

Profil Neuropati Perifer Berdasarkan Skor Pain DETECT pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang Menggunakan Metformin di Puskesmas Unaaha

Peripheral Neuropathy Profile Based on Pain DETECT Score Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using Metformin at Unaaha Community Health Center

Ananda Sariah Dinara Joni ¹

Yusriani Mangarengi ^{2*}

Suci Noviyannah Ansary ³

Muhammad Jabal Nur ⁴

Achmad Harun Muchsin ⁵

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

² Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, RSP Ibnu Sina YW-UMI

³ Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

⁴ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, RSP Ibnu Sina YW-UMI

⁵ Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, RSP Ibnu Sina YW-UMI

*email: mangarengiy@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 menunjukkan peningkatan prevalensi di Indonesia dari 6,9% (2013) menjadi 8,5% (2018). Di Sulawesi Tenggara khususnya, prevalensi diabetes meningkat dari 1,1% menjadi 1,3% dalam periode yang sama. Kabupaten Konawe sendiri mencatat prevalensi diabetes sebesar 1,77%, lebih tinggi dibandingkan wilayah lainnya seperti Kota Bau-Bau dan Kabupaten Konawe Kepulauan. Neuropati perifer merupakan komplikasi utama diabetes (45,6%), dan penggunaan metformin sebagai terapi lini pertama telah dikaitkan dengan defisiensi vitamin B12 yang dapat meningkatkan risiko neuropati perifer hingga 84%. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metformin jangka panjang dapat menyebabkan defisiensi vitamin B12 melalui gangguan penyerapan di usus, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan kadar homosistein dan asam metilmalonat yang dapat memicu kerusakan saraf perifer. Pain DETECT dipilih sebagai instrumen skrining karena memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 80% dalam mendeteksi komponen nyeri neuropatik. Tingginya prevalensi diabetes melitus tipe 2 di Kabupaten Konawe, risiko komplikasi neuropati perifer pada penggunaan metformin jangka panjang, serta belum adanya data komprehensif mengenai profil neuropati perifer berdasarkan skor Pain DETECT di Puskesmas Unaaha menjadi dasar pentingnya penelitian ini. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan gambaran nyata tentang kejadian neuropati perifer dan menjadi dasar untuk strategi pencegahan serta penanganan yang lebih baik.

Kata Kunci:

profil neuropati perifer, skor Pain DETECT, diabetes melitus tipe 2, metformin

Keywords:

peripheral neuropathy profile, Pain DETECT score, type 2 diabetes mellitus, metformin

Abstract

Diabetes mellitus type 2 shows an increasing prevalence in Indonesia, rising from 6.9% (2013) to 8.5% (2018). In Southeast Sulawesi specifically, diabetes prevalence increased from 1.1% to 1.3% during the same period. Konawe Regency recorded a diabetes prevalence of 1.77%, higher than other regions such as Bau-Bau City and Konawe Islands Regency. Peripheral neuropathy is a major complication of diabetes (45.6%), and metformin as first-line therapy has been associated with vitamin B12 deficiency, which may increase the risk of peripheral neuropathy by up to 84%. Research indicates that long-term metformin use can cause vitamin B12 deficiency through intestinal absorption disruption, subsequently leading to elevated homocysteine and methylmalonic acid levels that can trigger peripheral nerve damage. Pain DETECT was selected as a screening instrument due to its sensitivity (85%) and specificity (80%) in detecting neuropathic pain components. The high prevalence of type 2 diabetes mellitus in Konawe Regency, the risk of peripheral neuropathy complications with long-term metformin use, and the absence of comprehensive data regarding peripheral neuropathy profiles based on Pain DETECT scores at Unaaha Primary Health Center underscore the importance of this research. The findings are expected to provide a clear picture of peripheral neuropathy incidence and serve as a foundation for improved prevention strategies and management approaches.

PENDAHULUAN

Menurut laporan Federasi Diabetes Internasional tahun 2017, diperkirakan jumlah penderita diabetes secara global akan meningkat dari 425 juta pada tahun 2017 menjadi 629 juta pada tahun 2045, dengan peningkatan signifikan di Asia Tenggara dari 82 juta menjadi 151 juta. Di antara negara besar, Indonesia diperkirakan akan memiliki kontrol gula darah yang rendah dengan 5,4 juta kasus pada tahun 2045. (Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, 2019) Penelitian di Indonesia menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes, dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018, khususnya untuk diabetes tipe 2, dengan Sulawesi Tenggara menunjukkan kenaikan dari 1,1% menjadi 1,3% dalam periode yang sama. (Riskesdas, 2013, 2018; 2018 Riskesdas, 2018) Kabupaten Konawe di Sulawesi Tenggara mencatat prevalensi diabetes sebesar 1,77%, lebih tinggi dibandingkan wilayah lainnya seperti Kota Bau-Bau dan Kabupaten Konawe Kepulauan. (Riskesdas, 2018)

Diabetes melitus (DM) adalah jenis penyakit metabolik dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. (Adi, 2019) Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum, di mana tubuh masih dapat menghasilkan insulin tetapi tidak dapat menggunakannya dengan baik, menyebabkan kadar gula darah tinggi. (Triastuti *et al.*, 2020) Komplikasi diabetes melitus tipe 2 seperti neuropati (yang paling umum di Indonesia), nefropati, dan retinopati lebih sering terjadi, khususnya akibat kerusakan saraf oleh gula darah tinggi yang berkelanjutan. (K. J. Kim, Byung-wan Lee, Hyun-Min Kim, Joo Youn Shin, E. Kang, B. Cha, Eun Jig Lee, 2011; Raman *et al.*, 2012; Soewondo, Ferrario and Tahapary, 2013; Ong, 2022)

Metformin, terapi lini pertama untuk diabetes melitus tipe 2, dapat ditoleransi dengan baik secara umum namun dapat menginduksi efek samping dominan berupa perturbasi gastrointestinal seperti mual, emesis, diare, abdominalgia, meteorisme, dan anoreksia. (Huang

et al., 2019; LaMoia and Shulman, 2020; Damughatla *et al.*, 2022; Foretz, Guigas and Viollet, 2023) Komplikasi lain meliputi dysgeusia, kelainan absorpsi vitamin B12, dan dispepsia. (Damughatla *et al.*, 2022) Penggunaan jangka panjang dalam penggunaan metformin juga berkaitan dengan defisiensi vitamin B12, mencetuskan parestesia dan neuropati perifer sekunder itu sendiri. (Roy *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2023)

