

**MANFAAT ASTAXANTHIN UNTUK
PERBAIKAN DAMPAK NYERI
PADA PASIEN NYERI
NEUROPATI DIABETIKA**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun Oleh

MARY ROSE ANGELINA BUDI HARSANA

41170145

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2021

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 : Mary Rose Angelina Budi Harsana
NIM : 41170145
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:

**“MANFAAT ASTAXANTHIN UNTUK PERBAIKAN NYERI PADA
PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA”**

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 : 16 Agustus 2021

Yang menyatakan



(Mary Rose Angelina Budi Harsana)
NIM 41170145

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul

**MANFAAT ASTAXANTHIN UNTUK PERBAIKAN DAMPAK NYERI
PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

MARY ROSE ANGELINA BUDI HARSANA

41170145

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

dan dinyatakan **DITERIMA**

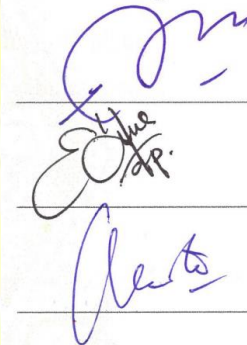
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal Juni 2021

Nama Dosen

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. Sugianto, Sp.S, M.Kes :
(Dosen Penguji)

Tanda Tangan



Yogyakarta, Juni 2021

Disahkan Oleh:



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D.

Wakil Dekan I bidang Akademik,



dr. Christiane Marlene S, M. Biomed.

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

MANFAAT ASTAXANTHIN UNTUK PERBAIKAN DAMPAK NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, Juni 2021



Mary Rose Angelina Budi Harsana

41170145

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **MARY ROSE ANGELINA BUDI HARSANA**

NIM : **41170145**

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:

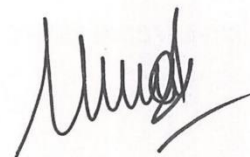
MANFAAT ASTAXANTHIN UNTUK PERBAIKAN NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, Juni 2021

Yang menyatakan,



Mary Rose Angelina Budi Harsana

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat, dan perlindungan, serta penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Manfaat Astaxanthin untuk Perbaikan Dampak Nyeri Pada Pasien Nyeri Neuropati Diabetika” dengan baik sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu, mendukung, membimbing, dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dari awal hingga selesai kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang selalu memberikan bimbingan, arahan, penyertaan, dan perlindungan-Nya kepada penulis dari awal hingga karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan dengan baik
2. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp. S., M.Kes selaku dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan waktu, kesempatan, dukungan, masukan, dan bimbingan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
3. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp.S selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan waktu, kesempatan, dukungan, masukan, dan bimbingan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.

4. dr. Sugianto, Sp.S, M.Kes, PhD selaku dosen penguji yang telah memberikan waktu, saran, dan dukungan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah.
5. Hartaja Budi Harsana dan Sri Setyawati E. W., selaku orang tua penulis yang selalu mendoakan, memberikan dukungan, nasihat, dan motivasi kepada penulis dari awal menempuh pendidikan hingga dapat menyelesaikan penyusunan karya tulis ilmiah.
6. Melinda Anastasia B. selaku adik kandung penulis yang sudah mendoakan, mendukung, dan memberikan semangat kepada penulis dari awal menempuh pendidikan hingga menyelesaikan karya tulis ilmiah.
7. Keluarga besar penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, dan motivasi kepada penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
8. Rekan satu bimbingan dan penelitian terutama Patrick Kurniawan, Tillandsia Filli Folia P., Nindya Stephanie C., Diana Teresa, dan Aureliya Stefani P. yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan berbagai permasalahan dan kesulitan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah, memberikan saran, solusi, serta mendukung satu sama lain.
9. Diana Teresa, Antonia Deta A., Aureliya Stefani P., Kezia Devina D., Nathania Dhestia P., Kezia Adya, dan Brian Ardya selaku teman-teman kuliah penulis yang selalu memberikan dukungan, semangat, saran, dan motivasi kepada penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.

