

TESIS

EFEKTIVITAS INJEKSI *PLATELET RICH PLASMA* PERINEURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RS DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG



FITHRY RAHMA

04072782125009

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

2025

TESIS

EFEKTIVITAS INJEKSI *PLATELET RICH PLASMA* PERINEURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RS DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG



FITHRY RAHMA

04072782125009

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS INJEKSI *PLATELET RICH PLASMA* PERINEURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Neurologi
pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Neurologi

Oleh:

dr. FITHRY RAHMA
04072782125009

Palembang, Mei 2025

Pembimbing I

dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K)
NIP. 198501012016011201

(.....)

Pembimbing II

dr. Theresia Christin, Sp.S(K)
NIP.197309112014122002

(.....)

Pembimbing III

Prof. DR. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929199601100

(.....)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya

Prof. DR. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929199601100

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis dengan judul **EFEKTIVITAS INJEKSI PLATELET RICH PLASMA PERINEURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG** telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Mei 2025.
Palembang, 2 Mei 2025

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

Ketua:

1. dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S(K), FINA (.....)
NIP. 198306282016071201

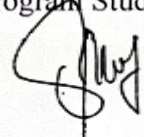
Anggota:

2. dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K) (.....)
NIP. 198501012016011201
3. dr. Theresia Christin, Sp.S(K) (.....)
NIP.197309112014122002
4. Prof. DR. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed (.....)
NIP. 19660929199601100
5. dr. Yunni Diansari, Sp.S(K) (.....)
NIP. 197906292006042011
6. dr. H.M. Hasnawi Haddani, Sp. S(K) (.....)
NIP.19621201199002

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya


Prof.DR.dr.Mgs.Irsan Saleh,M.Biomed
NIP.19660929199601100

Ketua Program Studi Neurologi


dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S(K), FINA
NIP.198306282016071201

SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Fithry Rahma
NIM : 04072782125009
Prodi : SP1 NEUROLOGI

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity Tesis yang berjudul
EFEKTIVITAS *INJEKSI PLATELET RICH PLASMA* PERIENURAL PADA N.
TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI
NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
adalah 5%

Dicek oleh operator* 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya
pertanggung jawabkan.

Palembang, 2 Mei 2025

Menyetujui
Dosen pembimbing,

dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K)
NIP. 198501012016011201

Yang menyatakan,



dr. Fithry Rahma
NIM. 04072782125009

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Fithry Rahma

NIM : 04072782125009

Judul : EFEKTIVITAS *INJEKSI PLATELET RICH PLASMA* PERIENURAL
PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI
PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 2 Mei 2025



dr. Fithry Rahma

*: pilih salah satu yang sesuai

ABSTRAK

EFEKTIVITAS INJEKSI *PLATELET RICH PLASMA* PERIENURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Fithry Rahma, 2 Mei 2025, 135 halaman)

BAB I Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang: Nyeri neuropatik diabetik (NND) merupakan komplikasi kronis diabetes melitus yang menyakitkan dan sulit ditangani. Injeksi *platelet rich plasma* (PRP) perineural berpotensi mempercepat faktor pertumbuhan endotel vaskular, remodeling jaringan, regenerasi aksonal saraf.

Tujuan: Mengetahui efektivitas injeksi PRP perineural terhadap penurunan skala nyeri dan derajat neuropati pada penderita NND di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Studi eksperimental *Randomized control trial* (RCT) dengan metode *Add On* secara *single blind* melibatkan 30 subjek dibagi menjadi kelompok PRP dan plasebo (NaCl 0.9%). Evaluasi dilakukan pada minggu 0,2,4,6,8 menggunakan *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) dan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS).

Hasil: Kelompok PRP menunjukkan penurunan signifikan pada NPRS dari $7,26 \pm 1,75$ menjadi $3,73 \pm 1,86$ ($p < 0,001$) sedangkan kelompok plasebo dari 7 (3–9) menjadi 5 (3–8) ($p = 0,027$). Pengaruh yang lebih signifikan dari pemberian injeksi PRP terhadap perubahan NPRS sebesar 48,6%. Perbedaan signifikan perbandingan nilai selisih setiap minggu hanya pada kelompok PRP. Injeksi PRP efektif dalam menurunkan NPRS pada minggu ke 4 ($p = 0,029$), 6 ($p = 0,005$) dan 8 ($p = 0,010$). Penurunan TCNS juga secara signifikan pada kelompok PRP ($p < 0,001$) dan plasebo ($p = 0,003$) namun tidak ditemukan perbedaan signifikan perbandingan nilai selisih setiap minggu.

Kesimpulan: Injeksi PRP efektif untuk menurunkan intensitas nyeri dengan intensitas nyeri sedang-berat namun tidak efektif pada derajat neuropati.

Kata kunci: Nyeri neuropati diabetik, neuropati diabetik, *platelet rich plasma*, nervus tibialis posterior.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF PERINEURAL PLATELET RICH PLASMA INJECTION ON THE POSTERIOR TIBIAL NERVE IN REDUCING PAIN SCALE IN PAINFULL DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN CENTRAL HOSIPITAL PALEMBANG

(Fithry Rahma, May 2, 2025, 135 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Diabetic neuropathic pain (DNP) is a chronic and painful complication of diabetes mellitus that is often difficult to treat. Perineural platelet-rich plasma (PRP) injection has the potential to enhance vascular endothelial growth factor, tissue remodeling, and axonal nerve regeneration.

