

DAFTAR PUSTAKA

1. Suhartono T. Diabetik Neuropati: Manajemen Terapi Fokus Cinula. Dalam: Lestariningsih, Nugroho KH, editor. Symposium “The New Management in Diabetes Mellitus & Diabetic Polineuropati”. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro 2009 ; 15-20.
2. Sadeli HA. Nyeri Neuropati Diabetika. Dalam : Meliala L, Suryamiharja, Wirawan, Sadeli HA, Amir D, editor. Nyeri Neuropatik. Yogyakarta: Medigama Press 2008 ; 77-90.
3. Meliala L. Penatalaksanaan Nyeri Neuropati Diabetika. Dalam: Meliala L, Rusdi I, Gofir A, Pinzon R , editor. Toward Mechanism-Based Pain Treatment The Recent Trent and Current Evidences. Yogyakarta: 2004 ; 121- 8.
4. Widjaja D. Diagnosis of Diabetic Neuropathy in Course and Workshop on Neurophysiology in Clinical Practice. Kongres Nasional PERDOSSI ke 6. Yogyakarta: 2007; 20-39.
5. Aswin S. Diabetes Melitus dan Disfungsi Sistem Saraf.In: Djokomoeljanto, Darmono, Suhartono T(ed). Naskah Lengkap: Pertemuan Ilmiah Tahunan V Endrokinologi, Semarang 9-11 Desember 2004. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro 29; 329-49.
6. Pinzon R. Peran Alpha Lipoic Acid dalam Terapi Polineuropati Diabetika: Kajian Sistematis dalam Penelitian Terdahulu. *Medicinus* 2010;22(4):157- 9.
7. Purnomo H, Basuki M, Widjaya D. Petunjuk Praktis Elektrodiagnostik. Surabaya: Airlangga University Press, 2003.

8. Widjaja D. Pemeriksaan Neurofisiologik pada Sindroma Nyeri Akut dan Menahun. Dalam : Meliala L, Suryamiharja, Wirawan, Sadeli HA, Amir D, editor. Nyeri Neuropati Diabetika. Yogyakarta: Medigama Press, 2008 ; 30 – 40.
9. Meijer JWK, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smith AJ, Steward RE et al. Clinical Diagnosis of Diabetic Neuropathy Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. *Diabetes Care* 2003; 23(3): 691-701.
10. Widiastuti MI. Peran Neuropati Pada Patogenesis kaki diabetik. Dalam: Suhartono T, Tjokorda GDE, Nugroho KH, editor. Kursus Manajemen Holistik Kaki Diabetik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro 2007; 2:19-32.
11. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocr Rev* 2004; 25(4): 612-28.
12. Ziegler, Christoph GH, Zadeh JN. Oxidative Stress and Antioxidant Defence in Relation to the Severity of Diabetic Polyneuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2178- 83.
13. Mirza N, Cornblath D, Hasan S, Hussain U. Alpha Lipoic Acid for Diabetic Peripheral Neuropathy (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (internet). 2005 (cited 2005 July 30). Available from Willey Interscience.
14. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of Symptomatic of Diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425-33.

15. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid In Diabetic Neuropathy. Free Radic Res.* 1999;31:171-9.
16. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy With the Antioxidant Alpha Lipoic Acid : a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III). ALADIN III Study Group Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22:1296-301
17. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The sensory Symptoms of diabetic polyneuropathy Are Improved with Alpha Lipoic Acid acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26:770-6.
18. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy:the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365–70
19. Sjahrir H. *Diabetic Neuropathy : The Pathoneubiology & Treantment Update.* Medan: USU Press; 2006.
20. Boulton AJ, Vinik AI, Arezo JC, Brill v, Fielman EL, Freeman R et al . *Diabetic Neuropathies, A Statement by American Diabetes Association.* *Diabetes Care* 2005;28(4):956- 62.
21. Bansal V, Kalita J, Misra UK.. *Diabetic Neuropathy.* *Postgrad Med J* 2006; 82:95-100.

22. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia 2006. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB. PERKENI; 2006.
23. Meijer JWK, Sonderen VE, Blaauwwekel EE, Smith AJ, Groothoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic Neuropathy Examination: A Hierarchical Scoring System to Diagnose Distal Polyneuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*, 2000; 23(6): 750-53.
24. Hastuti T. Uji Reabilitas skor DNE untuk menentukan Diagnosis Klinis Neuropati Diabetika. Yogyakarta; Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2003.
25. Yuanita A. Laporan Penelitian Perbandingan Efektitas Karbamazepin 200 mg dengan Karbamazepin 100mg pada Penderita Nyeri Neuropati Diabetika. Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2004.
26. Meijer JWK, Smith AJ, Sonderen EV, Grothoff JW, Eismat WH, Links TP. System scoring system to diagnose distal polyneuropathy in Diabetes : the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabetes Medicine* 2002; 19: 962-65.
27. Asad A, Hamed MA, Khan A, Butt MA, Nadeem A. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy neuropathy in type 2 diabetics. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(3):166-70.
28. Asad A, Hamed MA, Khan A, Butt MA, Nadeem A. Comparison of nerve conduction studies with diabetic neuropathysymptom score and diabetic neuropathy examination score in type-2 diabetics for detection of Sensorimotor

- Polyneuropathy. *J Pak Med Assoc.* 2009 ;59: 594- 8.
29. Meliala L. Terapi Farmaka Nyeri. Dalam : Meliala L, Suryamiharja A, Wirawan RB, Sadeli HA, Amir D, editor . *Nyeri Neuropatik.* Yogyakarta: Medigama Press Yogyakarta 2008 ; 179-09.
 30. Djokomoeljanto R. Neuropati Diabetik. Dalam Darmono,Suhartono T, Tjokorda GD, Soemanto F (ed). *Naskah Lengkap : Diabetes Melitus Ditinjau dari Berbagai Aspek Penyakit Dalam.* Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro 2007 ; 1-14.
 31. Freeman R. The Nervus System and Diabetes . In: Kahn RC,Weir GC, King GL, Jacobson AN, Moses AC, Smith RJ, editor. *Joslin Diabetes Melitus 14 th Edition.* Boston: Lippincott Williams & Wilkins 2006 ; 952- 70.
 32. Tesfaye S. Diabetic Neuropathy. In; Veves A, Giurini JM, LoGerfo FW, editor. *The Diabetic Foot, Second Edition.* New Jersey: Humaniora Press 2006; 105-29.
 33. Hsueh A, Moore L, Bryer M. Hyperglycemia and Tissue Damage.Conteporary Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes, Second Edition. Pennsylvania(USA):Handbooks in Health Care Co. 2004 ;32-46.
 34. Brownlee M. The Pathology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *American Diabetes Association,* 2005 ; 54(6) : 1615-25.
 35. Felman EL.Oxidative Stress and Diabetic Neuropathy: A New Understanding of an Old Problem. *J Clin. Invest* 2003; 111: 431-33.
 36. DUBY J.J, Campbell R.K, Setter S,M, White J.R, Rasmussen K.A. Diabetic Neuropathy an Intensive Review. *Am J Health-Sys Pharm* 2004; 61:160-76.

37. Srivastata SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of Aldose Reductase and Oxidative Damage in Diabetes and Consequent Potential for Therapeutic Options. *Endocr Rev* 2005; 25: 612-28.
38. Dobretsov M, Romanosky D, Stimer JR. Early Diabetic Neuropathy: Trigger and Mechanisms. *World J Gastroenterol* 2007 ;13:175-91.
39. Alpha Lipoic Acid Overview. Glucotize Medical Research Institute. San Francisco: Medical Research Institute;2005.(cited 2005 June) . Available from : www.glucotize.com.
40. Evans J, Goldfine LD. α Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patient with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutic* 2000; 3(2):401-13.
41. Ziegler MD. Alpha Lipoic Acid Improved Polyneuropathy Symptoms. *Diabetic Microvascular Complications Today*, 2006; 29-30 (cited 2006 December 7). Available from: www.pdrhealth.com.
42. Suhartono T. Dasar-Dasar Pengertian Radikal Bebas dalam Tjokorda, Nugroho H, Suhartono T (ed). *Naskah Lengkap: Simposium Antioksidan*, Semarang 19 Februari 2011 .Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2011:1-6.
43. Lukaszuk JM, Prawitz AD, Schulz TM, Hofmann E. Effectes of R- Alpha Lipoic Acid on HbA1c, Lipid and Blood Pressure in Type-2 Diabetics : A Preliminary Study. *J Compl Integr Med*. 2009; 6:1-14.

