

**PERBANDINGAN RERATA KADAR HBA1C
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN
NEUROPATI DAN TANPA NEUROPATI
SENSORI MOTOR**

Karya Tulis Ilmiah

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



Disusun Oleh

JERRY TANHARDJO

41110075

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA
2015**

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul :

**PERBANDINGAN RERATA KADAR HBA1C PADA PASIEN DIABETES
MELITUS DENGAN NEUROPATI DAN TANPA NEUROPATI SENSORI
MOTOR**

Telah dimajukan dan dipertahankan oleh :

JERRY TANHARDJO

41110075

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

dan dinyatakan DITERIMA

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal 24 JULI 2015

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. dr. Lisa Kurnia Sari, M.Sc, Sp.PD
(Dosen Pembimbing I)

2. Dr. dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes, Sp.S
(Dosen Pembimbing II)

3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S
(Dosen Penguji)

Yogyakarta, 24 JULI 2015

Disahkan Oleh:

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,

Prof. dr. J. W. Siagian, Sp. PA

dr. Sugianto, Sp.S., M.Kes., Ph.D.

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

PERBANDINGAN RERATA KADAR HBA1C PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN NEUROPATI DAN TANPA NEUROPATI SENSORI MOTOR

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

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

Yogyakarta, Juli 2015



Jerry Tanhardjo

41110075

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **JERRY TANHARDJO**

NIM : **41110075**

Demi mengembangkan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul :

**PERBANDINGAN RERATA KADAR HBA1C PADA PASIEN DIABETES
MELITUS DENGAN NEUROPATI DAN TANPA NEUROPATI SENSORI
MOTOR**

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, Juli 2015

Yang menyatakan,



Jerry Tanhardjo

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan bimbinganNya sehingga penyusunan Karya Tulis Ilmiah dengan judul “Perbandingan Rerata Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Melitus dengan Neuropati dan Tanpa Neuropati Sensori Motor” dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Lisa Kurnia Sari, Sp.PD selaku pembimbing I, Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes, selaku pembimbing II, yang telah sabar dan tekun untuk meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, membantu dan memotivasi penulis selama menyusun proposal, pelaksanaan penelitian, pencarian sampel, hingga penelitian ini selesai. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan semangat dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian ini.
2. dr. Esdras Ardi P, M.Sc., Sp.S selaku dosen tetap Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan masukan materi pada penelitian ini.
3. Ayah, ibu, kakak, adik, keluarga yang senantiasa mendukung dalam doa dan terus memberikan semangat dan inspirasi dalam menyelesaikan proposal penelitian ini.
4. Niyata Hananta dan Yehuda Agus, teman sejawat yang senantiasa memberikan masukan, bantuan, dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. Monica Dewi Asih, teman sejawat yang senantiasa membantu pencarian sampel dan sekaligus partner kerjasama dari awal hingga selesainya penelitian ini.
6. Teman-teman Jaringan Anak Visioner, yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan penelitian ini.

7. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang menjadi tempat pengumpulan data yang diperlukan dalam penelitian ini.
8. Para dokter spesialis saraf, para dokter spesialis penyakit dalam, staf perawat poli saraf, staf perawat poli penyakit dalam, teman sejawat senior koas FK UKDW dan staf laboratorium RS Bethesda yang telah membantu dalam pencarian sampel yang dibutuhkan dalam penelitian.
9. Dewi Ismimasitoh, selaku staf unit CEBU FK UGM yang telah membantu dalam pengolahan statistik data penelitian.
10. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang ikut membantu jalannya penelitian dan memberi masukan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
11. PT. Eisai sebagai pihak sponsor yang telah membantu menyediakan monofilament dalam instrumen penelitian.
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu selama proses penyusunan proposal hingga penelitian ini selesai.

Penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Kritik dan saran terkait penelitian ini akan penulis terima demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah yang akan disusun oleh penulis dapat bermanfaat bagi berbagai pihak.

