

**PERBAIKAN INTENSITAS GEJALA
NYERI PADA PASIEN NEUROPATI
DIABETIK DENGAN TERAPI
TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU**

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana



disusun oleh

Nindya Stephanie Christina

41170185

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

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 : NINDYA STEPHANIE CHRISTINA
NIM : 41170185
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:

**“PERBAIKAN INTENSITAS GEJALA NYERI PADA PASIEN NEUROPATI
DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU”**

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 : 13 Agustus 2021

Yang menyatakan



Nindya Stephanie Christina
NIM.41170185

LEMBAR PENGESAHAN

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul

**Perbaikan Intensitas Gejala Nyeri Pada Pasien Neuropati Diabetik dengan Terapi
Tambahannya Vitamin D 1000 IU**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

NINDYA STEPHANIE CHRISTINA

41170185

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

Nama Dosen

Tanda Tangan

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)



Yogyakarta, 08 Juni 2021

Disahkan oleh

Dekan,

Wakil Dekan Bidang I Akademik,



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D. dr. Christiane Marlene Sooi, M. Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

PERBAIKAN INTENSITAS GEJALA NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU

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 yang 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, 08 Juni 2021



Nindya Stephanie Christina

41170185

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN SKRIPSI

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN SKRIPSI

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

Nama : NINDYA STEPHANIE CHRISTINA

NIM : 41170185

demi perkembangan 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 :

PERBAIKAN INTENSITAS GEJALA NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/foratkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 08 Juni 2021

Yang menyatakan,



Nindya Stephanie Christina

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena karunia-Nya karya tulis ilmiah berjudul “ **PERBAIKAN INTENSITAS GEJALA NYERI PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU** “ dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Penyusunan karya tulis ilmiah ini tak luput dari bantuan, masukan , bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak.Melalui kesempatan ini,penulis menyampaikan terimakasih yang tulus kepada :

1. Allah Bapa, Tuhan Yesus Kristus, Roh Kudus, Santo Santa Pelindung,atas berkat dan kekuatan yang diberikan kepada peneliti, sehingga peneliti dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. dr.The Maria Meiwati Widagdo,Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam proses penulisan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr.dr.Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S .,M.Kes selaku dosen pembimbing I yang bersedia meluangkan waktu membimbing peneliti serta membantu menyusun karya tulis ilmiah ini.
4. dr.Sugianto, Sp.S.,M.Kes.,Ph.D selaku dosen pembimbing II yang bersedia membantu menyusun karya tulis ilmiah ini.
5. dr.Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu menysun karya tulis ilmiah ini.
6. Bapak S. Sinaga dan Ibu Esty R selaku orang tua peneliti yang selalu memberikan doa,motivasi dan semangat selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
7. Shania Rebecca, Gaby Varera, Frans Bryan selaku adik peneliti yang selalu memberi semangat,doa dan motivasi dalam menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.

8. Capt. Septiano Sihombing selaku teman terdekat dan terkasih yang selalu memberi semangat, motivasi dan doa kepada peneliti selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
9. Yedida Stephanie, Tillandsia Fili Folia, Aurelia Stefani, Puji Kristi, Indriani Nur Azizah, Brian Ardy, Ormy Abiga, Antonius Adhymas dan Jonathan Dave selaku teman-teman terdekat penulis yang telah memberikan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.
10. Nathania Dhestia, Diana Teresa, Anathasya Astrita, Natasha Vannya, Clara Margareta, Theodora Arnadia selaku teman-teman di angkatan yang telah memberikan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.
11. Teman-teman bimbingan skripsi Patrick Kurniawan, Mary Rose, Gabriel Btara, Ruth Cathelia, Anastasia Dwi, Edenia Asisaratu, Bagus Made Arisudana, Nunki Puspita yang telah berproses bersama dan telah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi.
12. Kak Veve, Kak Clara, Kak Dian, Kak Nola yang sudah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi.
13. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana angkatan 2017 yang saling mendukung dan memberikan semangat.

Penulis menyadari adanya kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran diperlukan untuk penulis untuk karya tulis ilmiah yang lebih baik. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat untuk pihak yang membutuhkan.