10. Saudara KTB Yediva Khriemasari, Kezia Devina D., dan Natasha Vanny yang selalu mendoakan, mendukung, menasihati, dan memberikan motivasi kepada penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah.
11. Bulan Marchellia Wijaya, Dayang Christi N., Chatarina Triskawardani K., Vanessa Veronica, dan Yohana Ratih T. Dian Christi sebagai kakak-kakak tingkat yang telah memberikan saran, masukan, solusi, dukungan, dan motivasi dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
12. Teman-teman SMA dan teman penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, dan motivasi kepada penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
13. RS Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin kepada penulis untuk mengambil data dan membantu pelaksanaan penelitian oleh penulis, serta membantu kelancaran penyusunan karya tulis ilmiah.
14. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Angkatan 2017 yang selalu memberikan dukungan dan semangat.
15. Keluarga besar Tim Bantuan Medis Mahasiswa (TBMM) Aorta FK UKDW yang memberikan dukungan dan semangat.
16. Semua pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah baik secara langsung maupun tidak.

Peneliti ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan. Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini, sehingga diharapkan terdapat saran dan masukan kepada penulis mengenai karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak dalam berbagai bidang ilmu.

Yogyakarta, 26 Mei 2021

Penulis

Mary Rose Angelina Budi Harsana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
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
1.4.1 Bagi pasien.....	6
1.4.2 Bagi ilmu pengetahuan	6
1.4.3 Bagi institusi dan tenaga kesehatan	6
1.5 KEASLIAN PENELITIAN	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus	10
2.1.2 Definisi Nyeri Neuropati Diabetik.....	10
2.1.3 Patofisiologi Nyeri Neuropati Diabetik	11
2.1.4 Manifestasi Klinis Nyeri Neuropati Diabetik	13
2.1.5 Terapi Nyeri Neuropati Diabetik	14
2.1.6 Astaxanthin	16
2.1.7 Brief Pain Inventory.....	18
2.2 LANDASAN TEORI.....	20
2.3 KERANGKA TEORI.....	23
2.4 KERANGKA KONSEP.....	24
2.5 HIPOTESIS.....	24
BAB III METODE PENELITIAN	25
3.1 DESAIN PENELITIAN.....	25
3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	25
3.3 POPULASI DAN SAMPLING	25
3.1.1 Pengambilan Sampel.....	25
3.1.2 Kriteria Inklusi.....	26
3.1.3 Kriteria Eksklusi	26
3.4 VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	27

3.5 BESAR SAMPEL (PERHITUNGAN BESAR SAMPEL)	28
3.6 BAHAN DAN ALAT PENELITIAN.....	29
3.7 PELAKSANAAN PENELITIAN.....	29
3.8 ANALISIS DATA	31
3.9 ETIKA PENELITIAN	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 HASIL PENELITIAN	33
4.1.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	34
4.1.2 Hasil Terapi Kedua Kelompok.....	39
4.1.3 Variabel Perancu	45
4.2 PEMBAHASAN.....	45
4.3 KETERBATASAN PENELITIAN.....	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 KESIMPULAN.....	55
5.2 SARAN.....	55
5.2.1 Bagi Klinisi	55
5.2.2 Bagi Penelitian Selanjutnya	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	7
Tabel 2. Definisi Operasional	27
Tabel 3. Jadwal Penelitian	32
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	36
Tabel 5. Terapi Standar Kedua Kelompok Terapi	37
Tabel 6. Rata-Rata Skor DNE dan DNS Kedua Kelompok Penelitian.....	38
Tabel 7. Efek Samping Pemberian Terapi.....	39
Tabel 8. Rata-Rata Skor BPI Antar Kedua Kelompok	42
Tabel 9. Selisih Rata-Rata Skor BPI.....	43
Tabel 10. Variabel Perancu.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori	23
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	24
Gambar 3. Pelaksanaan Penelitian.....	30
Gambar 4. Alur Penelitian.....	34
Gambar 5. Grafik Rata-Rata Skor BPI Nyeri Terbakar Kelompok Kontrol dan Kelompok Eksperimen	40
Gambar 6. Grafik Rata-Rata Skor BPI Nyeri Tersengat Listrik Kelompok Kontrol dan Kelompok Eksperimen	40
Gambar 7. Grafik Rata-Rata Skor BPI Kesemutan Kelompok Kontrol dan Kelompok Eksperimen	41
Gambar 8. Grafik Rata-Rata Skor BPI Rasa Baal Kelompok Kontrol dan Kelompok Eksperimen	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Jumlah Sampel dengan Open Epi	60
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	61
Lampiran 3. Instrumen Penelitian (Case Report Form)	62
Lampiran 4. Riwayat Hidup peneliti (Curriculum Vitae)	77

