

## Pengaruh Pemberian Alpha Lipoic Acid terhadap Perbaikan Derajat Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy

### The Effect of Alpha Lipoic Acid on Improving the Degree of Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy

Nurmayasari.H.Abd.Rauf<sup>1</sup>, Susi Aulina<sup>2</sup>, Yudy Goysal<sup>2</sup>, Andi Makbul Aman<sup>3</sup>, Nirwana Fitriani Walena<sup>4</sup>, Anastasia Juliana<sup>2</sup>, Andi Weri Sompaa<sup>2</sup> Muhammad Akbar<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis, departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Staf Pengajar Departemen/KSM Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

\*Korespondensi: [akbar@med.unhas.ac.id](mailto:akbar@med.unhas.ac.id)

#### Abstrak

**Latar belakang:** Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin), serta menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian Alpha Lipoic Acid terhadap derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN).

**Metode:** Penelitian true experimental dengan rancangan pre dan post test design yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Alpha lipoic acid terhadap derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* menggunakan *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC).

**Hasil:** Pemberian terapi neuropathy diabetik ditambah Alpha Lipoic Acid 600 mg/ hari selama 8 minggu pada kelompok intervensi memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN). Sebaliknya pemberian terapi neuropathy diabetik tanpa Alpha Lipoic Acid 600 mg/hari selama 8 minggu pada kelompok kontrol tidak memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Polineuropathy* (DSPN), bahkan cenderung memperburuk.

**Kesimpulan:** Pemberian alpha lipoic acid 600 mg per hari selama 8 minggu pada kelompok intervensi memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN) yang didominasi oleh lesi campuran dari derajat 3 (sedang-berat) menjadi derajat 2 (sedang). Sedangkan pemberian terapi neuropathy diabetik tanpa Alpha Lipoic acid (ALA) 600 mg pada kelompok kontrol tidak memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy* (DSPN), bahkan pada 1 kasus tampak mengalami perburukan. Terdapat perbaikan selisih skor *Baba's diabetic classification* (BDC) pada kelompok intervensi yang mendapat terapi ALA 600 mg/hari dibandingkan pada kelompok kontrol.

**Kata Kunci:** Alpha Lipoic Acid; *Distal Symmetrical Diabetic Polineuropathy*; *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC)

#### Abstract

**Introduction:** Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by an increase in blood sugar due to decreased insulin secretion by pancreatic beta cells and/or impaired insulin function (insulin resistance), and causes serious damage to the heart, blood vessels, eyes, kidneys and nerves.

**Objective:** This study aims to determine whether there is an effect of giving Alpha Lipoic Acid on the severity of Diabetic Distal Symmetrical Polyneuropathy in type 2 DM patients.

**Method:** This research is a type of research using a true experimental design with a pre and post test design which aims to determine the effect of giving Alpha lipoic acid supplements on the severity of diabetic symmetrical polyneuropathy using *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC).

**Result:** This study shows that administering standard diabetes mellitus therapy to the control group did not improve the severity of distal symmetrical polyneuropathy (DSPN), and even tended to worsen DSPN. And the improvement in the severity of DSPN was more obvious in the intervention group (the group that received Alpha lipoic acid (ALA) supplements) than in the control group that only received standard therapy.

**Conclusion:** This study concluded that administering alpha lipoic acid supplement therapy 600 mg per day for 8 weeks in the intervention group improved the severity of mixed distal symmetrical polyneuropathy (DSPN) lesions from grade 3 (moderate-severe) to grade 2 (moderate). Then, giving standard diabetes mellitus therapy to the control group did not improve the severity of distal symmetrical polyneuropathy (DSPN), and even tended to worsen DSPN. And the improvement in the severity of DSPN was more obvious in the intervention group (the group that received Alpha lipoic acid (ALA) supplements) than in the control group that only received standard therapy.

**Keywords:** Alpha Lipoic Acid; *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy*, *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC)

## PENDAHULUAN

Sudah sejak lama diabetes mellitus telah menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Menurut International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021, sekitar 1 dari 10 orang atau sebanyak 537 juta orang di dunia hidup dengan diabetes. Angka tersebut diproyeksikan akan meningkat, mencapai 643 juta pada tahun 2030 dan 784 juta pada tahun 2045. Penyakit ini menyebabkan setidaknya 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi diabetes mellitus mencapai 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang. Diasumsikan terus meningkat sebesar 9,2% pada tahun 2019 dan 10,8% pada tahun 2021. Hal tersebut membuat Indonesia menduduki peringkat ke lima dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia (1).

Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah, yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, atau disertai dengan keluhan lain yaitu lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (2).

Komplikasi akut yang mengancam jiwa dari diabetes yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis atau status hiperglikemi hiperosmolar. Selain itu dapat terjadi hipoglikemia berat, simptomatik maupun asimtomatik. Komplikasi kronik DM dapat terjadi baik secara makroangiopati (berupa penyakit pembuluh darah besar meliputi penyakit arteri koroner dan kerusakan pembuluh darah serebral) maupun mikroangiopati (berupa penyakit pembuluh darah kecil meliputi nefropati diabetik, retinopati diabetik dan neuropati diabetik) (3). Komplikasi tersering dari DM adalah polineuropati diabetikum (PD) dengan prevalensi mencapai 21,3-34,5% pada pasien DM tipe I dan 7-34,2% pada pasien DM tipe II. Polineuropati diabetikum (PD) merupakan penyebab utama neuropati di seluruh dunia serta dapat menyebabkan amputasi (4).

*Distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN) sering dijumpai sebagai komplikasi diabetes melitus dengan prevalensi mencapai 50% dari seluruh neuropati diabetik. Pada *distal symmetrical diabetic polyneuropathy* (DSPN) gejala awal yang muncul merupakan akibat terinduksinya serabut saraf kecil yang menimbulkan rasa nyeri dan dysesthesia, dengan karakteristik nyeri terbakar, nyeri pedih, rasa kesemutan dan shooting pain atau seperti terkena sengatan listrik yang biasanya memburuk pada malam hari, hiperalgesia dan allodynia. Keluhan nyeri neuropati yang timbul berdampak pada kualitas hidup dan aktivitas sehari-hari seperti berjalan, menaiki tangga dan tidur (5).

Kondisi hiperglikemik mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas pada mitokondria. Pemberian antioksidan merupakan usaha menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes. Berbagai macam suplemen yang mengandung antioksidan dan atau faktor yang dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) berpotensi untuk memperbaiki disfungsi endotel dan fungsi mitokondria dalam sel, serta menurunkan aktifitas dari enzim NADPH oksidase. Dalam kasus komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada penderita diabetes melitus, terapi antioksidan bermanfaat apabila diberikan bersamaan dengan terapi untuk mengendalikan tekanan darah, kondisi dislipidemia, dan kontrol kadar glukosa secara optimal (6).

Salah satu antioksidan yang menarik untuk diteliti efeknya terhadap neuropathy diabetik adalah  $\alpha$  lipoic acid (ALA). Asam lipoat merupakan antioksidan yang poten yang berfungsi sebagai kofaktor pada kompleks multienzim, seperti piruvat dehidrogenase dan ketogutarat dehidrogenase. Dalam bentuk tereduksinya, dihidrolipoat bereaksi dan menetralkan ROS, seperti radikal superoksida, dan radikal hidroksil (7).

ALA bertindak sebagai antioksidan dengan menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan memulihkan kerusakan yang disebabkan oleh oksida lain. ALA akan meningkatkan kadar glutathion dan menghambat peroksidasi lipid. ALA menurunkan kadar HbA1c, dengan meningkatkan transportasi glukosa transporter tipe 4 (GLUT-4) ke lemak dan membran sel otot juga meningkatkan aktivitas transportasi glukosa otot rangka. ALA dianggap sebagai agen insulin mimetik, serta terbukti meningkatkan kecepatan konduksi saraf motorik dan sensorik pada neuropati diabetik serta melindungi saraf perifer dari iskemia (8).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian Alpha Lipoic Acid terhadap derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN).

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian dengan menggunakan desain penelitian *True Experimental* dengan rancangan *pre* dan *post test* design yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Alpha lipoic acid* (ALA) terhadap derajat keparahan *distal symmetrical diabetic polineuropathy* (DSPN) menggunakan *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* (BDC). Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada Juli- September 2023 sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel diambil dari populasi

penelitian berdasarkan urutan masuknya ke Rumah Sakit (*consecutive sampling*) dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data diolah dengan *software GraphPad Prism*, *Spearman correlation*: Pengaruh pemberian *Alpha Lipoic Acid* dengan perbaikan derajat keparahan DSPN dengan perbedaan dianggap signifikan jika  $p < 0.05$ .

