

FAKTOR RESIKO NEUROPATI PERIFER DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 : TINJAUAN LITERATUR

Rima Novia Putri^{1*}, Agung Waluyo²

¹ Mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Keperawatan Kekhususan Keperawatan Medikal Bedah Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia

² Departemen Keperawatan Medikal Bedah Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia

Depok Jawa Barat Indonesia, Telp: 085263678924

Email : rimaenpe87@gmail.com

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the chronic diseases that has increased globally and is a cause of various organ dysfunction such as diabetic peripheral neuropathy. Early detection of diabetic peripheral neuropathy and identification of risk factors can reduce the morbidity of diabetic peripheral neuropathy. This literature review was written to present the risk factors of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. Literature search was conducted to obtain appropriate articles through the electronic database Medline, Cinahl, Proquest, and Clinical Key with keywords: prevalence of diabetic peripheral neuropathy, risk factors and type 2 diabetes mellitus. The results obtained 16 articles according to the topic and through a review, it is known that risk factors of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients are old age, male sex, duration of diabetes mellitus, poor glycemic control, retinopathy, nephropathy, and risk factors of cardiovascular diseases such as: obesity, overweight, hypertension, and dyslipidemia.

Keyword : diabetic peripheral neuropathy, risk factors, type 2 diabetes mellitus

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit kronik yang mengalami peningkatan di dunia dan merupakan penyebab berbagai kerusakan organ tubuh, salah satunya neuropati perifer diabetik. Deteksi dini neuropati perifer diabetik dan identifikasi faktor resikonya dapat menurunkan morbiditas neuropati perifer diabetik. Tinjauan literatur ini ditulis untuk menyajikan faktor resiko neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penelusuran literatur dilakukan untuk mendapatkan artikel yang sesuai melalui basis data elektronik *Medline, Cinahl, Proquest, dan Clinical Key* dengan kata kunci pencarian *prevalence diabetic peripheral neuropathy, risk factors, dan type 2 diabetes mellitus*. Hasilnya didapatkan 16 artikel yang sesuai dengan topik dan melalui peninjauan diketahui faktor resiko neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah usia tua, jenis kelamin laki-laki, lamanya menderita diabetes melitus, kontrol glikemik buruk, retinopati, nefropati, dan faktor resiko penyakit kardiovaskular seperti : obesitas, *overweight*, hipertensi, dan dislipidemia.

Kata kunci : Neuropati perifer diabetik, faktor resiko, diabetes melitus tipe 2

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang angka kejadiannya terus meningkat di dunia dan menjadi penyebab kegagalan berbagai organ tubuh, bahkan kematian (Malazy, Tehrani, Madani, Heshmat, Larijani, 2011). Pada tahun 2017, *International Diabetes Federation* memperkirakan bahwa 425 juta orang berusia 20-79 tahun hidup dengan diabetes melitus (*International Diabetes*

Federation [IDF], 2017). Angka ini akan meningkat menjadi 629 juta orang berusia 20-79 tahun hidup dengan diabetes melitus pada tahun 2045 (*IDF, 2017*). Terdapat beberapa tipe diabetes melitus dan diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe yang paling banyak ditemukan yaitu sekitar 90% dari semua kasus diabetes melitus (*IDF, 2017*).

Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin, dengan atau tanpa

defisiensi insulin yang dapat memicu disfungsi organ tubuh (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). *Onset* hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 terjadi beberapa tahun sebelum diagnosis klinis ditegakkan karena adanya fase tanpa gejala yang panjang yaitu sekitar 4-7 tahun (Gill, Yadav, Ramesh, dan Bhatia, 2014). Hiperglikemia kronik pada diabetes melitus tipe 2 yang sudah terjadi jauh sebelum diagnosis ditegakkan, memicu terjadinya stres oksidatif dan menurunkan enzim antioksidan yang dapat menyebabkan disfungsi endotelial dan komplikasi diabetes melitus (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016).

Salah satu komplikasi yang umum ditemukan pada diabetes melitus adalah neuropati diabetik (Kiani, Moghimbeigi, Azizkhani, dan Kosarifard, 2013). Secara umum, diabetes melitus merupakan penyebab neuropati diabetik (Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010). Neuropati perifer merupakan bentuk neuropati diabetik yang paling sering ditemukan pada orang dengan diabetes melitus (IDF, 2017). Lebih dari 40% pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami neuropati perifer diabetik (Gogia dan Rao, 2017).

