

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI
TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP
PENURUNAN NYERI NEUROPATI DIABETIK**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun Oleh :

NADYA ADIWIJAYA SUTIKNO

41180279

DUTA WACANA
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 : Nadya Adiwijaya Sutikno
NIM : 41180279
Program studi : Pendidikan dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi/Tesis/Disertasi (tulis salah satu)

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:

**“EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU
TERHADAP PENURUNAN NYERI NEUROPATI DIABETIK”**

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 : 9 Agustus 2022

Yang menyatakan



(Nadya Adiwijaya Sutikno)
NIM.41180279

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU
TERHADAP PENURUNAN NYERI NEUROPATI DIABETIK**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

NADYA ADIWIJAYA SUTIKNO

41180279

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana
serta telah dikoreksi dan disetujui
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada 31 Maret 2022

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, 31 Maret 2022

Disahkan Oleh:

Dekan

Wakil Bidang I Akademik



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

**KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UKDW**

**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI
PLAGIARISME**

Nama / NIM : Nadya Adiwijaya Sutikno / 41180279
Instansi : Fakultas Kedokteran UKDW
Alamat : Jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224
E-mail : nadya.sutikno@students.ukdw.ac.id
Judul Artikel : **EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN
VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP PENURUNAN
NYERI NEUROPATI DIABETIK**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan ilmiah saya adalah asli dan hasil karya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang telah dikeluarkan oleh FK UKDW. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 31 Maret 2022

Yang menyatakan



(Nadya Adiwijaya Sutikno / 41180279)

LEMBAR PENGESAHAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **Nadya Adiwijaya Sutikno**

NIM : **41180279**

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 :

EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP PENURUNAN NYERI NEUROPATI DIABETIK

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pengkalan 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

Yogyakarta, 31 Maret 2022

Yang menyatakan,



Nadya Adiwijaya Sutikno

KATA PENGANTAR

“ Terpujilah Tuhan, karena Ia telah mendengar suara permohonanku. Tuhan adalah kekuatanku dan perisaiku; kepada-Nya hatiku percaya. Aku tertolong sebab itu beria-ria hatiku, dan dengan nyanyianku aku bersyukur kepada-Nya ”

Mazmur 28:6-7

Terima kasih kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih dan karunia-Nya sehingga saya mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul **“EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP PENURUNAN NYERI NEUROPATI DIABETIK”**.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi sebagian syarat dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta. Penulis menyadari bahwa selama proses penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah ini terdapat banyak doa, dukungan, masukan, dan bimbingan dari pihak-pihak tertentu sehingga saya dapat menyelesaikan naskah Karya Tulis Ilmiah dengan tepat waktu. Oleh karena itu saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku rektor Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang telah memberikan dukungan kepada setiap mahasiswa untuk semangat dalam menjalani proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.

2. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia menjadi pembimbing serta memberikan dukungan dan masukan dalam menyelesaikan naskah Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. Sugianto, Sp.S, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia menjadi pembimbing serta memberikan dukungan dan masukan dalam menyelesaikan naskah Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan sehingga naskah Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan.
5. dr. Fenita Renny Dinata selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dan motivasi dalam menjalani proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.
6. Suster Theresia Mulat selaku perawat di poli saraf Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah meluangkan waktunya untuk menyiapkan data penelitian.
7. Martadi Sutikno dan Lanni Wijaya selaku orang tua dari penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat selama menjalani proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta serta dalam penyelesaian penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.
8. Shallom Adiwijaya Sutikno dan Marissa Adiwijaya Sutikno selaku adik-adik penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat selama menjalani proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta serta dalam penyelesaian penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.

9. Patrick Kurniawan Latumahina selaku kakak tingkat yang bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan informasi dalam penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.
10. Monica Claudia selaku sahabat dan teman bercerita yang selalu memberikan doa dan dukungan selama menjalani proses perkuliahan selama menjalani proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.
11. Rekan-rekan dari “SKITTLES” antara lain Dwita Yulinar, Clara Silviana Wahyudi, dan Anglicia Lovelin Handoko selaku sahabat dan teman bercerita peneliti yang selalu saling memberikan doa, dukungan, dan bantuan selama menjalani proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta serta dalam penyelesaian penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.
12. Rekan-rekan dari “Alumni Upeti Grace” antara lain Christine Pasandaran, Primmitha Ernanda Valensi, Maria Saneta Yudono, Stephanie Audreen Suryawan, Veren Amoreta Vidyatama, Yemima Maria Natania, Wahyuning Angger Mulyowati, dan Marietta Grace selaku teman-teman penulis yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.
13. Stephanie Audreen Suryawan dan Maria Saneta Yudono selaku sahabat peneliti yang selalu meluangkan waktu dalam memberikan informasi, dukungan, dan masukan dalam penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.

14. Veren Amoreta Vidyatama selaku teman dalam penelitian payung yang bersedia meluangkan waktu dalam pengambilan data bersama serta selalu memberikan dukungan dan saran dalam penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.
15. Rekan-rekan dari “*Prambanan Squad*” selaku teman sejawat bimbingan skripsi yang telah memberikan dukungan dalam penulisan naskah Karya Tulis Ilmiah.
16. Rekan-rekan sejawat angkatan 2018 “STERNUM”

Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pasien, masyarakat, ilmu pengetahuan, tenaga kesehatan, dan peneliti lainnya dalam memberikan informasi terkait topik kesehatan. Penulis menyadari penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan, namun penulis dengan senang hati menerima masukan.