## HASIL

### Diperoleh 30 sampel penelitian yang terdiri dari 15 kelompok kontrol dan kelompok intervensi

**Tabel 1.** Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik Sampel Penelitian	Kelompok Kontrol (Terapi standar)		Kelompok Intervensi (Terapi Standar + 600 mg ALA)	
	N=15		N=15	
	n	%	n	%
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	9	60.0	8	53.3
Perempuan	6	40.0	7	46.7
<b>Umur</b>				
Dewasa (26-45 tahun)	0	0.0	1	6.7
Lansia (46-65 tahun)	15	100.0	14	93.3
<b>Durasi DM</b>				
<5 tahun	2	13.3	3	20.0
>5 tahun	13	86.7	12	80.0
Kadar HbA1c	10.43 ± 1.94		11.58 ± 1.32	
Dislipidemia	5	33.3	13	86.7
Hipertensi	6	40.0	12	80.0
Merokok	3	20.0	0	0.0

Berdasarkan tabel 1, proporsi karakteristik antar sampel pada kedua kelompok cenderung sama. Pada kelompok kontrol, pasien berjenis kelamin laki-laki 9 (60.0%) dan perempuan 6 (40.0%), pada kelompok intervensi terdiri atas 8 orang (53.3%) laki-laki dan 7 orang (46.7%) perempuan. Pada kelompok kontrol, seluruh sampel berusia 46-65 tahun sedang pada kelompok intervensi terdapat 1 orang (6.7%) yang berusia 26-45 tahun dan 14 orang (93.3%) yang berusia 46-65 tahun.

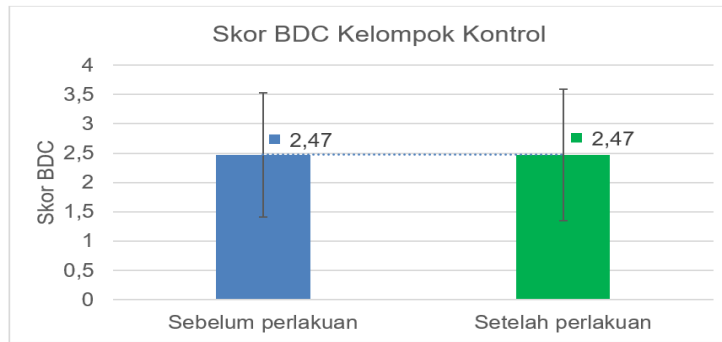
Kadar HbA1C pada kelompok kontrol  $10.43 \pm 1.94$  % dan kelompok intervensi  $11.58 \pm 1.32$ %. Jumlah sampel yang mengalami dislipidemia pada kelompok kontrol sebanyak 3 orang (33.3%) sedangkan pada kelompok intervensi sebanyak 13 orang (86.7%). Jumlah sampel yang mengalami hipertensi pada kelompok kontrol sebanyak 6 orang (40.0%), sedangkan pada kelompok intervensi sebanyak 12 orang (80%). Jumlah sampel yang merokok pada kelompok kontrol sebanyak 3 orang (20.0%) dan tidak ditemukan sampel yang merokok pada kelompok intervensi.

### Perbandingan Skor *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* Sebelum dan Setelah Dilakukan Terapi Neuropathy Diabetik (Kelompok Kontrol)

**Tabel 2.** Perbandingan Skor *Baba's Diabetic Classification* Sebelum dan Setelah Dilakukan Terapi Neuropathy Diabetik

Variabel	Skor BDC Kelompok Kontrol			
	Uji Deskriptif		Uji T Berpasangan	
	Rerata	Standar deviasi	Mean difference	P-value
Sebelum perlakuan	2.47	1.060	0.00 ( $\pm 0.535$ )	<b>1.000</b>
Setelah perlakuan	2.47	1.125		

