

**DETEKSI DINI NEUROPATI PERIFER DIABETIC  
PADA DIABETES MELLITUS: *LITERATURE REVIEW***

**SKRIPSI**



Diajukan Oleh:

Ana Sri Rahayu  
NIM 20.0603.0042

**PROGRAM STUDI S1 ILMU KEPERAWATAN  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG  
2023**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme, yang menunjukkan bahwa seseorang memiliki tinggi kadar glukosa darah yang berkaitan dengan produksi atau penggunaan insulin, atau berpotensi keduanya proses metabolisme. Status glukosa darah yang meningkat (hiperglikemia), mempengaruhi berbagai sel di seluruh tubuh yang berfungsi baik vital maupun fungsi sekunder, termasuk otak kunci, organ dan proses jaringan otot. Diabetes mellitus sering melemahkan secara alamiah dan sering tidak terdeteksi, dan seringkali penyakit telah berkembang sampai gejala meningkat ke titik di mana kerusakan yang signifikan mungkin ada atau peristiwa besar dapat terjadi (*Center for Disease Control and Prevention, 2014*).

Menurut data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2018, penyakit tidak menular menjadi penyebab kematian utama di seluruh dunia dengan persentase mencapai 71%. WHO juga mencatat adanya peningkatan jumlah penderita Diabetes Melitus sebesar 8,5% pada populasi orang dewasa, dengan total 422 juta orang yang menderita Diabetes Melitus di seluruh dunia. Terutama, peningkatan ini terjadi di negara-negara dengan status ekonomi menengah dan rendah (WHO, 2018).

DM Tipe II dan PD (pre diabetes) adalah masalah kesehatan di seluruh dunia, dengan jumlah yang meningkat pesat (*International Diabetes Federation, 2014*). *Diabetic Peripheral Neuropathy* adalah komplikasi yang signifikan terkait dengan kondisi hiperglikemik akut dan kronis seperti DM Tipe II dan PD, namun sedikit ada penelitian yang mengevaluasi kemampuan alat skrining berbiaya rendah untuk secara efektif mendeteksi sedini mungkin tahapan penyakit. Mengingat bahwa *Diabetic Peripheral Neuropathy* sering melemahkan (Vinik et al., 2013), deteksi penyakit lebih awal sebaiknya memungkinkan pengobatan dan pengelolaan, semoga dapat mencegah defisit jangka panjang dalam ambulasi

(Eikenberg & Davy, 2013; Papanas & Ziegler, 2012). Riset para ilmuwan setuju bahwa menangkap patologi pada tahap paling awal penting untuk mencegah mayor komplikasi dan penurunan kualitas hidup, sehingga upaya yang ditargetkan harus dilakukan untuk mendeteksi *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) selama tahap awal hiperglikemia (*Prevention of Type 2 Diabetes: From Science to Therapy*, 2012).

Prevalensi DPN (*Diabetic Peripheral Neuropathy*) sebagai komplikasi dari DM tidak diketahui secara pasti dan laporan bervariasi dari 10% sampai 90% pada pasien diabetes, tergantung pada kriteria dan metode yang digunakan untuk mendefinisikan neuropati, dan telah dilaporkan bahwa komplikasi neurologis terjadi sama pada pasien diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Prevalensi regional DPN adalah 12,9% di Amerika Utara dan 3,2% umumnya di Afrika. Sekitar 50% pasien dengan diabetes diperkirakan mengalami DPN, tergantung pada durasi penyakit dan pengendalian diabetes (Kisozi, Twaha, et al., 2017).

Di Indonesia, angka kejadian penyakit tidak menular terus mengalami peningkatan. Menurut data Kementerian Kesehatan RI tahun 2019, persentase penyakit tidak menular mencapai 69,91%. Hasil dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi penyakit tidak menular dibandingkan dengan Riskesdas 2013. Untuk Diabetes Melitus dari 6,9% menjadi 8,5%. Dalam daftar sepuluh negara dengan jumlah penderita Diabetes Melitus terbanyak, Indonesia menduduki peringkat keempat dengan prevalensi sebesar 8,6% dari total populasi menderita Diabetes Melitus tipe 2 (Safitri et al., 2022).

IDAI mencatat terdapat 1.645 kasus di Indonesia yang menderita diabetes pada Januari 2023. Hampir 60% penderitanya adalah anak perempuan. Sedangkan berdasarkan usianya, sebanyak 46% berusia 10-14 tahun, dan 31% berusia 14 tahun ke atas. Sementara itu, menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, dua dari tiga remaja berusia 5-19 tahun mengonsumsi minuman berpemanis sekali sehari atau lebih.

Diabetes Mellitus tipe II merupakan penyakit degeneratif yang sampai saat ini masih sulit ditangani. Hal ini disebabkan karena Diabetes Mellitus tipe II (DM Tipe II) memiliki berbagai faktor risiko mulai dari gaya hidup, aktifitas fisik serta pola makan yang kurang baik yang memang cenderung sulit untuk dikontrol secara komprehensif sehingga angka kejadian DM tipe II terus meningkat (Lathifah, 2017).

Oleh karena itu, deteksi dini neuropati diabetik dengan akurat dapat secara signifikan mengurangi dampak buruk yang ditimbulkan oleh kerusakan saraf perifer (Aktifah & Faradisi, 2022). Melalui pendeteksian dini dan pengendalian diabetes serta faktor-faktor risiko neuropati, perkembangan neuropati diabetik dapat dicegah, ditunda, atau diperlambat (Gogia & Rao, 2017).

Menurut data laporan penyakit di wilayah kecamatan Magelang Utara dari 41 penderita DM ada 33 yang mengalami neuropati perifer (Data Kesakitan Puskesmas Magelang Utara Tahun 2022).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Deteksi Dini Neuropati Perifer Diabetic Pada Diabetes Mellitus: *Literature review*”.

#### B. Rumusan Masalah

*International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan masalah global diabetes hingga telah mencapai 387 juta orang pada 2014, dan memperkirakan jangkauan diabetes meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Federasi Diabetes Internasional, 2014). Dengan dampak yang begitu signifikan, DPN adalah salah satu komplikasi paling umum dan menyusahakan yang mungkin dihadapi pasien DM Tipe II yang dapat merusak organ tubuh bahkan pada tahap awal. Pentingnya deteksi dan pengobatan dini pada DPN karena saraf perifer memiliki kemampuan terbatas untuk berregenerasi. Dengan deteksi dini perkembangan kerusakan saraf perifer dapat dihambat atau dihentikan.

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah terhadap “Deteksi Dini Neuropati Perifer Diabetic Pada Diabetes Mellitus: *Literature review*” adalah metode apa dan gambaran berbagai metode pengukuran dini neuropati perifer diabetik pada pasien Diabetes Mellitus.

### C. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Menganalisis gambaran berbagai metode deteksi dini neuropati perifer diabetik pada pasien dengan Diabetes Mellitus.

#### 2. Tujuan Khusus

a. Mengetahui bagaimana intervensi deteksi dini neuropati perifer diabetik pada responden.

b. Mengetahui gambaran metode deteksi dini neuropati perifer diabetik pada responden.

c. Mengetahui gambaran efektifitas metode deteksi dini neuropati perifer diabetik yang dilakukan pada responden.

