

**PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN  
NYERI NEUROPATI DIABETIK DENGAN  
TERAPI TAMBAHAN ASTAXANTHIN DI RS  
BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

**PATRICK KURNIAWAN LATUMAHINA**

**41170104**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

2020

**PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN  
NYERI NEUROPATI DIABETIK DENGAN  
TERAPI TAMBAHAN ASTAXANTHIN DI RS  
BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

**PATRICK KURNIAWAN LATUMAHINA**

**41170104**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

2020

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**  
**SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Patrick Kurniawan Latumahina  
NIM : 41170104  
Program studi : Pendidikan dokter  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI  
DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN ASTAXANTHIN DI RS  
BETHESDA YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 28 Mei 2021

Yang menyatakan



(Patrick Kurniawan Latumahina)  
NIM.41170104

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan Judul :

**PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI  
DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN ASTAXANTHIN DI RS  
BETHESDA YOGYAKARTA**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**PATRICK KURNIAWAN LATUMAHINA**

**41170104**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

serta telah dikoreksi dan disetujui

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada 28 Mei 2021


**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M.Kes  
(Dosen Pembimbing I)

2. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp.S  
(Dosen Pembimbing II)

3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S  
(Dosen Penguji)

:   
:   
: 

**Yogyakarta, 28 Mei 2021**

**Disahkan Oleh:**

Dekan

Wakil Dekan Bidang I Akademik




dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D

dr. Christiane Marlene Sooai, M. Biomed

**KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UKDW**

**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI  
PLAGIARISME**

Nama / NIM : **Patrick Kurniawan Latumahina / 41170104**

Instansi : Fakultas Kedokteran UKDW

Alamat : Jalan Dr Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224

E-mail : [patrickkurniawan17@gmail.com](mailto:patrickkurniawan17@gmail.com) / [kedokteranukdw@yahoo.com](mailto:kedokteranukdw@yahoo.com)

Judul artikel : **PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN NYERI  
NEUROPATI DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN  
ASTAXANTHIN DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan ilmiah saya adalah asli dan hasil karya saya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang sudah dikeluarkan oleh FK UKDW. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 28 Mei 2021

Yang menyatakan,



(Patrick Kurniawan Latumahina / 41170104)

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,  
yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : **Patrick Kurniawan Latumahina**

NIM : **41170104**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

### **PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN ASTAXANTHIN DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasi Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 28 Mei 2021

Yang menyatakan,



Patrick Kurniawan Latumahina

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena berkat dan kasih karunia yang telah diberikan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Pengurangan Skala Nyeri Pada Pasien Nyeri Neuropati Diabetik Dengan Terapi Tambahan Astaxanthin Di RS Bethesda Yogyakarta”. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu, meberikan dukungan dan doa, serta mengarahkan karya tulis ilmiah ini hingga dapat selesai dengan baik kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus atas pertolongan, kekuatan, kesehatan, dan perlindunganNya yang tak habisnya kepada peneliti, sehingga peneliti dapat memiliki kekuatan, ketekunan, dan kemampuan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M.Kes selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia memberikan waktu dan tenaga dalam membimbing, memberi masukan, dan memberikan dukungan kepada peneliti dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp.S selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia memberikan waktu dan tenaga dalam membimbing, memberi masukan, dan memberikan dukungan kepada peneliti dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.



5. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan waktu dan tenaga dalam memberikan saran serta masukan dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Septijanto Widodo dan Siane Ineke Latumahina selaku orang tua peneliti yang selalu memberikan dukungan, semangat, serta doa kepada peneliti dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Gabriel Btara, Made Bagus Arisudana, Jonathan Dave, Diana Teresa, Nindya Stephanie, Tillandsia Filli Folia, Mary Budiharsana, Anastasia D. Maharani, Aurelia Stevani, Edenia Asisaratu, Nunki Utomo, dan Ruth Cathelia, selaku rekan satu penelitian yang telah saling membantu dan mendukung peneliti dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
8. Stefan Prayoga, Daniel Eka Raenata, Yofani Wahyu, Made Bagus Arisudana selaku teman dan sahabat yang selalu memberikan dukungan dan semangat.
9. dr. Vincent Ongko Wijaya, Vanessa Veronica, Dian Christi, Putu Clara Shinta, dan Riko Arundito, selaku kakak tingkat yang telah memberikan bantuan saran dan masukan terkait pertanyaan dari peneliti selama proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
10. RS Bethesda Yogyakarta, dr. Theresia Avilla Ririel Kusumosih, Sp. OG, Pak Yuson, Suster Mulat, dan para suster poli saraf Bethesda yang telah memberikan izin dan membantu jalannya penelitian yang dilakukan hingga selesai dengan baik.