Penelitian terkait yang telah dilakukan sebelumnya terhadap 49,705 pasien diabetes tipe 2 selama kurun waktu 6,36 tahun menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara konsumsi metformin dan peningkatan risiko neuropati perifer diabetik. (Yang *et al.*, 2023) Studi juga mengindikasikan bahwa defisiensi vitamin B12, sering terkait dengan pemakaian metformin, dapat menjadi penyebab utama dari neuropati perifer. (Wile and Toth, 2010; Roy *et al.*, 2016; Gupta, Jain and Rohatgi, 2018; Dias, Pereira and Orrico, 2023) Meskipun kontrol kadar gula darah yang baik, pasien yang menggunakan metformin tetap berisiko tinggi terhadap kerusakan saraf yang ditunjukkan oleh penurunan kadar vitamin B12 dan peningkatan kadar asam metilmalonat dan homosistein. (Wile and Toth, 2010; PAN, LUO and GUO, 2022) Penelitian telah menyarankan nilai tambah dari terapi suplementasi vitamin B12 untuk mengurangi gejala dan mencegah perkembangan lebih lanjut dari gangguan neurologi di antara populasi lanjut terkait. (Dias, Pereira and Orrico, 2023)

Pemilihan instrumen Pain DETECT dalam penelitian ini didasarkan pada keunggulannya yang telah terbukti secara internasional. Menurut Freynhagen *et al.* (2006), Pain DETECT merupakan kuesioner murni tanpa pemeriksaan fisik dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 80%, lebih tinggi dibandingkan instrumen lain seperti ID Pain. Margareta *et al.* (2017) dalam studi adaptasi transkultural di Indonesia menegaskan bahwa kuesioner ini mampu mendeskripsikan nyeri secara efektif dan menjadi langkah awal pemberian tatalaksana

nyeri yang tepat.(Freyenhagen *et al.*, 2006; Transkultural and Painedetect, 2017)

Berdasarkan tingginya prevalensi diabetes melitus tipe 2 dan risiko komplikasi neuropati perifer pada penggunaan metformin jangka panjang, serta belum adanya data yang komprehensif mengenai profil neuropati perifer berdasarkan skor Pain DETECT di Puskesmas Unaaha, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang "Profil Neuropati Perifer Berdasarkan Skor Pain DETECT pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang Menggunakan Metformin di Puskesmas Unaaha". Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran nyata tentang kejadian neuropati perifer dan menjadi dasar untuk strategi pencegahan serta penanganan yang lebih baik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional deskriptif dengan pendekatan potong lintang (cross-sectional) yang dilakukan di Puskesmas Unaaha, Kabupaten Konawe, selama dua pekan dari 3 hingga 15 Februari 2025. Populasi penelitian adalah penderita diabetes melitus tipe 2 yang telah terdiagnosis minimal 6 bulan dan menggunakan metformin tunggal. Sampel penelitian berjumlah 36 orang, ditentukan menggunakan rumus Lemeshow dengan prevalensi neuropati perifer 84%. Kriteria inklusi mencakup pasien berusia 18-65 tahun, menggunakan metformin minimal 1000 mg/hari selama 6 bulan, serta memiliki rekam medis lengkap. Pasien dengan penyakit atau obat lain yang dapat menyebabkan neuropati, gangguan kognitif, serta wanita hamil atau menyusui dikecualikan. Pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran rekam medis, wawancara karakteristik demografi, serta pengisian kuesioner Pain DETECT dan MMAS-4 untuk menilai neuropati perifer dan kepatuhan pengobatan. Seluruh proses dilakukan secara wawancara terpimpin di ruang konsultasi Puskesmas setelah responden menandatangani informed consent.

Data dianalisis secara deskriptif melalui analisis univariat untuk mendeskripsikan karakteristik sampel, distribusi tingkat neuropati perifer, dan kepatuhan pengobatan. Data numerik seperti usia dan durasi DM disajikan dalam $\text{mean} \pm \text{SD}$, sementara data kategorik dalam bentuk frekuensi dan persentase. Analisis difokuskan pada proporsi neuropati perifer dan distribusinya berdasarkan faktor demografi, klinis, dan pengobatan. Pengolahan data meliputi editing untuk memeriksa kelengkapan, coding untuk memberi kode variabel, entry ke Microsoft Excel, serta tabulasi dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Hasil akhir disajikan dalam tabel dan grafik disertai narasi untuk mendeskripsikan profil neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 pengguna metformin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Penelitian mengenai profil neuropati perifer berdasarkan skor Pain DETECT pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin di Puskesmas Unaaha telah dilakukan pada bulan Februari 2025. Pengambilan sampel penelitian ini dilakukan di Puskesmas Unaaha pada tanggal 3 - 15 Februari 2025 dengan pengambilan data primer berupa wawancara menggunakan kuesioner Pain DETECT dan MMAS-4 serta penelusuran rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin di Puskesmas Unaaha. Berdasarkan data yang diperoleh, didapatkan sebanyak 36 data memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Hasil penelitian yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut.

Analisis Univariat

Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Tabel I. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik Demografis	n (%) atau Mean \pm SD
Usia (tahun)	53.78 \pm 7.04
Jenis Kelamin	
- Laki-laki	12 (33.3%)
- Perempuan	24 (66.7%)

Karakteristik Klinis

Durasi DM (tahun)	4.53 ± 5.32
Karakteristik Pengobatan	
Dosis Metformin	
- 2x500mg/hari	16 (44.4%)
- 3x500mg/hari	20 (55.6%)
Riwayat Pemberian Vitamin B12	
- Ya	28 (77.8%)
- Tidak	8 (22.2%)
Kepatuhan Pengobatan (MMAS-4)	
- Kepatuhan Tinggi (0)	9 (25.0%)
- Kepatuhan Sedang (1-2)	10 (27.8%)
- Kepatuhan Rendah (3-4)	17 (47.2%)

Berdasarkan tabel 1 hasil penelitian yang dilakukan di Puskesmas Unaaha pada tahun 2025 menunjukkan dari total 36 pasien, mayoritas berjenis kelamin perempuan (66.7%) dengan rerata usia 53.78 ± 7.04 tahun. Pasien memiliki rerata durasi DM 4.53 ± 5.32 tahun dengan sebagian besar mendapatkan terapi metformin dosis 3x500mg/hari (55.6%) dibandingkan dosis 2x500mg/hari (44.4%). Mayoritas pasien memiliki riwayat pemberian Vitamin B12 (77.8%) dan hanya sebagian kecil yang tidak memiliki riwayat pemberian Vitamin B12 (22.2%). Berdasarkan tingkat kepatuhan pengobatan menggunakan MMAS-4, sebagian besar pasien memiliki kepatuhan pengobatan yang rendah (47.2%), diikuti kepatuhan sedang (27.8%), dan kepatuhan tinggi (25.0%).