Sumber: data primer



**Gambar 1.** Analisis perbandingan skor BDC pada kelompok control sebelum dan setelah terapi neuropathy diabetik

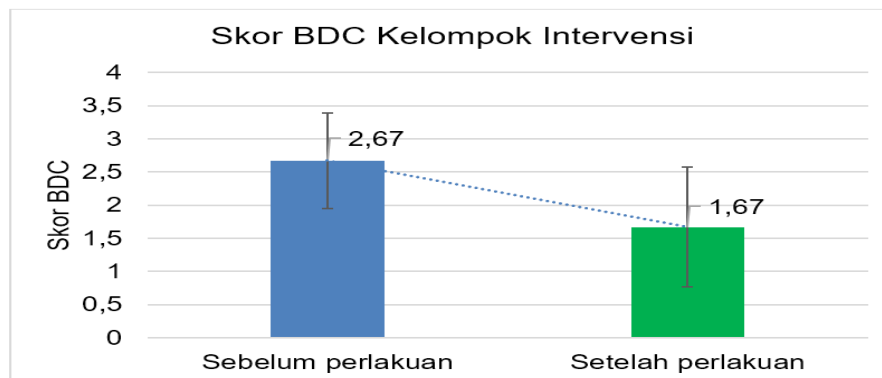
Berdasarkan tabel 2 diperoleh bahwa rerata skor BDC pada kelompok yang hanya diberikan perlakuan terapi neuropathy diabetik sebelum perlakuan sebesar 2.47 ( $\pm 1.060$ ) dan setelah perlakuan sebesar 2.47 ( $\pm 1.125$ ). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perubahan rerata skor BDC setelah terapi neuropathy diabetik tanpa diberikan Alpa Lipoic Acid (ALA). Pada uji normalitas, data skor BDC pada kelompok kontrol ini terdistribusi secara normal, sehingga memenuhi syarat uji parametrik T berpasangan.

Nilai signifikasi hasil uji T berpasangan sebesar 1.000 ( $p > 0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan rerata skor BDC sebelum dan setelah terapi neuropathy diabetik. Yang berarti bahwa terapi neuropathy diabetik tanpa intervensi ALA tidak memperbaiki skor BDC. Pada tabel di atas diketahui juga bahwa nilai perbedaan rerata (*mean difference*) sebelum dan setelah perlakuan sebesar 0.00 ( $\pm 0.535$ ) yang berarti tidak ada perubahan rerata skor BDC sebelum dan setelah terapi neuropathy diabetik tanpa ALA.

**Perbandingan Skor *Baba's Diabetic Classification* sebelum dan setelah dilakukan terapi intervensi (Terapi Neuropathy Diabetik + Ala 600mg/Hari)**

**Tabel 3.** Perbandingan Skor *Baba's Diabetic Classification* Sebelum dan Setelah Dilakukan Terapi Intervensi (Terapi Neuropathy Diabetik + ALA 600 mg/hari)

Variabel	Skor BDC kelompok Intervensi		
	Uji Deskriptif		Uji wilcoxon
	Rerata	Standar deviasi	<i>P-value</i> = 0.008*
Sebelum perlakuan	2.67	0.724	
Setelah perlakuan	1.67	0.900	



**Gambar 2.** Analisis perbandingan skor BDC pada kelompok intervensi sebelum dan setelah terapi Neuropathy diabetik ditambah ALA 600 mg/hari

Berdasarkan tabel 3, diperoleh rerata skor BDC pada kelompok intervensi (Terapi Neuropathy diabetik + ALA 600 mg/hari selama 8 minggu) sebelum perlakuan sebesar 2.67 ( $\pm 0.724$ ) dan setelah perlakuan sebesar 1.67 ( $\pm 0.900$ ), yang berarti bahwa terdapat perubahan rerata skor BDC setelah intervensi. Pada uji normalitas, data skor

BDC pada kelompok intervensi ini tidak terdistribusi secara normal, sehingga dilakukan uji non-parametrik wilcoxon dan diperoleh p-value sebesar 0.008 ( $p < 0,05$ ), artinya terdapat pengaruh terapi intervensi (terapi neuropathy diabetik + ALA 600 mg/hari selama 8 minggu) dalam memperbaiki skor BDC.