44. Taleb M, Salti H, Mocoddam HA, Merheb M, Salti I, Nasrallah M. Vascular complications of diabetes in Lebanon: Experience at the American University of Beirut. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2008;80- 3.
45. Tjokorda GDP. Peran Antioksidan dalam Angiopati Diabetika. In: Tjokorda GDP, Suhartotono T, Nugroho H(ed). *Naskah Lengkap: Simposium Antioksidan*, Semarang 19 Februari 2011 . Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2011:21- 8.
46. Darmono. Patofisiologi dan Konsep Terapi Angiopati Diabetika Fokus pada Stress Oksidatif dan Antioksidan dalam Angiopati Diabetika. In: Tjokorda GDP, Suhartotono T, Nugroho H(ed). *Naskah Lengkap: Simposium Antioksidan*, Semarang 19 Februari 2011 . Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2011:7-20.
47. Suharjanti I. Aspek Psikologis Nyeri Neuropatik. Dalam : Meliala L Suryamiharja, Wirawan, Sadeli HA, Amir D, editor . *Nyeri Neuropatik*. Yogyakarta :Medigama Press 2008 ; 243 - 51.
48. Meliala L, Hutahaean Y. Efikasi Duloxetine untuk Nyeri Neuropati Diabetikum : Pendekatan Ganda Serotonin dan Norepinefrin. Yogyakarta: Medikagama Press; 2007.
49. Samekto S. Assesment Neuropati Diabetikum. *Petunjuk Praktis Assesment Neuropati Diabetik dan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Diabetes* . Continuing Professional Development Neuro-Diabetes Yogyakarta. 2008: 57 - 72.

50. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid : a new treatment for neuropatic pain in patients with diabetes? *Neths J Med* 2010; 68: 158- 62.

LAMPIRAN

	KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG Sekretariat : Kantor Dekanat Lt.3 FK Undip Jl. Dr. Soeomo 18. Semarang Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905	 RSUP Dr. KARIADI
<hr/> <u>ETHICAL CLEARANCE</u> No.48 /JEC/FK/RSDK/2010		
<p>Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP. dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian dengan judul :</p>		
PENGARUH PENAMBAHAN ALPHA LIPOIC ACID 600 mg/hari TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PENDERITA POLINEUROPATI DIAETIKA		
Peneliti Utama	:	dr. M. Agus Prasetyo
Pembimbing	:	dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) dr. Niken Puruhita, M.MedSc,Sp.GK
Penelitian	:	Dilaksanakan di RSUP Dr.Kariadi Semarang
<p>Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004</p>		
<p>Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.</p>		
<p>Semarang, 24 Mei 2010</p>		
 Fakultas Kedokteran Undip Dekan	 Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi Ketua	
 Dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K) NIP. 19460802 197306 1 001	 Prof. Dr.dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC NIP. 19450514 197308 1 001	

JUDUL PENELITIAN : Pengaruh Pemberian *alpha lipoic acid* terhadap
Perbaikan Klinis Polineuropati Diabetika

INSTANSI PELAKSANA : RS Dr. R Kariadi Semarang

Persetujuan setelah Penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada Responden / Ibu Responden Penelitian (antara lain berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden misal : diwawancarai dan dilakukan pemeriksaan fisik/neurologis).

