

LITERATURE REVIEW

**EFEKTIVITAS ANTIKONVULSAN DIBANDINGKAN DENGAN
ANTIDEPRESAN DALAM MENURUNKAN NYERI PADA KOMPLIKASI
NEUROPATI DIABETIK**



ALIFIA MAZAYA ALIYA NUGROHO

NIM: 20191880052

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA
SURABAYA**

2023

LITERATURE REVIEW

**EFEKTIVITAS ANTIKONVULSAN DIBANDINGKAN DENGAN
ANTIDEPRESAN DALAM MENURUNKAN NYERI PADA KOMPLIKASI
NEUROPATI DIABETIK**



ALIFIA MAZAYA ALIYA NUGROHO
NIM: 20191880052

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA
SURABAYA

2023

**EFEKTIVITAS ANTIKONVULSAN DIBANDINGKAN DENGAN
ANTIDEPRESAN DALAM MENURUNKAN NYERI PADA KOMPLIKASI
NEUROPATI DIABETIK**

LITERATURE REVIEW

Diajukan Kepada Fakultas Universitas Muhammadiyah Surabaya untuk
Memenuhi Kewajiban Persyaratan Kelulusan Guna Memperoleh Gelar Sarjana
Kedokteran

OLEH:

ALIFIA MAZAYA ALIYA NUGROHO

NIM 20191880052

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA
SURABAYA**

2023

PERNYATAAN TIDAK MELAKUKAN PLAGIASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Alifia Mazaya Aliya Nugroho

NIM : 20191880052

Fakultas : Kedokteran

Program Studi : S1 Pendidikan Dokter

Menyatakan bahwa *Literature Review* dengan judul "**EFEKTIVITAS ANTIKONVULSAN DIBANDINGKAN DENGAN ANTIDEPRESAN DALAM MENURUNKAN NYERI PADA KOMPLIKASI NEUROPATI DIABETIK**" yang saya tulis ini benar-benar tulisan karya sendiri bukan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Muhammadiyah Surabaya.

Surabaya, 29 Januari 2023

Yang membuat pernyataan,



ALIFIA MAZAYA ALIYA NUGROHO

NIM. 20191880052

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Literature Review dengan judul “Efektivitas Antikonvulsan Dibandingkan Dengan Antidepresan Dalam Menurunkan Nyeri Pada Komplikasi Neuropati Diabetik” yang diajukan oleh mahasiswa atas nama Alifia Mazaya Aliya Nugroho (20191880052), telah diperiksa dan disetujui isi serta susunannya, sehingga diajukan dalam sidang tugas akhir pada Program Studi S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya.

Surabaya, 24 Februari 2023

Menyetujui

Pembimbing I



dr. Laily Irfana, Sp.S

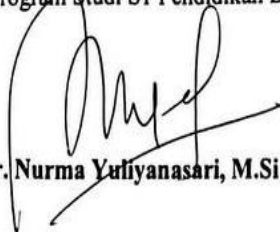
Pembimbing II



dr. Nenny Triastuti, M.Si

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Pendidikan Dokter



dr. Nurma Yuliyanasari, M.Si

PENGESAHAN PENGUJI

Literature Review dengan judul “Efektivitas Antikonvulsan Dibandingkan Dengan Antidepresan Dalam Menurunkan Nyeri Pada Komplikasi Neuropati Diabetik” telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji pada tanggal 8 Maret 2023 oleh mahasiswa atas nama Alifia Mazaya Aliya Nugroho (20191880052), Program Studi S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya.

TIM PENGUJI

Ketua Penguji	: dr. Nina Devi Indrawati, Sp.N	(.....)
Anggota I	: dr. Laily Irfana, Sp.S	(.....)
Anggota II	: dr. Nenny Triastuti, M.Si	(.....)

