



Volume 1 Nomor 1, Januari 2021

## Hubungan antara Kadar HbA1C dengan Hasil Sural Radial Amplitude Ratio (SRAR) pada Pasien DM Tipe 1 dengan Neuropati Diabetik Perifer

Anny Hanifah<sup>1\*</sup>, Mudjiani Basuki<sup>1\*</sup>, Muhammad Faizi<sup>2\*\*</sup>

\* Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

\*\* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Penulis Koresponden : Anny Hanifah (annyhanifah2@gmail.com)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Neuropati diabetik perifer merupakan salah satu komplikasi mikroangiopati pada penderita diabetes mellitus. Manifestasi neuropati diabetik perifer paling banyak adalah polineuropati simetris distal, yang menunjukkan gangguan sensorik, motorik, serta penurunan refleks tendon dengan pola length-dependent. Diabetes Mellitus tipe 1 terbanyak diderita pada penderita usia muda, dimana saraf tepi memiliki amplitudo yang relatif masih tinggi, sehingga penurunan amplitudo yang relatif kecil, masih dianggap normal. Perbandingan amplitudo saraf sural dan radial dapat mendeteksi adanya neuropati subklinis. Penderita diabetes mellitus tipe 1 dengan kadar glukosa darah yang tidak teregulasi dengan baik mempunyai risiko 25.6% terkena neuropati diabetik perifer. **Tujuan:** untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1C dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada penderita Diabetes Mellitus tipe 1. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan cross sectional dengan teknik pengambilan subjek penelitian menggunakan consecutive sampling admission yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian dilakukan pengukuran terhadap kadar HbA1C, amplitudo saraf sural dan radial dan dihitung perbandingan diantara keduanya. **Hasil:** Pada 38 subjek penelitian didapatkan 31 subjek penelitian dengan Sural Radial Amplitude Ratio (SRAR) rendah dan 7 subjek penelitian dengan nilai SRAR normal. Hasil analisis penelitian didapatkan bahwa pada subjek dengan nilai SRAR rendah lebih besar pada kelompok HbA1C tinggi yaitu 26 subjek (83.87%) dibandingkan dengan kelompok HbA1C normal yaitu 5 subjek (16.13%). Perbedaan tersebut bermakna secara statistik dengan  $p=0.021$ , rasio odd 6.933 (IK 95% 1.173-40.981). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan negatif antara kadar HbA1C dengan kejadian neuropati diabetik perifer pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 1.

**Kata Kunci:** diabetes, kadar HbA1C, neuropati diabetik perifer, Sural Radial Amplitudo Ratio.

### ABSTRACT

**Introduction:** Peripheral Diabetic Neuropathy is one of microangiopathy complication in diabetes mellitus patients. Common manifestation of peripheral diabetic neuropathy is distal symmetrical polyneuropathy with symptoms of sensoric, motoric and decrease of physiological deep tendon reflex in length dependent style. Majority of type 1 diabetes mellitus patients was in young age which their amplitude of peripheral nerves were relatively high, thus small decrease of amplitude still consider to be normal. Sural radial amplitude ratio can detect subclinical neuropathy. Type 1 diabetic mellitus patients with poor glycemic control had 25.6% risk to develop peripheral diabetic neuropathy. **Objective:** Purpose of this study was to determine association between HbA1C level with peripheral diabetic neuropathy in type 1 diabetic mellitus patients. **Method:** This study was an observational analytic study with cross sectional design and subjects recruitment using consecutive sampling admission which appropriate for inclusion and exclusion criteria. Subjects of the study were assessed of Hba1C level, sural amplitude, radial amplitude and its ratio between. **Result:** In 38 subjects, 31 of them with low sural radial amplitude ratio and 7 of them with normal limit. Result analysis of this study found that low sural radial amplitude ratio subjects were greater at high HbA1C group, 26 subjects (83.87%) and at normal HbA1C group were 5 subjects (16.13%).

This was statistically significant with  $p=0.021$ ,  $OR= 6.933$  (CI 95% 1.173-40.981). **Conclusion:** There is negative association between HbA1C level and peripheral diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus patients.