Bapak/Ibu yang terhormat (kerluarga dari responden/pasien).....

Bapak/Ibu perkenalkan saya dr Agus, dari SMF / Bagian ilmu penyakit saraf RS. Dr. Kariadi /FK UNDIP Semarang, ingin menjelaskan beberapa hal untuk meminta Bapak/Ibu bersedia saya beri terapi tambahan antioksidan (*alpha lipoic acid*) untuk mengurangi keluhan yang bapak ibu rasakan.

Pada saat ini Bapak /Ibu menderita polineuropati diabetika (salah satu komplikasi dari DM/ penyakit gula) dan sedang menjalani pengobatan , baik untuk pengobatan penyakit gula itu sendiri dengan obat-obat gula yang di minum maupun obat untuk mengurangi gejala komplikasi DM (polineuropati diabetika) yang Bapak /Ibu alami.

Untuk mempercepat mengurangi gejala –gejala yang Bapak/Ibu rasakan Bapak ibu memerlukan pengobatan tambahan berupa antioksidan (*alpha lipoic acid*). Beberapa penelitian menunjukkan adanya manfaat antioksidan (*alpha lipoid acid*) dalam mengurangi gejala klinis penderita polineuropati diabetika (mengurangi nyeri, baal, kesemutan) .

Penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang diberi *alpha lipoid acid* dan kelompok yang tidak diberi *alpha lipoid acid*.

Pemberian *apha lipoic acid* 600 mg/hari ini bersifat acak, artinya Bapak/Ibu dapat memperoleh *Alpha lipoic acid* 600 mg /hari sekali sehari selama 90 hari yang akan dievaluasi setiap 30 hari, pada terapi standar neuropati diabetika atau Bapak/Ibu

hanya mendapat terapi standar neuropati diabetika saja(terapi standar dengan placebo).

Alpha lipoic acid merupakan antioksidan alamiah yang sesuai untuk penderita diabetes melitus dan jarang sekali menimbulkan efek samping. Efek samping yang mungkin timbul mual, muntah, pusing berputar atau adanya kemerahan dikulit.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh penambahan *Alpha lipoic acid* 600 mg pada terapi standar neuropati diabetika terhadap perbaikan klinis penderita polineuropati diabetika.

Saya akan melakukan wawancara (kuesioner) dan pemeriksaan fisik/neurologik meliputi motorik, reflek, sensorik dan presepsi getar dengan menggunakan palu reflek ,garputala, jarum, kapas, terhadap Bapak/Ibu. Pemeriksaannya akan dilakukan secara manual dengan menggunakan instrument skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) dan *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) dan Visual analogue scale (VAS) sebelum diberi *alpha lipoic acid*, minggu ke IV,VIII dan XII setelah mendapat *alpha lipoic acid*, untuk melihat/ mengetahui pengaruh *alpha lipoic acid* terhadap gejala/ tanda klinis yang bapak ibu rasakan.

Demikian Bapak /Ibu , jika masih ada yang ditanyakan silahkan disampaikan sebelum menandatangani lembar kesediaan mengikuti program penelitian ini.

Terimakasih pada Bapak / Ibu / Saudara.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan :

SETUJU / TIDAK SETUJU untuk ikut sebagai responden / sampel penelitian .

Saya mengerti sepenuhnya bahwa partisipasi ini bersifat sukarela dan saya dapat menolak/ mengundurkan diri mengikuti penelitian ini

* coret yang tidak perlu

Semarang, Juni 2010

Tanda tangan

Tanda tangan

Saksi,

Pasien,

Nama terang : _____

Nama terang : _____

Alamat / No. Telp : _____

Alamat /No .Telp : _____

Kerahasiaan Bapak/ Ibu akan tetap kami jaga, karena identitas lengkap pasien hanya diketahui oleh peneliti. Apabila ada hal yang kurang jelas atau ragu-ragu dapat ditanyakan pada saya/peneliti untuk mendapatkan informasi yang sebenar-benarnya.