Yogyakarta, 08 Juni 2021



Nindya Stephanie Christina

DAFTAR ISI

KARYA TULIS ILMIAH.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN SKRIPSI	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	5
1.3. TUJUAN PENELITIAN	5
1.4. MANFAAT PENELITIAN	5
1.5. KEASLIAN PENELITIAN.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10

2.1 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.2 LANDASAN TEORI	30
2.3 KERANGKA TEORI	32
2.4 KERANGKA KONSEP	33
2.5. HIPOTESIS	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1. DESAIN PENELITIAN	34
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	34
3.3. POPULASI DAN SAMPEL	34
3.4. VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	36
3.5. UKURAN SAMPEL	38
3.6. BAHAN DAN ALAT	39
3.7. PELAKSANAAN PENELITIAN	40
3.8. ANALISIS DATA	41
3.9. ETIKA PENELITIAN	41
3.10. JADWAL PENELITIAN	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1 HASIL PENELITIAN	43
4.2. PEMBAHASAN	51
4.3. KETERBATASAN PENELITIAN	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	60
5.1. KESIMPULAN	60
5.2. SARAN	60

DAFTAR PUSTAKA.....	61
LAMPIRAN.....	68

©UKDW

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional	37
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	42
Tabel 4. Karakteristik Sampel.....	46
Tabel 5. Jenis terapi simptomatik yang diberikan pada masing-masing kelompok	46
Tabel 6. Perbaikan nyeri pasien setelah pemberian terapi	48
Tabel 7. Deskripsi Nyeri tingkat kategorik	49
Tabel 8. Perbandingan rerata nyeri kategorik kedua kelompok.....	50
Tabel 9. Variabel Perancu dengan intensitas nyeri setelah terapi	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	33
Gambar 2. Kerangka Konsep	33
Gambar 3. Pelaksanaan Penelitian	41
Gambar 4. Diagram Penelitian.....	44
Gambar 5. Rerata Intensitas Nyeri	48

©UKDWN

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Case Report Form.....	68
Lampiran 2. Penghitungan Jumlah Sampel.....	82
Lampiran 3. Keterangan Kelaikan Etik.....	83
Lampiran 4. Surat Analisa Statistik	84
Lampiran 5. Curriculum Vitae	85

©UKDWN

MANFAAT TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 1000 IU UNTUK PASIEN NEUROPATI DIABETIKA

¹Nindya Stephanie Christina, ^{1,2}Rizaldy Taslim Pinzon, ^{1,2}Sugianto Adisaputro

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, ²RS Bethesda Yogyakarta

Koresponden: Nindya Stephanie Christina, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email : penelitianfk@staff.ukdw.ac.id.

ABSTRAK

Pendahuluan : Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang banyak dijumpai pada penderita diabetes. Diperkirakan terapi simtomatik neuropati diabetik yang ada belum optimal untuk mengurangi rasa nyeri dan hanya berpengaruh pada satu dari tiga pasien dengan hanya menurunkan 50% intensitas nyeri dan penggunaan terbatas karena adanya efek samping. Vitamin D berhubungan dengan nyeri neuropati diabetik karena berhubungan dengan peradangan dan hiperglikemia melalui cedera mikrovaskuler dan cedera metabolik saraf.

Tujuan : Untuk mengetahui manfaat terapi tambahan vitamin D 1000 IU diabetika dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien neuropati diabetik.

Metode : Penelitian ini merupakan uji coba label terbuka secara acak (*open label randomized controlled trial design*) di RS Bethesda Yogyakarta, pada bulan Februari – April 2021. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi kelompok kontrol dan kelompok eksperimen berdasarkan metode consecutive sampling. Kelompok kontrol mendapat terapi standar yang terdiri dari amitriptilin, pregabalin dan gabapentin dan kelompok eksperimen mendapat terapi simptomatik dengan tambahan vitamin D 1000 IU. Analisis data dengan uji statistic Maann Whitney dan uji Wilcoxon untuk membandingkan dua sampel yang secara signifikan berbeda.