Yogyakarta, 13 Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Lembar Pernyataan Keaslian Skripsi.....	iii
Lembar Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Daftar Isi.....	vii
Daftar Tabel.....	x
Abstrak.....	xi
Abstract.....	xii

BAB I PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Masalah Penelitian.....	3
1.3.Tujuan Penelitian.....	3
1.4.Manfaat Penelitian.....	4
1.5.Keaslian Penelitian.....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Neuropati Diabetika.....	7
2.2.Kriteria Diagnosis.....	9
2.3.Patofisiologi Neuropati Diabetika.....	15

2.4.Kerangka Teori.....	24
2.5.Kerangka Konsep.....	25
2.6.Hipotesis.....	25

BAB III METODE PENELITIAN

3.1.Desain Penelitian	26
3.2.Tempat dan Waktu penelitian	26
3.3.Populasi dan Sampling	27
3.4.Variabel penelitian dan Definisi operasional	28
3.5. <i>Sample size</i> (Perhitungan besar sampel)	30
3.6.Instrumen Penelitian	31
3.7.Pelaksanaan Penelitian	31
3.8.Etika Penelitian.....	32
3.9.Analisis Data	32
3.10.Jadwal Penelitian.....	33

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1.Hasil Penelitian.....	34
4.2.Pembahasan.....	38
4.3.Kelemahan Penelitian.....	46

BAB V PENUTUP

5.1.Kesimpulan.....	47
5.2.Saran.....	47
Daftar Pustaka.....	48
Lampiran Instrumen Penelitian.....	54
Naskah Penjelasan.....	56
Tabel Bantu Variabel Penelitian.....	59
Tabel Hasil Analisis Statistik.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	5
Tabel 2. Kriteria Diagnosis DM.....	9
Tabel 3. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dL).....	10
Tabel 4. Perbandingan kadar HbA1c dan Kadar Glukosa Plasma.....	22
Tabel 5. Kondisi yang menyebabkan hasil pemeriksaan HbA1c terganggu.....	22
Tabel 6. Obat-obatan yang menyebabkan hasil pemeriksaan HbA1c terganggu...	23
Tabel 7. Definisi Operasional.....	29
Tabel 8. Analisis Data.....	33
Tabel 9. Jadwal Penelitian.....	33
Tabel 10. Karakteristik Dasar 64 Subjek Penelitian.....	35
Tabel 11. Perbandingan Rerata Kadar HbA1c, Durasi DM, dan Usia pada Pasien DM dengan Neuropati dan Tidak Neuropati.....	36
Tabel 12. Uji <i>independen t-test</i> pada HbA1c, Durasi DM dan Usia terhadap Neuropati.....	36
Tabel 13. Bivariat Uji <i>Chi-Square</i> Variabel Perancu Terhadap Neuropati.....	37

PERBANDINGAN RERATA KADAR HbA1c PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN NEUROPATI DAN TANPA NEUROPATI SENSORI MOTOR

Jerry Tanhardjo*, Rizaldy Taslim Pinzon, Lisa Kurnia Sari

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana / RS Bethesda
Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: Neuropati diabetika / polineuropati diabetika ditandai munculnya kehilangan fungsi saraf secara progresif. Komplikasi ini terjadi pada 50% pasien dengan DM tipe 1 dan 2. Kadar HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar glukosa dalam darah selama 2-3 bulan terakhir. Pemeriksaan ini penting pengelolaan pasien DM dalam jangka panjang dan pasien DM dengan perubahan gula darah yang dramatis setiap harinya. Penelitian sebelumnya mengenai HbA1c dan neuropati masih belum jelas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan rerata kadar HbA1c pada pasien DM dengan neuropati dan tanpa neuropati sensori motor.

Metodologi: Penelitian ini adalah penelitian potong lintang. Penelitian dilakukan di RS Bethesda, Yogyakarta. Pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*, dengan jumlah sampel sebanyak 64 sampel. Semua sampel dilakukan *screening* neuropati sensori motor menggunakan *Diabetic Neuropathy Examination*, *Diabetic Neuropathy Symptom*, dan *Monofilament Test*. Sampel terbagi menjadi 2 kelompok : DM Neuropati (DMN) dan DM Tidak Neuropati (DMTN) ; masing-masing kelompok terdiri dari 32 sampel.