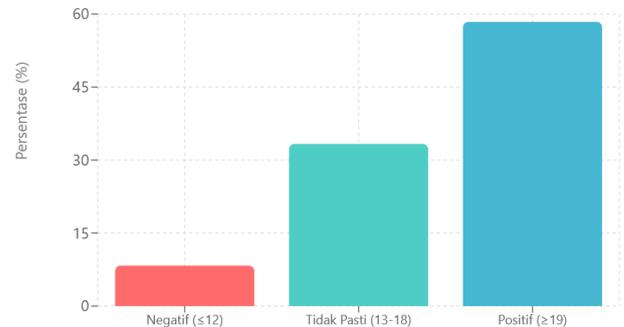
Profil Neuropati Perifer berdasarkan Skor Pain DETECT

Tabel 2. Distribusi Tingkat Neuropati Perifer Berdasarkan Skor Pain DETECT

Tingkat Neuropati	n	Persentase (%)
Negatif (≤12)	3	8.3
Tidak Pasti (13-18)	12	33,3
Positif (≥19)	21	58,4
Total	36	100.0

Berdasarkan tabel 2, dari hasil penelitian yang dilakukan di Puskesmas Unaaha pada tahun 2025, didapatkan sampel sebanyak 36 pasien dengan mayoritas berjenis kelamin perempuan (66.7%) dan rerata usia 53.78 ± 7.04 tahun. Berdasarkan hasil penilaian tingkat

neuropati, sebagian besar pasien berada pada kategori positif (≥19) sebanyak 21 pasien (58.4%), diikuti kategori tidak pasti (13-18) sebanyak 12 pasien (33.3%), dan kategori negatif (≤12) sebanyak 3 pasien (8.3%).



Gambar 1. Distribusi Tingkat Neuropati

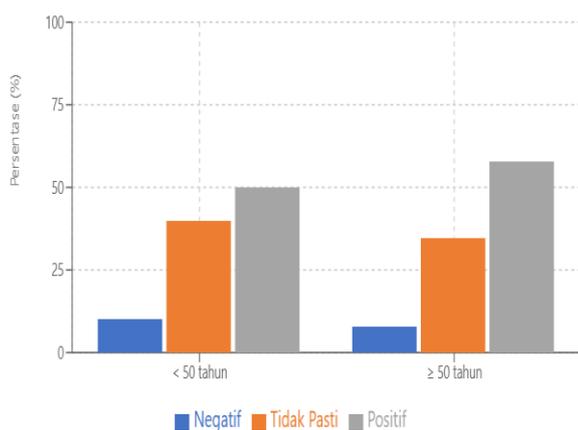
Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Karakteristik Subgrup

Tabel 3. Distribusi Tingkat Neuropati Perifer Berdasarkan Karakteristik Subgrup

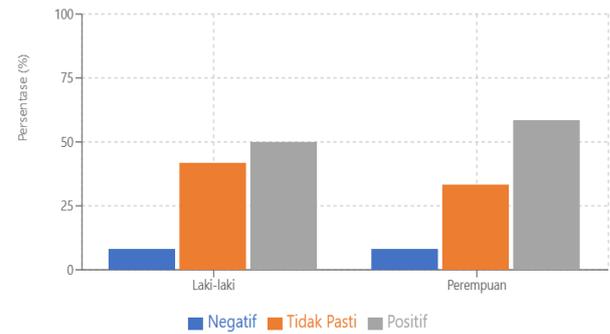
Karakteristik	Tingkat Neuropati			Total n(%)
	Negatif n(%)	Tidak Pasti n(%)	Positif n(%)	
Kelompok Usia				
< 50 tahun	1 (10.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	10 (100)
≥ 50 tahun	2 (7.7)	9 (34.6)	15 (57.7)	26 (100)
Jenis Kelamin				
Laki-laki	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (50.0)	12 (100)
Perempuan	2 (8.3)	8 (33.3)	14 (58.4)	24 (100)
Durasi DM				
≤ 5 tahun	2 (7.4)	10 (37.0)	15 (55.6)	27 (100)
> 5 tahun	1 (11.1)	3 (33.3)	5 (55.6)	9 (100)
Dosis Metformin				
2x500mg/hari	2 (12.5)	6 (37.5)	8 (50.0)	16 (100)
3x500mg/hari	1 (5.0)	7 (35.0)	12 (60.0)	20 (100)
Riwayat Vitamin B12				

Ya	2 (7.1)	10 (35.7)	16 (57.2)	28 (100)
Tidak	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	8 (100)
Kepatuhan Pengobatan				
Tinggi	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)	9 (100)
Sedang	1 (10.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	10 (100)
Rendah	1 (5.9)	6 (35.3)	10 (58.8)	17 (100)

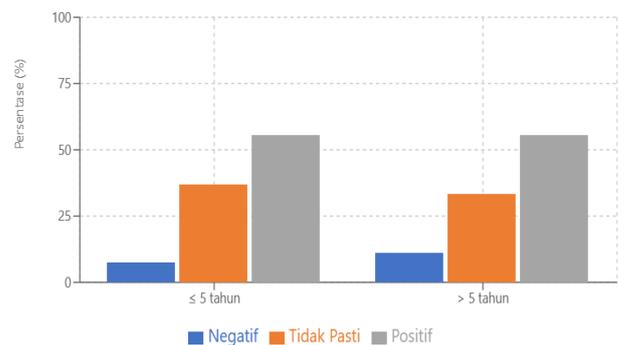
Berdasarkan tabel 3 yang menunjukkan distribusi tingkat neuropati berdasarkan karakteristik subgrup, pasien berusia ≥ 50 tahun memiliki proporsi neuropati positif lebih tinggi (57.7%) dibanding kelompok usia < 50 tahun (50.0%). Berdasarkan jenis kelamin, perempuan menunjukkan proporsi neuropati positif lebih tinggi (58.4%) dibanding laki-laki (50.0%). Untuk durasi DM, baik pasien dengan durasi ≤ 5 tahun maupun > 5 tahun menunjukkan proporsi neuropati positif yang sama (55.6%). Pasien dengan dosis metformin 3×500 mg/hari memiliki proporsi neuropati positif lebih tinggi (60.0%) dibanding dosis 2×500 mg/hari (50.0%). Pada kelompok dengan riwayat pemberian vitamin B12, proporsi neuropati positif mencapai 57.2%, sementara pasien dengan kepatuhan pengobatan rendah menunjukkan proporsi neuropati positif tertinggi (58.8%).