Objective: To evaluate the effectiveness of perineural PRP injection in reducing pain and neuropathy severity in DNP patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

Methods: A single-blind, add-on randomized controlled trial (RCT) involving 30 subjects divided into PRP and placebo (0.9% NaCl) groups. Assessments were conducted at weeks 0, 2, 4, 6, and 8 using the Numeric Pain Rating Scale (NPRS) and Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS).

Results: The PRP group showed a significant NPRS reduction from 7.26 ± 1.75 to 3.73 ± 1.86 ($p < 0.001$), while the placebo group decreased from 7 (3–9) to 5 (3–8) ($p = 0.027$). PRP had a greater effect on NPRS reduction (48.6%) with significant differences at weeks 4 ($p = 0.029$), 6 ($p = 0.005$), and 8 ($p = 0.010$). TCNS decreased significantly in both groups (PRP: $p < 0.001$; placebo: $p = 0.003$), but no weekly difference was found between groups.

Conclusion: Perineural PRP injection is effective in reducing moderate to severe pain intensity but not effective in improving neuropathy grade.

Keywords: Diabetic neuropathic pain, diabetic neuropathy, platelet rich plasma, tibial posterior nerve.

dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K)
Pembimbing I

(.....)

dr. Theresia Christin, Sp.S(K)
Pembimbing II

(.....)

Prof. DR. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
Pembimbing III

(.....)

Mengetahui,

Ketua Program Studi Neurologi

FK UNSRI/RS Mohammad Hoesin Palembang



dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S(K), FINA

NIP.198306282016071201

RINGKASAN

EFEKTIVITAS INJEKSI *PLATELET RICH PLASMA* PERIENURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 2 Mei 2025

Fithry Rahma; Dibimbing oleh Henry Sugiharto, Theresia Christin, Mgs. Irsan Saleh

Staff Pengajar, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang
Staff Pengajar, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang

viii + 135 halaman, 11 tabel, 16 gambar, 7 lampiran

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik paling umum dari diabetes melitus, dengan prevalensi sekitar 50%. Sekitar 16–26% dari penderita diabetes mengalami nyeri neuropatik diabetik (NND), yang ditandai dengan sensasi seperti kesemutan, terbakar, tertusuk, atau seperti tertetrum. Meskipun telah tersedia berbagai terapi farmakologis seperti antidepresan, antikonvulsan, dan suplemen neurotropik, banyak pasien tetap merasakan nyeri yang persisten, sehingga dibutuhkan pendekatan terapeutik alternatif yang lebih efektif.

Salah satu pendekatan terbaru yang menjanjikan adalah penggunaan injeksi *platelet-rich plasma* (PRP), yang telah terbukti dalam beberapa penelitian dapat mengurangi nyeri neuropatik kronis. PRP bekerja dengan mempercepat proses penyembuhan jaringan, meningkatkan regenerasi akson saraf, serta melepaskan faktor pertumbuhan seperti *nerve growth factor* (NGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan fibronectin. Faktor-faktor ini berperan dalam aktivasi sel Schwann, perbaikan saraf, angiogenesis, dan penyelesaian proses inflamasi.

Penelitian ini merupakan uji klinis eksperimental *randomized controlled trial* (RCT) dengan desain *add-on* dan *single-blind*, yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama Agustus hingga Desember 2024. Tujuan penelitian adalah mengevaluasi efektivitas injeksi PRP perineural pada nervus tibialis posterior dalam menangani nyeri neuropatik diabetik. Sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diacak menjadi dua kelompok: kelompok intervensi yang menerima terapi standar ditambah injeksi PRP, dan kelompok kontrol yang menerima terapi standar ditambah injeksi plasebo berupa NaCl 0,9%.

Kriteria inklusi meliputi pasien usia ≥ 18 tahun yang bersedia mengikuti rangkaian penelitian, mampu mengisi kuesioner, serta memiliki gejala nyeri

neuropatik diabetik (rasa terbakar, kesemutan, tertusuk, kesetrum) dan telah menjalani pemeriksaan kecepatan konduksi saraf (NCV). Kriteria eksklusi antara lain adanya riwayat stroke, trauma medula spinalis, gangren/ulkus diabetikum, kelainan kulit pada area nyeri, penggunaan obat neurotoksik (kemoterapi, antibiotik tertentu, antiepilepsi, imunosupresan), kondisi vital tidak stabil, afasia, kehamilan, atau menyusui. Kriteria drop-out meliputi efek samping (hematoma, infeksi), ketidakpatuhan terhadap protokol, atau kematian selama masa studi.

Evaluasi efektivitas dilakukan menggunakan dua parameter utama: *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) untuk menilai intensitas nyeri dan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) untuk menilai derajat neuropati. Penilaian dilakukan pada minggu ke-0, ke-2, ke-4, ke-6, dan ke-8 setelah intervensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok PRP mengalami penurunan skor NPRS yang signifikan dari $7,26 \pm 1,75$ menjadi $3,73 \pm 1,86$ ($p < 0,001$), dengan penurunan nyeri sebesar 48,6%. Sementara itu, pada kelompok plasebo, skor menurun dari 7 (3–9) menjadi 5 (3–8) ($p = 0,027$), dengan penurunan sebesar 28,5%. Perbedaan bermakna antara kedua kelompok terlihat mulai minggu ke-4 ($p = 0,029$) dan berlanjut hingga minggu ke-8. Skor TCNS juga menurun secara signifikan di kedua kelompok (PRP $p < 0,001$; plasebo $p = 0,003$), dengan penurunan 25,7% pada kelompok PRP dan 9,1% pada kelompok plasebo, meskipun perbedaan antar kelompok tidak signifikan secara statistik. Mayoritas subjek berusia 46–65 tahun, berjenis kelamin laki-laki, memiliki IMT kategori obesitas, serta memiliki komorbid hipertensi dan dislipidemia. Sebagian besar mengalami nyeri bilateral di ekstremitas bawah dengan frekuensi harian dan intensitas berat.

