

EFEKTIVITAS PEMBERIAN TAMBAHAN TERAPI VITAMIN D TERHADAP PENGURANGAN RASA TIDAK NYAMAN DALAM AKTIVITAS SEHARI-HARI PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun oleh :

PUTU CLARA SHINTA GELGEL

41160011

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2020

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 : Putu Clara Shinta Gelgel
NIM : 41160011
Program studi : Program Studi Kedokteran
Fakultas : 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:

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TAMBAHAN TERAPI VITAMIN D TERHADAP
PENGURANGAN RASA TIDAK NYAMAN DALAM AKTIVITAS SEHARI-
HARI PASIEN 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 : 12 Agustus 2020

Yang menyatakan



(Putu Clara Shinta Gelgel)
NIM. 41160011

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan Judul :

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TAMBAHAN TERAPI VITAMIN D
TERHADAP PENGURANGAN RASA TIDAK NYAMAN DALAM
AKTIVITAS SEHARI-HARI PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

PUTU CLARA SHINTA GELGEL

41160011

Dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

dan dinyatakan DITERIMA

untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal 03 Juni 2020

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, 03 Juni 2020

Disahkan Oleh:

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,



Dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D



dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN TAMBAHAN TERAPI VITAMIN D
TERHADAP PENGURANGAN RASA TIDAK NYAMAN DALAM
AKTIVITAS SEHARI-HARI PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK**

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

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

Yogyakarta, 03 Juni 2020



(Putu Clara Shinta Gelgel)

41160011

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **Putu Clara Shinta Gelgel**

NIM : **41160011**

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 TAMBAHAN TERAPI VITAMIN D TERHADAP PENGURANGAN RASA TIDAK NYAMAN DALAM AKTIVITAS SEHARI-HARI PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 03 Juni 2020

Yang menyatakan,



Putu Clara Shinta Gelgel

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena telah memberikan berkat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Efektivitas Pemberian Tambahan Terapi Vitamin D Terhadap Pengurangan Rasa Tidak Nyaman Dalam Aktivitas Sehari-hari Pasien Nyeri 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, Bunda Maria, Malaikat-Malaikat Allah dan Santo Santa pelindung, atas kekuatan dan curahan Roh Kudus 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 telah 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 dan tenaga untuk membantu menyusun karya tulis ilmiah ini.

6. Bapak Ketut Piter Fitrianto Geger dan Ibu Tien Herawati selaku orang tua peneliti yang selalu memberikan doa, motivasi dan semangat selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
7. Made Daniel Kristianto Geger selaku adik peneliti yang selalu memberi semangat, doa dan motivasi dalam menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
8. Martinus Bagas Hogantara Padmanaba selaku teman terdekat dan terkasih yang selalu memberi semangat, motivasi dan doa kepada peneliti selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
9. Nada Dian Sejati, Putu Tirzy Enjelica, Desak Nyoman Frilla Sastra C., Yulius Dennis Ariel, Inda Rebeca Pertiwi selaku teman-teman di angkatan yang telah memberikan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.
10. Ni Luh Pande Sandat Wangi, Livia Adriana, Theresia Corina, Antonius Fajar, Astri Malaha, Sara Putri Engko selaku teman-teman peneliti yang telah memberikan semangat dalam menyelesaikan skripsi.
11. Teman-teman bimbingan skripsi yang telah berproses bersama dan telah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi.
12. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana angkatan 2016 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, 03 Juni 2020



Putu Clara Shinta Gelgel

©UKDW

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB II.....	11
TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Telaah Pustaka	11
2.1.1 Nyeri Neuropati Diabetik.....	11
2.1.1.1 Definisi Neuropati Diabetik dan Nyeri Neuropati Diabetik.....	11
2.1.1.2 Klasifikasi Neuropati Diabetik	12
2.1.1.3 Patofisiologi Neuropati Diabetik	14
2.1.1.4 Manifestasi dan Diagnosis Neuropati Diabetik	16
2.1.1.5 Terapi Nyeri Neuropati diabetik.....	18
2.1.2. Vitamin D	21
2.1.2.1 Fisiologis Vitamin D.....	21
2.1.2.2 Peran Vitamin D dalam Neuropati Diabetik.....	23
2.1.2.3 Faktor Risiko Defisiensi Vitamin D	26
2.1.3 Brief Pain Inventory (BPI)	27
2.2 Landasan Teori.....	29