**Keywords:** diabetes, HbA1C, peripheral diabetic neuropathy, Sural Radial Amplitude Ratio,

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang disebabkan berbagai macam etiologi, disertai adanya hiperglikemi kronis akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja dari insulin, atau keduanya. Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi empat jenis, yaitu diabetes mellitus tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional dan diabetes mellitus tipe lain. Diabetes mellitus tipe 1 diakibatkan oleh karena berkurangnya sekresi insulin akibat kerusakan sel beta pankreas yang didasari oleh proses autoimun.<sup>1</sup> Komplikasi diabetes mellitus jangka panjang meliputi makroangiopati dan mikroangiopati.<sup>2-5</sup> Komplikasi mikroangiopati di bidang saraf yaitu neuropati, dengan manifestasi paling banyak adalah polineuropati simetris distal (DSP).<sup>2,6,7</sup> Neuropati diabetik merupakan *length-dependent*, secara klinis menunjukkan gejala distribusi *stocking and glove* baik sensoris maupun motoris serta ditemukan penurunan reflek tendon.<sup>2,8</sup> Proses patologi yang terlibat diantaranya yaitu proses glikolisis yang berlebihan, peningkatan jalur poliol, peningkatan jalur heksosamin, serta pembentukan AGEs (*advanced glycation end products*) yang menyebabkan pembentukan stress oksidatif.<sup>6</sup> Risiko neuropati pada penderita diabetes mellitus dipengaruhi oleh regulasi glukosa darah yang dapat dimonitor salah satunya dengan pemeriksaan HbA1C.<sup>2</sup> Kejadian neuropati pada penderita diabetes mellitus tipe 1 seringkali terabaikan terutama pada kondisi subklinis.<sup>9</sup>

Neuropati merupakan gangguan fungsi pada sistem saraf tepi yang disebabkan oleh berbagai faktor.<sup>8,10</sup> Prevalensinya lebih dari 2% dari populasi umum. Diabetes mellitus merupakan penyebab terbanyak neuropati.<sup>6</sup> Penderita diabetes mellitus tipe 1 dengan kadar glukosa darah yang tidak teregulasi dengan baik mempunyai risiko 25,6% terkena neuropati.<sup>3</sup>

Tingginya angka kejadian neuropati meningkatkan anggaran biaya kesehatan.<sup>3,11</sup> Total biaya yang dikeluarkan oleh pemerintah Amerika Serikat untuk penanganan neuropati perifer diabetik tiap tahunnya mencapai 760 juta dolar untuk penderita diabetes mellitus tipe 1. Sekitar 85% biaya tahunan tersebut digunakan untuk penanganan komplikasi jangka panjang seperti amputasi tungkai bawah, ulserasi kaki, selulitis, dan osteomyelitis.<sup>12</sup> Angka amputasi tungkai bawah telah dilaksanakan lebih dari 80.000 kasus pada penderita diabetes tiap tahunnya.<sup>6</sup> Neuropati perifer diabetik secara tidak langsung juga menyebabkan penurunan angka produktivitas terutama pada populasi usia produktif terkait tingginya angka ketidakhadiran karyawan serta

komplikasi lain, meskipun literatur mengenai hal ini masih sedikit.<sup>13</sup> Di Indonesia sendiri, analisis biaya yang dikeluarkan pada penderita DM tipe 1 rawat jalan tiap tahunnya rata-rata 902.928 rupiah tiap orang dan 9.104.077 rupiah tiap orang untuk penderita rawat inap.<sup>14</sup>

Pengendalian kadar glukosa darah yang baik, dilihat dari pemeriksaan HbA1C, dapat mengurangi kejadian neuropati pada penderita diabetes mellitus tipe 1.<sup>6,15</sup> Diagnosa dini dan skrining adanya neuropati pada penderita dengan diabetes sangat diperlukan, baik secara subjektif dan obyektif untuk penanganan dini serta pencegahannya sehingga dapat mencegah morbiditas yang lebih lanjut serta mortalitas pada penderita diabetes mellitus tipe 1.<sup>16</sup> Neuropati dapat didiagnosa berdasarkan klinis, adanya keluhan kebas, kesemutan, atau panas terbakar pada bagian distal ekstremitas, namun hampir separuh pasien tanpa gejala, metode lain untuk mengetahui adanya neuropati yaitu dengan kuisioner serta pemeriksaan elektrodagnostik yang merupakan standar baku emas.<sup>17</sup>

## METODE

Jenis penelitian yang dilakukan bersifat observasional analitik. Subjek penelitian adalah semua penderita diabetes mellitus tipe 1 di RSUD Dr Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rancangan yang dipakai adalah *cross sectional*. Rancangan ini dipilih karena dianggap sesuai dengan masalah yang diteliti serta tujuan yang hendak dicapai.

