

# **ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
di Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

**EDENIA ASISARATU**

**41170186**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

2021

# **ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
di Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

**EDENIA ASISARATU**

**41170186**

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 : Edenia Asisaratu  
NIM : 41170186  
Program studi : Kedokteran  
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:

**ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA  
PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA  
DI RS 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 : 14 Juni 2021

Yang menyatakan



(Edenia Asisaratu)  
NIM. 41170186

**LEMBAR PENGESAHAN**

**KARYA TULIS ILMIAH**

Karya Tulis Ilmiah dengan Judul :

**ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA  
PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI  
DIABETIKA DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**EDENIA ASISARATU**



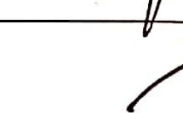
**41170186**

Dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
Dan dinyatakan DITERIMA  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 14 Juni 2021

**Nama Dosen**

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S  
(Dosen Penguji)

**Tanda Tangan**

:   
:   
: 

**Yogyakarta, 14 Juni 2021**

**Disahkan Oleh:**

**Dekan**


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

**Wakil Dekan I Bidang Akademik**



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

## **LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

### **ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA DI RS 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 yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

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

Yogyakarta, 14 Juni 2021



Edenia Asisaratu

NIM. 41170186

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkat, kasih, dan penyertaan-Nya karya tulis ilmiah dengan judul **“ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA DI RS BETHESDA YOGYAKARTA”** dapat selesai dan berjalan sesuai kehendak-Nya.

Proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini tidak luput atas segala dukungan, bimbingan, masukan, dan bantuan dari banyak pihak. Pada kesempatan ini, izinkan saya untuk menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes, sebagai dosen pembimbing I yang telah memberikan ilmu, bimbingan, masukan, dan bantuan sehingga karya tulis ilmiah ini dapat saya buat dan selesaikan.
2. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S, sebagai dosen pembimbing II yang telah memberikan ilmu, bimbingan, masukan, dan bantuan sehingga karya tulis ilmiah ini dapat saya buat dan selesaikan.
3. dr. Kriswanto Widyono, Sp.S, sebagai dosen penguji yang telah memberikan masukan, evaluasi, dan arahan dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
4. Universitas Kristen Duta Wacana dan Rumah Sakit Bethesda sebagai instansi pendidikan dan lokasi penelitian karya tulis ilmiah ini serta telah memberikan izin sehingga penelitian ini dapat berlangsung.
5. Asis Dwi Wasito dan Winarti Pangreh Utami sebagai orang tua yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan doa sehingga saya bisa menyelesaikan setiap proses pendidikan dengan baik dan berkecukupan.

6. Suprapti sebagai nenek yang turut mendukung dan memberi doa setiap saat.
7. Primadita Asis Pratiwi sebagai kakak yang telah memberikan motivasi dan dukungan dalam menyelesaikan proses pendidikan dan karya tulis ilmiah ini.
8. Ruth Cathelia Surya, Puji Kristi, Anastasia Dwi Maharani, dan Tillandsia Folia Primastuti sebagai sahabat yang selalu menjadi *support system*.
9. Anastasia Dwi Maharani, Aurelia Stevani, Bagus Made Arisudana, Gabriel Btara, Nunki Puspita, Jonathan Dave, Mary Budiharsana, Ruth Cathelia Surya, Nindya Stephanie, Patrick Kurniawan, Diana Teresa, Tillandsia Folia Folia sebagai teman bimbingan skripsi yang telah memberi dukungan satu sama lain.
10. Teman-teman Leukosit 2017 yang telah memberi dukungan selama proses pendidikan dan karya tulis ilmiah.
11. Riko Arundito yang telah mendampingi, membantu, dan sebagai pendengar dalam proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini.

Akhir kata, saya ucapkan terimakasih sebesar-besarnya atas segala bentuk dukungan dari setiap pihak yang terlibat dalam proses pengerjaan dan perwujudan karya tulis ilmiah ini baik yang telah saya sebutkan maupun yang belum dapat saya sebutkan. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi seluruh pihak dan dapat menjadi informasi dan masukan bagi dunia pendidikan dan kesehatan.

