, M . 2019 . Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review . *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. doi: 10.1111/jphp.13241
- Majid MS, Ahmad HS, Bizhan H, et al . (2018) . The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20-50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutritional Neuroscience* . doi : 10.1080/1028415X.2017.1317395
- Maki K, Navsariwala VD, Kramer M . (2017) . Statin use and risk for type 2 diabetes : what clinicians should now, *Postgraduate Medicine* . doi : 10.1080/00325481.2018.1402658
- Malihi Z, Wu Z, Lawes CMM, Scragg R, et al . (2018). Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year no longer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* doi : <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.002>
- Meng LL, Liu Y, Geng RN, Tang YZ, Li DQ . (2016) . Association of diabetic vascular complications with poor sleep complaints . *Diabetology & Metabolic Syndrome*;8:80 doi : 10.1186/s13098-016-0195-8
- Mujica V, Orrego R, Fuentealba R, et al . (2019) . Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic

- and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca . *Journal of Diabetes Research* . doi : 10.1155/2019/2507578
- Nadi M, Marandi SM, Esfarjani F, Saleki M, Mohammadi M. (2017) . The comparison between effects of 12 weeks combined training and vitamin D supplement on improvement of sensory-motor neuropathy in type 2 diabetic women. *Adv Biomed Res*;6:55.
- Naranjo C, Ortega-Jiménez P, Reguero L, Moratalla G, Failde . (2020). Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus . *Diabetes Research and Clinical Practice*;165:108236. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108236.
- Nicolucci A, Standl E . (2011) . Antiplatelet Therapy for Every Diabetic Person ? . *Diabetes Care Journal*; vol 34(2) doi : 10.2337/dc11-s210
- Ohishi M . (2017) . Hypertension with diabetes mellitus : physiology and pathology . *Hypertension Research* .41(6):389-393 doi: 10.1038/s41440-018-0034-4.
- Pavlou D, Paschou S, Anagnostis P . (2018) . Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus : Targets and management . *Maturitas Journal*; 112 : 71-77 doi:10.1016/j.maturitas.2018.03.013
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al . (2017) . Vitamin D supplementation guidelines . *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* . doi : <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Prasetyo MA .(2011). Pengaruh penambahan Alpha Lipoic Acid terhadap perbaikan penderita polineuropati diabetika [Tesis] . Semarang: Universitas Diponegoro
- Rahmawati A, Hargono A. (2018). Faktor dominan neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Berkala Epidemiologi*; 6(1):60-68
- Rios JR, Franchi F, Rollini F, Angiolillo D . (2018) . Diabetes and antiplatelet therapy : from bench to bedside . *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* : 8(5):594-609 doi : 10.21037/cdt.2018.05.09
- Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al MH. (2015) Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*;24(3):250-256.

- Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ, et al . (2016) . Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy : An Update . American Academy of Family Physicians. 94(3):227-34.
- Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous Iii AG. (2011) . Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001e2004 NHANES. Diabetic Medicine;29(1):50e5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03379.x
- Subekti, I . 2014 . Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI . Jakarta : Internal Publishing
- Tesyafe, S . (2010) . Diabetic Neuropathies: Update on Defifinitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care Journal; 33 : 10 doi : 10.2337/dc10-1303.
- Win MM, Fukai K , Nyunt HH, Hyodo Y, Linn KZ . (2018) . Prevalence of peripheral neuropathy and its impact on activities of daily living in people with type 2 diabetes mellitus . Wiley Nursing & Health Sciences; 1-9 doi : 10.1111/nhs.12618
- Zelman DC, Gore M, Dukes E, Tai K-S, Brandenburg N . (2005) . Validation of a modified version of the Brief Pain Inventory for painful diabetic peripheral neuropathy . Journal of Vascular Nursing, 23(3):97-104 doi : 10.1016/j.jvn.2005.06.004