©UKDW

MANFAAT ASTAXANTHIN UNTUK PERBAIKAN DAMPAK NYERI PADA PASIEN NYERI NEUROPATI DIABETIKA

Mary Rose Angelina Budi Harsana, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi
Pramudita

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana
Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

Korespondensi: Mary Rose Angelina Budi Harsana, Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo No. 5-25,
Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dialami oleh pasien diabetes melitus (>50%). Pengobatan neuropati diabetik hingga saat ini masih merupakan terapi simptomatik yang hanya dapat memperbaiki $\pm 50\%$ dari total gejala yang dirasakan pasien dan tidak dapat memperbaiki penyebab asal terjadinya neuropati diabetik. Astaxanthin adalah karotenoid yang bersifat antioksidan kuat, antiinflamasi dan antidiabetik yang dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi tambahan.

Tujuan: Mengukur efektivitas pemberian terapi tambahan astaxanthin terhadap perbaikan dampak nyeri dan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pada pasien diabetes melitus dengan nyeri neuropati diabetik.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian dengan metode eksperimental terandomisasi dan open label terhadap 36 pasien yang sudah didiagnosis dengan nyeri neuropati diabetik berdasarkan DNE dan DNS. Subjek terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu (1) kelompok kontrol yang diberikan terapi standar nyeri neuropati diabetik saja (gabapentin, pregabalin, atau kombinasi dengan amitriptilin) dan (2) kelompok eksperimen yang diberikan terapi standar dan terapi tambahan astaxanthin dengan dosis 6 mg satu kali per hari. Dampak nyeri pada aktivitas harian pasien dinilai menggunakan *Brief Pain Inventory* (BPI) sebelum pemberian terapi, serta minggu ke-4 dan ke-8 setelah pemberian terapi.

Hasil: Pemberian terapi menunjukkan perbaikan dampak nyeri yang signifikan pada kedua kelompok terapi ($p < 0,05$). Perbaikan dampak nyeri terbesar terjadi pada selisih rerata BPI rasa baal pada kelompok kontrol dari minggu ke-0 sampai minggu ke-8 sebesar $17,647 \pm 22,508$ ($p = 0,000$) dan selisih rerata BPI sensasi tersengat listrik pada kelompok eksperimen dari minggu ke-0 sampai minggu ke-8 sebesar $16,667 \pm 26,121$ ($p = 0,001$), namun rata-rata skor BPI kelompok kontrol dan kelompok eksperimen tidak berbeda secara signifikan tiap minggunya ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Terdapat perbaikan *Brief Pain Inventory* (BPI) yang signifikan pada pasien nyeri neuropati diabetik yang diberikan terapi tambahan (add on) astaxanthin dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan terapi standar nyeri neuropati diabetik.

Kata kunci: Astaxanthin, nyeri neuropati diabetik, dampak nyeri

THE BENEFITS OF ASTAXANTHIN TO IMPROVE THE IMPACT OF PAIN IN PATIENTS WITH PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY

Mary Rose Angelina Budi Harsana, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi
Pramudita

Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University
Bethesda Hospital Yogyakarta

Correspondence: Mary Rose Angelina Budi Harsana, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Dr. Wahidin Sudirohusodo st. No. 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Diabetic neuropathy is one of the most common complications in diabetes mellitus patients (> 50%). Treatment of diabetic neuropathy is still carried out by providing symptomatic therapy which can only improve \pm 50% of the total symptoms felt by patients and does not improve the underlying cause of diabetic neuropathy. Astaxanthin is a strong antioxidant, anti-inflammatory and anti-diabetic carotenoid that can be used as an additional treatment option.

Objective: Measure the effectiveness of giving astaxanthin as additional therapy to improve the impact of pain and discomfort in daily activities in diabetes mellitus patients with painful diabetic neuropathy.