11. Oey, Yedida Stephanie Sugianto, selaku sahabat terkasih yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan saran selama proses pembuatan karya tulis ilmiah.
12. Segenap sejawat angkatan 2017 yang telah saling berproses dan memberikan motivasi.
13. Seluruh pihak yang telah ambil bagian dan membantu jalannya penelitian yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis mengucapkan terima kasih untuk seluruh pihak yang terlibat dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini. Harapannya penelitian ini dapat bermanfaat bagi seluruh pihak serta untuk kemajuan pengetahuan dalam bidang kesehatan. Peneliti menyadari masih terdapat kekurangan dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini dan terbuka atas kritik dan saran untuk pembuatan karya tulis yang lebih baik.

Yogyakarta, 28 Mei 2021



Patrick Kurniawan Latumahina

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH .....	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI PLAGIARISME. iv	
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. LATAR BELAKANG .....	1
1.2. PERUMUSAN MASALAH.....	5
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	5
1.3.1. Tujuan umum .....	5
1.3.2. Tujuan khusus.....	5
1.4. MANFAAT PENELITIAN .....	6

1.5. KEASLIAN PENELITIAN .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>10</b>
2.1. TINJAUAN PUSTAKA .....	10
2.1.1. Diabetes Melitus.....	10
2.1.2. Nyeri Neuropati Diabetik .....	13
2.1.3. Antioksidan .....	22
2.1.4. Astaxanthin.....	24
2.2. LANDASAN TEORI.....	26
2.3. KERANGKA TEORI .....	28
2.4. KERANGKA KONSEP .....	29
2.5. HIPOTESIS .....	29
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.1. DESAIN PENELITIAN .....	30
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	30
3.3. POPULASI DAN SAMPLING .....	30
3.3.1. Pengambilan Sampel .....	30
3.3.2. Kriteria Inklusi .....	31
3.3.3. Kriteria Eksklusi.....	31
3.3.4. Teknik Sampling .....	31
3.4. VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL.....	32

3.4.1. Variabel Penelitian .....	32
3.4.2. Definisi Operasional.....	33
3.5. JUMLAH SAMPEL .....	34
3.6. BAHAN DAN ALAT.....	35
3.7. PELAKSANAAN PENELITIAN .....	35
3.8. ANALISIS DATA .....	36
3.9. ETIKA PENELITIAN .....	37
3.10. JADWAL PENELITIAN.....	38
BAB IV .....	39
4.1 HASIL PENELITIAN .....	39
4.1.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	40
4.1.2. Analisis Bivariat .....	44
4.1.3. Efek samping obat .....	48
4.2. Pembahasan .....	49
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	54
BAB V.....	55
5.1. KESIMPULAN.....	55
5.2. SARAN.....	55
5.2.1. Bagi Klinisi.....	55
5.2.2. Penelitian Selanjutnya .....	55

DAFTAR PUSTAKA ..... 56

©UKDW

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	7
Tabel 2. Definisi Operasional .....	33
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	38
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian .....	42
Tabel 5. Perbandingan nilai DNE dan DNS antar kedua kelompok .....	43
Tabel 6. Perbandingan terapi standar pada kedua kelompok terapi.....	44
Tabel 7. Perbandingan rerata intensitas nyeri antar kedua kelompok.....	45
Tabel 8. Tingkat nyeri kategorik.....	47
Tabel 9. Rerata selisih nyeri antar kedua kelompok.....	47
Tabel 10. Perbandingan efek samping obat antar kedua kelompok.....	49

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Diabetes Melitus .....	12
Gambar 2. Visual Analog Scale .....	22
Gambar 3. Struktur Formula Astaxanthin .....	24
Gambar 4. Kerangka Teori.....	28
Gambar 5. Kerangka Konsep .....	29
Gambar 6. Alur Penelitian.....	36
Gambar 7. Diagram Penelitian.....	39
Gambar 8. Grafik rerata intensitas nyeri.....	46

©UKYDWN



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.....	62
Lampiran 2.....	76
Lampiran 3.....	77
Lampiran 4.....	78
Lampiran 5.....	80

©UKDW

## **PENGURANGAN SKALA NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIK DENGAN TERAPI TAMBAHAN ASTAXANTHIN DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

Patrick Kurniawan Latumahina, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi Pramudita  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta  
Korespondensi: Patrick Kurniawan Latumahina, Fakultas Kedokteran Universitas  
Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 552244,  
Indonesia, Email: [penelitianfk@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitianfk@staff.ukdw.ac.id)

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang dialami sekitar 50% dari penderita diabetes. Rasa nyeri yang dirasakan merupakan salah satu keluhan utama yang membuat pasien diabetes mendatangi tenaga medis. Penanganan nyeri neuropati masih berfokus pada penanganan gejala nyeri yang dialami. Diperlukan terapi multi-target yang dapat mengatasi patofisiologi dari nyeri yang dirasakan. Astaxanthin sebuah senyawa carotenoid didapatkan memiliki manfaat antioksidan serta anti inflamasi yang poten, selain itu belum didapatkan adanya efek samping yang terjadi pada penggunaan astaxanthin.

