

**EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN VITAMIN
D 5000 IU TERHADAP PENINGKATAN KADAR
SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2
BULAN PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun Oleh :

VEREN AMORETA VIDYATAMA

41180293

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2021

**EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN VITAMIN
D 5000 IU TERHADAP PENINGKATAN KADAR
SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2
BULAN PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun Oleh :

VEREN AMORETA VIDYATAMA

41180293

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 : Veren Amoreta Vidyatama
NIM : 41180293
Program studi : Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demikian 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:

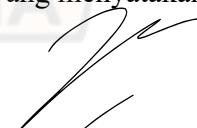
**“EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP
PENINGKATAN KADAR SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2 BULAN
PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK”**

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 : 09 Agustus 2022

Yang menyatakan


(Veren Amoreta Vidyatama)
NIM.41180293

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP
PENINGKATAN KADAR SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2
BULAN PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

VEREN AMORETA VIDYATAMA

41180293

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 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,



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D

Wakil Dekan I Bidang Akademik,



dr. Christiane Marlene Sooai, M.
Biomed

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

**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI
PLAGIARISME**

Nama / NIM : Veren Amoreta Vidyatama / 41180293
Instansi : Fakultas Kedokteran UKDW
Alamat : Jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224
E-mail : veren.vidyatama@students.ukdw.ac.id
Judul Artikel : **EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D
5000 IU TERHADAP PENINGKATAN KADAR
SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2 BULAN
PADA PASIEN 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



(Veren Amoreta Vidyatama / 41180293)

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **VEREN AMORETA VIDYATAMA**

NIM : **41180293**

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 TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5.000 IU TERHADAP PENINGKATAN KADAR SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2 BULAN PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, 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, 31 Maret 2022

Yang menyatakan,



Veren Amoreta Vidyatama

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena telah memberikan berkat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul **“Efektivitas Terapi Tambahan Vitamin D 5.000 IU Terhadap Peningkatan Kadar Serum Vitamin D Dalam Waktu 2 Bulan Pada Pasien Neuropati Diabetik”**. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dan mendukung serta mengarahkan karya tulis ilmiah ini hingga selesai dengan baik kepada:

1. Bapa di Surga, Tuhan Yesus Kristus, 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 dan tenaga dalam 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 menyusun karya tulis ilmiah ini.

6. Bapak Djoko Setio Utomo dan Ibu Martin Widiastuti selaku orang tua peneliti yang selalu memberikan doa, motivasi, dan semangat selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
7. Gabriella Elvina, Dinanti Yemima, dan Lauditta Vidiyasari selaku sepupu peneliti yang selalu memberi bantuan, doa, dan motivasi dalam menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
8. Kevin Maurie selaku teman terdekat dan terkasih yang selalu memberi semangat, motivasi, dan doa kepada peneliti selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
9. Nadya Adiwijaya, Marietta Grace, Stephanie Audreen, Maria Saneta, Christine Pasandaran, Wahyuning Angger, Primmitha Valensi selaku teman-teman terdekat penulis yang telah memberikan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.
10. Anandora Bagas, Amara Nanda, Gusti Ayu Jacinda, Yosep Kristiawan selaku teman-teman di angkatan yang telah memberikan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.
11. Teman-teman bimbingan skripsi Kenzie Ongko, Nathania Fs, Aditya Pramesti, Vallentino Bisay, Gabrielle Goetama, Regina Vika, Benekdita Aurelia, Paulus Sasa yang telah berproses bersama dan telah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi.
12. Kak Ari, Kak Patrick yang sudah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi.

13. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana angkatan 2018 yang saling mendukung dan memberikan semangat.

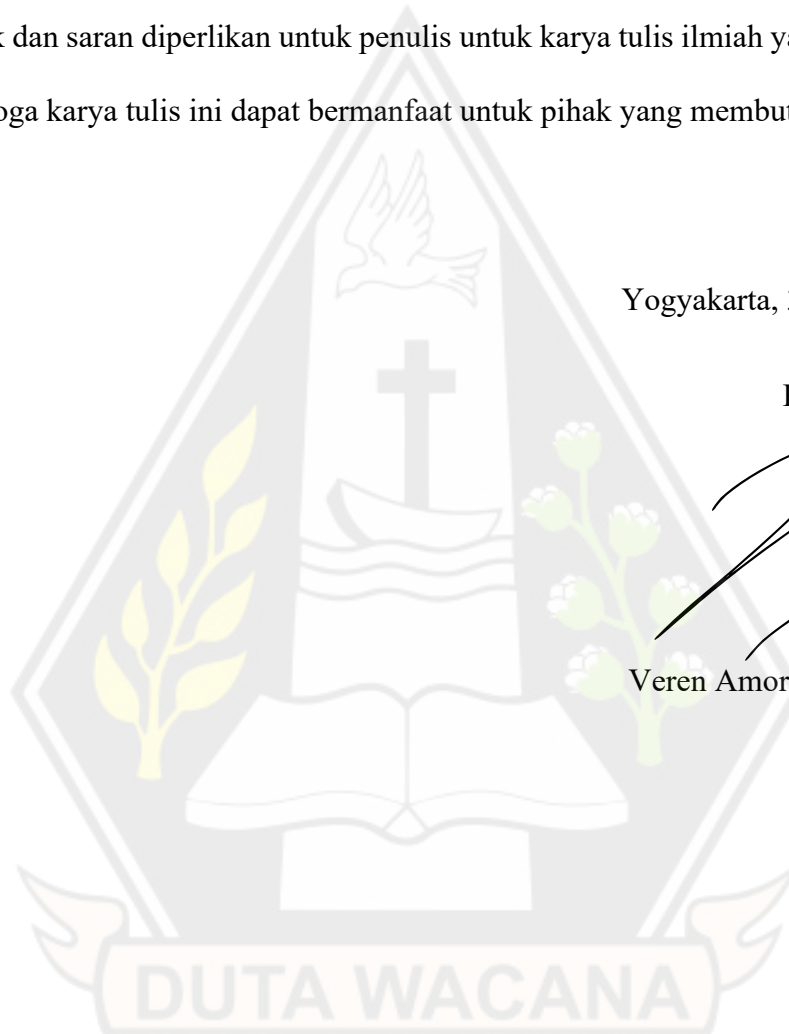
Penulis menyadari adanya kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran diperlukan untuk penulis untuk karya tulis ilmiah yang lebih baik. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat untuk pihak yang membutuhkan.