Yogyakarta, 14 Juni 2021



Edenia Asisaratu

NIM. 41170186

## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
1.5. Keaslian Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1. Tinjauan Pustaka .....	9
2.1.1. Definisi Neuropati Diabetika dan Nyeri Neuropati Diabetika.....	9
2.1.2. Epidemiologi Neuropati Diabetika .....	10
2.1.3. Etiologi dan Patogenesis .....	11
2.1.4. Klasifikasi Neuropati Diabetika.....	15
2.1.5. Diagnosis.....	17
2.1.6. Tatalaksana.....	21
2.1.7. <i>Neuropathic Pain Scale</i> (NPS) .....	29
2.1.8. Pengurangan Nyeri.....	30
2.2. Landasan Teori .....	30
2.3. Kerangka Teori.....	32
2.4. Kerangka Konsep .....	33
2.5. Hipotesis .....	33
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
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.	Jumlah sampel .....	41
3.6.	Instrumen Penelitian .....	42
3.7.	Pelaksanaan Penelitian .....	42
3.8.	Analisis Data .....	44
3.9.	Etika Penelitian.....	44
3.10.	Jadwal Penelitian .....	45
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>46</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	46
4.2	Pembahasan .....	75
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	87
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>88</b>
5.1	Kesimpulan.....	88
5.2	Saran .....	88
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>89</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>97</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil-hasil penelitian terdahulu .....	4
Tabel 2. Definisi Operasional .....	36
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	45
Tabel 4. Perbandingan Karakteristik Dasar Kelompok Perbandingan Pertama ...	52
Tabel 5. Perbandingan Karakteristik Dasar Kelompok Perbandingan Kedua .....	58
Tabel 6. Perbandingan Karakteristik Dasar Kelompok Perbandingan Ketiga.....	61
Tabel 7. Perbandingan Nilai DNE dan DNS Terapi Simtomatik dengan Terapi Simtomatik Ditambah Vitamin .....	62
Tabel 8. Perbandingan Rerata Skala Nyeri Kelompok Perbandingan Pertama ...	64
Tabel 9. Perbandingan Rerata Skala Nyeri Kelompok Perbandingan Kedua .....	66
Tabel 10. Perbandingan Rerata Skala Nyeri Kelompok Perbandingan Ketiga.....	67
Tabel 11. Perbaikan Nyeri Kategorik Setelah Terapi Kelompok Perbandingan Pertama.....	69
Tabel 12. Perbandingan Pengurangan Nyeri Setelah Terapi Kelompok Perbandingan Pertama.....	70
Tabel 13. Perbaikan Nyeri Kategorik Setelah Terapi Kelompok Perbandingan Kedua .....	71
Tabel 14. Perbandingan Pengurangan Nyeri Setelah Terapi Kelompok Perbandingan Kedua .....	72
Tabel 15. Perbaikan Nyeri Kategorik Setelah Terapi Kelompok Perbandingan Ketiga .....	74
Tabel 16. Perbandingan Pengurangan Nyeri Setelah Terapi Kelompok Perbandingan Ketiga .....	75

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori .....	32
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	33
Gambar 3. Pelaksanaan Penelitian .....	43
Gambar 4. Alur Penelitian.....	47
Gambar 5. Rerata Skala Nyeri Kelompok Perbandingan Pertama .....	64
Gambar 6. Rerata Skala Nyeri Kelompok Perbandingan Kedua .....	66
Gambar 7. Rerata Skala Nyeri Kelompok Perbandingan Ketiga.....	68

©UKDWN

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penghitungan Jumlah Sampel Menggunakan OpenEpi Versi 3.01..	97
Lampiran 2. <i>Ethical Approval</i> Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.....	98
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Rumah Sakit Bethesda .....	99
Lampiran 4. <i>Curriculum Vitae</i> Peneliti.....	101
Lampiran 5. <i>Case Report Form</i> .....	102

©UKDWN

**ANALISIS KOMBINASI PENGOBATAN DENGAN TERCAPAINYA  
PENGURANGAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI  
DIABETIKA DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

Edenia Asisaratu, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi Pramudita  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta  
Korespondensi: Edenia Asisaratu, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,  
Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 552244, Indonesia,  
Email: [penelitianfk@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitianfk@staff.ukdw.ac.id)

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Nyeri neuropati diabetika menjadi salah satu komplikasi penyakit Diabetes Mellitus yang paling sering terjadi dan menjadi salah satu beban sehingga dibutuhkan pengobatan yang optimal. Pengobatan terhadap nyeri neuropati diabetika yang umum digunakan yaitu terapi simtomatik dengan kontrol indeks glikemik namun belum dapat mencapai target yang optimal. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa suplementasi vitamin B dan vitamin D dapat memberikan pengurangan nyeri yang signifikan. **Tujuan:** Mengukur perbandingan tingkat pencapaian pengurangan nyeri pada berbagai regimen terapi untuk pasien dengan nyeri neuropati diabetika. **Metode:** Penelitian ini dilakukan menggunakan metode kohort retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode *consecutive sampling* dan didapatkan total sampel 107 subjek yang mendapatkan terapi simtomatik (gabapentin 100 mg, amitriptilin 10 mg, atau pregabalin 75 mg) atau terapi simtomatik ditambah vitamin (kombinasi vitamin B (B<sub>1</sub> 100 mg, B<sub>6</sub> 100 mg, dan B<sub>12</sub> 5000 mcg), vitamin D 400 IU, vitamin D 1000 IU, kombinasi vitamin B dan vitamin D 400 IU, atau kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU). Terapi diberikan selama tiga bulan. Pengukuran skala nyeri dilakukan dengan menggunakan *Neuropathic Pain Scale*. **Hasil:** Subjek terdiri dari 73 subjek pria dan 34 subjek wanita. Pada data karakteristik dasar terdapat beberapa data karakteristik dasar yang memiliki perbedaan yang bermakna antar kelompok. Penelitian ini membandingkan subjek dalam tiga kelompok perbandingan. Pada kelompok perbandingan pertama, pengurangan nyeri paling besar pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin (39,50±14,222) (p=0,000). Pada kelompok perbandingan kedua, pengurangan nyeri paling besar terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah kombinasi vitamin B dan vitamin D 1000 IU (53,00±6,749) (p=0,000). Pada kelompok perbandingan ketiga, pengurangan nyeri paling besar terdapat pada kelompok terapi simtomatik ditambah vitamin D 1000 IU (44,00±8,944) (p=0,088). **Kesimpulan:** Terapi tambahan vitamin mengakibatkan pengurangan nyeri yang lebih besar secara bermakna dibandingkan terapi simtomatik saja. Tidak terdapat perbedaan penurunan nyeri yang bermakna antara penambahan vitamin D 400 IU dengan vitamin D 1000 IU.