Methods: This study was a randomized experimental and open label study of 36 patients who had been diagnosed with painful diabetic neuropathy based on DNE and DNS. Subjects were divided into 2 groups, (1) the control group which was given the standard therapy for painful diabetic neuropathy only (gabapentin, pregabalin, or a combination with amitriptyline) and (2) the experimental group which was given the standard therapy and additional therapy of astaxanthin at a dose of 6 mg once per day. The impact of pain affecting patient's daily activities was assessed using the *Brief Pain Inventory* (BPI) before the administration of treatment and the 4th and 8th weeks after the additional treatment administration.

Results: The treatment showed a significant improvement in the impact of pain on patients' daily activities in both treatment groups ($p < 0.05$). The greatest improvement in the impact of pain occurred in the mean difference of numbness BPI in the control group from week 0 to 8 of 17.647 ± 22.508 ($p = 0.000$) and in the mean difference of electric shock sensation BPI in the experimental group from week 0 to 8 of 16.667 ± 26.121 ($p = 0.001$), however the mean BPI score of the control group and the experimental group did not differ significantly each week ($p > 0.05$).

Conclusion: There was a significant improvement in the Brief Pain Inventory (BPI) of patients with painful diabetic neuropathy who were given additional therapy (add on) of astaxanthin compared to patients who were only given standard therapy for painful diabetic neuropathy.

Keywords: Astaxanthin, painful diabetic neuropathy, impact of pain

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Penyakit tidak menular (*non-communicable disease*) adalah penyebab utama dari kematian di seluruh dunia (63,50%). Salah satu *non communicable disease* yang menyumbang angka kematian tertinggi adalah penyakit diabetes melitus, yaitu sebanyak 1,6 juta orang per tahun di seluruh dunia (World Health Organization, 2020). Data WHO menunjukkan bahwa saat ini, kurang lebih 422 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes melitus. Data Riskesdas juga menyatakan bahwa pada tahun 2018 tercatat kurang lebih 16 juta penduduk Indonesia menderita diabetes, dan 90-95% dari kasus merupakan diabetes melitus tipe 2. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat, dan pada tahun 2030 diprediksi jumlah penduduk Indonesia yang menderita diabetes melitus akan mencapai 21,3 juta orang (Kemenkes, 2018).

Diabetes adalah sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) dan disebabkan oleh adanya defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau pada keduanya. Sebaliknya, keadaan hiperglikemia juga dapat menyebabkan gangguan pada sekresi insulin dan defek pada fungsi insulin. Adanya gangguan fungsi dan sekresi insulin disebabkan oleh kerusakan pada sel β pankreas. Keadaan hiperglikemia kronis pada penyakit diabetes yang tidak segera mendapatkan penanganan yang tepat dapat

menyebabkan kerusakan, disfungsi, dan kegagalan pada organ-organ tubuh seperti pada pembuluh darah, jantung, ginjal, hati, dan organ-organ lainnya. 75% pasien tidak menyadari bahwa dirinya menderita diabetes, hal ini kemudian menyebabkan banyaknya pasien yang meninggal karena komplikasi dari penyakitnya yang tidak atau terlambat diberikan penanganan (Litbang Kemenkes, 2018). Hal ini menyebabkan pemerintah dan tenaga medis meningkatkan upayanya dalam menekan jumlah kasus, meningkatkan kualitas terapi, mencegah komplikasi, dan melakukan penelitian terus menerus untuk menemukan obat atau terapi yang lebih baik sehingga dapat menekan jumlah angka kematian yang berhubungan dengan komplikasi dari diabetes melitus (American Diabetes Association, 2014).