NamaPeneliti/No.Telp: dr.M.Agus Prasetyo/ 081326432467/08886598989/

agus_neuro@yahoo.com

Alamat : Bagian Saraf RS.Dr. Kariadi Semarang.

LEMBAR PEMERIKSAAN SKOR DNS

IDENTITAS PASIEN

Nama : Tanggal Pemeriksaan :
Umur : No Penelitian :
Jenis Kelamin :
Alamat :

No	Anamnesis	Tidak	Ya	Skor
1.	Jalan tidak stabil			
2.	Kesemutan atau tebal			
3.	Nyeri seperti ditusuk jarum			
4.	Nyeri terbakar / nyeri tekan			
	Jumlah Skor			

Keterangan

Skor

Ya 0

Tidak 1

Diagnosis neuropati diabetika, jika skor ≥ 1

Peneliti

Pemeriksa

LEMBAR PEMERIKSAAN SKOR DNE

Nama : Jenis Kelamin :
 Umur : Tgl. Periksa :
 Alamat : No. CM :

No	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan	Keterangan	Skor
1.	Kekuatan otot quadriceps femoris (Ekstensi sendi lutut)		Kekuatan 0 – 5	
2.	Kekuatan otot tibialis anterior (dorsofleksi kaki)		Kekuatan 0 – 5	
3.	Refleks tendo achiles		Refleks normal (N) menurun (↓) atau negatif (-)	
4.	Sensitivitas jari telunjuk : (sensibilitas terhadap tusukan jarum)		N / ↓ / -	
5.	Sensitivitas ibu jari kaki : (sensibilitas terhadap tusukan jarum)		N / ↓ / -	
6.	Sensitivitas ibu jari kaki : (sensibilitas terhadap sentuhan raba)		N / ↓ / -	
7.	Sensitivitas ibu jari kaki : (persepsi getar/dengan garpu tala)		N / ↓ / -	
8.	Sensitivitas ibu jari kaki : (sensibilitas terhadap posisi sendi)		N / ↓ / -	
JUMLAH SKOR				

Keterangan :

Kekuatan otot

- 0=tidak ada kontraksi otot
- 1=terdapat kontraksi otot
- 2=ada gerakan sendiri
- 3=ada gerakan volunteer, dapat melawan gravitasi, tanpa penahanan
- 4=ada gerakan volunteer, dapat melawan gravitasi,dengan penahanan sedang
- 5= kekuatan normal (gerakan volunteer (+), melawan gravitasi, dengan penahanan kuat.

Skor :

- 0 : Normal
- 1 : - Kekuatan otot : 3 – 4
- Refleks menurun
- Sensitifitas menurun
- 2 : - Kekuatan otot : 0 – 2
- Refleks negatif
- Sensitifitas negatif

Diagnosis Neuropati Diabetika, jika skor > 3

Peneliti :

Pemeriksa :

CATATAN NYERI

NYERI NEUROPATI DIABETIKA

Nama :

No. Penelitian :

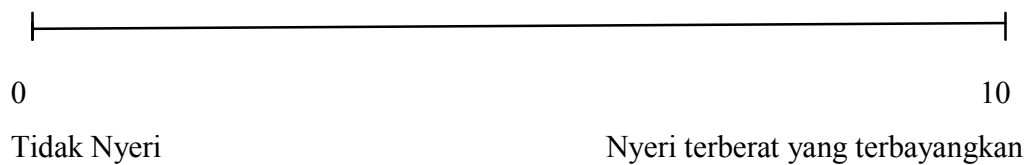
Tgl mulai :

Tgl selesai :

A. Intensitas nyeri neuropati berdasarkan berat ringannya

a. Ringan (1-3) b. Sedang (4-7) c. Berat (8-10)

B. Intensitas nyeri berdasarkan skala VAS



C. Perbaikan nyeri neuropati diabetika berdasarkan skala VAS

Minggu ke	Perbaikan nyeri neuropati diabetika berdasarkan skala VAS
I	
IV	
VIII	
XII	