

Diagnostik, Faktor Risiko, dan Tatalaksana Neuropati Diabetik

Muhammad Labib MY Bima¹, Fidha Rahmayani², Hanna Mutiara³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Neuropati diabetik adalah komplikasi diabetes melitus yang paling sering terjadi. Sebanyak 25% penderita diabetes melitus di dunia dan 54% di Indonesia menderita neuropati diabetik. Studi *electro-diagnostic* paling baik digunakan untuk diagnosis neuropati diabetik. Selain itu, diagnosis dapat dilakukan dengan skoring *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE). Penderita diabetes melitus harus memperhatikan faktor-faktor yang dapat menjadi risiko seperti asupan karbohidrat, aktivitas fisik, durasi menderita, dan kepatuhan minum obat untuk mencegah komplikasi neuropati diabetik. Penatalaksanaan neuropati diabetik dapat dilakukan dengan obat-obatan maupun terapi suportif lainnya. Artikel ini menggunakan metode *literature review* dari berbagai rujukan jurnal nasional dan internasional dengan kata kunci pencarian berikut: *prevalence, diagnosis, risk factors, dan management of diabetic neuropathy*.

Kata Kunci: Diagnosis, faktor risiko, neuropati diabetik, prevalensi, tatalaksana

Diagnostics, Risk Factors, and Management Diabetic Neuropathy

Abstract

Diabetic neuropathy is the most common complication of diabetes mellitus. As many 25% of people with diabetes mellitus in the world and 54% in Indonesia suffer from diabetic neuropathy. Electro-diagnostic studies are best used for the diagnosis of diabetic neuropathy. In addition, the diagnosis can be made by scoring *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) and *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE). Patients with diabetes mellitus must pay attention to risk factors such as carbohydrate intake, physical activity, duration of suffering, and medication adherence to prevent complications of diabetic neuropathy. Management of diabetic neuropathy can be done with drugs or other supportive therapy. This article uses a literature review method from various national and international journal references with the following search keywords: *prevalence, diagnosis, risk factors, and management of diabetic neuropathy*.

Keywords: Diabetic neuropathy, diagnose, management, prevalence, risk factor

Korespondensi: Muhammad Labib MY Bima, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, Gedung Meneng, Bandar Lampung, HP 085266333458, e-mail mybimalabib@gmail.com@gmail.com

Pendahuluan

Neuropati diabetik merupakan adanya gejala dan atau tanda disfungsi saraf penderita diabetes melitus.¹ Apabila dalam jangka waktu lama glukosa darah tidak berhasil diturunkan menjadi normal akan melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang memberi nutrisi ke saraf sehingga terjadi kerusakan saraf yang disebut neuropati diabetik.²

Penulis melakukan penelusuran literatur yang relevan dengan neuropati diabetik. Penelusuran dilakukan dari berbagai rujukan seperti jurnal nasional dan internasional melalui kata kunci pencarian berikut: *prevalence, diagnosis, risk factors, dan management of diabetic neuropathy*. Rujukan yang telah dipilih sebanyak 26 rujukan yang menjadi referensi

dalam pembuatan artikel ini.

Isi

Rasa sakit yang dialami oleh pasien neuropati diabetik sangat mempengaruhi kehidupan mereka dengan mengurangi kemampuan untuk berjalan dan/atau melakukan aktivitas umum sehari-hari.³ Penderita diabetes melitus yang mengalami neuropati diabetik sebanyak 25% di dunia.⁴ Sedangkan di Indonesia, penderita diabetes melitus yang mengalami neuropati diabetik mencapai 54%.⁵

Diagnosis neuropati diabetik dapat ditegaskan berdasarkan konsensus San Antonio. Pada Konsensus tersebut direkomendasikan bahwa paling sedikit 1 dari 5 kriteria di bawah ini dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis

neuropati diabetik, yakni: (1) *Symptom scoring*; (2) *Physical examination scoring*; (3) *Quantitative Sensory Testing (QST)*; (4) *cardiovascular Autonomic Function Testing (cAFT)*; (5) *Electro-diagnostic studies (EDS)*. Pemeriksaan *symptom scoring* dan *physical examination scoring* yang telah terbukti memiliki sensitifitas dan spesifitas tinggi untuk mendiagnosis neuropati atau polineuropati diabetik adalah skor *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS)* dan skor *Diabetic Neuropathy Examination (DNE)*.⁷