**Tujuan:** Mengukur pengurangan skala nyeri pasien neuropati diabetik yang diberikan terapi tambahan astaxanthin terhadap terapi standar nyeri neuropati diabetik.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian uji klinik terandomisasi, dengan grup kontrol, label terbuka yang dilakukan *follow up* selama 8 minggu. Penelitian dilakukan pada 36 subjek nyeri neuropati diabetik yang telah didiagnosis dengan DNS dan DNE. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan yaitu (1) kelompok intervensi yang diberikan terapi standar nyeri (gabapentin, pregabalin, atau amitriptyline) dengan tambahan terapi astaxanthin 6 mg tablet satu kali sehari, (2) kelompok kontrol yang hanya diberikan terapi standar nyeri. Pengukuran nyeri dilakukan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) sebelum pemberian terapi, minggu ke-4, dan minggu ke-8 setelah terapi.

**Hasil:** Didapatkan pengurangan nyeri signifikan pada kedua kelompok terapi ( $p=0,000$ ), dimana pengurangan skala nyeri pada kelompok intervensi lebih tinggi dibanding kelompok kontrol ( $2,45\pm 2,02$  vs  $2,37\pm 2,38$ ), namun tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik antara kedua kelompok terapi ( $p=0,692$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian terapi tambahan astaxanthin tidak menurunkan nyeri secara bermakna dibanding terapi adjuvant standar pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

**Kata Kunci:** Astaxanthin, carotenoid, nyeri neuropati diabetik, intensitas nyeri

## **REDUCTION OF PAIN SCALE IN PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS WITH ADDITIONAL ASTAXANTHIN THERAPY AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA**

Patrick Kurniawan Latumahina, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi Pramudita  
Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta  
Correspondence: Patrick Kurniawan Latumahina, Faculty of Medicine Duta  
Wacana Christian University, Dr. Wahidin Sudirohusodo street number 5-25  
Yogyakarta 55224, Indonesia,  
Email: [penelitianfk@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitianfk@staff.ukdw.ac.id).

### **ABSTRACT**

**Background:** Diabetic neuropathy is a complication that affects about 50% of patients with diabetes. Painful diabetic neuropathy is one of the main complaints that makes diabetic patients visit medical personnel. Neuropathy pain management still focused on managing the pain symptoms that are being experienced. Multi-targeted therapy is needed that can overcome the pathophysiology of perceived pain. Astaxanthin, a carotenoid compound, has been found to have potent antioxidant and anti-inflammatory benefits, besides that there have not been any side effects that have occurred with the use of astaxanthin.

**Objective:** Measuring the reduction in the pain scale of diabetic neuropathy patients who are given additional astaxanthin therapy to the standard therapy of painful diabetic neuropathy.

**Methods:** This study is a clinical trial, randomized, open label, controlled group with 8 weeks of follow up. The study was conducted on 36 subjects with painful diabetic neuropathy who had been diagnosed with DNS and DNE. Subjects were divided into 2 groups, (1) the intervention group who was given the standard pain therapy (gabapentin, pregabalin, or amitriptyline) with the addition of astaxanthin 6 mg tablets once a day, (2) the control group who was given only standard pain therapy. Pain measurement was performed using a Visual Analog Scale (VAS) before the administration of the therapy, week 4, and week 8 after therapy.

**Results:** There was a significant reduction in pain scale on both groups ( $p= 0,000$ ), where the pain scale reduction in the intervention group was higher than the control group ( $2.45 \pm 2.02$  vs  $2.37 \pm 2.38$ ), but there was no significant difference on statistical analysis between the two treatment groups ( $p= 0,692$ ).