Sekian dan terima kasih.

Yogyakarta, 31 Maret 2022



Nadya Adiwijaya Sutikno

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI PLAGIARISME	ii
LEMBAR PENGESAHAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	5
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 Pasien.....	5

1.4.2.	Bagi Peneliti	5
1.4.3.	Bagi IPTEKDOK dan Peneliti lain	6
1.4.4.	Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan dan Tenaga Kesehatan	6
1.5.	Keaslian Penelitian	6
2.1.	Tinjauan Pustaka.....	12
2.1.1.	Diabetes Mellitus	12
2.1.1.1.	Definisi Diabetes Mellitus	12
2.1.1.2.	Epidemiologi Diabetes Mellitus	12
2.1.1.3.	Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Melitus	14
2.1.1.4.	Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus.....	15
2.1.1.5.	Komplikasi Diabetes Mellitus	16
2.1.2.	Nyeri Neuropati Diabetik.....	16
2.1.2.1.	Definisi dan Manifestasi Klinis Neuropati Diabetik.....	16
2.1.2.2.	Epidemiologi Neuropati Diabetik.....	17
2.1.2.3.	Patogenesis Neuropati Diabetik.....	17
2.1.2.4.	Terapi Neuropati Diabetik	21
2.1.2.5.	<i>Visual Analogue Scale</i>	23
2.1.3.	Vitamin D	25
2.1.3.1.	Definisi dan Metabolisme Vitamin D	25
2.1.3.2.	Sumber Vitamin D.....	26

2.1.3.3. Peran Vitamin D dalam Neuropati Diabetik.....	26
2.3 Kerangka Teori.....	31
2.4 Kerangka Konsep.....	32
2.5 Hipotesis.....	32
BAB III. METODE PENELITIAN.....	33
3.1. Desain Penelitian.....	33
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
3.3. Populasi dan Sampling.....	33
3.3.1 Pengambilan Sampel.....	33
3.3.2. Kriteria Inklusi.....	34
3.3.3. Kriteria Eksklusi.....	34
3.3.4. Teknik Sampling.....	34
3.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	35
3.4.1. Variabel Penelitian.....	35
3.4.2. Definisi Operasional.....	35
3.5. Jumlah sampel.....	36
3.6. Bahan dan Alat.....	37
3.7. Pelaksanaan Penelitian.....	37
3.8. Analisis Data.....	39
3.9. Etika Penelitian.....	39

3.10. Jadwal Penelitian	40
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian	42
4.1.2. Analisis Bivariat	48
4.1.3. Efek samping obat	50
4.2. Pembahasan	50
4.3. Keterbatasan Penelitian	55
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1. Kesimpulan	56
5.2. Saran	56
5.2.1. Bagi Klinisi.....	56
5.2.2. Bagi Penelitian Selanjutnya.....	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	62
CURRICULUM VITAE	80

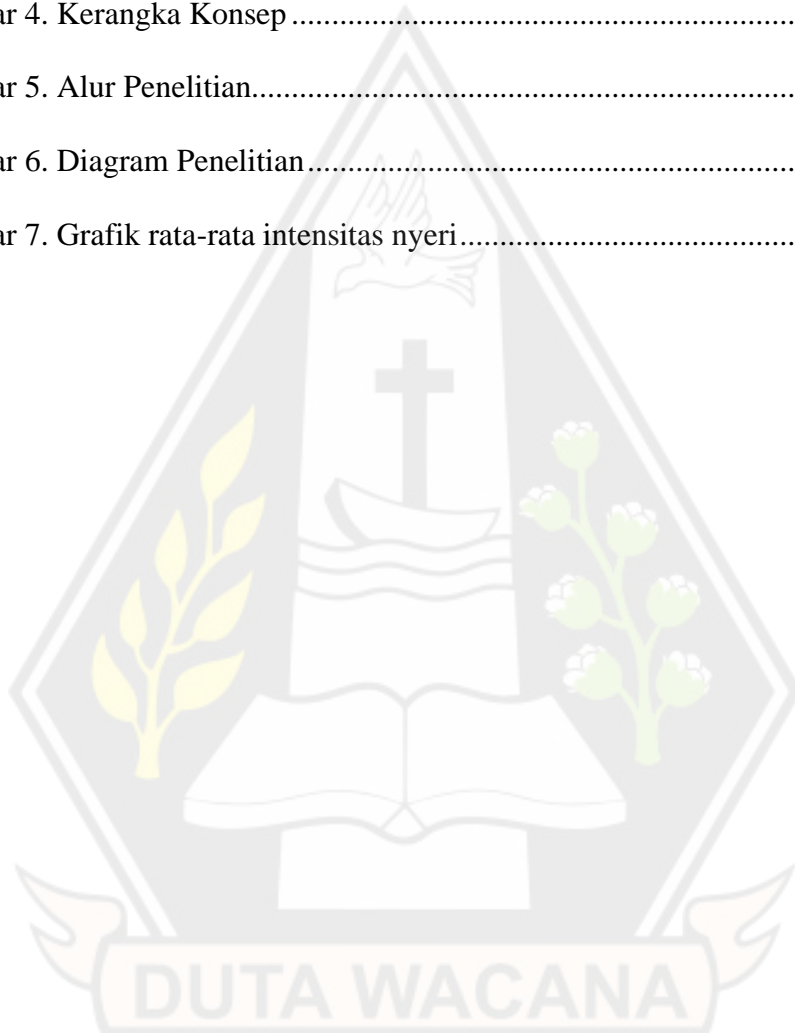
DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional	35
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	40
Tabel 4. Karakteristik data subjek.....	46
Tabel 5. Efek samping obat.....	50