PRP memberikan efek terapeutik melalui pelepasan biomolekul yang mendorong perbaikan jaringan saraf dan regenerasi struktur aksonal. Efek ini mulai terlihat sejak minggu ke-4 dan bertahan hingga minggu ke-8. Sementara itu, perbaikan pada kelompok plasebo diduga berasal dari efek psikologis dan ekspektasi pasien, tanpa perbaikan fisiologis yang mendasar. Selama penelitian, tidak ditemukan efek samping serius pada kedua kelompok. Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, termasuk desain *single-blind*, durasi tindak lanjut yang singkat, tidak dilakukan pemeriksaan NCV dan belum adanya evaluasi dosis PRP optimal. Dapat disimpulkan bahwa injeksi PRP perineural terbukti efektif secara signifikan dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien NND dibandingkan plasebo, dan menunjukkan potensi sebagai terapi tambahan non-farmakologis yang aman. Diperlukan studi lanjutan dengan desain *double-blind*, durasi tindak lanjut lebih panjang, dan variasi dosis/lokasi injeksi untuk menyusun protokol PRP yang lebih optimal.

Kata kunci: Nyeri neuropatik diabetik, neuropati diabetik, platelet rich plasma, nervus tibialis posterior

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PERIENURAL PLATELET RICH PLASMA INJECTION IN THE POSTERIOR TIBIALIS NERVE ON THE PAIN SCALE OF DIABETIC NEUROPATHY PAIN PATIENTS AT DR MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL, PALEMBANG

Scientific paper in the form of a Thesis, May 2, 2025

Fithry Rahma; Supervised by Henry Sugiharto, Theresia Christin, Mgs. Irsan Saleh

Lecturer, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang

Lecturer, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang

viii + 135 pages, 11 tables, 16 pictures, 7 attachment

Diabetic neuropathy is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus, with a prevalence of approximately 50%. Approximately 16–26% of people with diabetes experience diabetic neuropathic pain (NND), characterized by sensations such as tingling, burning, stabbing, or electric shock. Despite the availability of various pharmacological therapies such as antidepressants, anticonvulsants, and neurotropic supplements, many patients still experience persistent pain, so that more effective alternative therapeutic approaches are needed.

One promising new approach is the use of platelet-rich plasma (PRP) injections, which have been shown in several studies to reduce chronic neuropathic pain. PRP works by accelerating tissue healing, enhancing nerve axon regeneration, and releasing growth factors such as nerve growth factor (NGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and fibronectin. These factors play a role in Schwann cell activation, nerve repair, angiogenesis, and resolution of the inflammatory process.

This study was an experimental randomized controlled trial (RCT) with an add-on and single-blind design, conducted at Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang from August to December 2024. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of perineural PRP injection into the posterior tibial nerve in treating diabetic neuropathic pain. A total of 30 patients who met the inclusion criteria were randomized into two groups: an intervention group that received standard therapy plus PRP injection, and a control group that received standard therapy plus placebo injection in the form of 0.9% NaCl.

Inclusion criteria included patients aged ≥ 18 years who were willing to participate in the study series, were able to fill out the questionnaire, and had symptoms of diabetic neuropathic pain (burning, tingling, stabbing, electric shock) and had undergone nerve conduction velocity (NCV) examination. Exclusion criteria included a history of stroke, spinal cord trauma, diabetic gangrene/ulcer, skin disorders in the painful area, use of neurotoxic drugs (chemotherapy, certain antibiotics, antiepileptics, immunosuppressants), unstable vital conditions, aphasia, pregnancy, or breastfeeding. Drop-out criteria included side effects (hematoma, infection), non-compliance with the protocol, or death during the study period.

The effectiveness evaluation was conducted using two main parameters: Numeric Pain Rating Scale (NPRS) to assess pain intensity and Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) to assess the degree of neuropathy. The assessment was conducted at weeks 0, 2, 4, 6, and 8 after the intervention. The results showed that the PRP group experienced a significant decrease in NPRS scores from 7.26 ± 1.75 to 3.73 ± 1.86 ($p < 0.001$), with a decrease in pain of 48.6%. Meanwhile, in the placebo group, the score decreased from 7 (3–9) to 5 (3–8) ($p = 0.027$), with a decrease of 28.5%. Significant differences between the two groups were seen starting from week 4 ($p = 0.029$) and continued until week 8. TCNS scores also decreased significantly in both groups (PRP $p < 0.001$; placebo $p = 0.003$), with a decrease of 25.7% in the PRP group and 9.1% in the placebo group, although the difference between groups was not statistically significant. The majority of subjects were aged 46–65 years, male, had an obese BMI, and had comorbid hypertension and dyslipidemia. Most had bilateral lower extremity pain with daily frequency and severe intensity.