**Conclusion:** Astaxanthin adjunctive therapy did not significantly reduce neuropathic pain compared to standard adjuvant therapy in painful diabetic neuropathy patients

**Keywords:** Astaxanthin, carotenoid, painful diabetic neuropathy, pain intensity.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Diabetes merupakan penyakit yang terjadi akibat berkurangnya produksi insulin maupun insensitivitas dari insulin pada tubuh. WHO, (2016) mencatat pada tahun 2016 sendiri terdapat sebanyak 1,6 juta kematian yang terjadi akibat penyakit ini dan 2,2 juta kematian pada tahun 2012 akibat diabetes yang memicu peningkatan kadar gula dalam darah. (World Health Organization, 2020). Prevalensi penderita diabetes melitus di kota Yogyakarta sendiri didapatkan sebanyak 74.668 orang pada tahun 2019 dimana sebanyak 73,9% yang sudah mendapatkan pengobatan sesuai standar (Dinkes Kota Yogyakarta, 2020). Menurut *International Diabetes Federation.*, (2019) angka prevalensi penderita diabetes mencapai 463 juta orang pada tahun 2019 dan diperkirakan akan mencapai 700 juta orang pada tahun 2045. (Schreiber, *et al.*, 2015). Didapatkan sekitar 50% dari penderita diabetes akan mengalami komplikasi dari penyakit ini yaitu neuropati dalam rentang 25 tahun perjalanan penyakit. (Kaur, *et al.*, 2011).

Neuropati diabetik merupakan gangguan pada saraf distal tubuh akibat komplikasi dari tingginya kadar gula darah tubuh yang ditandai dengan adanya rasa kebas, terbakar, nyeri, dan dapat juga berupa parestesia maupun hiperestesia. (Kaur, *et al.*, 2011). Angka kejadian dari neuropati diabetik di Asia Tenggara sendiri menunjukkan bahwa Indonesia bersama dengan Filipina menduduki peringkat teratas dengan prevalensi kejadian neuropati diabetik sebesar 58%, disusul oleh

Malaysia (54,3%), Thailand (34%), Myanmar (33,7%) dan Singapura (33,3%). Dari komplikasi neuropati diabetik, 54% diantaranya ditemukan mengalami *painful diabetic neuropathy*. (Malik, *et al.*, 2020)

Hal yang paling sering membuat pasien DM (diabetes melitus) untuk datang ke tenaga kesehatan adalah rasa nyeri akibat komplikasi yang dirasakan. Sebanyak 25% pasien DM yang datang mengeluhkan gejala nyeri seperti terbakar, tertusuk, kesemutan, dapat dirasakan memburuk saat beraktivitas, namun lebih sering ditemui memburuk pada malam hari. Hal ini tentunya akan berdampak pada kualitas hidup pasien, produktivitas pada pekerjaan, kehidupan sosial dan juga kualitas tidur pasien (Pop-Busui, *et al.*, 2016).

Terdapat beberapa klasifikasi neuropati yang dikaitkan dengan diabetes melitus. Beberapa studi mengatakan bahwa *Distal Symmetrical Sensory Polyneuropathy* merupakan jenis klasifikasi dari neuropati diabetik yang paling sering dijumpai, dimana 50% penderita DM mengalami komplikasi ini. *Distal Symmetrical Polyneuropathy* dapat berupa *small fiber neuropathy* maupun *large fiber neuropathy*. Gejala yang sering terjadi pada *small fiber neuropathy* antara lain seperti; rasa nyeri, seperti tertusuk, kebas, dan teraba dingin pada akral. Nyeri neuropati terjadi pada 92% pasien dengan intoleransi glukosa. (Russell & Zilliox, 2014)

Mekanisme terjadinya nyeri neuropati pada diabetes belum sepenuhnya dipahami. Beberapa penelitian meyakini bahwa kadar gula darah pasien yang tinggi yang menjadi faktor penting terjadinya nyeri neuropatik pada pasien, namun faktor – faktor pendukung lainnya juga perlu diberikan perhatian lebih lanjut dalam

mekanisme terjadinya nyeri neuropatik pada pasien diabetes. Diantara faktor yang memicu kerusakan saraf pada DM salah satunya adalah stress oksidatif. Stress oksidatif dipicu oleh auto-oksidasi dari glukosa, meningkatnya radikal bebas hasil dari metabolisme glukosa, dan juga defisit antioksidan dalam tubuh yang memicu hiperaktivitas *hexosamine pathway*. (Schreiber, *et al.*, 2015)

Terdapat beberapa pilihan terapi baik non farmakologis dan farmakologis untuk penanganan neuropati diabetik. Penanganan neuropati diabetik masih berfokus pada meredakan gejala yang muncul akibat kerusakan saraf seperti nyeri neuropatik dan bukan pada fisiologi dari kerusakan saraf yang terjadi. Obat – obatan lini utama pada *guideline American Academy of Neurology* seperti antikonvulsan pregabalin, gabapentin, antidepresan, amitriptilin, dan duloxetine, membantu meredakan sekitar 30 – 50% nyeri yang dirasakan pasien. (Javed, *et al.*, 2015, Snyder, *et al.*, 2016). Dalam prakteknya sendiri beberapa terapi farmakologis yang telah disebutkan belum memberikan hasil yang memuaskan karena patofisiologi penyakit yang belum teratasi dan pembatasan pemberian obat – obatan tersebut dikarenakan efek samping farmakologis pada tubuh (Javed, *et al.*, 2015)

