

**EFEKTIFITAS PEMBERIAN *ALPHA LIPOIC ACID*
TERHADAP *PHOTO STRESS RECOVERY TIME* PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Mendapatkan gelar Dokter Spesialis Mata**

Oleh

DASRINAL

No.CHS.1562/05



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2011**

**EFEKTIFITAS PEMBERIAN *ALPHA LIPOIC ACID*
TERHADAP *PHOTO STRESS RECOVERY TIME* PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Mendapatkan gelar Dokter Spesialis Mata**

Oleh

DASRINAL

No.CHS.1562/05



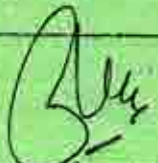

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2011**

EFEKTIFITAS PEMBERIAN *ALPHA LIPOIC ACID* TERHADAP *PHOTO STRESS RECOVERY TIME* PADA PENDERITA DIABETES MELITUS

Tesis

DASRINAL
No.CHS.1562/05

Tesis ini telah diperiksa dan disetujui oleh Pembimbing

Nama	Jabatan	Tanda-tangan
Dr.Hj.Getry Sukmawati, SpM(K)	Pembimbing I	
Dr.H.Heksan, SpM(K)	Pembimbing II	

EFFECTIVENESS OF ALPHA LIPOIC ACID TO PHOTO STRESS RECOVERY TIME IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Dasrinal

Department of Ophthalmology

Faculty of Medicine Andalas University / Dr M Djamil Hospital

ABSTRACT

Purpose :

To know the effectiveness of alpha lipoic acid to improve PhotoStress Recovery Time (PSRT) value in patients with Diabetes Mellitus (DM)

Method :

Research method was experimental research on patients diagnosed with diabetes mellitus in Department of Internal Medicine of Dr. M. Djamil Padang conducted during June to December 2010. Research subjects were 47 eyes of 24 patients with a Photo Stress Recovery Time (PSRT) value which longer than normal (> 20 seconds). In the study, subjects were given alpha lipoic acid 600 mg orally once daily for 45 days. Study subjects were controlled every two weeks (15 days) and recorded their Photo Stress Recovery Time.

Results :

The subjects were 24 patients with DM that consisted of 17 women and 7 men with the majority profession of the subjects were civil servants (45%). Average total value of the initial PSRT of all subjects was 26.97 seconds, the average value of PSRT after administration of ALA 600 mg/day orally for 2 weeks was 23.77 seconds, after 4 weeks average PSRT value was 20.25 seconds and after 6 weeks average PSRT value was 19.68 seconds. Improvement value of PSRT were statistically significant with $p = 0.000$.

The average final value of PSRT after administration of ALA 600 mg/day orally for 45 days according to age distribution as in the age group 40-45 years with a value of PSRT 18.20 seconds, age group 46-50 years PSRT value 20.71 seconds, the group age 51-55 PSRT value 20.61 seconds, the 56-60 year age group PSRT values 19.61 seconds. Total average PSRT value after administration of ALA 600 mg/day for 45 days was 19.68 seconds $p = 0.138$ (not significant).

The average final PSRT value after administration of ALA 600 mg/day orally in relation to DM duration distributed as follows. At DM known ≤ 24 months, the average PRST value was 19.96 seconds, 25-48 months average PSRT value was 18.65 seconds, 49-72 months average PRST value was 19.96 seconds, > 72 months average PSRT value is 18.92 seconds. The total average PRST value in relation with diabetes mellitus duration was 19.68 seconds, $p = 0.644$ (not significant).

Changes in blood sugar concentration after administration of ALA 600 mg/day from an average initial blood sugar 256.43 ± 90.60 mg% after fourth week average blood sugar concentration dropped 164.13 ± 35.76 mg%, $p = .076$ (not significant).

Conclusion :

Administration of ALA 600 mg / day orally for 45 days on 24 subjects (47 eyes) patients with DM was significantly improves the Photo Stress Recovery Time value ($p = 0.000$). The relationship of DM patients' age, duration of diabetes mellitus and changes in blood sugar concentration by improving the PSRT value after administration of ALA 600 mg/day for 45 days was not statistically significant.

Keywords :

Diabetes Mellitus, Alpha Lipoic Acid, Photo Stress Recovery Time (PSRT)

EFEKTIFITAS PEMBERIAN *ALPHA LIPOIC ACID* TERHADAP *PHOTO STRESS RECOVERY TIME* PADA PENDERITA DIABETES MELITUS

Dasrinal

Bagian Ilmu Kesehatan Mata

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr M Djamil

ABSTRAK

Tujuan :

Mengetahui efektifitas pemberian *Alpha Lipoic Acid* terhadap perbaikan nilai *Photo Stress Recovery Time (PSRT)* pada penderita Diabetes Mellitus (DM)

Metode :

Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental terhadap penderita Diabetes Mellitus yang sudah didiagnosa dibagian penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang yang dilakukan selama bulan Juni sampai Desember 2010. Subjek penelitian 47 mata dari 24 pasien dengan nilai *Photo Stress Recovery Time (PSRT)* yang memanjang dari normal (>20 detik). Pada subjek penelitian diberikan *Alpha Lipoic Acid* 600 mg secara oral satu kali sehari selama 45 hari. Subjek penelitian dikontrol setiap dua minggu (15 hari) dan dihitung nilai *Photo Stress Recovery Time*-nya

Hasil :

Subjek penelitian adalah 24 orang penderita DM yang terdiri dari 17 orang wanita 7 orang laki-laki dengan mayoritas pekerjaan subjek adalah PNS (45 %). Nilai total rata-rata PSRT awal semua subjek adalah 26,97 detik, nilai rata-rata PSRT setelah diberikan ALA 600 mg/hari oral selama 2 minggu adalah 23,77 detik, setelah 4 minggu nilai rata-rata PSRT adalah 20,25 detik dan setelah 6 minggu nilai rata-rata PSRT adalah 19,68 detik. Perbaikan nilai PSRT bermakna secara statistik dengan $p=0,000$.

Nilai akhir rata-rata PSRT setelah diberikan ALA 600 mg/hari secara oral selama 45 hari menurut distribusi umur adalah pada kelompok umur 40-45 tahun dengan nilai PSRT 18,20 detik, kelompok umur 46-50 tahun nilai PSRT 20,71 detik, kelompok umur 51-55 nilai PSRT 20,61 detik, kelompok umur 56-60 tahun nilai PSRT 19,61 detik. Total rata-rata PSRT setelah diberikan ALA 600 mg/hari selama 45 hari adalah 19,68 detik $p=0,138$ (tidak bermakna).

Nilai akhir rata-rata PSRT setelah pemberian ALA 600 mg/hari secara oral jika dihubungkan dengan lama dikenal DM terdistribusi sebagai berikut. Pada lama dikenal DM ≤ 24 bulan nilai rata-rata PSRT adalah 19,96 detik, 25-48 bulan nilai rata-rata PSRTnya adalah 18,65 detik, 49-72 bulan nilai rata-rata PSRT nya adalah 19,96 detik, > 72 bulan nilai rata-rata PSRT adalah 18,92 detik. Nilai total rata-rata PSRT dihubungkan dengan lama dikenal DM adalah 19,68 detik, $p=0,644$ (tidak bermakna).

Perubahan gula darah setelah diberikan ALA 600 mg/hari dari rata-rata gula darah awal $256,43 \pm 90,60$ mg% setelah minggu ke IV rata-rata gula darah menurun $164,13 \pm 35,76$ mg%, $p=0,076$ (tidak bermakna).

Kesimpulan :

Pemberian ALA 600 mg/hari oral selama 45 hari pada 24 subjek (47 mata) penderita DM sangat bermakna memperbaiki nilai *Photo Stress Recovery Time* ($p=0,000$). Hubungan umur penderita DM, lama dikenal DM dan perubahan gula darah dengan perbaikan nilai PSRT setelah pemberian ALA 600 mg/hari selama 45 hari tidak bermakna secara statistik.

Kata Kunci :

Diabetes Melitus, Alpha Lipoic Acid, *Photo Stress Recovery Time* (PSRT)

KATA PENGANTAR

Assalammu'alaikum Wr. Wb

Bismillahirrahmanirrahim.

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tugas akhir yang berjudul :

EFEKTIFITAS PEMBERIAN *ALPHA LIPOIC ACID* TERHADAP *PHOTO STRESS RECOVERY TIME* PADA PENDERITA DIABETES MELITUS

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada :

1. Prof. Dr.H. Khalilul Rahman, SpM(K), selaku Ketua Program Studi (KPS) Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Kesehatan Mata fakultas kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan serta membagi pengalaman dan nasehat yang sangat berguna bagi penulis
2. Dr. H. Ardizal Rahman, SpM(K), selaku Ketua Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, yang telah banyak memberikan bimbingan selama mengikuti pendidikan dan pelaksanaan penelitian ini
3. Dr. Hj. Getry Sukmawati, SpM(K) sebagai pembimbing I yang telah banyak memberikan bimbingan dan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama pendidikan, persiapan, pelaksanaan penelitian hingga penyusunan tugas akhir ini bisa sempurna

4. Dr. H. Heksan, SpM(K) sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama pendidikan, persiapan, pelaksanaan penelitian hingga penyusunan tugas akhir ini
5. Prof. Dr. H. Ibrahim S, SpM(K) yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan
6. Prof. Dr. H. Marias Marianas, SpM(K) yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan
7. Dr. H. Muslim, SpM(K), Dr. H. Yaskur Syarif, SpM, Dr. Hj. Kemala Sayuti, SpM(K), Dr. H. M. Hidayat, SpM, Dr. Hj. Irayanti, SpM, Dr. Harmen, SpM, Dr. Hj. Hendriati, SpM, Dr. H. Marjis, SpM, Dr. Andri Ariesti, SpM, Dr. Azwin Aziz, SpM, Dr. Sri Handayani Mega Putri, SpM, Dr. Weni Helvinda, SpM, Dr. Mardijas Effendi, SpM, Dr. Fitriatul Ilahi, SpM dan Dr. Havriza Vitresia, SpM
8. Dr. Hj. Ellya Thaher, SpM, Dr. Hj. Sri Hartanti, SpM, Dr. H. Zuhri Zainun, SpM, Dr. Khairul Sahid, SpM, sebagai staf pengajar di BKMM dan RS Achmad Muchtar Bukittinggi, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan selama mengikuti pendidikan
9. Direktur RS Dr. M. Djamil Padang yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PPDS di Bagian Ilmu Kesehatan Mata
10. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang yang telah menyediakan fasilitas selama mengikuti PPDS di Bagian Ilmu Kesehatan Mata
11. Teman-teman sejawat residen di Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS. Dr. M. Djamil Padang atas bantuan serta kerjasama yang telah terbina selama ini.
12. Rekan-rekan paramedik bangsal dan poliklinik Bagian Ilmu Kesehatan Mata RS Dr. M. Djamil Padang atas kerjasama dan bantuan yang telah terbina selama ini

Disamping itu terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada :

13. Almarhum Ayah Muh. Nagur dan Ibu Darsimah yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik serta tak henti-hentinya memberikan dorongan dan do'a kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini
14. Papa Arlis dan Mama Asnimar yang telah banyak memberikan motivasi bantuan moril dan materil dalam menyelesaikan pendidikan ini
15. Isteriku tercinta Ns. Nita Ariani, S.Kep yang telah mendampingi penulis dengan penuh kesabaran, pengertian dan pengorbanan serta anak-anakku tercinta Kradiceck Nozky Danit dan Salmana Filardhi Danit yang menjadi sumber inspirasi dan semangat penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini
16. Adik-adikku tersayang dan Kakak serta adik ipar yang telah membantu dan memberi dukungan moril dan do'a dalam penyelesaian pendidikan ini
17. Terakhir kepada semua pihak yang namanya tidak dapat dicantumkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan moril dan materil selama mengikuti pendidikan ini. Semoga bantuan Bapak, Ibu, Sejawat dan Rekan-rekan mendapatkan pahala disisi Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang konstruktif untuk kesempurnaan tesis ini.

Semoga penelitian ini memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS. Dr. M. Djamil Padang pada khususnya serta dunia kedokteran pada umumnya. Amien

Padang, Januari 2011

(Penulis)

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GRAFIK	vi
BAB.I PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	3
1.3.Tujuan Penelitian	
a. Tujuan Umum	4
b. Tujuan Khusus	4
1.4.Manfaat Penelitian	4
BAB.II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Diabetes Melitus	5
2.1.1.Klasifikasi Retinoti Diabetikum	5
2.1.2.Patogenesis.....	6
2.1.2.1. Aldose Reductase Inhibitor dan Jalur Polyol	8
2.1.2.2. Inhibitor Advanced Glycation End Products (AGEPs)	9
2.1.2.3. Inhibisi Diacylglycerol PKC.....	11
2.1.2.4. Inhibisi Vascular Endothelium Growth factor (VEGF).....	12
2.2. Pemeriksaan Fungsi makula.....	12
2.2.1.Test Photostress.....	12
2.2.2. Mekanisme Kerja Photostres Recovery Time.....	13
2.3. Anti Oksidan.....	16

2.4. Terapi Antioksidan dan Reactive Oxygen Species.....	21
--	----

BAB. III. KERANGKA KONSEP,DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESA

3.1.Kerangka Konsep	22
---------------------------	----

3.2.Definisi Operasional	23
--------------------------------	----

3.3. Hipotesa	23
---------------------	----

BAB.IV. METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian	24
------------------------------	----

4.2. Tempat dan Waktu	24
-----------------------------	----

4.3. Populasi dan Sampel penelitian	24
---	----

4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	25
--	----

4.5. Alur Penelitian	26
----------------------------	----

4.6 .Cara dan Prosedur Kerja	27
------------------------------------	----

4.7. Teknik Pemeriksaan Photostress.....	27
--	----

4.8. Pencatatan dan Pelaporan	28
-------------------------------------	----

BAB. V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik Sampel.....	29
--------------------------------	----

5.1.1. Umur dan Jenis Kelamin.....	29
------------------------------------	----

5.1.2. Pekerjaan.....	30
-----------------------	----

5.2.Perubahan PSRT Awal.Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Pada Minggu Awal, Minggu ke II, IV dan Ke VI Pada Berbagai Distribusi Kelompok Umur	30
---	----

5.3. Perubahan PSRT Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Pada Minggu Awal Minggu ke II, IV dan ke VI dihubungkan dengan Lama Dikenal sebagai DM	33
--	----

5.4.Perubahan Gula Darah Setelah Pemberian AL pada Penderita DM pada Minggu ke II dan Ke IV	36
---	----

5.5.Perubahan PSRT Setelah Pemberian ALA selama II, IV dan VI minggu Pada Penderita DM	37
--	----

BAB.VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan.....	38
6.2. Saran	38
6.3. Kelemahan Penelitian	38

Daftar Pustaka

Lampiran

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar.1. Aldose Reduktase dan jalur Polyol.....	9
2. Gambar.2. Mekanisme Intra Seluler Produksi Advanced Glycation End Products(AGEPs).....	10
3. Gambar.3. Mekanisme Potensial Over Produksi Mitokondria Superoxide Yang di Induksi oleh Hiperglikemia.....	11
4. Gambar.4. Siklus klasik Rhodopsin.....	14
5. Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian.....	22
6. Gambar 6. Alur Penelitian	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Umur dan Jenis Kelamin.....	28
Tabel 2. Distribusi Sampel Menurut Pekerjaan	29
Tabel.3. Perubahan Nilai Rata-rata PSRT setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Pada Minggu Awal, Ke-II, IV dan Ke VI Pada Berbagai Distribusi Kelompok Umur	30
Tabel 4. Perubahan Nilai Rata-rata PSRT Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Pada Berbagai Kategori Lama Dikenal DM (anamnesa)	33
Tabel 5. Perubahan Gula Darah setelah Pemberian ALA	30
Tabel 6. Rata-rata Nilai PSRT awal dan Setelah Pemberian ALA pada Penderita DM Minggu Ke II, IV dan VI.....	38

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Hubungan Kelompok Umur dengan Nilai Rata-rata PSRT awal, Minggu ke-II, IV dan Minggu kw-VI Setelah Pemberian ALA.....	32
Grafik 2. Perubahan Nilai Rata-rata Setelah Pemberian ALA pada Kategori Lama Dikenal DM (anamnesa)	35
Grafik 3. Perubahan Nilai Rata-rata PSRT selama Pemberian ALA	38

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan salah satu penyakit metabolik yang berpengaruh terhadap banyak organ didalam tubuh kita dan dapat menimbulkan kecacatan dan kematian⁽¹⁾. Penyakit ini akibat dari berkurangnya sekresi insulin dan atau pengaruh insulin, sehingga menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang akan menimbulkan komplikasi yang khronis.^(2,3)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2004 melaporkan, 4,8 persen penduduk di seluruh dunia menjadi buta akibat komplikasi kronis diabetes Mellitus (DM) yaitu retinopati diabetik. Dalam urutan penyebab kebutaan secara global, retinopati diabetik menempati urutan ke-4 setelah katarak, glaukoma, dan degenerasi makula (AMD= age-related macular degeneration).⁽⁴⁾

Prevalensi diabetes melitus (DM) di USA pada tahun 1995, 10 % pada usia diatas 60 tahun dan 7,4% pada dewasa muda.^(5,6) Berbagai penelitian epidemiologis di Indonesia, sekitar tahun 1980 menunjukkan sebaran prevalensi diabetes melitus antara 0,8 % di Tanah Toraja sampai 6,1 % yang didapatkan di Manado. Penelitian di Jakarta tahun 1982 mendapatkan prevalensi DM di daerah urban 1,7 %, meningkat menjadi 5,7 % pada tahun 1993, dan pada tahun 2001 menjadi 12,8 %.⁽⁷⁾ Asman Manaf, dkk(2005)⁽⁸⁾ dalam penelitiannya mendapatkan prevalensi diabetes melitus di Sumatera Barat sebesar 5,2 %.