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme neuropati diabetik jalur poliol.....	19
Gambar 2. Visual Analogue Scale	24
Gambar 3. Kerangka Teori.....	31
Gambar 4. Kerangka Konsep	32
Gambar 5. Alur Penelitian.....	38
Gambar 6. Diagram Penelitian.....	41
Gambar 7. Grafik rata-rata intensitas nyeri.....	49



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan besar sampel dengan software openepi	62
Lampiran 2. Lembar Informed Consent.....	63
Lampiran 3. Lembar Case Report Form	64
Lampiran 4. Ethical Clearance.....	79



EFEKTIVITAS PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP PENURUNAN NYERI NEUROPATI DIABETIK

Nadya Adiwijaya Sutikno¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Sugianto³
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana , Yogyakarta

Korespondensi: Rizaldy Taslim Pinzon, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 552244 Indonesia,
Email: drpinzon17@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Neuropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes mellitus yang menyerang sistem saraf perifer dan dapat dimanifestasikan sebagai nyeri tersengat listrik secara terus-menerus. Penderita neuropati diabetik sering ditemukan dalam kondisi defisiensi vitamin D. Vitamin D memiliki efek neuroprotektif yang berperan dalam peningkatan aksonogenesis, mencegah degenerasi saraf, dan merupakan suatu agen anti-inflamasi sehingga dapat mengurangi nyeri neuropati diabetik.

Tujuan: Mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU terhadap penurunan nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes mellitus di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *Randomized Controlled Trial* yang telah selesai dilakukan. Data diambil dari pasien yang mengalami neuropati diabetik yang terdiagnosis dengan *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) dan *Diabetic Neuropathy Symptoms* (DNS) di RS Bethesda Yogyakarta. Terdapat 34 subjek yang terlibat dan terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang diberikan terapi simptomatik dengan tambahan vitamin D 5.000 IU dan kelompok kontrol yang hanya menerima terapi simptomatik. Selanjutnya, data perkembangan intensitas nyeri menggunakan *Visual Analogue Scale* pada minggu ke 0, 4, dan 8 dianalisis menggunakan uji non-parametrik *mann whitney*.

Hasil: Kedua kelompok terdapat penurunan intensitas nyeri namun penurunan skala nyeri neuropati diabetik pada kelompok perlakuan yang diberikan terapi tambahan vitamin D secara signifikan lebih baik daripada kelompok kontrol terlihat dari selisih antara rerata VAS sebelum dan setelah terapi ($p=0.010$) ($p<0.05$).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan vitamin D dosis 5.000 IU pada pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati diabetik dapat menurunkan intensitas nyeri lebih tajam dibandingkan dengan hanya menerima terapi simptomatik.

Kata Kunci: Diabetes mellitus, neuropati diabetik, vitamin D.

EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL THERAPY OF VITAMIN D 5.000 IU ON REDUCING DIABETIC NEUROPATHY PAIN

Nadya Adiwijaya Sutikno¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Sugianto³
Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta

Correspondence: Rizaldy Taslim Pinzon, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Dr. Wahidin Sudirohusodo street number 5-25 Yogyakarta 552244 Indonesia,
Email: drpinzon17@gmail.com

ABSTRACT

Background: Diabetic neuropathy is a microvascular complication of diabetes mellitus that attacks the peripheral nervous system and can be manifested as persistent electrocution pain. Patients with diabetic neuropathy are often found in conditions of vitamin D deficiency. Vitamin D has a neuroprotective effects that plays a role in increasing axonogenesis, preventing nerve degeneration, and is an anti-inflammatory agent that can reduce diabetic neuropathy pain.

Objective: To determine the effectiveness of additional therapy with 5.000 IU of vitamin D on the reduction of diabetic neuropathy pain in patients with diabetes mellitus at Bethesda Hospital, Yogyakarta.

Methods: This study is a Randomized Controlled Trial that has been completed. The data were taken from patients with diabetic neuropathy diagnosed by Diabetic Neuropathy Examination (DNE) and Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) at Bethesda Hospital in Yogyakarta. There were 34 subjects involved and divided into 2 groups, namely the treatment group which was given symptomatic therapy with additional 5.000 IU of vitamin D and the control group which only received symptomatic therapy. Furthermore, data on the development of pain intensity using Visual Analogue Scale at weeks 0, 4, and 8 were analyzed using Mann Whitney non-parametric test.

Results: Both groups experienced a decrease in pain intensity, but a decrease of pain intensity in the treatment group which was given symptomatic therapy with additional 5.000 IU of vitamin D was significantly better than the control group as seen from the difference between the mean VAS before and after therapy ($p=0.010$) ($p<0.05$).

Conclusion: Additional therapy with 5.000 IU of vitamin D in diabetes mellitus patients with diabetic neuropathic pain can reduce pain intensity better than only receiving symptomatic therapy

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic neuropathy, vitamin D.