### Kriteria Inklusi

- Bersedia mengikuti penelitian
- Kooperatif
- Usia <30 tahun

### Kriteria Eksklusi

- Riwayat penggunaan obat-obatan neurotoksik (metronidazol, kloramfenikol, vinkristin, dapsone, isoniazid, ethambutol)
- Subjek penelitian dengan riwayat penggunaan obat kemoterapi dan radioterapi
- Riwayat penggunaan neuroprotektan
- Riwayat peminum alkohol
- Hemoglobinopati

Metoda pengambilan subjek penelitian dilakukan menurut kasus yang datang berturut-turut (*sampling on consecutive admission*) sampai tercapai jumlah sampel yang telah ditetapkan. Subjek penelitian yang

memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dilakukan pemeriksaan kecepatan hantar saraf dan skor *Michigan Diabetic Neuropathy* kemudian dicatat kadar HbA1C sewaktu pemeriksaan neurofisiologi. Pemeriksaan kadar HbA1C merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan untuk mengetahui kontrol glikemik pada penderita diabetes mellitus tipe 1. Data yang diperoleh dari lembar pengumpul data kemudian dianalisis. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji statistik *Chi Square*.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan selama lima bulan mulai September 2018 sampai Januari 2019 di unit rawat jalan endokrinologi pediatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Semua penderita diabetes mellitus tipe 1 di unit rawat jalan endokrinologi pediatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pada akhir penelitian didapatkan total 38 subjek penelitian yang terdiri dari 29 subjek dengan kadar HbA1C tinggi dan 9 subjek dengan kadar HbA1C normal. Tiga puluh satu subjek dengan Sural Radial Amplitudo Ratio (SRAR) rendah, 26 subjek (83.87%) dengan kadar HbA1C tinggi, serta lima subjek (16.13%) dengan kadar HbA1C normal. Sedangkan pada kelompok SRAR normal, 3 subjek (42.85%) dengan kadar HbA1C tinggi dan 4 subjek (57.14) dengan kadar HbA1C normal.

Data demografi meliputi jenis kelamin, usia rata-rata. Data klinis meliputi berat badan, tinggi badan, persentil CDC indeks massa tubuh, onset Diabetes mellitus tipe 1. Peneliti juga menambahkan pemeriksaan skor *Michigan Diabetic Neuropathy*.

Secara umum dan statistik tidak didapatkan perbedaan karakteristik dasar subjek penelitian yang bermakna. Karakteristik dasar demografi subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1 secara keseluruhan.

Variabel perancu yang dianggap mempengaruhi adalah indeks masa tubuh, persentil CDC, onset menderita diabetes mellitus tipe 1, serta durasi menderita diabetes mellitus tipe 1. Dari semua variabel perancu yang dilakukan analisis data, tidak ada variabel yang mempengaruhi secara signifikan hasil SRAR. Diantara analisis data terhadap variabel perancu tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini, dengan nilai yang dianggap signifikan bila  $p < 0.005$

Variabel utama pada penelitian ini yaitu kadar HbA1C dengan neuropati diabetik perifer, yang dinyatakan dengan rasio amplitudo sural dan radial (SRAR). Analisis hubungan dapat dilihat pada tabel berikut.

Berdasarkan analisis *chi square* didapatkan korelasi negatif antara kadar HbA1C dengan kejadian neuropati diabetik perifer, yang diukur dengan perbandingan amplitudo saraf sural dan radial. Penderita DM tipe 1

dengan kadar HbA1C tinggi ( $\geq 7.5\%$ ) memiliki risiko untuk terjadinya neuropati diabetik perifer sebesar 6.933 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita DM tipe 1 dengan kadar HbA1C rendah

## PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada subjek penelitian yang merupakan penderita diabetes mellitus tipe 1 yang berobat jalan di poli endokrinologi Unit Rawat Jalan Pediatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Semua penderita diabetes mellitus tipe 1 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutkan dalam penelitian ini.