Gangguan penglihatan pada penderita diabetes dapat disebabkan oleh karena kelainan refraksi, kelainan lensa, glaukoma, kelainan pada retina, kelainan makula dan vitreus. Penderita diabetes mempunyai kemungkinan 25 kali lebih sering untuk terjadinya kebutaan termasuk karena katarak.⁽⁹⁾

Patogenesis retinopati diabetikum belum seluruhnya diketahui, diduga berhubungan erat dengan lamanya menderita diabetes dan kontrol metabolik penderita. Pada penderita diabetes type I (*Insulin Dependent Diabetica Mellitus* = IDDM) setelah 5 tahun menderita diabetes, 25% ditemukan retinopati diabetikum, setelah 10 tahun 60 % dan setelah 15 tahun adalah 80 %. Untuk type II (*Non Insulin Dependent Diabetica Mellitus* = NIDDM) kurang dari 5 tahun menderita diabetes, dilaporkan 40 % retinopati diabetikum bagi yang mendapatkan insulin, 24 % bagi yang tidak mendapatkan insulin. Angka kejadiannya meningkat menjadi masing-masing 84 % dan 53% setelah 19 tahun. (7,8)

Kelainan retina yang ditemukan adalah akibat komplikasi kronis DM yaitu *Non Proliferatif Diabetik Retinopati* (NPDR) dan *Proliferatif Diabetik Retinopati* (PDR). Kelainan makula pada penderita DM disebut makulopati diabetik yakni pembengkakan daerah makula retina yang bisa ditemukan pada stadium NPDR maupun PDR. (9,10) Edema makula dapat ditemukan pada 10% dari populasi diabetik, NPDR yang dalam perkembangannya disertai edema makula akan menyebabkan turunya tajam penglihatan. (11)

Turunya tajam penglihatan merupakan gambaran penurunan fungsi dari makula. Fungsi makula dapat diperiksa salah satu diantaranya dengan *Photo Stress Recovery Time*. (12,13,14) Pemeriksaan *Photo Stress Recovery Time* (PSRT) adalah merupakan salah satu pemeriksaan sederhana dan mudah untuk deteksi dini fungsi proses reaksi fotokimia (*bleaching*) dan proses regenerasi dari *Retinal Pigmen Epithelial* (RPE) retina. (15,16)

Boedy W dkk tahun 2005 melakukan penelitian *test photostress* di RSUD Dr Soetomo Surabaya didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan $p < 0,05$ dimana waktu recovery kelompok NPDR lebih panjang (22,56 detik) dengan Standar Deviasi (SD) 9,92 dibandingkan mata normal (11,09 detik). (17) Hafid Ardy dkk dalam penelitian di RS M Djamil Padang melaporkan *Photo Stress Recovery Time* rata-rata diatas normal (20 detik) pada kelompok diabetes melitus didapatkan 27,75 detik dengan Standar Deviasi (SD) 13,16

dan pada kelompok kontrol didapatkan 12,4 detik dengan SD 8,92. Dengan spesifitas dan sensifitas dari *photo stress recovery time* cukup tinggi untuk menentukan kelainan reaksi fotokimia pada penderita DM walaupun belum terdapat retinopati diabetikum pada funduskopi.⁽¹⁸⁾

Komplikasi DM mengakibatkan terjadi peningkatan *stress oksidatif* dimana konsekuensinya juga meningkatkan produksi radikal bebas atau berkurangnya pertahanan anti oksidan. *Stres oksidatif* ini merupakan salah satu yang berperan terjadinya kerusakan jaringan dan sel, melalui beberapa proses jalur biomekanik⁽¹⁸⁾. Antisipasi proses biomekanik adalah dengan menambahkan anti oksidan untuk menjaga fungsi sel tidak terganggu seperti *Alpha Lipoid Acid* (ALA).⁽¹⁹⁾

ALA adalah anti oksidan yang merupakan ko-faktor multi enzim yang bekerja merubah *acetyl-CoA* dan *Succinyl-CoA* dari piruvat dan ketoglutarate yang merupakan komponen penting dalam *Siklus Krebs*. Secara fisiologis ALA disintesa dihati dan jaringan lain yang berfungsi sebagai komponen essensial generasi ATP pada mitokondria. Keadaan hiperglikemia pada DM akan menimbulkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui proses *glycoxidation*. ROS dapat merusak komponen sel seperti lemak pada membran sel, protein dan DNA. Pada pankreas ROS juga dapat merusak sel β sehingga mengganggu sekresi insulin alami.^(19,20)

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efektifitas pemberian *Alpha Lipoic Acid* terhadap *Photo Stress Recovery Time* (PSRT) pada penderita Diabetes Mellitus.

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan umum :

- Mengetahui efektifitas pemberian *Alpha Lipoic Acid* (ALA) terhadap *Photo Stress Recovery Time* (PSRT) pada penderita diabetes mellitus (DM)

b. Tujuan khusus :

- Melihat efektifitas pemberian ALA pada Penderita DM terhadap PSRT dihubungkan dengan Distribusi Umur
- Melihat efektifitas pemberian ALA pada Penderita DM terhadap PSRT dihubungkan dengan Lama menderita DM
- Melihat efektifitas pemberian ALA pada Penderita DM terhadap PSRT dihubungkan dengan perubahan Gula Darah
- Menilai perubahan PSRT setelah pemberian *Alpha Lipoic Acid* pada penderita DM

1.4. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan:

- Dapat mengetahui efek pemberian ALA terhadap PSRT pada penderita DM menurut distribusi umur
- Dapat mengetahui efek pemberian ALA terhadap PSRT pada penderita DM terhadap lama dikenal menderita DM
- Dapat mengetahui efek pemberian ALA terhadap PSRT pada penderita DM terhadap perubahan gula darah
- Dapat mengetahui efek pemberian ALA terhadap PSRT penderita DM
- Management pemberian *Alpha Lipoic Acid* pada penderita DM

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan metabolik yang bersifat kronik ditandai adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Pada keadaan lanjut dengan kontrol yang kurang baik disertai adanya berbagai faktor yang berpengaruh dapat terjadi kerusakan pembuluh darah besar (*macrovascular*) dan pembuluh darah halus (*microvascular*). Komplikasi mikrovaskuler ini menyebabkan gangguan pada retina yang dikenal sebagai retinopati diabetikum (*diabetic retinopathy* = DR), ini dapat menyebabkan kebutaan yang bersifat permanen.^(2,21)

Secara klinis retinopati diabetikum dapat berupa aneurisma, melebarnya vena, pendarahan dan eksudat lemak. Komplikasi diabetes lain pada mata juga meliputi kelainan kornea, glaukoma, neovaskularisasi iris, katarak maupun neuropati, akan tetapi retinopati diabetikum merupakan komplikasi yang paling umum dengan prognosis yang kurang baik bagi penglihatan.^(21,22,23)

2.1.1. Klasifikasi Retinopati Diabetikum

Klasifikasi retinopati diabetikum berdasarkan stadium atau perjalanan penyakitnya adalah : Retinopati diabetikum diklasifikasikan menjadi tahap awal, *Non-Proliferatif Diabeticum Retinopathy* (NPDR), dan tahap lanjut, *Proliferatif Diabeticum Retinopathy* (PDR).⁽²⁴⁾

Klasifikasi Non Proliferatif Diabeticum Retinopathy (NPDR) :

1. Retinopati non-proliferatif minimal: terdapat ≥ 1 tanda berupa dilatasi vena, mikroaneurisma, perdarahan intraretina yang kecil atau eksudat keras
2. Retinopati non-proliferatif ringan sampai sedang: terdapat ≥ 1 tanda berupa dilatasi vena derajat ringan, perdarahan, eksudat keras, eksudat lunak atau IRMA (*intraretinal microvascular abnormalities*)
3. Retinopati non-proliferatif berat: terdapat ≥ 1 tanda berupa perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran retina, dilatasi vena pada 2 kuadran, atau *Intra Retinal Microvasculer Abnormality* (IRMA) pada 1 kuadran
4. Retinopati non-proliferatif sangat berat: ditemukan ≥ 2 tanda pada retinopati non-proliferatif berat. ^(24,25,26)

Klasifikasi Proliferatif Diabetic Retinopathy (PDR)

1. PDR dini

Sudah mulai terlihat adanya neovaskularisasi

2. PDR resiko tinggi

- *Neovascularization of the Disc* (NVD) $> 1/3 - 1/2$ daerah diskus atau
- NVD dan perdarahan preretina/ vitreuos, atau
- *Neovascularization Elsewhere* (NVE) $> 1/2$ daerah diskus dan perdarahan preretina/vitreous. ^(24,26,27,28)

2.1.2. Patogenesis

Gangguan vaskuler pada retinopati diabetikum berupa gangguan aliran, terganggunya permeabilitas kapiler, dan sumbatan kapiler. Pada awalnya retinopati diabetikum ditandai oleh perubahan struktur dan komposisi sel pembuluh darah mikro. Sel sel endotel memiliki

peran penting sebagai *blood retinal barrier*. Kerusakan sel-sel endotel tersebut dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler. Pada fase awal terjadinya edema makula diabetik terjadi kerusakan dan kebocoran *blood retinal barrier* yang mengakibatkan menumpuknya cairan ekstra sel di makula. (25,26,27,28,29)

Perisit merupakan sel yang penting dalam pengaturan perfusi kapiler retina. Kerusakan perisit pada penderita diabetes akan meimbulkan perubahan hemodinamik di retina berupa gangguan autoregulasi aliran darah retina. Hilangnya sel-sel perisit retina ini merupakan gambaran pada retinopati diabetikum yang berakibat timbulnya mikroaneurisma pada penderita DM. Gambaran lainnya yang bisa ditemukan pada retinopati diabetik adalah penipisan membran basement kapiler dan penumpukan deposit matriks ekstra sel yang akan memperberat timbulnya gangguan hemodinamik pada retina. (25,27,28,29,30,31)

Ada penelitian yang membuktikan bahwa proses leukostasis pada retina ikut berperanan dalam patogenesis retinopati diabetikum. Sel leukosit memiliki ukuran lebih besar, sitoplasma yang lebih kaku, memiliki kecenderungan untuk melengket ke endotel vaskuler dan memiliki kapasitas yang besar menghasilkan toksik *superoxide* dan enzim *proteolitik*. Pada penderita diabetes terjadi leukostasis retina, yang berpengaruh terhadap fungsi endotel retina, perfusi retina, angiogenesis retina dan permeabilitas vaskuler. Penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa kebocoran vaskuler dan daerah perfusi berkaitan dengan leukostasis retina. (27,28,29,30,31)

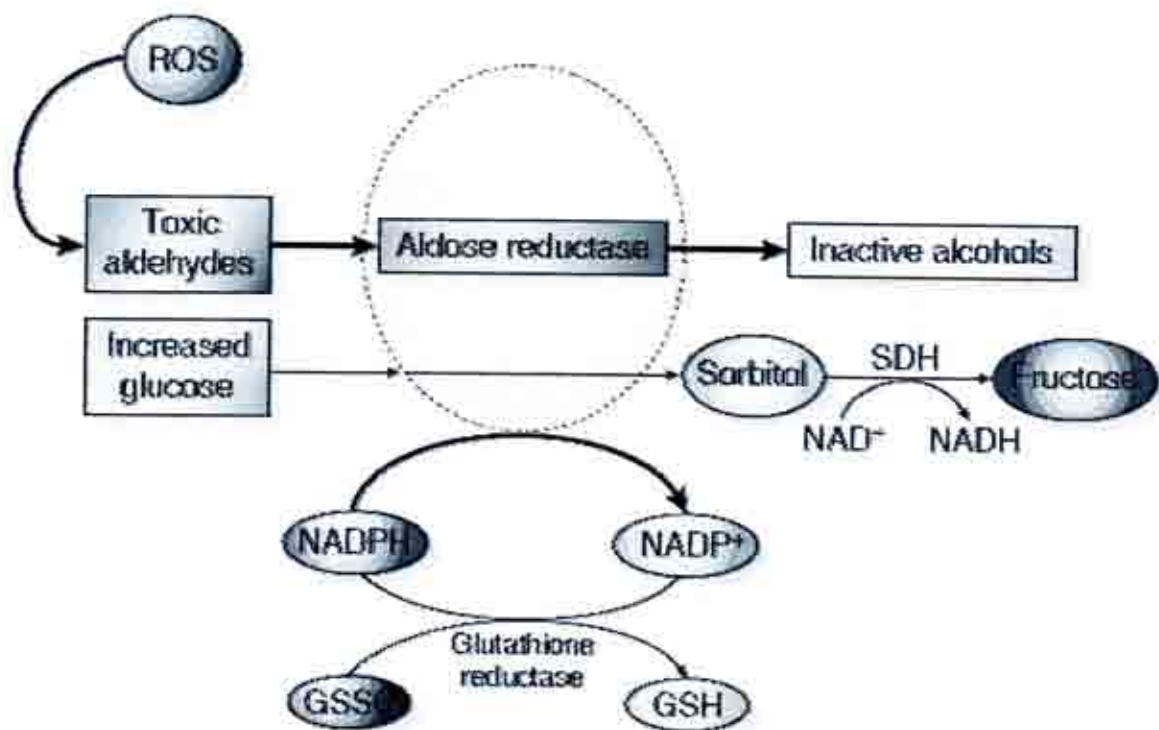
Sumbatan pada kapiler menimbulkan iskemik pada retina dan menstimulasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) untuk membentuk neovaskuler. Proses ini terjadi pada *Proliferatif Diabeticum Retinopathy* (PDR). Pertumbuhan fibrovaskuler kearah vitreus bisa menimbulkan ablatio retina. (26,27,29,30,31)