Peningkatan jumlah kematian pada pasien yang berkaitan dengan kasus diabetes meningkat secara signifikan setiap tahunnya. Pada ada tahun 2015, tercatat ada 5 juta orang di dunia yang meninggal karena komplikasi diabetes. Data juga menunjukkan bahwa pada tahun yang sama, lebih dari 12% dari total *global health expenditure* ditujukan untuk penanganan penyakit diabetes beserta komplikasinya. Peningkatan ini disebabkan karena banyaknya pasien diabetes yang tidak sadar akan penyakitnya, sehingga biasanya pasien baru akan mulai mencari terapi apabila sudah merasakan gejala-gejala komplikasi dari diabetes. Gejala umum dari diabetes melitus adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, dan pada beberapa kasus disertai oleh gangguan penglihatan (Papatheodorou, 2018).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering terjadi (90-95%). Pasien yang menderita diabetes tipe 2 seringkali tidak merasakan gejala dari komplikasi (asimtomatik) dan biasanya baru dapat didiagnosis saat pasien sudah merasakan komplikasinya. Komplikasi dari penyakit diabetes secara umum dibagi menjadi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Pada komplikasi makrovaskular, komplikasi yang paling sering terjadi adalah percepatan pembentukan aterosklerosis sehingga dapat menghambat aliran darah pada otak dan jantung dan meningkatkan risiko terjadinya stroke maupun gangguan pada jantung yang dapat berujung pada kematian (Chawla & Chawla, 2016). Komplikasi mikrovaskuler yang sering terjadi adalah neuropati (kerusakan sistem saraf), nefropati (kerusakan ginjal), dan retinopati (kerusakan retina mata) (Wisse, 2018).

Nyeri neuropati diabetik (*painful diabetic neuropathy*) adalah salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien diabetes (> 50%). Komplikasi nyeri neuropati menyebabkan gangguan dan keterbatasan pada fungsi aktivitas kehidupan pasien sehari-harinya, seperti pada pasien diabetes dengan komplikasi neuropati yang kemudian harus diamputasi kakinya karena adanya nekrosis pada luka. Komplikasi ini disebabkan oleh adanya kerusakan pada sistem saraf akibat faktor metabolisme dan faktor vaskuler. Manifestasi klinis dari nyeri neuropati diabetik antara lain adalah kesemutan, mati rasa, sensasi terbakar, dan nyeri seperti tertusuk pada bagian tubuh tertentu. Manifestasi klinis ini berhubungan dengan adanya parestesia dan hiperestesia akibat neuropati (Javed, et al., 2015).

Terapi yang tepat dan kontrol glikemik yang ketat dapat mengurangi pengembangan dan progres dari nyeri neuropati secara signifikan, yaitu sebesar

64% (Kaur & Pandhi, 2011). Penanganan yang diberikan kepada pasien nyeri neuropati diabetik memiliki tujuan utama untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Akan tetapi hingga saat ini terapi yang tersedia dan diberikan kepada pasien masih merupakan terapi simptomatik dan bukan merupakan terapi yang memperbaiki penyebab dari penyakit. Sehingga kualitas hidup pasien masih bergantung pada pemberian terapi standar. Salah satu pilihan terapi yang dapat diberikan untuk memperbaiki penyebab dari nyeri neuropati diabetik yang dialami pasien adalah dengan terapi pemberian astaxanthin. Astaxanthin adalah xantofil karotenoid yang berperan sebagai salah satu antioksidan natural terkuat yang disintesis oleh beberapa jenis bakteri, microalgae, dan yeast. Sebagian besar astaxanthin dapat ditemukan di dalam *Haematococcus pluvialis* (35%) dan seringkali digunakan dalam suplemen sebagai agen anti kanker, untuk mencegah diabetes, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit neurodegeneratif. Astaxanthin juga bersifat fotoprotektif dan memiliki efek antiinflamasi (Davinelli, Scapagnini, & Nielsen, 2018).

Penelitian-penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya sangat jarang membahas dan membuktikan tentang hubungan dari manfaat astaxanthin dengan perbaikan gejala pada pasien nyeri neuropati diabetik. Hal ini disebabkan karena belum banyak peneliti maupun tenaga medis yang melakukan penelitian terhadap manfaat astaxanthin pada manusia, terutama manfaatnya terhadap komplikasi diabetes. Jumlah penduduk di Indonesia yang menderita diabetes juga semakin meningkat dan disertai juga dengan meningkatnya prevalensi nyeri neuropati diabetik. Sehingga peneliti ingin meneliti lebih lanjut mengenai hubungan

pemberian terapi astaxanthin dengan perbaikan *Brief Pain Inventory* pada pasien nyeri neuropati diabetik. Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan wawasan dan informasi baru serta dapat dijadikan sebagai dasar dari penelitian–penelitian lainnya (Lin, et al., 2018).