Data demografi subjek penelitian meliputi jenis kelamin dan usia. Berdasarkan data demografi subjek penelitian didapatkan sebagian besar jenis kelamin pria (60.52%) akan tetapi tidak bermakna secara statistik perbedaan antar jenis kelamin ( $p = 0.131$ , rasio odd 0.202; IK 95% 0.022-1.886). Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa penderita diabetes mellitus tipe 1 lebih banyak ditemukan pada pria.<sup>18</sup> Usia subjek penelitian berkisar antara 8 hingga 22 tahun, dengan rata-rata 14.23 ( $\pm 3.42$ ). Data dari literatur sebelumnya menyatakan bahwa insiden diabetes mellitus tipe 1 menurun setelah masa pubertas dan stabil pada usia dewasa muda (15 hingga 29 tahun).<sup>19</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Jaiswal et al, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat efek yang bermakna antara kejadian neuropati diabetik perifer dengan jenis kelamin subjek.<sup>20</sup>

Kejadian neuropati diabetik perifer tidak bermakna secara statistik terhadap variabel usia dengan  $p = 0.270$  (rasio odd 2.667; IK 95% 0.448-15.88). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Khorasani et al, pada 60 subjek pasien DM tipe 1 yang menunjukkan tidak ada hubungan antara kejadian neuropati diabetik perifer dengan usia subjek ( $p = 0.18$ ).<sup>21</sup>

Penilaian terhadap status gizi, pada usia subjek dibawah 20 tahun menggunakan grafik CDC, yang pada penghitungannya berdasarkan atas usia, jenis kelamin, tinggi badan serta berat badan. Sedangkan pada subjek usia diatas 20 tahun, penilaian status gizi dilakukan berdasarkan IMT (indeks massa tubuh) yang pada penghitungannya berdasarkan tinggi dan berat badan. Pada penelitian ini, variabel status gizi berdasarkan persentil CDC dikategorikan menjadi *overweight/ obesity* serta *underweight/ healthyweight*; sedangkan untuk IMT dikategorikan menjadi  $>25$  dan  $\leq 25$ , untuk mengetahui efek status gizi lebih terhadap kejadian neuropati diabetik perifer. Pada penelitian ini, didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan antara variabel status gizi dengan kejadian neuropati diabetik perifer dengan  $p = 0.288$  (rasio odd 0.875; IK 95% 0.078-9.778) untuk variabel status gizi berdasarkan persentil CDC dan p

= 0.490 (rasio odd 0.241; IK 95% 0.013-4.352) untuk variabel status gizi berdasarkan IMT. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara variabel status gizi, yang diukur dengan indeks massa tubuh, dengan kejadian neuropati diabetik perifer<sup>20-22</sup>. Hal ini membuktikan bahwa mekanisme yang dominan pada kejadian neuropati diabetik perifer pada penderita DM tipe 1 adalah adanya hiperglikemia kronis, penurunan kadar insulin serta *C-peptide*. Sedangkan, pada penderita DM tipe 2 mekanisme yang dominan yaitu selain adanya hiperglikemia kronis juga dislipidemi dan sindroma metabolik lain, yang ditunjukkan dengan peningkatan IMT (*obesity/ overweight*) yang merupakan indikator peningkatan jaringan adiposit visceral bawah kulit.<sup>6</sup>

Subjek pada penelitian ini menunjukkan rata-rata onset terjadinya DM tipe 1 yaitu 10.06 ( $\pm$  3.66) tahun, hal ini sesuai dengan studi epidemiologi oleh Maahs et al yang menyatakan bahwa secara umum, insiden DM tipe 1 meningkat seiring dengan pertambahan usia dan mencapai puncak pada usia 10 dan 14 tahun dan menurun setelah usia pubertas (15 hingga 29 tahun).<sup>18</sup> Onset yang lebih awal menunjukkan peningkatan risiko komplikasi diabetes baik makroangiopati maupun mikroangiopati. Hubungan antara variabel onset menderita diabetes mellitus tipe 1 dengan kejadian neuropati diabetik perifer menunjukkan hubungan yang tidak bermakna secara statistik dengan  $p = 0.182$  (rasio odd 3.733; IK 95% 0.492–28.327).

Pada subjek penelitian, rata-rata durasi menderita DM tipe 1 yaitu 4.17 ( $\pm$  3.14) tahun. Hubungan antara variabel durasi menderita diabetes mellitus tipe 1 dengan angka kejadian neuropati perifer menunjukkan hubungan yang tidak bermakna secara statistik dengan  $p = 0.107$  (rasio odd 3.833; IK 95% 0.701-20.971). Penelitian ini merujuk pada rekomendasi IDAI terkait batasan waktu yang tepat untuk melakukan penapisan awal neuropati diabetik perifer pada pasien DM tipe 1, yaitu dua tahun dari munculnya gejala DM tipe 1.<sup>23</sup>