Mekanisme patologi yang mendasar komplikasi mikrovaskuler pada diabetes yaitu kelemahan endotel kapiler retina, renal glomeruli mesangial dan jaringan saraf. Pada tahun 1966 penemuan *polyol pathway* menjelaskan mekanisme patologi yang ditimbulkan DM. Melalui *polyol pathway* ini dihasilkan *Advanced Glycation End Products* (AGEPs), *Protein Kinase C- β* (PKC- β), *hexosamine pathway* dan gabungan produksi *superoksida*. Hasil akhir dari mekanisme jalur diatas adalah timbulnya "*Reactive Oxygen Species*" (ROS). (27,28,29,31)

2.1.2.1. *Aldose Reductase Inhibitor dan Polyol Pathway*

Polyol pathway mengurangi toksik aldehid yang disebabkan oleh ROS untuk mengin-aktifkan alkohol (Gambar.1). Aldose reductase (AR) bertanggung jawab terhadap proses awal dari *rate-limiting step*. Glukosa direduksi menjadi sorbitol dan fruktosa melalui jalur ini, namun AR mempunyai afinitas rendah terhadap glukosa pada konsentrasi normal. Peningkatan glukosa intraseluler akan meningkatkan afinitas AR dan menimbulkan penurunan *Nicotinamid Adenine Dinucleotide Phosphorylated Hidrasi* (NADPH) yang signifikan. Aktifitas *gluthatione reductase* mereduksi GSH bekerja sebagai mekanisme utama merusak ROS untuk menurunkan stres oksidatif intra sel. Penurunan NADPH dan peningkatan hasil aktifitas GSH reduktase, mengakibatkan peningkatan stress oksidatif yang akan menyebabkan terganggunya fungsi dari sel. (4,28,30,31)

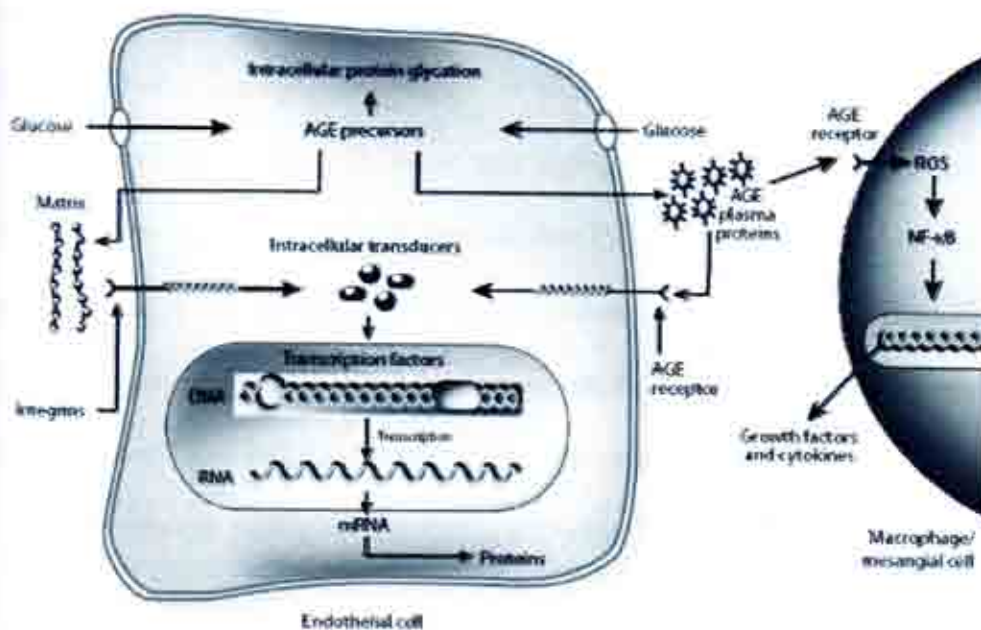
Aldose reductase inhibition (ARI) menyerupai target ideal untuk menurunkan efek yang merugikan dari hasil aktifitas *polyol pathway*. Namun dari penelitian klinis, ARI menunjukkan kurang bermanfaat serta mempunyai efek samping.



Gambar.1 : Aldose reduktase dan jalur polyol.⁽⁴⁾

2.1.2.2. Inhibitor AGEPs

Advanced Glycation End Products (AGEPs) adalah kelompok heterogen dari protein yang mengalami modifikasi protein, lipid, asam nukleat yang terlibat dalam proses penuaan dan penderita diabetes. Pada hiperglikemia intra seluler produk-produk ini terutama dibentuk melalui reaksi non enzimatis (Maillard reaction) antara group asam amino dan glukosa atau derivat glukosa reaktif yang dikenal sebagai *dicarbonyl* (Gambar. 2). Hiperglikemia juga menghasilkan AGEPs melalui *polyol pathway* yang berasal dari stres oksidatif. AGEPs merubah protein intra dan extra seluler serta fungsi dari sel. Reseptor AGEP (RAGE) juga berikatan dengan AGEPs menimbulkan aktivasi *Nuclear transcriptional Factor- kB* (NF-kB) dari berbagai sitokin, pro koagulator dan faktor pro inflamasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler.^(4,30,31,32)



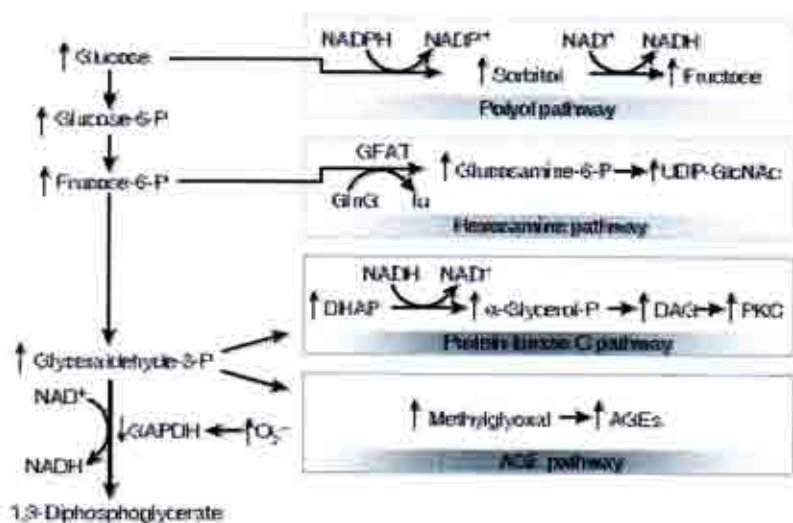
Gambar. 2 : Mekanisme intra seluler produksi advanced glycation end-product (AGE)⁽⁴⁾

Penelitian pada populasi diabetes menunjukkan AGEs berhubungan dengan terjadinya retinopati dan beratnya retinopati, neuropati, nefropati juga komplikasi makrovaskuler. RAGE juga terdapat dalam bentuk soluble (sRAGE) dalam sirkulasi dan diduga berperan membersihkan AGEs dari sirkulasi oleh karena mencegah ikatan dengan target seluler. Diabetes tipe II mempunyai kadar sRAGE lebih rendah dibandingkan non diabetik yang menunjukkan regulasi sRAGE yang menurun pada hiperglikemia. Strategi untuk mencegah efek AGEs disamping kontrol terhadap glikemia, juga penurunan intake AGEs eksogen. Inhibisi pembentukan AGEs mencegah prosling AGEs memperkuat pemindahan AGEp dan penurunan stress oksidatif. ^(4,30,31,32)

2.1.2.3. Inhibisi Diacylglycerol Protein Kinase C (PKC)

PKC terdiri dari kelompok 12 seronine/threonine kinase yang terlibat dalam sinyal intraseluler yang berhubungan dengan berbagai fungsi vaskuler, kardial, imunologi dan fungsi sistemik lainnya. Diacylglycerol (DAG) adalah aktivator sebahagian besar bentuk PKC. Pembentukan DAG de novo meningkat dengan peningkatan glukose intra sel yang kemudian menimbulkan peningkatan aktifitas PKC- β 1/ β 2 dan PKC- δ (Gambar. 3). PKC juga diaktifasi oleh *growth factor* dan *super oxyde* yang dirangsang oleh hiperglikemia dan pembentukan AGE. PKC- β 1-2 terutama bertanggung jawab terhadap efek merusak pada retina, neural dan jaringan renal. PKC meningkatkan produksi matrix extra seluler dan regulasi berbagai sitokin inflamasi yang lebih jauh merusak makro dan mikro vaskuler.

(4,30,31,32,33)



Gambar.3 : Mekanisme potensial over produksi mitokodria superoxide yang diinduksi oleh hiperglikemia.⁽⁴⁾

2.1.2.4. Inhibisi *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF)

VEGF merupakan glikoprotein yang produksinya mengalami peningkatan pada keadaan hiperglikemia terutama melalui PKC pathway. VEGF menimbulkan efek pada retina melalui reseptor tyrosine kinase VEGFR-1 dan VEGFR-2 (Shen et al 1993; Ferrara 2004)^{dikutip dari pustaka 4}. Kemudian terjadi stimulasi angiogenesis dan permeabilitas kapiler dan peningkatan kebocoran. Kadar VEGF vitreus menunjukkan beratnya neovaskularisasi pada retinopati diabetikum dan penurunan photokoagulasi. Terapi sistemik VEGF tidak praktis oleh karena VEGF merupakan hal vital dalam proses *angiogenesis* pada miokard dan *wound healing*.^(4,27,29,30)

2.2. Pemeriksaan Fungsi Makula

Makula merupakan area sentral retina dengan diameter sekitar 5 mm yang berwarna kekuningan. Dibagian tengah terdapat cekungan yang disebut dengan *fovea* dengan diameter 1,5 mm yang banyak mengandung sel *cone* berfungsi pada penglihatan sentral yang terletak kira-kira 4,0 mm temporal dan 0,8 mm inferior dari optik disk. Bagian luar dari *fovea* yaitu parafovea dengan lebarnya 0,5 mm yang terdiri dari lapisan ganglion, *inner nuclear* dan *outer plexiform*. Bagian terluar dari *fovea* yaitu peri *fovea* dengan lebarnya 1,5 mm. Makula terlihat berwarna kuning karena mengandung lutein dan zeaxanthin. Kerusakan daerah makula akan mengakibatkan gangguan penglihatan sentral⁽²⁷⁾

a. Photostress Recovery Time (PSRT)

Photostress test adalah suatu tes yang menggambarkan fungsi adaptasi retina setelah mendapat cahaya secara mendadak. Test ini merupakan pemeriksaan yang praktis, murah dan sederhana yang dapat dipakai menilai fungsi makula. Hasil pemeriksaan photostress test berupa pengukuran waktu pemulihan makula setelah di sinari cahaya. Fungsi pemulihan

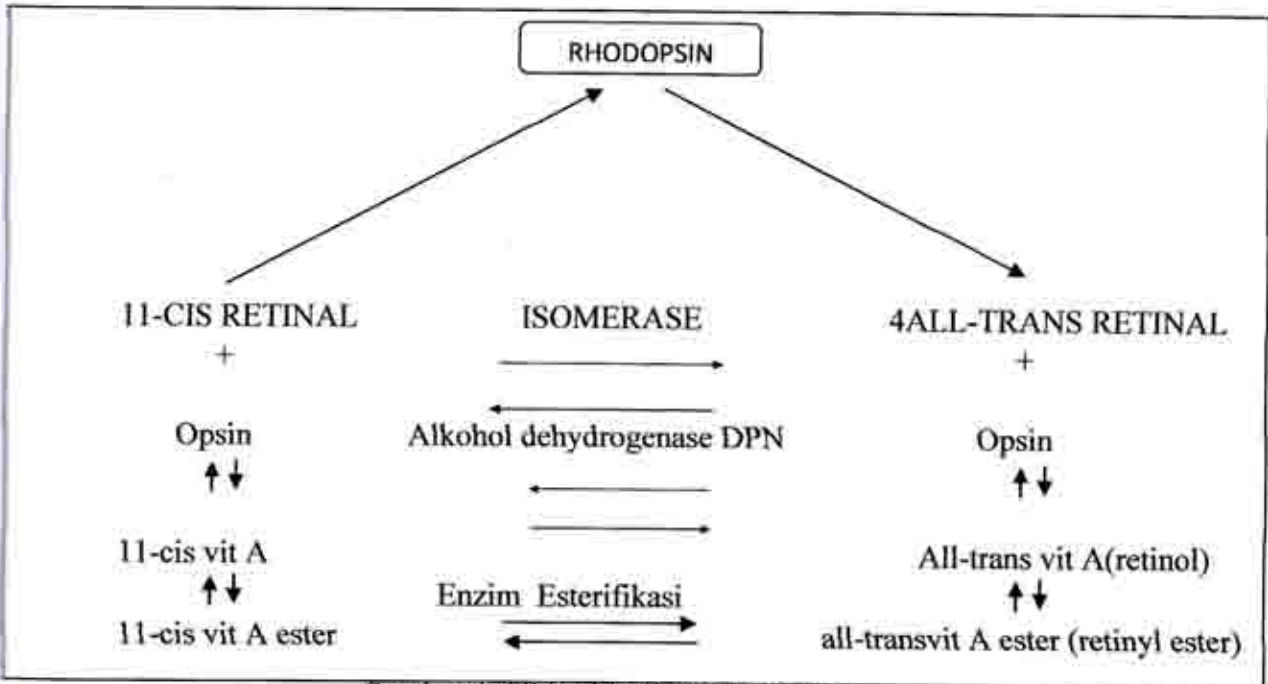
ditetapkan dalam periode waktu yang akurat. Dasar mekanisme tes ini adalah reaksi fotokimia yang dihubungkan dengan perubahan ambang penglihatan dan kembalinya ke tingkat preadaptasi yang di korelasikan dengan resintesis pigmen penglihatan pada *Retina Pigmen Epithelium* (RPE).^(17,18,33)

b. Mekanisme Kerja *Photostress Recovery Time*

Cahaya yang sampai ke retina akan menimbulkan reaksi pada segmen luar rod dan cone. Disini cahaya akan diabsorpsi oleh molekul-molekul rhodopsin suatu pigmen fotoreseptor peka cahaya. Dalam organel-organel fotoreseptor yang utuh, terdapat dua kejadian penting untuk terjadinya mekanisme reaksi yaitu respon elektrik (*early receptor potential*) dan siklus *light-struct* molekul-molekul pigmen dalam membran. Mekanismenya adalah sebagai berikut :^(18,33,34,35)

1. Di dalam diskus membran segmen luar fotoreseptor yang mengandung rhodopsin terdapat suatu signal kimia akibat perubahan permeabilitas yang dikenal dengan *internal transmitter* yang diperankan terutama oleh ion Ca^{+2} . Menurut Hagins, absorpsi cahaya oleh rhodopsin memicu pelepasan ion-ion kalsium kedalam ruang eksterna diskus yang kemudian melekat ke membran plasma fotoreseptor dengan menutup *sodium channels*. Aliran sodium berkurang kedalam fotoreseptor dan timbul hiperpolarisasi relatif membran plasma segmen luar fotoreseptor. Melalui mekanisme yang belum diketahui, timbul impuls-impuls neuronal yang kemudian ditransmisikan melewati sinap sel bipolar fotoreseptor ke sepanjang jalur visual.^(18,34,35)
2. Ketika retina (*dark-adapted retina*) terpapar oleh cahaya, pigmen-pigmen visual (rhodopsin) dari sel-sel rod dan cone mengabsorpsi cahaya tersebut dan kemudian terjadi dekompensasi yang cepat dari rhodopsin dengan melepaskan *isomer all-trans*

retinal dari apoprotein, opsin. Penguraian ini melalui suatu tahap-tahap atau *short-lived intermediate* (gambar. 4)