Yogyakarta, 31 Maret 2022

Penulis



Veren Amoreta Vidyatama



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI	
PLAGIARISME	ii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I. PENDAHULUAN	16
1.1. Latar Belakang Penelitian	16
1.2. Rumusan Masalah	20
1.3. Tujuan Penelitian	20
1.3.1. Tujuan Umum	20
1.3.2. Tujuan Khusus	20
1.4. Manfaat Penelitian	20
1.4.1. Bagi Pasien	20

1.4.2.	Bagi Peneliti	21
1.4.3.	Bagi IPTEKDOK dan Peneliti lain	21
1.4.4.	Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan dan Tenaga Kesehatan	21
1.5.	Keaslian Penelitian	22
2.1.	TINJAUAN PUSTAKA	26
2.1.1.	Diabetes Mellitus	26
2.1.1.1.	Definisi Diabetes Mellitus	26
2.1.1.2.	Etiologi dan Faktor Risiko	26
2.1.1.3.	Epidemiologi	28
2.1.1.4.	Patofisiologi Diabetes Mellitus	28
2.1.1.5.	Manifestasi Klinis dan Diagnosis	30
2.1.1.6.	Komplikasi Diabetes Mellitus	31
2.1.2.	Neuropati Perifer Diabetik	32
2.1.2.1.	Definisi	32
2.1.2.2.	Epidemiologi Neuropati Diabetik	33
2.1.2.3.	Klasifikasi dan Faktor Risiko	33
2.1.2.4.	Patofisiologi	36
2.1.2.5.	Manifestasi Klinis dan Diagnosis	40
2.1.2.6.	Terapi Neuropati Diabetik	42
2.1.3.	Vitamin D	45

2.1.3.1. Metabolisme Vitamin D	45
2.1.3.2. Peran Vitamin D dalam Neuropati Perifer Diabetik	47
2.2. Landasan Teori	49
2.3. Kerangka Teori	52
2.4. Kerangka Konsep	53
2.5. Hipotesis	53
BAB III. METODE PENELITIAN	54
3.1. Desain Penelitian	54
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	54
3.3. Populasi dan Sampling	54
3.3.1. Populasi	54
3.3.2. Sampel	55
3.3.3. Teknik Sampling	56
3.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	56
3.4.1. Variabel Penelitian	56
3.4.2. Definisi Operasional	56
3.5. Jumlah Sampel	57
3.6. Bahan dan Alat	58
3.7. Pelaksanaan Penelitian	58

3.8. Analisis Data	61
3.9. Etika Penelitian	61
3.10. Jadwal Penelitian	61
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	62
4.1. Hasil Penelitian	62
4.1.1. Karakteristik Sampel	63
4.1.2. Perbedaan Hasil Terapi Antar Kelompok	69
4.1.3. Variabel Perancu	74
4.2. Pembahasan	75
4.3. Keterbatasan Penelitian	82
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	83
5.1. Kesimpulan	83
5.2. Saran	83
5.2.1. Bagi Klinisi	83
5.2.2. Penelitian Selanjutnya	83
DAFTAR PUSTAKA	84

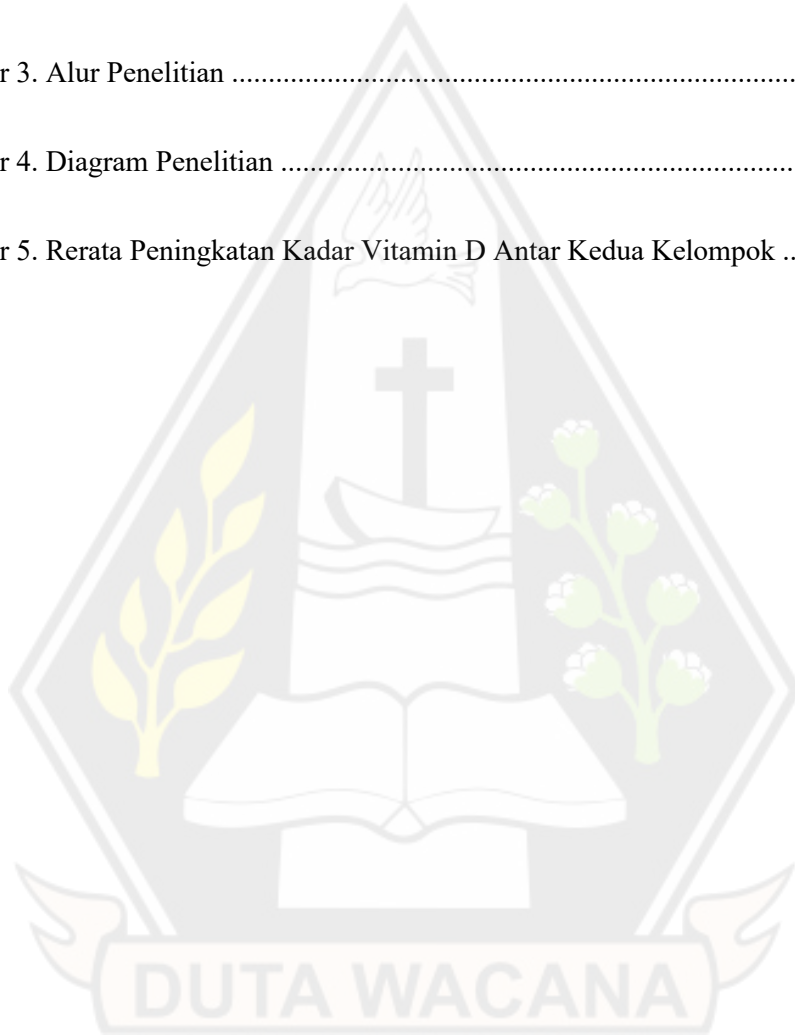
DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	20
Tabel 2. Definisi Operasional	54
Tabel 3. Jadwal Penelitian	59
Tabel 4. Karakteristik Sampel	66
Tabel 5. Rerata Kadar Vitamin D antar Kedua Kelompok	68
Tabel 6. Deskripsi Kadar Serum Vitamin D (4 kategori) Visit 1 dan 3	70
Tabel 7. Rerata Kadar Serum Vitamin D (4 kategori) Visit 1 dan 3	72
Tabel 8. Efek Samping Pemberian Terapi	72
Tabel 9. Variabel Perancu	73