Rata-rata kadar HbA1C pada subjek penelitian ini yaitu 9.28 ( $\pm$  3.0). Hasil penelitian ini menunjukkan hasil adanya korelasi negatif antara kadar HbA1c dengan rasio amplitudo saraf sural terhadap saraf radial dengan  $p = 0.021$  (rasio odd 6.933; IK 95%, 1.173–40.981), dimana semakin tinggi kadar HbA1C, maka semakin besar risiko menderita neuropati diabetik perifer yang ditunjukkan dengan semakin rendahnya rasio amplitudo saraf sural terhadap saraf radial. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Pan et al yang menyatakan terdapat hubungan antara kadar HbA1C dengan kejadian neuropati diabetik perifer dengan  $p < 0.001$ .<sup>24</sup> Penelitian terdahulu yang melibatkan populasi penderita diabetes mellitus tipe I dalam jumlah besar, yaitu DCCT juga menunjukkan bahwa pengendalian kadar glukosa darah yang baik, dapat memperlambat progresifitas neuropati.<sup>6</sup> Sebuah penelitian prospektif selama 10 tahun oleh Hajas et al juga menunjukkan hasil serupa bahwa pengendalian kadar

glukosa darah yang baik dapat memperlambat progresifitas neuropati perifer.<sup>25</sup> Pada diabetes mellitus tipe 1 terjadi kerusakan pada sel beta pankreas yang menyebabkan penurunan produksi insulin, yang menyebabkan kondisi hiperglikemia kronis. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan proses glikolisis yang menyebabkan transport electron mitokondria berlebihan dan pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan dapat menyebabkan jejas pada saraf tepi. Selain itu, kondisi hiperglikemi dapat meningkatkan jalur poliol yang merupakan konversi glukosa menjadi sorbitol oleh enzim aldose reduktase yang selanjutnya menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase, menyebabkan peningkatan ROS, dengan akibat lesi endotel dan terjadi penurunan reaktivitas vasodilatasi neuronal.<sup>6,26</sup> Kondisi hiperglikemi juga akan meningkatkan jalur heksosamin, yang dihubungkan dengan jejas inflamasi, menyebabkan penurunan konsumsi glukosa neuronal.<sup>6,15</sup> Selain itu, penurunan kadar insulin dapat mengurangi sinyal neurotropik, menurunkan sprouting aksonal baru, menurunkan regenerasi sel schwan serta apoptosis neuron.<sup>6,15</sup> Penurunan kadar *C-peptide* menyebabkan disfungsi saraf dengan penurunan aktifitas enzim Na/ K- ATPase, penurunan aktifitas eNOS dan penurunan aliran darah endoneurial juga menginduksi autofosforilasi reseptor insulin.<sup>6,26</sup>

## KESIMPULAN

Didapatkan hubungan negatif antara kadar HbA1C dengan neuropati diabetik perifer pada penderita diabetes mellitus tipe 1.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pratono N, Faizi M, 2008. *Pedoman Diagnosis dan Terapi Bagian Ilmu Kesehatan Anak*. Surabaya: Airlangga University Press.
2. Gibbons C, Veves A, 2013. *Painful Diabetic Polyneuropathy. Biology and Pathophysiology of Painful Diabetic Neuropathy*. California: Springer,.
3. DiBonaventura M, Vietri J, 2013. *Painful Diabetic Neuropathy: health status, work productivity, and cost associated with diabetik peripheral neuropathy*. New York: Springer.
4. Barbosa M. et al, 2016. *Validation and reliability of the portugese version of the Michigan neuropathy screening instrument*. World Institute of Pain. Vol.1530-7085/16.
5. Gartner, 2008. Pathogenesis of diabetic macro and microangiopathy. Pubmed. *Clinical nephrology*. Vol. Jul, 70(1).1-9
6. Callaghan B. et al, 2012. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatment. *Lancet Neurol*. Vol. June; 11(6): 521–534
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Situasi dan analisis diabetes*. Pusat data dan informasi. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
8. Shapiro B. Presto D. 2013. *Electromyography and neuromuscular disorder: Clinical-electrophysiologic correlations*. London: Elsevier.
9. Toopcizadeh V, et al, 2016. Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type I diabetes mellitus in Iran. *Saudi Med J*. Vol. 37 (3): 299-303