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Diabetes mellitus termasuk masalah kesehatan global yang telah mencapai tingkat yang mengkhawatirkan. Diabetes mellitus merupakan kondisi kesehatan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa darah akibat tubuh tidak mampu memproduksi hormon insulin secara efektif. Pankreas menghasilkan hormon insulin yang memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel tubuh untuk diubah menjadi energi sehingga apabila terdapat kondisi kekurangan insulin atau resistensi insulin akan menyebabkan hiperglikemia yang menjadi indikator klinis diabetes mellitus (International Diabetes Federation, 2019).

Menurut *the American Diabetes Association (ADA)* 2019, diabetes diklasifikasikan menjadi 4 yaitu: 1) Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh destruksi sel beta pankreas akibat autoimun sehingga terjadi defisiensi insulin. 2) Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan hilangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan resistensi insulin. 3) Diabetes mellitus gestasional banyak terdiagnosis pada trimester 2 atau 3 kehamilan dimana sebelum hamil penderita tidak mengalami diabetes. 4) diabetes mellitus tipe lain disebabkan oleh penyakit eksokrin pankreas seperti kistik fibrosis dan pankreatitis, *Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)*, penggunaan obat glukokortikoid, atau transplantasi organ (American Diabetes Association, 2019).

Menurut *International Diabetes Federation*, pada tahun 2019 penderita diabetes mellitus di dunia baik tipe 1 atau tipe 2 maupun yang terdiagnosis dan

tidak terdiagnosis pada orang dewasa berusia 20-79 tahun telah mencapai 463 juta orang. Bila masalah kesehatan ini tidak segera ditindaklanjuti maka pada tahun 2030 diperkirakan dapat mencapai 578,4 juta orang dan tahun 2045 mencapai 700,2 juta orang dimana terdapat kenaikan sebanyak 51% dari tahun 2019. (International Diabetes Federation, 2019).

Pada tahun 2019, Indonesia berada di urutan ke-7 dengan jumlah penderita diabetes mellitus pada golongan usia 20-79 tahun terbanyak di dunia setelah negara China, India, *United States of America*, Pakistan, Brazil, dan Mexico yaitu sebanyak 10,7 juta orang. Pada tahun 2030, diperkirakan Indonesia masih berada di urutan ke 7 dengan penderita diabetes sebanyak 13,7 orang serta diperkirakan pada tahun 2045 Indonesia akan menempati urutan ke-8 dengan penderita diabetes sebanyak 16,6 juta orang. (International Diabetes Federation, 2019).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, Indonesia mengalami peningkatan prevalensi diabetes mellitus berdasarkan diagnosis dokter dibandingkan tahun 2013 yaitu 1,5% menjadi 2%. Sedangkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium, prevalensi diabetes mellitus mencapai 10,9% (Tim PERKENI, 2019)

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes mellitus yang menyerang sistem saraf perifer dimana memengaruhi hingga seperempat penderita diabetes mellitus dan menyebabkan penurunan kualitas hidup penderitanya. *Painful DPN* dapat dimanifestasikan sebagai nyeri dengan rasa terbakar atau sengatan listrik di kaki dan tungkai secara terus-menerus. Nyeri

tersebut diperparah saat malam hari dan adanya hipersensitivitas kontak terhadap pakaian tidur menyebabkan pasien menjadi sulit tidur. (Shillo *et al.*, 2018).

Diabetes mellitus berhubungan dengan vitamin D yang berperan dalam mencegah keparahan diabetes mellitus. 25-Hydroxyvitamin D merupakan biomarker vitamin D yang dapat diukur dalam sampel darah yang digunakan untuk memantau kadar vitamin D individu. Kadar 25-Hydroxyvitamin D normal adalah lebih dari 30 ng/ml. Bila kadarnya 20-30 ng/ml atau 50-75 nmol/L disebut sebagai insufisiensi vitamin D dan bila kurang dari 20 ng/ml atau 50 nmol/L disebut sebagai defisiensi vitamin D (Qu *et al.*, 2017).

Vitamin D memiliki reseptor yang dapat ditemukan pada semua jaringan yang responsif terhadap insulin termasuk sel beta pankreas, dengan demikian kondisi defisiensi vitamin D berperan terhadap peningkatan epidemi diabetes. Secara mekanis, vitamin D dapat langsung berikatan dengan reseptor vitamin D pada sel beta pankreas yang meningkatkan transport glukosa dan dimediasi oleh hormon insulin. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vitamin D dapat meningkatkan homeostasis glukosa (Van Belle, Gysemans and Mathieu, 2013).

Neuropati diabetik sering dikaitkan dengan kondisi defisiensi vitamin D karena pada penderita neuropati diabetik ditemukan serum vitamin D lebih rendah dibandingkan yang tidak mengalami neuropati diabetik. Neuropati diabetik juga dikaitkan dengan adanya penurunan ekspresi faktor pertumbuhan saraf sedangkan vitamin D dikaitkan dengan peningkatan sintesis faktor

pertumbuhan saraf. Vitamin D disebut sebagai hormon neurotrofik yang memiliki efek neuroprotektif dengan meningkatkan ekspresi reseptor vitamin D dan meningkatkan aksonogenesis sehingga pemberian suplementasi vitamin D dapat memulihkan dan mencegah degenerasi saraf (Sari *et al.*, 2020).