PRP provides therapeutic effects through the release of biomolecules that promote nerve tissue repair and axonal structure regeneration. These effects began to appear from week 4 and persisted until week 8. Meanwhile, improvements in the placebo group are thought to come from psychological effects and patient expectations, without underlying physiological improvements. During the study, no serious side effects were found in either group. However, this study has several limitations, including a single-blind design, short follow-up duration, no NCV examination, and no evaluation of the optimal PRP dose. It can be concluded that perineural PRP injection has been shown to be significantly effective in reducing pain intensity in NND patients compared to placebo, and shows potential as a safe non-pharmacological additional therapy. Further studies with a double-blind design, longer follow-up duration, and variations in dose/injection location are needed to develop a more optimal PRP protocol.

Keywords: Diabetic neuropathic pain, diabetic neuropathy, platelet rich plasma, posterior tibial nerve

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat izin- Nya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “EFEKTIVITAS *INJEKSI PLATELET RICH PLASMA* PERIENURAL PADA N. TIBIALIS POSTERIOR TERHADAP SKALA NYERI PENDERITA NYERI NEUROPATI DIABETIK DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG” ini dengan baik. Sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam beserta para keluarga, sahabat, serta orang-orang yang berpegang teguh pada sunnah Beliau hingga hari kiamat kelak.

Penulisan penelitian ini adalah sebagai salah satu sarana pembelajaran dan sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penulis bersyukur karena banyak sekali bantuan serta bimbingan dari berbagai pihak sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Prof.DR.dr.Mgs.Irsan Saleh,M.Biomed selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya saat ini dan selaku pembimbing beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk menjalani pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. dr. Siti Khalimah, Sp.KJ, MARS selaku Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya yang telah memberikan saya kesempatan untuk menjalani pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S (K), FINA selaku Koordinator Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas arahan masukan dan ilmu yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
4. dr. Selly Marisdina, Sp.S (K), MARS selaku Ketua Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan masukan selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
5. dr. H. Achmad Junaidi, Sp.S (K), MARS selaku Ketua Staf Medik Neurologi Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan nasihat selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

6. dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K) selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penulisan dan penyusunan tesis ini sekaligus pembimbing akademik. Beliau membimbing dan mengarahkan saya, serta selalu memberikan solusi atas segala kendala yang saya hadapi selama proses penyusunan tesis ini.
7. dr. Theresia Christin, Sp.S(K) selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penulisan dan penyusunan proposal tesis ini. Beliau membimbing dan mengarahkan saya, serta selalu memberikan solusi atas segala kendala yang saya hadapi selama proses penyusunan tesis ini.
8. Semua Guru yang saya hormati dr. Alwi Shahab, Sp.S(K), dr. H.A.R. Toyo, Sp.S(K), dr. Billy Indra Gunawan, Sp.S(K), dr. Chrisianto Asnawi, Sp.S(K), M.Kes, dr. H. Hasnawi Haddani, Sp.S(K), dr. Yunni Diansari, Sp.S(K), dr. Yusril, Sp.S(K), dr. Hj. Sri Handayani, Sp.S(K), dr. Afriani, Sp.S(K), dr. Andika Okparasta Sp.S (K), dr. Masita, Sp.S(K), dr. Mukhlisa Sp.N(K), dr. Rini Nindela, Sp.N, M.Kes, dan dr. Dya Anggraeni, Sp.N-FNR, dr. Lenny Oktavinawaty, Sp.N, FINA, dr. Fulvian Budi Azhar, Sp.N, FINA, dr. Rizka Aprillia, Sp.N terima kasih atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan.
9. Teman-teman seperjuangan saya NEDIX (dr. Syaukat, dr. Yohanes, dr. Wahyudo, dr. Nurlia, dr. Safitri, dr. Citra, dr. Devi, dr. Nabila, dr. Atika). Kebersamaan dan dukungan selama keresidenan yang menjadi kekuatan tersendiri bagi saya. Semangat, motivasi, serta waktu yang kalian luangkan sangat berarti dan tidak akan pernah saya lupakan. Semoga kebaikan dan ketulusan hati kalian dibalas dengan keberkahan dan kesuksesan dalam setiap langkah kehidupan.
10. Genk Jompo OMDO (dr. Alrahman Joneri, Sp.PD, dr. Alazi, dr. Nurlia) yang mensupport dalam suka dan duka dalam pendidikan ini.
11. Audi, Suni, Uti, Bila, Iren, Eca, Amel, Karin, Indra sahabat-sahabat yang selalu mendukung, memberikan semangat dan motivasi sehingga saya bisa terus bertahan menyelesaikan pendidikan ini.
12. dr. Dedi France Sp.N, dr. Daryl Sp.N yang selalu membantu dan semua senior-senior yang telah lebih dulu menyelesaikan pendidikannya di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Sriwijaya. Seluruh teman-teman residen lainnya tetap semangat dan semoga diberikan kelancaran dan kemudahan dalam menjalani proses pendidikannya.
13. Kepada semua rekan paramedis di *Brain and Heart Center* (BHC) dan poliklinik Neurologi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang terima kasih atas semua bantuannya
14. Yuk Elyn, Kak Budi, dan Yuk Lia terima kasih atas bantuannya dalam proses administrasi selama saya menempuh proses pendidikan.

15. Saya juga mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua saya tercinta Papi dan Mami atas doa, kasih sayang, dan dukungan serta bantuannya selama saya menjalani pendidikan. Terima kasih juga kepada seluruh keluarga besar Nyai, Abang Fathur, Cek Fanny, Dek Farish, Cik Muti, Velly, Om, Tante dan keluarga besar lainnya terima kasih atas dukungannya sehingga saya bisa mencapai ke titik ini.

16. Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang turut membantu saya dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Sriwijaya.

Palembang, Mei 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY.....	v
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.6 Originalitas penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Definisi Neuropati Diabetik	6
2.2 Epidemiologi Neuropati Diabetik	6
2.3 Faktor Risiko Neuropati Diabetik	8
2.4 Patofisiologi Neuropati Diabetik.....	9
2.5 Tanda dan Gejala Neuropati Diabetik.....	16
2.6 Diagnosis Neuropati Diabetik.....	19
2.7 Kriteria Diagnosis Neuropati Diabetik.....	25
2.8 Skrining dan Skoring Derajat Neuropati Diabetik.....	25
2.9 Alur Diagnosis Nyeri Neuropati Diabetik.....	28
2.10 Tatalaksana Neuropati Diabetik.....	28
2.11 Pengkajian Nyeri.....	38

2.12 Injeksi Platelet Rich Plasma (PRP)	42
2.13 Kerangka Teori.....	51
2.14 Kerangka Konsep	52
BAB III METODE PENELITIAN.....	53
3.1 Desain Penelitian.....	53
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	53
3.3 Populasi, Sampel dan Teknik Sampling.....	53
3.4 Alat dan Bahan.....	56
3.5 Prosedur Kerja.....	56
3.6 Variabel Penelitian	59
3.7 Definisi Operasional.....	60
3.8 Alur Penelitian	65
BAB IV HASIL PENELITIAN	67
4.1 Karakteristik Demografis dan Klinis Subjek Penelitian.....	68
4.2 Analisis Bivariat	74
4.3 Analisis Multivariat.....	79
BAB V PEMBAHASAN	81
4.4 Efektivitas PRP dan NPRS.....	92
4.5 Efektivitas PRP Berdasarkan Derajat Neuropati Diabetik	95
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	98
6.1 Kesimpulan.....	98
6.2 Saran.....	98
DAFTAR PUSTAKA	100
LAMPIRAN.....	103

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Patofisiologi Kerusakan Saraf	11
Gambar 2.2. Sensitisasi Nosireseptor Perifer	12
Gambar 2.3 Perubahan pada Nyeri Neuropati Diabetik.	16
Gambar 2.4. Bentuk neuropati diabetik.....	19
Gambar 2. 5. Pemeriksaan Fisik Neuropati Diabetik.	21
Gambar 2.6. Kuesioner MNSI.....	26
Gambar 2.7. LANSS (The Leeds Assessment of Neurophatic Symptoms and..	40
Gambar 2 8. Kuesioner DN4(Douleur Neuropathique en 4 Questions).....	41
Gambar 2. 9. Skala Numeric Pain Rating Scale (NPRS).	41
Gambar 2.10. Formulasi Platelet-Rich Plasma.....	42
Gambar 2.11. Kandungan PRP dan Fungsinya.	43
Gambar 2.12. Ultrasonografi Injeksi PRP pada Tungkai Atas.....	50
Gambar 2.13. Kerangka Teori	51
Gambar 2.14. Kerangka Konsep.....	52
Gambar 3.1 Alur Penelitian.	65
Gambar 4.1 Diagram alur seleksi pasien	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	60
Tabel 4.1 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian	68
Tabel 4.2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	68
Tabel 4.3 Karakteristik Nyeri Neuropati DM.....	72
Tabel 4.4 Karakteristik NPRS dan TCNS Baseline	73
Tabel 4.5 Efektivitas Injeksi PRP berdasarkan NPRS	75
Tabel 4.6 Efektivitas Injeksi PRP berdasarkan NPRS pre dan post.....	75
Tabel 4.7 Efektivitas PRP dibandingkan plasebo berdasarkan TCNS.....	76
Tabel 4.8 Efektivitas Injeksi PRP berdasarkan TCNS pre dan post.....	77
Tabel 4.9 Perbandingan NPRS dan TCNS Sesudah dilakukan Intervensi.....	78
Tabel 4.10 Analisis Multivariat (NPRS)	79
Tabel 4.11 Analisis Multivariat (TCNS).....	79

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Penjelasan Penelitian Terhadap Peserta Penelitian.....	103
Lampiran 2. Persetujuan Setelah Penjelasan	105
Lampiran 3. Persetujuan Tindakan Medis	109
Lampiran 4. Kuisioner Penelitian	110
Lampiran 5. Kelayakan Etik	112
Lampiran 6. Analisis Statistik.....	113
Lampiran 7. Foto Tindakan Intervensi.....	121

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ALA	: Asam α -Lipoat
ALC	: Asetil-L-Karnitin
BARI 2D	: <i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
CMAP	: <i>Componed Muscle Action Potensials</i>
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DN4	: <i>Douleur Neuropathique en 4 Questions</i>
DPN	: <i>Diabetic Peripheral Neuropathy</i>
DSP	: <i>Diabetic Sensorimotor Polineuropathy</i>
DSPN	: <i>Distal Symmetric Polyneuropathy</i>
EKG	: Elektrokardiogram
EMG	: Elektromiogram
ENMG	: Elektro Neuro-Miografi
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FREMS	: <i>Frequency Modulated Electromagnetic Stimulation</i>
GABA	: <i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IMT	: Indeks Massa Tubuh
KHS	: Kecepatan Hantar Saraf
LANSS	: <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
MNSI	: <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>
MTHFR	: <i>Methylenetetrahydrofolate Reductase</i>
NCV	: <i>Nerve Conduction Velocity</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Facror</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartic Acid</i>