Neuropati perifer diabetik menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes melitus, serta menghasilkan beban ekonomi yang besar (Salawu, Shadrach, Adenle, Martins, Bukbuk, 2018). Neuropati perifer diabetik menjadi predisposisi ulkus dan gangren pada kaki yang membutuhkan perawatan tepat dan biaya besar (Gill, Yadav, Ramesh, dan Bhatia, 2014). Pasien diabetes melitus yang mengalami komplikasi neuropati perifer memiliki kualitas hidup yang rendah akibat tanda dan gejala yang dialami seperti

: nyeri neuropati, hambatan mobilitas, dan gangguan keseimbangan (Bondar dan Popa, 2018).

Deteksi dini neuropati perifer, perawatan kaki, dan kontrol glikemik yang baik secara signifikan dapat mengurangi morbiditas akibat neuropati perifer (Gogia dan Rao, 2017). Kontrol glikemik yang baik merupakan pencegahan utama neuropati perifer (Gogia dan Rao, 2017). Perbedaan tipe pasien, efek neurologis dari penuaan, serta kriteria dan metode diagnostik menyebabkan variasi yang sangat besar pada prevalensi neuropati diabetik (Kiani, Moghimbeigi, Azizkhani, dan Kosarifard, 2013).

Identifikasi faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian neuropati perifer diperlukan untuk tindakan preventif dengan cara modifikasi faktor resiko tersebut. Terdapat beberapa artikel ilmiah yang telah menguraikan kejadian neuropati perifer pada diabetes melitus tipe 2 beserta faktor resiko yang berhubungan dengan kejadiannya. Pada artikel ini, penulis akan menyajikan temuan artikel tersebut dalam bentuk suatu tinjauan literatur (*literature review*).

METODE PENELITIAN

Penulis melakukan penelusuran literatur yang relevan dengan neuropati perifer dan faktor resiko yang berhubungan dengan kejadiannya pada diabetes melitus tipe 2. Penelusuran dilakukan melalui basis data elektronik seperti *Medline*, *Cinahl*, *Proquest*, dan *Clinical Key*. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci pencarian berikut : *prevalence diabetic peripheral neuropathy*, *risk factors*, dan *type 2 diabetes mellitus*. Penelusuran dengan kata kunci pertama, kedua, dan ketiga berturut-turut ditemukan

1488, 613, 324 literatur. Kemudian literatur dibatasi dengan *full text article*, artikel yang terbit antara tahun 2010 sampai 2018, dan *journal article* saja. Hasilnya secara berturut-turut ditemukan 82, 72 dan 49 literatur. Kemudian dipilih literatur yang paling sesuai dengan topik tanpa melihat metode atau jenis riset literatur tersebut, sehingga didapatkan 16 literatur yang ditinjau.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran literatur didapatkan total 49 artikel. Dari total artikel ini, 33 artikel dikeluarkan karena artikel tersebut tidak memenuhi kriteria dari topik yang telah ditentukan. Penulis akhirnya melakukan tinjauan terhadap 16 artikel yang sesuai dengan kriteria dari topik. Desain penelitian 16 artikel tersebut terdiri dari 2 *cohort study*, 1 *prosective study*, 9 *cross sectional study*, 2 *epdemiology study*, 1 *review article*, 1 *consecutive & consenting study*.

Semua artikel menjelaskan mengenai prevalensi neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan faktor resikonya pada karakteristik sampel yang bervariasi. Beberapa sampel diambil di rumah sakit dan beberapa lainnya diambil di masyarakat. Penulis mengambil pesan dari artikel dan membuat kategori dari bahasan artikel yaitu pemeriksaan neuropati perifer diabetik, prevalensi neuropati perifer, dan faktor resiko neuropati perifer.

Pemeriksaan Neuropati Perifer Diabetik

Metode dalam pemeriksaan neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 yaitu dengan menggunakan kuesioner dan pemeriksaan kaki langsung. Pada umumnya kedua metode ini

digunakan dalam waktu bersamaan untuk menegakkan diagnosis neuropati perifer diabetik. Dalam menegakkan diagnosis neuropati perifer sangat jarang hanya menggunakan satu metode saja.