Terapi multi-target dibutuhkan untuk mengatasi masalah inflamasi, stress oksidatif dan apoptosis yang terjadi pada neuropati diabetik. Terapi tambahan dapat menjadi pilihan untuk membantu penyembuhan dan juga proses kelainan metabolik yang terjadi dikarenakan indeks glikemik yang tinggi di dalam tubuh. (Javed, *et al.*, 2015, Rosenberg, *et al.*, 2020). Terdapat studi yang menerangkan efek neuroprotektif dari astaxanthin sebagai agen oksidatif, anti-inflamasi dan juga anti-apoptosis. (Wu, *et al.*, 2015)

Astaxanthin merupakan carotenoid xanthophyll yang dapat ditemukan pada ragi, alga, lobster dan salmon. Beberapa penelitian terbaru mengatakan astaxanthin memiliki kandungan antioksidan poten karena struktur alaminya yang terdiri dari polyene terkonjugasi nonpolar yang menghubungkan cincin ionon polar pada ujungnya. (Kim & Kim, 2018). Astaxanthin didapatkan menurunkan stress oksidatif dengan menghambat perubahan metabolisme mitokondria yang menghasilkan ROS dan juga mediator inflamasi. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mashhadi, *et al.*, (2018), astaxanthin juga dapat menurunkan tekanan darah, menaikkan konsentrasi adiponectin pada serum, menurunkan massa lemak visceral tubuh, menurunkan trigiliserida, menurunkan VLDL dan juga kadar fruktosa pada pasien DM tipe 2 sebagai terapi tambahan. Tidak hanya itu, astaxanthin juga merupakan suplemen tambahan yang baik tanpa adanya efek samping ketika dikonsumsi, dan juga memiliki sifat alami hidrofilik dan juga lipofilik sehingga dapat menembus sawar darah otak dengan efektif. (Wu, *et al.*, 2015)

Studi yang ada menunjukkan bahwa terapi untuk neuropati diabetik masih berfokus pada pengontrolan gejala nyeri saja. Belum ada terapi yang dapat menyembuhkan neuropati diabetik dan berfokus pada mekanisme penyakit. (Russell & Zilliox, 2014). Diperlukan terapi tambahan yang bukan hanya menargetkan pengontrolan gejala nyeri saja tetapi dapat memperbaiki kerusakan saraf yang terjadi. Astaxanthin dapat menjadi pilihan dengan mekanisme neuroprotektifnya yang dapat menjadi anti-inflamasi dan juga antioksidan. Pada penelitian hewan coba yang dilakukan menunjukkan astaxanthin secara signifikan



menurunkan angka stress oksidatif yang disebabkan oleh lipopolisakarida dan juga didapatkan penurunan signifikan pada nyeri neuropatik yang diamati pada tikus *Sprague dawley* dengan Hargreaves test dan von Frey test setelah pemberian astaxanthin. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa astaxanthin dapat menjadi alternatif terapi tambahan pada nyeri neuropatik namun studi lebih lanjut masih perlu dilakukan. (Sharma, *et al.*, 2018)

## **1.2. PERUMUSAN MASALAH**

Apakah terapi tambahan astaxanthin terhadap terapi standar nyeri neuropati diabetik dapat mengurangi skala nyeri pasien neuropati diabetik?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### 1.3.1. Tujuan umum

Mengukur pengurangan skala nyeri pasien neuropati diabetik yang diberikan terapi tambahan astaxanthin terhadap terapi standar nyeri neuropati diabetik di RS Bethesda Yogyakarta.

### 1.3.2. Tujuan khusus

- a Mengukur efektivitas pemberian terapi tambahan astaxanthin terhadap terapi standar nyeri pada pasien neuropati diabetik di RS Bethesda Yogyakarta
- b Mengukur keamanan pemberian tambahan terapi astaxanthin terhadap terapi standar pada pasien nyeri neuropati diabetik di RS Bethesda Yogyakarta

#### 1.4. MANFAAT PENELITIAN

a. Bagi pasien

Jika pada penelitian terbukti bahwa pemberian terapi tambahan astaxanthin dapat mengurangi skala nyeri pada pasien neuropati diabetik, maka terapi tambahan astaxanthin dapat dijadikan sebagai acuan alternatif terapi untuk menangani pasien nyeri neuropati diabetik. Terapi tambahan yang tepat dapat membantu mengurangi skala nyeri pasien neuropati diabetik dan juga meningkatkan kualitas hidup pasien serta pengeluaran finansial berlebih akibat penyakit yang diderita. Harapannya penelitian ini dapat membantu penyembuhan penyakit pasien neuropati diabetik

b. Bagi ilmu pengetahuan

Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan atau referensi bagi ilmu kedokteran untuk pemilihan terapi nyeri neuropati diabetik dan juga acuan untuk pelaksanaan penelitian selanjutnya

c. Bagi institusi dan tenaga Kesehatan

Hasil dari penelitian dapat menunjukkan efek pemberian astaxanthin terhadap skala nyeri pasien neuropati diabetik sehingga harapannya tenaga kesehatan mengetahui alternatif pilihan terapi yang tepat dan dapat meningkatkan kualitas pelayanan pada pasien nyeri neuropati diabetik