Kata kunci: intensitas nyeri; nyeri neuropati diabetika; vitamin B; vitamin D

**TREATMENT COMBINATION ANALYSIS RESULTING PAIN  
REDUCTION ACCOMPLISHMENT AMONG PATIENT WITH PAINFUL  
DIABETIC NEUROPATHY IN BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA**

Edenia Asisaratu, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi Pramudita  
Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta  
Correspondence: Edenia Asisaratu, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian  
University, Dr. Wahidin Sudirohusodo street number 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia,  
Email: [penelitianfk@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitianfk@staff.ukdw.ac.id)

**ABSTRACT**

**Introduction:** Painful Diabetic Neuropathy (PDN) is one of the most common complications of Diabetes Mellitus and becomes a burden that optimal treatment is needed. Common treatment of PDN is symptomatic therapy with glycemic index control but it has not yet been able to reach the optimal target. Previous studies have shown that vitamin B and vitamin D supplementation provide significant pain relief. **Objective:** Measure the comparative level of achievement of pain reduction in various treatment regimens for PDN patients. **Methods:** This study was conducted using a retrospective cohort method. Sampling was carried out using consecutive sampling method with a total sample of 107 subjects who received symptomatic therapy (gabapentin 100 mg, amitriptyline 100 mg, or pregabalin 75 mg) or symptomatic therapy plus vitamins (vitamin B combination (B<sub>1</sub> 100 mg, B<sub>6</sub> 100 mg, dan B<sub>12</sub> 5000 mcg), vitamin D 400 IU, vitamin D 1000 IU, vitamin B combination and vitamin D 400 IU, or vitamin B combination and vitamin D 1000 IU) for three months. Neuropathic Pain Scale was used to measure the pain scale. **Results:** Subjects consisted of 73 male subjects and 34 female subjects. There are some significant differences data in the basic characteristics data between groups. This study compared subjects in three comparison groups. In the first comparison group, subjects who received symptomatic therapy plus vitamin achieved the greatest pain reduction (39,50±14,222) (p=0,000). In the second comparison group, subjects who received symptomatic therapy plus vitamin B combination and vitamin D 1000 IU achieved the greatest pain reduction (53,00±6,749) (p=0,000). In the third comparison group, subjects who received symptomatic therapy plus vitamin D 1000 IU achieved the greatest pain reduction (44,00±8,944) (p=0,088). **Conclusion:** Additional vitamin therapy resulted in a significantly greater pain reduction than symptomatic therapy alone. There was no significant difference in pain reduction between the vitamin D 400 IU addition and vitamin D 1000 IU addition.

Keywords: painful diabetic neuropathy; pain intensity; vitamin B; vitamin D

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan keadaan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) akibat kurangnya sekresi insulin sebagai hormon yang mengatur kadar glukosa darah, tubuh tidak mampu mengolah glukosa secara efektif, dan/atau akibat peningkatan produksi glukosa (Jameson *et al.*, 2018).

Nyeri neuropati merupakan rasa nyeri yang diakibatkan oleh adanya lesi atau suatu penyakit pada sistem saraf somatosensori (International Association for the Study of Pain, 2017). Nyeri neuropati menjadi salah satu komplikasi Diabetes Mellitus yang paling sering terjadi dan dapat terjadi pada 50% penderita Diabetes Mellitus tipe 1 dan tipe 2 dalam jangka waktu lama. Neuropati diabetika dapat diklasifikasikan menjadi *Diabetic Distal Symmetric Sensory or Sensorimotor Polyneuropathy (DSPN)*, *Diabetic Autonomic Neuropathy*, *Diabetic Radiculoplexus Neuropathy (Diabetic Amyotrophy atau Bruns-Garland Syndrome)*, dan *Diabetic Mononeuropathies* atau *Multiple Mononeuropathies*. Faktor risiko terjadinya nyeri neuropati diabetika yaitu durasi menderita diabetes mellitus, kontrol indeks glikemik, indeks massa tubuh (IMT), dan kebiasaan merokok (Jameson *et al.*, 2018).