Dalam pengobatan neuropati diabetik, *International Association for the Study of Pain* (IASP) merekomendasikan pengobatan lini pertama diberikan *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs) berupa duloxetine dan venlafaxine, antidepresan trisiklik, gabapentin, dan pregabalin. Pada lini kedua, diberikan *capcaisin 8% patches*, tramadol, dan lidokain topikal. Pada lini ketiga, diberikan opioid kuat (Murnion, 2018).

Keadaan defisiensi vitamin D termasuk dalam faktor risiko dari diabetes mellitus yang dapat dimodifikasi. Pemberian suplementasi vitamin D dapat secara efektif membantu pengobatan DPN dan menurunkan intensitas nyeri yang dirasakan pasien DPN (Lv *et al.*, 2015).

Diabetes mellitus tipe 2 memiliki jumlah penderita yang tinggi di Indonesia maupun di dunia dengan nyeri neuropati diabetik sebagai salah satu komplikasinya. Dengan mengetahui adanya hubungan antara vitamin D dengan nyeri neuropati diabetik dan untuk mengevaluasi dosis vitamin D yang diberikan pada pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati diabetik, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Efektivitas Pemberian Terapi Tambahan Vitamin D 5000 IU Terhadap Penurunan Intensitas Nyeri Neuropati Diabetik Melitus”.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian terapi tambahan vitamin D dengan dosis 5.000 IU dapat mengurangi intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengukur penurunan intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus yang diberikan terapi tambahan vitamin D dengan dosis 5.000 IU.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengukur intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Pasien

Menambah informasi dan pengetahuan untuk pasien diabetes melitus mengenai efektivitas pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU terhadap penurunan intensitas nyeri neuropati diabetik.

1.4.2. Bagi Peneliti

Mendapatkan pengetahuan dan informasi untuk mengkaji adanya efektivitas pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU dalam menurunkan intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus.

1.4.3. Bagi IPTEKDOK dan Peneliti lain

Dapat digunakan sebagai landasan atau acuan dalam melakukan penelitian mengenai efektivitas pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU terhadap nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus.

1.4.4. Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan dan Tenaga Kesehatan

Menjadi dasar dalam memberikan terapi tambahan vitamin D 5.000 IU bagi pasien dengan diabetes melitus untuk menangani nyeri neuropati diabetik oleh institusi pelayanan kesehatan dan tenaga kesehatan.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Shehab, D, K. Al-Jarallah, et al. 2015	<i>Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus</i>	<i>Interventional, prospective study, non-randomized, double blind placebo-controlled clinical trial</i>	Subjek penelitian total 112 penderita <i>Diabetic Peripheral Neuropathy</i> (DPN) yang terbagi menjadi kelompok placebo (55 orang) dan kelompok perlakuan yang diberi suplementasi cholecalciferol per oral (kapsul 50.000 IU) sekali seminggu selama 8 minggu (57 orang).	Konsentrasi serum 25(OH)D meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan setelah diberikan suplementasi vitamin D dibandingkan kelompok placebo ($p < 0.0001$). Pada <i>Neuropathy Symptom Score</i> (NSS) didapatkan peningkatan signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok placebo ($p < 0.0001$).

Basit, Abdul, et al. 2016	<i>Vitamin D Prospective for the open-labeled study of Painful Diabetic Neuropathy</i>	Subjek penelitian total 143 orang penderita diabetes mellitus tipe 1 dan Sebanyak 58 subjek (40.5%) dalam kondisi defisiensi vitamin D dengan 25(OH)D < 20 ng/mL.	Pemberian vitamin D dosis tunggal 600.000 IU secara intramuscular dapat menurunkan nyeri neuropati diabetik secara signifikan sehingga dapat menjadi terapi yang memiliki efikasi baik selama lebih dari 20 minggu.
Karonova, Tatiana, et al. 2020	<i>High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients</i>	Subjek penelitian berjumlah 62 orang pasien diabetes melitus tipe 2 dan neuropati perifer yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang diberi cholecalciferol 5.000 IU dan 40.000 IU secara per oral sekali dalam seminggu selama 24 minggu.	Pada kelompok perlakuan cholecalciferol 40.000 IU setelah 24 minggu, terdapat penurunan yang signifikan dalam tingkat keparahan neuropati perifer (NSS, p = 0.001; NDS, p = 0.001; VAS, p = 0.001), perbaikan mikrosirkulasi kutaneus, penurunan kadar IL-6, dan peningkatan kadar IL-10. Sedangkan pada kelompok perlakuan cholecalciferol 5.000 IU tidak ada perbaikan.

Pinzon, Rizaldy T, et al. 2020	<i>Effectiveness of Vitamin D and Vitamin B Supplementation Therapy in Diabetic Neuropathic Pain Standard Therapy</i>	<i>Quasi experimental</i>	Subjek penelitian berjumlah 77 orang yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok yang diberikan terapi simptomatik saja, terapi simptomatik kombinasi vitamin B, terapi simptomatik kombinasi vitamin D, dan terapi simptomatik kombinasi vitamin B dan D.	Pada kelompok perlakuan dengan terapi simptomatik (Gabapentin atau Amitriptilin atau Pregabalin) kombinasi vitamin D dosis 400 IU yang dikonsumsi 2 kali sehari menunjukkan perbaikan nyeri neuropati diabetik paling signifikan yang diukur menggunakan VAS.
---------------------------------------	---	---------------------------	--	---