Gambar.4. Siklus klasik rhodopsin⁽¹⁸⁾

Rhodopsin yang terkonsentrasi di dalam segmen luar membran sel rod akan mengabsorpsi cahaya. Rhodopsin yang terkena cahaya akan mengalami penguraian yang sangat cepat ke dalam bentuk aktif rhodopsin yaitu meta-rhodopsin II. Rhodopsin aktif ini memulai reaksi mengontrol *inflow* kation kedalam segmen luar sel rod. Target reaksi ini adalah suatu pintu saluran kation, cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP) yang berlokasi di membran luar segmen luar sel rod. Saluran ini mengontrol aliran ion Na dan Ca ke dalam sel rod. ^(18,34,35)

3. Dalam keadaan gelap, saluran cGMP ini dalam keadaan terbuka, sehingga aliran ion Na dan Ca melalui saluran ini dipertahankan keseimbangannya oleh pompa Na,K-ATPse dalam segmen dalam dan Na/Ka-Ca exchanger dalam segmen luar membran, dimana keduanya membutuhkan energi. Depolarisasi sel rod menyebabkan

'transmitter glutamate' dilepaskan dari terminal sinapnya, sehingga memulai signal neural penglihatan. ^(18,34,35)

Secara biokimiawi proses yang terjadi setelah rhodopsin diaktifasi oleh cahaya adalah molekul kedua 'transducin' menjadi aktif yang selanjutnya menyebabkan perubahan 'guanosine diphosphate (GDP), menjadi 'guanosine triphosphate (GTP). Satu molekul rhodopsin dapat mengaktifkan seratus molekul 'transducin' yang dapat meningkatkan reaksi. Transducin kemudian mengaktifkan protein ketiga, rod phosphodiesterase (rod PDE) yang menghidrolisa cGMP menjadi 5-nonsiklik GMP. Jumlah cGMP yang berkurang akan menutup pintu saluran ion, sehingga menghambat masuknya ion Na dan Ca dan menimbulkan hiperpolarisasi sel rod. Hiperpolarisasi akan menghambat pelepasan glutamate's dari terminal sinap. ^(18,34,35)

4. Sebaliknya, bila cahaya dihilangkan, sel rod kembali dalam kondisi gelap dengan hilangnya kaskade reaksi. Rhodopsin tidak diaktifkan oleh fosforilasi C-terminal oleh rhodopsinkinase dibantu oleh ikatan arrestin. 'Transducin' dinonaktifkan oleh hidrolisa GTP menjadi GDP oleh aktifitas transducin intrinsic GTPase, yang selanjutnya meng-inaktifkan PDE. Guanylate cyclase suatu enzim yang mensintesa cGMP dari GTP, diaktifkan karena berkurangnya jumlah Ca intrasel akibat saluran menutup. Aksi enzim ini dibantu oleh guanylate cyclase-assisting proteins (GCAPs). Level cGMP meningkat, pintu saluran menutup dan sel rod mengalami re-depolarisasi. ^(18,34,35)

Waktu pemulihan dari *photostress test* ini tergantung dari nilai *resynthesis photopigment* dan fungsi antara *photoreceptors* dan *Retinal Pigment Epithelium (RPE)*. Pada kasus makulopati yang mengenai lapisan retina bagian luar (outer retinal) dan khoroid akan terlihat *photostress recovery time (PSRT)* yang memanjang. Apabila penyebab penurunan

visus yang berasal dari lapisan retinal ganglion sel atau pusat visual yang lebih tinggi akan didapat PSRT dalam batas normal.^(17,18,35)

2.3. Anti oksidan

Zat anti oksidan adalah substansi yang dapat menetralkan atau menghancurkan radikal bebas. Radikal bebas merupakan jenis oksigen yang memiliki tingkat reaktif yang tinggi dan secara alami ada didalam tubuh sebagai hasil dari reaksi biokimia di dalam tubuh. Radikal bebas dapat merusak sel tubuh apabila tubuh kekurangan zat anti oksidan atau saat tubuh kelebihan radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak membran sel, merusak dan merubah DNA.⁽³⁶⁾

Dasar mekanisme kerjanya antioksidan dapat dibedakan menjadi 3 yaitu :⁽³⁶⁾

a. Antioksidan primer

Antioksidan ini berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi (Winarsi, 2005). Tubuh dapat menghasilkan antioksidan berupa enzim yang aktif bila didukung oleh nutrisi pendukung atau mineral yang disebut juga ko-faktor. Antioksidan primer yang berperan sebagai kofaktor yaitu :

1. *Superoksida dismutase (SOD)*

Antioksidan ini merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian.

2. *Glutathione peroksidase*

Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. *Glutathione* sangat penting sekali melindungi selaput-selaput sel.

3. Katalase

Enzim katalase di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air (Arulselvan dan Subramanian, 2007).

b. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contoh antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan.

c. Antioksidan tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Biasanya yang termasuk kelompok ini adalah enzim (Winarsi, 2005). Stres oksidatif menyebabkan ketidakseimbangan dalam sistem pembentukan dan penangkapan radikal bebas sehingga menurunkan aktivitas antioksidan (Kaleem dkk., 2006; Pari dan Latha, 2005). Secara umum reaktivitas oksigen pada sel ditangkap oleh enzim antioksidan. Penyakit diabetes melitus dapat menginduksi perubahan jaringan dan aktivitas enzim antioksidan. Agen hipoglikemik herbal beraksi pada penangkapan metabolit oksigen atau meningkatkan sintesis molekul antioksidan (Mahdi dkk., 2003).⁽³⁶⁾

Berikut ini beberapa anti oksidan yang sering dipakai :

1. *Alpha Lipoic Acid (ALA)*

"*Alpha Lipoic Acid*" (ALA) merupakan antioksidan yang berperan terhadap reaksi *dehidrogenase mitochondria*. Lipoat atau turunannya seperti dihydrolipoat, bereaksi dengan oksigen reaktif seperti radikal superoxide, hydroxyl, asam hypochlorous, peroxy dan oksigen tunggal (O_1).^(37,38)

Antioksidan harus mengandung beberapa aspek :⁽³⁸⁾

- Spesifik mengikat radikal bebas
- Aktif mengikat metal
- Berinteraksi dengan antioksidan lain
- Mempunyai efek terhadap tampilan gen

Dalam mempertimbangkan pemakaian antioksidan sebagai preventif dan terapi harus memperhatikan :

- * Absorpsi dan bioavailability
- * Konsentrasi di jaringan, sel dan cairan ekstraseluler
- * Lokasi (kerja di aqueous dan atau membran)

Dalam beberapa penelitian, ALA mempunyai efek terhadap uptake glukosa pada pasien DM tipe II dan DM tipe I. Komplikasi diabetes seperti katarak dan polineuropati, akibat adanya radikal bebas oksigen, pada pasien diabetes terdapat peningkatan serum asam barbiturat dibandingkan pasien non diabetes. Sejak terbukti ALA dan DHLA dapat menghambat reaksi biologi yang diinduksi diabetes, hubungan antara stress oksidatif pada komplikasi diabetes dan antioksidan ALA dan asam dihidrofilik sangat menarik.^(37,38)

Efek ALA pada diabetes adalah :^(37,39)

1. Uptake glukosa pada DM tipe II

Salah satu patogenesis utama pada DM tipe II adalah resistensi terhadap insulin. Umumnya DM tipe II hiperinsulinemia ini tidak dianjurkan terapi insulin. Meningkatnya aksi insulin pada transport aktif glukosa pada otot tubuh merupakan dasar beberapa penelitian dalam menilai keberhasilan terapi. Henriksen dkk(1994) (dikutip dari kepustakaan 39) dalam penelitiannya mendapatkan dengan pengobatan ALA meningkatkan uptake glukosa (2-deoxyglukosa) pada

pasien dengan atau tanpa adanya insulin. Pengobatan akut dengan ALA 100 mg/kgbb selama 1 hari, dan kronik 30 mg/kgbb selama 10 hari meningkatkan insulin dengan menstimulasi 2 -deoxyglukosa pada otot epitrochlearis lebih dari 50 % pada kedua terapi. Pada penelitian ini diduga suplai ALA eksogen dapat meningkatkan ALA endogen menjadi normal. Disamping itu ALA bereaksi dengan sulfhydryl seluler, yang terlibat dalam pengaturan stimulasi transport glukosa - insulin.

2. Reaksi glycation dan Aterosclerosis

Glycation dari protein merupakan dasar dari kelainan diabetes dan radikal bebas terlibat dalam proses ini. Walaupun beberapa mekanisme diduga sebagai patogenesis terjadinya komplikasi diabetes kronis, glycation protein dan oksidasi glukosa(glycooxidation) merupakan hipotesa yang paling mungkin.

3. Pada polineuropati diabetes, ALA bekerja menurunkan aliran darah endoneural dan tekanan oksigen. Hipoksia endoneural berhubungan dengan peningkatan stress oksidatif dan berpengaruh terhadap terganggunya kecepatan hantaran syaraf. Antioksidan seperti glutathion dapat mencegah neuropati pada binatang percobaan dan ALA menginduksi penyebaran neurit pada kultur. Penelitian klinis terhadap suplemen ALA pada neuropati DM dan penggunaannya pada keadaan ini telah disetujui di Jerman. Satu penelitian double blind kontrol plasebo dengan pemberian ALA 200 mg/hari selama 21 hari menyebabkan berkurangnya gejala klinis, sebelum pengobatan terdapat 6 pasien dengan nyeri sedang dan 4 pasien dengan nyeri berat. Setelah pengobatan 5 pasien tanpa nyeri, 4 pasien dengan nyeri sedang dan hanya 1 pasien nyeri berat. Disamping perbaikan klinis yang nyata, pengukuran neurofisiologi, seperti sensasi getar dan kecepatan hantaran syaraf.

"*Alpha Lipoic Acid*" mempunyai efek terhadap pencegahan dan pengobatan diabetes.

"*Alpha Lipoic Acid*" mencegah kerusakan sel β pada DM tipe 1. Ini meningkatkan up take glukosa pada DM tipe 2, menghambat reaksi glycation pada beberapa pasien. Efek antioksidannya secara khusus bermanfaat memperlambat neuropati diabetes dan kataraktogenesis.⁽³⁹⁾

2. Karotenoid (sumber vitamin A)

Karotenoid berinteraksi dengan vitamin C, vitamin E, dan Selenium sebagai zat anti oksidan. Karoten berperan dalam meningkatkan sistem immunitas tubuh melalui efek anti oksidan. Vitamin A juga menjamin perkembangan kulit yang sehat, membran mukosa, kelenjar thymus dan jaringan lymphoid, dan semua hal yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh.⁽³⁹⁾

3. Vitamin C

Vitamin C bersama dengan vitamin E dapat melindungi sel dari perlawanan peroksidasi lemak didalam sel. Vitamin C juga dapat berfungsi sebagai pencegah kanker.⁽³⁹⁾

4. Vitamin E

Sebagai anti oksidan yang sangat kuat, Vitamin E bekerja dengan cara mencari, bereaksi, dan merusak rantai reaksi radikal bebas. Beberapa manfaat penggabungan fungsi anti oksidan vitamin E antara lain dapat mencegah kanker, penyakit hati, dan memperbaiki sistem kekebalan tubuh.⁽³⁹⁾

5. Selenium

Selenium merupakan mineral penting yang berfungsi untuk mempertahankan kesehatan dan mencegah penyakit. Sebagai bagian dari enzim anti oksidan, Selenium

berperan dalam sistem pertahanan tubuh. Dalam kapasitas anti oksidannya, selenium bekerja sama dengan vitamin E untuk mencegah terjadinya kerusakan sel tubuh. ⁽³⁹⁾

2.4. Terapi antioksidan dan ROS

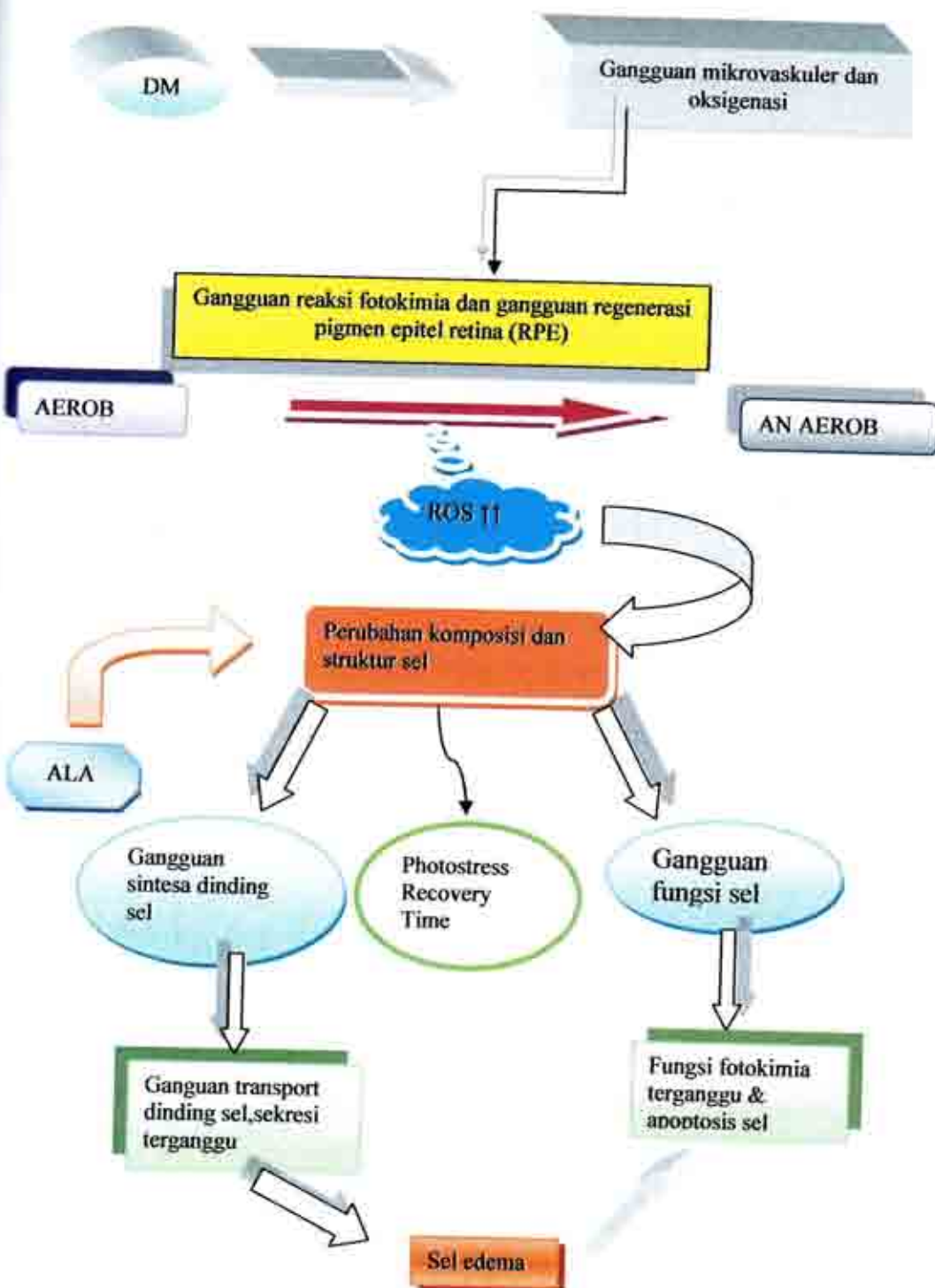
ROS merupakan produk akhir jalur patogenik *hexosamine pathway* dan menyebabkan kerusakan mikrovaskuler. ROS menjadi target terapi pada komplikasi mikrovaskuler pada diabetik. Penelitian klinis pada pasien diabetik yang diberi suplemen anti oksidan tradisional (vitamin C, E) menunjukkan marker stres oksidatif dapat menurunkan komplikasi mikrovaskuler. ROS berperan dalam menginduksi jalur utama dari komplikasi diabetik dan terdiri dari produk akhir jalur yang dapat menerangkan mengapa anti oksidan tradisional mengalami kegagalan. Vitamin E dan antioksidan lainnya terutama berperan cara non enzimatik terhadap produk akhir ROS oleh karena itu efek terbatas hanya pada bahagian produk akhirnya yang mengalami kerusakan. ⁽⁴⁾

ALA dapat mereduksi marker oksidasi pada pasien diabetes dengan kontrol yang jelek dan pasien sindroma metabolik. Suatu meta analisis pada pasien diabetes menunjukkan bahwa 600 mg ALA signifikan memperbaiki diabetic peripheral neuropathy (DPN) (Ziegler et al 2006). Penelitian terbaru pada pasien DM tipe 1 dan 2 yang diterapi dengan ALA (600-1800) selama 5 minggu dilakukan evaluasi terhadap efek pada DPN menunjukkan perbaikan terhadap hal nyeri dan neuropati yang dinilai dengan total symptom score (TSS), score perbaikan neuropati (NCS). ⁽⁴⁾

BAB III

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESA

3.1. Kerangka Konsep



Gambar.5. Kerangka Konsep Penelitian

3.2. Definisi Operasional

Diabetes Melitus : Pasien sudah didiagnosa Diabetes melitus pada poliklinik Penyakit Dalam yang dikonsulkan ke poli mata.