Hasil: Hasil penelitian pada 64 sampel menunjukkan bahwa kelompok DMN memiliki rerata kadar HbA1c (% ; *mean* $\pm$ SD) lebih tinggi dibandingkan kelompok DMTN ($9,61 \pm 2,60$ Vs. $9,05 \pm 2,35$). Hasil analisis data menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara rerata kadar HbA1c terhadap neuropati ($p = 0,368$). Pada penelitian ini didapatkan durasi DM menunjukkan hubungan bermakna terhadap neuropati ($p=0,006$).

Kesimpulan: Rerata kadar HbA1c ditemukan lebih tinggi pada pasien DM dengan neuropati sensori motor dibandingkan pada pasien DM tidak neuropati sensori motor, namun secara statistik tidak signifikan.

Kata Kunci : HbA1c, Neuropati Diabetika, Durasi DM

COMPARASION HBA1C MEAN LEVEL IN DIABETES MELLITUS PATIENT WITH NEUROPATHY AND WITHOUT SENSORY MOTOR NEUROPATHY

Jerry Tanhardjo^{*}, Rizaldy Taslim Pinzon, Lisa Kurnia Sari

Medical Faculty Duta Wacana Christian University / Bethesda Hospital
Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Diabetic neuropathy / diabetic polineuropathy is characterised by a progressive loss nerve function. This is most common complication , affecting 50% patient with type 1 and type 2 DM. HbA1c level define the average blood glucose level for last 2-3 month. This is especially valuable when monitoring diabetics whose blood sugars change dramatically from day-to-day and to monitor long-term diabetic control.

Objective: This study was aimed to comparing the HbA1c mean level in diabetic patient with neuropathy and without sensory motor neuropathy.

Methods: This study was an cross-sectional study. This study was done in Bethesda Hospital, Yogyakarta. Samples were taken with consecutive sampling method with a total sample of 64 samples. All samples were screened for sensory motor neuropathy using Diabetic Neuropathy Examination, Diabetic Neuropathy Symptom, and Monofilament test. Samples divided into 2 group : Neuropathy Diabetic (ND) and Non-Neuropathy Diabetic (NND) ; each group consisted of 32 samples.

Results: The data consist of 64 samples showed that ND group had higher HbA1c mean level (% ; *mean* ± SD) compared to NND group ($9,61 \pm 2,60$ Vs. $9,05 \pm 2,35$). The result of data analysis using Chi-Square test indicated that there was no significant correlation between HbA1c mean level to neuropathy ($p = 0,368$). In this study, DM Duration had a significant correlation to neuropathy ($p = 0,006$).

Conclusion: HbA1c mean level was higher in ND patient compared to NND patient without statistically significant.

Keywords: HbA1c, Diabetic Neuropathy, DM Duration.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Neuropati diabetika merupakan komplikasi yang paling sering muncul pada pasien penderita diabetes mellitus (DM). Komplikasi ini terjadi pada 50% pasien dengan DM tipe 1 dan 2. Neuropati diabetika perifer melibatkan tanda dan gejala disfungsi saraf perifer secara progresif pada pasien diabetes setelah eksklusi kemungkinan penyebab lainnya (Boulton. 2005).

Pada sebuah studi di Amerika, 47% pasien DM terkena neuropati perifer. Komplikasi ini diperkirakan 7,5% terjadi pada setiap pasien saat didiagnosis menderita DM, dan lebih dari setengah kasus tersebut terdapat polineuropati distal simetris. Penelitian ini mengemukakan bahwa neuropati diabetika sama banyak mengenai wanita dan pria, dan dapat muncul pada segala usia, tetapi akan lebih sering dengan pertambahan usia, dan derajat keparahan serta durasi dari diabetes mellitus (Aaberg *et al.* 2008).

Penelitian menunjukkan prevalensi pasien DM dengan populasi kelompok usia 20-79 tahun di seluruh dunia mencapai 382 juta orang, dan menyebabkan kematian pada 5,1 juta orang. Prevalensi DM di Indonesia mencapai 8,5 juta orang, menduduki urutan ke-7 terbanyak di dunia dan diperkirakan jumlah ini akan naik pada tahun 2035 dengan estimasi prevalensi DM mencapai 14,1 juta orang (*International Diabetes Federation.* 2013).