Penelitian oleh Shehab, D, *et al.*, (2015) menggunakan metode penelitian *interventional, prospective study, non-randomized*, dan *double blind placebo-controlled clinical trial* yang bertujuan untuk mengukur efisiensi pemberian vitamin D pada pasien DPN. Penelitian ini melibatkan 112 orang penderita DPN yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 55 orang pada kelompok placebo dan 57 orang pada kelompok yang diberikan kapsul cholecalciferol 50.000 IU selama 8 minggu. Hasil penelitian terdapat peningkatan konsentrasi serum 25(OH)D secara signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok placebo ($p < 0.0001$). Gejala neuropati diukur dengan NSS (*Neuropathy Symptom Score*), NDS (*Neuropathy Disability Score*), dan NCS (*Nerve Conduction Study*). Pada NSS terdapat penurunan yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok placebo ($p < 0.001$). Pada NDS tidak terdapat perubahan. Pada NCS terdapat 1 pasien yang memiliki hasil normal dan terdapat 3 pasien dari kelompok

perlakuan yang mengalami perbaikan kecepatan konduksi motorik dan sensorik. Gejala yang dirasakan membaik adalah sensasi terbakar atau hiperestesia.

Penelitian yang dilakukan oleh Basit, Abdul, *et al.*, (2016) menggunakan metode penelitian *prospective open-labelled study* yang bertujuan menilai efek pemberian vitamin D dosis tinggi pada pasien PDN. Penelitian ini melibatkan 143 orang penderita diabetes mellitus tipe 1 dan 2 dengan nilai *Douleur Neuropathique* (DN4) (3.0 ± 1.8), *total McGill pain score* (21.2 ± 14.9), dan nilai *Short Form McGill Pain Questionnaire* (SFMPQ) (2.1 ± 0.9). Baseline 25(OH)D dengan kadar 31.7 ± 23.3 ng/mL. Sebanyak 58 subjek (40.5%) memiliki kondisi defisiensi vitamin D dengan 25(OH)D < 20 ng/mL. Subjek penelitian diberikan injeksi dosis tunggal vitamin D₃ 600.000 IU secara intramuskular selama 20 minggu. Hasil penelitian yang didapat adalah pemberian injeksi dosis tunggal vitamin D₃ 600.000 IU secara intramuskular selama 20 minggu efektif dan aman diberikan dalam pengobatan neuropati diabetik.

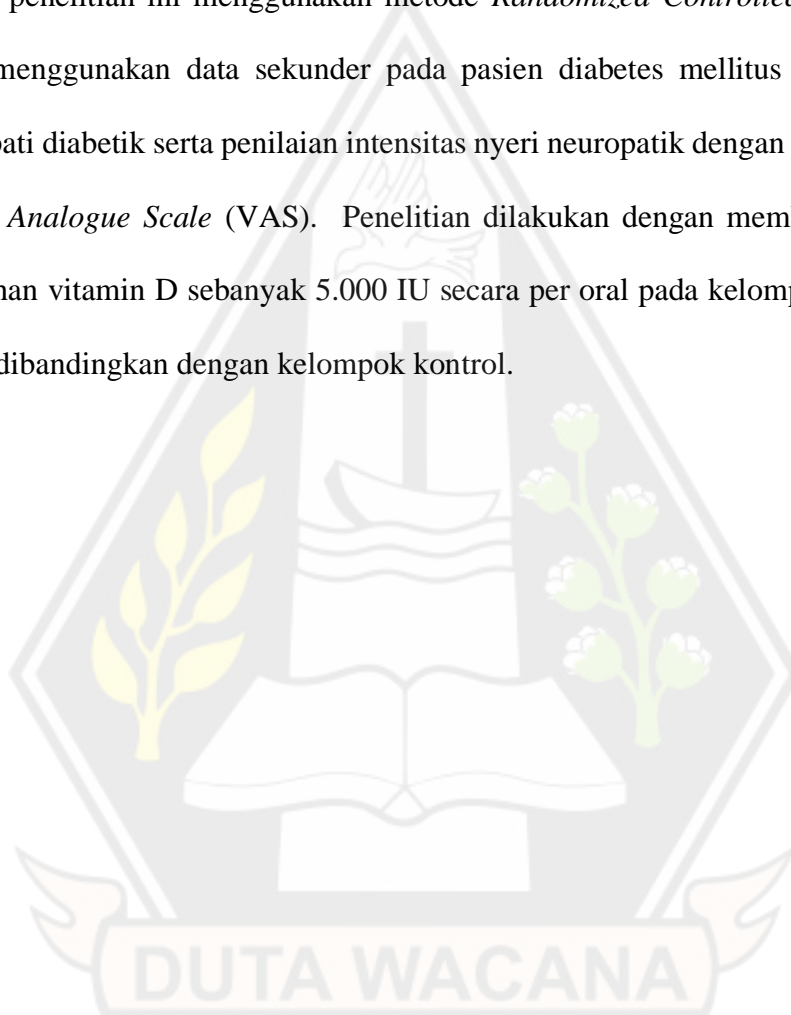
Penelitian yang dilakukan oleh Karonova, Tatiana, *et al.*, (2020) menggunakan metode penelitian *prospective randomized trial* untuk mengevaluasi efek vitamin D dosis rendah dan tinggi terhadap *skin microcirculation*, perubahan kadar interleukin plasma dan TNF α , dan perubahan skor klinis dalam status neurologis seperti NSS, NDS, dan VAS (*Visual Analogue Score*) selama 24 minggu. Subjek penelitian berjumlah 62 orang pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan neuropati perifer yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang diberi cholecalciferol 5.000 IU (grup 1) dan 40.000 IU (grup 2) secara per oral yang diberikan sekali dalam seminggu selama 24 minggu. Pada awal penelitian,