### D. Manfaat Penelitian

#### 1. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan wawasan ilmiah peneliti mengenai metode deteksi dini neuropati perifer untuk mencegah komplikasi pada responden dengan diabetes mellitus.

#### 2. Bagi Instansi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan bisa digunakan sebagai panduan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam penerapan metode deteksi dini neuropati perifer diabetik pada pasien Diabetes Mellitus.

#### 3. Bagi Instansi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk menambah wawasan terkait metode–metode penatalaksanaan deteksi dini neuropati perifer pada diabetes mellitus dan menjadi pertimbangan bagi akademisi untuk meneliti lebih jauh efektivitasnya dalam pencegahan kerusakan organ dan sistem tubuh.

#### 4. Bagi Profesi Keperawatan

Penelitian ini dapat menjadi acuan tentang pencegahan kerusakan saraf yang lebih parah dengan melakukan deteksi dini neuropati perifer pada diabetes mellitus.

#### 5. Bagi Peneliti Selanjutnya

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi peneliti selanjutnya terkait dengan penelitian metode-metode lain dalam deteksi dini neuropati perifer diabetic pada Diabetes Mellitus.

#### E. Target Luaran

Laporan dari hasil penelitian ini diharapkan akan dipublikasikan menjadi artikel ilmiah dalam Jurnal SINTA 5 pada “Borobudur *Nursing Review*” Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### A. Diabetes Mellitus

##### 1. Definisi Diabetes Mellitus

Kata-kata "Diabetes" dan "Mellitus" berasal dari bahasa Yunani. "Diabetes" berarti "*passer-by: a siphon*" dan "mellitus" berarti "manis", merujuk pada sekelompok sindrom resistensi insulin yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi dalam jangka waktu yang lama. Hal ini dijelaskan oleh orang Mesir kuno 3000 tahun yang lalu. Di daerah setempat, penyakit ini umumnya dikenal sebagai diabetes/penyakit gula dan merupakan penyakit tidak menular. Diabetes mellitus dapat menyebabkan komplikasi serius jangka panjang seperti penyakit kardiovaskular, stroke, nefropati kronis, dan ulkus kaki, dll. Diabetes mellitus tidak berhubungan dengan "Diabetes Insipidus", yang merupakan masalah retensi cairan terkait ginjal. Diabetes mellitus memiliki empat jenis, yaitu T1DM, T2DM, GDM, dan jenis spesifik lainnya (Afroj A. Shaikh et al., 2022).

##### 2. Tipe Diabetes Mellitus

###### a. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (T1IDDM)

Jenis diabetes mellitus ini juga dikenal sebagai Diabetes Autoimun dan sebelumnya dikenal sebagai diabetes onset juvenil. Penyakit ini juga dikenal sebagai penyakit poligenik yang rentan terhadap ketoasidosis (Kumar et al., 2020). Penyakit ini terjadi terutama pada anak-anak dan dewasa, dan berkembang sebelum usia 40 tahun, penyakit ini muncul tiba-tiba pada remaja dan dapat mengancam nyawa. T1DM dapat diatasi atau diobati dengan insulin, tetapi tidak ada obat yang dapat menyembuhkannya. Bentuk ini sebelumnya dikenal sebagai "*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*". Penyebab pasti T1DM masih belum diketahui (Nagesh et al., 2020). Orang-orang yang menderita T1DM membutuhkan insulin. T1DM terjadi karena kegagalan pankreas dalam memproduksi jumlah insulin yang cukup akibat hilangnya sel beta atau kerusakan sel beta (*American Diabetes Association*, 2014).

Jumlah gula yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan masalah jangka pendek dan jangka panjang. T1DM adalah sindrom metabolik kronis yang ditandai dengan ketidakmampuan produksi insulin. Glukosa dari makanan Anda tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga meningkatkan konsentrasinya dalam aliran darah. Sekitar 10% orang menderita diabetes tipe 1 (Lal, 2016).

b. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (T2NIDDM)*

T2NIDDM juga dikenal sebagai Diabetes Dewasa dengan gangguan sekresi insulin yang teridentifikasi dalam T2DM berkontribusi terhadap Resistensi Insulin (IR). Bentuk ini sebelumnya dikenal sebagai "non-insulin-dependent diabetes mellitus". Penyakit ini disebabkan oleh resistensi insulin dan kerusakan pada sel beta akibat penumpukan glukosa dalam aliran darah. Penyakit ini merupakan penyakit progresif yang berkembang dalam beberapa tahapan-tahapan. Kondisi di mana sel-sel gagal merespons insulin dengan baik atau tingkat insulin yang rendah menyebabkan hiperglikemia dan asam lemak bebas. Pada T2DM akan menyebabkan pengaruh terhadap pembuluh darah, jantung, dan juga menyebabkan penyakit dan kematian pasien. Penyebab paling umum adalah kombinasi kelebihan berat badan dan kurangnya olahraga. Pada T2DM terjadi komplikasi jangka panjang pada ginjal (Kumar et al., 2020).

c. *Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*

Pasien yang hamil dengan Diabetes ini dibagi ke dalam kelompok GDM. GDM adalah jenis yang paling umum dari penyakit monogenik yang dapat diturunkan, wanita yang telah menderita Kelas A2 membutuhkan Insulin atau Obat lainnya. Diabetes gestasional merupakan jenis utama ketiga, dan terjadi pada wanita hamil yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes mellitus. GDM biasanya terdeteksi pada tahap-tahap akhir kehamilan dan sering terjadi pada wanita yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes mellitus. Janin yang lahir dengan diabetes mellitus berisiko tinggi mengalami obesitas dan T2DM di masa depan. GDM memiliki dua kelas - Kelas A1 dan Kelas A2. Ini terjadi pada sekitar 4% dari semua kehamilan. Kelas A1 ditangani dengan Diet dan Olahraga. Diabetes gestasional diperkirakan akan meningkat sekitar 18% secara global (Coustan, 2013).



*d. Other Specific Type of Diabetes Mellitus (Monogenic Types)*

Dalam hal ini, terdapat MODY, LADA, dan Endokrinopati. Penyakit ini disebabkan oleh kelainan genetik dalam sekresi internal hormon insulin. 1 hingga 5% dari orang yang menderita diabetes mellitus mengembangkannya melalui mutasi genetik. Hal ini termasuk penyakit pada pankreas, beberapa jenis pembedahan, kelainan genetik pada sel beta, terapi kanker, penggunaan obat-obatan, dan infeksi, dll. Beberapa obat digunakan atau dikombinasikan dengan pengobatan HIV/AIDS atau transplantasi organ. Terdapat juga subjenis seperti MODY, LADA, dan Endokrinopati (Afroj A. Shaikh et al., 2022):

1) MODY: Tipe ini mungkin membutuhkan atau tidak membutuhkan Insulin. MODY merupakan kependekan dari *maturity onset diabetes of young*. MODY adalah diabetes mellitus yang diwariskan melalui mutasi genetik pada gen autosom dominan yang mempengaruhi sekresi atau produksi insulin, dan bukan merupakan diabetes yang bergantung pada insulin. Diagnosis umumnya ditegakkan pada anak-anak di bawah usia 25 tahun dengan faktor genetik. Gen HNF1-Alpha (*Hepatocyte Nuclear Factor*) menyebabkan sekitar 70% kasus MODY. Ini terkait dengan kelainan genetik pada sel  $\beta$ . Pada jenis ini, terjadi hiperglikemia pada usia dini. Secara klinis, MODY memiliki kesamaan dengan T2DM.