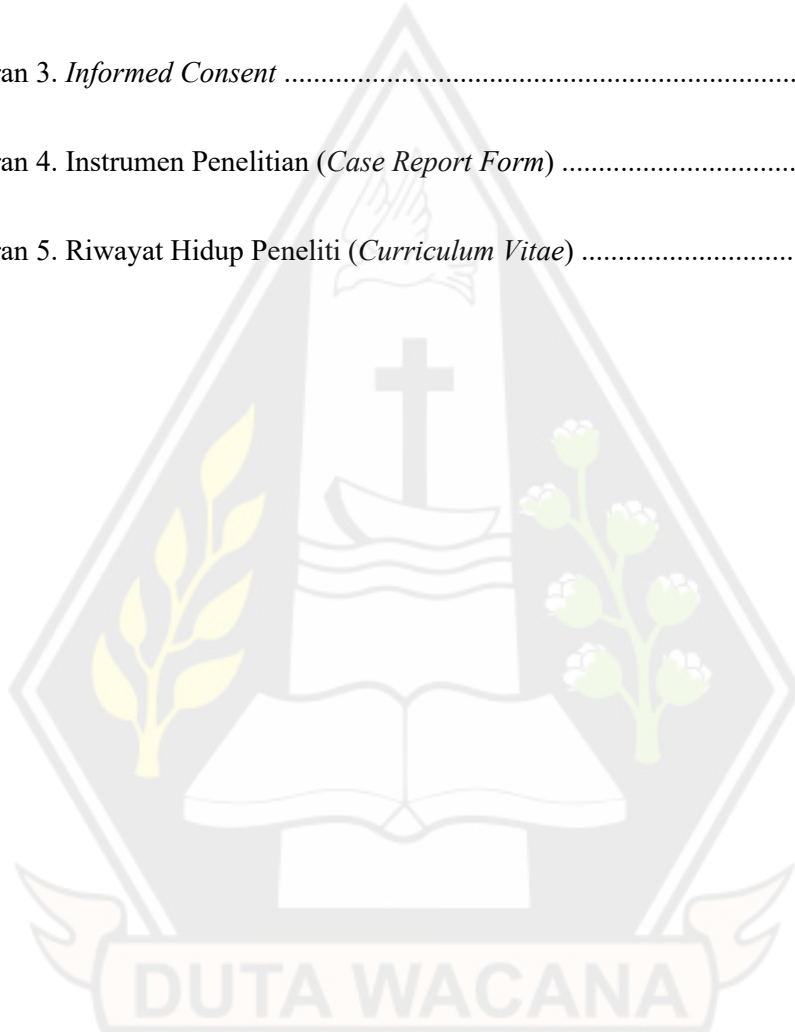
DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori	50
Gambar 2. Kerangka Konsep	51
Gambar 3. Alur Penelitian	58
Gambar 4. Diagram Penelitian	61
Gambar 5. Rerata Peningkatan Kadar Vitamin D Antar Kedua Kelompok	69



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Besar Sampel	92
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	93
Lampiran 3. <i>Informed Consent</i>	94
Lampiran 4. Instrumen Penelitian (<i>Case Report Form</i>)	95
Lampiran 5. Riwayat Hidup Peneliti (<i>Curriculum Vitae</i>)	100



EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN VITAMIN D 5000 IU TERHADAP PENINGKATAN KADAR SERUM VITAMIN D DALAM WAKTU 2 BULAN PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK

Veren Amoreta Vidyatama, 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 adalah komplikasi kronik diabetes mellitus pada tingkat mikrovaskular yang mengganggu sistem saraf dan paling umum terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan gejala nyeri seperti terbakar, panas, dan tersengat listrik. Pasien diabetes dengan defisiensi Vitamin D akan memiliki faktor risiko 1,2 kali lebih tinggi terkena neuropati diabetik. Vitamin D dapat menghasilkan efek protektif, berperan dalam sintesis dan sekresi insulin, serta memiliki efek antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi gejala neuropati diabetik.

Tujuan: Mengukur efektivitas terapi tambahan Vitamin D 5.000 IU dalam meningkatkan kadar serum Vitamin D hingga 30 ng/ mL dalam waktu 2 bulan pada pasien neuropati diabetik

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *Randomized Controlled Trial* yang menggunakan data sekunder rekam medis pasien diabetes mellitus RS Bethesda Yogyakarta. Jumlah subjek sebanyak 36 orang yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok intervensi yang diberikan terapi simptomatik dengan tambahan vitamin D 5.000 IU dan kelompok kontrol yang hanya diberikan terapi simptomatik. Selanjutnya, dianalisis peningkatan rerata kadar serum vitamin D menggunakan hasil laboratorium pada minggu 0 dan 8 dengan uji t independen.