Prevalensi DM di Indonesia khususnya, berdasarkan wawancara yang terdiagnosis dokter sebesar 1,5%, dan terdiagnosis dokter atau bergejala sebesar 2,1%, dengan prevalensi tertinggi terdapat di D.I. Yogyakarta sebesar 2,6%. Tanda dan gejala DM meningkat sesuai dengan bertambahnya umur. Prevalensi tertinggi pada kelompok usia 55-64 tahun (terdiagnosis 4,8%, terdiagnosis dengan gejala 5,5%) namun mulai umur ≥ 65 tahun cenderung menurun (Risikesdas. 2013).

Neuropati memiliki morbiditas dan mortalitas tinggi terutama bila mengenai saraf otonom seperti pada kasus CAN (*Cardiovascular Autonomic Neuropathy*). Komplikasi neuropati diabetika, meskipun belum diketahui dengan pasti penyebabnya, tetapi ada beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko terjadinya neuropati diabetika yang meliputi kontrol gula darah yang buruk, peningkatan usia, hipertensi, durasi DM, dislipidemia, merokok, dan *intake* alkohol tinggi. Tanda dan gejala neuropati yang timbul sangat bervariasi tergantung pada saraf yang terkena (Dorsey *et al.* 2009). Sebuah studi kasus kontrol terhadap neuropati yang dilakukan di China menunjukkan adanya hubungan yang dekat antara variasi kadar gula darah yang dievaluasi dengan *Mean amplitude of glycemic excursion* (MAGE) terhadap neuropati pada pasien DM dengan HbA1c yang terkontrol baik (Xu *et al.* 2014).

Penelitian tentang perbandingan rerata kadar HbA1c pada pasien DM dengan neuropati dan tanpa neuropati di RS Bethesda Yogyakarta belum pernah dilakukan sebelumnya. Selain itu, data penelitian yang sudah ada masih terbatas pada mengukur hubungan derajat keparahan komplikasi dan analisis hubungan pada pasien dengan kadar HbA1c yang terkontrol baik, dan prevalensi diabetes mellitus cukup tinggi di Indonesia khususnya di D.I. Yogyakarta, maka penelitian ini dirasa perlu dilakukan. Pengukuran kadar haemoglobin terglikosilasi (HbA1c) adalah salah satu cara untuk menilai pengendalian gula darah selama dua sampai tiga bulan terakhir.

1.2. Masalah Penelitian

Apakah rerata kadar HbA1c pada pasien DM dengan komplikasi neuropati sensori motor lebih besar daripada rerata kadar HbA1c pada pasien DM tanpa komplikasi neuropati sensori motor?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui rerata kadar HbA1c pada pasien DM dengan neuropati sensori motor dan pasien DM tanpa neuropati sensori motor.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar HbA1c pada pasien DM dengan neuropati sensorimotor.
2. Mengetahui kadar HbA1c pada pasien DM tanpa neuropati sensorimotor.
3. Mengetahui perbandingan rerata kadar HbA1c pada pasien DM dengan neuropati dan pasien DM tanpa neuropati sensorimotor.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Sebagai bahan informasi untuk mengembangkan ilmu khususnya untuk mengetahui kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus dengan neuropati dan tanpa neuropati sensorimotor.
2. Sebagai bahan informasi untuk edukasi pasien terhadap perbandingan kontrol gula darah (HbA1c) dengan kejadian neuropati sebagai salah satu komplikasi diabetes mellitus.
3. Sebagai bahan pustaka dan acuan dalam penelitian berikutnya yang berkaitan dengan HbA1c maupun neuropati dan komplikasi lainnya pada diabetes mellitus.