NMES	: <i>Neuromuscular Electrical Stimulation</i>
NND	: Nyeri Neuropatik Diabetik
NPRS	: <i>Numeric Pain Rating Scale</i>
PKA	: Protein Kinase A
PKC	: Protein Kinase C
PRP	: Platelet Rich Plasma
PSW	: Positive Sharp Waves
QST	: <i>Quantitative Sensory Thresholds</i>
SCS	: <i>Spinal Cord Stimulator</i>
SNRI	: <i>Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>
T1DM	: <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>
T2DM	: <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>
TCA	: <i>Tricyclic Antidepressant</i>
TCNS	: <i>Toronto Clinical Neuropathy Score</i>
TENS	: <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TRPV1	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
USG	: Ultrasonografi
VAS	: <i>Visual Analogue Scale</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu komplikasi dari diabetes melitus adalah neuropati diabetik. Pada neuropati diabetik, fungsi sensorimotor perifer dan saraf otonom menjadi abnormal. Neuropati diabetik umumnya bersifat asimtomatik, namun terkadang muncul rasa nyeri. Rasa nyeri pada kondisi neuropati tersebut disebut dengan Nyeri Neuropatik Diabetik (NND).¹

Lima puluh persen pasien diabetes melitus mengalami neuropati diabetik, sedangkan sekitar 16-26 % pasien diabetes melitus mengalami NND. Penderita DM tipe II paling sering mengalami NND. *Cooperative Research in the Region of Augsburg* (MONICA/KORA) didapatkan prevalensi nyeri neuropati sebesar 13,3% pada pasien diabetes dibandingkan dengan 8,7% pasien IGT, 4,2% pada pasien gangguan gula darah puasa, dan 1,2 % pada kontrol.^{1,2}

Salah satu jenis nyeri kronik yang sulit ditangani adalah NND, yang ditandai dengan rasa kesemutan, tersayat, tertusuk, tertembak, terbakar, atau rasa kesetrum. Menurut Guntel dkk, karakteristik nyeri neuropati diabetik tersering berupa kesemutan (34.1%). Abu Shennar dkk juga menyatakan bahwa gejalanya yaitu kesemutan, rasa terbakar, tersayat, tertusuk.³ Beberapa peneliti menilai sifat nyeri pada pasien dewasa dengan NND, manifestasi klinis yang sering dirasakan oleh pasien NND adalah kesemutan, rasa tertusuk jarum, mati rasa, dan terbakar. Penderita nyeri neuropati diabetik mengungkapkan bahwa intensitas nyeri dirasakan mulai dari ringan hingga sedang. Dalam penelitian *cross-sectional* lainnya yang dilakukan pada 1.111 pasien diabetes (776 dengan T1DM, 344 dengan T2DM) di Belgia didapatkan hasil bahwa enam puluh satu persen penderita NND mengalami nyeri dengan intensitas sedang.^{4,5}

Nyeri neuropati diabetik dapat diberikan obat yang telah di approve FDA seperti antidepresan (serotonin selektif norepinefrin reuptake inhibitor (SNRI), antidepresan trisiklik (TCA), antikonvulsan (gabapentin, pregabalin), nutraceutical (asam α -Lipoat, vitamin B12), dll. Namun sering kali penderita nyeri neuropati masih mengalami nyeri walau telah diberikan terapi oral,

sehingga hingga saat ini, belum ada pengobatan yang terbukti efektif untuk menghilangkan nyeri neuropati diabetik.³

Baru-baru ini, beberapa penelitian berfokus pada nyeri neuropatik kronis dan mendokumentasikan manfaat injeksi *platelet rich plasma* (PRP) lokal untuk mengurangi nyeri permanen dalam situasi tersebut. Studi tersebut mengasumsikan bahwa PRP lokal dapat meningkatkan penyembuhan lokal, remodeling jaringan, dan regenerasi aksonal saraf. Plasma kaya trombosit menginduksi pelepasan molekul pemberi sinyal sel, misalnya faktor pertumbuhan saraf, faktor pertumbuhan endotel vaskular, dan fibronectin. Biomarker ini diketahui terlibat dalam modulasi aktivasi sel Schwann yang bermielin seperti sel induk, resolusi peradangan, angiogenesis, dan fibrogenesis; karenanya, pemulihan fungsi saraf dapat ditingkatkan.^{4,5}

Injeksi PRP telah terbukti meningkatkan regenerasi saraf serta bertindak sebagai pengisi saluran saraf atau cangkang vena-otot untuk menjembatani kesenjangan saraf setelah saraf terputus karena trauma. PRP menginfiltrasi tunggul saraf secara perineural maupun intraneural. Pada pasien T2D, pengobatan PRP untuk neuropati telah terbukti mengurangi nyeri neuropatik dan mati rasa sekaligus meningkatkan fungsi saraf.^{4,5}

Adanya bukti penelitian sebelumnya oleh Hassanein M dkk yang menunjukkan bahwa injeksi PRP perineural secara signifikan mengalami perbaikan nyeri berdasarkan *Visual Analog Scale* (VAS) dan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS). Penelitian lain oleh Anwar S dkk juga menunjukkan perbaikan nyeri berdasarkan VAS dan skoring *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS). Sehingga injeksi PRP perineural dapat dipertimbangkan sebagai pilihan baru dalam tatalaksana nyeri neuropati diabetik.^{4,5}