Nyeri neuropati diabetika yang parah menjadi salah satu beban pada pasien karena menyebabkan penurunan pada kualitas hidup serta dan produktivitas

pasien, sehingga pengobatan yang tidak optimal dapat berpengaruh terhadap keparahan nyeri dan akan menambah beban pada pasien (Tölle *et al.*, 2006). Pola pengobatan pada nyeri neuropati diabetika yang biasanya digunakan saat ini adalah dengan pengobatan simptomatik dan kontrol indeks glikemik (Jameson *et al.*, 2018). Pengobatan simptomatik yang umum digunakan dan telah disetujui *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *Health Canada*, dan *the European Medicines Agency* yaitu Duloxetine dan Pregabalin serta obat lain dengan bukti efektivitas lebih rendah yaitu Tamadol, Tapentadol (Pop-Busui *et al.*, 2017). Pengobatan simptomatik yang saat ini digunakan seperti amitriptilin dan gabapentin hanya dapat memberi perbaikan kurang lebih sebanyak 50% pada satu per tiga pasien dengan nyeri neuropati diabetika (Becky, 2018). Pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa hanya sebagian kecil pasien (15%) yang merasa sangat puas dengan hasil pengobatan yang telah dilakukan. Beberapa pasien juga masih menerima pengobatan berupa terapi analgesik standar seperti NSAID dan COX-2 *inhibitor* sehingga kurang efektif dalam mengurangi rasa nyeri jika dibandingkan dengan regimen obat yang telah direkomendasikan (Tölle *et al.*, 2006). Pada penelitian lain disebutkan bahwa kualitas rasa nyeri juga mempengaruhi kepuasan terhadap pengobatan yang diberikan (Cepeda *et al.*, 2013).

Berdasarkan data bahwa tidak semua pengobatan dapat mengurangi nyeri secara efektif serta adanya perbedaan efektivitas antar pengobatan yang diberikan, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai “Analisis Kombinasi



Pengobatan dengan Tercapainya Pengurangan Nyeri pada Pasien Nyeri Neuropati Diabetika di RS Bethesda Yogyakarta”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah kombinasi pengobatan berpengaruh terhadap pencapaian tingkat pengurangan nyeri pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika di RS Bethesda Yogyakarta?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.4.1. Tujuan Umum**

Mengukur perbandingan tingkat pencapaian pengurangan nyeri pada berbagai regimen terapi untuk pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

### **1.4.2. Tujuan Khusus**

**1.3.2.1.** Mengukur pencapaian pengurangan nyeri pada terapi menggunakan terapi simptomatik pada pasien nyeri neuropati diabetika di RS Bethesda Yogyakarta.

**1.3.2.2.** Mengukur pencapaian pengurangan nyeri pada terapi menggunakan terapi simptomatik ditambah agen neurotropik atau suplemen pada pasien nyeri neuropati diabetika di RS Bethesda Yogyakarta

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi pasien**

Apabila dari hasil penelitian ini terbukti adanya pengaruh yang baik antara kombinasi pengobatan terhadap pencapaian tingkat

pengurangan nyeri yang diharapkan pada pasien nyeri neuropati diabetika, maka dapat dijadikan acuan penanganan pada pasien sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

#### 1.4.2. Bagi ilmu pengetahuan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu referensi bagi kemajuan bidang ilmu kedokteran di masa mendatang mengenai terapi terhadap pasien nyeri neuropati diabetika. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian berikutnya mengenai adanya pengaruh antara kombinasi pengobatan dengan pencapaian tingkat pengurangan nyeri neuropati diabetika.

#### 1.4.3. Bagi institusi dan tenaga kesehatan

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat menambah informasi untuk meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terhadap pasien nyeri neuropati diabetika.

### 1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Hasil-hasil penelitian terdahulu

Peneliti	Judul Penelitian	Metode dan Subjek	Hasil
Tölle, T., <i>et al</i> , 2006	<i>Painful Diabetic Neuropathy: A sectional Cross-Sectional Survey of Health State</i>	Survey <i>cross-</i> Pasien DPN sebanyak 140 orang	Pasien yang menerima pengobatan nyeri neuropati diabetika yaitu gabapentin

---

*Impairment and Treatment Patterns.* dari 6 negara di (47%), Eropa. carbamazepine (14%), analgesik standar (63%), menerima obat sedative (13%), amitriptilin (26%), dan antidepresan (7%). Hanya 27% yang melaporkan pengobatan efektif. Sebanyak 15% yang merasa sangat puas, 47% merasa puas, 16% netral, dan 22% merasa tidak puas. Hal ini memiliki efek yang signifikan terhadap status kesehatan dan pekerjaan.

---

Cepeda, M. S., *Pain Qualities and Satisfaction* Subjek memberikan Terdapat 6 kelompok respon pada web sampel menurut

---

---

*with Therapy: A* survei (NHWS) kualitas nyeri yaitu *Survey of* mengenai kualitas *broadest spectrum*, *Subjects with* nyeri, tipe *broad spectrum*, *Neuropathic* pengobatan, dan *sharp paroxysmal Pain.* kepuasan terhadap *and paresthasias*, perbaikan nyeri. *throbbing dull pain*, Responden NHWS *numbness*, dan *least* yang menderita *affected.* Pada *post-herpetic* kelompok *neuralgia* dan *paroxysmal pain and* neuropati diabetika *paresthesia* dan pada tahun 2008- kelompok *broadest* 2010. *spectrum* merasa tidak puas dengan antridepresan. Pada kelompok *throbbing dull pain* dan *numbness* merasa tidak puas dengan opioid.