Terdapat berbagai macam kuesioner untuk diagnosis neuropati perifer, akan tetapi seluruh kuesioner sama-sama berisi pertanyaan terkait tanda dan gejala neuropati seperti gejala sensitivitas sensorik, gejala motorik, dan gejala autonom (Bondar dan Popa, 2018). Gejala sensitivitas seperti : mati rasa, kurangnya kepekaan kaki, rasa geli, berjalan tidak stabil, nyeri, rasa terbakar pada ekstremitas bawah (Bondar dan Popa, 2018). Gejala motorik seperti : kesulitan saat berjalan, memegang benda kecil, menaiki tangga, atau mengangkat benda kecil (Bondar dan Popa, 2018).

Dalam artikel yang ditemukan, terdapat berbagai macam jenis kuesioner yang digunakan untuk menentukan neuropati perifer yang dialami pasien. Beberapa artikel menggunakan satu kuesioner saja dan beberapa lainnya menggunakan dua kuesioner. Beberapa jenis kuesioner yang digunakan pada temuan artikel adalah *neuropathy symptom score* (NSS), *neuropathy disability score* (NDS), *diabetic neuropathy symptoms score* (DNSS), dan *Michigan neuropathy screening instrument*.

Pemeriksaan kaki langsung dapat dilakukan dengan berbagai cara sesuai dengan pemeriksaan yang ingin dilihat. Pemeriksaan kaki dengan menggunakan 10 g *Semmens-Weinstein monofilament* untuk tes sensitivitas taktil, *Tip-Therm Device* untuk tes sensitivitas temperatur, *Neurotip* untuk tes sensitivitas rangsang nyeri, garpu tala *Rydel-Seiffer* untuk tes sensitivitas vibrasi, persepsi vibrasi dengan biothesiometer, serta evaluasi reflek pada

lutut dan akiles. Pemeriksaan kondisi kaki terhadap luka dan ulkus diabetik juga perlu dilakukan. Diabetic neuropati examination untuk menilai tanda neuropati perifer.

Prevalensi Neuropati Perifer Diabetik

Hasil temuan artikel menyajikan berbagai macam prevalensi neuropati perifer diabetik. Prevalensi neuropati perifer diabetik mulai dari 8,4% (Lu, Hu, Wen, Zhang, Zhou, Li, dan Hu, 2013); 18,84% (Rani, Raman, Rachapalli, Pal, Kulothungan dan Sharma, 2010); 19,7% (Morkrid, Ali, dan Hussain, 2010); 29,2% (Gill, Yadav, Ramesh, dan Bhatia, 2014); 34,5% (Lee, Chang, Pan, Chang dan Chen, 2014); 39,5% (Khawaja, Abu-Shennar, Saleh, Dahbour, Khader dan Ajlouni, 2018); 40% (Gogia dan Rao, 2017); 49,3% (Kiani, Moghimbeigi, Azizkhani, dan Kosarifard, 2013); 50,70% (Bondar dan Popa, 2018); 56,6% (Lazo et al, 2014); 71,1% (Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010); 86,8% (Salawu, Shadrach, Adenle, Martins, Bukbuk, 2018). Sementara ada beberapa yang menyajikan dalam rentang 2,4-78,8% (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016) dan 32-38% (Malazy, Tehrani, Madani, Heshmat, Larijani, 2011).

Faktor Resiko Neuropati Perifer Diabetik

Terdapat beberapa variabel yang mempengaruhi neuropati yaitu usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, luas permukaan tubuh, dan indeks masa tubuh (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Menurut hasil penelitian dalam artikel temuan, terdapat

berbagai macam faktor resiko neuropati diabetik. Penelitian di Romania menemukan faktor resiko umur, durasi diabetes melitus, kadar HbA1c, hipertensi, dislipidemia, retinopati, dan nefropati berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Bondar dan Popa, 2018). Penelitian di India menemukan faktor resiko neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah usia, mikroalbumin, durasi diabetes melitus, dan retinopati (Rani, Raman, Rachapalli, Pal, Kulothungan dan Sharma, 2010). Kontrol glikemik merupakan faktor resiko yang paling penting dalam perkembangan neuropati, dimana peningkatan 1% HbA1c meningkatkan 10-15% neuropati (Bondar dan Popa, 2018).