2) LADA: merupakan kependekan dari *latent autoimmune diabetes in adults*. Setelah diagnosis, Insulin tidak diperlukan selama berbulan-bulan hingga setahun. Mereka tidak memproduksi insulin dan secara klinis mirip dengan T1DM. LADA terjadi karena sel-sel pankreas berhenti memproduksi insulin. LADA hadir pada orang dewasa muda pada usia dua puluhan dan dapat disalahartikan sebagai diabetes mellitus tipe 2 karena faktor usia. Tipe 1DM berbeda dengan LADA.

3) *Endocrinopathies*: Beberapa hormon memiliki pengaruh pada aktivitas insulin atau menghambat aksi insulin. Gangguan kadar glukosa darah puasa terjadi ketika kadar glukosa puasa lebih tinggi dari 100 mg/dL tetapi kurang dari 126 mg/dL. Hal ini dapat meliputi sindrom ovarium polikistik, kanker pankreas atau tumor, dan gangguan hormonal lainnya dalam produksi insulin.

### 3. Faktor-faktor Penyebab Diabetes Mellitus

Diabetes tipe 1 disebabkan oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan. Risiko peningkatan yang terlihat pada anggota keluarga dapat disebabkan oleh gen yang dibagikan dan lingkungan yang dibagikan. Asosiasi genetik yang paling kuat untuk diabetes tipe 1 adalah dengan alel tertentu pada gen kelas II HLA (rasio odds [OR] >6). Diperkirakan bahwa 30% - 50% risiko genetik untuk diabetes tipe 1 dapat dikaitkan dengan wilayah HLA (26). Lebih dari 50 lokus non-HLA yang terkonfirmasi, ditemukan melalui studi kandidat gen dan studi asosiasi genom menyeluruh (GWAS), memberikan risiko genetik yang tersisa, masing-masing dengan efek sedang hingga kecil (Rewers et al., 2015)..

Locus non-HLA yang paling kuat terkait dengan diabetes tipe 1 termasuk INS (33) dan PTPN22 (34), keduanya dengan rasio odds sekitar 2. Salah satu alasan mengapa gen-gen ini tampak memiliki efek yang relatif kecil adalah bahwa mereka mungkin perlu bekerja bersama dengan faktor lain, seperti paparan lingkungan (interaksi gen-lingkungan). Variasi gen non-HLA yang telah diteliti lebih detail sejauh ini tampaknya penting baik dalam memicu autoimunitas pulau pankreas maupun dalam perkembangan penyakit klinis; namun, sebagian besar studi masih kurang bertenaga untuk membedakan perbedaan ini (Rewers et al., 2015).

Pada diabetes mellitus tipe 2, korelasi genetik yang dapat diwariskan dapat menjadi faktor penyebab meskipun belum sepenuhnya mengungkap patofisiologi T2DM sampai saat ini, fakta bahwa penyakit ini memiliki komponen genetik yang signifikan. Tingkat kesesuaian yang lebih tinggi ditemukan di antara saudara kembar monozigotik (96%) dibandingkan dengan saudara kembar dizigotik dalam beberapa studi kembar tetapi tidak dalam semua studi kembar yang merupakan bukti yang meyakinkan akan adanya komponen genetik yang signifikan dalam T2DM. Selain itu, sekitar 40% kerabat tingkat pertama pasien T2DM dapat mengembangkan diabetes, sementara tingkat kejadian hanya 6% pada populasi umum (Wu et al., 2014).

Selain sejumlah komponen genetik yang signifikan yang terkait dengan T2DM, analisis segregasi juga menunjukkan sifat poligenik dari T2DM. Locus kerentanan

T2DM telah ditemukan melalui studi asosiasi genom menyeluruh (GWAS) sejak awal tahun 2007. Kemudian, banyak GWAS yang dilakukan di berbagai negara dan kelompok etnis telah melaporkan sinyal keterkaitan pada kromosom yang sama atau berbeda dengan T2DM, dan telah berhasil mengidentifikasi sekitar 75 lokus kerentanan yang terkait dengan T2DM. Contoh gen kandidat adalah KCNJ11 (*potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11*), TCF7L2 (*transcription factor 7-like 2, the strongest T2D locus identified to date*), IRS1 (*insulin receptor substrate 1*), MTNR1B (gen reseptor melatonin), PPAR $\gamma$ 2 (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2*), IGF2BP2 (*insulin-like growth factor two binding protein 2*), CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), HHEX (*hematopoietically expressed homeobox*), dan gen FTO (*fat mass and obesity associated*). Ditemukan juga bahwa kapasitas produksi IL-10 yang rendah juga terkait dengan T2DM (Wu et al., 2014).

Berbagai faktor gaya hidup memiliki peran yang sangat penting dalam perkembangan T2DM, seperti gaya hidup yang kurang aktif, kurangnya aktivitas fisik, merokok, dan konsumsi alkohol. Studi epidemiologi yang substansial telah menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor risiko paling penting untuk T2DM, yang dapat mempengaruhi perkembangan resistensi insulin dan progresi penyakit. Hampir 90% pasien diabetes mengembangkan T2DM terkait dengan kelebihan berat badan menurut WHO. Selain itu, obesitas memiliki hubungan yang kuat dengan faktor warisan. Pamidi & Tasali (2012) menunjukkan bahwa *sleep apnea obstruktif* (OSA), gangguan tidur yang dapat diobati yang umum terjadi pada orang dewasa yang kelebihan berat badan dan obesitas, telah menjadi faktor risiko modifiable yang baru yang relevan dengan resistensi insulin dan intoleransi glukosa, dan dapat mempengaruhi perkembangan pra-diabetes (20%-67%) dan T2DM (15%-30%), independen dari faktor risiko bersama. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa OSA pada pasien T2DM lebih umum terjadi (36%-60%) daripada pada populasi umum (Wu et al., 2014).

## B. Neuropati Diabetik

### 1. Definisi Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik adalah hilangnya fungsi sensorik yang dimulai secara distal pada ekstremitas bawah yang juga ditandai dengan nyeri dan morbiditas yang substansial. Dari waktu ke waktu, setidaknya 50% penderita diabetes mengalami neuropati diabetik. Kontrol glukosa secara efektif menghentikan perkembangan neuropati diabetik pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1, tetapi efeknya lebih sederhana pada mereka dengan diabetes melitus tipe 2 (Feldman et al., 2019).