Hasil: Terdapat peningkatan rerata kadar serum vitamin D pada kedua kelompok dalam waktu 2 bulan. Namun, peningkatan kadar serum vitamin D secara signifikan lebih baik pada kelompok intervensi (mencapai 30 ng/ mL) dibanding kelompok kontrol yang terlihat dari selisih antara rerata kadar serum vitamin D sebelum dan setelah terapi ($p=0,000$).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU pada pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati diabetik dapat meningkatkan kadar serum vitamin D hingga mencapai kadar sufisiensi (30 – 100 ng/ mL) dalam waktu 2 bulan dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan terapi simptomatik nyeri neuropati diabetik.

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

EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL THERAPY OF VITAMIN D 5.000 IU ON INCREASING SERUM VITAMIN D LEVELS WITHIN 2 MONTHS IN DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS

Veren Amoreta Vidyatama¹, 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 chronic complication of diabetes mellitus at the microvascular level that disrupts the nervous system and most commonly occurs in people with type 2 diabetes mellitus with symptoms of pain such as burning, heat, and electric shock. Diabetic patients with Vitamin D deficiency will have a 1.2 times higher risk factor for diabetic neuropathy. Vitamin D can produce a protective effect, play a role in insulin synthesis and secretion, and has anti-inflammatory effects that can help reduce the symptoms of diabetic neuropathy.

Objective: Measured the effectiveness of additional therapy of vitamin D 5,000 IU in increasing serum Vitamin D levels up to 30 ng/mL over 2 months in diabetic neuropathy patients.

Methods: This study is a randomized controlled trial that uses secondary data from medical records of patients with diabetes mellitus at Bethesda Hospital, Yogyakarta. The number of subjects was 36 people who were divided into 2 groups, namely the intervention group which was given symptomatic therapy with additional 5,000 IU of vitamin D and the control group which was only given symptomatic therapy. After that, the average increase in serum vitamin D levels was analyzed using laboratory results at weeks 0 and 8 with an independent t-test.

Results: There was an increase in the mean serum vitamin D levels in both groups within 2 months. However, the increase in serum vitamin D levels was significantly better in the intervention group (up to 30 ng/mL) than the control group as seen from the difference between the mean serum vitamin D levels before and after therapy ($p=0.000$).

Conclusion: Additional therapy with 5,000 IU of vitamin D in patients with diabetes mellitus with diabetic neuropathic pain can increase serum vitamin D levels to reach a deficiency level (30-100 ng/mL) within 2 months compared to patients who are only given symptomatic therapy for diabetic neuropathic pain.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic neuropathy, vitamin D serum level

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang timbul akibat gangguan pada metabolisme glukosa dalam tubuh oleh karena kegagalan organ pankreas untuk memproduksi hormon insulin atau ketidakmampuan tubuh untuk merespon hormon insulin. Apabila hormon insulin gagal diproduksi atau tidak dapat berfungsi dengan baik, maka akan terjadi penumpukan glukosa dalam darah yang juga disebut hiperglikemia, yang dapat memicu gangguan pada sistem tubuh lainnya (Magee et al., 2017).

Terdapat 4 kategori diabetes melitus, yaitu Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, Diabetes Melitus Gestasional, dan Diabetes Melitus Tipe Lain. Diabetes Melitus tipe 1 dapat terjadi karena proses autoimun sehingga tidak dapat memproduksi hormon insulin sama sekali. Diabetes Melitus tipe 2 melibatkan ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan hormon insulin yang ada ataupun terdapat penurunan sekresi hormon insulin. Diabetes Gestasional dapat terjadi karena perubahan hormon pada ibu saat masa kehamilan sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat. Diabetes Tipe lain disebabkan oleh penyebab spesifik lainnya (WHO, 2019).

Di masa sekarang, penyakit diabetes melitus merupakan penyakit yang cukup umum didengar dalam masyarakat, terutama di masa pandemi COVID-19 ini. Hal ini disebabkan karena diabetes melitus merupakan salah satu

kormobid COVID-19 yang cukup mengkhawatirkan dan dapat meningkatkan mortalitas COVID-19 (Lim, 2021). Menurut organisasi International Diabetes Federation (IDF) tahun 2019, terdapat setidaknya 463 juta orang usia 20 – 79 tahun yang menderita diabetes melitus atau sekitar 9,3% dari total penduduk di seluruh dunia. Angka kejadian diabetes melitus diprediksi akan terus meningkat sebanyak 578 juta kasus di tahun 2030. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 8,5% dan di provinsi DI Yogyakarta sebesar 3,1% pada tahun 2018. Oleh karena itu, diabetes melitus merupakan penyakit yang cukup mengkhawatirkan (KEMENKES RI, 2020).

Neuropati Perifer Diabetik (NPD) merupakan komplikasi kronik diabetes melitus pada tingkat mikrovaskular yang paling umum terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2. Neuropati diabetik perifer adalah gangguan saraf pada distal alat gerak terutama kaki yang terdiri dari neuropati motorik, sensorik, dan otonom. Faktor utama yang memicu nyeri neuropati diabetik adalah kondisi hiperglikemia, kurangnya kontrol gula darah, dan rendahnya aktivitas fisik. Sedangkan faktor lainnya adalah usia, lama menderita diabetes, kurangnya kontrol kadar glukosa puasa dan HbA1c, jenis kelamin (umumnya wanita), serta hipertensi. Gejala neuropati diabetik berupa kaki terasa seperti terbakar, panas, bergetar sendiri, menyebar ke arah proksimal (distribusi stoking) dan memburuk ketika malam hari. (Nugroho & Pramantara, 2019) ; PERKENI, 2019).