### Perbandingan Selisih Perbaikan Skor *Baba's Diabetic Neuropathy Classification* Pada Kelompok Yang Menerima Terapi Neuropathy Diabetik dan Kelompok Yang Menerima Terapi Intervensi (Terapi neuropathy diabetik + Ala 600 mg/ Hari)

**Tabel 4.** Perbandingan Selisih Skor *Baba's Diabetic Classification* Sebelum dan Setelah Perlakuan pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Intervensi

Variabel	Selisih Skor BDC		
	Uji Deskriptif		Uji Mann-Whitney
	Rerata	Standar deviasi	
Kelompok kontrol	0.00	0.138	P-value = <b>0.005*</b>
Kelompok uji	1.00	0.309	

Sumber: data primer



**Grafik 3.** Analisis perbandingan skor BDC pada kelompok yang menerima terapi neuropathy diabetik dan kelompok yang menerima terapi intervensi ( terapi neuropathy diabetik + ALA 600 mg)

Berdasarkan tabel 4, diketahui bahwa rerata perubahan skor BDC sebelum-setelah perlakuan pada kelompok kontrol sebesar 0.00 ( $\pm 0.138$ ) dan pada kelompok intervensi sebesar 1.00 ( $\pm 0.309$ ). Menunjukkan bahwa terdapat perbedaan selisih skor BDC sebelum-setelah perlakuan pada masing-masing kelompok. Pada uji normalitas, data selisih skor BDC pada kelompok kedua kelompok ini tidak terdistribusi secara normal, sehingga dilakukan uji non-parametrik mann-whitney, dan ditemukan p-value sebesar 0.005 ( $p < 0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata selisih skor BDC pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi, yang berarti bahwa terapi intervensi (terapi neuropathy diabetik + ALA 600 mg/hari selama 8 minggu) memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan skor BDC yaitu sebesar  $1.00 \pm 0.309$  dibanding kelompok kontrol.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode *true experimental* dengan *rancangan pre and post test design* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Alpha Lipoic Acid* dengan derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN). Total sampel yang terlibat dalam penelitian ini sebanyak 30 pasien DM tipe 2. Sampel kemudian dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (terapi neuropathy diabetik) dan kelompok intervensi (terapi neuropathy diabetik + Alpha lipoic acid 600 mg) yang masing-masing terdiri atas 15 sampel.

Pada studi ini, ditemukan bahwa jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki 17 orang (56.67%). Perempuan sebanyak 13 orang (43.33%). Hasil ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Weng (2020) yang menemukan bahwa sebagian besar penderita DSPN berjenis kelamin laki-laki (9). Pada studi lain oleh Alshammari N (2022) menemukan bahwa perempuan lebih banyak menderita DSPN dibanding laki-laki, akan tetapi dalam studi tersebut, setelah dilakukan uji model regresi logistik biner, diketahui bahwa laki-laki lebih berisiko menderita DSPN sebesar 1.294 kali dibanding perempuan ( $p = 0.003$ ) (10).

Pada penelitian ini, sebagian besar sampel pada kedua kelompok berada pada kelompok usia 46-65 tahun. Temuan serupa ditemukan oleh Layuk and Glory Golden Allo (2021) dimana sebagian besar pasien DM tipe 2 yang menderita DSPN berada pada kelompok usia 45-65 tahun (11). Pada studi meta-analisis oleh Liu (2019) 13 studi cross-sectional dan dua studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa efek usia berpengaruh pada DSPN, usia dianggap sebagai faktor paparan yang stabil (12). Usia tua dengan Diabetes Melitus merupakan risiko besar untuk komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Insidensi neuropati perifer meningkat seiring usia, berkaitan dengan proses penuaan sistem saraf tepi (13).

Pada penelitian ini semua subjek penderita DSPN memiliki kadar HbA1C lebih dari normal dan sebagian besar memiliki durasi DM tipe 2 >5 tahun (83.33%). Durasi DM yang lama dan kontrol glikemik yang buruk berkaitan dengan peningkatan produksi AGE, gangguan metabolik, cedera endotelial, dan produk oksidatif (14). Dalam studi yang dilakukan oleh Daniella (2021) ditemukan bahwa tiap peningkatan 1% kadar HbA1C akan meningkatkan risiko mengalami neuropati diabetik sebesar 2.8 kali lipat. Semakin lama seseorang menderita DM, proses tersebut akan berlangsung lebih lama dan pada akhirnya semakin merusak sel saraf (15). Hal tersebut dibuktikan dalam penelitian Lee (2015) yang menemukan bahwa prevalensi neuropathy diabetik pada pasien dengan DM < 5 tahun sebesar 20,8% dan pada DM >10 tahun sebesar 36,8% (16).