1.5. Keaslian Penelitian

Penelitian yang sudah pernah dilakukan berkaitan dengan hubungan HbA1c dan neuropati diabetika:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Metode	Subyek	Hasil
Aziz, 2009	Potong lintang	333 pasien dengan variasi usia antara 21-97 tahun, yang dimana pasien yang dipilih ini melakukan <i>follow-up</i> di klinik Aseer Diabetes Centre of Saudi Arabia.	Kontrol gula darah yang buruk (kadar HbA1c $\geq$ 10) ditemukan memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian neuropati (risiko tinggi pada kaki), dan setara dengan kejadian retinopati proliferative maupun non-proliferative pada pasien DM
Maidina, 2012	Potong lintang	<i>total sampling</i> dengan jumlah sampel 100 pasien DM di RSUD Ulin Banjarmasin bulan April-September 2012	Uji Fisher menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1c dengan kejadian kaki diabetic (p = 0,008) . Pasien dengan kadar HbA1c $\geq$ 7% berisiko 1,6 kali mengalami kaki diabetic dibanding pasien DM dengan kadar HbA1c < 7%.
Harahap, 2013	Potong lintang	76 Pasien DM di poli Endokrin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dari Februari sampai Mei 2013. Sampel diperiksa NSS, NDS, laboratorium darah, dan pemeriksaan elektrodiagnostik	Neuropati DM lebih sering terjadi pada pasien DM dengan HbA1c yang tinggi. HbA1c dan durasi DM yang lama berhubungan dengan derajat neuropati DM. HbA1c berkorelasi positif dengan derajat neuropati DM secara klinis dan elektrodiagnostik (p = 0,030)

Bansal <i>et al</i> , 2014	Potong lintang	Pasien dengan durasi DM ≤ 6 bulan dikategorikan diabetes mellitus terdeteksi baru (NDDM) berjumlah 369 pasien, diketahui diabetes melitus (KDM) berjumlah 1637 pasien. Neuropati ditentukan dengan pemeriksaan monofilament, reflek patella, dan persepsi vibrasi	586 pasien didapatkan menderita neuropati. Prevalensi lebih tinggi didapatkan pada kelompok pasien KDM dibandingkan dengan kelompok pasien NDDM ; 33,7 % (95% CI 31.42-36.01) vs 9,2% (95% CI 6.3-12.2).
----------------------------	----------------	--	--

Penelitian HbA1c banyak dilakukan dalam mencari hubungan dengan komplikasi yang timbul oleh DM, yaitu diantaranya ulkus diabetik dan retinopati. Penelitian tersebut dengan metode potong lintang menunjukkan adanya hubungan kadar HbA1c dengan kejadian ulkus diabetik dan retinopati (Aziz. 2009) , (Maidina. 2012). Penelitian di RSUP Dr. Sardjito dengan metode potong lintang menunjukkan HbA1c yang tinggi dan lama durasi DM berhubungan dengan derajat neuropati DM (Harahap. 2013). Data tersebut masih terbatas dalam menggambarkan derajat keparahan, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat rerata kadar HbA1c pada pasien DM dengan neuropati dan tanpa neuropati dengan harapan diperoleh hasil penelitian yang bermanfaat dan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB V

PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Rerata kadar HbA1c ditemukan lebih tinggi pada pasien DM dengan neuropati sensorik motor dibandingkan pada pasien DM tidak neuropati sensorik motor, namun rerata kadar HbA1c tidak berhubungan signifikan dengan kejadian neuropati sensorik motor pada pasien DM.

5.2. Saran

Praktek Klinik

Sebaiknya dilakukan pemeriksaan screening neuropati pada setiap pasien DM agar dapat mencegah komplikasi yang mungkin timbul, seperti ulkus diabetikum.

Penelitian

Apabila dikemudian hari akan dilakukan penelitian serupa, maka metodologi penelitian yang disarankan adalah kohort dan sampel yang digunakan memiliki jumlah yang lebih besar agar diperoleh hasil yang lebih presisi. Variabel perancu yang tidak bermakna secara signifikan dalam penelitian ini dapat dilakukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaberg *et al.* (2008) *Gender differences in the onset of diabetic neuropathy*. J Diabetes Complications ; 22(2) : 83-7.
- Alma *et al.* (2014). *Absence of clinical relationship between oxidized low density lipoproteins and diabetic peripheral neuropathy: a case control study*. Lipid in health and Disease: 13: 32.
- American Diabetes Association. (2014) *Standart of medical care in diabetes-2014*. Diabetes Care ; 37(suppl 1) : S14-S80.
- Asad A, Hamed MA, Khan A, Butt MA, Nadeem A (2010) *Realibility of the neurological scores of assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics*. J Park Med Assoc ; 60(3) : 166-70.
- Aziz, Kamran Mahmood Ahmed. (2010) *Association between high risk foot, retinopathy, and HbA1c in Saudi diabetic Population*. Park J Physiol ; 6(2).
- Bansal, *et al.* (2014) *Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes melitus in tertiary care setting*. J Diabetes Invest ; 5(6).
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, *et al.* (2005) *diabetic neuropathies : a statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care ; 28(4) : 956-62.
- Brownlee M. (2005) *The pathology of diabetic complication: A unifying mechanism*. American Diabetes Association ; 54(6) : 1615-25.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2015) *Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain : A Review of the Clinical Efficacy and Safety*. Available from : <http://cadth.ca> [Accessed 23/07/2015].