2.3 Kerangka Teori.....	31
2.4 Kerangka Konsep	32
2.5 Hipotesis.....	32
BAB III	33
METODOLOGI PENELITIAN.....	33
3.1 Desain Penelitian.....	33
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.3 Populasi dan Sampel	33
3.3.1 Populasi	33
3.3.2 Sampel	34
3.3.2.1. Kriteria Inklusi.....	34
3.3.2.2 Kriteria Eksklusi	34
3.3.2.3 Pengambilan Sampel	34
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	35
3.4.1 Variabel Penelitian	35
3.4.1.1 Variabel Bebas.....	35
3.4.1.2 Variabel Tergantung.....	35
3.4.2 Definisi Operasional	35
3.5 Ukuran Sampel.....	38
3.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	39
3.7 Pelaksanaan Penelitian	39
3.8 Analisis Data	40
3.9 Etika Penelitian	40
3.10 Jadwal Penelitian.....	41
BAB IV	42
4.1 Hasil Penelitian	42
4.2 Pembahasan.....	54
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	69
BAB V.....	71
5.1 Kesimpulan	71
5.2 Saran.....	71
Daftar Pustaka	72
Lampiran	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tabel Keaslian Penelitian	5
Tabel 2. Definisi Operasional	35
Tabel 3. Jadwal Penelitian	41
Tabel 4. Karakteristik Sampel	46
Tabel 5. Jenis terapi simptomatik masing-masing kelompok	46
Tabel 6. Rerata nilai DNE dan DNS masing-masing kelompok	48
Tabel 7. Perbaikan nyeri pasien setelah pemberian terapi	49
Tabel 8. Perbaikan nyeri pasien setelah pemberian terapi pada kelompok simptomatik dan kelompok simptomatik dengan tambahan terapi	50
Tabel 9. Perbaikan nyeri pasien setelah pemberian terapi pada kelompok tambahan terapi vitamin D dan kelompok tambahan terapi kombinasi vitamin B	50
Tabel 10. Rerata selisih skor tingkat keparahan sebelum dan sesudah pemberian terapi antar kelompok	51
Tabel 11. Perbaikan aktivitas harian setelah pemberian terapi	52
Tabel 12. Rerata nilai aktivitas harian setelah pemberian terapi	53
Tabel 13. Variabel perancu dengan aktivitas harian setelah pemberian terapi	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori	31
Gambar 2. Kerangka Konsep	32
Gambar 3. Keterangan Rumus	38
Gambar 4. Diagram Alur Penelitian	43
Gambar 5. Rerata selisih tingkat keparahan sebelum dan sesudah pemberian terapi antar kelompok	51
Gambar 6. Rerata nilai aktivitas harian pasien setelah pemberian terapi antar kelompok	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kriteria Kelayakan.....	79
Lampiran 2. Perhitungan Jumlah Sampel	80
Lampiran 3. Lembar Informasi Subjek	81
Lampiran 4. Lembar Konfirmasi persetujuan.....	85
Lampiran 5. Sampel Formulir Laporan Kasus.....	87
Lampiran 6. Keterangan Kelaikan Etik.....	94
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian.....	95
Lampiran 4. Curriculum Vitae Peneliti Utama.....	96

©UKDW

EFEKTIVITAS PEMBERIAN TAMBAHAN TERAPI VITAMIN D TERHADAP PENGURANGAN RASA TIDAK NYAMAN DALAM AKTIVITAS SEHARI-HARI PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK

Putu Clara Shinta Gelgel, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta
Korespondensi: Putu Clara Shinta Gelgel, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia, Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Neuropati diabetik ditandai dengan adanya gejala dan atau tanda disfungsi saraf perifer pada pasien yang mengalami diabetes setelah mengeksklusi penyebab neuropati lainnya. Terapi simptomatik saat ini hanya berpengaruh pada satu per tiga pasien yang mengalami nyeri neuropati diabetik dan hanya memperbaiki nyeri sekitar 50%. Kekurangan vitamin D juga secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadi nyeri neuropati diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 2.

Tujuan: Mengukur efektivitas pemberian tambahan terapi vitamin D terhadap pengurangan dampak nyeri yang dilihat melalui perasaan tidak nyaman yang dialami pasien nyeri neuropati diabetik dalam aktivitas sehari-hari.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kuasi eksperimental dengan *non-equivalent control group design*. Penelitian ini diberikan pada 77 subjek yang mengalami nyeri neuropati diabetik. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok terapi (kelompok 1: terapi simptomatik, kelompok 2: terapi simptomatik dan vitamin D, kelompok 3: terapi simptomatik dan kombinasi dosis tetap vitamin B, dan kelompok 4: terapi simptomatik, vitamin D dan kombinasi dosis tetap vitamin B). Semua subjek menerima terapi simptomatik nyeri neuropati baik tunggal maupun kombinasi dari pregabalin ((1x75mg), gabapentin (1x100mg), amitriptilin (1x10mg). Suplementasi vitamin D₃ (kolekalsiferol) diberikan 2x400IU, dan kombinasi dosis tetap vitamin B adalah vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 5000 mcg. Terapi diberikan selama tiga bulan. Pengurangan nyeri dan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari diukur dengan menggunakan *Brief Pain Inventory* (BPI).

