

**PENGARUH PENAMBAHAN ALPHA LIPOIC ACID
TERHADAP PERBAIKAN KLINIS**

PENDERITA POLINEUROPATI DIABETIKA

*The Influence of Alpha Lipoid Acid Supplementation on The Clinical
Improvement in Diabetic Polyneuropathy Patients*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf**

M. Agus Prasetyo

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK**

DAN

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF**

UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2011

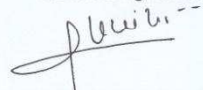
TESIS
PENGARUH PENAMBAHAN ALPHA LIPOIC ACID
TERHADAP PERBAIKAN KLINIS
PENDERITA POLINEUROPATI DIABETIKA

disusun oleh
M. Agus Prasetyo
G3N006110

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 29 Maret 2011
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama



dr. Dani Rahmawati, Sp.S (K)
NIP. 196409041984102001

Pembimbing Kedua



dr. Niken Puruhita M.Med.SC.SpGK
NIP. 197202091998022001

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP




dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM
NIP. 194906171978021001

Ketua Program Studi
Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran UNDIP



dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S
NIP. 196407081991021001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan berkah dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“ Pengaruh Pemberian *Alpha Lipoic Acid* terhadap Perbaikan Klinis Penderita Polineuropati Diabetika**“, guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Namun karena bimbingan guru-guru penulis dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Sudarto P, MES, PhD selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, Sp.And selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan (periode 2003-2006) beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

2. dr. Endang Ambarwati SpRM (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini dan dr. Budi Riyanto, Sp.PD-KTI, MSc selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr.

Kariadi Semarang periode tahun 2006-2008 yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.

6. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
7. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
8. dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Utama penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. dr.Niken Puruhita,MMed.Sc,Sp.GK(K) sebagai Pembimbing Kedua penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

10. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, Sp.PD-KEMD selaku narasumber yang telah memberikan masukan dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
11. Bapak dan Ibu Guru saya, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, MSc, Sp.S(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, MSc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur, Sp.S, dr. Retnaningsih, Sp.S-KIC, dr. Hexanto Muhartomo, MKes, Sp.S, dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S, dr. Tri Anggoro Budisulistyo, Sp.S, dr. Suryadi, Sp.S, MSi.Med selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.
12. Tim Penguji Tesis yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
13. Seluruh sahabat dan rekan sejawat PPDS I khususnya dr. Yovita Anditara, dr. Edward Napitupulu, dr. Anungsari Anindita, dr. I Ketut Cakra, dr. Alfindra Tamin dan yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi.
14. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi dan memotivasi.

15. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
16. Kepada orang tua penulis, Bapak MG. Pratiwowijoyo dan Ibu L. Luwi Prihatin dan saudaraku tercinta, serta mertua penulis Bapak A. Salim dan Ibu Isti Salim, Bapak Gina Ginanta dan Ibu C. Suryanti terimakasih yang setulusnya-tulusnya atas doa, dorongan dan segala bantuan dengan segenap kasih sayang sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.
17. Khususnya untuk Isteriku tercinta Anta Yohana, Anak-anakku tersayang Anindya Bagas Prananta dan Adhika Bagas Prananta penulis ucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas dorongan, pengorbanan, dorongan, semangat curahan kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, oleh karena itu kritik dan saran kami sarankan untuk perbaikannya.

Akhirnya tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Februari 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.5 Originalitas Penelitian.....	.7
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Polineuropati Diabetika.....	9
2.1.1 Definisi Polineuropati Diabetika.....	9
2.1.2 Gejala Polineuropati Diabetika.....	9