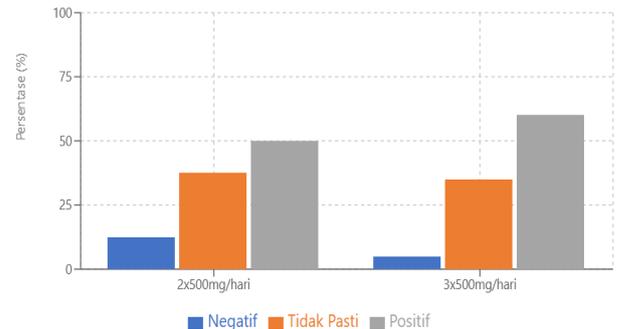
Gambar 2. Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Kelompok Usia



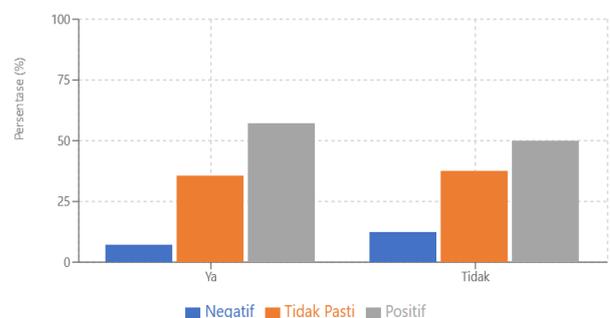
Gambar 3. Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Jenis Kelamin



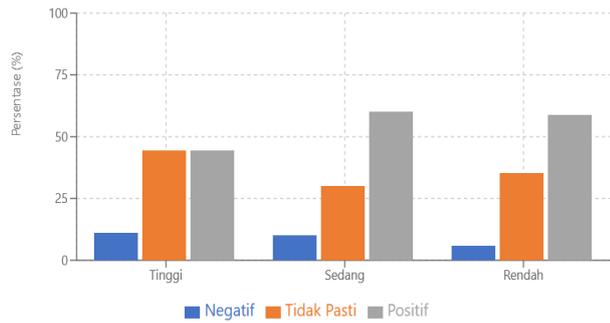
Gambar 4. Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Durasi Diabetes Melitus Tipe 2



Gambar 5. Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Dosis Metformin



Gambar 6. Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Riwayat Pemberian Vitamin B12



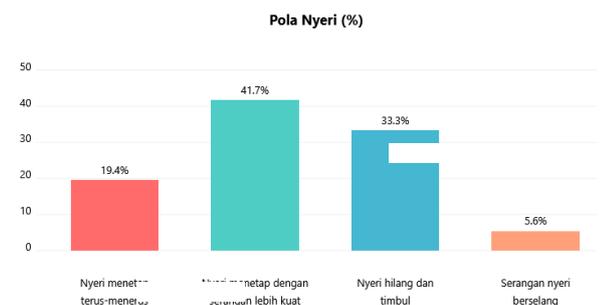
Gambar 7. Distribusi Tingkat Neuropati berdasarkan Kepatuhan Pengobatan

Analisis Komponen Nyeri berdasarkan Pain DETECT

Tabel 4. Pola Perjalanan Nyeri

Pola Nyeri	n	%
Nyeri menetap terus-menerus, sedikit fluktuasi	7	19.4
Nyeri menetap disertai serangan nyeri lebih kuat	15	41.7
Nyeri hilang dan timbul tanpa rasa sakit diantaranya	12	33.3
Serangan-serangan nyeri diantara rasa nyeri	2	5.6
Total	36	100.0

Berdasarkan tabel 4 hasil penelitian yang dilakukan di Puskesmas Unaaha pada tahun 2025, dari total 36 pasien yang diteliti mengenai pola perjalanan nyeri neuropati diabetik, ditemukan bahwa pola yang paling dominan adalah nyeri menetap disertai serangan nyeri lebih kuat yang dialami oleh 15 pasien (41.7%), diikuti oleh pola nyeri yang hilang dan timbul tanpa rasa sakit di antaranya sebanyak 12 pasien (33.3%), kemudian pola nyeri menetap terus-menerus dengan sedikit fluktuasi dialami oleh 7 pasien (19.4%), dan pola yang paling jarang ditemukan adalah serangan-serangan nyeri di antara rasa nyeri yang hanya dialami oleh 2 pasien (5.6%).

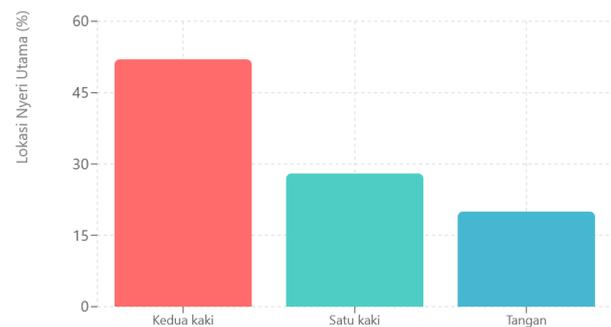


Gambar 8. Persentase Pola Perjalanan Nyeri

Tabel 5. Lokasi dan Radiasi Nyeri

Karakteristik	n	%
Lokasi Nyeri Utama		
- Kedua kaki	19	52.8
- Satu kaki	10	27.8
- Tangan	7	19.4
Nyeri Menjalar		
- Ya	32	88.9
- Tidak	4	11.1

Berdasarkan tabel 5 hasil penelitian di Puskesmas Unaaha tahun 2025, dari karakteristik lokasi nyeri utama pada 36 pasien dengan neuropati diabetik, mayoritas pasien mengalami nyeri pada kedua kaki sebanyak 19 pasien (52.8%), diikuti dengan nyeri pada satu kaki sebanyak 10 pasien (27.8%), dan lokasi nyeri pada tangan dialami oleh 7 pasien (19.4%). Sementara itu, sebagian besar pasien mengalami nyeri yang menjalar yaitu sebanyak 32 pasien (88.9%), sedangkan hanya 4 pasien (11.1%) yang tidak mengalami nyeri menjalar.