Prevalensi Neuropati Perifer Diabetik di dunia menurut IDF adalah 26% pada neuropati diabetik yang disertai nyeri. Di negara Amerika dan Eropa prevalensinya sekitar 15 – 20%, sedangkan di negara Asia prevalensinya cukup tinggi yaitu 10 – 50%. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2011, prevalensi neuropati diabetik di Indonesia sekitar 54% pada penderita diabetes melitus. Penderita diabetes melitus dengan neuropati perifer diabetik memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami ulserasi, amputasi, iskemi otot jantung, dan stroke dengan disabilitas jangka panjang sehingga meningkatkan risiko kematian (Riskesdas, 2011; Atlas, 2019).

Terapi tahap pertama pada Neuropati Perifer Diabetik adalah untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah yang dapat dilakukan dengan cara mengatur pola makan yang seimbang, teratur, dan dengan jumlah yang sesuai. Untuk farmakoterapi lini pertama dapat menggunakan obat golongan antidepresan trisiklik seperti amitriptilin, Serotonin/ Norepinephrine-Reuptake inhibitors (SNRIs) seperti duloxetine, dan antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin. Terapi lini kedua menggunakan opioid seperti tramadol, serta lidokain (Zakin et al., 2019).

Berdasarkan beberapa penelitian observasional akhir-akhir ini, menyatakan bahwa diabetes melitus berhubungan dengan kadar Vitamin D dalam tubuh. Defisiensi Vitamin D dapat menjadi faktor risiko terhadap terjadinya neuropati diabetik yang dihubungkan dengan studi analisis, dimana pasien diabetes dengan defisiensi Vitamin D akan memiliki faktor risiko 1,2 kali lebih tinggi terhadap neuropati diabetik. Vitamin D dapat menghasilkan efek protektif

dalam jalur molekular berupa pencegahan terjadinya apoptosis sel beta pankreas sehingga dapat memulihkan sekresi hormon insulin. Jadi, keadaan defisiensi Vitamin D atau hipovitaminosis D dapat memperburuk penyakit diabetes melitus (Yammine et al., 2020).

Vitamin D juga dapat membantu meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan risiko resistensi insulin sehingga keadaan defisiensi vitamin D dapat meningkatkan risiko terjadinya neuropati diabetik. Menurut studi oleh Senyigit, penurunan kadar serum vitamin D 25-(OH) dapat menjadi faktor risiko independen untuk diabetes melitus yang juga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi mikrovaskular berupa neuropati diabetik perifer (Senyigit, 2019).

Vitamin D dapat disebut sebagai vitamin neurotropik karena fungsi protektifnya terhadap sel saraf dalam otak dimana vitamin D dapat meningkatkan respon sensorineural pada saraf perifer. Keadaan defisiensi vitamin D dapat memperparah nyeri neuropati diabetik perifer melalui peningkatan inflamasi dan hiperglikemia dalam tubuh. Neuropati Perifer Diabetik berhubungan dengan penurunan dari Nerve Growth Factor (NGF) sedangkan vitamin D dapat meningkatkan produksi NGF dalam sel sehingga dapat mempercepat pemulihan neuropati diabetik perifer. Oleh karena itu, suplementasi vitamin D pada pasien neuropati diabetik dengan defisiensi vitamin D dapat meringankan nyeri neuropatik (Sari et al., 2020).

Tingkat prevalensi diabetes melitus dan salah satu komplikasinya berupa neuropati perifer diabetik terhitung cukup tinggi di dunia maupun di Indonesia.

Terapi diabetes melitus memang sudah ada, tetapi masih belum optimal karena prevalensi komplikasinya yang masih cukup tinggi. Oleh karena itu, dibutuhkan terapi tambahan untuk mengurangi angka kejadian neuropati perifer diabetik. Dengan diketahuinya hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan kejadian neuropati perifer diabetik dan untuk mengetahui dosis yang tepat dalam menaikkan kadar serum vitamin D dalam tubuh, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Efektivitas Pemberian Terapi Vitamin D 5.000 IU Terhadap Peningkatan Kadar Serum Vitamin D dalam Waktu 2 Bulan pada Pasien Neuropati Diabetik”.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terapi tambahan Vitamin D dosis 5.000 IU dapat meningkatkan kadar serum Vitamin D hingga 30 ng/ mL dalam waktu 2 bulan pada pasien neuropati diabetik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengukur efektivitas terapi tambahan Vitamin D 5.000 IU dalam meningkatkan kadar serum Vitamin D hingga 30 ng/ mL dalam waktu 2 bulan pada pasien neuropati diabetik.

1.3.2. Tujuan Khusus

Untuk membuktikan terapi tambahan Vitamin D dosis 5.000 IU dapat meningkatkan kadar serum Vitamin D hingga 30 ng/ mL dalam waktu 2 bulan pada pasien neuropati diabetik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Pasien

Menambah informasi dan pengetahuan untuk pasien diabetes melitus mengenai efektivitas pemberian terapi 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 meningkatkan kadar serum vitamin D hingga 30 ng/ mL pada pasien neuropati diabetik.

1.4.3. Bagi IPTEKDOK dan Peneliti lain

Digunakan sebagai dasar bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian tentang efektivitas terapi tambahan Vitamin D 5.000 IU terhadap peningkatan serum vitamin D pada pasien neuropati diabetik.