Photo Stress Recovery Time (PSRT) : Suatu tes yang menggambarkan fungsi adaptasi retina setelah mendapat cahaya secara mendadak.

Waktu pemulihan makula : Waktu yang diperlukan bagi penderita (dalam detik) untuk dapat membaca angka pada Snellen chart pada baris yang dicapai sebelum disinari dengan cahaya dari pen light(melihat jelas 2 dari 3 huruf kartu snellen setelah diberikan cahaya) ($N \leq 20$ detik). Memanjang > 20 detik dicatat waktu yang didapat.

3.3. Hipotesa

- **H0** : tidak terdapat pengaruh pemberian *Alpha Lipoic Acid* terhadap *photo stress recovery time* pada penderita diabetes mellitus
- **H1** : terdapat pengaruh pemberian *Alpha Lipoic acid* terhadap *photo stress recovery time* pada penderita diabetes mellitus

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimental prospektif dengan *photostress recovery time* memanjang pada penderita diabetes melitus sebelum diberi "*Alpha Lipoic Acid*" dan setelah diberi "*Alpha Lipoic Acid*".

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada Bagian Ilmu Kesehatan Mata RSUP Dr M Djamil Padang dan Poli Ilmu Penyakit Dalam Sub Bagian Endokrinologi. Waktu penelitian bulan Juni - Desember 2010.

4.3. Populasi dan Sampel Penelitian

a. Populasi

Populasi penelitian adalah semua penderita Diabetes Melitus

b. Sampel

Sampel penelitian adalah semua penderita Diabetes Melitus yang datang berobat ke poliklinik Ilmu Kesehatan Mata yang didiagnosa dan dikonsulkan dari Ilmu Penyakit Dalam RS Dr M Djamil Padang dengan *photostress recovery time* yang memanjang pada bulan Agustus - September 2010 (Minimal 34 subjek penelitian)

Jumlah sampel dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus

$$N_1 = N_2 = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S_d^2}{(x_1 - x_2)^2}$$

N = Besar subjek

Z_α = Tingkat kemaknaan (ditetapkan peneliti) = 1,64

Z_β = Power penelitian (ditetapkan peneliti) = 1,28

x₁,x₂ = selisih minimal rerata yang dianggap bermakna = puataka= 5

S_d = Standar deviasi (dari penelitian sebelumnya/pustaka) = 9.92

$$N_1 = N_2 = \frac{(1,64 + 1,28)^2 \times 9,92^2}{5^2} = 33,56 = 34$$

4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

a. Kriteria inklusi

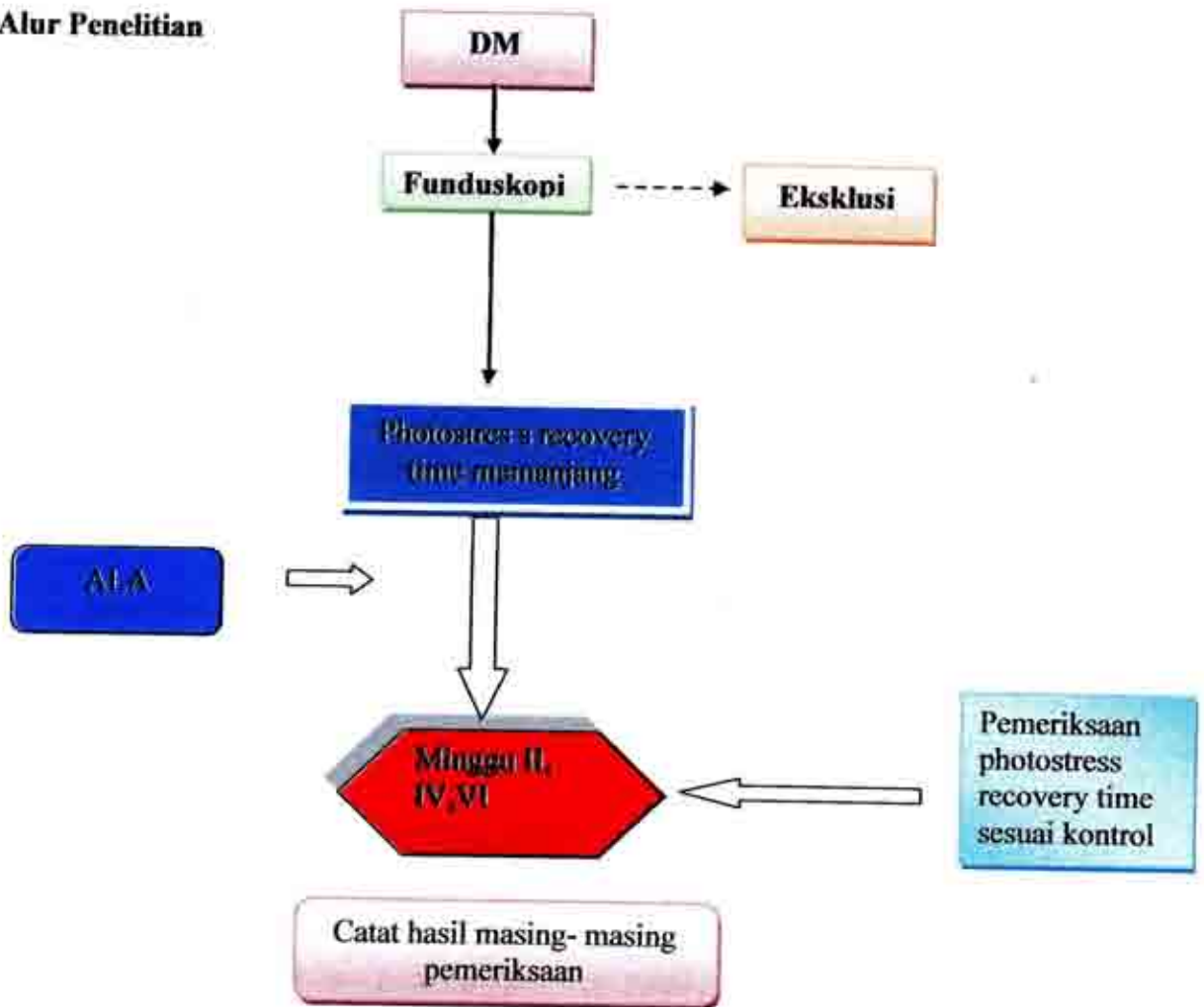
- Bersedia dan setuju ikut serta dalam penelitian dan menyanggupi untuk mematuhi aturan pemeriksaan yang akan dilakukan
- Penderita yang sudah didiagnosa Diabetes Melitus dengan funduskopi belum ditemukan tanda-tanda retinopati DM dengan photostress recovery time memanjang
- Tajam penglihatan dengan koreksi terbaik mencapai 20/20 atau BCVA 20/20 dengan Snellen chart.
- Mata yang diambil sebagai subjek penelitian adalah Photostres recovery time yang memanjang (> 20 detik)
- Usia 40 –60 tahun

b. Kriteria eksklusi

- Terdapat kelainan pada segmen anterior (proses inflamasi,infeksi dll)
- Terdapat kelaianan saraf nervus optikus dengan pemeriksaan funduskopi

- Terdapat kekeruhan pada media optik yang mempersulit diagnosa dengan funduskopi
- Kelainan makula .

4.5. Alur Penelitian



Gambar. 6. Alur Penelitian

a. Bahan dan Alat

1. Slit Lamp merk top con
2. Snelen chart
3. Oftalmoskop Direct merk Welch Allyn
4. Pen light
5. Stop watch

4.6. Cara dan Prosedur Kerja

- a. Sebelum dilakukan pemeriksaan terhadap sampel yang memenuhi kriteria, diterangkan terlebih dahulu tentang tujuan dari penelitian ini dan secara lisan diminta persetujuannya menjadi subyek dalam penelitian ini.
- b. Setelah mendapat persetujuan, maka data-data pasien dan hasil pemeriksaan yang sudah dilakukan, dicatat dalam status khusus penelitian
- c. Dilakukan pemeriksaan mata : segmen anterior
- d. Lakukan pemeriksaan tajam penglihatan kemudian lakukan *photo stress recovery time* pada kedua mata subjek penelitian
- e. Mata dengan pemanjangan *photo stress recovery time* ambil sebagai subjek penelitian, catat hasil yang didapat sesuai pada status penelitian
- f. Diberikan obat ALA 600 mg/hari selama 45 hari, makan obat dianjurkan pagi sesudah makan pagi
- g. Pasien diberi tahu supaya datang kontrol setiap 2 minggu
- h. Lakukan kembali pemeriksaan setiap kontrol dari (e)
- i. Pemeriksaan dilakukan pada ruangan yang sama
- j. Lakukan pencatatan.

4.7. Teknik pemeriksaan Photo stress

Pasien duduk dikursi, periksa tajam penglihatan dengan snellen chart pada jarak 6 m dengan atau tanpa koreksi berikan cahaya dengan pen light dengan jarak 2-3 mm dari kornea selama 10 detik. Setelah lampu pen light dimatikan segera pasien membaca huruf pada kartu snellen satu tingkat lebih tinggi dari penglihatan terbaik sebelum diperiksa minimal 3 huruf.

4.8.Pencatatan dan Pelaporan.

Data-data pasien dan hasil pemeriksaan yang sudah dilakukan, dicatat dalam status khusus penelitian. Hasil secara statistik dievaluasi dengan menggunakan *T test* (parametric dan Nonparametric)

BAB. V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Mata RSUP Dr M Djamil Padang dan Poli Ilmu Penyakit Dalam Sub Bagian Endokrinologi, dengan subjek penelitian penderita Diabetes Melitus yang datang berobat ke poliklinik Ilmu Kesehatan Mata yang didiagnosa dan dikonsulkan dari Ilmu Penyakit Dalam RS Dr M Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi dengan *Photo-Sress Recovery Time* (PSRT) yang memanjang. Kemudian diberikan obat ALA 600 mg/hari selama 45 hari, dilakukan pengontrolan sebanyak 3 kali yaitu pada minggu ke II, IV dan ke VI. Pada penelitian ini ditemukan pada penderita DM no 23 (lampiran Data Dasar) mata kanannya dengan PSRT 18,24 detik (< 20 detik) dan mata kiri dengan PSRT 29,64 detik. Sesuai dengan kriteria eksklusi mata kanan tidak diikuti dalam penelitian sehingga jumlah mata (subjek) yang diikuti 47 mata.

5.1. Karakteristik Sampel

5.1.1. Umur dan Jenis Kelamin

Tabel.1. Umur dan Jenis Kelamin

Umur	Sampel		Jumlah
	Laki-laki	Perempuan	
40-45	3	3	6
46-50	1	5	6
51-55	0	4	4
56-60	3	5	8
Jumlah	7	17	24

Pada penelitian ini distribusi umur yang terbanyak yaitu antara 56-60 (8 orang) dan mayoritas pasien adalah wanita (17 orang) dengan umur rata-rata $50,38 \pm 6,16$ tahun.

5.1.2 Pekerjaan

Tabel.2. Distribusi Sampel Menurut Pekerjaan

No	Pekerjaan	Jumlah	Persentase
1	PNS	11	45.8
2	Ibu Rumah Tangga	8	33.3
3	Swasta	4	16.7
4	Polri	1	4.2
Total		24	100

Pada tabel terlihat pekerjaan penderita DM mayoritas adalah PNS II(45,8%)

5.2. Perubahan *Photo Stress Recovery Time* Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Pada Minggu Awal, Minggu ke II, IV dan ke VI Pada Berbagai Distribusi Kelompok Umur

Umur subjek yang sudah dimasukkan dalam kriteria inklusi pada penelitian ini berkisar antara 40 sampai 60 tahun kemudian dikelompokkan menjadi 4 kelompok .

Tabel .3. Perubahan Nilai Rata-rata PSRT Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM dihubungkan dengan Berbagai Kategori Umur

Kategori Umur		PSRT Awal	PSRT MG II	PSRT MG IV	PSRT MG VI	Nilai p
40-45	Mean	25.4775	23.3400	18.7742	18.2033	0,129
	N	12	12	12	12	
46-50	Mean	29.4167	25.3725	22.2075	20.7117	0,064
	N	12	12	12	12	
51-55	Mean	28.0000	24.9929	21.6743	20.6057	0,159
	N	7	7	7	7	
56-60	Mean	25.8150	22.3612	19.2681	19.6112	0,211
	N	16	16	16	16	
Total	Mean	26.9738	23.7719	20.2509	19.6809	0,138
	N	47	47	47	47	

Pada tabel terlihat nilai rata-rata PSRT awal yang paling memanjang adalah pada kelompok umur 46-50 dan 51-55 tahun, demikian juga setelah pemberian ALA pada minggu ke-II, IV dan VI, terlihat perbaikan nilai PSRT walaupun nilai rata-ratanya ini tetap memanjang dari normal, dibandingkan kelompok umur lainnya. Ternyata dengan pengujian

statistik, pada kelompok umur 46-50, $p=0,064$ dan pada kelompok umur 51-55 tahun, $p=0,159$. ($p > 0,005$), tidak bermakna.

Pada kelompok umur lebih muda (40-45) nilai rata-rata PSRT awal 25,48 detik dan menjadi 18,20 detik setelah pemberian ALA minggu ke-VI terlihat pemendekan PSRT. Pengujian statistik nilai $p=0,129$ artinya $p > 0,05$ dimana ALA setelah pemberian selama 6 minggu tidak signifikan dalam memperbaiki nilai PSRT penderita DM pada kelompok ini.