---

Pinzon dan *Effectiveness of* Quasi-experimental Kelompok yang  
Christi, 2020 *Vitamin D and* dengan non diberikan terapi  
*Vitamin B* tambahan vitamin D

---

---

<i>Addition</i>	equivalent control	menunjukkan
<i>Therapy</i>	<i>in</i> group.	perbaikan nyeri yang
<i>Diabetic</i>	Pasien	nyeri lebih signifikan.
<i>Neuropathic</i>	neuropati diabetika	Terdapat penurunan
<i>Pain Standard</i>	di RS Bethesda	intensitas nyeri yang
<i>Therapy</i>	Yogyakarta	signifikan pada
	sebanyak 77 orang.	pasien yang diberi
		terapi simptomatik
		dengan kombinasi
		vitamin B dan
		vitamin D.

---

Tabel di atas menunjukkan penelitian terdahulu mengenai kepuasan pasien terhadap pengobatan yang diberikan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tölle *et al.* (2006) meneliti mengenai pola pengobatan dengan gangguan status kesehatan. Pada penelitian lain yang telah dilakukan oleh Cepeda *et al.* (2013) dilakukan untuk melihat kepuasan pengobatan yang diberikan terhadap jenis nyeri menurut kualitasnya. Penelitian yang dilakukan oleh Pinzon dan Christi (2020) menunjukkan bahwa pemberian tambahan vitamin D serta vitamin D dan vitamin B memberikan efektivitas yang lebih baik ditunjukkan dengan pengurangan intensitas nyeri yang lebih signifikan.

Penelitian ini berjudul “Analisis Kombinasi Pengobatan Dengan Tercapainya Pengurangan Nyeri Yang Diharapkan Pada Pasien Dengan Nyeri

Neuropati Diabetika Di RS Bethesda Yogyakarta”. Secara keseluruhan perbedaan penelitian yang akan dilakukan oleh penulis dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian ini akan menganalisis mengenai pengaruh kombinasi pengobatan dengan tercapainya pengurangan nyeri. Hal yang membedakan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya ada pada variabel dependen serta tempat penelitian. Variabel dependen yang diteliti pada penelitian ini yaitu berupa pencapaian pengurangan nyeri yang diharapkan pada pasien nyeri neuropati diabetika yang akan diukur menggunakan *Neuropathic Pain Scale* (NPS) sehingga dapat mengetahui penurunan intensitas nyeri, ketajaman nyeri, rasa terbakar, mati rasa, sensitivitas kulit terhadap sentuhan, rasa gatal, rasa tidak nyaman, dan kualitas nyeri untuk membuktikan adanya pengaruh kombinasi pengobatan terhadap tercapainya pengurangan nyeri. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dengan menggunakan metode kohort retrospektif.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Penurunan nyeri pada kelompok yang mendapat terapi tambahan vitamin lebih besar secara bermakna dibanding kelompok dengan terapi simptomatik saja. Tidak terdapat perbedaan penurunan nyeri yang bermakna antara kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin D 400 IU dengan kelompok terapi simptomatik ditambah vitamin D 1000 IU.

#### **5.2 Saran**

##### **5.2.1 Bagi Klinisi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian terapi tambahan pada terapi standar nyeri neuropati diabetika.

##### **5.2.2 Bagi Penelitian Selanjutnya**

Pada penelitian selanjutnya diharapkan penelitian dapat dikembangkan dengan terapi tambahan yang lain dan menggunakan terapi simptomatik yang sama pada seluruh subjek. Fenotipe nyeri yang dirasakan pasien dapat dideskripsikan secara lebih detail karena dapat berpengaruh terhadap pemilihan jenis terapi serta kepuasan terhadap hasil terapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abosrea, M., Elmasry, H. and Oraby, M. (2020) 'Gender differences in Diabetic Peripheral Neuropathy', *Egyptian Journal of Medical Research*, 1(1), pp. 55–64. doi: 10.21608/ejmr.2020.89059.
- Abraham, A. *et al.* (2018) 'Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes', *Journal of the Neurological Sciences*, 388(December 2017), pp. 103–106. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.008.
- Altun, I. and Kurutaş, E. B. (2016) 'Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury', *Neural Regeneration Research*. doi: 10.4103/1673-5374.177150.
- Alvarado, A. M. and Navarro, S. A. (2016) 'Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex ( B1 / B12 ) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy', *Journal of Diabetes Research*, 2016.
- Aslam, A., Singh, J. and Rajbhandari, S. (2014) 'Pathogenesis of painful diabetic neuropathy', *Pain Research and Treatment*, 2014. doi: 10.1155/2014/412041.
- Baron, R. *et al.* (2009) '5% Lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An open-label, non-inferiority two-stage RCT study', *Current Medical Research and Opinion*, 25(7), pp. 1663–1676. doi: 10.1185/03007990903047880.
- Basit, A. *et al.* (2016) 'Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy', pp. 1–6. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000148.
- Becky, M. (2018) *Low Vitamin D Levels in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy*. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/901641> (Accessed: 2 November 2020).\
- Benzon, H. T. (2005) 'The Neuropathic Pain Scales', *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 30(5), pp. 417–421. doi: 10.1016/j.rapm.2005.07.185.
- Blackburn, D. F. and Wilson, T. W. (2006) 'Antihypertensive medications and blood sugar: Theories and implications', *Canadian Journal of Cardiology*. Pulsus Group Inc., pp. 229–233. doi: 10.1016/S0828-282X(06)70902-3.
- Blair H, S. *et al.* (2017) 'Gabapentin for Neuropathic Pain External reviewers', pp. 1–50.
- Calderón-Ospina, C. A. and Nava-Mesa, M. O. (2020) 'B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin', *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 26(1), pp. 5–13. doi: 10.1111/cns.13207.
- Cepeda, M. S., Wilcox, M. and Levitan, B. (2013) 'Pain qualities and satisfaction with therapy: A survey of subjects with neuropathic pain', *Pain Medicine*