Uji realibilitas neurologikal skor untuk asesmen neuropati sensorimotor pada pasien diabetes melitus tipe 2 mendapatkan skor DNS mempunyai sensitivitas 64,41% dan spesifitas 80,95% sedangkan skor DNE mempunyai sensitivitas sebesar 96% dan spesifitas sebesar 51% sehingga menyimpulkan bahwa dalam semua skor DNE yang paling sensitif dan DNS yang paling spesifik.⁶ Dalam hal ini skor DNE dan skor DNS dapat digunakan untuk mendeteksi secara cepat polineuropati sensorimotor dalam hal ini termasuk pada pasien neuropati diabetik.⁷

Skor DNS merupakan 4 poin yang bernilai untuk skor gejala dengan prediksi nilai yang tinggi untuk menyaring polineuropati pada diabetes. Gejala yang dinilai meliputi: (1) Jalan tidak stabil; (2) Kesemutan atau rasa tebal; (3) Nyeri seperti ditusuk jarum; (4) Nyeri terbakar atau nyeri tekan. Satu gejala dinilai skor 1, maksimum skor 4. Skor 1 diterjemahkan sebagai positif neuropati diabetik.⁶ Skor DNS dapat digunakan untuk diagnosis klinis polineuropati diabetik yang mudah dilakukan dalam praktik klinis tetapi harus dikombinasikan dengan metode lain.⁸

Skor DNE adalah sebuah sistem skor untuk mendiagnosis polineuropati distal pada diabetes melitus. Skor DNE merupakan sistem skor yang sensitif dan telah divalidasi dengan baik dan dapat dilakukan secara cepat dan mudah dipraktikkan di praktik klinik. Skor DNE terdiri dari 8 item, yaitu:

a) Kekuatan otot: (1) *quadriceps femoris* (ekstensi sendi lutut); (2) *tibialis anterior* (dorsofleksi kaki)

b) Reflek: (3) *triceps surae/tendo achilles*

c) Sensibilitas jari telunjuk: (4) sensitivitas terhadap tusukan jarum

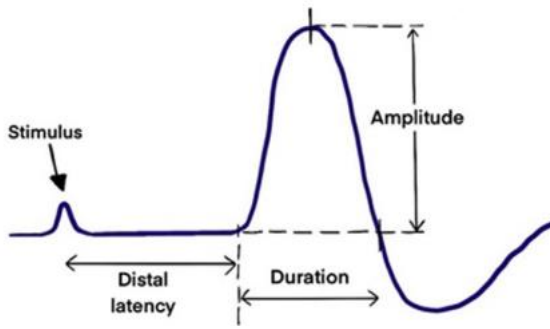
d) Sensibilitas ibu jari kaki: (5) sensitivitas terhadap tusukan jarum; (6) Sensitivitas terhadap sentuhan; (7) persepsi getar; dan (8) sensitivitas terhadap posisi sendi.

Skor 0 adalah normal; skor 1: defisit ringan atau sedang (kekuatan otot 3-4, refleksi dan sensitivitas menurun); skor 2: defisit berat (kekuatan otot 0-2, refleksi dan sensitivitas negatif/tidak ada). Nilai maksimal dari 4 macam pemeriksaan tersebut adalah 16 sedangkan kriteria diagnostik untuk neuropati bila nilai >3 dari 16.⁶

Studi *electro-diagnostic* yang paling baik digunakan untuk diagnosis neuropati perifer adalah *Nerve Conduction Studies (NCS)*. *Nerve Conduction Studies* sangat membantu dalam diagnosis neuropati perifer dengan sensitivitas 95%. Pemeriksaan NCS hanya untuk saraf sensorik dan motorik sehingga jenis saraf yang terpengaruh dapat dibedakan. Selain menilai jenis saraf yang berbeda, NCS juga dapat membedakan bagian saraf yang terdampak seperti mielin atau akson.

Pada NCS motorik stimulus listrik diberikan pada permukaan kulit di atas saraf tertentu kemudian potensial aksi saraf motorik di atas otot dicatat sedangkan pada NCS sensorik stimulasi listrik diberikan pada permukaan kulit dan respon direkam pada kulit di atas segmen distal saraf. Potensial aksi ini mewakili jumlah serat saraf yang terdepolarisasi.