Hasil : Data terdiri dari 50 subjek. Hasil analisis menunjukkan adanya penurunan intensitas nyeri dengan rata-rata skor VAS pada kelompok I sebelum terapi sebesar $46,80 \pm 11,60$ menjadi $11,60 \pm 13,44$ setelah terapi dan kelompok II sebelum terapi sebesar $52,80 \pm 12,75$ menjadi $32,80 \pm 18,37$ setelah terapi. Kelompok I yang diberi tambahan vitamin D 1000 IU menunjukkan penurunan intensitas nyeri lebih signifikan dibanding kelompok kontrol.

Kesimpulan : Penambahan Vitamin D 1000 IU pada terapi adjuvan memberikan pengurangan nyeri yang signifikan dibanding hanya dengan terapi adjuvan pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

Kata kunci : nyeri neuropati diabetik, intensitas nyeri, vitamin D 1000 IU

THE BENEFIT OF 1000 IU OF VITAMIN D SUPPLEMENT THERAPY FOR DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS

¹Nindya Stephanie Christina , ^{1 2}Rizaldy Taslim Pinzon, ^{1 2}Sugianto Adisaputro

¹Medical Faculty, Duta Wacana Christian University, ²Bethesda Hospital
Yogyakarta

Correspondence: Nindya Stephanie Christina, Medical Faculty, Duta Wacana Christian University, Dr. Wahidin Sudiro Husodo st. No. 5 – 25 Yogyakarta, Indonesia 55224. No. Telp: (0274) 563929. Fax : (0274) 513235.

Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic neuropathy is a complication often found in diabetic patients. The current diabetic neuropathy symptomatic therapy is estimated to be not optimal to reduce pain, only affect one out of three patients, only reduce 50% of pain intensity, and the use is limited due to side effects. Vitamin D is related to diabetic neuropathy pain because it relates to inflammation and hyperglycemia through microvascular injury and nerve metabolic injury.

Objective: To determine the benefit of 1000 IU of vitamin D supplement therapy for diabetics to reduce pain intensity in diabetic neuropathy patients.

Methods: This study is an open-label randomized controlled trial in Bethesda Hospital, Yogyakarta from February-April 2021. The subjects who fulfilled the inclusion criteria were divided randomly into the control group and the experiment group based on the consecutive sampling method. The control therapy received a standard therapy, which consisted of amitriptyline, pregabalin, and gabapentin, while the experiment group received symptomatic therapy with an addition of 1000 IU of vitamin D. Data were analyzed with Mann Whitney and Wilcoxon test to compare two significantly different samples.

Results: The data consists of 50 subjects. Analysis results showed a decrease in pain intensity with an average VAS score in group I before therapy was 46.80 ± 12.49 to 11.60 ± 13.44 after therapy and group II before therapy was 52.80 ± 12.75 to 32.80 ± 18.37 after therapy. Group I, which was given the addition of 1000 IU of vitamin D, showed a more significant reduction of pain intensity compared to the control group.

Conclusions : The adjunctive vitamin D 1000 IU treatments reduces the pain significantly compared with adjuvant analgesic treatment only in painful diabetic neuropathy patients.

Keywords: Diabetic neuropathy pain, pain intensity, 1000 IU of vitamin D

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik kronis dimana pankreas tidak dapat menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup atau kondisi tubuh yang tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan pankreas, tepatnya pada sel beta pankreas yang berperan dalam mengatur kadar gula dalam darah. Berdasarkan klasifikasi American Diabetes Association (ADA), diabetes diklasifikasikan menjadi Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, Diabetes Gestasional/ Kehamilan, dan Diabetes Tipe Lain (ADA,2020).

Diabetes Melitus Tipe 1 terjadi karena adanya destruksi pada sel beta pankreas yang menyebabkan produksi hormon insulin terganggu. Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan tipe yang paling sering ditemukan, terjadi karena adanya disfungsi sel beta pankreas atau adanya resistensi insulin. Diabetes Gestasional atau kehamilan terjadi karena meningkatnya kadar glukosa darah pada masa kehamilan yang dikaitkan dengan kondisi komplikasi pada ibu dan anak. Diabetes Tipe Lain merupakan peningkatan kadar gula darah yang disebabkan karena berbagai penyebab spesifik lainnya.(WHO,2019). Adapun beberapa faktor risiko yang juga berhubungan dengan kejadian diabetes melitus, yaitu riwayat keluarga penderita diabetes, berat badan berlebih, diet tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, usia,

hipertensi, riwayat diabetes gestasional, dan kurangnya nutrisi selama kehamilan (IDF,2020).

Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) Diabetes atlas tahun 2019, diperkirakan bahwa penderita diabetes didunia sebanyak 460 juta jiwa dan diprediksi akan mengalami peningkatan 51 % menjadi sebanyak 700 juta jiwa pada tahun 2045. Enam puluh persen penderita diabetes akan mengalami komplikasi neuropati perifer diabetik dengan 54 ribu penderita diabetes mengalami amputasi setiap tahunnya (The Foundation for Peripheral Neuropathy,2016)

Neuropati Perifer Diabetik (NPD) merupakan salah satu komplikasi kronis yang paling banyak ditemukan pada diabetes melitus, yang menyebabkan kerusakan saraf pada ekstremitas, khususnya pada kaki dan menyebabkan gangguan fungsi. Neuropati perifer diabetik memiliki manifestasi klinis khas seperti nyeri yang dapat berupa kesemutan, tertusuk, panas, terbakar dan mati rasa yang menyebabkan penurunan kualitas hidup (ADA,2020).

Pengobatan lini pertama yang diberikan untuk pengobatan nyeri neuropati diabetik berupa golongan antidepresan trisiklik seperti amitriptilin, imipramine, golongan SNRI (Serotonin Norephinephrine Reuptake Inhibitor) seperti duloxetine, dan antikonvulsan seperti pregabalin dan gabapentin. Terapi lini kedua yang diberikan adalah opioid dan tramadol, serta lidokain sebagai lini terapi ketiga. Terapi simptomatik yang diberikan belum optimal untuk mengurangi rasa nyeri dan hanya berpengaruh pada satu per tiga pasien pada pasien yang

mengalami nyeri neuropati diabetik (Mc Call,2018). Efikasi terapi standar yang digunakan didapatkan data 50% mampu meringankan rasa nyeri dan penggunaannya terbatas karena adanya efek samping yang tidak diinginkan (Basit *et al.*,2016). Berdasarkan data yang diperoleh dari *NICE Clinical Guideline* tahun 2011, pengobatan nyeri neuropati diabetik golongan trisiklik antidepresan dengan amitriptilin mampu mengurangi nyeri 30% ,pengobatan golongan SNRI dengan duloxetine mampu mengurangi nyeri 30-50%,dan pengobatan golongan antiepileptic dengan gabapentin dan pregabalin mampu mengurangi nyeri 30-50%.Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa terapi standar yang ada belum optimal untuk dapat mengurangi rasa nyeri sehingga diperlukan terapi tambahan.

Diketahui terdapat hubungan antara vitamin D dengan risiko diabetes, komplikasi diabetes, dan penyakit kardiovaskular. Vitamin D berpengaruh pada patogenesis diabetes tipe 2, karena konsentrasi 25(OH)D berhubungan dengan sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pada orang yang berisiko menderita diabetes tipe 2. Kekurangan vitamin D sering terjadi pada pasien diabetes, konsentrasi vitamin D yang rendah sering dikaitkan dengan nyeri neuropati diabetik karena berhubungan dengan peradangan dan hiperglikemia melalui cedera mikrovaskuler atau cedera metabolik neuronal secara langsung. (Nakashima *et al.*,2016)

Kekurangan vitamin D sudah menjadi faktor risiko independen neuropati perifer diabetik. Vitamin D berperan dalam mempertahankan sekresi insulin oleh sel beta pankreas tetap dalam kadar normal. Diabetes disebabkan karena adanya resistensi insulin. Sel beta pankreas kemudian akan melakukan kompensasi

dengan menghasilkan lebih banyak insulin untuk mencegah hiperglikemia. Karena hiperaktifitas pankreas tersebut, sel beta pankreas mengalami peningkatan Ca^{2+} dan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kematian sel dan memicu penyakit diabetes (Berridge,2017).