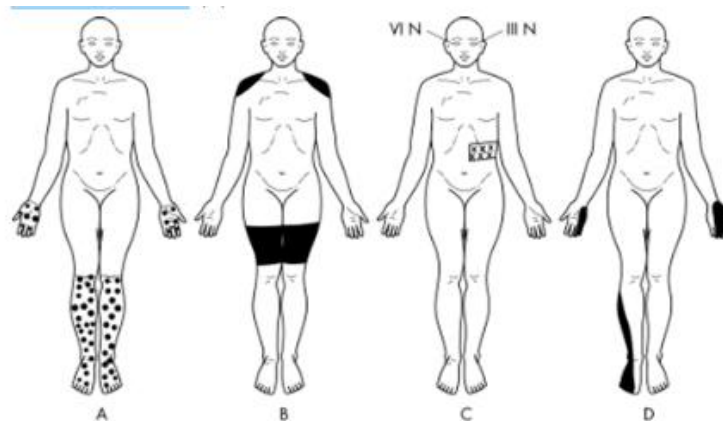
### 2. Epidemiologi

Faktor independen yang secara signifikan terkait dengan diabetik perifer neuropatik (DPN) adalah usia, berat badan, dan penyakit arteri perifer. Nyeri neuropatik berdampak besar pada kualitas hidup pasien, terutama dengan menyebabkan gangguan yang cukup besar pada tidur, aktivitas sehari-hari, dan kenikmatan hidup. Nyeri neuropatik kronis terjadi pada 13-26% pasien diabetes. Dalam sebuah survei terbaru dari Augsburg, Jerman, prevalensi polineuropati yang menyakitkan ditemukan 13,3% pada subjek diabetes, 8,7% pada individu dengan gangguan toleransi glukosa, 4,2% pada individu dengan gangguan glukosa puasa, dan 1,2% pada individu dengan toleransi glukosa normal. (Pop-Busui et al., 2017).

### 3. Manifestasi Klinis

Pasien dengan neuropati diabetik yang menyakitkan secara khas datang dengan keluhan kesemutan, mati rasa, rasa terbakar, jenis nyeri seperti menusuk yang menyiksa, kadang-kadang tidak dapat mereda dan mungkin berhubungan dengan paresthesia dan hiperestesia ditambah dengan rasa sakit yang dalam di kaki atau tangan. Kondisi ini biasanya merupakan jenis neuropati sensorimotor distal simetris. Karakteristik klinis lainnya adalah karena keterlibatan dari nerve fiber kecil dan besar (sensorimotor campuran). Pada awalnya, bagian paling distal dari ekstremitas yang terkena, menyebabkan hilangnya sensorik dengan bentuk *glove* and *stocking* yang khas, yang menunjukkan keterlibatan serabut saraf terpanjang. Hilangnya sensorik diikuti dengan keterlibatan tungkai atas bagian distal, aspek anterior batang tubuh, dan kemudian puncak kepala. Secara

keseluruhan terjadi gangguan sensasi raba ringan, kepekaan terhadap tekanan dan getaran, serta proprioseptif sendi. Gejala biasanya muncul pada malam hari dan secara keseluruhan mempengaruhi kualitas hidup individu termasuk mobilitas, pekerjaan, tidur, suasana hati, harga diri, rekreasi dan aktivitas sosial (Rachmantoko *et al.*, 2021)



**Gambar: Diagram skematik bentuk diabetik neuropatik.**

Kulit yang kering dan pecah-pecah ditambah dengan kondisi deformitas yang menimbulkan tekanan pada kaki terutama saat memakai sepatu yang tidak pas dapat menyebabkan ulkus pada kaki pasien DM. Oleh karena penurunan persepsi nyeri pada neuropati sensoris, pasien DM dapat mengalami ulkus tanpa menyadarinya (LeMone dkk, 2018).

#### 4. Penatalaksanaan

Perawatan farmakologis, dengan pengecualian yang ditargetkan untuk kontrol glikemik, bersifat simptomatik, tidak terfokus pada mekanisme patofisiologis, dibatasi oleh efek samping dan oleh perkembangan dari toleransi. Berbagai macam obat, digunakan sendiri atau dalam kombinasi, telah terbukti secara signifikan mengurangi nyeri neuropatik dibandingkan dengan plasebo dalam uji coba terkontrol secara acak, tetapi pereda nyeri tetap tidak memadai untuk kebanyakan pasien. Secara umum, dalam uji klinis, pengobatan dianggap berhasil jika pasien memperoleh 50% pengurangan tingkat nyeri diiringi dengan beberapa efek menguntungkan tambahan pada tidur, kelelahan, depresi dan kualitas hidup. Dengan demikian, manajemen kondisi ini pada dasarnya terdiri dari eksklusi

penyebab lain dari neuropati perifer yang menyakitkan, meningkatkan kontrol glikemik sebagai terapi profilaksis dan menggunakan obat-obatan untuk mengurangi rasa sakit (Iqbal et al., 2018).

Terlepas dari pendekatan multimodal dan multidisiplin untuk pengobatan, jalur utama didasarkan pada farmakologis. Tiga agen berbeda memiliki persetujuan peraturan di Amerika Serikat untuk pengobatan DNP: pregabalin, duloxetine dan tapentadol. Namun, karena pereda nyeri masih kurang optimal dan menantang bagi dokter, obat-obatan dari berbagai kelas farmakologis telah digunakan dan beberapa di antaranya seperti capsaicin krim topikal, patch lidokain, asam alpha lipoic, spray isosorbid dinitrat, serta opioid (Rachmantoko et al., 2021).

### C. Metode Deteksi Dini Neuropati Perifer Pada Diabetes Mellitus

Ada beberapa cara yang dapat dilakukan untuk melakukan deteksi dini neuropati perifer pada Diabetes Mellitus (Pamungkas & Usman, 2021), diantaranya adalah:

#### 1. *Neuropathy System Score* (NSS)

*Neuropathy System Score* (NSS) merupakan salah satu alat ukur/instrument yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya resiko neuropathy dan menilai derajat keparahan neuropati pada pasien diabetes mellitus. NSS ini adalah kuisioner yang berisi penilaian terkait gejala klinis sensorik maupun motorik. System penilaian dalam kuisioner ini memiliki nilai maksimum 10 poin yang selanjutnya dibagi menjadi tiga yaitu, skor (3-4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat. Penilaian NSS dilakukan dengan mengamati gejala negative dari neuropathy seperti rasa terbakar, tebal, kesemutan, rasa lemah dan gejala positif berupa keluhan nyeri dan kram, juga menilai lokasi serta karakteristik keluhan.

#### 2. *Neuropathy Deficit Score* (NDS)

*Neuropathy Deficit Score* (NDS) merupakan instrument pemeriksaan klinis sederhana yang digunakan untuk menilai abnormalitas refleks dan penilaian sensorik pada pasien dengan diabetes mellitus. Penilaian neuropathy melalui instrument tersebut dapat dilakukan dengan waktu yang singkat. Penilaian NDS mempunyai skor maksimum 10, yang mengindikasikan hilangnya secara total sensorik dari semua modalitas dan hilangnya refleks. Derajat keparahan neuropati dibagi menjadi tiga, skor (3-4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat.

### 3. *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)*

MNSI adalah instrument yang digunakan untuk mengevaluasi kesimetrisan distal telapak kaki. Instrument ini terdiri dari 15 pertanyaan yang dinilai dengan jawaban “Ya” dan “tidak” melalui pemeriksaan respon abnormal dari ekstremitas bawah meliputi inspeksi dan pengkajian sensitivitas dan refleks pada kaki, pergelangan kaki. Pertanyaan ini terdiri dari 2 jenis pertanyaan yaitu 13 pertanyaan positif (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15) dan 2 pertanyaan negative (7 dan 13). Interpretasi hasil dari instrument ini, yaitu pasien dikatakan neuropathy jika memiliki skor  $\geq 7$ .