- Chalk C, Benstead TJ, Moore F. (2007) *Aldose Reductase inhibitor for the treatment of diabetic polyneuropathy*. Cochrane Database Syst Rev; 4.
- Claire C, Cohen MJ, Eichler F *et al.* (2015) *The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis*. Journal of General Internal Medicine ; 10.
- Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA. (2006) *Electrical spinal cord stimulation in the long term treatment of chronic painful diabetic neuropathy*. Diabet Med ; 22(4) : 393-8.
- Doberstov M, Romanosky D, Stimer JR. (2007) *Early Diabetic Neuropathy : Trigger and Mechanism*. World J Gastroenterol ; 13 : 175-91.
- Dorsey *et al.* (2009). *Control of risk factors among people with diagnosed diabetes, by lower extremity disease status*. Prev Chronic Dis ; 6(4) : A114.
- El Erian, A., Anis, M., Ibrahim, H. (2015) *Oxidative stress marker as early predictors of neuropathy in type 2 diabetes patients*. Nature and Science ; 13(1): 120-126.
- Farmer. Kevin L, Li Chengyuan, Dobrowsky. Rick T. (2012) *diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach?*. Pharmacol Rev 64: 880-900.
- Franjic B, and Marwick TH. (2009) *The diabetes, hypertensive heart : epidemiology and mechanism of a very high risk situation*. J Hum Hypertens; 23: 709-17.
- Freeman R. (2006) *The nervous system and diabetes*. In : Kahn RC, Weir GC, King GL, Jacobson AN, Moses AC, Smith RJ, editor. *Joslin Diabetes Mellitus 14th edition*. Boston : Lippincott Williams & Wilkins ; 952-70.
- Han *et al.* (2015) *Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome*. Diabetology & Metabolic Syndrome ; 7: 14.

Harahap, Ervina Susanti. (2013) *Peranan glycosilated haemoglobin (HbA1c) terhadap derajat neuropati diabetes melitus* [Online]. Available from : <http://etd.ugm.ac.id> [Accessed 02/11/2014].

International Diabetes Federation. (2013) *IDF Diabetes Atlas 6th Edition* [Online] Available from : <http://idf.org/diabetesatlas> [Accessed 11/12/2014].

Jayaprakash P *et al.* (2011) *Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy*. Indian J Med Res : pp 645-649.

Kesavadev Jothydev dan Rasheed Sabeer A. (2010) *Dramatic response of painful peripheral neuropathy with insulin pump in type 2 diabetes ; a case report*. American Diabetes Association. Available from : <http://profesional.diabetes.org> [Accessed 23/07/2015].

Kibirige Davis dan Mwebaze Raymond. (2013) *Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus : is routine screening and supplementation justified?*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders ; 12 : 17.

Knopp M, Srikantha M, Rajabally YA. (2013) *Insulin neuritis and diabetic cachetic neuropathy ; a review*. Curr Diabetes Rev ; 9(3) : 267-74.

Konsensus Nasional 1. (2011) *Kelompok studi nyeri PERDOSSI : diagnostik dan penatalaksanaan nyeri neuropatik*. Surabaya : Airlangga University Press.

Kopsky David dan Hesselink Jan M Keppel. (2011) *High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain: two cases and literature review*. Research Gate ; 2(18).

Maidina Tria Sefti, Djallalluddin, Yasmina Alfi. (2012) *Hubungan kadar HbA1c dengan kejadian kaki diabetik pada pasien diabetes melitus*. Berkala Kedokteran ; 9(2) : 211-217.

Meijer JWK, Smith AJ, Sonderen EV, Grothoff JW, Eismat WH, Links TP, *et al.* (2002) *Scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes : the Diabetic Neuropathy Symptom score*. Diabetes medicine ; 19 : 962-65.