1.4.4. Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan dan Tenaga Kesehatan

Dapat menjadi inovasi baru dalam pemberian terapi tambahan Vitamin D 5.000 IU untuk meningkatkan kadar serum vitamin D pada pasien neuropati diabetik oleh pelayanan kesehatan dan tenaga kesehatan.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Kampmann, Ulla, et al. 2014	Effects of 12 Weeks High Dose Vitamin D3 Treatment on Insulin Sensitivity, Beta Cell Function, and Metabolic Markers in Patients with Type 2 Diabetes and Vitamin D Insufficiency	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Study	16 pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2 dan hipovitaminosis D (8 pasien menerima vitamin D dan 8 pasien menerima placebo)	Serum vitamin D-25(OH) dan serum vitamin D-1,25(OH) ₂ meningkat setelah 12 minggu pemberian vitamin D dosis tinggi pada kelompok intervensi
Ghadiri-Anari, A., et al. 2018	Does Vitamin D Supplementations Improve Peripheral Diabetic Neuropathy? A Before-After Clinical Trial	Quasi-Experimental Trial Study	60 peserta dengan diabetes melitus tipe 2 berusia 30 – 65 tahun dengan neuropati diabetik dan evaluasinya menggunakan <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i>	Suplementasi Vitamin D3 secara oral dosis 50.000 IU 1 kali seminggu selama 12 minggu dapat meningkatkan kadar serum vitamin D dan menurunkan gejala tanda dari neuropati diabetik
Kimball, S. M., et al. 2018	Evaluation of Vitamin D3 Intakes up to 15.000 International Units/day and serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations up to 300 nmol/ L on Calcium Metabolism in Community Setting	Quasi-Experimental Trial Study	3.882 peserta di suatu program komunitas yang mayoritas dewasa sehat tanpa riwayat penyakit dan pengobatan	Suplementasi Vitamin D oral dengan dosis 6.000 – 8.000 IU dapat mencapai kadar serum vitamin D diatas 40 ng/ mL
Pittas, A. G., et al. 2019	Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes	Randomized trial study	2.423 partisipan yang mempunyai faktor risiko DM tipe 2	Perbandingan kadar serum 25-hidroksivitamin D antara grup intervensi (suplementasi

vitamin D 4.000 IU) dan placebo tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan

Penelitian yang dilakukan oleh Kampmann *et al* pada tahun 2014 dengan metode Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Study, bertujuan untuk mengetahui apakah ada peningkatan Serum vitamin D-25(OH) dan serum vitamin D-1,25(OH)₂ pada kelompok intervensi. Terdapat 8 orang dalam kelompok intervensi yang menerima kolikalsiferol 11.200 IU (280 mikrogram) setiap harinya selama 2 minggu dan dilanjutkan 5.600 IU (140 mikrogram) setiap hari selama 10 minggu, sedangkan 8 orang lainnya menerima placebo. Pada kelompok intervensi, didapatkan hasil terjadi peningkatan serum 25OHD dari 12,4 ± 1,96 ng/ mL menjadi 41,96 ± 7,6 ng/ mL, serta peningkatan serum 1,25(OH)₂ dari 110.0 ± 17.2 to 155.0 ± 19.3 pmol/L.

Penelitian yang dilakukan oleh Ghadiri-Anari, A., *et al* pada tahun 2018 dengan metode Quasi-Experimental Trial Study pada 60 peserta dengan diabetes melitus tipe 2 berusia 30 – 65 tahun dengan neuropati diabetik untuk mengukur keefektivitasan suplementasi vitamin D. Didapatkan hasil bahwa suplementasi vitamin D3 oral 50.000 IU sekali dalam seminggu dapat

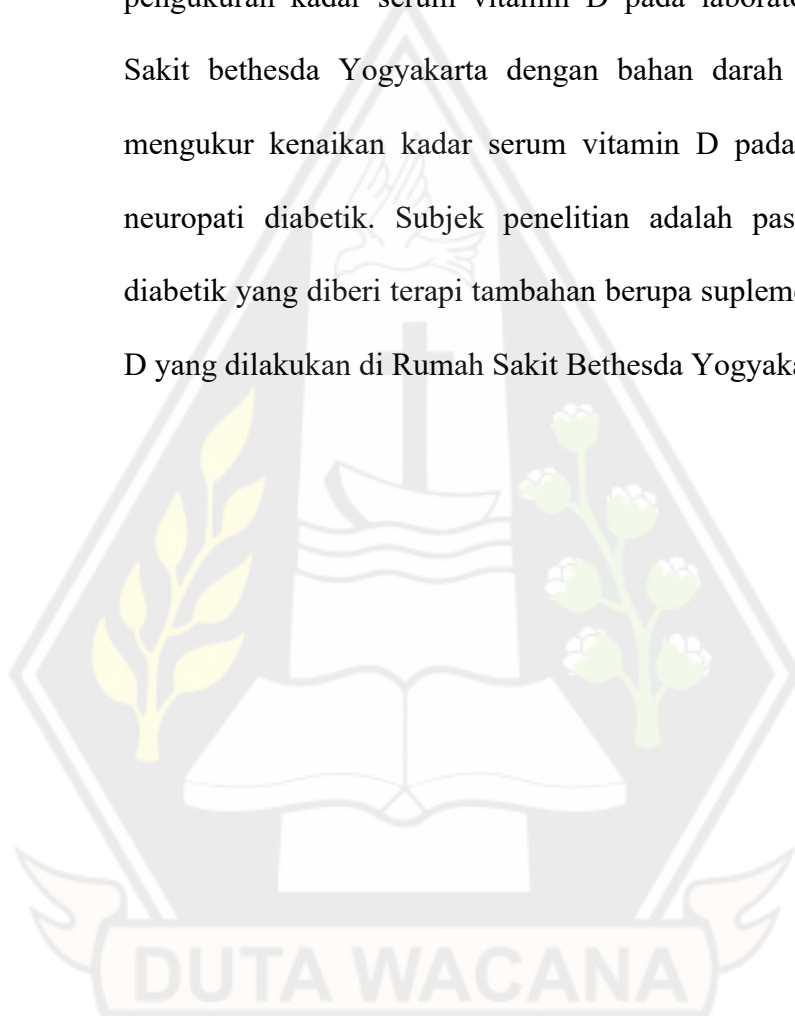
meningkatkan kadar serum vitamin D dan menurunkan gejala tanda dari neuropati perifer diabetik.