### 4. Ipswich Touch Test (IpTT)

Ipswich Touch Test (IpTT) merupakan metode yang digunakan untuk mendeteksi adanya neuropati pada kaki diabetic yang dilakukan dengan cara menyentuh ujung pertama, ketiga dan kelima jari-jari kedua kaki. Tindakan ini hanya memerlukan waktu 1-2 detik melalui jari telunjuk dalam mendeteksi masalah dalam sensasi pada kaki diabetik.

### 5. Monofilament Test

Monofilament test merupakan salah satu metode pemeriksaan peripheral neuropathy yang dilakukan dengan cara yang cukup dan mudah dilakukan. Alat ini sangat direkomendasikan oleh banyak panduan praktik dalam mendeteksi masalah neuropathy.

Menurut Burgess, Jamie, et al. (2021), deteksi dini neuropati perifer diabetik pada diabetes mellitus dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa alat berikut:

#### 1. *Corneal confocal microscopy (CCM)*

Mikroskopi confocal kornea (CCM) adalah teknik yang cepat, non-invasif, dan dapat direproduksi untuk mengukur kerusakan dan perbaikan serat saraf kecil yang dapat dilakukan bersamaan dengan skrining retinopati. CCM mengidentifikasi DPN sub-klinis awal, memprediksi perkembangan dan memungkinkan pementasan tingkat keparahan DPN. Kuantifikasi otomatis CCM dengan AI telah memungkinkan peningkatan kuantifikasi serabut saraf kecil yang tidak bias dan potensi diagnosis dini DPN.

## 2. Neuropad

Kit tes Neuropad berisi dua plester perekat yang mengandung garam biru kobalt-II-klorida anhidrat, yang berubah warna dari biru menjadi merah muda saat terpapar keringat dan perubahan warna setelah 10 menit telah digunakan untuk mengidentifikasi tingkat keparahan disfungsi sudomotor. Neuropad memungkinkan penilaian objektif disfungsi sudomotor, terutama pada pasien yang lebih tua yang mungkin tidak memiliki kapasitas untuk melakukan tes perawatan standar. Kesederhanaan dan kemudahan interpretasi hasil memungkinkan penilaian diri untuk mengidentifikasi DPN subklinis. Waktu untuk menyelesaikan perubahan warna berkorelasi dengan MNSI, yang berkorelasi dengan keparahan DPN dan durasi diabetes. Penurunan IENFD yang signifikan telah dibuktikan pada penderita diabetes dan hasil Neuropad yang abnormal atau tambal sulam.

## 3. Sudoscan

Sudoscan memberikan pengukuran kuantitatif fungsi sudomotor dengan mengukur konduktansi kulit elektrokimia (ESC) dari tangan dan kaki sebagai ukuran integritas simpatik postganglionik. Memang, perangkat EZ Scan adalah perangkat yang disetujui FDA untuk mengidentifikasi dan stratifikasi risiko subjek dengan pra-diabetes atau DM yang tidak terdiagnosis. Kelainan pada pemindaian EZ telah dikaitkan dengan perkembangan retinopati diabetik dan neuropati otonom. Sudoscan di sisi lain, adalah perangkat titik perawatan yang disetujui FDA yang telah dianjurkan sebagai alat skrining untuk DPN. Prosesnya cepat (3–5 menit) dan tidak memerlukan personel terlatih atau fasilitas khusus. Perubahan konduktansi dihitung setelah stimulasi kulit oleh arus tegangan rendah ( $\leq 4$  volt) melalui reverse iontophoresis atau chronoamperometri ion klorida. Disfungsi sudomotor lebih sering terjadi pada kaki dibandingkan dengan tangan pada penderita diabetes.

Menurut berbagai sumber ada metode lain dalam deteksi dini neuropati perifer diabetik, diantaranya:

## 6. Nomogram

Nomogram dikembangkan untuk memprediksi risiko DPN berdasarkan jenis kelamin, usia, durasi, BMI, UA, HbA1c, dan FT3. Garis vertikal ditarik dari posisi masing-masing variabel ke sumbu "poin" teratas untuk mengumpulkan skor



variabel. Kemudian, pengguna menjumlahkan skor dari setiap variabel untuk memperoleh skor total pada “total poin”. Kemudian gambar garis vertikal dari sumbu titik total ke skala bawah untuk menilai risiko DPN (Zhang, W., & Chen, L., 2022).

#### 7. *Toronto Clinical Scoring System (TCSS)*

Pemeriksaan neuropati menggunakan TCSS terdiri dari skor gejala (ada tidaknya gejala nyeri, mati rasa, kesemutan, kelemahan pada kaki, perasaan tidak seimbang), skor refleks (patela dan refleks achilles yang dinilai ada, berkurang atau tidak ada) dan skor pemeriksaan sensorik (sensasi tusukan, suhu, sentuhan ringan, getaran dan posisi) (Dhillon, S., Fithrie, A., & Batubara, C. A., 2023).

#### 8. *Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)*

Peserta menjalani penilaian TCNS dan tes monofilamen 10-g (di lima lokasi di setiap kaki, dengan ketidakmampuan untuk merasakan  $\geq 2$  tempat yang diambil menunjukkan DPN) (Binns- Hall, O., et al., 2018).

#### 9. *Nailfold microcirculation index (MI)*

Pemeriksaan VPT dilakukan dengan menggunakan Bio-Thesiometer pengujian sensorik kuantitatif. Pemeriksaan *nailfold microcilculation* dilakukan menggunakan kapilaroskop lipatan kuku ZL102. Subjek duduk dengan tenang dengan suhu lingkungan 20-24 C. Ada dua tetes minyak cedar dijatuhkan pada kulit lipatan kuku jari ketiga di sebelah kiri atau tangan kanan. Kemudian *nailfold microcilculation* dievaluasi dengan kapilaroskopi lipatan kuku. (Hu, Guotao, et al., 2017)