1.2 PERUMUSAN MASALAH

Apakah pemberian terapi tambahan astaxanthin dapat memperbaiki *Brief Pain Inventory* pada pasien nyeri neuropati diabetik?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur efektivitas pemberian terapi tambahan astaxanthin terhadap perbaikan dampak nyeri dan rasa tidak nyaman dalam aktivitas sehari-hari pada pasien diabetes melitus dengan nyeri neuropati diabetik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *Brief Pain Inventory* pada pasien nyeri neuropati diabetik sebelum pemberian terapi astaxanthin
2. Mengukur *Brief Pain Inventory* pada pasien nyeri neuropati diabetik sesudah pemberian terapi astaxanthin
3. Membandingkan *Brief Pain Inventory* pada pasien nyeri neuropati diabetik sesudah dan sebelum pemberian terapi astaxanthin

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Bagi pasien

Penelitian dapat menunjukkan manfaat pemberian terapi astaxanthin pada gejala yang dialami oleh pasien nyeri neuropati diabetik. Hasil penelitian juga dapat digunakan sebagai salah satu alternatif dalam pemilihan terapi. Pemilihan dan pemberian terapi yang tepat dapat meringankan gejala dan membantu meningkatkan kualitas hidup pasien.

1.4.2 Bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian dapat digunakan untuk mengetahui manfaat pemberian astaxanthin terhadap gejala yang dialami pasien nyeri neuropati diabetik. Hasil penelitian juga dapat digunakan sebagai salah satu pilihan atau referensi dalam memberikan terapi yang tepat dalam menangani pasien nyeri neuropati diabetik.

1.4.3 Bagi institusi dan tenaga kesehatan

Penelitian bisa digunakan sebagai bahan acuan dalam melakukan penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan nyeri neuropati diabetik maupun penelitian terhadap manfaat astaxanthin. Penelitian juga diharapkan dapat membantu meningkatkan kualitas terapi yang diberikan kepada pasien.

1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Nafiseh Sokri Mashhadi, et al. (2016)	<i>Astaxanthin Improves Glucose Metabolism and Reduces Blood Pressure In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i>	Metode <i>single-center, double-blind (participants and study staff), randomized (1:1 allocation), parallel, placebo-controlled trial</i>	44 pasien diabetes melitus tipe 2	Pemberian astaxanthin sedikit meningkatkan Basal Metabolic Rate (BMR) sehingga menyebabkan penurunan kadar lemak visceral, serum trigliserida, very low-density lipoprotein (VLDL) kolesterol, konsentrasi fruktosamin, dan tekanan darah sistolik, serta menurunkan glukosa plasma.
Po-Ting Yeh, et al. (2016)	<i>Astaxanthin Inhibits Expression of Retinal Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats</i>	Metode <i>Randomized Controlled Trial (RCT) dan clinical trial</i>	50 tikus Wistar jantan dengan diabetes (diinduksi oleh STZ)	Jaringan okuler pada kelompok tikus yang diberikan terapi astaxanthin (AXT) mengalami penurunan mediator stres oksidatif dan mediator inflamasi serta peningkatan antioksidan.
Dasheng Fu, et al. (2017)	<i>Effect of astaxanthin on retinal pigment epithelial cells in high glucose: an in-vitro study</i>	Metode <i>True Experimental</i>	Sel epitelium pigmen retina manusia (RPE)	Astaxanthin (ATX) dapat melindungi sel RPE dari aktivasi abnormal dan stres oksidatif yang disebabkan oleh kadar glukosa yang tinggi

Tabel di atas menunjukkan beberapa penelitian-penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan mengenai hubungan antara manfaat astaxanthin dengan perbaikan pada komplikasi diabetes. Pada penelitian yang dilakukan oleh Nafiseh