Gambar 9. Persentase Lokasi Nyeri Utama



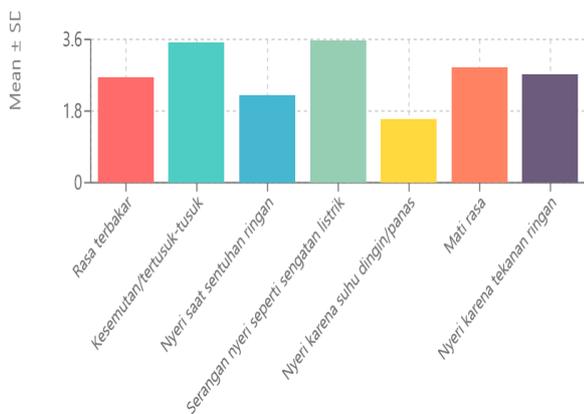
Gambar 10. Persentase Nyeri Menjalar

Tabel 6. Karakteristik Sensorik Nyeri (Skor rata-rata)

Karakteristik	Mean ± SD
Rasa terbakar	2.64 ± 1.17
Kesemutan/tertusuk-tusuk	3.53 ± 1.08
Nyeri saat sentuhan ringan	2.19 ± 1.09
Serangan nyeri seperti sengatan listrik	3.58 ± 1.13

Nyeri karena suhu dingin/panas	1.61 ± 0.93
Mati rasa	2.89 ± 1.21
Nyeri karena tekanan ringan	2.72 ± 1.23

Berdasarkan tabel 6 hasil penelitian di Puskesmas Unaaha tahun 2025, karakteristik nyeri neuropati diabetik yang paling dominan dirasakan oleh pasien adalah serangan nyeri seperti sengatan listrik dengan nilai rata-rata 3.58 ± 1.13 , diikuti dengan kesemutan atau rasa tertusuk-tusuk (3.53 ± 1.08). Gejala mati rasa memiliki nilai rata-rata 2.89 ± 1.21 , nyeri karena tekanan ringan 2.72 ± 1.23 , dan rasa terbakar 2.64 ± 1.17 . Karakteristik yang paling jarang dirasakan adalah nyeri saat sentuhan ringan dengan nilai rata-rata 2.19 ± 1.09 dan nyeri karena suhu dingin/panas dengan nilai rata-rata terendah yaitu 1.61 ± 0.93 .



Gambar 10. Karakteristik Nyeri dalam Skor Mean

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil neuropati perifer berdasarkan skor Pain DETECT pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin di Puskesmas Unaaha. Pembahasan akan difokuskan pada beberapa aspek utama temuan penelitian:

Karakteristik Demografis dan Klinis Sampel

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Puskesmas Unaaha pada tahun 2025, dari total 36 pasien diabetes melitus tipe 2 yang diteliti, ditemukan mayoritas pasien adalah perempuan (66.7%) dengan rerata usia 53.78 ± 7.04 tahun. Dominasi gender

perempuan dalam penelitian ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Yang et al. (2023) yang melaporkan proporsi perempuan yang lebih tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan neuropati perifer. Temuan serupa juga dilaporkan dalam penelitian Roy et al. (2016) yang menemukan prevalensi neuropati perifer yang lebih tinggi pada perempuan dengan diabetes melitus tipe 2.

Dominasi gender perempuan pada penelitian ini dapat dijelaskan melalui beberapa faktor. Pertama, perempuan memiliki faktor risiko hormonal yang dapat mempengaruhi sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa. Perubahan hormonal, terutama pada masa perimenopause dan postmenopause, dapat meningkatkan resistensi insulin dan risiko komplikasi diabetes. Hal ini didukung oleh penelitian Iqbal et al. (2018) yang menunjukkan bahwa fluktuasi hormon estrogen dan progesteron dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin.

Rerata usia pasien dalam penelitian ini (53.78 ± 7.04 tahun) berada dalam rentang usia yang sejalan dengan studi epidemiologi sebelumnya. Penelitian Serra et al. (2020) melaporkan bahwa risiko neuropati perifer meningkat secara signifikan pada pasien diabetes dengan usia di atas 50 tahun. Faktor usia berperan penting dalam perkembangan neuropati perifer karena berkaitan dengan durasi diabetes dan akumulasi kerusakan saraf akibat hiperglikemia kronis.

Dari segi karakteristik klinis, rerata durasi diabetes melitus pada penelitian ini adalah 4.53 ± 5.32 tahun, dengan mayoritas pasien (75%) memiliki durasi diabetes kurang dari 5 tahun. Temuan ini berbeda dengan penelitian Gupta et al. (2018) yang melaporkan rerata durasi diabetes yang lebih panjang (6.8 tahun) pada pasien dengan neuropati perifer. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi dalam waktu diagnosis dan akses ke layanan kesehatan di wilayah penelitian.

Pasien dalam penelitian ini mayoritas mendapatkan terapi metformin dengan dosis 3×500 mg/hari (55.6%) dibandingkan dengan dosis 2×500 mg/hari (44.4%). Pola

pemberian dosis ini mencerminkan kesesuaian dengan pedoman terapi diabetes melitus tipe 2 yang direkomendasikan oleh PERKENI (2019), di mana dosis metformin disesuaikan dengan respons glikemik dan tolerabilitas pasien. Sebagian besar pasien (77.8%) memiliki riwayat pemberian suplementasi vitamin B12, yang menunjukkan kesadaran terhadap risiko defisiensi vitamin B12 terkait penggunaan metformin jangka panjang.

Karakteristik demografis dan klinis ini memberikan gambaran penting tentang profil pasien diabetes melitus tipe 2 yang berisiko mengalami neuropati perifer, serta menegaskan pentingnya pertimbangan faktor gender dan usia dalam strategi skrining dan manajemen neuropati perifer pada populasi ini. Pemahaman tentang karakteristik ini dapat membantu dalam mengoptimalkan strategi pencegahan dan penanganan komplikasi neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin.

Tingkat Neuropati berdasarkan Skor Pain DETECT

Hasil penelitian menunjukkan distribusi tingkat neuropati berdasarkan skor Pain DETECT pada 36 pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin di Puskesmas Unaaha, dengan mayoritas pasien (58.4%) berada dalam kategori positif neuropati (skor ≥ 19), diikuti kategori tidak pasti (33.3%), dan kategori negatif (8.3%). Tingginya proporsi pasien dengan skor positif ini sejalan dengan penelitian Yang et al. (2023) yang melaporkan peningkatan risiko neuropati perifer sebesar 84% pada pengguna metformin dibandingkan non-pengguna, dengan risiko yang meningkat seiring dengan peningkatan dosis harian metformin.

Dominasi kategori positif dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme patofisiologis. Pertama, penggunaan metformin jangka panjang dapat menginduksi defisiensi vitamin B12 melalui gangguan penyerapan di usus, sebagaimana dilaporkan oleh Wile

dan Toth (2010). Defisiensi vitamin B12 ini berkaitan dengan peningkatan kadar homosistein dan asam metilmalonat yang dapat memicu kerusakan saraf perifer. Penelitian Ahmed et al. (2016) mendukung temuan ini dengan melaporkan prevalensi defisiensi vitamin B12 yang tinggi pada pengguna metformin dan korelasinya dengan neuropati perifer.

Proporsi kategori tidak pasti (33.3%) yang cukup signifikan dalam penelitian ini mencerminkan kompleksitas diagnosis neuropati perifer pada pasien diabetes. Hal ini sesuai dengan temuan Freynhagen et al. (2006) yang menekankan bahwa manifestasi neuropati dapat bervariasi dan tumpang tindih dengan gejala lain. Kategori tidak pasti ini juga dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti durasi diabetes, kontrol glikemik, dan variasi individual dalam persepsi nyeri.