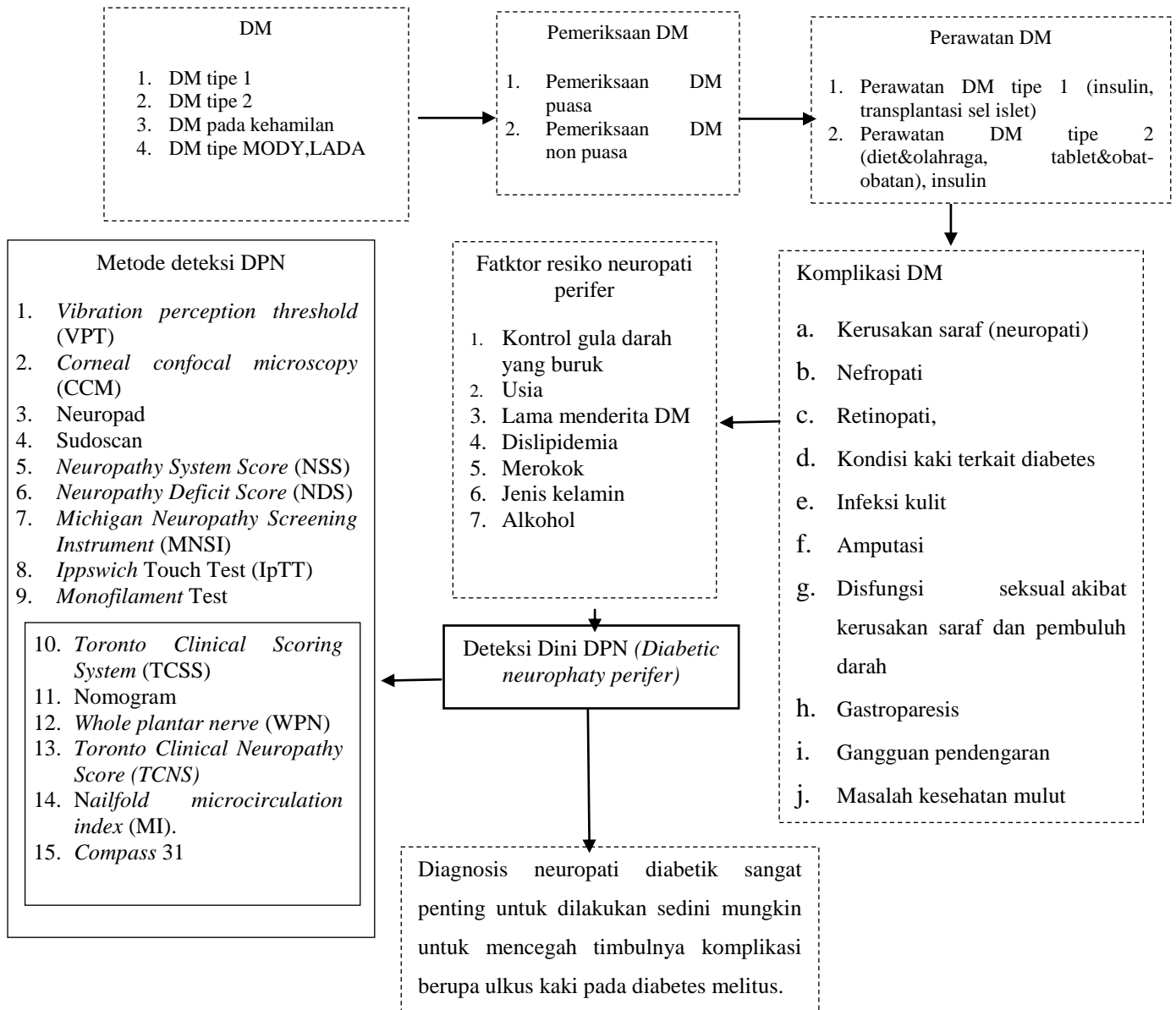
#### 10. *Whole plantar nerve (WPN)*

Menggunakan elektroda permukaan cincin pregelled (Natus Neurology Incorporated, Disposable Ring Electrodes w/Lead) untuk merangsang saraf medial dan plantar secara bersamaan, dan elektroda cangkik untuk perekaman. Elektroda perekam aktif ditempatkan di pergelangan kaki, tepat proksimal retinakulum fleksor, sedangkan elektroda perekam referensi 3 cm proksimal (Galiero, Raffaele, et al., 2021).

#### 11. *Compass 31*

Kuesioner COMPASS-31 diberikan sebagai indeks test. Terdiri dari 6 domain yaitu: orthostatic intolerance, vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, bladder, dan pupillomotor (Singh, Ruchi, et al., 2019).

D. Kerangka Teori



----- : yang tidak diteliti

\_\_\_\_\_ : yang diteliti

Skema 2.1 Kerangka Teori

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### A. Desain Penelitian

Desain penelitian menggunakan *literature review*. *Literature review* adalah pencarian dan evaluasi artikel yang tersedia dalam subjek tertentu atau area topik yang dipilih. *Literature review* merupakan bagian dari tulisan akademis yang menunjukkan pengetahuan dan pemahaman tentang literatur akademis tentang topik tertentu yang ditempatkan dalam konteks dan juga mencakup evaluasi kritis terhadap materi (Snyder, H, 2019).

#### B. Database

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung, akan tetapi diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Sumber data yang digunakan menggunakan database *Pubmed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* yang berupa artikel atau jurnal.

Strategi yang digunakan dalam pencarian artikel adalah dengan menggunakan PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) *framework* (Moher et al., 2009).

1. *Population/Problem*: populasi atau masalah yang dianalisis pada *literature review*
2. *Intervention*: tindakan atau intervensi pada penelitian
3. *Comparison*: tindakan penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai perbandingan.
4. *Outcome*: luaran atau hasil dari penelitian yang dilakukan.
5. *Study Design*: desain penelitian yang digunakan.

#### C. Kata Kunci

Pencarian artikel atau jurnal menggunakan bahasa indonesia dengan *keyword* dan *boolean operator* (*AND, OR NOT or AND NOT*) yang digunakan untuk memperluas atau menspesifikasi pencarian untuk lebih detail lagi dalam pencarian jurnal dan dapat mempermudah pencarian jurnal yang diinginkan. Kata kunci dalam *literature review* ini terdiri dari sebagai berikut:

**Tabel 3.1 Kata Kunci Literature Review**

Metode	AND	Deteksi Dini	AND	<i>Neuropati Perifer Diabetik</i>	AND	<i>Diabetes Mellitus</i>
--------	-----	--------------	-----	-----------------------------------	-----	--------------------------

#### D. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

Pada kriteria inklusi dan eklusi ini membahas artikel yang akan dipilih peneliti dengan metode *literature review*. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

##### 1. Kriteria Inklusi

Ada kriteria inklusi yang digunakan dengan kriteria jurnal penelitian desain kuantitatif yang membahas tentang deteksi dini pada neuropati perifer pada diabetes mellitus.

##### 2. Kriteria Eksklusi

Sementara itu kriteria eklusi dari penelitian ini adalah menghilangkan subjek yang tidak terkait dengan kata kunci diatas. Strategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan PICOS *framework* yaitu teknik dengan basis bukti untuk menjawab pertanyaan klinis dalam kaitan dengan masalah tertentu untuk membantu secara relevan untuk bukti literatur. PICOS terdiri dari:

**Tabel 3. 2 Format PICOS dalam Literature Review**

<b>Kriteria</b>	<b>Inklusi</b>	<b>Eksklusi</b>
<b><i>Population</i></b>	Artikel nasional dan internasional yang terdapat kaitannya dengan topik penelitian yaitu penggunaan alat untuk mendeteksi neuropati perifer diabetik pada Diabetes Mellitus.	Artikel nasional dan internasional yang terdapat faktor lain selain penggunaan alat deteksi neuropati pada DM, seperti hubungan kadar glukosa dan yang lainnya. Penelitian yang tidak

<b>Kriteria</b>	<b>Inklusi</b>	<b>Eksklusi</b>
	Penelitian dilakukan pada manusia	dilakukan pada manusia (hewan dan yang lainnya).
<b><i>Intervention</i></b>	Memeriksa neuropati dengan alat tertentu, terdapat cara yang diberikan dan berapa lama waktu pemeriksaan akan keluar.	Teknik yang diberikan bukan menggunakan alat deteksi neuropati pada DM.
<b><i>Comparison</i></b>		Tidak ada perbandingan
<b><i>Outcomes</i></b>	Adanya hasil yang akurat dari pemeriksaan neuropati pada DM.	Tidak ada alat yang digunakan untuk mendeteksi DPN ( <i>Diabetic Peripheral Neuropathy</i> ).
<b><i>Study design</i></b>	Eksperimental.	Non eksperimental.
<b><i>Publication year</i></b>	2016-2023	Tahun 2016-2023 yang tidak berkaitan dengan deteksi dini neuropati perifer diabetic pada diabetes mellitus.
<b><i>Language</i></b>	<i>Indonesian and English</i>	<i>Language other than Indonesian and English</i>