Penelitian yang dilakukan oleh Kimball, S. M., *et al* pada tahun 2018 dengan metode Quasi-Experimental Trial Study pada 3.882 peserta di suatu program komunitas untuk mengetahui dosis minimal vitamin D yang dibutuhkan untuk mencapai rujukan normal dari kadar serum vitamin D. Didapatkan hasil bahwa suplementasi vitamin D dengan dosis 6.000 – 8.000 IU dapat mencapai kadar serum vitamin D diatas 40 ng/ mL pada orang yang tidak memiliki masalah kesehatan apa pun.

Penelitian yang dilakukan oleh Pittas, A. G, *et al* pada tahun 2019 dengan metode Randomized trial study yang mengambil subjek sebanyak 2.423 partisipan yang mempunyai faktor risiko DM tipe 2 untuk mengetahui perbandingan kadar serum 25-hidroksivitamin D pada kelompok intervensi dan placebo. Sebanyak 1.211 partisipan pada kelompok intervensi diberikan suplementasi vitamin D₃ atau kolekalsiferol dengan dosis 4.000 IU, sedangkan 1.212 partisipan pada kelompok placebo tidak diberikan suplementasi vitamin D sama sekali. Hasil menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok intervensi dengan kelompok placebo.

Secara keseluruhan perbedaan penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya yaitu penelitian ini menggunakan metode

penelitian *randomized controlled trial* dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis dari pasien diabetes melitus dengan nyeri neuropati diabetik yang dilakukan pemberian terapi tambahan berupa vitamin D. Penelitian ini menggunakan pengukuran kadar serum vitamin D pada laboratorium Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dengan bahan darah pasien untuk mengukur kenaikan kadar serum vitamin D pada pasien nyeri neuropati diabetik. Subjek penelitian adalah pasien neuropati diabetik yang diberi terapi tambahan berupa suplementasi vitamin D yang dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Terdapat peningkatan kadar serum vitamin D yang signifikan pada pasien neuropati diabetik yang diberi terapi tambahan vitamin D 5.000 IU hingga mencapai kadar sufisiensi (30 – 100 ng/ mL) dalam waktu 2 bulan dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan terapi simptomatik nyeri neuropati diabetik.

5.2. Saran

5.2.1 Bagi Klinisi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian terapi tambahan vitamin D 5.000 IU efektif untuk meningkatkan kadar serum vitamin D pasien neuropati diabetik hingga kadar sufisiensi dalam waktu 2 bulan sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan bagi klinisi dalam memberikan terapi pada pasien.

5.2.2. Penelitian Selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya sebaiknya dilakukan penelitian *closed label*, menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, dan jangka waktu penelitian yang lebih lama agar hasil penelitian lebih baik

DAFTAR PUSTAKA

- Acar, S. (2021). Vitamin D Metabolism. Intech Open, Web of Science.
- Agashe, S., & Petak, S. (2018). Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 14(4), 251–256. <https://doi.org/10.14797/mdej-14-4-251>
- Anindhita, T., & Wiratman, W. (2017). *Buku Ajar Neurologi, Jilid 2* (T. Anindhita & W. Wiratman (eds.)). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Alam, et al. (2020). Vitamin D Deficiency is Associated with Painful Diabetic Neuropathy.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2015). Antihipertensi. Online. <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-2-sistem-kardiovaskuler-0/23-antihipertensi>
- Callaghan, B. C., Gallagher, G., Fridman, V., & Feldman, E. L. (2020). Diabetic neuropathy: what does the future hold? In *Diabetologia* (Vol. 63, Issue 5, pp. 891–897). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05085-9>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Type 1 Diabetes. *Online*: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type1.html> Diakses pada 20 Oktober 2021
- Christie-David, D. J., Girgis, C. M., & Gunton, J. E. (2015). Effects of vitamins C and D in type 2 diabetes mellitus. In *Nutrition and Dietary Supplements* (Vol. 7, Issue February, pp. 21–28). <https://doi.org/10.2147/NDS.S52022>

- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., & Finnerup, N. B. (2017). HHS Public Access. *Imi*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2.Neuropathic>
- Deli, G., Bosnyak, E., Pusch, G., Komoly, S., & Feher, G. (2013). Diabetic neuropathies: Diagnosis and management. *Neuroendocrinology*, 98(4), 267–280. <https://doi.org/10.1159/000358728>
- Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. (2017). *Buku Ajar Neurologi* (T. Anindhita & W. Wiratman (eds.)). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dinkes Kota Yogyakarta. (2020). *Profil Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta tahun 2020. Profil Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta Tahun 2019*, 1–234. https://kesehatan.jogjakota.go.id/uploads/dokumen/profil_dinkes_2020_data_2019.pdf
- Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., & Bennett, D. L. H. (2017). New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*, 93(6), 1296–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>
- Ghadiri-Anari, A., Mozafari, Z., Gholami, S., Khodaei, S. A., Aboutorabi-zarchi, M., Sepehri, F., Nadjarzade, A., Rahmanian, M., & Namiranian, N. (2019). Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(1), 890–893. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.014>
- Genuth, S. M., Palmer, J. P., & Nathan, D. M. (2015). *Diabetes in America*, 3rd Edition, Chapter 1: Classification and Diagnosis of Diabetes. 2(4), 1–39.