Sokri Mashhadi *et al.* (2016), penelitian dilakukan dengan metode RCT kepada 44 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kriteria tertentu. Pasien kemudian diberikan terapi astaxanthin (AST) atau placebo secara acak selama 8 minggu dan di observasi hasilnya. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan Basal Metabolic Rate (BMR) pada kelompok pasien yang diberi astaxanthin sehingga kadar lemak visceral, serum trigliserida, VLDL kolesterol, konsentrasi fruktosamin, dan tekanan darah sistolik menurun. Penelitian tersebut juga menunjukkan hasil bahwa pasien yang diberikan terapi AST mengalami penurunan kadar glukosa dalam plasma. Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Po-Ting Yeh *et al.* (2016) menggunakan metode penelitian RCT dan clinical trial. Penelitian dilakukan kepada 50 tikus Wistar betina yang sudah diinjeksi oleh Streptozotocin (STZ) sehingga terinduksi diabetes dan menyebabkan komplikasi kerusakan retina, lalu diberikan terapi astaxanthin dan diamati perubahan yang terjadi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jaringan okuler pada kelompok tikus yang diberikan terapi astaxanthin mengalami penurunan jumlah mediator stres oksidatif dan mediator inflamasi, serta mengalami peningkatan kadar antioksidan dalam tubuhnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Dasheng Fu *et al.* (2017), metode yang digunakan adalah penelitian true experimental dimana mereka membagi subjek penelitian berupa sel epithelium pigmen retina (RPE) manusia menjadi dua kelompok. Kelompok subjek pertama dikultur secara in vitro dalam kadar glukosa tinggi selama 72 jam dan kelompok subjek lainnya dijadikan sebagai kontrol dan tidak diberikan perilaku apapun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa astaxanthin (ATX) dapat melindungi sel RPE dari aktivasi abnormal dan stres oksidatif akibat

kadar glukosa dalam darah yang tinggi. Penelitian yang sudah dilakukan banyak membahas mengenai manfaat astaxanthin secara umum. Ada beberapa penelitian yang membahas mengenai manfaat astaxanthin terhadap komplikasi diabetes, akan tetapi hanya sedikit yang membahas mengenai hubungan antara manfaat pemberian astaxanthin dengan perbaikan gejala neuropati pada pasien diabetes. Aspek inilah yang kemudian membedakan penelitian ini dari penelitian-penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya.

©UKDW

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Terdapat perbaikan *Brief Pain Inventory* (BPI) secara signifikan pada pasien nyeri neuropati diabetik yang diberikan terapi tambahan (add on) astaxanthin dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan terapi standar nyeri neuropati diabetik.

5.2 SARAN

5.2.1 Bagi Klinisi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi tambahan astaxanthin dapat memperbaiki dampak nyeri pada pasien nyeri neuropati diabetika sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan klinisi dalam memberikan terapi pada pasien.

5.2.2 Bagi Penelitian Selanjutnya

Penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan dengan metode blinded serta memasukkan data mengenai durasi setiap subjek penelitian menderita diabetes melitus dan data pengukuran HbA1c setiap subjek untuk mengetahui apakah penyakit diabetes pasien terkontrol atau tidak. Penelitian juga sebaiknya dilaksanakan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan jangka waktu yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambati, R. R., Moi, P. s. & Ravi, S., 2014. Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review. *Marine Drugs*.
- American Academy of Neurology, 2011. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy.
- American Diabetes Association, 2014. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.
- Aminoff, M. J., Boller, F. & Swaab, D. F., 2013. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier.
- Beran, R. G., 2015. Paraesthesia and peripheral neuropathy. *Australian Family Physician*.
- Cavan David, et al., 2015. IDF Diabetes Atlas 7th ed.. *International Diabetes Federation*.
- CDC, 2020. Diabetes and Your Heart. *Centers for Disease Control and Prevention*.
- Chang, M. X. & Xiong , F., 2020. Astaxanthin and its Effects in Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases: Recent Advances and Future Directions. *MDPI*, Volume 25.
- Chawla, A. & Chawla, R., 2016. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*.
- Davinelli, S., Scapagnini, G. & Nielsen, M. E., 2018. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *MDPI*.
- de Boer, I. H. et al., 2017. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *American Diabetes Association*, pp. 1273-1284.
- Donofrio, P. D., 2012. *Textbook of Peripheral Neuropathy*. New York: Springer.
- Dy, S. M. et al., 2017. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pubmed*.
- Forstenpointner, J., Otto, J. & Baron, R., 2018. Individualized neuropathic pain therapy based on phenotyping: are we there yet?. *The Journal of the International Association for the Study of Pain*, 159(3), pp. 569-575.

Grimmig, B. et al., 2017. Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration. *Springer GeroScience*, pp. 19-32.