Prevalensi nyeri neuropati diabetik adalah sekitar 21% di Eropa, 34 % di Asia Selatan, 50% di Turki, 22-60 % di Timur Tengah , dan 69 % di Pakistan. Nyeri Neuropati Diabetik lazim ditemukan pada penderita diabetes tipe 2. Nyeri neuropati diabetik ditandai dengan parastesia simetris pada ekstremitas bawah, dysesthesia, alloydinia yang muncul pada malam hari yang berhubungan dengan gangguan tidur dan penurunan kualitas hidup (Alam *et al.*,2017). Dalam beberapa tahun terakhir, vitamin D telah digambarkan sebagai hormon neurotropik karena memiliki efek neuroprotektif melalui regulasi VDR (*vitamin D receptor*) dan regulasi kanal kalsium tipe-L. Defisiensi vitamin D memicu neuropati diabetik dengan hiperglikemia dan memicu peradangan (Sari *et al.*,2020).

Kadar vitamin D diketahui berhubungan dengan nyeri neuropati diabetik yang merupakan komplikasi dari diabetes melitus. Pengobatan simptomatik DM dengan terapi yang sudah ada belum optimal, oleh sebab itu diperlukan adanya terapi tambahan yang tidak hanya mengontrol gejala, tapi juga berperan dalam patomekanisme neuropati pada diabetes. Berdasarkan tingginya data prevalensi diabetes melitus dan komplikasinya, dan mengetahui adanya hubungan vitamin D dengan diabetes melitus tersebut, maka peneliti tertarik melakukan penelitian

dengan judul “Perbaikan Intensitas Gejala Nyeri pada Pasien Neuropati Perifer Diabetik dengan Terapi Tambahan Vitamin D 1000 IU”.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU terhadap terapi standar neuropati diabetik dapat menurunkan intensitas nyeri pada neuropati diabetik?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengukur perbaikan intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus yang diberi terapi tambahan vitamin D 1000 IU terhadap terapi standar.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengukur gambaran intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien penderita diabetes mellitus.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Bagi Pasien

Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi tentang pemberian terapi tambahan vitamin D 1000 IU terhadap perbaikan intensitas nyeri neuropati diabetik yang dialami.

1.4.2. Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan dan Tenaga Kesehatan

Menjadi dasar bagi pelayanan kesehatan dan tenaga kesehatan untuk memberi terapi tambahan vitamin D 1000 IU sebagai upaya menurunkan intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus.

1.4.3. Bagi IPTEKDOK

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dan membuka kesempatan kepada peneliti lainnya untuk dapat meneliti lebih jauh mengenai manfaat terapi tambahan vitamin D terhadap nyeri neuropati diabetik.

1.5. KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Basit al.,2016	<i>et</i> Vitamin D for the open-treatment of painful diabetic neuropathy	Prospective labeled	143 pasien dengan predominant diabetes tipe 2 yang berusia 52,31 ± 11,48 tahun dengan skor Douleur Neuropathique (DN 4) (3.0±1.8), total skor nyeri McGill (21.2±14.9) dan skor Short Form McGill Pain Questionnaire (SFMPQ) (2.1±0.9)	Pengobatan dengan vitamin D dosis tunggal 600.000 IU secara intramuskular pada pasien nyeri neuropati diabetik berpengaruh untuk menurunkan nyeri

						neuropati diabetik.
He al.,2017	<i>et</i> Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes	Cross- sectional study	Sebanyak pasien diabetes Defisiensi D dideskripsikan dengan kadar serum 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D) yang beredar kurang dari 20 ng/ml. Neuropati perifer ditandai dengan gejala neurologis ,neurotensiometer, elektromiogram.	861 penderita tipe 2. vitamin D dideskripsikan dengan kadar serum 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D) yang beredar kurang dari 20 ng/ml. Neuropati perifer ditandai dengan gejala neurologis ,neurotensiometer, elektromiogram.	Defisiensi vitamin D adalah faktor risiko independen kejadian neuropati perifer diabetik dan mungkin menjadi biomarker potensial kejadian neuropati perifer pada pasien diabetes tipe 2 di Cina.	
Abdelsadek et al., 2018	Serum 25(OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy	Study Cohort	60 pasien penderita diabetes diklasifikasi menjadi 2 kategori yaitu grup 1 sebanyak 40 pasien penderita diabetes dengan komplikasi		Defisiensi vitamin D berperan penting dalam perkembangan dan keparahan diabetes perifer	