Tiga poin utama yang diamati dan diukur adalah amplitudo, latensi distal, dan kecepatan konduksi. Pada keadaan neuropati yang disebabkan kerusakan akson ditandai dengan berkurangnya amplitudo, latensi distal normal, dan kecepatan konduksi normal sedangkan neuropati yang disebabkan kerusakan mielin ditandai dengan peningkatan latensi distal dan penurunan kecepatan konduksi.⁹



Gambar 1. Penilaian *Nerve Conduction Studies*.⁹

Faktor-faktor yang dapat menjadi risiko komplikasi neuropati pada pasien diabetes melitus, antara lain pola makan, aktivitas fisik, lama menderita, dan kepatuhan minum obat. Pada neuropati perifer terjadi abnormalitas kapiler darah yang memperlambat saraf, sehingga terjadi abnormalitas patologik pada serabut saraf. 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 risiko neuropati perifer pada diabetes melitus.¹⁰

Konsumsi karbohidrat berhubungan bermakna dengan kadar glukosa darah. Hubungan ini bersifat positif sehingga semakin tinggi konsumsi karbohidrat maka semakin tinggi kadar glukosa darah. Mekanisme hubungan konsumsi karbohidrat dengan kadar glukosa darah sebagai berikut: karbohidrat akan dipecah dan diserap dalam bentuk monosakarida, terutama glukosa. Penyerapan glukosa menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan sekresi insulin. Sekresi insulin yang tidak mencukupi dan resistensi insulin yang terjadi pada pasien DM Tipe 2 menyebabkan terhambatnya proses penggunaan glukosa oleh jaringan sehingga terjadi peningkatan glukosa di dalam aliran darah.¹¹

Asupan makan tinggi karbohidrat dapat mengganggu stimulasi sel-sel beta pankreas dalam memproduksi insulin dan penumpukan jaringan adiposa, kemudian terjadi gangguan adipokinase yang memiliki efek peka terhadap insulin. Hal ini dapat menyebabkan penurunan

sensitivitas insulin hingga resistensi insulin. Maka dari itu penting bagi pasien DM untuk memperhatikan konsumsi karbohidrat agar tidak terjadi perburukan yang dapat menyebabkan komplikasi.¹²

Rekomendasi konsumsi karbohidrat untuk penderita diabetes adalah sekitar 45-60 gram setiap makan atau sebesar 135-180 gram karbohidrat per hari.¹³ Kandungan per porsi nasi kurang lebih seberat 100 gram setara dengan $\frac{3}{4}$ gelas atau 1 centong. Apabila disesuaikan dengan rekomendasi *American Diabetes Association* untuk konsumsi karbohidrat, maka dalam satu hari tidak lebih dari satu setengah centong nasi (sekitar 150 gram).¹⁴

Aktivitas fisik mengeluarkan energi dalam tubuh yang dapat mengurangi pembentukan lemak dalam tubuh. Penumpukan lemak dalam tubuh mengganggu fungsi sel beta pankreas. Sel-sel pankreas menjadi hipertrofi menyebabkan gangguan produksi insulin. Hal tersebut dapat dikurangi dengan aktivitas fisik yang mempengaruhi pengangkutan glukosa ke dalam sel untuk kebutuhan energi termasuk olahraga teratur. Ketika produksi insulin terganggu, insulin bekerja lebih sedikit menyebabkan sel menggunakan lebih sedikit glukosa sehingga kadar gula darah naik. Kadar gula darah yang tidak terkontrol dapat merusak dinding kapiler yang memasok nutrisi langsung ke saraf sehingga menyebabkan kerusakan saraf atau neuropati.¹⁵

Pasien diabetes melitus harus diberitahu bahwa olahraga teratur adalah bagian penting dari rencana perawatan mereka. Rekomendasi untuk orang dengan diabetes yaitu melakukan minimal 150 menit latihan aerobik intensitas sedang hingga berat setiap minggu, terbagi setidaknya 3 hari dalam seminggu dengan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut tanpa olahraga.¹⁶