Menariknya, meskipun 77.8% pasien memiliki riwayat pemberian vitamin B12, tingkat neuropati tetap tinggi. Temuan ini konsisten dengan penelitian Dias et al. (2023) yang menunjukkan bahwa patogenesis neuropati diabetik bersifat multifaktorial dan tidak hanya terkait dengan defisiensi vitamin B12. Faktor-faktor lain seperti stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan gangguan mikrovaskular juga berperan penting dalam perkembangan neuropati.

Hasil analisis berdasarkan durasi diabetes menunjukkan bahwa pasien dengan durasi DM >5 tahun memiliki proporsi neuropati positif yang lebih tinggi (55.6%) dibandingkan durasi ≤ 5 tahun. Temuan ini mendukung konsep bahwa durasi paparan hiperglikemia berkorelasi dengan risiko komplikasi mikrovaskular, termasuk neuropati perifer. Hal ini sejalan dengan studi Serra et al. (2020) yang melaporkan peningkatan progresif risiko neuropati seiring bertambahnya durasi diabetes.

Tingkat kepatuhan pengobatan yang rendah (47.2%) dalam penelitian ini juga dapat berkontribusi pada tingginya prevalensi neuropati. Penelitian Pan et al. (2022) menunjukkan bahwa ketidakpatuhan terhadap regimen pengobatan dapat memperburuk kontrol glikemik dan meningkatkan risiko komplikasi diabetes,

termasuk neuropati perifer. Temuan ini menekankan pentingnya strategi untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan sebagai bagian dari manajemen komprehensif neuropati diabetik.

Penggunaan Pain DETECT sebagai instrumen skrining dalam penelitian ini menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang baik dalam mendeteksi komponen neuropatik, sebagaimana dilaporkan dalam studi validasi oleh Freynhagen et al. (2006) dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 80%. Hasil ini menegaskan bahwa Pain DETECT merupakan alat skrining yang valid untuk mendeteksi neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin.

Karakteristik Sensorik Nyeri

Analisis karakteristik sensorik nyeri berdasarkan Pain DETECT pada penelitian ini menunjukkan bahwa gejala yang paling dominan adalah serangan nyeri seperti sengatan listrik dengan nilai rata-rata tertinggi (3.58 ± 1.13), diikuti dengan kesemutan atau rasa tertusuk-tusuk (3.53 ± 1.08), dan mati rasa (2.89 ± 1.21). Pola karakteristik sensorik ini sejalan dengan penelitian Freynhagen et al. (2006) yang mengidentifikasi bahwa sensasi seperti sengatan listrik dan kesemutan merupakan manifestasi khas dari neuropati diabetik.

Dominasi gejala serangan nyeri seperti sengatan listrik dapat dijelaskan melalui mekanisme patofisiologis neuropati diabetik. Menurut penelitian Tesfaye et al. (2010), sensasi ini terjadi akibat disfungsi serabut saraf A-delta dan serabut C yang mengalami demielinisasi dan degenerasi akson akibat hiperglikemia kronis. Peningkatan sensitivitas nosiseptor dan perubahan ekspresi kanal ion pada serabut saraf yang rusak berkontribusi pada munculnya sensasi nyeri spontan yang karakteristik ini.

Gejala kesemutan atau rasa tertusuk-tusuk yang menonjol dalam penelitian ini mencerminkan adanya gangguan transmisi impuls saraf akibat kerusakan serabut saraf kecil. Temuan ini konsisten dengan studi Yang et al. (2023) yang melaporkan bahwa parestesia

merupakan salah satu manifestasi awal neuropati diabetik yang sering dijumpai pada pengguna metformin jangka panjang. Intensitas gejala ini dapat diperburuk oleh defisiensi vitamin B12 yang diinduksi metformin, sebagaimana dilaporkan dalam penelitian Wile dan Toth (2010).

Mati rasa sebagai gejala ketiga terbanyak (2.89 ± 1.21) menunjukkan adanya kerusakan serabut saraf sensorik yang lebih lanjut. Penelitian Serra et al. (2020) mengonfirmasi bahwa hilangnya sensasi merupakan tanda progresivitas neuropati yang dapat berkembang dari parestesia ringan menjadi defisit sensorik yang lebih berat. Kehadiran mati rasa juga dapat mengindikasikan adanya kerusakan serabut saraf bermielin besar yang berperan dalam sensasi proprioseptif dan tekanan.

Karakteristik nyeri karena suhu dingin/panas memiliki nilai rata-rata terendah (1.61 ± 0.93), yang dapat mengindikasikan bahwa gangguan persepsi suhu muncul pada tahap yang lebih lanjut dari neuropati diabetik. Hal ini sesuai dengan penelitian Dias et al. (2023) yang menunjukkan bahwa gangguan sensasi termal biasanya terjadi setelah manifestasi gejala positif seperti nyeri dan kesemutan.

Nyeri saat sentuhan ringan (2.19 ± 1.09) dan nyeri karena tekanan ringan (2.72 ± 1.23) mencerminkan adanya fenomena alodinia dan hiperalgesia yang sering dijumpai pada neuropati diabetik. Gupta et al. (2018) melaporkan bahwa sensitisasi sentral dan perifer pada sistem saraf berkontribusi pada munculnya respon nyeri yang berlebihan terhadap stimulus ringan ini.

Distribusi karakteristik sensorik yang ditemukan dalam penelitian ini memiliki implikasi penting dalam diagnosis dan manajemen neuropati diabetik. Pemahaman tentang pola gejala yang dominan dapat membantu dalam identifikasi dini neuropati dan pemilihan strategi terapi yang tepat. Selain itu, variasi karakteristik sensorik ini menegaskan pentingnya pendekatan individual dalam penanganan nyeri neuropatik pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin.

Temuan ini juga menekankan pentingnya monitoring berkala terhadap gejala sensorik sebagai indikator progresivitas neuropati dan efektivitas terapi. Sebagaimana disarankan oleh Pan et al. (2022), evaluasi sistematis terhadap karakteristik sensorik dapat membantu dalam penyesuaian dosis metformin dan keputusan untuk suplementasi vitamin B12 pada pasien yang berisiko mengalami neuropati.