in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus	diabetes perifer neuropati neuropati, grup 2 pada pasien yaitu 20 pasien diabetes penderita diabetes melitus tipe 2 tanpa komplikasi di Mesir. diabetes neuropati. Kemudian akan dibandingkan dengan 30 sampel sehat dengan usia dan jenis kelamin yang sesuai sebagai grup control.
--	--

Pada penelitian yang dilakukan oleh Basit *et al* tahun 2016 menggunakan metode *prospective open-labeled* yang menyertakan 143 pasien dengan predomnan diabetes tipe 2 yang berusia $52,31 \pm 11,48$ tahun dengan skor Douleur Neuropathique 4 (DN 4) ($3,0 \pm 1,8$), skor nyeri McGill total ($21,2 \pm 14,9$), dan skor Short Form McGill Pain Questionnaire (SFMPQ) ($2,1 \pm 0,9$). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dosis tinggi vitamin D pada pasien dengan nyeri neuropati diabetik. Hasil penelitian yang didapatkan adalah pengobatan dengan dosis tunggal vitamin D 600.000 IU secara intramuskular berpengaruh untuk menurunkan nyeri neuropati diabetik yang dinilai selama 20 minggu.

Penelitian yang dilakukan oleh Abdelsadek *et al* pada tahun 2018 menggunakan metode *study cohort* yang dilakukan pada 60 pasien penderita diabetes yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 (40 orang penderita

diabetes dengan komplikasi neuropati perifer diabetik) dan kelompok 2 (20 pasien diabetes tanpa komplikasi neuropati perifer diabetik) yang dibandingkan dengan 30 subjek sehat dengan jenis kelamin dan usia yang sesuai sebagai kelompok kontrol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar serum vitamin D 25(OH) dengan neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes tipe 2. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berperan penting pada keparahan neuropati perifer diabetik pada pasien penderita diabetes tipe 2.

Penelitian yang dilakukan He *et al* pada tahun 2017 menggunakan metode *cross-sectional* dengan sampel sebanyak 861 pasien penderita diabetes tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kekurangan vitamin D dengan neuropati perifer diabetik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D adalah faktor risiko independen terjadinya neuropati perifer diabetik, dan mungkin menjadi biomarker potensial neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Cina.

Perbedaan penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya yaitu penelitian ini menggunakan metode *randomized controlled trial* menggunakan data sekunder dari pasien diabetes melitus dengan nyeri neuropati perifer diabetik yang dilakukan pemberian vitamin tambahan vitamin D. Subjek penelitian adalah 50 pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok terapi dan dilakukan intervensi selama 3 bulan. Penelitian ini menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) untuk mengukur intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien. Intervensi dan pengukuran dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

Penambahan terapi tambahan Vitamin D 1000 IU pada terapi adjuvan memberikan pengurangan nyeri yang signifikan dibanding terapi adjuvan saja pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

5.2. SARAN

5.2.1. Bagi Klinisi

Vitamin D 1000 IU menurunkan intensitas nyeri pada pasien neuropati diabetik sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan, dan tetap dapat diberikan pasien secara terus menerus selama tidak ada efek samping yang muncul.