Durasi diabetes adalah salah satu penentu terkuat dari risiko komplikasi. Semakin lama menderita DM, risiko yang dimiliki untuk terjadi komplikasi akibat DM juga akan meningkat.¹⁷ Perkembangan neuropati terjadi progresif. Hiperglikemia jangka panjang menyebabkan akumulasi sorbitol yang meningkatkan aktivitas jalur poliol yang mengakibatkan perubahan

jaringan saraf. Perubahan ini berdampak pada gangguan transmisi sinyal di saraf yang mengakibatkan penurunan sensitivitas. Hal ini menyebabkan berkurangnya kepekaan terhadap rangsang nyeri, panas, dan trauma.¹⁸

Pada 70% pasien diabetes melitus dengan lama waktu menderita lebih dari 5 tahun mengalami gejala neuropati diabetik. Hal ini disebabkan oleh karena terjadinya disfungsi sel-sel saraf yang berlangsung secara progresif akibat keadaan hiperglikemia persisten. Disfungsi sel saraf tersebut yaitu demielinisasi segmental, kerusakan akson, dan penebalan membran basal yang mengelilingi permukaan sel *schwan*. Perlahan akson sel saraf akan hilang keseluruhan. Hal ini mendasari kerusakan saraf pada pasien yang telah lama menderita DM.¹⁹

Penggunaan obat adalah hal yang krusial dalam pengobatan penyakit. Oleh karena itu obat harus diberikan dengan tepat, baik tepat penyakit, tepat obat, tepat dosis, tepat cara pakai, tepat pasien, kalau tidak obat akan memberikan efek yang tidak diharapkan dan bahkan bisa memberikan efek keracunan yang membahayakan jiwa pasien.²⁰

Terdapat hubungan signifikan antara kepatuhan minum obat dengan perubahan kadar glukosa darah pasien diabetes melitus tipe 2.²¹ Kepatuhan minum obat sangat penting untuk mengontrol kadar gula darah. Gula darah yang tidak terkontrol secara terus-menerus dapat menyebabkan komplikasi, salah satunya neuropati. Obat-obatan berperan penting dalam membantu pankreas mensekresikan insulin dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin sehingga kadar gula darah dapat terkontrol.²² Pasien diabetes melitus yang tidak patuh minum obat berisiko 14 kali lebih besar mengalami regulasi gula darah yang buruk.²³

Gangguan sensorik selalu lebih sering muncul dibandingkan kelainan motorik dan sudah terlihat di awal penyakit. Umumnya gejala seperti nyeri, parastesi, dan hilang rasa timbul saat malam hari.⁶ Nyeri neuropati diabetik ditemukan pada 16-26% total pasien diabetes melitus. Rasa nyeri neuropati kadang tetap terasa meskipun lesi penyebab cedera sudah lama sembuh.²⁴

Nyeri neuropati diabetik sangat sulit diobati dan seringkali membuat frustrasi. Rasa seperti terbakar, ditusuk, ditikam, kesetrum, disobek, dan tegang. Keluhan dapat disertai baal, hilang keseimbangan, astereognosis atau borok tanpa nyeri. Keluhan akan makin parah saat malam hari sehingga seringkali pasien mengalami sulit tidur, cemas, dan depresi yang mengakibatkan kualitas hidup menurun.²⁴

Pengobatan neuropati diabetik memiliki dua tujuan, yaitu mengendalikan penyebab penyakit yang mendasari dan mengobati gejala yang mengganggu. Penting untuk membantu pasien mengendalikan gejala neuropati yang mengganggu seperti mati rasa dan nyeri yang parah, serta untuk mengurangi kecacatan akibat kelemahan.²⁵

Berbagai macam obat tunggal atau kombinasi telah digunakan dan terbukti secara signifikan mengurangi nyeri neuropatik. 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.²⁶

Tiga agen berbeda telah disetujui di Amerika Serikat untuk pengobatan neuropati diabetik, yaitu pregabalin, duloxetine, dan tapentadol. Namun, karena pereda nyeri masih kurang optimal, obat-obatan dari berbagai kelas farmakologis telah digunakan, yaitu krim topikal kapsaikin, *patch* lidokain, asam alpha lipoic, spray isosorbid dinitrat, dan opioid.²⁶