- (*United States*), 14(11), pp. 1745–1756. doi: 10.1111/pme.12210.
- Cleeland, C. (2017) ‘Brief Pain Inventory User Guide’, pp. 1–66. Available at: [www.CanineBPI.com](http://www.CanineBPI.com).
- Cme, D. T. B. (2016) ‘What role for capsaicin in diabetic peripheral neuropathy?’, *Drug and Therapeutics Bulletin*, 54(8), pp. 90–93. doi: 10.1136/dtb.2016.8.0417.
- Cortez, J. *et al.* (2014) ‘Prevalence of neuropathic pain and associated factors in diabetes mellitus type 2 patients seen in outpatient setting’, *Revista Dor*, 15(4), pp. 256–259. doi: 10.5935/1806-0013.20140055.
- Du, Y. T. *et al.* (2018) ‘Gastrointestinal symptoms in diabetes: Prevalence, assessment, pathogenesis, and management’, *Diabetes Care*, 41(3), pp. 627–637. doi: 10.2337/dc17-1536.
- Eckeli, F. D., Teixeira, R. A. and Gouvêa, Á. L. (2016) ‘Neuropathic pain evaluation tools’, *Revista Dor*, 17(Suppl 1), pp. 20–22. doi: 10.5935/1806-0013.20160041.
- Geller, M. *et al.* (2017) ‘B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain’, *Vitamins & Minerals*, 06(02). doi: 10.4172/2376-1318.1000161.
- Gendelman, O. *et al.* (2015) ‘A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose Vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain’, *Lupus*, 24(4–5), pp. 483–489. doi: 10.1177/0961203314558676.
- Geraldes, P. and King, G. L. (2010) ‘Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications’, *Circulation Research*, 106(8), pp. 1319–1331. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217117.
- Grossman, S. C. and Porth, C. M. (2014) *Porth’s Pathophysiology Ninth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Hakim, M. *et al.* (2018) ‘Improvement of Quality of Life in Patients with Peripheral Neuropathy Treated with a Fixed Dose Combination of High-Dose Vitamin B1 , B6 and B12 : Results from a 12-week Prospective Non-interventional Study in Indonesia’, *Journal of Clinical Trials*, 8(2). doi: 10.4172/2167-0870.1000343.
- Helde-Frankling, M. and Björkhem-Bergman, L. (2017) ‘Vitamin D in pain management’, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms18102170.
- Herman, W. H. *et al.* (2012) ‘Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications’, *Diabetic Medicine*, 29(7), pp. 937–944. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x.

- Holden, R. R. *et al.* (2005) 'Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain', *the New England Journal of Medicine*, pp. 1324–1334.
- Huffman, C. *et al.* (2015) 'Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Pain on Walking', *31(11)*, pp. 946–958. doi: 10.1097/AJP.0000000000000198.
- Ibrahim, A. (2017) *IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals*, *Diabetes Research and Clinical Practice*. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.013.
- Ingram, S. L. (2020) *167 Molecular Basis of Nociception*. Seventh Ed, *Youmans and Winn Neurological Surgery, 4-Volume Set*. Seventh Ed. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-323-28782-1.00455-X.
- International Association for the Study of Pain (2017) 'IASP Terminology', *Iasp*. doi: [https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/CancerPain\\_Final.pdf](https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/CancerPain_Final.pdf).
- International Diabetes Federation (2019) *IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019*, *International Diabetes Federation*. Available at: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>.
- Jaiswal, M. *et al.* (2013) 'Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for diabetes in youth follow-up cohort: A pilot study', *Diabetes Care*, *36(12)*, pp. 3903–3908. doi: 10.2337/dc13-1213.
- Jameson JL; Fauci AS *et al.* (2018) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*, *McGraw-Hill*.
- Jensen, M. P. (2006) 'Review of measures of neuropathic pain', *Current Pain and Headache Reports*, *10(3)*, pp. 159–166. doi: 10.1007/s11916-006-0041-z.
- Jensen, M. P. *et al.* (2006) 'The validity of the neuropathic pain scale for assessing diabetic neuropathic pain in a clinical trial', *Clinical Journal of Pain*, *22(1)*, pp. 97–103. doi: 10.1097/01.ajp.0000173018.64741.62.
- Juhn, M. S. *et al.* (2015) 'Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events', *Current Medical Research & Opinion*. doi: 10.1185/03007995.2015.1030375.
- Kakouros, N. *et al.* (2011) 'Platelet function in patients with diabetes mellitus: From a theoretical to a practical perspective', *International Journal of Endocrinology*. Hindawi Limited, p. 14. doi: 10.1155/2011/742719.
- Kaur, S., Pandhi, P. and Dutta, P. (2011) 'Painful diabetic neuropathy: An update', *Annals of Neurosciences*, *18(4)*, pp. 168–175. doi: 10.5214/ans.0972.7531.1118409.
- Khawaja, N. *et al.* (2018) 'The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy

- among patients with type 2 diabetes mellitus; The case of Jordan', *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 10(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s13098-018-0309-6.
- Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2013) *ROBBINS PATHOLOGY NINTH EDITION, Robbins basic pathology*. doi: 10.1002/pauz.200790112.
- Laughlin, R. S. and Dyck, P. J. B. (2014) *Diabetic radiculoplexus neuropathies*. 1st edn, *Handbook of clinical neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00004-7.
- Lee, P. and Chen, R. (2015) 'Vitamin D as an Analgesic for Patients With Type 2 Diabetes and Neuropathic Pain', *Archives of internal medicine*, 168(7), pp. 771–772. Available at: <http://archinte.jamanetwork.com/>.
- Malik, T. A. *et al.* (2015) 'The Neuropathic Pain Scale and its reliability and validity for diabetic neuropathy', *The Diabetic Foot Journal Middle East*, 1(1), pp. 12–16.
- Mao, F. *et al.* (2019) 'Age as an independent risk factor for diabetic peripheral neuropathy in chinese patients with Type 2 diabetes', *Aging and Disease*, 10(3), pp. 592–600. doi: 10.14336/AD.2018.0618.
- Martin, C. L., Albers, J. W. and Pop-Busui, R. (2014) 'Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study', *Diabetes Care*, 37(1), pp. 31–38. doi: 10.2337/dc13-2114.
- Mythili, A. *et al.* (2010) 'A comparative study of examination scores and quantitative sensory testing in diagnosis of diabetic polyneuropathy', *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 30(1), pp. 43–48. doi: 10.4103/0973-3930.60007.
- Newman, C. B. *et al.* (2019) *Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement from the American Heart Association, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
- Peltier, A., Goutman, S. A. and Callaghan, B. C. (2014) 'Painful diabetic neuropathy', *BMJ (Online)*, 348(September 2008). doi: 10.1136/bmj.g1799.
- Pinzon, R. T. and Christi, Y. R. T. D. (2020) 'Effectiveness of Vitamin D and Vitamin B Addition Therapy in Diabetic Neuropathic Pain Standard Therapy', 9(October). doi: 10.15416/ijcp.2020.9.4.310.
- Pittas, A. G. *et al.* (2007) 'Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society, pp. 2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
- Pittenger, G. and Vinik, A. (2003) 'Nerve growth factor and diabetic neuropathy', *Experimental Diabetes Research*, 4(4), pp. 271–285. doi:

10.1155/EDR.2003.271.