Hasil: Pengurangan nyeri dan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari didapatkan lebih tinggi pada kelompok terapi yang menerima terapi simptomatik dan vitamin D dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima terapi simptomatik saja. Hasil paling tinggi dalam pengurangan nyeri ($p < 0,001$) dan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari ($p=0,016$) ditemukan pada kelompok terapi 4 yang menerima terapi simptomatik, vitamin D dan kombinasi vitamin B1,B6.B12.

Kesimpulan: Pemberian tambahan terapi vitamin D dapat menurunkan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pasien nyeri neuropati diabetik.

Kata Kunci: Vitamin D, nyeri neuropati diabetik, aktivitas sehari-hari

EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL VITAMIN D THERAPY ON REDUCTION OF DISCOMFORT IN DAILY ACTIVITIES OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS

Putu Clara Shinta Gelgel, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto
Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta
Correspondence: Putu Clara Shinta Gelgel, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Dr. Wahidin Sudirohusodo street number 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia,
Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Diabetic neuropathy is characterized by symptoms and or signs of peripheral nerve dysfunction in diabetic patients after exclusion other causes of neuropathy. Current symptomatic therapy only affects one-third of patients who have painful diabetic neuropathy and only reduces pain by about 50%. Vitamin D deficiency is also significantly associated with an increased risk of painful diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes.

Objective: Measuring the effectiveness of additional vitamin D therapy to reduce discomfort in the daily activities of painful diabetic neuropathy patients.

Methods: This study used a quasi-experimental research design with non-equivalent control group design in painful diabetic neuropathy patients. This study involved 77 subjects consist of four therapy groups (Group 1: symptomatic therapy, group 2: symptomatic therapy and vitamin D, group 3: symptomatic therapy and fixed dose combination of vitamin B and group 4 : symptomatic therapy, vitamin D and fixed dose combination of vitamin B). All groups received symptomatic therapy, either single or combination of pregabalin (1x75mg), gabapentin (1x100mg), amitriptyline (1x10mg). Supplementation of vitamin D₃ (cholecalciferol) is given 2x400IU, and the combination of a fixed dose vitamin B is vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 5000 mcg. The treatment given for 3 months. Pain reduction and the impact of pain on general daily activities measured using Brief Pain Inventory (BPI).

Results: Pain reduction and improvement of discomfort in daily activities were higher in the group who received symptomatic therapy and vitamin D than the group who received only symptomatic therapy. The maximum results in pain reduction ($p = <0,001$) and discomfort in daily activities ($p = 0.016$) were found in group 4 which received symptomatic therapy, vitamin D and a combination of vitamin B1, B6,B12.

Conclusion: Additional of vitamin D therapy is effective to reduce pain and discomfort in patient's daily activities

Keywords: Vitamin D, painful diabetic neuropathy, daily activities

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan salah satu masalah kesehatan global terbesar di abad ke-21. Jumlah orang dengan diabetes di seluruh dunia diperkirakan dua kali lipat antara tahun 2000 dan 2030, mencapai tingkat pandemi 366 juta orang. Komplikasi diabetes yang paling sering terjadi adalah neuropati diabetik yang memiliki prevalensi menetap seumur hidup. Polineuropati diabetik adalah penyebab utama kecacatan karena ulserasi kaki dan amputasi, gangguan berjalan, dan cedera akibat jatuh. Sekitar 20 hingga 30% pasien dengan polineuropati diabetik menderita nyeri neuropatik. Neuropati diabetik secara signifikan menurunkan kualitas hidup dan secara substansial meningkatkan biaya kesehatan terkait dengan komplikasi diabetes (Juster-Switlyk & Smith, 2016).

Neuropati diabetik adalah serangkaian manifestasi klinis atau subklinis yang mempengaruhi sistem saraf perifer sebagai komplikasi diabetes melitus dan merupakan penyebab utama neuropati di seluruh dunia serta menyebabkan amputasi serta ketidakmampuan (Nascimento, *et al*, 2016). Polineuropati simetris distal (*distal symmetric polyneuropathy* (DSPN)) dan neuropati autonomik kardiovaskular (*cardiovascular autonomic neuropathy* (CAN)) adalah jenis yang sering dijumpai pada pasien sebagai komplikasi diabetes melitus. Pada polineuropati simetris distal (*distal symmetric polyneuropathy* (DSPN)) gejala

awal yang muncul merupakan akibat terinduksinya serabut saraf kecil yang menimbulkan rasa nyeri dan dysesthesia, dengan karakteristik nyeri terbakar, nyeri pedih, rasa kesemutan dan *shooting* atau seperti terkena sengatan listrik yang biasanya memburuk pada malam hari, hiperalgesia dan allodynia (Vinik, *et al*, 2011). Gejala nyeri neuropati yang timbul berdampak pada kualitas hidup dan aktivitas sehari-hari seperti berjalan, menaiki tangga dan tidur (Malik, *et al*, 2020).