Pada kasus nyeri neuropati diabetik, pilihan terapi yang digunakan dibagi menjadi pengobatan lini pertama, lini kedua, dan lini ketiga. Lini pertama antara lain *tricyclic antidepressants* (TCAs), *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), *calcium channel blocker* $\alpha 2\delta$ (gabapentin, pregabalin) dan lidokain topikal 5%. Lini kedua terdiri dari golongan opioid, dan lini ketiga terdiri dari golongan anti depresan lainnya. Pregabalin direkomendasikan sebagai obat lini pertama untuk terapi farmakologi hampir semua nyeri neuropati, kecuali untuk neuralgia trigeminal obat lini pertama adalah karbamazepin dan okskarbazepin. Terapi harus

dimulai dari lini pertama, jika efektivitas tidak memuaskan atau terjadi efek samping, maka dapat diberikan obat kombinasi dari kelas obat lain. Jika efeknya masih tidak memuaskan maka obat lini kedua dan obat lini ketiga dapat digunakan, baik sendiri maupun dikombinasikan sesuai dengan kebutuhan pasien.²⁷

Tabel 1. Medikasi rekomendasi terapi nyeri neuropati diabetik.²⁶

Kelas	Obat	Dosis Rekomendasi
Antidepresan Trisiklik	Amitriptilin	10-100 mg sebelum tidur
	Nortriptilin	25-150 mg sebelum tidur
	Desipramin	25-150 mg sebelum tidur
Antikonvulsan	Pregabalina	150-600 mg perhari dibagi 2/3 dosis
	Gabapentin	300-1200 mg 3 kali sehari
SSRI atau SNRI	Venlafaxin	150-215 mg perhari
	Duloxetine	60-120 mg perhari
Opioid	Morfin	15-120 mg perhari
	Tramadol	200-400 mg perhari
Agen Topikal	Krim kapsaikin	0.075% 4 kali sehari
	Lidokain patch 5%	Bisa hingga 3 kali sehari

Metode nonfarmakologis yang dapat digunakan dalam manajemen nyeri di antaranya *exercise* dan stimulasi listrik. Stimulasi elektrik terbukti efektif dalam mengurangi nyeri. Stimulasi listrik yang dapat digunakan antara lain stimulasi saraf listrik perkutan dan transkutan serta stimulasi saraf elektromagnetik termodulasi. Stimulasi listrik perkutan menghalangi impuls saraf nosiseptik atau memblokir sinyal nyeri, meningkatkan opioid dan menghasilkan efek antidromik sehingga mengurangi nyeri neuropati diabetik.²⁸ Pada penelitian yang dilakukan kepada tikus, olahraga renang dilaporkan mampu mengurangi nyeri. Selain itu, olahraga renang juga dapat mencegah kejadian neuropati pada tikus sehat.²⁹

Simpulan

Neuropati diabetik adalah disfungsi saraf pada pasien diabetes melitus dan menjadi

komplikasi yang paling sering terjadi. Penegakan diagnosis neuropati diabetik paling spesifik melalui skor DNS dan paling sensitif melalui skor DNE. Segala kondisi yang dapat menyebabkan kerusakan pada vaskularisasi kapiler dapat menjadi faktor risiko neuropati perifer pada diabetes melitus seperti pola makan tinggi karbohidrat, aktivitas fisik kurang, durasi penyakit >5 tahun, dan tidak patuh minum obat. Neuropati diabetik dapat ditangani dengan terapi farmakologis, yaitu obat-obatan antidepresan trisiklik, antikonvulsan, opioid, maupun obat topikal. Selain itu terapi nonfarmakologis dapat menjadi pendukung terapi obat, seperti *exercise* dan stimulasi listrik.

Daftar Pustaka

- Suyono S, et al. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu: Panduan Penatalaksanaan Diabetes Melitus Bagi Dokter Dan Edukator. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2018.
- Tjandrawinata RR. Patogenesis Diabetes Tipe 2: Resistensi Defisiensi Insulin. Tangerang: Dexa Medica. 2016.
- Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, et. al. Humanistic and Economic Burden of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Europe. Diabetes Research and Clinical Practice. 2015;109(2):215-225
- Hoke A, Smith G, Freeman R, Simpson D, Driss SA. Foundation for Peripheral Neuropathy International Research Symposium: Advances in Neuropathy-Emerging Disease. Journal of the Peripheral Nervous System. 2017;0(0):1-24.
- Infodatin. Situasi dan Analisis Diabetes. Jakarta Selatan: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014.
- Prasetyo MA. Pengaruh Pemberian Alpha Lipoic Acid Terhadap Perbaikan Klinis Polineuropati Diabetika. Semarang: Bagian Saraf RS. Dr. Kariadi Semarang. 2011.
- Asad A, Hameed MA, Khan UA, Butt MRA, Ahmed N, Nadeem A. Comparison of Nerve Conduction Studies with Diabetic Neuropathy Symptom Score and Diabetic