didapatkan 25 orang pada grup 1 dan 24 orang pada grup 2 mengalami defisiensi vitamin D. Hasil penelitian didapatkan bahwa semua subjek pada grup 2 mengalami peningkatan kadar serum 25(OH)D \geq 30 ng/mL sedangkan pada grup 1 hanya 15 subjek yang mencapai kadar serum 25(OH)D normal. Pada grup 2 mengalami perbaikan *skin microcirculation*, penurunan IL-6 (sitokin proinflamatori), dan peningkatan IL-10 (sitokin anti-inflamatori). Dalam penilaian status neurologis, grup 2 menunjukkan penurunan defisit neurologis secara signifikan yang diukur menggunakan NDS (skor turun dari 8 menjadi 6, $p = 0,001$), penurunan intensitas nyeri yang diukur menggunakan VAS (skor turun dari 50 menjadi 47, $p = 0,001$), dan penurunan skor gejala neuropatik (skor turun dari 5 menjadi 4, $p = 0,001$), sedangkan pada grup 1 tidak terdapat perubahan skor. Dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin D dosis tinggi lebih efektif dalam mengobati nyeri neuropati diabetik.

Penelitian yang dilakukan oleh Pinzon, Rizaldy T *et al.*, (2020) menggunakan penelitian *quasi-experimental* dengan metode *non-equivalent control group* yang bertujuan mengukur penurunan intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien diabetes mellitus tipe 2 pada berbagai terapi. Pada penelitian ini terdapat 77 subjek penelitian yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok 1 diberikan terapi simptomatik (Gabapentin, Amitriptilin, atau Pregabalin); kelompok 2 diberikan terapi simptomatik dengan kombinasi vitamin B1, B6, dan B12; kelompok 3 diberikan terapi simptomatik dengan kombinasi vitamin D; dan kelompok 4 diberikan terapi simptomatik dengan kombinasi vitamin B dan D. Pada kelompok 1 dan 3 diberikan 2 kali sehari dan pada kelompok 2 dan 4 diberikan 1

kali sehari selama 1-3 bulan. Selanjutnya intensitas nyeri diukur menggunakan VAS yang hasilnya dimana penurunan intensitas nyeri secara signifikan ditemukan pada kelompok 3.

Dari beberapa penelitian sebelumnya, perbedaan dengan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan metode *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang menggunakan data sekunder pada pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati diabetik serta penilaian intensitas nyeri neuropatik dengan menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS). Penelitian dilakukan dengan memberikan terapi tambahan vitamin D sebanyak 5.000 IU secara per oral pada kelompok perlakuan untuk dibandingkan dengan kelompok kontrol.



BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Pemberian terapi tambahan vitamin D pada pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati diabetik dengan dosis 5.000 IU dapat menurunkan intensitas nyeri lebih tajam dibandingkan dengan hanya menerima terapi simptomatik tanpa pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU.

5.2. Saran

5.2.1. Bagi Klinisi

Pemberian terapi tambahan vitamin D dengan dosis 5.000 IU dengan terapi simptomatik terbukti dapat menurunkan intensitas nyeri neuropati diabetik pada pasien dengan nyeri neuropati diabetik.

5.2.2. Bagi Penelitian Selanjutnya

Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian dengan jangka waktu yang lebih lama selama 6 bulan dan menggunakan lebih banyak sampel sehingga dapat melihat efek pemberian obat dengan lebih baik.

DUTA WACANA

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J Neurol Sci.* 2018 May 15;388:103-106. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.008. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29627001.
- American Diabetes Association (2019) 'ADA Standards of Medical Care in Diabetes', p. 204.
- Basit, A. *et al.* (2016) 'Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy', *Care*, 4, p. 148. doi: 10.1136/bmjdr-2015.
- Deli, G. *et al.* (2013) 'Diabetic neuropathies: Diagnosis and management', *Neuroendocrinology*, 98(4), pp. 267–280. doi: 10.1159/000358728.
- Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (2017) *Buku Ajar Neurologi*. Edited by T. Anindhita and W. Wiratman. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dinkes Kota Yogyakarta (2020) 'Profil Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta tahun 2020', *Profil Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta tahun 2019*, pp. 1–234.
- Feldman, E. L. *et al.* (2017) 'New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain', *Neuron*, 93(6), pp. 1296–1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
- Ganesh J, Viswanathan V. Management of diabetic hypertensives. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct;15 Suppl 4(Suppl4):S374-9. doi: 10.4103/2230-8210.86982. PMID: 22145142; PMCID: PMC3230084.
- Genuth, S. M., Palmer, J. P. and Nathan, D. M. (2015) 'Diabetes in America, 3rd Edition, Chapter 1: Classification and Diagnosis of Diabetes', 2(4), pp. 1–39.
- Helde-Frankling, M., & Björkhem-Bergman, L. (2017). Vitamin D in Pain Management. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2170. <https://doi.org/10.3390/ijms18102170>