## 1.5. KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul	Metode	Subjek	Hasil
(Katagiri, <i>et al.</i> , 2012)	<i>Effects of astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis extract on cognitive function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</i>	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled study</i>	96 subjek dengan keluhan adanya kelupaan yang berkaitan dengan umur.	Terdapat perbaikan pada <i>CogHealth battery score</i> dengan astaxanthin dosis tinggi, dan perbaikan pada <i>Groton Maze Learning Test Score</i> pada pemberian astaxanthin dosis rendah dan tinggi dibandingkan kontrol
(MacDermid, <i>et al.</i> , 2012)	<i>A blinded placebo-controlled randomized trial on the use of astaxanthin as an adjunct to splinting in the treatment of carpal tunnel syndrome</i>	<i>Triple-blinded randomized controlled trial</i>	63 pasien dikonfirmasi <i>Carpal Tunnel Syndrome</i>	Didapatkan penurunan gejala pada pemberian astaxanthin ( $p = 0.002$ ), namun tidak terdapat perbedaan pada grup kontrol ( $p = 0.18$ )
(Utari, 2016)	<i>Efek Astaxanthin Terhadap Kadar Vascular Endothelial Growth Factor Plasma Pada Non Proliferative Diabetic Retinopathy Ringan</i>	<i>Randomized controlled trial</i>	34 pasien retinopati	Pemberian Astaxanthin menurunkan kadar VEGF pada pasien NPDR ringan 91,12% lebih besar dibanding plasebo

Pada penelitian yang dilakukan oleh Utari pada tahun 2016, dilakukan penelitian *Randomized controlled trial* untuk melihat efek pemberian Astaxanthin terhadap penurunan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada penderita *non proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dengan desain acak, tersamar ganda, *placebo control*, pre dan post test group. Penelitian dilakukan pada 20 grup pemberian dan 20 grup kontrol menghasilkan kesimpulan bahwa secara klinis astaxanthin menurunkan kadar VEGF pada pasien NPDR ringan

Penelitian yang dilakukan MacDermid, *et al* pada tahun 2012, menggunakan desain acak, *triple-blinded*, dengan 63 pasien yang secara elektrodagnostik dikonfirmasi mengalami CTS (*carpal tunnel syndrome*). Dibagi menjadi grup eksperimen (n=32) pemberian astaxanthin 4mg + splinting, dan grup kontrol (n=32) dengan placebo + splinting, untuk melihat efek astaxanthin dalam meningkatkan efektivitas splinting pada terapi CTS. Hasil penelitian didapatkan kesimpulan adanya pengurangan gejala pada kedua kelompok ( $p = 0.002$ ) tanpa adanya perbedaan signifikan antara kedua kelompok perlakuan ( $p = 0.18$ )

Katagiri, *et al.* melakukan penelitian acak, tersamar ganda, dengan kontrol placebo, untuk melihat efek astaxathin pada fungsi kognitif yang dilakukan pada 96 subjek yang dibagi mejadi 3 kelompok. Subjek penelitian adalah pasien dewasa dan lansia yang mempunyai keluhan kepilekuan karena faktor umur. Didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perbaikan pada pemberian astaxanthin dosis tinggi dan rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Perbedaan penelitian ini dari peneltian sebelumnya adalah, penelitian ini menggunakan desian acak, *open label*, dan terkontrol, yang berujuan untuk melihat

efek astaxanthin pada pengurangan skala nyeri pasien neuropati diabetik. Penelitian ini akan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) sebagai alat ukur nyeri pada pasien nyeri neuropati diabetik.

©UKDW

## BAB V

### KESIMPULAN & SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Pemberian terapi tambahan astaxanthin tidak menurunkan nyeri secara bermakna dibanding terapi adjuvant standar pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

#### 5.2. Saran

##### 5.2.1. Bagi Klinisi

Pemberian terapi tambahan astaxanthin terhadap terapi standar nyeri neuropati diabetik belum terbukti efektif dalam menurunkan skala nyeri pasien neuropati diabetika.