International Association for the Study of Pain (IASP) merekomendasikan pemberian antidepresan golongan trisiklik seperti amitriptilin, *serotonin- norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)* seperti duloxetine, serta antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin sebagai terapi nyeri neuropatik lini pertama, dan terapi opioid sebagai terapi lini kedua (Murnion, 2018). Terapi simptomatik saat ini seperti pemberian amitriptilin atau gabapentin hanya berpengaruh pada satu per tiga pasien yang mengalami nyeri neuropati diabetik dan hanya memperbaiki nyeri sekitar 50% (McCall, 2018).

Gangguan metabolik pada pasien diabetes tidak hanya terjadi pada jaringan neural tetapi juga mengubah proses neurodegenerasi akibat berkurangnya vaskularisasi neural, serta peningkatan stress oksidatif berkontribusi menimbulkan gangguan metabolisme serta disfungsi mikrovaskular. Kekurangan vitamin D juga secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadi nyeri neuropati diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 2 (Lv WS, *et al*, 2015)

Antioksidan yang terkandung didalam vitamin D dapat bertindak sebagai neuroproteksi (Maser, *et al*, 2015). Terdapat dua mekanisme mengenai perananan vitamin D pada kondisi neuropati diabetik. Pertama adalah adanya efek neurotropik

vitamin D pada fungsi saraf melalui adanya regulasi kadar neurotropin dan hemostasis kalsium neuronal yang memberi efek neuroprotektif. Penurunan neurotropin terutama *nerve growth factor* dan defek hemostasis kalsium akan menyebabkan saraf menjadi rentan terhadap toksin termasuk hiperglikemia. Kedua adalah peranan vitamin D terhadap pengurangan rasa nyeri muskuloskeletal yang berkaitan dengan adanya perbaikan fungsi nosiseptor dengan peningkatan ambang batas nyeri (Celikbilek, *et al*, 2014).

Nyeri tidak hanya mengganggu kualitas hidup, namun juga mempengaruhi aktivitas sehari-hari. Terdapat beberapa pendekatan untuk mengevaluasi nyeri, yang paling umum digunakan adalah *Visual Analog Scale* (VAS), *Mc-Gill pain scales* dan *Brief Pain Inventory* (BPI) *pain scale* (Khanna, *et al*, 2015).

Berdasarkan data mengenai tingginya prevalensi diabetes melitus dan mengetahui adanya hubungan defisiensi vitamin D pada pasien neuropati diabetik, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Efektivitas Pemberian Tambahan Terapi Vitamin D Terhadap Pengurangan Rasa Tidak Nyaman dalam Aktivitas Sehari-hari Pasien Nyeri Neuropati Diabetik”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian terapi tambahan vitamin D efektif terhadap pengurangan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pasien nyeri neuropati diabetik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengukur efektivitas pemberian tambahan terapi vitamin D terhadap pengurangan dampak nyeri pada pasien nyeri neuropati diabetik.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengukur efektivitas pemberian tambahan terapi vitamin D terhadap pengurangan dampak nyeri yang dilihat melalui perasaan tidak nyaman yang dialami pasien nyeri neuropati diabetik dalam aktivitas sehari-hari.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi pasien

Menambah pengetahuan pasien yang mengalami nyeri neuropati diabetik tentang efektivitas pemberian tambahan terapi vitamin D terhadap pengurangan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari.

1.4.2 Bagi institusi pelayanan kesehatan dan tenaga kesehatan

Dapat menjadi dasar bagi para pelayan kesehatan dan tenaga kesehatan untuk memberikan tambahan terapi vitamin D dalam upaya menurunkan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pada pasien nyeri neuropati diabetik.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Bril,V., et al, 2011	Evidence-base guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy	Kajian sistematis	Kajian sistematis pada literatur dari tahun 1960 sampai Agustus 2008	Pregabalin merupakan pengobatan yang paling efektif untuk meredakan nyeri neuropati diabetik. Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproat, opioids (morfine sulfat, tramadol dan oxycodone) serta capsaicin diduga efektif dalam meredakan nyeri neuropati diabetik.
Lu WS, Zhao WJ, Gong SL , et al, 2015	Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Kajian sistematis dan meta analisis	1484 pasien yang mengalami diabetes tipe 2	Meta-analisis menunjukkan bahwa ada penurunan kadar serum 25 (OH) D pada pasien neuropati perifer diabetik (<i>weighted mean difference</i> (WMD) = -6,36 ng / ml, CI= 95% -8,57 hingga -4,14, P < 0,00001). Kekurangan vitamin D juga secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan

					risiko terjadi nyeri neuropati diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 2, (OR=2,88, CI: 95% 1,84-4,50, P <0,00001). Meta-analisis dari tiga studi menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D secara independen terkait dengan peningkatan risiko neuropati perifer diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 2 (OR 2,68, 95% CI 1,67-4,30, P <0,0001)
Maser, R., et al, 2015	Vitamin D insufficiency is Associated with Reduced Parasympathetic Nerve Fiber Function in Type 2 Diabetes	Analitik, Cross-sectional	Sampel penelitian sebanyak 50 yang mengalami diabetes tipe 2	Sampel yang mengalami defisiensi serum 25(OH)D (n = 26) adalah lebih muda (66 ± 9 vs 60 ± 10 tahun, p <0,05), lebih resisten terhadap insulin, memiliki indeks massa tubuh yang lebih tinggi dan kadar adiponektin yang lebih rendah.	
Shehab, D, et al, 2015	Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D	Interventional, prospektif, non randomized, double blind,	Sampel penelitian pada kelompok perlakuan	Konsentrasi serum 25(OH)D meningkat secara signifikan setelah pemberian	

Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus	placebo-controlled clinical trial	adalah 57 orang dan kelompok plasebo adalah 55 orang yang berlangsung selama 8 minggu. Suplementasi cholecalciferol (kapsul 50,000-IU) sekali seminggu	vitamin D per oral pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo (32.8 ± 23.7 vs. 1.1 ± 3.6 , $p < 0.0001$). Peningkatan nilai NSS juga signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok plasebo (-1.49 ± 1.37 vs. -0.20 ± 0.59 , $p < 0.001$). tidak ada peningkatan pada NDS dan NCS pada kedua kelompok setelah perlakuan.
--	-----------------------------------	--	--

Pada kajian sistematik yang dilakukan oleh Bril, V., *et al*, tahun 2011, diketahui bahwa terapi simptomatik standar pada pasien nyeri neuropati diabetik adalah pregabalin yang merupakan paling efektif untuk meredakan nyeri neuropati diabetik. Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproat, opioids (morfine sulfat, tramadol dan oxycodone) serta capsaisin diduga efektif dalam meredakan nyeri neuropati diabetik. Persamaan dengan penelitian ini adalah obat-obatan yang digunakan sebagai kontrol pada terapi simptomatik standar nyeri neuropati diabetik, yaitu pregabalin, gabapentin dan amitriptylin.

Tabel di atas menunjukkan penelitian-penelitian sebelumnya yang meneliti mengenai hubungan antara neuropati diabetik dengan keadaan defisiensi vitamin D (serum 25 (OH) D) serta terapi simptomatik yang biasa diberikan pada pasien dengan nyeri neuropati diabetik. Pada kajian sistematis dan meta analisis yang dilakukan oleh Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, *et al*, tahun 2015, bertujuan untuk memastikan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian neuropati diabetik pada 1484 pasien yang mengalami diabetes tipe 2. Hasil kajian sistematis dan meta analisis ini menunjukkan bahwa ada penurunan kadar serum 25 (OH) D pada pasien neuropati perifer diabetik (Interval Kepercayaan= 95% -8,57 hingga -4,14, $P < 0,00001$). Kekurangan vitamin D juga secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadi nyeri neuropati diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 2 (OR=2,88, Interval Kepercayaan: 95% 1,84-4,50, $P < 0,00001$). Meta-analisis dari tiga studi menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D secara independen terkait dengan peningkatan risiko neuropati perifer diabetik pada pasien dengan diabetes tipe 2 (OR 2,68, Interval kepercayaan 95%, 1,67-4,30, $P < 0,0001$).

Penelitian yang dilakukan oleh Maser, R., *et al*, pada tahun 2015 juga mencari hubungan antara insufisiensi vitamin D dengan penurunan fungsi saraf pada diabetes tipe 2. Penelitian ini dilakukan dengan metode analitis cross sectional, dengan sampel penelitian sebanyak 50 pasien yang mengalami diabetes tipe 2. Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa dari 50 pasien yang mengalami diabetes tipe 2 terdapat 26 pasien yang mengalami defisiensi serum 25(OH)D merupakan pasien yang lebih muda (66 ± 9 vs 60 ± 10 tahun, $p < 0,05$), lebih resisten terhadap insulin,