- Grammatiki, M., Karras, S., & Kotsa, K. (2019). The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. *Hormones*, 18(1), 37–48. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0063-z>
- Hawker, G. A, et al. (2011). Measures of Adult Pain. 63(November), 240–252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- Hicks, et al, M. (2019). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>.Epidemiology
- Hosokawa, et al. (2016). Guidelines for the Pharmacologic Management of Neuropathic Pain.
- IDF. (2019). International Diabetes Federation. In *The Lancet* (Vol. 266, Issue 6881). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92135-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92135-8)
- IDI. (2017). Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer. Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 162, 364.
- Kampmann, U., Mosekilde, L., Juhl, C., Moller, N., Christensen, B., Rejnmark, L., Wamberg, L., & Orskov, L. (2014). Effects of 12weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism*, 63(9), 1115–1124. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.008>
- Khanna, R., Khanna, R., & Kumar, A. (2015). Brief pain inventory scale: An emerging assessment modality for orofacial pain. *Indian Journal of Pain*, 29(2), 61. <https://doi.org/10.4103/0970-5333.155167>

- Kharmar, J. A., Kaypekian, T., Assi, C., Zeeni, N., & Yammine, K. (2021). Is diabetic neuropathy associated with Vitamin D status? A meta-analysis. In *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114521001707>
- Kimball, S. M., Mirhosseini, N., & Holick, M. F. (2018). Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15 , 000 international units / day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol / L on calcium metabolism in a community setting. *9(1)*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1300213>
- Lee, G., & Andrew, S. (2016). *Goldman-Cecil Medicine (25 th)*. Philadelphia elsevier.
- Lim, S. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(January). <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, L. J. H. S. (2015). *Harisson's Principles of Internal Medicine (Vol. 19)*. <https://doi.org/10.1097/00005131-199212000-00107>
- Magee, C., Grieve, D. J., Watson, C. J., & Brazil, D. P. (2017). Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. In *Cardiovascular Drugs and Therapy (Vol. 31, Issues 5–6, pp. 579–592)*. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6755-9>
- Mildawati, Diani, N. and Wahid, A. (2019) 'Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Lama Menderita Diabetes dengan Kejadian Neuropati Perifer Diabateik', *Caring Nursing Journal*, *3(2)*, pp. 31–37.

Nandar, S. (2014). BUKU AJAR NEUROPATI (TEXTBOOK OF NEUROPATHY). July.

Nascimento, et al (2016) 'Diabetic Neuropathy', in *Diabetes in Old Age: Third Edition*, pp. 137–147. doi: 10.1002/9780470744093.ch10.

Nugroho, A. E., & Pramantara, I. D. P. (2019). Jurnal Kefarmasian Indonesia Faktor-Faktor yang Memengaruhi Clinical Outcome Nyeri pada Pasien Diabetes Neuropati di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Kota Yogyakarta The Factors Influencing Clinical Outcome of Pain in Patient with Diabetic Neuropathy Pasien. 9, 106–113.

PERKENI. (2019). Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019.

Pilten, S., Albay, C., & Beytemur, O. (2018). Osteoprotegerin and 25-hydroxy vitamin D levels in patients with diabetic foot. 29(3), 170–175. <https://doi.org/10.5606/ehc.2018.60797>

Pilz, S., Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Lerchbaum, E., Keppel, M. H., Grübler, M. R., März, W., & Pandis, M. (2019). Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. *Endocrine Connections*, 8(2), R27–R43. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>

Pinzon, R. T., Tjung, A., & Pradana, A. W. (2020). Is there any relationship between vitamin d levels and the severity of diabetic peripheral neuropathy? *Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie*, 19(2), 89–95. <https://doi.org/10.37897/RJN.2020.2.6>

Pittas, A. ., Leblanc, E. S., Lewis, M. R., Liao, E., Phillips, L. S., Pratley, R., & Raskin, P. (2020). HHS Public Access. 381(6), 520–530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906.Vitamin>

- Pop-busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., & Sosenko, J. M. (2017). Diabetic Neuropathy : A Position Statement by the American Diabetes Association. 40(January), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Putz, Z., Martos, T., & Németh, N. (2014). Is There an Association Between Diabetic Neuropathy and Low Vitamin D Levels? 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0537-6>
- Putri, A. M. and Hasneli, Y. (2020) ‘Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Derajat Keparahan Neuropati Perifer Pada Pasien Diabetes Melitus : Literature Review’.
- Qu, G. B., Wang, L. L., Tang, X., Wu, W., & Sun, Y. H. (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, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2017.04.001>
- Rajan, R. S., Medical, L. L. M., Frca, L., George, E., Uk, F., Cert, P. G., & Ed, M. (2014). Painful diabetic neuropathy. 14(5), 230–235. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt063>
- Ratnasari, P. M. D., Kurnianta, P. D. M. and Prasetya, A. A. N. P. R. (2020) ‘Penggunaan Statin Dan Antiplatelet Sebagai Pencegahan Sekunder Komplikasi Kardiovaskuler Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2’, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 24(2), pp. 42–48. doi: 10.20956/mff.v24i2.10384.
- Sari, A., Karaman, C. A., Kaya, B. B., & Durmus, B. (2020). Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance ? 171–179.

Senyigit, A. (2019). Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1381–1386. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.043>

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. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/904967>

Schreiber, A. K. (2015). Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 432. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.432>

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*. <https://doi.org/10.1007/s40122-015-0036-8>

Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, et al. (2021). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 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/>

Taslim Pinzon, R. and Angela, A. (2022) ‘Closing the Gap for Pharmacological Treatment of Painful Diabetic Neuropathy : the Potential Role of Vitamin D’, *MNJ (Malang Neurology Journal)*, 8(1), pp. 49–52. doi: 10.21776/ub.mnj.2022.008.01.10.

The British Dietetic Association (BDA). (2019). Food fact sheet - vitamin D. www.bda.uk.com, 1.

Van Belle, T. L., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2013). Vitamin D and diabetes: The odd couple. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24(11), 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.07.002>

World Health Organization. (2019). Diabetes. *Online*: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 Diakses pada 20 Oktober 2021

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. 11. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>

Yammine, K., Wehbe, R., & Assi, C. (2020). A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Nutrition*, February, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.022>

Zakin, E., Abrams, R., & Simpson, D. M. (2019). Diabetic Neuropathy. 560–569.