Dengan berpatokan pada latar belakang di atas, dilakukalah penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas injeksi PRP perineural pada nyeri neuropati diabetik di Poliklinik Neurologi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efektivitas injeksi PRP perineural pada nyeri neuropati diabetik di Poliklinik RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas injeksi PRP perineural pada nyeri neuropati diabetik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografis dan klinis penderita nyeri neuropati diabetik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui karakteristik nyeri, intensitas nyeri, derajat neuropati diabetik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Menilai intensitas nyeri berdasarkan NPRS sebelum dilakukan perlakuan pada penderita nyeri neuropati diabetik setelah 2 bulan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Menganalisa intensitas nyeri berdasarkan NPRS sebelum dan sesudah dilakukan perlakuan pada penderita nyeri neuropati diabetik setelah 2 bulan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Menganalisa *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS) sebelum dan sesudah dilakukan perlakuan pada penderita nyeri neuropati diabetik setelah 2 bulan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
6. Menganalisa perbandingan skala nyeri setelah perlakuan antara kelompok intervensi dan plasebo pada penderita nyeri neuropati diabetik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
7. Menganalisa perbandingan derajat neuropati berdasarkan TCNS setelah perlakuan antara kelompok intervensi dan plasebo pada penderita nyeri neuropati diabetik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Hipotesis

Ho : Pemberian injeksi PRP perineural tidak efektif terhadap intensitas nyeri dan derajat neuropati pada pasien nyeri neuropati diabetik.

H1 : Pemberian injeksi PRP perineural efektif terhadap intensitas nyeri dan derajat neuropati pada pasien nyeri neuropati diabetik.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Dalam bidang pelayanan

Penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai efektivitas PRP perineural pada nyeri neuropati diabetik di Poliklinik RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang, sehingga dapat bermanfaat sebagai pilihan lain untuk tatalaksana intervensi nyeri neuropati diabetik.

1.5.2 Dalam bidang pendidikan

Penelitian ini dapat dijadikan sarana untuk melatih kemampuan dalam melakukan penelitian yang benar dan bermanfaat.

1.5.3 Dalam bidang penelitian

Penelitian ini dapat menjadi data epidemiologi nyeri neuropati diabetik dan luaran klinis dari tindakan intervensi nyeri serta sebagai sumber pengetahuan dan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian berikutnya.

1.5.4 Ruang lingkup penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas injeksi PRP perineural pada nyeri neuropati diabetik di Poliklinik Neurologi dan ruang tindakan intervensi nyeri di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang .

1.6 Originalitas penelitian

Telah ada beberapa penelitian mengenai injeksi PRP perineural sebagai salah satu terapi pilihan pada nyeri neuropati yang telah dipublikasikan dalam jurnal medis. Sejauh yang peneliti ketahui sampai saat ini, ada yang meneliti tentang efektivitas injeksi PRP perineural terhadap nyeri neuropati diabetik dimana dinilai intensitas nyeri dan derajat neuropati yang dinilai dengan menggunakan VAS dan TCNS. Berbeda dengan penelitian tersebut dimana hanya membandingkan grup dengan tindakan injeksi PRP perineural dan terapi medikamentosa serta menilai hasil luaran dengan menggunakan skor dan kuisioner, pada penelitian ini membandingkan grup terapi standar ditambah

injeksi dan grup terapi standar ditambah plasebo (injeksi NaCl 0.9% dan akan menilai luaran fungsi dengan skor dan kuisioner setelah tindakan. Hingga saat ini belum ada laporan penelitian tentang efektifitas injeksi PRP perineural terhadap nyeri neuropati diabetik di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rachmantoko R, Afif Z, Rahmawati D, Rakhmatiar R, Nandar Kurniawan S. DIABETIC NEUROPATHIC PAIN. JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache). 2021;2(1):8–12.
2. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. Vol. 144, Brain. Oxford University Press; 2021. p. 1632–45.
3. Li C, Wang W, Ji Q, Ran X, Kuang H, Yu X, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: A nationwide cross-sectional study in mainland China. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Apr 1;198.
4. Hassanien M, Elawamy A, Kamel EZ, Khalifa WA, Abolfadl GM, Roushdy ASI, et al. Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference? Pain Medicine (United States). 2020;21(4):757–65.
5. Kuffler DP. Platelet-rich plasma and the elimination of neuropathic pain. In: Molecular Neurobiology. Humana Press Inc.; 2013. p. 315–32.
6. Rachmantoko R, Afif Z, Rahmawati D, Rakhmatiar R, Nandar Kurniawan S. DIABETIC NEUROPATHIC PAIN. JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache). 2021 Mar 1;2(1):8–12.
7. Pain Management of Diabetic Neuropathy.
8. Christin T, Regina MS, Bahar E. PERBANDINGAN METODE ORTODROMIK DAN ANTIDROMIK PEMERIKSAAN KECEPATAN HANTAR SARAF SENSORIS NERVUS MEDIANUS DAN NERVUS ULNARIS PADA PASIEN NEUROPATI. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2020;7(2).
9. Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: An update 2015. Vol. 12, Review of Diabetic Studies. 2015.
10. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: Update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Vol. 27, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2011.
11. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications (BMJ (2014) 348 (f7656)). Vol. 348, BMJ (Online). 2014.
12. Baum P, Toyka K V., Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)—New aspects. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
13. Christiansen S, Cohen SP. Chronic pain: Pathophysiology and mechanisms. Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain. 2018.
14. Baum P, Toyka K V., Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)—New aspects. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
15. Diabetik NP, Putu I, Widyadharma E. Purnle Sweet Potato Extract Lowers Levels of Malondialdehyde, Prostaglandin 100 pression of Microglial P2X4R and Decrease Neuropathic Pain Behavior tar Rat with Peripheral Nerve Injury