Jankovic, M. et al., 2021. Genetic and Epigenomic Modifiers of Diabetic Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*.

Javed, S., Petropoulos, I. N., Alam, U. & Malik, R. A., 2015. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*.

Jones, H. R., Burns, T. M., Aminoff, M. J. & Pomeroy, S. L., 2016. *The Netter Collection of Medical Illustrations*. London: Elsevier Health Sciences.

Jung, J. H., Tantry, U. S., Gurbel, P. A. & Jeong, Y.-H., 2015. Current Antiplatelet Treatment Strategy in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, Volume 39.

Kaur, S. & Pandhi, P., 2011. Painful diabetic neuropathy: an update. *Annals of Neurosciences*.

Kautzky-Willer, A., Harreiter, J. & Pacini, G., 2016. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Society*.

Kemenkes, 2018. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.

Khan, T., 2020. What is the pathophysiology of peripheral neuropathy in diabetic ulcers?. *Medscape*.

Landon, R. et al., 2020. Impact of Astaxanthin on Diabetes Pathogenesis and Chronic Complications. *MDPI*.

Lin, W. N., Wen, Y. T. & Tsai, R. K., 2018. Neuroprotective effect of astaxanthin in a rat model of anterior ischemic optic neuropathy. *Investigate Ophthalmology & Visual Science (IOVS)*, 59(9).

Litbang Kemenkes, 2018. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta: s.n.

Longo, D. L. et al., 2012. Harrison's Principle of Internal Medicine. In: New York: Cenveo, pp. 2974 - 2975.

Marcus, J. et al., 2018. An Assessment of Clinically Important Differences on the Worst Pain Severity Item of the Modified Brief Pain Inventory in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Hindawi*.

Papatheodorou, K., 2018. Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*.

Petrie, J. R., Guzik, T. J. & Touyz, R. M., 2018. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian Journal of Cardiology*.

Pop-Busui, R., Ang, L., Kara, M.-S. & Cowdin, N., 2018. Update on the Management of Diabetic Neuropathy. *American Diabetes Association*.

Quan, D., 2020. Diabetic Neuropathy. *Medscape*.

Raputova, J. et al., 2017. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *The Journal of the International Association for the Study of Pain*, 158(12), pp. 2340-2353.

Rolim, L. C., da Silva, E. M. K., De Sá, J. R. & Dib, S. A., 2017. A Systematic Review of Treatment of Painful Diabetic Neuropathy by Pain Phenotype versus Treatment Based on Medical Comorbidities. *Frontiers in Neurology*.

Setiati, S. et al., 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing.

Shaikh, A., 2017. A Practical Approach to Hypertension Management in Diabetes. *Springer Diabetes Therapy*, pp. 981-989.

Singh, J. & Rajbhandari, S., 2014. Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. *Hindawi Pain Research and Treatment*, Volume 2014.

Snyder, M. J., Gibbs, L. M. & Lindsay, T. J., 2016. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *American Family Physician*.

Talukdar, J. et al., 2020. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection*.

Tanto, C., Liwang, F., Hanifati, S. & Pradipta, E. A., 2014. *Kapita Selekt Kedokteran*. Jakarta: Media Aesculapius.

U.S. Department of Health and Human Services, 2016. Risk Factors for Type 2 Diabetes. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.

Ulrich, S., Hildenbrand, F. F., Treder, U. & Fischler, M., 2013. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulmonary Medicine*.

Vollert, J. et al., 2017. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *The Journal of the International Association for the Study of Pain*, 158(8), pp. 1446-1455.

Wafa, A. M., El-Nahas, M. R., Al-Biaumy, A. A. & Mansour, Y. M., 2017. Study of advanced glycation endproducts and their receptors in Egyptian type 2 diabetic individuals with peripheral neuropathy. *Egyptian Journal of Obesity, Diabetes, and Endocrinology*, 3(1), pp. 15-21.

Wisse, B., 2018. Long-term complications of diabetes. *U.S. National Library of Medicine*.

World Health Organization, 2020. Diabetes.

Yagihashi, S., Mizukami, H. & Sugimoto, K., 2011. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go?. *Journal of Diabetes Investigation*.

Yau, M. & Maclaren, N. K., 2018. Etiology and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Endotext*.

©UKDWN