#### E. Proses Seleksi Artikel

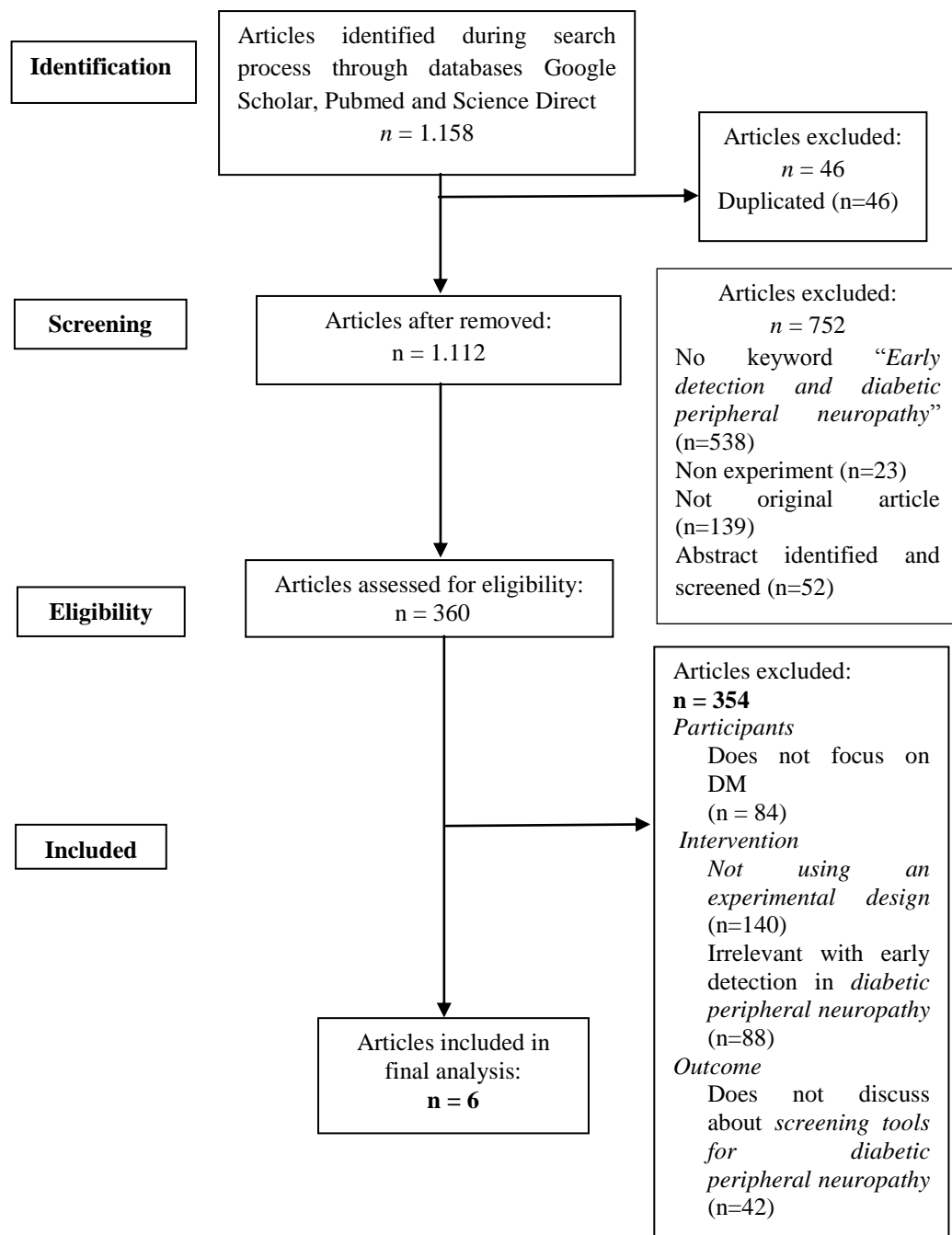
Dari proses pencarian artikel ditemukan sebanyak 150 artikel dari Pubmed, 14 artikel dari *Science Direct* dan 994 dari *Google Scholar* dengan pencarian sesuai *keyword* yang diakses pada 20 Juli 2023. Total pencarian artikel mendapatkan 1.158 artikel. Kemudian artikel tersebut diperiksa duplikasi, terdapat 46 artikel yang sama sehingga dikeluarkan dan tersisa 1.112 artikel. Kemudian menyeleksi berdasarkan *by title* dan *full text* yang tidak sesuai dengan *keyword* (n=538), bukan original artikel (n=139), penelitian yang bukan eksperimen (n=23), berdasarkan abstrak (n =52) sehingga tersisa 360 artikel. Kemudian artikel

diseleksi lagi berdasarkan *Participants Does not focus on DM* (n = 84), *Intervention Not using an experimental design* (n=140), *Irrelevant with early detection in diabetic peripheral neuropathy* (n=88), *Outcome Does not discuss about screening tools for diabetic peripheral neuropathy* (n=42), sehingga tersisa 6 artikel yang disesuaikan dengan tema *literature review*.

Assessment yang dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan didapatkan sebanyak 6 artikel yang dapat digunakan dalam *literature review*.

Penelitian ini menggunakan design *literature review* untuk menjawab tujuan penelitian yaitu untuk mengetahui bagaimana efektifitas metode deteksi dini neuropati perifer pada DM menggunakan beberapa alat yang digunakan. Penulis akan membandingkan alat mana yang paling efektif dalam mendeteksi neuropati perifer kepada responden. Proses seleksi artikel ini menggunakan diagram PRISMA.

## F. Diagram PRISMA



Gambar 1. Alur seleksi artikel (Nursalam &amp; Hons, 2020)

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Simpulan

Berdasarkan hasil *literature review* yang dilakukan terhadap keenam artikel tentang deteksi dini neuropati perifer pada DM, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Intervensi deteksi dini neuropati perifer pada diabetes mellitus dapat dilakukan dengan enam metode. Tiga metode yaitu *nailfold microcirculation index* (MI), *Whole plantar nerve* (WPN) dan Nomogram, intervensi yang dilakukan dengan pemeriksaan fisik. Sedangkan tiga metode: *Toronto Clinical Scoring System* (TCSS), *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) dan *Compass 31* intervensi dengan survei kuesioner.
2. Metode deteksi dini neuropati perifer diabetic pada diabetes mellitus bisa menggunakan metode *Nailfold microcirculation index* (MI), *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS), *Whole plantar nerve* (WPN), nomogram, *Toronto Clinical Scoring System* (TCSS) dan *Compass 31*.
3. Gambaran efektifitas dari keenam metode yang didapatkan semuanya efektif dalam pengukuran deteksi dini neuropati perifer diabetic pada diabetes mellitus. Metode deteksi dini neuropati perifer pada diabetes mellitus dengan intervensi kuesioner efektif dilakukan pada penderita diabetes tahap awal. Dan untuk metode dengan intervensi pemeriksaan fisik efektif dilakukan pada penderita diabetes mellitus yang sudah kronis.