View project BRAIN VITALIZATION GYMNASTICS AND COGNITIVE FUNCTION View project [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/320584600>

16. Rani P, Raman R, Rachapalli S, Pal S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for severity of diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Sci.* 2010;64(2).
17. Pebrianti S, Nugraha A, Shallahudin I. Manajemen nyeri neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2: Studi literatur. Vol. 14. 2020.
18. Pandya DH, Desai KS, Goswami TM, Patel VN, Mevada AK, Suthar MN, et al. Electrophysiological changes in sensorimotor nerves in diabetes mellitus & usefulness of nerve conduction studies for early diagnosis of diabetic neuropathy. *International Journal of Biomedical And Advance Research* [Internet]. Available from: www.ssjournals.com
19. Sharma C, Kaur I, Singh H, Grover I, Singh J. A randomized comparative study of methylcobalamin, methylcobalamin plus pregabalin and methylcobalamin plus duloxetine in patients of painful diabetic neuropathy. *Indian J Pharmacol.* 2021;53(5):358–63.
20. Sartor CD, Oliveira MD, Campos V, Ferreira JSSP, Sacco ICN. Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Braz J Phys Ther.* 2018;22(3).
21. Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An Insight into Potential Pharmacotherapeutic Agents for Painful Diabetic Neuropathy. Vol. 2022, *Journal of Diabetes Research.* Hindawi Limited; 2022.
22. Callaghan BC, Armon C, Bril V, Colbert L, David WS, Del Toro DR, et al. Polyneuropathy Quality Measurement Set: Quality Improvement in Neurology. *Neurology.* 2022;98(1).
23. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motofei I, Diaconu CC, et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: A narrative review. Vol. 56, *Medicina (Lithuania).* MDPI AG; 2020.
24. Roman SJ, Broyer Z. Use of plasma rich in growth factors for symptoms of diabetic neuropathy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023 Apr 1;2023(2).
25. qwertyuio.
26. George P, Roushdy T, Fathy M, Hamid E, Ibrahim YA, El-Belkimy M, et al. The clinical and neuroimaging differences between vascular parkinsonism and Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol.* 2024 Dec 1;24(1).
27. Li C, Wang W, Ji Q, Ran X, Kuang H, Yu X, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: A nationwide cross-sectional study in mainland China. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Apr 1;198.
28. Anwar S, Hassan MW, Shaikat GAR, Tirmzi F, Saeed MU, Aslam M. Effectiveness of platelet rich plasma (PRP) treatment and its comparison with pregabalin in painful diabetic polyneuropathy: A randomized controlled clinical trial. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care.* 2024 Feb 1;28(1):44–9.
29. Ahmad J, Rn AS, Ahmad Abu-Shennar J, Bayraktar N, Bebis H. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Adult Patients with

Type 2 Diabetes Mellitus, And Determine the Effects of This Pain On Their Quality of Life. Available from: www.scholarena.com

30. Assunção A, Campos D, Marques R, Cunha I, Santos P, Martins A, et al. The impact of demographic and clinical characteristics on diabetic painful neuropathy. *Rom J Intern Med*. 2020 Mar 1;58(1):13–9.
31. GUNTEL murat, ZMELİ E, MELEK İ, Urfali S, URFALI B, ARSLAN E, et al. Characteristics of Neuropathic Pain in Patients with Diabetes Mellitus. *Ann Med Res*. 2020;(0):1.
32. Mubaraki AA, Alotaibi N, Alshaer AA, Alhamayani M, Althobaiti M, Alqurashi A, et al. Awareness Level of Diabetic Neuropathy and Its Complications Among Taif City Population in Saudi Arabia. *Int J Gen Med*. 2023 Sep;Volume 16:4207–13.
33. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31–43.
34. Grote CW, Wright DE. A role for insulin in diabetic neuropathy. Vol. 10, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2016.
35. Effect Nerve of Intensive Diabetes Treatment on Conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. 1995.
36. Francis GJ, Martinez JA, Liu WQ, Zochodne DW, Hanson LR, Frey WH, et al. Motor End Plate Innervation Loss in Diabetes and the Role of Insulin [Internet]. 2011. Available from: <http://jnen.oxfordjournals.org/>
37. Wu YT, Ho TY, Chou YC, Ke MJ, Li TY, Huang GS, et al. Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, singleblind controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1).
38. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope*. 2007 Jan;117(1):157–65.
39. Wang S, Liu X, Wang Y. Evaluation of Platelet-Rich Plasma Therapy for Peripheral Nerve Regeneration: A Critical Review of Literature. Vol. 10, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
40. Blease CR, Bishop FL, Kaptchuk TJ. Informed consent and clinical trials: Where is the placebo effect? *BMJ (Online)*. 2017;356.
41. Munnangi S, Henrina Sundjaja J, Singh K, Dua A, Lambros ;, Angus D. Placebo Effect [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513296/>