5.2.2 Penelitian Selanjutnya

Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan data primer yang mencatat durasi diabetes yang dialami pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelsadek SE, El Saghier EO, Abdel Raheem SI.(2018) Serum 25(OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.*;54(1):36. doi:10.1186/s41983-018-0036-9
- Alam, U., Arul-Devah, V., Javed, S., & Malik, R. A. (2016). Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet?. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 7(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0159-x>
- Alam U, Riley DR, Jugdey RS, Azmi S, Rajbhandari S, D'Août K, Malik RA.2017. Diabetic Neuropathy and Gait: A Review. *Diabetes Ther.* Dec;8(6):1253-1264. doi: 10.1007/s13300-017-0295-y. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28864841; PMCID: PMC5688977.
- Aly, Mona & Elmasry, Hatem & Oraby, Mohammed. (2020). Gender differences in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Egyptian Journal of Medical Research*. 1. 55-64. 10.21608/ejmr.2020.89059
- ADA. (2020). American Diabetes Association Standard Of Medical Care In Diabetes 2020 Supplement 1, ADA;43:1-224.
- Alam U, Riley DR, Jugdey RS, Azmi S, Rajbhandari S, D'Août K, Malik RA.2017. Diabetic Neuropathy and Gait: A Review. *Diabetes Ther.* Dec;8(6):1253-1264. doi: 10.1007/s13300-017-0295-y. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28864841; PMCID: PMC5688977.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Hasil Riskesdas 2018

- Basit, A. et al. (2016) “Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy,” *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 4(1), hal. 1–7. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000148.
- Berridge MJ. (2017). “ Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J.*” 474(8):1321-1332. Published 2017 Mar 24. doi:10.1042/BCJ20170042
- Bikle, D. (2017). Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. 2012. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0. Epub 2012 May 16. PMID: 22608666; PMCID: PMC4254767.
- Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Mar 21;11(3):676. doi: 10.3390/nu11030676. PMID: 30901909; PMCID: PMC6470874.
- Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, et al. 2018. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. [Updated 2018 Feb 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
- Classification of diabetes mellitus. (2019) Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- de Boer, I., Bangalore, S., Benetos, A., Davis, A., Michos, E., & Muntner, P. et al. (2017). Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(9), 1273-1284. doi: 10.2337/dci17-0026
- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes

Mellitus. *Int J Mol Sci.*;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.

Ganesh, J., & Viswanathan, V. (2011). Management of diabetic hypertensives. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 15 Suppl 4(Suppl4), S374–S379. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.86982>

Gezen-Ak, D., Dursun, E., & Yilmazer, S. (2014). The Effect of Vitamin D Treatment On Nerve Growth Factor (NGF) Release From Hippocampal Neurons. *Noro psikiyatri arsivi*, 51(2), 157–162. <https://doi.org/10.4274/npa.y7076>

Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 18;18(10):2170. doi: 10.3390/ijms18102170. PMID: 29057787; PMCID: PMC5666851.

He R, Hu Y, Zeng H, et al. (2017). Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(2):10.1002/dmrr.2820. doi:10.1002/dmrr.2820

Huang, L., Zhang, Y., Wang, Y., Shen, X., & Yan, S. (2020). Diabetic Peripheral Neuropathy Is Associated With Higher Systolic Blood Pressure in Adults With Type 2 Diabetes With and Without Hypertension in the Chinese Han Population. *Canadian Journal Of Diabetes*, 44(7), 615-623. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.11.005

International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 9th ed., 2019 [Accessed 05 September 2020]. <http://www.diabetesatlas.org/>

Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. 2018. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*;40(6):828-849. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29709457.

- Javed, A., Furqan, A., Zaheer, M., Kasuri, N. 2014. Gender based differences in diabetic peripheral neuropathy. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 9(4):20-24.
- Jung, J. H., Tantry, U. S., Gurbel, P. A., & Jeong, Y. H. (2015). Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism journal*, 39(2), 95–113. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.2.95>
- Karonova, T., Stepanova, A., Bystrova, A., & Jude, E. B. (2020). High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients*, 12(9), 2518. <https://doi.org/10.3390/nu12092518>
- Kawano, Takashi. 2014. A Current Overview of Diabetic Neuropathy – Mechanisms, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. Kochi Medical School. Japan
- Khdour MR.2020. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Pharm Pharmacol*.Jul;72(7):863-872. doi: 10.1111/jphp.13241. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32067247.
- Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, Merk H, Olze H, Schlechter W, Stock P, Ring J, Wagenmann M, Wehrmann W, Mösges R, Pfaar O.2017. 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.*;26(1):16-24. doi: 10.1007/s40629-016-0006-7. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28217433; PMCID: PMC5288410.

- Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S.2010. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009 Nov-Dec;22(6):698-706. doi: 10.3122/jabfm..06.090037. Erratum in: *J Am Board Fam Med.* 2010 Jan-Feb;23(1):138. PMID: 19897699.
- Mao F, Zhu X, Liu S, Qiao X, Zheng H, Lu B, Li Y. Age as an Independent Risk Factor for Diabetic Peripheral Neuropathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Aging Dis.* 2019 Jun 1;10(3):592-600. doi: 10.14336/AD.2018.0618. PMID: 31165003; PMCID: PMC6538210.
- McCall, B. (2018). “ Low Vitamin D Levels in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy “. Available from : <https://www.medscape.com/viewarticle/901641> [Accessed : 3 September 2020]
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). The guidelines manual.London: National Institute for Health and Clinical Excellence.Available from : www.nice.org.uk/GuidelinesManual
- Papanas N, Ziegler D.2015. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.*2015 Spring-Summer;12(1-2):48-62. doi: 10.1900/RDS.2015.12.48. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26676661; PMCID: PMC5397983.
- Pergolizzi, J. V., Jr, Magnusson, P., LeQuang, J. A., Razmi, R., Zampogna, G., & Taylor, R., Jr (2020). Statins and Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain and therapy*, 9(1), 97–111. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00153-9>
- Pludowski, Pawel et al. 2018. “Vitamin D Supplementation Guidelines.” *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 175: 125–35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>.

- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. 2017. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042. PMID: 27999003; PMCID: PMC6977405.
- Rosenberger, D. C., Blechschmidt, V., Timmerman, H., Wolff, A., & Treede, R. D. (2020). Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 127(4), 589–624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
- Sari A, Akdoğan Altun Z, Arifoglu Karaman C, Bilir Kaya B, Durmus B. (2020). Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance?. *J Pain Res.* 2020;13:171-179. Published 2020 Jan 16. doi:10.2147/JPR.S203176
- Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. 2015. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 15;6(3):432-44. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.432. PMID: 25897354; PMCID: PMC4398900.
- Shipton, E. A., & Shipton, E. E. (2015). Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain research and treatment*, 2015, 904967. <https://doi.org/10.1155/2015/904967>
- Tangpricha, V. and Khardori, R., 2020. *What is the daily maintenance dose of vitamin D?*. [online] Medscape.com. Available at: <<https://www.medscape.com/answers/128762-54302/what-is-the-daily-maintenance-dose-of-vitamin-d>> [Accessed 13 June 2021].
- Tebben, P. J., Singh, R. J., & Kumar, R. (2016). Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine reviews*, 37(5), 521–547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
- The Foundation for Peripheral Neuropathy. (2016). Diabetic Peripheral Neuropathy [Accessed 29 August 2020] <https://www.foundationforpn.org>

- Uazman Alam, Asher Fawwad, Fariha Shaheen, Bilal Tahir, Abdul Basit, Rayaz A. Malik (2017)"Improvement in Neuropathy Specific Quality of Life in Patients with Diabetes after Vitamin D Supplementation", *Journal of Diabetes Research*, ArticleID 7928083, 7 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/792808>
- Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention.2014.*Int J Med Sci*. 2014 Sep 6;11(11):1185-200. doi: 10.7150/ijms.10001. PMID: 25249787; PMCID: PMC4166864.
- Ybarra-Muñoz, J., Jurado-Campos, J., Garcia-Gil, M., Zabaleta-del-Olmo, E., Mir-Coll, T., Zabalegui, A., Vidal, J., & Romeo, J. H. (2016). Cardiovascular disease predicts diabetic peripheral polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes: A 10-year prospective study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15(4), 248–254. <https://doi.org/10.1177/1474515114565215>
- Xiaohua, G., Dongdong, L., Xiaoting, N., Shuoping, C., Feixia, S., Huajun, Y., Qi, Z., & Zimiao, C. (2021). Severe Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Expression of Inflammatory Cytokines in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Frontiers in nutrition*, 8, 612068. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.612068>