##### 5.2.2. Penelitian Selanjutnya

Untuk penelitian berikutnya dapat dilakukan pengukuran dalam penelitian yang lebih objektif dan menggunakan metode *blinded*. Pada penelitian selanjutnya dapat juga dilakukan dengan waktu penelitian yang lebih lama untuk melihat efek obat dengan lebih baik, dan juga menggunakan jumlah sampel yang lebih besar. Lama durasi DM dan terkontrol atau tidaknya penyakit DM yang dialami oleh pasien dapat dicantumkan pada penelitian selanjutnya. Penelitian dapat lebih menitikberatkan bukan hanya pada penurunan skala nyeri saja namun pada *total symptom score*

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, A. *et al.*, 2018. Sex Differences in Neuropathic Pain Intensity in Diabetes. *Journal of The Neurological Sciences*, Volume 15, pp. 103-106.
- Algalif, 2017. *Natural Astaxanthin: A Comprehensive Review Of Human Clinical Studies*. [Online]  
Available at: <https://algalif.com/>
- Ambati, R. R., Moi, P. S., Ravi, S. & Aswathanarayana, R. G., 2014. Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review. *Marine Drugs*, 12(1), pp. 128-152.
- American Diabetes Association, 2020. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association*, 43(1), pp. 14-31.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*, Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Bril, V., Breiner, A., Perkins, B. A. & Zochodne, D., 2013. Neuropathy. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee*, 3(1), pp. 142-144.
- Bril, V. *et al.*, 2011. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *American Academy Of Neurology*, 76(20), pp. 1758-1765.
- Delgado, D. A. *et al.*, 2018. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *Journal fo the American Academy Of Orthopaedic Surgeons*, 2(3), p. 88.
- Dinkes Kota Yogyakarta, 2020. *Profil Kesehatan Kota Yogyakarta Tahun 2020 (Data tahun 2019)*, Yogyakarta: Dinkes Kota Yogyakarta.



- Fakhri, S., Aneva, I. Y., Farzaei, M. H. & Sobarzo-Sanzhez, E., 2019. The Neuroprotective Effects of Astaxanthin: Therapeutic Targets and Clinical Perspective. *Molecules*, 24(14), p. 2640.
- Feldman, E. L. *et al.*, 2019. Diabetic neuropathy. *HHS Public Access*, 5(1), p. 42.
- Forstenpointner, J., Otto, J. & Baron, R., 2017. Individualized neuropathic pain therapy based on phenotyping: are we there yet?. *Pain*, 159(3), p. 1.
- Galasso, C. *et al.*, 2018. On the Neuroprotective Role of Astaxanthin: New Perspectives?. *Marine Drugs*, 16(1), p. 247.
- Goncalves, N. P. *et al.*, 2017. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *HHS Public Access*, 13(3), pp. 135-147.
- Goyal, R. & Jialal, I., 2020. *Diabetes Mellitus Type 2*. Treasure Island: StatPearls.
- Grimmig, B. *et al.*, 2017. Neuroprotective Mechanisms of Astaxanthin: A Potential Therapeutic Role In Preserving Cognitive Function in Age and Neudodegeneration. *GeroScience*, 39(1), pp. 19-32.
- Heller, G. Z., Manuguerra, M. & Chow, R., 2016. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain*, Volume 13, pp. 67-75.
- International Diabetes Federation., 2019. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation.
- Irianti, T. T., S., Nuranto, S. & Kuswandi, M., 2017. *Antioksidant*. Yogyakarta: s.n.
- Javed, S., Petropoulos, I. N., Alam, U. & Malik, R. A., 2015. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances Chronic Disease*, 6(1), pp. 15-28.
- Jayabalan, B. & Low, L. L., 2016. Vitamin B Supplementation for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Singapore Medical Journal*, 57(2), pp. 55-59.

- Kahn, S. E., Cooper, M. E. & Prato, S. D., 2013. Pathophysiology And Treatment Of Type 2 Diabetes: Perspectives On The Past, Present And Future. *HHS Public Access*, 383(9922), pp. 1068-1083.
- Katagiri, M., Satoh, A., Tsuji, S. & Shirasawa, T., 2012. Effects of astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Biochemistry and Nutrition*, 51(2), pp. 102-107.
- Kaur, S., Pandhi, P. & Dutta, P., 2011. Painful diabetic neuropathy: an update. *Annals of Neurosciences*, 18(4), p. 8.
- Kementrian Kesehatan, 2017. *Profil Kesehatan Provinsi Di Yogyakarta*, Yogyakarta: Kementrian Kesehatan.
- Kharroubi, A. T. & Darwish, H. M., 2015. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), pp. 850-867.
- Kianoush, S., 2017. The New 2017 American Diabetes Statement on Standards of Medical Care in Diabetes: Reducing Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. *American College of Cardiology*.
- Kim, S. H. & Kim, H., 2018. Inhibitory Effect of Astaxanthin on Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction-A Mini-Review. *Nutrients*, 10(9), p. 1137.
- Kurutas, E. B., 2016. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*, 15(1), p. 71.
- Landon, R. *et al.*, 2020. Impact of Astaxanthin on Diabetes Pathogenesis and Chronic Complications. *Marine Drugs*, 18(7), p. 357.
- Liu, X., Xu, Y., An, M. & Zeng, Q., 2019. The Risk Factors For Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-analysis. *Plos One*, Volume 2, p. 14.