10. Pernomo H, et al, 2003. *Petunjuk praktis elektrodiagnostik*. Surabaya: Airlangga University Press.
11. Moghtaderi A, Bakhshipor A, Rashidi H. 2006. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetik peripheral neuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Vol1108 477-481
12. Gordois A, et al, 2003. The health care costs of diabetik peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*, vol. 26: 1790-1795.
13. Hex N, Bartlet C, Wright D, Taylor M, Varley D, 2012. Estimating the current and future cost type 1 type 2 diabetes in UK, including direct health cost and indirect societal and productivity costs. *Diabetic Medicine*. Vol 29: 855-862
14. Fitri E, Andayani T, Suparniati E. 2015. Analisis Biaya Penyakit Diabetes Mellitus. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. vol 5: nomor 1.
15. Smith G, Singleton R. 2005. *Handbook of Peripheral Neuropathy: Diabetik Neuropathy*, New York: Taylor & Francais.
16. Ottobuczowska E. et al. 2015. Neuropathy in young diabetik patients. *Science direct*, Vol 362: 1-7.
17. Fateh et al, 2016. Correlation of Michigan neuropathy screening instrument united kingdom screening test and electrodiagnosis for early detection od diabetik peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes & Metabolik Disorders*. Vol 2016: 1-10.
18. Maahs D, et al, 2010. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology Metabolik Clinic N Am*. Vol 39 (2010): 481-497.
19. Cooke D, Plotnick L, 2008. *Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric*. New York: American Academy of Pediatrics.
20. Jaiswal Mamta, et al, 2017. Prevalence of and Risk Faktors for Diabetik Peripheral Neuropathy in Youth with Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. Vol 2017: 1-7
21. Khorasani Effat, 2018. Prevalence of peripheral neuropathy and its related factors in diabetik Children, *Iran Int J Pediatr* Vol.6: 12-30
22. Alhawiti Naif Mohammad, et al, 2016. TXNIP in metabolik regulation: Physiological role and therapeutic outlook. *Current drug targets* Vol 2017, 18:1095-1103.
23. Ropper, Allan. Samuels, Martin. Klein, Joshua. 2014. *Adams and Victor's Principles of Neurology; Tenth Edition*. New York: McGraw Hill.
24. Pan Qi, et al. 2018. Prevalence and Risk Faktors for Peripheral Neuropathy in Chinese Patients with Diabetes: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*. Vol 9: 617-27.
25. Hajas G, et al, 2016. A 10 years follow up study for detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* Vol 10.1111: 12382-95.
26. Dobretsov Maxim, Romanovsky Dmitry, Stimers Joseph R, 2007. Early Diabetik Neuropathy: Triggers and mechanisms. *World Journal Gastroenterology* Vol January 13(2): 175-191

**LAMPIRAN**

**Tabel 1.** Karakteristik Demografi Subjek Penelitian Berdasarkan Kejadian Neuropati Diabetik Perifer

Variabel	Sural Radial Amp Rasio		P	OR (IK 95%)
	Rendah (<0,4) n (%)	Normal (≥0,4) n (%)		
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	17 (54.83)	6 (85.71)	0.131	0.202 (0.022-1.886)
Perempuan	14 (45.16)	1 (14.28)		
<b>Total</b>	<b>31 (100)</b>	<b>7 (100)</b>		
<b>Usia (tahun)</b>				
≤14	15 (48.38)	5 (71.42)	0.270	2.667 (0.448-15.888)
>14	16 (51.61)	2 (28.57)		
<b>Total</b>	<b>31 (100)</b>	<b>7 (100)</b>		

**Tabel 2.** Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Variabel	Rerata ± SB, n (%)
Berat Badan (kg)	43.41 ± 13.56 (19-65)
Tinggi Badan (m)	1.49 ± 0.14 (116-174)
Persentil CDC	42.82 ± 33.72 (1-96)
Kategori CDC	
<i>Underweight</i>	8 (22.85)
<i>Healthy weight</i>	22 (62.85)
<i>Overweight</i>	3 (8.57)
<i>Obesity</i>	2 (5.71)
Index Massa Tubuh (kg/m <sup>2</sup> )	19.04 ± 4.19 (12.5-30.6)
Onset (tahun)	10.06 ± 3.66 (4-17)
Durasi (tahun)	4.17 ± 3.14 (0-11)
MDNS	5.52 ± 2.43 (2-12)
Vibrasi abnormal	5 (13.2)
Monofilamen abnormal	32 (84.2)
Nyeri ibu jari abnormal	1 (2.6)
Abduksi jari abnormal	-
Ekstensi jari abnormal	-
Dorsofleksi ankle abnormal	-
BPR abnormal	3 (7.9)
TPR abnormal	3 (7.9)
KPR abnormal	26 (68.4)
APR abnormal	34 (89.5)