- Pop-Busui, R. *et al.* (2017) 'Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association', *Diabetes Care*, 40(1), pp. 136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Purbasari, B. *et al.* (2018) 'Diagnostic Test of Toronto and Modified Toronto Scoring, Monofilament Test, and Vibrate Sensation Test Using 128 Hz Tuning Fork for Diabetic Polineuropathy', *MNJ (Malang Neurology Journal)*, 4(1), pp. 25–34. doi: 10.21776/ub.mnj.2018.004.01.5.
- Rajan, R. S., de Gray, L. and George, E. (2014) 'Painful diabetic neuropathy', *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 14(5), pp. 230–235. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkt063.
- Raskin, J. *et al.* (2005) 'A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain', *Pain Medicine*, 6(5), pp. 346–356. doi: 10.1111/j.1526-4637.2005.00061.x.
- Rivas Rios, J. R. *et al.* (2018) 'Diabetes and antiplatelet therapy: From bench to bedside', *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. AME Publishing Company, pp. 594–609. doi: 10.21037/cdt.2018.05.09.
- Rizos, C. V (2014) 'Antihypertensive drugs and glucose metabolism', *World Journal of Cardiology*, 6(7), p. 517. doi: 10.4330/wjc.v6.i7.517.
- Román-Pintos, L. M. *et al.* (2016) 'Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function', *Journal of Diabetes Research*, 2016. doi: 10.1155/2016/3425617.
- Rosenberg, C. J. and Watson, J. C. (2015) 'Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy'. doi: 10.1177/0309364614542266.
- Rusinska, A. *et al.* (2018) 'Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update', *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A., p. 1. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
- Sari, A. *et al.* (2020) '<p>Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance?</p>', *Journal of Pain Research*, Volume 13, pp. 171–179. doi: 10.2147/JPR.S203176.
- Shillo, P. *et al.* (2019) 'Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy', *Diabetic Medicine*, 36(1), pp. 44–51. doi: 10.1111/dme.13798.
- Shipton, E. A. and 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(May 2016). doi: 10.1155/2015/904967.
- Simpson, D. M. *et al.* (2016) 'Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study', pp. 1–12. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.008.
- Singh, T. *et al.* (2016) 'Pregabalin versus Gabapentin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy', 4, pp. 805–810. doi: 10.21276/sajb.2016.4.10.4.
- Syed, F. Z. *et al.* (2018) *Diabetic Neuropathic Pain Syndromes, Challenging Neuropathic Pain Syndromes: Evaluation and Evidence-Based Treatment*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-323-48566-1.00010-3.
- Tawil, S., Iskandar, K. and Salameh, P. (2018) 'Pain management in hospitals: Patients' satisfaction and related barriers', *Pharmacy Practice*, 16(3), pp. 1–9. doi: 10.18549/PharmPract.2018.03.1268.
- Tesfaye, S. *et al.* (2010) 'Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments', *Diabetes Care*, 33(10), pp. 2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
- Tesfaye, S. *et al.* (2011) 'Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management', (April), pp. 629–638. doi: 10.1002/dmrr.
- Tesfaye, S. *et al.* (2013) 'Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain', *Pain*, 154(12), pp. 2616–2625. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043.
- Thiruvoipati, T. (2015) 'Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes', *World Journal of Diabetes*, 6(7), p. 961. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961.
- Thomas, N. *et al.* (2016) *A Practical Guide to Diabetes Mellitus*.
- Tiaka, E. K. *et al.* (2011) 'The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers.', *International journal of burns and trauma*.
- Tölle, T., Xu, X. and Sadosky, A. B. (2006) 'Painful diabetic neuropathy: A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns', *Journal of Diabetes and its Complications*, 20(1), pp. 26–33. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.09.007.
- Tracy, J. A. and Dyck, P. J. B. (2008) 'The Spectrum of Diabetic Neuropathies', *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 19(1), pp. 1–26. doi: 10.1016/j.pmr.2007.10.010.
- Tsimihodimos, V. *et al.* (2018) 'Hypertension and Diabetes Mellitus Coprediction and Time Trajectories', *Hypertension*, 71(3), pp. 422–428. doi:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546.

- Vargatu, I. (2016) 'Williams Textbook of Endocrinology', *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. doi: 10.4183/aeb.2016.113.
- Verrotti, A. *et al.* (2014) 'Autonomic neuropathy in diabetes mellitus', *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fendo.2014.00205.
- Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, S. L. R. (2013) *Buku Ajar Patologi Robbins, Patologi*.
- Vinik, A. I., Anandacoomaraswamy, D. and Ullal, J. (2005) 'Antibodies to neuronal structures: Innocent bystanders or neurotoxins?', *Diabetes Care*, 28(8), pp. 2067–2072. doi: 10.2337/diacare.28.8.2067.
- Vorobeychik, Y. *et al.* (2011) 'Combination Therapy for Neuropathic Pain A Review of Current Evidence', 25(12), pp. 1023–1034.
- Warendorf, J. K. *et al.* (2019) 'Statins do not increase risk of polyneuropathy A case-control study and literature review Class of Evidence Criteria for rating therapeutic and diagnostic studies NPub.org/coe From the UMC Utrecht Brain Center ('. doi: 10.1212/WNL.00000000000007148.
- Wei, W. *et al.* (2020) 'The efficacy of vitamin D supplementation on painful diabetic neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis', *Medicine*, 99(31), p. e20871. doi: 10.1097/MD.00000000000020871.
- Weimer, L. H. (2013) *Textbook of Peripheral Neuropathy, Neurology*. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182a05ce0.
- Wernicke, J. F. *et al.* (2006) 'A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain', *Neurology*, 67(8), pp. 1411–1420. doi: 10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a.
- Wolff, R. F. *et al.* (2010) '5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): A systematic review', *Swiss Medical Weekly*, 140(21–22), pp. 297–306. doi: smw-12995.
- Yagihashi, S., Mizukami, H. and Sugimoto, K. (2011) 'Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go?', *Journal of Diabetes Investigation*, 2(1), pp. 18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
- Yang, C.-P. *et al.* (2015) 'Cardiovascular Risk Factors Increase the Risks of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus', *Medicine*, 94(42), p. e1783. doi: 10.1097/MD.0000000000001783.
- Yang, Z. *et al.* (2018) 'Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(7), pp. 2–5. doi: 10.1002/14651858.CD010974.pub2.
- Ybarra-Muñoz, J. *et al.* (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), pp. 248–254.  
doi: 10.1177/1474515114565215.

Yiming, M. *et al.* (2018) 'Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: a randomized, placebo-controlled trial', *Journal of Diabetes*, 10(3), pp. 256–265.

©UKDWN