Artikel yang membahas faktor resiko neuropati perifer pada diabetes melitus tipe 2 menemukan variasi faktor resiko. Penelitian di India terhadap pasien diabetes melitus tipe 2 menemukan usia dan durasi diabetes melitus merupakan faktor resiko neuropati perifer diabetik (Gill, Yadav, Ramesh, dan Bhatia, 2014; (Gogia dan Rao, 2017). Penelitian di Iran menemukan riwayat ulkus kaki, umur, durasi diabetes melitus, berat badan, level pendidikan, dan jenis kelamin merupakan faktor resiko neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Kiani, Moghimbeigi, Azizkhani, dan Kosarifard, 2013). Sedangkan penelitian di Taiwan menemukan umur, tinggal di daerah pantai, kadar HbA1c yang tinggi, dan perilaku promosi kesehatan rutin yang rendah merupakan faktor resiko yang berhubungan dengan neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Lee, Chang, Pan, Chang dan Chen, 2014). Penelitian di Shanghai menemukan kadar glukosa darah puasa yang tinggi, laju filtrasi glomerulus yang rendah, durasi diabetes melitus

merupakan faktor resiko neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Lu, Hu, Wen, Zhang, Zhou, Li, dan Hu, 2013).

Menurut *review* Roman-Pintos umur, jenis kelamin, durasi diabetes melitus, kontrol glikemia yang buruk, tinggi badan, *overweight*, obesitas, terapi insulin merupakan faktor resiko neuropati perifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Durasi DM lebih dari 10 tahun, menerima terapi insulin dan metformin, jenis kelamin laki-laki dan usia yang sudah tua merupakan faktor resiko neuropati perifer diabetik (Lazo et al, 2014). Selain itu, sosial ekonomi rendah dan kontrol glikemik yang buruk juga dapat menjadi resiko neuropati perifer (Morkrid, Ali, dan Hussain, 2010).

Penelitian di Jordan menemukan pengangguran, *cardiovascular disease*, dislipidemia, retinopati, durasi diabetes melitus lebih \geq dari 5 tahun merupakan faktor resiko neuropati perifer diabetik pada diabetes melitus tipe 2 (Khawaja, Abu-Shennar, Saleh, Dahbour, Khader dan Ajlouni, 2018); (Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010). Penelitian lain di Nigeria menemukan faktor resiko neuropati perifer pada diabetes melitus tipe 2 adalah usia, durasi diabetes melitus, tekanan darah sistolik dan diastolik (Salawu, Shadrach, Adenle, Martins, Bukbuk, 2018). Penelitian di Spanyol menemukan faktor resiko neuropati perifer pada diabetes melitus adalah umur \geq 50 tahun, durasi diabetes melitus \geq 10 tahun, kadar HbA1c tinggi, kadar glukosa darah puasa $>$ 200, retinopati, dan nefropati (Gonzales et al 2012; Malazy, Tehrani, Madani, Heshmat, Larijani, 2011).

Perubahan patologi pada neuropati perifer diabetik meliputi adanya stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi mitokondria akibat hiperglikemia kronik (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Penyebab neuropati perifer diabetik adalah insufisiensi vaskular, merokok, hipertensi, dan hiperglikemia kronik (Black dan Hawks, 2009). Diabetes melitus merupakan penyebab neuropati diabetik (Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010).

Pada neuropati perifer terjadi abnormalitas kapiler darah yang mendarahi saraf, sehingga terjadi abnormalitas patologik pada serabut saraf (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Gangguan vaskularisasi kapiler darah kecil dapat menyebabkan kerusakan pada kapiler, sehingga terjadi kerusakan kapiler. Segala kondisi yang dapat menyebabkan kerusakan pada vaskularisasi kapiler dapat menjadi faktor resiko neuropati perifer pada diabetes melitus tipe 2. Rendahnya hemoglobin berhubungan dengan tingginya prevalensi neuropati perifer diabetik (Yang, Yan, Wan dan Li, 2017).

Usia merupakan faktor resiko neuropati perifer yang hampir ditemukan dalam semua temuan artikel. Usia merupakan faktor resiko yang paling banyak dinilai dalam penelitian-penelitian (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Usia \geq 50 tahun memiliki resiko yang lebih besar untuk terkena neuropati perifer diabetik (Gonzales et al 2012; Malazy, Tehrani, Madani, Heshmat, Larijani, 2011). Semakin bertambah usia, maka kelenturan pembuluh darah akan berkurang, sehingga dapat

mempengaruhi vaskularisasi organ-organ tubuh.

Neuropati perifer beresiko dialami oleh laki-laki, akan tetapi keluhan akan nyeri neuropatik lebih banyak dilaporkan oleh perempuan dibandingkan laki-laki (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Pada artikel temuan, terdapat empat artikel yang menemukan jenis kelamin laki-laki lebih beresiko mengalami neuropati perifer. Hal ini dapat dikaitkan dengan sifat perempuan yang lebih pandai dalam melakukan perawatan diri, seperti perawatan kaki, dimana perawatan kaki yang baik dan rutin dapat menurunkan resiko neuropati perifer dan ulkus kaki diabetik (Gogia dan Rao, 2017).