- Neuropathy Examination Score in Type 2 Diabetics for detection Of Sensorimotor Polyneuropathy. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(9):594-8.
8. Meijer JWK, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical Diagnosis of Diabetic Neuropathy Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. *American Diabetes Association*. 2003;23(3):691-701.
 9. Choi JM, Maria GD. *Electrodiagnostic Testing for Disorders of Peripheral Nerves*. Elsevier. 2021;37:2019-221.
 10. Putri RN, Waluyo A. Faktor Risiko Neuropati Perifer Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Keperawatan*. 2020;3(2):17-25.
 11. Fitri RI, Yekti W. Hubungan Konsumsi Karbohidrat, Konsumsi Total Energi, Konsumsi Serat, Beban Glikemik dan Latihan Jasmani Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Journal Nutrition and Health*. 2014;2(3):1-27.
 12. Widiastuti NH. Faktor Risiko yang Mempengaruhi Terjadinya Resistensi Insulin Pada Wanita Lansia 58-65 Tahun di Komunitas Lansia Restu RSUD dr. Soetemo Surabaya [Tesis]. Surabaya: Universitas Airlangga. 2019.
 13. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(1):13-28.
 14. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 41 Tahun 2014 tentang pedoman gizi seimbang. Jakarta: Permenkes RI. 2014.
 15. Badrujamaludin A, Santoso MB, Nastrya D. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kejadian Neuropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Holistik Jurnal Kesehatan*. 2021;15(2):176-186.
 16. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008;32(1):37-8.
 17. Al-Attaby AKT, Al-Lami MQD. Effects of Duration and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus on Diabetic Related Parametes, Adipocytokines and Calcium Regulating Hormones. *Iraqi Journal of Science*. 2019;60(11):2353-61.
 18. Simanjuntak GV, Simamora M. Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2 Sebagai Faktor Risiko Neuropati Perifer Diabetik. *Holistik Jurnal Kesehatan*. 2020;14(1):96-100.
 19. Setyadi A. Perbedaan kadar zink serum pasien diabetes melitus dengan neuropati dan tanpa neuropati [karya tulis ilmiah]. Semarang: Universitas Diponegoro. 2017.
 20. Rosyida L, Priyandani Y, Sulistyarini A, Nita Y. Kepatuhan Pasien Pada Penggunaan Obat Antidiabetes dengan Metode Pill-Count dan mmas-8 di Puskesmas Kedurus Surabaya. *Jurnal Farmasi Komunitas*. 2015;2(2):36-41.
 21. Fandinata SS, Darmawan R. Pengaruh Kepatuhan Minum Obat Oral Antidiabetik Terhadap Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Mellitus Tipe II. *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*. 10(1): 23-31.
 22. Ramadona A. Hubungan Kepatuhan Minum Obat dengan Munculnya Gejala Neuropati Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Andalas [Skripsi]. Padang: Universitas Andalas. 2021.
 23. Nanda DO, Wiryanto BR, Triyono AE. Hubungan kepatuhan minum obat antidiabetik dengan regulasi kadar gula darah pada pasien perempuan diabetes melitus. *E-Journal UNAIR Amerta Nutr*. 2018;340-348.
 24. Purwata ITE. *Pain Education Edisi 1*. Medan: Pustaka Bangsa Press; 2017.
 25. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2010;81(7):887-892.
 26. Rachmantoko R, Afif Z, Rahmawati D, Rakhmatiar R, Kurniawan SN. Diabetic Neuropathic Pain. *Journal of Pain Headache and Vertigo*. 2021;14(2):276-282.

27. Devi FL. Manajemen Nyeri Neuropatik. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2021;3(1):179-188.
28. Pebrianti S, Nugraha BA, Shallahudin I. Manajemen Nyeri Neuropati Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Studi Literatur. 2020;14(2):276-282.
29. Putri CA. Manajemen Nyeri Neuropati Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Medika Utama*. 2021;2(3):954-958.