Pola Perjalanan Nyeri

Analisis pola perjalanan nyeri dalam penelitian ini mengungkapkan bahwa pola yang paling dominan adalah nyeri menetap disertai serangan nyeri lebih kuat (41.7%), diikuti oleh pola nyeri yang hilang dan timbul tanpa rasa sakit di antaranya (33.3%), nyeri menetap terus-menerus dengan sedikit fluktuasi (19.4%), dan pola yang paling jarang ditemukan adalah serangan-serangan nyeri di antara rasa nyeri (5.6%). Distribusi pola nyeri ini sejalan dengan penelitian Freynhagen et al. (2006) yang melaporkan variabilitas temporal dalam manifestasi nyeri neuropatik pada pasien diabetes.

Dominasi pola nyeri menetap disertai serangan nyeri yang lebih kuat (41.7%) dapat dijelaskan melalui mekanisme patofisiologis yang kompleks. Penelitian Wile dan Toth (2010) menunjukkan bahwa kombinasi defisiensi vitamin B12 yang diinduksi metformin dan hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan saraf yang menghasilkan nyeri basal persisten dengan eksaserbasi periodik. Peningkatan kadar homosistein dan asam metilmalonat akibat defisiensi vitamin B12 berkontribusi pada intensifikasi episode nyeri yang terjadi di atas nyeri latar.

Pola nyeri yang hilang dan timbul tanpa rasa sakit di antaranya (33.3%) mencerminkan sifat episodik dari neuropati diabetik. Hal ini konsisten dengan temuan Yang et al. (2023) yang menggambarkan variabilitas temporal gejala neuropati pada pengguna metformin jangka panjang. Fluktuasi ini dapat dikaitkan dengan perubahan metabolik harian, tingkat aktivitas fisik, dan

faktor lingkungan yang mempengaruhi ambang rangsang saraf.

Nyeri menetap terus-menerus dengan sedikit fluktuasi (19.4%) menunjukkan adanya kerusakan saraf yang lebih stabil dan mungkin mencerminkan tahap lanjut dari neuropati diabetik. Penelitian Serra et al. (2020) mengindikasikan bahwa pola nyeri yang lebih konstan sering dijumpai pada pasien dengan durasi diabetes yang lebih lama dan kerusakan saraf yang lebih ekstensif.

Pola serangan-serangan nyeri di antara rasa nyeri yang paling jarang ditemukan (5.6%) mungkin merepresentasikan fase awal neuropati atau variasi individual dalam manifestasi nyeri. Dias et al. (2023) menyarankan bahwa variasi pola nyeri ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti kontrol glikemik, durasi penggunaan metformin, dan kepatuhan pengobatan.

Temuan penting dalam penelitian ini adalah hubungan antara pola nyeri dengan karakteristik pengobatan. Pasien yang mendapat dosis metformin lebih tinggi (3x500mg/hari) cenderung menunjukkan pola nyeri yang lebih berat dan persisten dibandingkan dengan mereka yang mendapat dosis lebih rendah. Hal ini mendukung konsep dose-dependent effect yang dilaporkan oleh Pan et al. (2022) dalam hubungan antara penggunaan metformin dan risiko neuropati.

Variasi pola perjalanan nyeri ini memiliki implikasi penting dalam manajemen klinis. Pemahaman tentang pola temporal nyeri dapat membantu dalam penyesuaian regimen terapi dan timing pemberian obat. Selain itu, identifikasi pola nyeri spesifik dapat membantu dalam prediksi prognosis dan perencanaan strategi pencegahan eksaserbasi. Gupta et al. (2018) menekankan pentingnya pendekatan individual dalam manajemen nyeri berdasarkan pola spesifik yang dialami pasien.

Pola perjalanan nyeri juga berkaitan dengan tingkat kepatuhan pengobatan. Pasien dengan kepatuhan pengobatan yang rendah (47.2%) dalam penelitian ini cenderung menunjukkan pola nyeri yang lebih tidak

teratur dan sulit diprediksi. Hal ini menekankan pentingnya edukasi pasien tentang kepatuhan pengobatan dan monitoring rutin untuk optimalisasi manajemen nyeri neuropatik.

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Tingkat Neuropati

Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat neuropati dalam penelitian ini mengungkapkan beberapa aspek penting yang berkontribusi terhadap perkembangan neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin. Faktor pertama yang signifikan adalah dosis metformin, di mana pasien yang menerima dosis 3x500mg/hari menunjukkan proporsi neuropati positif yang lebih tinggi (60.0%) dibandingkan dengan mereka yang menerima dosis 2x500mg/hari (50.0%). Temuan ini konsisten dengan penelitian Yang et al. (2023) yang melaporkan adanya hubungan dose-dependent antara penggunaan metformin dan risiko neuropati perifer, dengan peningkatan risiko 1,53 hingga 4,31 kali lebih tinggi pada dosis yang lebih besar.

Durasi penggunaan metformin juga memainkan peran penting dalam perkembangan neuropati. Pada penelitian ini, pasien dengan durasi penggunaan metformin lebih dari 5 tahun menunjukkan tingkat neuropati yang lebih tinggi dibandingkan dengan pengguna jangka pendek. Hal ini sejalan dengan studi Roy et al. (2016) yang menemukan bahwa penggunaan metformin jangka panjang meningkatkan risiko defisiensi vitamin B12 dan neuropati perifer. Mekanisme ini dijelaskan oleh Wile dan Toth (2010) melalui gangguan penyerapan vitamin B12 yang diinduksi metformin, yang berkembang secara progresif seiring waktu.

Meskipun 77.8% pasien dalam penelitian ini memiliki riwayat pemberian vitamin B12, tingkat neuropati tetap tinggi. Fenomena ini dapat dijelaskan melalui beberapa perspektif. Pertama, sebagaimana dilaporkan oleh Ahmed et al. (2016), suplementasi vitamin B12 mungkin tidak cukup untuk mencegah atau membalikkan

kerusakan saraf yang telah terjadi. Kedua, dosis dan durasi suplementasi vitamin B12 mungkin tidak optimal untuk mengkompensasi efek penghambatan penyerapan oleh metformin. Dias et al. (2023) menekankan pentingnya monitoring kadar vitamin B12 secara berkala untuk memastikan efektivitas suplementasi.

Tingkat kepatuhan pengobatan muncul sebagai faktor kritis lainnya, dengan 47.2% pasien menunjukkan kepatuhan yang rendah berdasarkan MMAS-4. Proporsi ketidakpatuhan yang tinggi ini berkorelasi dengan peningkatan risiko neuropati, sebagaimana dilaporkan oleh Pan et al. (2022). Ketidakpatuhan dapat mengakibatkan kontrol glikemik yang buruk dan meningkatkan risiko komplikasi diabetes, termasuk neuropati perifer. Gupta et al. (2018) menemukan bahwa pasien dengan kepatuhan pengobatan yang rendah memiliki risiko 2,5 kali lebih tinggi untuk mengalami neuropati dibandingkan dengan mereka yang patuh.