2.1.3	Kriteria Diagnosis.....	10
2.1.3.1.	Diagnosis Diabetes Melitus	10
2.1.3.2.	Diagnosis Neuropati Diabetika.....	11
2.2	Patofisiologi Neuropati Diabetika.....	15
2.2.1.	Teori vaskular (iskemia-hipoksia).....	15
2.2.2	Teori Metabolik.....	16
2.2.2.a.	Jalur <i>Polyol</i>	16
2.2.2.b.	Teori <i>Advanced Glycation End Product</i> (AGEs).....	18
2.2.2.c.	Jalur Aktivasi Protein Kinase C	18
2.2.3.	Teori <i>Nerve Growth Factor</i> (NGF)	19
2.2.4.	Teori Autoimun.....	20
2.3.	Peran Stres Oksidatif pada Patogenesis Neuropati Diabetika.....	20
2.4.	Penggunaan <i>Alfa lipoic acid</i> dalam Pengobatan Neuropati Diabetika	24
2.5.	Kerangka Teori	30
2.6.	Kerangka Konsep	31
2.7.	Hipotesis	31

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1.	Ruang lingkup penelitian	32
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.3.	Jenis dan rancangan penelitian	32
3.4.	Populasi dan Sampel.....	34
3.5.	Besar Sampel	36
3.6.	Cara Sampling.....	36
3.7.	Variabel Penelitian.....	37
3.8.	Batasan Operasional	37
3.9.	Alur Penelitian	40
3.10.	Analisis Stastitik	42
3.11.	Etika Penelitian	43

BAB IV. HASIL PENELITIAN 44

4.1.	Karakteristik subyek penelitian	44
4.2.	Skor DNS.....	50
4.3.	Skor VAS	55
4.4.	Skor DNE	61

BAB V PEMBAHASAN..... 67**BAB VI SIMPULAN DAN SARAN** 79**DAFTAR PUSTAKA** 81

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Jalur <i>Polyol</i>	17
2. Proses Hiperglikemi dalam Induksi PKC	19
3. Proses terjadinya Stres Oksidatif dalam Patogenesis Neuropati Diabetika.....	23
4. Struktur Atom <i>Alpha-Lipoic Acid</i>	26
5. Perubahan Skor DNS dari minggu ke-0 sampai minggu ke-12 pengobatan	54
6. Perubahan Skor VAS dari minggu ke-0 sampai minggu ke-12 pengobatan.....	59
7. Perubahan Skor DNE dari minggu ke-0 sampai minggu ke-12 pengobatan.....	64

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Tabel 1 Matriks penelitian terdahulu	8
2. Tabel 2 Diagnosis DN menurut kriteria Perkeni 2006.....	10
3. Tabel 3 Batasan operasional	37
4. Tabel 4 Karakteristik subjek penelitian	46
5. Tabel 5 Karakteristik hasil laboratorium subyek penelitian	48
6. Tabel 6 Hasil pemeriksaan laboratorium darah pada subyek penelitian	49
7. Tabel 7 Perbandingan skor DNS subyek penelitian minggu ke-0 sampai minggu ke-12.....	51
8. Tabel 8 Analisa Posteriori subyek penelitian dengan uji <i>Wilcoxon Sign Rank Test</i>	52
9. Tabel 9 Perubahan skor DNS subyek penelitian minggu ke-0 Sampai minggu ke-12	53
10. Tabel 10 Perbaikan berdasarkan penurunan skor DNS minggu ke-0sampai dengan minggu ke-12	55
11. Tabel 11 Perbandingan intensitas nyeri subyek penelitian Minggu ke-0 sampai minggu ke-12	56
12. Tabel 12 Analisa Posteriori skor VAS subyek penelitian dengan uji <i>Wilcoxon Sign Rank Test</i>	57

13. Tabel 13 Perubahan skor VAS subyek penelitian minggu ke-0 sampai minggu ke-12.....	58
14. Tabel 14 Perbaikan berdasarkan pengurangan skor VAS minggu ke-0sampai dengan minggu ke-12	60
15. Tabel 15 Perbandingan skor DNE subyek penelitian minggu ke-0 sampai minggu ke-12.	61
16. Tabel 16 Analisa Posteriori subyek penelitian dengan uji <i>Wilcoxon Sign Rank Tes</i>	62
17. Tabel 17 Perubahan skor DNE subyek penelitian minggu ke-0 sampai minggu ke-12	63
18. Tabel 18 Perbaikan berdasarkan penurunan skor DNE minggu ke-0 sampai minggu ke-12	65