- Meijer JWK, Sonderen VE, Blaauwwekel EE, Smith AJ, Groothoff JW, Eisma WH, *et al.* (2000) *Diabetic neuropathy examination : A hierarchial scoring system to diagnosis distal polyneuropathy in diabetes*. *Diabetes care* ; 23(6) : 750-53.
- Mete *et al.* (2013) *Clinical Study : Comparasion of Efficiencies of Michigan Neuropathy Screening Instrument, Neurothesiometer, and Electromyography for Diagnosis of Diabetic Neuropathy*. [Online]. Available from : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/821745> [Accessed 14/12/2014].
- N. Vallianou, A. Evangelopoulos, dan P. Koutalas. (2009) *Alpha lipoic acid and diabetic neuropathy*. *Review of Diabetic Studies*; 6(4): 230-236.
- Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E *et al.* (2015). *Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy*. *Biomed Research International* : 10.
- Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, *et al.* (2001) *Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic*. *Diabetes Care* ; 24 : 250-6.
- Perkins BA, Orszag A, Ngo M, *et al.* (2010) *prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination : a 4-year prospective study*. *Diabetes Care* ; 33 : 1549-54.
- Riskesdas. (2013) *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI.
- S. H. Salah, H. S. Abdou, and E. A. Abdel Rahim. (2010) *Modulatory effect of vitamin A, C and E mixtures against tefluthrin pesticide genotoxicity in rats* . *Pesticide Biochemistry and Physiology*; 98(2): 191-197.
- S.-H. Ko and B.-Y. Cha. (2012) *Diabetic Peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Korea*. *Diabetes and Metabolism Journal* ; 36(1): 6-12.

- Sanada *et al.* (2015). *Association of chronic diabetes and hypertension in sural nerve morphometry: An experimental study*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*; 7: 9.
- Sastroasmoro Sudigdo & Ismael Sofyan. (2011) *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 4*. Jakarta : Sagung Seto.
- Schoffer, Kerrie. (2014) *Chapter 10. The nervous system : peripheral neuropathies*. In : Bope, Edward T & Kellerman, Rick D. *Conn's current theraphy*. USA : Elsevier Inc.
- Schreiber AK, Nones CFM, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. (2015). *Diabetic Neuropathic pain : physiopathology and treatment*. *World J Diabetes*; 6(3): 432-444
- Sjahrir H. (2006) *Diabetic neuropathy : The patoneubiology & treatment update*. Medan : USU Press.
- Suhartono T. (2009) *Diabetik neuropati : manajemen terapi fokus cinula*. In : Lestariningsih, Nugroho KH, editor. *Symposium "The new management in diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy"*. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro ; 15-20.
- Unnikrishnan Rajin, Anjana Rajit Mohan, Mohan Viswanathan Mohan. (2012) *Drugs affecting HbA1c Level*. *Indian J Endocrinol Metab*. Jul-Ags; 16(4): 528-231.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. (2004) *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. *Endocr Rev* ; 25(4) : 612-28.
- Widjaja D. (2007) *Diagnosis of diabetic neuropathy in course and workshop on neurophysiology in clinical practice*. Yogyakarta : Kongres Nasional PERDOSSI ke 6 ; 20-39.

- Widjaja D. (2008) *pemeriksaan neurofisiologik pada sindroma nyeri akut dan menahun*. In : Meliala L, Suryamiharja, Wirawan, Sadeli HA, Amir D, editor. *Nyeri neuropati diabetika*. Yogyakarta : Medigma Press ; 30-40.
- Wilson NM dan Wright DE. (2011) *Inflammatory Mediators in Diabetic Neuropathy*. J Diabetes Metab ; 5(4).
- Wilson, Denise D. (2008) *Manual of laboratory & diagnostic tests*. USA : McGraw-Hill.
- Xu *et al.* (2014) *The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c*. Diabetology & Metabolic Syndrome. [Online] 6 : 113. Available from : <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/139> [Accessed 15/01/2015].
- Yagihashi Soroku, Mizukami Hiroki, Sugimoto Kazuhiro. (2011) *mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go?*. Journal of Diabetes Investigation ; 2(1).