#### B. Saran

Adapun saran dari hasil penelitian ini kepada berbagai pihak, antara lain:

1. Bagi Peneliti

Dari hasil penelitian ini, peneliti bisa menambah wawasan terkait enam metode deteksi dini neuropati perifer diabetic pada diabetes mellitus dari enam artikel



yang telah ditemukan dalam penelitian. Peneliti bisa belajar lebih terkait dengan efektifitas metode deteksi dini neuropati perifer diabetik pada Diabetes Mellitus.

#### 2. Bagi Instansi Pelayanan Kesehatan

Bagi fasilitas pelayanan kesehatan diharapkan dengan penelitian ini bisa menerapkan metode deteksi dini neuropati perifer diabetik pada penderita Diabetes Mellitus dengan metode yang sederhana dan menghasilkan hasil yang akurat serta metode yang bisa diterapkan pada penderita DM tipe 1 dan DM tipe 2.

#### 3. Bagi Instansi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk menambah wawasan terkait metode–metode penatalaksanaan deteksi dini neuropati perifer diabetik pada diabetes mellitus dan menjadi pertimbangan bagi akademisi untuk meneliti lebih jauh efektivitasnya dalam pencegahan kerusakan organ dan sistem tubuh.

#### 4. Bagi Profesi Perawat

Hasil penelitian ini diharapkan bagi profesi perawat dapat menjadi acuan tentang pencegahan kerusakan saraf yang lebih parah dengan melakukan deteksi dini neuropati perifer diabetik pada diabetes mellitus. Dari metode yang ditemukan ada tiga metode yang bisa dilakukan oleh perawat secara mudah yaitu metode yang intervensinya dengan kuesioner. Perawat mampu melakukan edukasi dan perawatan kesehatan terhadap penderita Diabetes mellitus setelah dilakukan deteksi dini neuropati perifer diabetik supaya tidak timbul komplikasi yang lebih parah. Yang bisa dilakukan perawat adalah dengan Pendidikan Kesehatan (edukasi) terkait dengan senam DM dan perilaku hidup CERDIK (Cek kesehatan secara rutin, Enyahkan asap rokok, Rajin olahraga/aktifitas fisik, Diit Seimbang, Istirahat cukup, Kelola stress).

#### 5. Bagi peneliti selanjutnya

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi peneliti selanjutnya terkait dengan penelitian metode-metode lain dalam deteksi dini neuropati perifer diabetik pada Diabetes Mellitus. Masih ada 9 metode dari teori yang belum dibahas dalam penelitian, hal ini bisa menjadi bahan pertimbangan untuk peneliti selanjutnya meneliti metode-metode tersebut.

### DAFTAR PUSTAKA

- Afroj A. Shaikh, Mayur K. Kolhatkar, Dipak R. Sopane, & Ashish N.Thorve. (2022). Review on: Diabetes Mellitus is a Disease. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 102–109. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v13i1.27>
- Aktifah, N., & Faradisi, F. (2022). *Education and Detection of Neuropatic Diabetes in Diabetes Mellitus Patients As Effort To Prevent Diabetes Diabetes*. 319–326.
- American Diabetes Association. (2014). *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1), 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Coustan, D. R. (2013). *Gestational diabetes mellitus*. *Clinical Chemistry*, 59(9), 1310–1321. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.203331>
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., & Pop-Busu, R. (2019). *Diabetic neuropathy*. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 42. <https://doi.org/10.1053/svas.2003.50004>
- Gogia, S., & Rao, C. R. (2017). Prevalence and risk factors for peripheral neuropathy among type 2 diabetes mellitus patients at a tertiary care hospital in coastal karnataka. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(5), 665-669.
- Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D. J., Lim, J., Malik, R. A., & Alam, U. (2018). *Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy*. *Clinical Therapeutics*, 40(6), 828–849. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>
- Kiani, J., Moghimbeigi, A., Azizkhani, H., & Kosarifard, S. (2013). The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in hamedan, iran. *Archives of Iranian Medicine*, 16(1), 17–19.
- Kumar, R., Saha, P., Kumar, Y., Sahana, S., Dubey, A., & Prakash, O. (2020). A Review on Diabetes Mellitus: Type1 & Type2. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(10), 838–850. <https://doi.org/ISSN : 2278 – 4357>
- Lal, B. S. (2016). *Diabetes: causes, symptoms, and treat- ments*. *Public Health*

*Environment and Social Issues in India, pages 1st Edition.*

- Nagesh, M. R., Vijayakumar, N., & Bhavani, K. (2020). A Review on Diabetes Mellitus- An Annihilatory Metabolic Disorder. *Journal Of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(2), 232–233.
- Pamidi, S., & Tasali, E. (2012). Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: Is there a link? *Frontiers in Neurology*, AUG(August), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00126>
- Pop-Busui, R., Boulton, A., Feldman, E., Bril, V., Freeman, R., Malik, R., & Ziegler, D. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, & Z. D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1), 135–154. <https://doi.org/https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Putri, R. N., & Waluyo, A. (2019). Faktor Resiko Neuropati Perifer Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 : Tinjauan Literatur. *Jurnal Keperawatan Abdurrab*, 3(2), 17–25. <https://doi.org/10.36341/jka.v3i2.839>
- Rachmantoko, R., Afif, Z., Rahmawati, D., Rakhmatiar, R., & Nandar Kurniawan, S. (2021). *Diabetic Neuropathic Pain. JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache)*, 2(1), 8–12. <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2021.002.01.3>
- Rewers, M., Stene, L. C., & Norris, J. M. (2015). Chapter 11: Risk Factors for Type 1 Diabetes. *Diabetes in America*, 3, 11–29.
- Richard, P., Daniel, L., & William, G. (2014). Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: *Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) Consensus Criteria – History, Rationale, Description, and Significance*, *Sleep Medicine*, 15((8.2014)), 860-873. <https://doi.org/ISSN 1389-9457>
- Roman-Pintos, L. M., Villegas-Rivera, G., Rodriguez-Carrizalez, A. D., Miranda-Diaz, A. G., & Cardona- Munoz, E. G. (2016). Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. Retrieved from. *Journal of Diabetes Research*, (3425617), 1–16. <https://doi.org/doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1155/2016/3425617>
- Safitri, N. A. N., Purwanti, L. E., & Andayani, S. (2022). Hubungan Perilaku

Perawatan Kaki Dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Di Rsu Muhammadiyah Dan Klinik Rulia Medika Ponorogo. *Health Sciences Journal*, 6(1), 67–74. <https://doi.org/10.24269/hsj.v6i1.1159>

Salawu, F., Adenle, T., Bukbuk, D., Shadrach, L., & Martins, O. (2018). Diabetic peripheral neuropathy and its risk factors in a Nigerian population with type 2 diabetes mellitus. *Original Article 16 African Journal of Diabetes Medicine*, 26(1), 1–5.

WHO. (2018). *World Health Organization. Global Report on Diabetes: Executive Summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3) (Online)*.

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>