memiliki indeks massa tubuh yang lebih tinggi dan kadar adiponektin yang lebih rendah. dan menunjukkan bahwa insufisiensi vitamin D berhubungan dengan penurunan fungsi saraf parasimpatis terutama pada orang yang lebih muda. Persaman dari kajian sistematik oleh Lv WS, Zhao WJ, Gong SL , *et al* dan penelitian oleh Maser, R., *et al.*, dengan penelitian yang akan dilakukan ini adalah subjek penelitian menderita nyeri neuropati diabetik serta mengalami defisiensi vitamin D.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shehab, D, *et al*, 2015 yang bertujuan untuk mengukur efisensi pemberian suplementasi vitamin D jangka pendek yaitu selama 8 minggu pada pasien dengan diabetik neuropati. Hasil penelitian didapatkan konsentrasi serum 25(OH)D meningkat secara signifikan setelah pemberian vitamin D per oral pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo (32.8 ± 23.7 vs. 1.1 ± 3.6 , $p < 0.0001$). Peningkatan nilai *neuropathy symptom score* (NSS) juga signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok plasebo (-1.49 ± 1.37 vs. -0.20 ± 0.59 , $p < 0.001$). Tidak ada peningkatan pada *neuropathy disability score* (NDS) dan *nerve conduction study* (NCS) pada kedua kelompok setelah perlakuan. Persaman dari penelitian interventional, prospektif, non randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial oleh Shehab, D, *et al*, 2015, dengan penelitian yang akan dilakukan ini adalah subjek penelitian menderita nyeri neuropati diabetik serta mengalami defisiensi vitamin D, pemberian dilakukan pada kelompok perlakuan dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbedaan dengan penelitian ini adalah dosis vitamin D (cholecalciferol) yang diberikan pada kelompok perlakuan

sebanyak 50.000 IU per minggu selama 8 minggu dan pada penelitian ini digunakan dosis vitamin D 400 IU dua kali sehari selama 12 minggu.

Secara keseluruhan perbedaan dalam penelitian ini adalah adanya pemberian tambahan terapi vitamin D per hari pada terapi simptomatik nyeri neuropati diabetik (pregabalin, gabapentin atau amitriptilin) serta mengukur efektivitas pemberian tambahan terapi vitamin D terhadap pengurangan rasa tidak nyaman pada aktivitas sehari-hari pasien yang mengalami nyeri neuropati diabetik. Pengukuran penelitian ini menggunakan kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI) versi bahasa Indonesia. Metode penelitian menggunakan kuasi eksperimental dengan *non equivalent control group design*. Subjek penelitian adalah 77 pasien yang mengalami nyeri neuropati diabetik dan terbagi menjadi empat kelompok terapi. Intervensi dan pengukuran dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Pemberian tambahan terapi vitamin D dapat menurunkan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pasien nyeri neuropati diabetik.

5.2 Saran

5.2.1. Bagi Klinisi

Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan bagi para klinisi dalam menurunkan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pasien nyeri neuropati diabetik menggunakan tambahan terapi vitamin D.

5.2.2. Penelitian Selanjutnya

Penelitian berikutnya dapat mengukur nilai aktivitas harian pasien sebelum pemberian terapi, sehingga dapat diketahui seberapa besar pengurangan rasa tidak nyaman yang dialami pasien, serta melakukan pengukuran kadar vitamin D dan durasi pasien mengalami diabetes mellitus. Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan eksklusi pada sampel dengan variabel perancu yang signifikan.

Daftar Pustaka

- Alvarado, A.M., dan Navarro, S.A. (2016). Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus BComplex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*; volume 2016. 4078695
- Bayani, M. A., Akbari, R., Banasaz, B., & Saeedi, F. (2014). Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian journal of internal medicine*, 5(1), 40–42.
- Bilir, B., Tulubas, F., Bilir, B. E., Atila, N. S., Kara, S. P., Yildirim, T., Gumustas, S. A., Topcu, B., Kaymaz, O., & Aydin, M. (2016). The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of physical therapy science*, 28(7), 2159–2163.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC. (2005). American Diabetic Association Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association , *Diabetes Care* vol. 28 (pg. 956-62).
- Bril V, England J, Franklin GM, *et al*, American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. (2011). Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*;76:1758–65.
- Britton, A., Brunner, E., Kivimaki, M., Shipley, M.J. (2012). Limitations to functioning and independent living after the onset of coronary heart disease: what is the role of lifestyle factors and obesity?. *European Journal of Public Health*;22(6), 831–835.
- Butt TF, Branch RL, Beesley L, Martin U. Managing hypertension in the very elderly: effect of adverse drug reactions (ADRs) on achieving targets. *J Hum Hypertens*. 2010;24:514–8.
- Cabezas-Cerrato, J. 1998. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*;41(11):1263-9.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. (2012). Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 6

- Canavan, M., Smyth, A., Bosch, J., Jensen, M., McGrath, ER. Mulkerrin, EC., O'Donnell, MJ. (2015). Does lowering blood pressure with antihypertensive therapy preserve independence in activities of daily living? A systematic review. *Am J Hypertens*;28(2):273-9.
- Caskie, G. I., Sutton, M. C., & Margrett, J. A. (2010). The relation of hypertension to changes in ADL/IADL limitations of Mexican american older adults. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 65B(3), 296–305.
- Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N., Borekci, E. Adam, M. Celikbilek, M., Suher, M., dan Delibas, N . (2014). Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol Belg*; 115:47–52.
- Chaudhuri JR, Mridula KR, Rathnakishore C, Balaraju B, Bandaru VS. (2017). Association of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Pediatric Epileptic Patients. *Iran J Child Neurol*;11(2):48–56.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in endocrinology*, 8, 6.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. (2010). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*; 17(8):1010-8.
- Deli G., Bosnyak E., Pusch G., Komoly S., dan Feher G. (2013). Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology* 98:267-280.
- DiPietro, L. (2001). Physical Activity in Aging: Changes in Patterns and Their Relationship to Health and Function. *Journals of Gerontology:SERIES A Copyright 2001 by The Gerontological Society of America*, Vol. 56A (Special Issue II):13–22
- Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of pain research*, 9, 457–467. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>
- Ebadi A, Bakhshian Kelarjani R, Malmir M, et al.(2011) Comparison of quality of life in military and non-military men with hypertension. *J Mil Med*;13:189–94

- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL.(2008) Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*;120:1-34.
- Emad, M., Arjmand, H., Farpour, H. R., & Kardeh, B. (2018). Lipid-lowering drugs (statins) and peripheral neuropathy. *Electronic physician*, 10(3), 6527–6533.
- Forrest, KYZ., Maser, RE., Pambianco, G., Becker, DJ., Orchard, TJ. 1997. Hypertension as a Risk Factor for Diabetic Neuropathy: A Prospective Study. *Diabetes*; 46(4): 665-670.
- Franklin. B.A., dan Lavie, C.J. (2015). Impact of Statins on Physical Activity and Fitness: Ally or Adversary?. *Mayo Clin Proc*;90(10):1314-1319.
- Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA.(2017) Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J*;38:1112–8.
- Fry, M., McLachlan, S., Purdy, S. *et al.* (2016). The implications of living with heart failure; the impact on everyday life, family support, co-morbidities and access to healthcare: a secondary qualitative analysis. *BMC Fam Pract*; 17:139
- Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH.(2002). Statins and risk of polyneuropathy. *Neurology*;58:1333–1337.
- Gazoni, FM., Malezan, WR., dan Santos, F.C. 2016. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev. dor*; 17(1).
- Gröber U, Kisters K. (2012). Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*;4(2):158–166.
- Heaney RP. (2005). The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*.; 97(1-2):13-9.
- Hegde, S. M., & Solomon, S. D. (2015). Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Current hypertension reports*; 17(10): 77.
- Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med.* Auckl. NZ. 2006;36:109–116
- Hicks, C. W., & Selvin, E. (2019). Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Current diabetes reports*; 19(10): 86.
- <https://kbbi.web.id/efektif> [Accessed 13 Februari 2020].

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg173> [Accessed 26 September 2019].

Javed, A., Furqan, A., Zaheer, M., Kasuri, N. 2014. Gender based differences in diabetic peripheral neuropathy. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 9(4):20-24.

Jung, J. H., Tantry, U. S., Gurbel, P. A., & Jeong, Y. H. (2015). Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism journal*. 39(2): 95–113.

Juster-Switlyk, K., & Smith, A. G. (2016). *Updates in diabetic peripheral neuropathy*. F1000Research, 5.

Kennel, K., Drake, M.T., Hurley, D.L. (2018). Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat . *Mayo Clin Proc* ;85(8):752-758

Khanna, E., Kumar, A., Khanna, R. (2015). Brief pain inventory scale: An emerging assessment modality for orofacial pain. *Indian Journal of Pain*; 29. 10.4103/0970-5333.155167

Klotz, U. 2009. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.*;41(2):67-76.

Konzem, SL., Devora, VSD., Bauer, DW. (2002). Controlling Hypertension in Patients with Diabetes. *Am Fam Physician*; 66 (7):1209-1215.

Kudel, I., Hopps, M., Cappelleri, J. C., Sadosky, A., King-Concialdi, K., Liebert, R., Stacey, B. R. (2019). Characteristics of patients with neuropathic painsyndromes screened by the pain DETECT questionnaire and diagnose byphysicianexam. *Journal of Pain Research*, 12, 255–268.

Lv, W. S., Zhao, W. J., Gong, S. L., Fang, D. D., Wang, B., Fu, Z. J., Wang, Y. G. (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), 513–518. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0210-6>

Malik, RA., Andag-Silva, A., Dejthevaporn, C., Hakim, M., Koh, J. S., Pinzon, R., Sukor, N., & Wong, K. S. 2020. Diagnosing peripheral neuropathy in SouthEast Asia: A focus on diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 10.1111/jdi.13269. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jdi.13269>

Mao, F., Zhu, X., Liu, S., Qiao, X., Zheng, H., Lu, B., & Li, Y. (2019). Age as an Independent Risk Factor for Diabetic Peripheral Neuropathy in Chinese