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar subjek menderita dislipidemia (60%). Diketahui bahwa glukosa dan lipid bersama-sama terlibat dalam patogenesis neuropati diabetik. Keduanya menyebabkan stress osmotik, peningkatan beban transport elektron berlebih, dan produksi ROS yang berakibat terhadap kerusakan DNA dan apoptosis sel saraf (9). Kadar kolesterol yang tinggi meningkatkan risiko sebesar 1.588 kali ( $p=0.003$ ), kadar trigliserida tinggi meningkatkan risiko sebesar 1.290 kali ( $p=0.004$ ), dan kadar LDL tinggi meningkatkan risiko sebesar 1.299 kali ( $p=0.007$ ) (17).

Pada penelitian ini, didapatkan sekitar 10% sampel merupakan perokok. Hasil serupa ditemukan oleh Bansal (2014) yang melaporkan bahwa sekitar 12.4% pasien DM tipe 2 yang mengalami DSPN merupakan perokok. Dalam penelitian tersebut tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara merokok dengan DSPN (19). Merokok dikaitkan dengan stres oksidatif, peradangan sistemik, dan disfungsi endotel pada diabetes yang dapat meningkatkan risiko kerusakan saraf secara paralel dengan faktor metabolik. Merokok juga dapat memiliki efek toksik langsung, dan dapat menginduksi terjadinya neuropati diabetik melalui hipoksemia dan insufisiensi mikrovaskular (20).

Pada penelitian ini, sampel dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok intervensi. Pada kelompok kontrol, rerata skor BDC sebelum pemberian terapi neuropathy diabetik sebesar 2.47 ( $\pm 1.060$ ) dan setelah perlakuan sebesar 2.47 ( $\pm 1.125$ ) dengan nilai nilai signifikansi hasil uji T berpasangan sebesar 1.000 ( $p>0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan rerata skor BDC sebelum dan setelah terapi neuropathy diabetik saja tanpa pemberian Alpha lipoic acid (ALA).

Hasil serupa juga ditemukan oleh Vijayakumar (2014) yang membandingkan pemberian ALA 600mg/hari selama 3 bulan versus pemberian plasebo + terapi standar pada kelompok kontrol pasien DM tipe 2 yang menderita DSPN. Pada kelompok kontrol, tidak ditemukan adanya perbaikan hasil pengukuran pada parameter elektrofisiologi konduksi saraf yang meliputi nerve conduction velocity, distal latency dan amplitudo setelah 3 bulan pemberian plasebo (21).

Pada penelitian ini, pada kelompok intervensi yang menerima terapi neuropathy diabetik + ditambah Alpha lipoic acid 600 mg/hari selama 8 minggu menunjukkan nilai rerata skor BDC sebelum perlakuan sebesar 2.67 ( $\pm 0.724$ ) dan setelah perlakuan sebesar 1.67 ( $\pm 0.900$ ). Hasil uji wilcoxon, diperoleh p-value sebesar 0.008 ( $p<0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbaikan signifikan rerata skor BDC sebelum dan setelah terapi intervensi.

Hasil serupa ditemukan pada studi yang dilakukan oleh Won (2019) terhadap pasien diabetik neuropati yang mendapatkan ALA 600 mg/hari selama 12 minggu mampu memperbaiki skor VAS ( $p<0.001$ ) dan total symptoms score ( $p<0.001$ ) dan perception threshold yang signifikan bila dibandingkan sebelum suplementasi ALA. Hasil penelitian di atas juga serupa dengan studi Vijayakumar (2014) yang menemukan bahwa terdapat perbaikan parameter elektrofisiologi konduksi saraf yang signifikan setelah suplementasi ALA 600 mg/hari selama 3 bulan pada pasien diabetic peripheral neuropathy (22)