Pada kelompok umur 56-60 nilai rata-rata PSRT awal didapatkan 26,97 detik kemudian memendek menjadi 19,68 detik setelah pemberian ALA, dan normal, tetapi jika diuji secara statistik didapatkan $p=0,211$, juga tidak bermakna.

Pada penelitian ini pengujian nilai rata-rata PSRT awal pada semua kelompok umur dibandingkan PSRT akhir minggu ke-VI setelah pemberian ALA didapatkan nilai $p=0,138$ ($p > 0,05$). Berarti secara statistik pemberian ALA pada penderita DM untuk menilai perbaikan nilai PSRT bila dihubungkan dengan umur penderita hasilnya tidak bermakna.

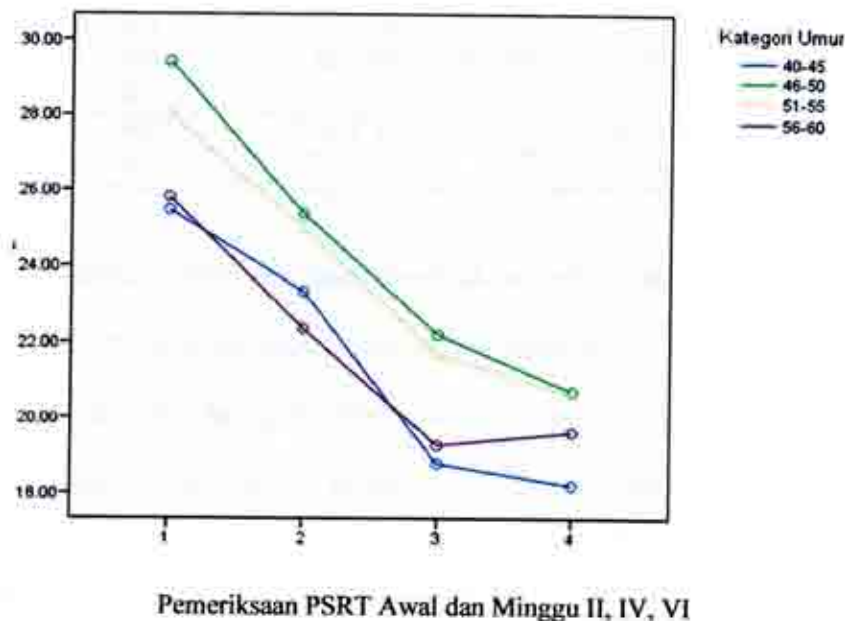
Hasil ini sesuai dengan penelitian Gloria Wu (1981)⁽⁴⁰⁾ dengan menguji hubungan umur dengan PSRT didapatkan tidak adanya hubungan umur dengan PSRT. Sedangkan menurut Severin dkk dan Glaser dkk melaporkan bahwa PSRT meningkat (memanjang) pada subjek umur lebih 40 dan 60 tahun dibandingkan subjek umur < 30 tahun^(dikutip dari pustaka 35)

Berkemungkinan fluktuasi nilai rata-rata PSRT ini yang kurang sesuai dengan pertambahan umur banyak faktor yang mempengaruhinya seperti:

1. Kadar gula darah penderita yang bervariasi, misal seperti pada sampel no 1 umur 40 tahun dengan gula darah sewaktu 471 mg % dengan PSRT 27,17 detik setelah diberi ALA sampai minggu ke-VI PSRT 14,10 detik dengan gula darah sewaktu 178 mg %. Pada sampel no 4 umur 59 tahun gula darah sewaktu 252 mg % dengan PSRT 26,57 detik setelah diberi ALA PSRT memendek (18,27detik)

2. Cara minum obat yang tidak beraturan pagi, siang ataupun malam. Pada penelitian ini pasien dianjurkan minum obat pagi setelah sarapan pagi.
3. Lupa minum obat
4. Adanya overlap dari makan obat lain selain obat OAD yang tidak diketahui oleh peneliti sehingga mungkin bisa menurun atau meningkatkan efektifitas dari ALA
5. Penyakit penyakit lain yang menyertai.
6. Faktor – faktor resiko lain yang mempengaruhi nilai PSRT seperti faktor sistemik seperti kontrol gula darah, penyakit ginjal, hipertensi sistemik, kebiasaan merokok dan serum lipid darah yang tidak terobservasi pada penelitian ini.⁽⁴⁰⁾

Rata rata PSRT



Grafik. 1. Hubungan Kelompok Umur dengan Nilai Rata-rata PSRT Awal, Minggu ke-II, IV, VI setelah Pemberian ALA

5.3. Perubahan *Photo Stress Recovery Time* Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Pada Minggu Awal, Minggu keII, IV dan ke VI dihubungkan dengan Lama Dikenal Sebagai Penderita DM.

Pada penelitian ini dikelompokkan lama dikenal DM, dibagi atas 4 kelompok, kecil atau sama dengan 24 bulan, antara 25-48 bulan, 49-72 bulan dan lebih dari 72 bulan seperti tabel 4.

Tabel .4. Perubahan nilai Rata-rata PSRT Setelah Pemberian ALA Pada Penderita DM Berbagai Kategori Lama Dikenal Sebagai Penderita DM

Kategori lama DM		PSRT Awal	PSRT MG II	PSRT MG IV	PSRT MG VI	Nilai p
<=24 bulan	Mean	27.7542	24.0813	20.5796	19.9592	0,197
	N	24	24	24	24	
25-48	Mean	24.3750	22.2650	18.7083	18.6467	0,963
	N	6	6	6	6	
49-72 bulan	Mean	27.0850	23.9742	20.7783	19.9592	0,241
	N	12	12	12	12	
>72	Mean	26.0800	23.6100	19.2580	18.9180	0,149
	N	5	5	5	5	
Total	Mean	26.9738	23.7719	20.2509	19.6809	0,644
	N	47	47	47	47	

Dari 47 subjek penelitian dikelompokkan menurut lama dikenal menderita DM didapatkan 24 subjek yang menderita dikenal DM dibawah atau sama 24 bulan (nilai rata rata PSRT Awal = 27,7542 detik), 6 subjek dikenal menderita DM antara 25-48 bulan (nilai rata-rata PSRT awal = 24,3750 detik), 12 subjek 49-72 (nilai rata-rata PSRT awal = 27.0850 detik) dan lebih 72 bulan lama dikenal DM 5 subjek (nilai rata-rata PSRT awal = 26,0800 detik)

Dari data tabel 4 terlihat nilai rata-rata PSRT awal dan setelah pemberian ALA minggu ke-II,IV,VI , jika dihubungkan dengan lama dikenal DM pada kelompok menderita \leq 24 bulan dan 49-72 bulan didapatkan nilai rata-rata PSRT awal lebih memanjang jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Nilai PSRT pada kedua kelompok ini setelah pemberian ALA minggu ke II, IV dan VI tetap menurun bahkan sampai kecil dari 20 detik

(19,9582 detik = normal). Jika dilakukan uji statistik pada kelompok ini didapatkan $p= 0,197$ ternyata tidak bermakna lama dikenal DM dengan perubahan nilai PSRT setelah pemberian ALA 6 minggu.

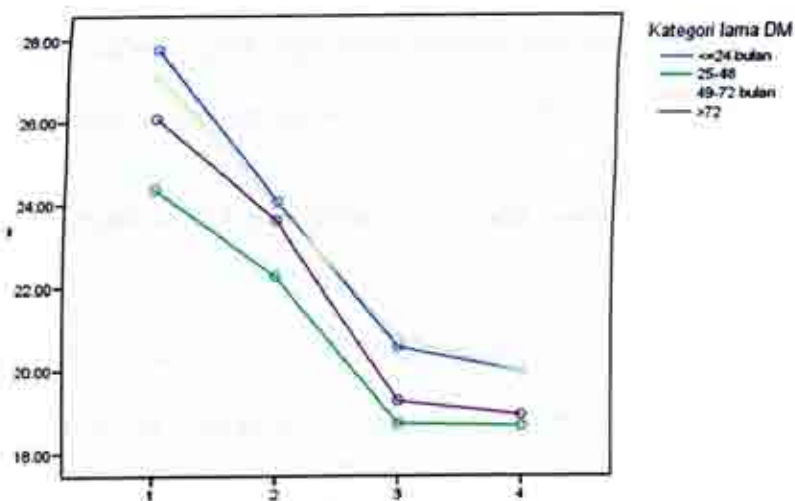
Pada kelompok lainnya, lama dikenal DM 25-48 bulan nilai PSRT awal 24,3750 detik dan PSRT setelah ALA 6 minggu membaik menjadi 18,6467 detik dengan $p= 0,963$ (tidak bermakna) walaupun nilai PSRT menjadi normal.

Pada kelompok > 72 bulan nilai rata-rata PSRT awal 26,0800 detik juga memendek menjadi 18,9180 detik setelah pemberian ALA pada minggu ke VI tetapi dengan uji statistik nilai $p=0,149$ (tidak bermakna).

Nilai rata-rata PSRT awal yang paling panjang adalah pada kelompok lama dikenal DM ≤ 24 bulan yaitu 27,75 detik dan nilai PSRT yang paling baik (memendek) setelah pemberian ALA adalah pada kelompok 25-48 bulan yaitu 18,6467 detik ($<$ dari normal).

Pada penelitian ini walaupun pada semua kelompok terlihat pemendekan nilai PSRT dari awal sampai minggu ke VI pemberian ALA terlihat membaik, tetapi secara statistik $p = 0,644$ ($p > 0,05$) artinya lama dikenal DM tidak dapat sebagai acuan untuk menilai memanjangnya PSRT.

Rata rata PSRT



PSRT Awal, Minggu ke-II,IV dan VI

Grafik.2. Perubahan Nilai Rata-rata PSRT setelah Pemberian ALA pada kategori lama dikenal DM

Gloria Wu (1990)⁽⁴⁰⁾ melakukan penelitian *photostress* terhadap berbagai kelainan di makula seperti *Back Diabetic Retinopathy (BDR)*, *Age-Related macular Degeneration (ARMD)* dan *Clinically Significant Macula Edema (CSME)*. Laporan penelitiannya tidak terdapatnya hubungan antara lamanya menderita diabetes dengan tes *Recovery Time (RT)*, dan juga tidak ada hubungan RT dengan Umur, tetapi dia menemukan hubungan nilai RT pada pasien dengan atau tanpa Hipertensi.

Penelitian lain membandingkan nilai PSRT penderita DM dengan orang normal adalah, penelitian Boedy dkk (2005)¹⁷ di RSUD Dr Soetomo didapatkannya nilai PSRT memanjang pada kelompok NPDR (22,56 detik) dibandingkan dengan mata normal (11,09 detik). Hafid Ardy melaporkan di RS M Djamil Padang nilai rata-rata PSRT yang memanjang (27,75 detik) pada kelompok diabetes melitus dan kelompok kontrol nilai rata-rata PSRT (12,4 detik).⁽¹⁸⁾

Banyak faktor resiko yang mempengaruhi retinopati akibat komplikasi DM salah satunya yaitu lamanya menderita DM. Yanko dan kawan-kawan menemukan bahwa

prevalensi dari NPDR setelah menderita 13 tahun yaitu 23%, prevalensi ini meningkat menjadi 60% setelah 16 tahun. Klein dalam penelitiannya mendapatkan 67% pasien dengan retinopati DM setelah 10 tahun didiagnosis NIDDM. ^(dikutip dari pustaka 9)

5.4. Perubahan Gula Darah setelah pemberian ALA pada penderita DM pada minggu awal dan ke IV

Pada penelitian ini pemeriksaan gula darah hanya dua kali dilakukan yaitu gula darah sewaktu awal dan gula darah minggu ke-IV setelah pemberian ALA. Untuk mengetahui hubungan perubahan nilai PSRT dengan perbedaan gula darah awal dan gula darah minggu ke IV data dianalisis dengan menggunakan *t-test paired*

Tabel .5. Perubahan Rata Rata Gula Darah Setelah Pemberian ALA 600 mg

	Gula Darah		Nilai p
	Awal	Minggu IV	
Nilai rata-rata	256.43	164.13	0.076
N	47	47	
SD	90.601	35.764	

Pada tabel 5 menjelaskan rata – rata perbedaan gula darah awal 256.43 ± 90.60 mg % dan gula darah minggu ke IV rata-rata 164.13 ± 35.76 mg % dari hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0.076$ (>0.05) dapat disimpulkan tidak terdapat penurunan gula darah yang signifikan setelah pemberian ALA 600 mg. Meskipun pada pengamatan terjadi penurunan kadar gula darah setelah pemberian ALA 600 mg/hari selama 4 minggu tersebut.

Ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sang Rok Lee (2005) ⁽⁴¹⁾ yaitu membandingkan pemberian ALA 600 mg dan ALA 1200 mg selama 4 minggu. Hasil penelitiannya pemberian ALA pada pasien DM tidak signifikan menurunkan kadar gula darah.

Penelitian menurut Gavrovskai et al dan Winiarska et al (2008)⁽³⁹⁾ pada tikus, glukosa serum menurun setelah terapi dengan ALA dimana penurunan ini signifikan pada 2 bulan, namun tidak tampak lagi setelah 4 bulan terapi.

Henriksen, (2006) dan Packer et al (2001)⁽⁴²⁾ menyatakan bahwa penurunan kadar gula darah setelah pemberian ALA disebabkan oleh karena kemampuan dari ALA dalam meningkatkan *uptake* seluler terhadap glukosa dengan diambilnya glukosa *transporter-4* ke membran sel.

Joseph L Evans (2000)⁽¹⁹⁾ melakukan penelitian dengan memberikan ALA per oral 600,1200 atau 1800 mg /hari pada 74 pasien DM tipe 2 selama 4 minggu. Pada hasil penelitiannya didapat sensitif insulin meningkat pada kelompok ALA dibandingkan kelompok kontrol tetapi tidak ada perbedaan signifikan pada setiap jumlah dosis yang diberikan.

Pada penelitian ini dosis ALA yang diberikan 600 mg/hari setelah di uji secara statistik tidak signifikan menurunkan gula darah, mungkin disebabkan ada faktor lain yang mempengaruhi peningkatan gula darah seperti inter-aksi dari obat yang diminum, asupan makanan yang mempengaruhi mekanisme dari ALA, baik yang menghambat maupun yang menstimulasi dari kerja ALA. Faktor lain ini yang tidak terobservasi dalam penelitian ini, merupakan kelemahan penelitian.

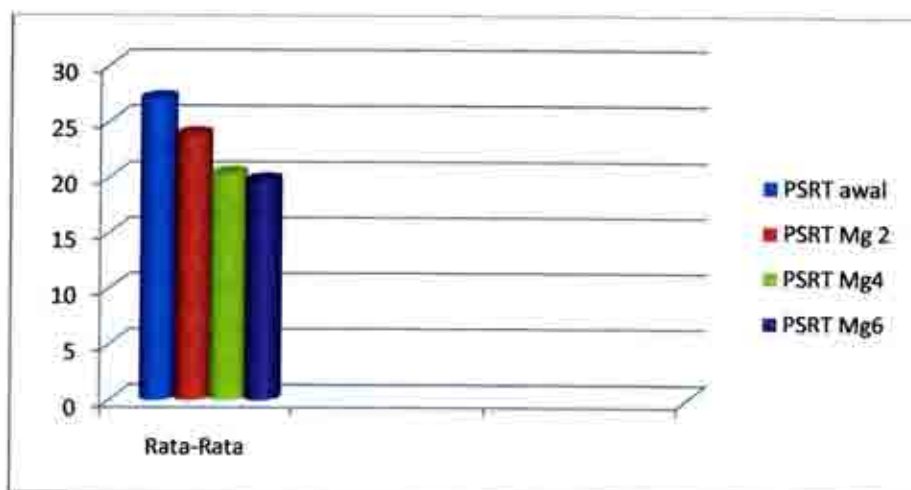
5.5. Perubahan *Photo Stress Recovery Time* Setelah Pemberian ALA selama II, IV dan VI minggu Pada Penderita DM

Nilai rata rata PSRT awal semua subjek penelitian adalah 26,9738 detik, setelah pemberian ALA 600 mg/hari didapatkan 23,77 detik pada minggu ke-II, 20,25 detik pada minggu ke-IV dan 19,68 detik setelah minggu ke-VI

Tabel .6. Rata Rata Nilai PSRT Awal dan Setelah pemberian ALA pada penderita DM selama II minggu, IV dan VI minggu.