Durasi diabetes melitus menjadi resiko terjadinya neuropati perifer pada diabetes melitus. Semakin lama pasien hidup dengan diabetes melitus, maka semakin besar kemungkinan terkena neuropati perifer. Komplikasi kronik diabetes melitus seperti neuropati perifer sangat berhubungan dengan lamanya paparan hiperglikemia yang terjadi sehingga dapat merusak kapiler darah dan serabut saraf secara perlahan. Hal ini akan semakin berat bila kontrol glikemik buruk atau HbA1c yang tinggi. Pada artikel temuan, kontrol glikemik yang buruk dan durasi diabetes ≥ 10 tahun (Gonzales et al 2012; Malazy, Tehrani, Madani, Heshmat, Larijani, 2011) atau ≥ 5 tahun (Khawaja, Abu-Shennar, Saleh, Dahbour, Khader dan Ajlouni, 2018; Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010) merupakan faktor resiko yang dapat meningkatkan kejadian neuropati perifer. Kadar glukosa darah puasa > 200 dan kontrol glikemik merupakan faktor paling penting dalam perkembangan neuropati, dimana peningkatan 1% HbA1c

meningkatkan 10-15% neuropati ((Bondar dan Popa, 2018; Gonzales et al 2012; Malazy, Tehrani, Madani, Heshmat, Larijani, 2011).

Faktor resiko kardiovaskular seperti hipertensi, dislipidemia, *overweight*, obesitas, dan mikroalbuminemia juga menjadi faktor resiko neuropati perifer pada diabetes melitus tipe 2. Hipotesis *vascular-hypoxic* diyakini berhubungan dengan kerusakan mikrovaskular endoneural sehingga terjadi neuropati (Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010). Faktor resiko kardiovaskular dapat menyebabkan terjadinya kerusakan vaskular atau arterosklerosis.

Perilaku hidup sehat dapat menurunkan timbulnya faktor resiko kardiovaskular pada pasien (Lee, Chang, Pan, Chang dan Chen, 2014). Diet sehat rendah gula, lemak, dan tinggi serat serta aktivitas fisik rutin dan obat-obatan hiperglikemia dapat mencegah kerusakan pembuluh darah lebih lanjut akibat dislipidemia dan obesitas serta hipertensi.

Adanya neuropati perifer dapat menjadi penanda komplikasi mikrovaskular lainnya seperti: retinopati dan nefropati (Owolabi, Ipadeola, Adeleye, 2010). Beberapa penelitian menemukan pasien dapat mengalami komplikasi mikrovaskular lebih dari satu.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis neuropati perifer diabetik terdiri dari kuesioner dan pemeriksaan kaki langsung dengan observasi dan alat. Kuesioner terdiri dari pertanyaan terkait gejala sensitivitas sensorik, motorik, dan autonom. Sedangkan pemeriksaan kaki langsung dilakukan dengan alat yang bervariasi tergantung tujuan pemeriksaan,

seperti garputala untuk tes vibrasi, 10 g *semmes weinstein monofilament* untuk sensasi taktil kaki, *neurotip* untuk rangsang nyeri, *tip therm device* untuk tes suhu dan lain-lain.

Prevalensi neuropati perifer diabetik berkisar antara 8,4% sampai 86,8%. Faktor resiko neuropati erifer diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah usia, jenis kelamin, durasi diabetes melitus, kontrol glikemik (HbA1c dan kadar glukosa darah plasma puasa serta 2 jam *postprandial*), Faktor resiko kardiovaskular seperti hipertensi; dislipidemia; *overweight*; obesitas; dan mikroalbuminemia, adanya komplikasi mikrovaskuler lain seperti nefropati dan retinopati.