- MacDermid, J. C., Vincent, J. I., Gan, B. S. & Grewal, R., 2012. A blinded placebo-controlled randomized trial on the use of astaxanthin as an adjunct to splinting in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Hand*, 7(1), pp. 1-9.
- Malik, R. A. *et al.*, 2020. Diagnosing peripheral neuropathy in SouthEast Asia: A focus on diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(5), pp. 1097-1103.
- Mao, F. *et al.*, 2019. Diabetic Peripheral Neuropathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Aging and Disease*, 10(3), pp. 529-600.
- Mashhadi, N. S. *et al.*, 2018. Astaxanthin Improves Glucose Metabolism and Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 27(2), pp. 341-346.
- Nahm, F. S., 2017. What the p value really tell us. *Korean Journal of Pain*, 30(4), pp. 241-242.
- Nickerson, H. D. & Dutta, S., 2012. Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 5(4), pp. 375-379.
- Nicolucci, A. & Standl, E., 2011. Antiplatelet Therapy for Every Diabetic Person?. *American Diabetes Association*, 34(2), pp. 150-154.
- OpenEpi, 2013. *Sample Size*. [Online] Available at: [Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health](http://www.openepi.com)
- Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., Kluding, P. & Barohn, R. J., 2013. Diabetic Neuropathy Part 1: Overview And Symmetric Phenotypes. *HHS Public Access*, 31(2), pp. 425-445.
- Ponirakis, G. *et al.*, 2019. Hypertension Contributes to Neuropathy in Patients With Type 1 Diabetes. *American Journal of Hypertension*, 32(8), pp. 796-803.
- Pop-Busui, R. *et al.*, 2016. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *American Diabetes Association*, 40(1), pp. 136-154.

- Rosenberg, D. C. *et al.*, 2020. Challenges of Neuropathic Pain: Focus on Diabetic Neuropathy. *Journal of neural transmission*, Volume 127, pp. 589-624.
- Russell, J. W. & Zilliox, L. A., 2014. Diabetic Neuropathies. *Continuum (Mineap Minn)*, 20(5), p. 1226–1240..
- Saeedi, P. *et al.*, 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *International Diabetes Federation*, Volume 157, p. 107843.
- Schreiber, A. K. *et al.*, 2015. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes*, 6(3), pp. 432-444.
- Sharma, K. *et al.*, 2018. Astaxanthin ameliorates behavioral and biochemical alterations in in-vitro and in-vivo model of neuropathic pain. *Nueroscience Letters*, Volume 674, pp. 162-170.
- Skyler, J. S. *et al.*, 2016. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *American Diabetes Association*, 66(2), pp. 241-255.
- Snyder, M. J., Gibbs, L. M. & Lindsay, T. J., 2016. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *American Family Physician*, 94(3), pp. 227-234.
- Sudoyo, A. W., 2014. *Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1*. 1 ed. Jakarta: Interna Publishing.
- Utari, N. M. L., 2016. *Edek Astaxanthin Terhadap Kadar Vascular Endothelial Growth Factor Plasma Pada Non Proliferative Diabetic Retinopathy Ringan*, Denpasar: s.n.
- Whalen, K. L. & Stewart, R. D., 2008. Pharmacologic Management of Hypertension in Patients with Diabetes. *American Family Physician*, 78(11), pp. 1277-1282.

Witzel, I.-I. *et al.*, 2015. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Frontiers Endocrinology*, Volume 6, p. 88.

World Health Organization, 2020. *Diabetes*. [Online]  
Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Wu, H. *et al.*, 2015. Astaxanthin as a Potential Neuroprotective Agent for Neurological Diseases. *Marine drugs*, 13(9), pp. 5750-5766.

Yadav, A. *et al.*, 2016. Antioxidants and its functions in human body - A Review. *U.P. Council of Agricultural Research*, 9(11), pp. 1328-1331.

Ybarra-Muñoz, J. *et al.*, 2016. Cardiovascular Disease Predicts Diabetic Peripheral Polyneuropathy in Subjects With Type 2 Diabetes: A 10-Year Prospective Study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15(4), pp. 284-254.

©UKDM