	PSRT Awal	PSRT MG II	PSRT MG IV	PSRT MG VI	Nilai p
Mean	26.9738	23.7719	20.2509	19.6809	0.000
N	47	47	47	47	

Pada tabel 5 terlihat nilai rata-rata PSRT awal 26,9738 detik kemudian memendek menjadi 19,6809 detik minggu ke-VI setelah diberikan ALA 600 mg/hari.



Grafik.3. Perubahan Nilai Rata-rata PSRT selama Pemberian ALA

Pada uji statistik (*t test nonparametric*) hasil penelitian terdapat perbedaan *photostress recovery time* setelah pemberian *Alpha Lipoic Acid* pada penderita DM antara minggu awal dengan minggu ke II $p=0,000$, minggu ke II dan ke IV $p=0,000$, minggu ke IV dan ke VI $p=0,000$, dan nilai awal dengan minggu ke VI, semua nilai nilai $p=0.000 (< 0,005)$, sangat bermakna. Pada penelitian ini terlihat efek pemberian ALA setelah VI minggu pada penderita DM, sangat bermanfaat dalam memperbaiki nilai rata-rata PSRT tanpa menghubungkan dengan umur dan lama dikenal DM secara anamnesa. Pada semua subjek penelitian walaupun dalam perjalanannya nilai PSRT berfluktuasi, tetapi nilai PSRT minggu ke VI tetap rendah dari PSRT awal.

Dari semua subjek penelitian nilai mean PSRT awal lebih > 20 detik, kecuali pada satu mata kanan subjek no 23 dengan PSRT 18,24 , gula darah awal 306 mg%, lama menderita DM 8 tahun. Seharusnya pada subjek ini akan terjadi pemanjangan nilai PSRT, walaupun setelah pemberian ALA terjadi perbaikan nilai PSRT.

Penilaian hasil PSRT pada sebagian besar subjek memendek (42) secara signifikan pada minggu ke-II setelah pemberian ALA ($p = 0,000$), dan yang menjadi normal < 20 detik terlihat pada 9 subjek. Pada pengamatan minggu ke II ini juga terlihat nilai PSRT yang memanjang pada 5 subjek, kemungkinan ini bisa disebabkan saat pembacaan huruf di snelen chart sudah jelas terlihat terlambat mengucapkan saat pemeriksaan, atau saat menekan tombol stop watch terlambat. Kemungkinan ini bisa di lihat pada minggu ke-IV ternyata 3 dari 5 subjek nilai PSRT yang memanjang, terlihat perbaikan nilai PSRT sampai dalam batas normal (<20 detik)

Nilai PSRT minggu ke-II ke minggu ke-IV didapatkan 8 subjek mengalami pemanjangan walaupun secara statistik, nilai rata-rata PSRT minggu ke IV signifikan mengalami perbaikan dimana $p = 0,00$. Jika dievaluasi setelah pemberian ALA terdapat 23 subjek nilai PSRT-nya dalam batas normal (<20 detik).

Pengamatan dari minggu ke-IV ke minggu ke-VI didapatkan 22 subjek mengalami pemanjangan nilai PSRT jika dibandingkan dengan nilai PSRT sebelumnya, tetapi dari 22 subjek tersebut 16 subjek nilai PSRT-nya dalam batas normal. Secara keseluruhan pengamatan setelah minggu ke-VI nilai PSRT yang mengalami perbaikan sampai dalam batas normal ada 31 subjek.

Penurunan terbesar didapatkan pada minggu ke-2 sampai ke 4. Yang dilihat dari perubahan *partial eta square* lebih besar dibandingkan yang lain.

Tests of Within-Subjects Contrasts

Measure: photostress			
Source	factor1	Sig.	Partial Eta Squared
factor1	Minggu ke II vs. Minggu awal	.000	.610
	Minggu ke IV vs. Minggu II	.000	.786
	Minggu VI vs. Minggu IV	.000	.680

a. Computed using alpha = .05

Pemberian ALA 600 mg/hari pada penderita DM pada penelitian ini terlihat sangat efektif setelah minggu ke-VI (45 hari) dengan penurunan nilai rata-rata PSRT yang signifikan ($p=0,000$). Menurut Joseph L Evans (2000)⁽¹⁹⁾ pemberian ALA per oral 600,1200 atau 1800 mg /hari pada 74 pasien DM tipe 2 selama 4 minggu didapatkan sensitif insulin meningkat dibandingkan kelompok kontrol.

BAB.VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Hubungan umur penderita DM dengan perbaikan nilai *Photostress Recovery Time* setelah pemberian ALA 600 mg selama 45 hari tidak bermakna ($p=0,138$).
2. Hubungan lama dikenal menderita DM dengan perbaikan nilai *Photostress Recovery Time* setelah pemberian ALA 600 mg selama 45 hari tidak bermakna ($p= 0,644$)
3. Hubungan penurunan gula darah pada penderita DM setelah pemberian ALA 600 mg pada penelitian ini tidak signifikan ($p= 0,076$)
4. Pemberian ALA 600 mg selama 45 hari dapat memperbaiki nilai PSRT pada penderita DM sampai normal dan penurunan nilai PSRT itu sangat bermakna ($p= 0,000$).

6.2. Saran

1. *Alpha lipoic acid* dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada penderita *diabetes mellitus* untuk memperbaiki fungsi *Photo Stress Recovery Time*.
2. Pemeriksaan PSRT dapat digunakan untuk menilai kelainan fungsi makula pada penderita DM tanpa ada kelainan funduskopi retinopati DM
3. Jika ingin melihat pengaruh pemberian ALA pada penderita DM menurut distribusi umur, perubahan gula darah, dan lama menderita DM perlu penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor – faktor resiko lain dari DM

6.3. Kelemahan Penelitian

1. Subjek penelitian hanya 47 mata dengan tidak memperhatikan kelainan sistemik dan obat-obatan yang dikomsumsinya
2. Pencatatan lama menderita DM dihubungkan dengan peninggian kadar glukosa darah
3. Pada penelitian ini pemeriksaan glukosa darah dilakukan hanya 2 kali (minggu awal dan minggu ke-4)

Daftar Pustaka

1. Niffenegger H, John, Fong Donald, Cavallerano J, and Aillo M. Diabetes Mellitus. In : Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology Vol 5 by Albert D M, MD; Jacobiec F A, MD, D.Sc(Med). WB Saunders Company, Philadelphia, 1994, Chap 239. P 2925-29.
2. Pradeepa R, Deepa R, Mohan V. Epidemiology of diabetes in India – Current Perspective and Futura projections, JIMA. March 2002 Issue Vol 100 No 03,
3. Bade Annete, Pizzimenti, JJ. Interdisciplinary management of Diabetic Eye Disease : A Global Approach to care. In : The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice. Jan 2007, vol 5 no 1
4. Cumbie Brian C, Hermayer Kathie L. Current concepts in targeted therapies for the pathophysiology of diabetic microvascular complication. In : Vascular Health and Risk Management. Dove Medical Press Limited. 2007; 3(6) 823-832
5. Alexander L, Blume A et al. Optometric Clinical Practice Guideline Care of The Patient with Diabetes Mellitus. Third Editions. American Optometric Association. St Louis / USA ; 2002 : 1-70.
6. Kempen John H. The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States. In : Arch Ophthalmology. 2004; vol 122 p 552-563.
7. PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia 2006. PB PERKENI. Jakarta ; 2006.
8. Manaf A, Azmi S. Prediabetes dan Sindrom Metabolik. Surabaya Metabolic Syndrome 3 Februari 2007
9. Benson William E. Diabetic retinopathy. In : Duane's Clinical Ophthalmology. Ed. William Tasman, MD. Philadelphia. Tahun 1997. vol 3. P 1-9
10. Giusti C. Novel diagnostic and therapeutic approaches to the diabetic retinopathy. In : European Review for medical and Pharmacological Sciences, 2001;5 : p 155-166
11. Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II, prevalence and Risk Diabetic Retinopathy when Age at Diagnosis is Over than 30 years. Arch Ophthalmol 102;1985 : 525-532.
12. Federman JJ, et al. Retina and Vitreous. In Podos SM, Yanoff M. Textbook of Ophthalmology volume 9. London, St Louis, Baltimore. Mosby Year Book Europe, LTD : 1994; 2.6-2.9, 9.1-9.9, 12. 7-12. 13.4 13.9
13. Weingeist TA, et al. Basic and Clinical Science Course 2000-2001. Section 4. Lens and Cataract, American Academy of Ophthalmology : 78
14. Zadnik K. The Ocular Examination ; Measurement and Findings. WB Saunders Company : 323-325
15. Glasser JS, Savino PJ, Summers KD, Mc Donald SA. The Photostress Recovery Test in the Clinical Assessment of Visual Fuction. Am J Ophthalmol 1997; 82: 255-60
16. Halim FXS, Achmadi UF. A Modified Photostress Among Video Display Terminal Workers in a Certain Governmental Company in Jakarta. J. Occup Health 1999. P 284-313.

17. Widyarningsih Boedy, Sasono Wimbo, Prijanto. Perbandingan Hasil Photostress Recovery Test pada Mata Normal dan Penderita Non Proliferatif Diabetik Retinopati di RSUD Dr Soetomo Surabaya. *Jurnal Oftalmologi*. Desember 2006, vol .4. No 3 : Hal : 184-189.
18. Ardi H. Dkk. Pemeriksaan Photostress pada Penderita Diabetika Studi Permulaan. *Kongres nasional V Perdami*; 827-833.
19. Gatut S. Pembentukan Sikatrik Retina Perifer pada Non Proliferatif Diabetik Retinopati untuk mempertahankan Sistem Autoregulasi Retina sentral, Disertasi Program Pasca Sarjana. Universitas Airlangga Surabaya; 1999 : 12, 47-60
20. Evans JL, and Goldfine Ira D. A-Lipoid Acid : A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes. In : *Diabetes Technology & Therapeutics*. Mary Ann Liebert, Inc 2000, Vol 2 number 3, p 401-409.
21. Suryohudoyo Purnomo. The Potential Role of α -lipoid Acid In the Management of Diabetes Mellitus Possible Molecular mechanism. *Folia Medica Indonesiana*. January-March, 2005 Vol.41 : p 65-70
22. Wilarjo. Pidato pengukuhan Jabatan Guru Besar Madya Ilmu Penyakit Mata pada Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, 3 Februari 2001
23. Ligaray Kennet OL. Diabetes Mellitus, Type 2. Di akses dari www.emedicine.Endocrinology. Last up date feb 4,2010 .
24. Salman Rabha. Family Physician Corner. Diabetic Micro vascular Complications : Prevention and Screening. *Bahrain Medical Bulletin*, June 2004 Vol. 26, No 2
25. American Academy of Ophthalmology, BCSC. Retinal Vascular Disease. In : *Retina and Vitreus*. Section 12. AAO Foundation. San Francisco, 2005-2006. Ch 5: p 99-118
26. Ciulla Thomas A, et al. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. Pathophysiology, screening, and therapies. *Diabetes Care*, september 2006. vol 26 : p 2653-2664.
27. Frank Robert N. Etiologic Mechanism in Diabetic Retinopathy. In : *Retina Fourth Edition*. Editor Stephen J Ryan. Elsever Mosby. USA. 2006 Section 5, ch 66 : p 1253-1258
28. Kim Jonathan W., Everett. Diabetic Retinopathy. In : *Vitreoretinal Disease The Essentials*. Editor Carl D Regilo, et all. Thieme New York, 1999. Section 3 Chapter 10 : p 134-152
29. Surasmo HR, Shahab Alwi. Patogenesis dan Perjalanan Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 dan Kaitannya dengan Retinopati Diabetika. Dibacakan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Regional Sumatera II. (PIT RS II) PERDAMI. Palembang 19-20 Desember 2003.
30. Subekti Imam. Patogenesis dan Pengelolaan Neuropati Diabetik. Dibacakan pada Kongres Nasional XIII Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (KOPAPDI XIII). Palembang 06-09 Juli 2006
31. Widia Sri AJ. Basic Concepts of Biochemistry In Diabetes Mellitus. Dibacakan pada Continuing Ophthalmology Education 2nd Jakarta November 27-28, 1999.
32. Waspadji Sarwono. Cellular Immune Response Among Diabetics and Factors Affecting the Development of Diabetic Retinopathy. Dibacakan pada Continuing Ophthalmology Education 2nd Jakarta November 27-28, 1999.

33. Luan Hongmei etc. Effect of PKC- α On Retinal Oxygenation Response in Experimental Diabetes. In : Investigative Ophthalmology & Visual Sciene. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Michigan USA. March 2004,vol 45,no 3 : p 937-942
34. Andrita K, Tjahjono G, Elvioza. The Photostress Recovery test for Welders Using Safety Goggles Assigned with antioxidants. Dibacakan pada PIT XX *PERDAMI Batam*
35. Lovasik John Vincent. An Electrophysiological Investigation of the Macular Photostress Test.In Investigative Ophthalmology & Visual Sciene.Canada April 1983,vol 24; p 437-441
36. Moss,Ralph W. Antioxidants Against Cancer. Brooklyn, New York: Equinox Press,Inc.2000.
37. Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The Role of Lipoic Acid in The Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Drug Metabolism Reviews*. 1997 29(4) : p 1025-1054
38. Thorne Research. Alpha Lipoic Acid. *Alternative Medicine Review*. 2006, 11(3) : p 232-237
39. Packer L, Witt Erick H et al. Alpha Lipoid Acid as Biological Antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995. Vol 19.No 22 : 227-250
40. Wu Gloria, et al. The macular Photostress Test in Diabetic Retinopathy and Age-Related macular degeneration.In *Arch ophthalmology* November 1990 Vol 108; 1556-1558
41. Lee Sang Rok, et al. The Effect of Alpha Lipoic Acid (Thioctacid HR) on Endothelial Fuction in Diabetic and Hypertensive Patients. In *Original Article Korean Circulation Journal*. 2006 (36) : 559-564
42. El- Hosary Ghada Ghanem, et al. Efficacy of Alpha Lipoic Acid againts Diabetes-Induced Deterioration of Blood Antioxidants and Diabetic Retinopathy in Experimental Animals. In *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2010 4(2) : 127-134

DATA DASAR EFEKTIVITAS PEMBERIAN ALPHA LIPOID ACID TERHADAP PHOTOSTRESS RECOVERY TIME PENDERITA DIABETES MELITUS(OM)