Edukasi terkait pencegahan faktor resiko yang dapat dimodifikasi dapat ditingkatkan seperti : menurunkan berat badan, pola hidup sehat (diet sehat dan aktivitas fisik), konsumsi obat-obatan teratur, modifikasi faktor resiko spesifik yang berhubungan dengan faktor resiko kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Black, M. J., & Hawks, H. J. (2009). *Medical surgical nursing: Clinical management for continuity of care*. Philadelphia : W.B. Saunders Company
- Bondar, A. C., & Popa, A. R. (2018). Diabetic neuropathy prevalence and its associated risk factors in two representative groups of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients from bihor county. *Maedica – a Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 229-234. Retrieved from doi:10.26574/maedica.2018.13.3.229
- Gill, H. K., Yadav, S. B., Ramesh, V., & Bhatia, E. (2014). A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of Postgraduate Medicine*, 60(3), 270-275. Retrieved . from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.4103/0022-3859.138750
- 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. Retrieved from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.4103/ijem.IJE_M_43_17
- Gonzalez, R., Pedro, T., Martinez-Hervas, S., Civera, M., Priego, A. M., Catala, M., . . . Real, J. T. (2012). Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. *Journal of The Peripheral Nervous System*, 17(2), 191-196. Retrieved from https://remote-lib.ui.ac.id:2067/10.1111/j.1529-8027.2012.00408.x
- International Diabetes Federation. (2017). *IDF diabetes atlas Eighth edition 2017*. Retrieved from https://www.diabete.qc.ca/en/understand-diabetes/resources/getdocumentutile/IDF-DA-8e-EN-finalR3.pdf
- Khawaja, N., Abu-Shennar, J., Saleh, M., Dahbour, S. S., Khader, Y. S., &

- Ajlouni, K. M. (2018). The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan. *Diabetology & Metabolic Syndrome, 10*(8), 1-10. Retrieved from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1186/s13098-018-0309-6
- 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. Retrieved from <https://remote-lib.ui.ac.id:2155/docview/1346600177?accountid=17242>
- Lazo, M. D.L.A., Ortiz, A. B., Pinto, M. E., Ticse, R., Malaga, G., Sacksteder, K., . . . Gilman, R. H. (2014). Diabetic peripheral neuropathy in ambulatory patients with type 2 diabetes in a general hospital in a middle income country: A cross-sectional study. *PLoS One, 9*(5), 1-5. Retrieved from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1371/journal.pone.0095403
- Lee, C. M., Chang, C. C., Pan, M. Y., Chang, C. F., & Chen, M. Y. (2014). Insufficient early detection of peripheral neurovasculopathy and associated factors in rural diabetes residents of taiwan: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders, 14*(89), 1-8. Retrieved from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1186/1472-6823-14-89
- Lu, B., Hu, J., Wen, J., Zhang, Z., Zhou, L., Li, Y., & Hu, R. (2013). Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes – Shanghai diabetic neuropathy epidemiology and molecular genetics study (SH-DREAMS). *PLoS One, 8*(4), 1-8. Retrieved from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1371/journal.pone.0061053
- Malazy, O. T., Tehrani, M. M. R., Madani, S. P., Heshmat, R., Larijani, B. (2011). The prevalence of diabetic peripheral neuropathy and related factors. *Iranian Journal Public Health, 40*(3), 55-62. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481654/>
- Morkrid, K., Ali, L., & Hussain, A. (2010). Risk factors and prevalence of diabetic peripheral neuropathy: A study of type 2 diabetic outpatients in Bangladesh. *International Journal of Diabetes in Developing Countries, 30*(1), 11-17. Retrieved from doi:http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.4103/0973-3930.60004
- Owolabi, M. O., Ipadeola, A., Adeleye, J. O. (2010). Aggregate cardiovascular risk is a stronger statistical correlate of clinically evident diabetic peripheral neuropathy than HbA1c alone. *Journal Of The National Medical Association, 102*(8), 707-712
- Rani, P. K., Raman, R., Rachapalli, S. R., Pal, S. S., Kulothungan, V., & Sharma, T. (2010). Prevalence and risk factors for severity of diabetic

- neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Medical Sciences*, 64(2), 51-57. Retrieved from doi:<http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.4103/0019-5359.94400>
- 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. *Journal of Diabetes Research*, 2016(3425617), 1-16. Retrieved from doi:<http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1155/2016/3425617>
- Salawu, F., Shadrach, L., Adenle, T., Martins, O., Bukbuk, D. (2018). Diabetic peripheral neuropathy and its risk factors in a nigerian population with type 2 diabetes mellitus. *African Journal of Diabetes Medicine*, 26(1), 16-20. Retrieved from <http://remote-lib.ui.ac.id:2230/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=132911318&site=ehost-live>
- Yang, J., Yan, P. J., Wan, Q., & Li, H. (2017). Association between hemoglobin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study using electronic health records. *Journal of Diabetes Research*, 2017(2835981), 1-6. Retrieved from doi:<http://remote-lib.ui.ac.id:2090/10.1155/2017/2835981>