- Hicks, C. W., & Selvin, E. (2019). 'Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes'. *Current diabetes reports*, 19(10), 86. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>
- IDF (2019) *International Diabetes Federation, The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(55)92135-8.
- IDI (2017) 'Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer', *Menteri Kesehatan Republik Indonesia*, pp. 162, 364.
- Karaganis, S. and Song, X.-J. (2021) 'Vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy', *J Clin Pharm Ther*, 46, pp. 1199–1212. doi: 10.1111/jcpt.13375.
- Karonova, T. *et al.* (2020) 'High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients'. doi: 10.3390/nu12092518.
- Kersten, P., White, P. J. and Tennant, A. (2014) 'Is the pain visual analogue scale linear and responsive to change? An exploration using rasch analysis', *PLoS ONE*, 9(6). doi: 10.1371/journal.pone.0099485.
- Kheyami, A. 2014. 'Vitamin D and diabetic neuropathy'. University of Manchester, Magister of Philosophy in Medicine
- Kianoush, S., 2017. 'The New 2017 American Diabetes Statement on Standards of Medical Care in Diabetes: Reducing Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes'. American College of Cardiology.
- Lee, G. and Andrew, S. (2016) *Goldman-Cecil Medicine 25th Edition*. Philadelphia: Elsevier.
- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, L. J. H. S. (2015) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. doi: 10.1097/00005131-199212000-00107.

- Lv, W. S. *et al.* (2015) 'Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(5), pp. 513–518. doi: 10.1007/s40618-014-0210-6.
- Mathieson, B. K. (2014) "Happy Trials to You" Making Sense of Biostatistics : Types of Nonprobability Sampling', 10(10).
- Murnion, B. P. (2018) 'Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment'. doi: 10.18773/austprescr.2018.022.
- National Institutes of Health. (2021) 'Vitamin D'. Available at : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (Accessed : 9 Oktober 2021)
- Nisar, M. U., Asad, A., Waqas, A., Ali, N., Nisar, A., Qayyum, M. A., Maryam, H., Javaid, M., & Jamil, M. (2015). 'Association of Diabetic Neuropathy with Duration of Type 2 Diabetes and Glycemic Control'. *Cureus*, 7(8), e302. <https://doi.org/10.7759/cureus.302>
- Oguejiofor OC, Odenigbo CU, Oguejiofor CB. (2010) 'Evaluation of the effect of duration of diabetes mellitus on peripheral neuropathy using the United Kingdom screening test scoring system, bio-thesiometry and aesthesiometry'. *Niger J Clin Pract.* 2010 Sep;13(3):240-7. PMID: 20857777.
- Pathak, A., Sharma, S., & Jensen, M. P. (2018) 'The utility and validity of pain intensity rating scales for use in developing countries'. *Pain reports*, 3(5), e672. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000672>
- PERKENI (2019) 'Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan DM Tipe 2 Dewasa Indonesia', p. 113.
- PERKENI (2015) 'Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia', Perkeni.

- Pinzon, R. T. and Christi, Y. R. T. D. (2020) 'Effectiveness of Vitamin D and Vitamin B Supplementation Therapy in Diabetic Neuropathic Pain Standard Therapy', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(4), p. 310. doi: 10.15416/ijcp.2020.9.4.310.
- Oyenihi, A, Ayeleso, A, Mukwevho, E, & Masola, B. 2015. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *BioMed. Research International*. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/515042>
- 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.
- Qu, G. B. *et al.* (2017) 'The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis', *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 9, pp. 25–31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.
- Ramachandran A. (2014). 'Know the signs and symptoms of diabetes'. *The Indian journal of medical research*, 140(5), 579–581.
- Sapra A, Bhandari P. (2021) 'Diabetes Mellitus'. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/> (Accessed : 6 September 2021)
- Sari, A. *et al.* (2020) 'Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance?' doi: 10.2147/JPR.S203176.
- Schreiber, A. K. *et al.* (2015) 'Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment'. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.432.
- Shehab, D. *et al.* (2015) 'E-Mail Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus'. doi: 10.1159/000375304.
- Shillo, P. *et al.* (2018) 'Research: Complications Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy'. doi: 10.1111/dme.13798.

Shipton Edward A Shipton, E. E. (2015) 'Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States', *Pain and Therapy*. doi: 10.1007/s40122-015-0036-8.

Singh, Akanksha *et al.* (2016) 'Motor Nerve Conduction Velocity In Postmenopausal Women with Peripheral Neuropathy.' *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* vol. 10,12 (2016): CC13-CC16. doi:10.7860/JCDR/2016/23433.9004

Suri, M. H., Haddani, H. and Sinulingga, S. (2015) 'Hubungan Karakteristik, Hiperglikemi , dan Kerusakan Saraf Pasien Neuropati Diabetik di RSMH Palembang Periode 1 Januari 2013 Sampai Dengan 30 November 2014 observasional dengan metode cross sectional . diabetik di RSMH Palembang tahun 2013- Pengujian hu', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 2(3), pp. 305–310.

The British Dietetic Association (BDA) (2019) 'Food fact sheet - vitamin D', *Www.Bda.Uk.Com*, p. 1. Available at: www.bda.uk.com/foodfacts.

Van Belle, T. L., Gysemans, C. and Mathieu, C. (2013) 'Vitamin D and diabetes: The odd couple', *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24(11), pp. 561–568. doi: 10.1016/j.tem.2013.07.002.