No	Nama	Umur/th	J.kel	MR	lama OM	Visus	Visus dengan koreksi	Photostress				Pekerjaan	Ket
								awal/Kadar GDS	MG II/Kadar GDS	MG IV/Kadar GDS	MG VI/Kadar GDS		
1	Jusmaini	40	PR	611524	2 th	5/5		27,17/471	24	21,14	14,10	PNS	OD
2	Jusmaini	40	PR	611525	2 th	5/5		27,00/471	25,74	20,81	18,18		
3	Masril Katar	59	LK	210363	5 th	5/6	C- 0,50 (180)= 5/5	28,91/252	24,14	21,73	19,11	Polri	OD
4	Masril Katar	59	LK	210363	5 th	5/5f	C- 0,25 (180)= 5/5	26,57/252	24,76	22,26	18,27		
5	Kartini	58	Pr	710017	5 th	5/5		22,46/317	17,66	17,16/102	17,48	Ibu RT	OD
6	Kartini	58	Pr	710017	5 th	5/5		20,16/317	17,94	17,86/102	18,23		
7	Jasmainar	48	Pr	560524	5 th	5/7	S-0,75=5/5	33,76/431	27,28	27,43/208	22,81	PNS	OD
8	Jasmainar	48	Pr	560524	5 th	5/7f	S-0,75C-0,25 (90)=5/5	34,14/431	26,81	26,77/208	23,76		
9	Zulkifli	41	Lk	560524	5th	5/7	S-0,50= 5/5	26,13/236	24,67	18,17/118	17,61	Swasta	OD
10	Zulkifli	41	Lk	560525	5 th	5/5f	C-0,25(90)=5/5	21,44/236	22,73	18,07/118	18,37		
11	Suparman	58	Lk	41876	1th	5/5	C-0,25(90)= 5/5	23,45/312	24,81	18,57/176	19,10	PNS	OD
12	Suparman	58	Lk	41876	1 th	5/5		27,14/312	25,71	18,20/176	18,76		
13	Dahlla S.	58	Pr	522011	2th	5/5		34,10/328	28,71	29,15/212	27,33	Swasta	OD
14	Dahlla S.	58	Pr	522011	2 th	5/5		33,14/328	31,43	29,76/212	28,53		
15	Syafriyati	45	Pr	683550	5bln	5/5		27,15/211	20,75	14,82/197	18,26	Ibu RT	OD
16	Syafriyati	45	Pr	683550	5 bln	5/5		22,10/211	20,14	14,71/197	15,37		
17	Sirah	56	Pr	674151	2 bln	5/5		22,14/210	15,40	15,64/177	18,74	Ibu RT	OD
18	Sirah	56	Pr	674151	2 bln	5/5		20,64/210	15,71	16,00/177	17,77		
19	Warnida	57	Pr	674151	3,5th	5/7f	C-0,75(180)=5/5	21,36/102	20,77	12,42/104	14,40/165	Ibu RT	OD
20	Warnida	57	Pr	674151	3,5th	5/8f	S-0,75=5/5	23,63/102	18,87	19,71/104	18,26/165		
21	Mayardiana	56	Pr	5433	6 bln	5/7	S-0,50= 5/5	22,22/135	19,22/131	13,86/157	14,40/163	PNS	OD
22	Mayardiana	56	Pr	5433	6 bln	5/7	S-0,50= 5/5	24,17/135	17,13/131	11,41/157	18,26/163		
23	Mayarni	52	Pr	97639	8 thn	5/8f	C-1,00(90)=5/5	18,24/306	14,41	13,31/132	15,07	Ibu RT	OD
24	Mayarni	52	Pr	97639	8 thn	5/7	C-0,75(180)=5/5	29,64/306	27,30	24,60/132	20,32		
25	Jaslita D.Ana	46	Pr	382216	10 thn	5/10f	S-1,00=5/5	22,18/132	20,40	17,34/231	18,18	PNS	OD
26	Jaslita D.Ana	46	Pr	382216	10 thn	5/10f	S-0,75=5/5	25,10/132	22,49	16,90/231	18,76		
27	Ernita	45	Pr	308977	8th	5/15	S-150=5/5	26,77/212	23,70	19,02/158	18,63	PNS	OD
28	Ernita	45	Pr	308977	8 thn	5/20	S-1,00=5/5	26,71/212	24,16	18,43/158	18,70		
29	Iyuliana	50	Pr	688774	7bln	5/6	S-0,50= 5/5	33,20/241	34,38	32,25/104	22,16	Ibu RT	OD
30	Iyuliana	50	Pr	688774	7 bln	5/6	C-0,50(90)=5/5	36,30/241	34,24	26,60/104	24,76		
31	Betris Ulfianti	48	Pr		6bln	5/5		23,77/273	20,76	16,08/139	18,19	Ibu RT	OD
32	Betris Ulfianti	48	Pr		6 bln	5/5		22,59/273	15,40	20,27/139	18,71		
33	Elbadi Yoni SH	42	Lk		4th	5/5		21,64/198	22,63	19,24/138	21,11	PNS	OD
34	Elbadi Yoni SH	42	LK		4 thn	5/5		28,09/198	24,71	18,63/138	20,76		
35	Sobali A	48	Lk	712746	1bln	5/8	C-0,75(90)=5/5	36,26/288	27,22	24,41/174	22,76	Swasta	OD
36	Sobali A	48	LK	712746	1 bln	5/7f	S-0,75=5/5	37,20/288	29,31	23,11/174	19,72		
37	Drs haslinda	52	Pr	284654	1bln	5/5		28,58/254	24,17	20,41/142	21,30	PNS	OD
38	Drs haslinda	52	Pr	284654	1 bln	5/5		29,21/254	23,77	22,15/142	21,83		
39	Syafrianti	49	Pr	703257	5th	5/6f	S+0,75=5/5	23,25/269	22,71	18,02/165	21,42	PNS	OD
40	Syafrianti	49	Pr	703257	5 thn	5/6	S+0,50=5/5	25,25/269	23,47	17,31/165	17,31		
41	Nurbaini	52	Pr	708640	1bln	5/5		22,17/218	23,71	20,17/163	18,63	Ibu RT	OD
42	Nurbaini	52	Pr	708640	1 bln	3/5		22,10/218	20,14	21,15/163	19,24		
43	Ardi legan	56	LK	525797	5th	5/7f	S-0,75=5/5	32,42/276	27,34	21,41/182	22,71	PNS	OD
44	Ardi legan	56	LK	525797	5 thn	5/7	S-0,25C-0,25(90)=5/5	30,53/276	28,18	23,15/182	22,43		
45	Linda Amir	53	Pr	704578	2 bln	5/6	S+0,25=5/5	32,36/128	28,76	22,43/172	24,18	PNS	OD
46	Linda Amir	53	PR	704578	2 bln	5/6	S+0,50=5/5	31,84/128	27,10	20,81/172	18,74		
47	Syafrizon	40	LK	715600	3th	5/5		24,49/379	23,10	21,82/218	18,71	Swasta	OD
48	Syafrizon	40	LK	715600	3 thn	5/5		27,04/379	23,51	20,43/218	18,64		

Keterangan:

MR= Medical Record
KDS= Kadar Darah Sewaktu
MG= Minggu

Lampiran II

**STATUS PENELITIAN EFEKTIFITAS PEMBERIAN *ALPHA LIPOIC ACID*
TERHADAP *PHOTOSTRESS RECOVERY TIME* PADA PENDERITA DIABETES
MELITUS**

I. Identitas

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Pekerjaan :

Alamat :

RT :

RW :

Kecamatan :

Kabupaten :

BB :

TB :

TD:

Kadar Gula Darah :

II. Riwayat makan obat :

III. Riwayat Penyakit Diabetes Melitus :

1. Sudah berapa tahun menderita DM :

2. Berobat kemana

3. Sedang makan obat/tidak

IV. Riwayat Penyakit Lain (bila ada lingkari no)

1. Hipertensi

2. Anemia

3. Kekurangan vitamin A

Pemeriksaan Mata

St.Oftalmologi	OD	OS
- Visus tanpa koreksi		
- Visus koreksi		
Segmen anterior		
Pupil		
Lensa		
Funduskopi		
Media		
Papil		
Pemb darah		
Retina		
Makula		
TIO		
Posisi		
Gerak		

Tanggal Pemeriksaan Awal :

No	PHOTOSTRESS RECOVERY TIME	WAKTU			VISUS	GULA DARAH (mg/dl)	KETERANGAN
		20-25 (detik)	26-30 (detik)	>30 (detik)			
	AWAL						
	MINGGU II						
	MINGGU IV						
	MINGGU VI						

Padang,

2010

()

Catatan :

LAMPIRAN III

LEMBAR INFORMASI

PENELITI : Dr. DASRINAL

JUDUL PENELITIAN : **EFEKTIFITAS PEMBERIAN ALPHA LIPOIC ACID TERHADAP PHOTOSTRESS RECOVERY TIME PADA PENDERITA DIABETES MELITUS**

PRAKATA

Bapak/ ibu yang terhormat

Bapak / ibu akan dimintai persetujuan untuk mengikutsertakan anda dalam suatu penelitian.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui **EFEKTIFITAS PEMBERIAN ALPHA LIPOIC ACID TERHADAP PHOTOSTRESS RECOVERY TIME PADA PENDERITA DIABETES MELITUS**

Bapak / ibu dapat ikut dalam penelitian ini hanya bila bapak/ ibu menghendaki untuk ikut serta. Peneliti akan menerangkan kepada bapak/ibu tentang penelitian ini dan menjawab pertanyaan-pertanyaan bapak/ibu.

Penelitian ini dilakukan di poliklinik mata dan ilmu penyakit dalam RS DR M Djamil Padang. Jumlah pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini sebanyak 34 mata.

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas pemberian *Alpha Lipoic Acid* terhadap *Photo stress Recovery Time (PSRT)* pada penderita diabetes melitus (DM)

CARA PENELITIAN

Sebelum bapak/ibu turut dalam penelitian ini, terlebih dahulu bapak/ibu diperiksa apakah memenuhi persyaratan untuk ikut dalam penelitian. Bila memenuhi syarat / kriteria penelitian, maka dilakukan pemeriksaan tajam penglihatan (visus) dan dilakukan photostress recovery time (PSRT) pada mata yang diperiksa jika terjadi pemanjangan (> 20 detik) diambil sebagai sampel setelah itu bapak/ ibu diberikan resep obat untuk 14 hari, yang diambil di apotik yang ditunjuk dan memakan obat tersebut satu kali sehari. Hari ke 14 (minggu ke II) bapak/ibu kontrol kembali ke poliklinik mata dan diperiksa ulang visus dan PSRT. Setelah itu diberikan lagi resep obat untuk 14 hari lagi. Hari ke 28 (minggu ke IV) bapak/ibu kontrol kembali ke poliklinik mata dan diperiksa ulang visus dan PSRT. Pada minggu ke VI (hari ke 42) dilakukan pemeriksaan seperti minggu II, IV.

Pada kunjungan pertama bapak/ibu akan diberi penjelasan tentang tujuan penelitian dan besarnya dosis obat yang diberikan serta kemungkinan timbulnya efek samping.

MANFAAT KEIKUTSERTAAN DALAM PENELITIAN

Penelitian ini juga bermanfaat bagi bapak/ibu yaitu:

Untuk dapat mendeteksi dini kelainan fungsi makula penderita DM dan efektifitas pemberian Alpha lipoic acid pada penderita DM

KERAHASIAAN

Catatan medik yang berkaitan dengan penelitian ini merupakan rahasia dan hukum menyatakan hanya orang tertentu yang bisa melihatnya. Dokter dan perawat yang

menanganinya, pejabat kesehatan yang berwenang dan komite etik penelitian bisa melihat dan membuat duplikat catatan tersebut sehubungan dengan penelitian ini selama mereka butuhkan untuk menjalankan tugasnya dan bila diperlukan oleh pihak yang berwenang. Bapak/ibu tidak akan dilacak dengan menggunakan nama atau identitas lainnya dengan segala cara dalam laporan-laporan atau publikasi yang berhubungan dengan penelitian ini.

PENGGANTIAN BIAYA ATAS KECELAKAAN YANG TERJADI AKIBAT PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan antioksidan alpha lipoic acid, yang mana antioksidan ini mempunyai banyak manfaat. Saat ini pemakaian alpha lipoic acid mulai banyak dipakai pada penderita diabetes. Karena antioksidan ini sudah digunakan secara luas dan cukup aman dikonsumsi setiap harinya, maka kemungkinan terjadinya efek samping sangat kecil. Dengan penggunaan obat ini sudah bukan hal yang baru lagi terutama pada pasien diabetes, maka tidak perlu merasa khawatir atau was-was dengan resiko yang merugikan dalam mengkonsumsi antioksidan ini selama dipakai sesuai dengan aturan yang telah diberikan.

KETERANGAN

Apabila bapak/ibu ingin mengetahui masalah penelitian dan ingin mengajukan pertanyaan dapat menghubungi :

Dr. DASRINAL. HP. 085263311992

KEIKUTSERTAAN SUKARELA

Keikutsertaan bapak/ibu dalam penelitian ini secara sukarela tidak ada paksaan dari pihak manapun.

LAMPIRAN IV

FORMULIR PERSETUJUAN TERTULIS

Penelitian: Efektifitas pemberian alpha lipoic acid terhadap photostress recovery time pada penderita DM

Tempat : Poliklinik mata dan ilmu penyakit dalam RS Dr M. Djamil Padang

Saya : (nama subyek, huruf cetak)

Alamat :

Sudah dipahami dan dimengerti semua informasi yang diberikan kepada saya mengenai partisipasi saya dalam penelitian ini, dan saya sudah diberi kesempatan untuk berdiskusi dan mengajukan pertanyaan. Semua pertanyaan sudah dijawab dengan memuaskan dan saya dengan sukarela setuju untuk ikut dalam penelitian ini. Saya akan menerima satu kopi formulir persetujuan tertulis yang sudah ditanda tangani. Saya mengizinkan pemeriksaan catatan medis saya kepada peneliti. Saya mengerti bahwa informasi yang diberikan akan diproses dan dianalisa seperti yang dibutuhkan oleh penelitian klinis ini dan berdasarkan pada kode etik kedokteran.

Selama mengikuti penelitian ini, saya akan dikenakan biaya atas obat dan pemeriksaan yang dilakukan dengan sistem cost shering sehubungan dengan penelitian.

Partisipasi saya dalam penelitian ini adalah sukarela tanpa ada paksaan dari pihak manapun.

Nama dan Tanda tangan subyek

Tanggal

(.....)

.....

Saya sudah menjelaskan sifat dan tujuan penelitian ini kepada subyek dengan nama tersebut diatas

Nama dan Tanda tangan peneliti

Tanggal

(.....)

.....

Nama dan tanda tangan saksi *

Tanggal

(.....)

.....

* Saksi diperlukan apabila pasien tidak dapat membaca (buta huruf)

LAMPIRAN V

STRUKTUR PENELITIAN

Pelindung	: Dekan Fakultas Kedokteran Unand
Penanggung jawab	: Ketua Program Studi PPDS Ilmu Kesehatan Mata FK Unand / RS Dr M Djamil
Pembimbing	: 1. dr. Hj Getry Sukmawati, SpM(K) 2. dr. Heksan, SpM(K)
Pepeliti	: dr. Dasrinal

LAMPIRAN VI

RENCANA ANGGARAN BIAYA PENELITIAN

1. Obat Alpha lipoic acid (alanox 600 mg @ Darya-Varya) : (sampel minimal + 10 %
kemungkinan DO) untuk 42 pasien, pemakaian 1 kali sehari selama 42 hari :

42 x 42 = 1764 tablet

1764 x Rp 4732 Rp. 8.347.248,-

Bahan dan alat :

1. Pen light	Rp. 95.000,-
2. Baterai Alkaline A2 @ Rp 9000x 30	Rp. 270.000,-
3. Stop Wacth	Rp. 100.000,-
4. Kertas HVS 2 rim @35.000	Rp. 70.000,-
5. Alat tulis	Rp. 50.000,-
TOTAL	<hr/> Rp. 8.932.248,-

**(Delapan juta sembilan ratus tiga puluh dua ribu dua ratus empat puluh
delapan rupiah)**