- Patients with Type 2 Diabetes. *Aging and disease*, 10(3), 592–600. doi:10.14336/AD.2018.0618
- Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. (2015). Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 21:174–81.
- McCall, B. (2018). Low Vitamin D Levels in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/901641> [Accessed: 21 February 2020].
- Meijer, J. W. G., Smit, A. J., van Sonderen, E., Groothoff, J. W., Eisma, W. H., & Links, T. P. (2002). Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabetic Medicine*, 19(11), 962–965.
- Meijer, J.W.G., Sonderen, E.V., Blaauwwekel, E.E., Smit, A.J., Groothoff, J.W., Eisma, W.H., Links, T.P. 2000. Diabetic Neuropathy Examination: A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 23:750–753.
- Miettinen. T., Kautianinen, H., Mantyselka, P., Linton, S.J., Kalso, E. (2019). Pain interference type and level guide the assessment process in chronic pain: Categorizing pain patients entering tertiary pain treatment with the Brief Pain Inventory. *PLOS ONE* 14(8): e0221437.
- Murnion B. P. (2018). Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Australian prescriber*, 41(3), 60–63.
- Nascimento, O., Pupe, C., dan Cavalcanti, E. (2016). Diabetic Neuropahty. *Rev Dor. São Paulo*. 17 (1):46-51
- Nesto RW. 2004. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 116 (Suppl. 5A): 11S– 22S.
- Nicolucci, A., dan Standl, E. 2011. Antiplatelet Therapy for Every Diabetic Person?. *Diabetes Care*; 34: S150-S154.
- O'Brien, P. D., Hur, J., Robell, N. J., Hayes, J. M., Sakowski, S. A., & Feldman, E. L. (2016). Gender-specific differences in diabetic neuropathy in BTBR ob/ob mice. *Journal of diabetes and its complications*, 30(1), 30–37. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.018
- Obrosova IG. (2009). Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics* 6: 638–647.

- Osugi, Y., Ino, T., Kobayashi, D., Iwata, M., Asai, K. (2019). Effect of continuation of antiplatelet therapy on survival in patients receiving physician home visits. *BMC Geriatric*; 19:366.
- Padwal, R., dan Laupacis, A. 2004. Antihypertensive Therapy and Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 27(1): 247-255.
- Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, Kant V, Latief N, More AS, *et al.*(2014). Atorvastatin attenuates neuropathic pain in rat neuropathy model by down-regulating oxidative damage at peripheral, spinal and supraspinal levels. *Neurochem Int.* ;68:1–9.
- Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. (2009) Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr Pract.* ; 15(2):95-103.
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575–584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Pop-Busui,R., Boulton,A., Feldman, E., Bril, E. Freeman, R., Malik, R., Sosenko, J., Ziegler, D. (2017) Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 40 pp 136–154
- Rajan, R.S., Gray, L.D., dan George, E. (2014). Painful Diabetic Neuropathy. Continuing Education in Anaesthesia. *Critical Care & Pain* 14: 230-235.
- Sharma, AM., Janke, J., Gorzelniak, K., Engeli, A., Luff, F.C. 2002. Angiotensin Blockade Prevents Type 2 Diabetes by Formation of Fat Cells. *Hypertension*;40:609–611.
- Shehab, D., Al-Jarallah, K., Abdella, N., Mojiminiyi, O.A., Al Mohamedy, H. (2015). Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Princ Pract*; 24:250–256
- Shipton, E. A., & Shipton, E. E. (2015). Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain research and treatment*, 904967.
- Soni, R. K., Porter, A. C., Lash, J. P., & Unruh, M. L. (2010). Health-related quality of life in hypertension, chronic kidney disease, and coexistent chronic health conditions. *Advances in chronic kidney disease*, 17(4), e17–e26.

- Teixeira, D.C., Hernandez, N.A., Probst, V.S., Ramos.E.M.C., Brunetto, F., Pitta, F. (2012). Profile of physical activity in daily life in physically independent elderly men and women. *Rev. bras. educ. fís. Esporte*; 26:4
- Thachil J. (2016). Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. *Clinical medicine (London, England)*, 16(2), 152–160.
- Treede R. D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain reports*, 3(2), e643.
- Valenti, G., Bonomi, A. G., & Westerterp, K. R. (2016). Walking as a Contributor to Physical Activity in Healthy Older Adults: 2 Week Longitudinal Study Using Accelerometry and the Doubly Labeled Water Method. *JMIR mHealth and uHealth*, 4(2), e56.
- Vinik E, Silva MP, Vinik AI. (2011). Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and bio-chemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:97–109.
- Yang, Z., Chen, R., Zhang, Y., Huang, Y., Hong, T., Sun, F., Ji, L., & Zhan, S. (2018). Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(7), CD010974.
- Ybarra-Munoz, J. Jurado-Campos, J., Garcia-Gil, M. 2016. Cardiovascular disease predicts diabetic peripheral polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes: A 10-year prospective study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 15(4) 248 –254.
- Yildiz, A.N., Ucar, H.I., Altinta, K.H., Bilir, N. (2007). Daily Activities of Working Men, Working Women, and Unemployed Women in Ankara, Turkey. *Prethodno priopcenje*:237-250.