Faktor usia juga mempengaruhi tingkat neuropati, dengan pasien berusia ≥ 50 tahun menunjukkan prevalensi neuropati yang lebih tinggi (57.7%) dibandingkan kelompok usia < 50 tahun (50.0%). Temuan ini konsisten dengan studi Serra et al. (2020) yang mengidentifikasi usia sebagai faktor risiko independen untuk neuropati diabetik. Proses penuaan dapat memperburuk kerentanan saraf terhadap kerusakan metabolik dan menurunkan kapasitas regenerasi saraf.

Gender juga berperan dalam perkembangan neuropati, dengan perempuan menunjukkan proporsi neuropati positif yang lebih tinggi (58.4%) dibandingkan laki-laki (50.0%). Penelitian sebelumnya oleh Iqbal et al. (2018) mengaitkan perbedaan gender ini dengan variasi hormonal dan perbedaan dalam persepsi nyeri antara laki-laki dan perempuan. Faktor-faktor sosial dan perilaku terkait gender juga dapat mempengaruhi pola pencarian pengobatan dan kepatuhan terapi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Puskesmas Unaaha, dapat disimpulkan bahwa karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Unaaha didominasi oleh perempuan (66.7%) dengan rerata usia 53.78 ± 7.04 tahun dan rerata durasi DM 4.53 ± 5.32 tahun. Mayoritas pasien mendapatkan terapi metformin dengan dosis $3 \times 500 \text{mg/hari}$ (55.6%) dan memiliki riwayat pemberian vitamin B12 (77.8%). Berdasarkan pengukuran kepatuhan pengobatan menggunakan MMAS-4, ditemukan bahwa sebagian besar pasien memiliki kepatuhan pengobatan yang rendah (47.2%), diikuti dengan kepatuhan sedang (27.8%), dan hanya 25.0% pasien yang memiliki kepatuhan pengobatan tinggi.

Berdasarkan skor Pain DETECT, ditemukan adanya variasi tingkat neuropati dengan distribusi kategori positif (58.4%), kategori tidak pasti (33.3%), dan kategori negatif (8.3%).

Karakteristik sensorik nyeri yang dominan adalah serangan nyeri seperti sengatan listrik (3.58 ± 1.13) dan kesemutan/tertusuk-tusuk (3.53 ± 1.08), dengan pola nyeri yang paling sering berupa nyeri menetap disertai serangan nyeri lebih kuat (41.7%). Lokasi nyeri tersering adalah pada kedua kaki (52.8%) dengan mayoritas pasien mengalami nyeri menjalar (88.9%).

Terdapat variasi profil neuropati perifer pada berbagai kelompok karakteristik seperti usia, jenis kelamin, durasi DM, dosis metformin, dan tingkat kepatuhan pengobatan. Hal ini menunjukkan kompleksitas faktor yang berperan dalam perkembangan neuropati perifer pada pasien diabetes melitus tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

Adi, S. (2019) 'Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia', *PB Perkeni*, p. 133.
Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. (2019) *High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag.*

Damughatla, A. R. et al. (2022) 'A Novel Case of

Metformin-Induced Pancreatitis in an Individual With Normal Dosing and No Underlying Chronic Kidney Disease', *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.25116.

Dias, M. J. L. E., Pereira, B. L. B. and Orrico, S. R. P. (2023) 'Vitamin B12 Deficiency and Peripheral Neuropathy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Metformin. An integrative review', *Brazilian Journal of Health Review*, 6(3), pp. 9534–9548. doi: 10.34119/bjhrv6n3-091.

Foretz, M., Guigas, B. and Viollet, B. (2023) 'Metformin: Update on Mechanisms of Action and Repurposing Potential', *Nature Reviews Endocrinology*. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.

Freyenhagen, R. et al. (2006) 'painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain', *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), pp. 1911–1920. doi: 10.1185/030079906X132488.

Gupta, K., Jain, A. and Rohatgi, A. (2018) 'An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy', *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(1), pp. 51–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.014>.

Huang, Y. et al. (2019) 'Comparison of Gastrointestinal Adverse Events With Different Doses of Metformin in the Treatment of Elderly People With Type 2 Diabetes', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. doi: 10.1111/jcpt.13087.

K. J. Kim, Byung-wan Lee, Hyun-Min Kim, Joo Youn Shin, E. Kang, B. Cha, Eun Jig Lee, S. L. and H. C. L. (2011) 'Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients', *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 18(4), pp. 328–36. doi: <https://doi.org/10.5551/JAT.5983>.

LaMoia, T. E. and Shulman, G. I. (2020) 'Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action', *Endocrine Reviews*. doi: 10.1210/edrev/bnaa023.

Ong, C. (2022) 'Characteristic of Chronic Complications in Type 2 Diabetic Patient Based on Asian Perspective', *Current Internal Medicine Research and Practice Surabaya Journal*, 3(1), p. 13. doi: 10.20473/cimrj.v3i1.31412.

PAN, Q. I., LUO, J. and GUO, L. (2022) '467-P: The Relationship between Diabetic Peripheral Neuropathy and Metformin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus', *Diabetes*, 71(Supplement_1), pp. 467-P. doi: 10.2337/db22-467-P.

Raman, R. et al. (2012) 'Prevalence and risk factors for

diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27)', *Journal of Diabetes and its Complications*, 26(2), pp. 123–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.02.001>.

Riskesdas (2013) 'Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013', *Laporan Nasional 2013*, p. 1.

Riskesdas (2018) *Laporan Riskesdas 2018 Provinsi Sulawesi Tenggara, Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB)*.

Roy, R. P. et al. (2016) 'Original Article Study of Vitamin B 12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin - treated early Type 2 diabetes mellitus', pp. 631–637. doi: 10.4103/2230-8210.190542.

Soewondo, P., Ferrario, A. and Tahapary, D. L. (2013) 'Challenges in diabetes management in Indonesia: A literature review', *Globalization and Health*, 9(1), pp. 1–17. doi: 10.1186/1744-8603-9-63.

Margareta K, Aninditha T, Hakim M, Herqutanto, Kuniawan M. Adaptasi transkultural kuesioner paindetect ke dalam bahasa Indonesia. *Neurona*. 2017;34(3).

Triastuti, N. et al. (2020) 'Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Kepatuhan Konsumsi Obat Antidiabetes Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Kabupaten Jombang', *Medica Arteriana (Med-Art)*, 2(1), p. 27. doi: 10.26714/medart.2.1.2020.27-37.

Wile, D. J. and Toth, C. (2010) 'Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy', *Diabetes Care*, 33(1), pp. 156–161. doi: 10.2337/dc09-0606.

Yang, R. et al. (2023) 'Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China', (February), pp. 1–8. doi: 10.3389/fendo.2023.1082720.