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. <i>Ethical clearance</i>	89
2. <i>Informed consent</i>	90
3. Skor DNS	93
4. Skor DNE	94
5. Skor VAS	95

ABSTRAK

Latar Belakang : *Alpha lipoic acid* merupakan antioksidan yang mampu menghambat radikal bebas dan mempengaruhi sensitivitas insulin. Tujuan penelitian ini mengetahui perbaikan klinis penderita polineuropati diabetika dengan penambahan *alpha lipoic acid* 600 mg/hari pada terapi standar.

Metode Penelitian : *Randomized double blind controlled trial* pada penderita polineuropati diabetika DM tipe 2 yang di-diagnosis secara klinis dengan skor DNE dan DNS disertai skor VAS penderita dengan keluhan nyeri. Subyek terdiri dari 44 penderita polineuropati diabetika , yang dibagi secara acak dalam kelompok bukan perlakuan yang menerima terapi standar + placebo (n=21) dan kelompok perlakuan yang menerima terapi standar + *alpha lipoic acid* 600 mg/hari (n=23) selama 12 minggu . Dilakukan penilaian klinis berdasarkan skor DNE, DNS dan VAS pada saat minggu ke-0, 4,8 dan 12, dianalisis perubahan skor dengan tampak pada masing-masing kelompok maupun antar kelompok. Dilakukan uji X^2 , T test, Mann Whitney, Wilcoxon dan Friedman untuk menganalisis data.

Hasil Penelitian : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pengurangan skor DNS dan DNE pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok bukan perlakuan ($p > 0,05$). Penurunan skor VAS pada kelompok perlakuan lebih baik di bandingkan kelompok bukan perlakuan ($p < 0,05$). Rerata skor VAS kelompok perlakuan vs bukan perlakuan minggu ke-4, 8 dan 12 adalah : 3,7 vs 4,3 ; 2,7 vs 4,0 dan 2,1 vs 3,4.

Simpulan : Penambahan *alpha lipoic acid* 600 mg/hari pada terapi standar polineuropati diabetika memberikan perbaikan klinis intensitas nyeri berdasarkan skor VAS .

Kata kunci : Polineuropati diabetika – *alpha lipoic acid* – perbaikan klinis.

ABSTRACT

Background: Alpha lipoic acid is an antioxidant known to inhibit free radicals and affect insulin sensitivity. The study was aimed to determine the clinical improvement of diabetic polyneuropathy patients with alpha lipoic acid 600 mg/day supplementation to standard therapy.

Methods: A double-blind randomized controlled trial of patients with diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes whom were clinically diagnosed using DNE, DNS scores, and VAS score for pain. Subyek were 44 in patients polyneuropathy diabetic , divided into non treatment group who received standard therapy + placebo (n = 21) and treatment group who received standard therapy + alpha lipoic acid 600 mg / days (n = 23) for 12 weeks. Clinical assessments were done based on DNE scores, DNS scores and VAS scores at week 0, 4, 8 and 12. The alterations of score were analyzed within and among groups. Data were analyzed using X^2 , T test, Mann-Whitney, Wilcoxon and Friedman test .

Results: There was no significant difference in the reduction of DNS and DNE scores in treatment groups compared with non-treatment group ($p > 0.05$). Decrease of VAS score in the treatment group was better than non treatment ($p < 0,05$). The mean VAS score of treatment v.s non-treatment group treatment weeks 4, 8 and 12 are: 3.7 vs. 4.3; 2.7 vs. 4.0 and 2.1 vs. 3.4.

Conclusion: Supplementation with alpha lipoic acid 600 mg/day to the standard therapy gives better improvement of pain intensity in diabetic polineuropathy based on VAS score.

Key words: diabetic polyneuropathy - alpha lipoic acid - clinical improvement.