Peneliti membandingkan selisih skor BDC sebelum dan setelah perlakuan antar kedua kelompok. Ditemukan bahwa selisih BDC pada kelompok kontrol sebesar 0.00 ( $\pm 0.138$ ) dan pada kelompok intervensi sebesar 1.00 ( $\pm 0.309$ ). Berdasarkan hasil uji mann whitney, p-value sebesar 0.005 ( $p<0,05$ ). Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata selisih skor BDC pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi, artinya pengaruh terapi intervensi (terapi neuropathy diabetik + ALA 600 mg/hari selama 8 minggu) memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan skor BDC yaitu sebesar  $1.00 \pm 0.309$  dibanding kelompok kontrol. Hasil positif juga ditemukan pada penelitian Siddique (2021) yang memberikan suplementasi ALA 600 mg/hari selama 6 bulan yang menemukan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada selisih nilai total symptoms score ( $p<0.001$ ) dibandingkan kelompok kontrol yang hanya menerima terapi standar (23).

Hasil penelitian ini menunjukkan potensi positif suplementasi ALA terhadap perbaikan klinis DSPN pada pasien DM tipe 2. Potensi ALA dalam meningkatkan outcome pasien neuropati diabetik juga telah dipertegas dalam studi meta analisis yang melibatkan 10 studi randomized control trial dengan total sampel 1242 diperoleh bahwa suplementasi ALA pada berbagai dosis mampu memberikan hasil positif pada parameter neurological disability score (NDS), total symptoms' score (TSS) dan global satisfaction score. Sedangkan pada penelitian

tersebut, tidak berhasil menyimpulkan peran ALA dalam perubahan nilai nerve conduction study diakibatkan karena kurangnya publikasi mengenai hal tersebut (24).

Reactive oxygen and nitrogen species (RONS) merupakan produk sampingan dari metabolisme seluler normal dan diproduksi normal sebagai bagian dari sistem kekebalan bawaan tubuh. Namun, pelepasan RONS yang berlebihan memicu stres oksidatif sebagai pembawa pesan sinyal di seluruh jalur kematian sel (apoptosis, nekrosis, dan autofagi). Ketika ROS terakumulasi, molekul endogen menjadi tidak mencukupi untuk menangkal ROS, yang mengakibatkan peningkatan stres oksidatif (25).

Kerusakan saraf tepi dapat terjadi melalui lima mekanisme yaitu jalur poliol (metabolisme glukosa), akumulasi produk akhir glikosilasi lanjut, keterlibatan poli (ADP-ribose) polimerase, jalur heksosamin, dan jalur protein kinase C. Semua jalur ini diaktifkan ketika kadar glukosa tinggi sehingga dapat menyebabkan insufisiensi pembuluh darah dan stres oksidatif, yang kemudian menyebabkan kerusakan saraf (26). Sebagai senyawa dengan potensi antioksidan, ALA memiliki potensi dalam pengobatan nyeri neuropatik. Suplementasi ALA pada berbagai penelitian menunjukkan peningkatan perubahan neurovaskular diinduksi oleh peningkatan aktivitas pembersihan radikal bebas oksigen dari asam  $\alpha$ -lipoat dan juga membantu dalam menghambat kerusakan endotel yang diinduksi oleh radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif pada individu diabetes yang kapasitas antioksidannya rusak karena jalur poliol yang aktif (27).

Keterbatasan penelitian ini ialah heterogenitas sampel penelitian yang dapat menimbulkan bias pada hasil, dimana jumlah sampel penelitian untuk penderita dislipidemia dan hipertensi pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi yang tidak terdistribusi secara merata, dikarenakan pengambilan sampel yang dilakukan secara consecutive sampling, oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut dengan homogenitas tinggi serta dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

## KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian terapi alpha lipoic acid 600 mg per hari selama 8 minggu pada kelompok intervensi memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN) yang didominasi oleh lesi campuran dari derajat 3 (sedang-berat) menjadi derajat 2 (sedang). Sedangkan pemberian terapi neuropathy diabetik tanpa suplemen ALA 600 mg pada kelompok kontrol tidak memperbaiki derajat keparahan *Distal Symmetrical Diabetic Polyneuropathy* (DSPN), bahkan cenderung memperburuk DSPN. Dan terdapat perbaikan selisih skor *Baba's diabetic neuropathy classification* (BDC) pada kelompok intervensi yang mendapat tambahan suplemen ALA 600 mg/hari dibanding kelompok kontrol.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Laporan nasional riskesdas 2018. Jakarta Kemenkes RI. 2018;154–66.
2. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement\_1):S15–33.
3. Essinta RF. PENGARUH CHAIR BASED EXERCISE TERHADAP NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2. Poltekkes Kemenkes Yogyakarta; 2022.
4. do Nascimento DM, Dias AF, de Araújo Junior CP, de Freitas Rosa M, Morais JPS, de Figueirêdo MCB. A comprehensive approach for obtaining cellulose nanocrystal from coconut fiber. Part II: Environmental assessment of technological pathways. *Ind Crops Prod*. 2016;93:58–65.
5. Amelia R, Wahyuni AS, Yunanda Y. Diabetic neuropathy among type 2 diabetes mellitus patients at amplas primary health care in Medan city. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(20):3400.
6. Bhale DV, Patil DS, Mahat RK. Study of malondialdehyde (MDA) as a marker of oxidative stress in obese male individuals. *Int J Recent Trends Sci Technol*. 2014;10(1):51–2.
7. Masola B, Oguntibeju OO, Oyenih AB. Centella asiatica ameliorates diabetes-induced stress in rat tissues via influences on antioxidants and inflammatory cytokines. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:447–57.
8. Muzakir Rizani A, Ari Wibowo T. Analisis Praktik Klinik Keperawatan pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Intervensi Inovasi Terapi Tens (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation) Selama 15 Menit Terhadap Penurunan Nyeri Neuropati Perifer di Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD A. Wahab Sjahranie Tahun 2016. 2016;
9. Wang K, Yu D, Yao T, Zhang S, Wen L, Gu C. Retrospective study of the ultrasound characteristics of the tibial nerve in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy. *Ann Palliat Med*. 2021;10(8):8787796–8796.
10. Batool S, Rasool G, Alshammari N, Khan I, Kaneez H, Hamadneh N. Numerical analysis of heat and mass transfer in micropolar nanofluids flow through lid driven cavity: Finite volume approach. *Case Stud Therm Eng*. 2022;37:102233.

11. Layuk GGA. Profil Lipid Pada pasien Diabetes Tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2020–30 Juni 2020. UNIVERSITAS HASANUDDIN; 2021.
12. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212574.
13. Perez-Matos MC, Morales-Alvarez MC, Mendivil CO. Lipids: a suitable therapeutic target in diabetic neuropathy? *J Diabetes Res*. 2017;2017.
14. Tohir NA, Anggitasari W. PENGGUNAAN TERAPI KOMBINASI METFORMIN DAN GLIMEPIRIDE PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RS CITRA HUSADA JEMBER. Universitas dr. SOEBANDI; 2023.
15. Daniella D, Kandarini Y, Mahadita GW. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: a systematic review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(F):118–23.
16. Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. *Front public Heal*. 2020;8:534372.
17. Delfina S, Carolita I, Habsah S. Analisis Determinan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Usia Produktif. *J Kesehat Tambusai*. 2021;2(4):141–51.
18. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *bmj*. 2019;366.
19. Yue F, Cheng Y, Breschi A, Vierstra J, Wu W, Ryba T, et al. A comparative encyclopedia of DNA elements in the mouse genome. *Nature*. 2014;515(7527):355–64.
20. Burke A, FitzGerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46(1):79–90.
21. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818–27.
22. Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol*. 2014;104(1):15–25.
23. Islam MS, Siddique AB, Akter R, Tasnim R, Sujan MSH, Ward PR, et al. Knowledge, attitudes and perceptions towards COVID-19 vaccinations: a cross-sectional community survey in Bangladesh. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1–11.
24. Kakrani AL, Gokhale VS, Vohra K V, Chaudhary N. Clinical and nerve conduction study correlation in patients of diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(1):24–7.
25. Zainuri A. Pengaruh pemberian ekstrak biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap kadar SOD dan MDA hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2019.
26. Widowati R. HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KECEPATAN HANTAR SARAF NERVUS SURALIS PADA PASIEN POLINEUROPATI DIABETIK. UNS (Sebelas Maret University); 2023.
27. Yuslianti ER. Pengantar radikal bebas dan antioksidan. Deepublish; 2018.