Mengesahkan,

Dean Fakultas Kedokteran


dr. H. M. Jusuf Wibisono, Sp. P(K), FCCP, FIRS

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas berkat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penyusunan *literature review* yang berjudul “Efektivitas Antikonvulsan Dibandingkan Dengan Antidepresan Dalam Menurunkan Nyeri Pada Komplikasi Neuropati Diabetik” ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan *literature review* ini penulis dapat menyelesaikannya berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. H. M. Jusuf Wibisono, Sp.P (K) FCCP, FIRS. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya.
2. dr. Nurma Yuliyanasari, M.Si. selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya.
3. dr. Laily Irfana, Sp.S selaku dosen pembimbing I, dr. Nenny Triastuti, M.Si selaku dosen pembimbing II, yang senantiasa mendedikasikan waktu, memberikan inspirasi, mencurahkan pikiran dan tenaga, dan secara tulus dan ikhlas dalam membimbing penulis selama menyusun laporan tugas akhir.
4. dr. Nina Devi Indrawati, Sp.N selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan agar laporan tugas akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

5. dr. Nurma Yuliyanasari, M.Si selaku dosen wali, yang senantiasa memberikan dukungan dan bantuan semangat kepada penulis dalam menghadapi kesulitan-kesulitan selama menempuh perkuliahan.
6. dr. Syafarinah Akil, M.Si selaku koordinator tugas akhir, yang senantiasa mengingatkan dan memberikan arahan serta masukan terkait laporan tugas akhir.
7. Seluruh Dosen dan Staf Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan laporan tugas akhir ini,
8. Orang tua kandung penulis, Ayah dr. Dadang Baskoro Nugroho, Sp.PD, FINASIM dan Ibu dr. Indah Jelita Husain, Sp.M, serta orang tua sambung penulis Ayah sambung Rahmat Domu, S.Pd, M.Si dan Ibu sambung dr. Wiwin Puhi, Sp.N, M.Kes yang senantiasa memberikan motivasi, do'a, dukungan, dan semangat kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan laporan tugas akhir tepat waktu.
9. Zalfa Sharfina Izati Nugroho selaku adik kandung penulis, yang senantiasa mendampingi penulis, memberikan dukungan, dan memberikan motivasi serta do'a hingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
10. Ardelia Shafa Nugroho, Arkan Nugroho, dan Arsyilla Nugroho selaku adik-adik sambung penulis yang selalu memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan studi.
11. Anggota, pengurus, dan pendiri organisasi *Center for Indonesian Medical Students' Activities* Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah

Surabaya (CIMSA FK UMSBY), yang senantiasa memberikan dukungan dan harapan kepada penulis selama menyelesaikan laporan tugas akhir.

12. Teman – teman sejawat saya, yang senantiasa mendukung, mendampingi, dan memberikan masukan serta do'a kepada penulis, sehingga laporan tugas akhir dapat diselesaikan dengan baik.

13. Seluruh pihak yang tidak bisa disebut satu persatu namanya yang telah membantu penulis dan terlibat dalam proses pembuatan laporan tugas akhir.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan penulisan naskah tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna, oleh sebab itu penulis mengharapkan segala masukan berupa saran demi kesempurnaan tugas akhir ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga tugas akhir ini bermanfaat bagi berbagai pihak yang terkait.

Surabaya, 29 Januari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN DEPAN	ii
HALAMAN PRASYARAT.....	iii
PERNYATAAN TIDAK MELAKUKAN PLAGIASI	iv
PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	v
PENGESAHAN PENGUJI.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH	xv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan.....	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat.....	3
BAB II METODE.....	5
2.1 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	5
2.2 Algoritme Pencarian.....	5
2.3 Analisis Informasi	7
BAB III HASIL	19
3.1 Efektivitas Antikonvulsan Dibandingkan dengan Antidepresan.....	19
3.2 Efek Samping	23
3.2.1 Efek Samping Amitriptyline	23
3.2.2 Efek Samping Carbamazepine	24
3.2.3 Efek Samping Duloxetine	25

3.2.4 Efek Samping Pregabalin.....	26
BAB IV PEMBAHASAN.....	30
4.1 Rekomendasi Terapi Farmakologi Nyeri Neuropati Diabetik.....	30
4.2 Efektivitas Antikonvulsan Dibandingkan Dengan Antidepresan.....	30
4.3 Efek Samping	36
BAB V PENUTUP.....	42
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Analisis PICO	5
Tabel 2. 2 Kriteria inklusi dan eksklusi artikel	6
Tabel 2.3 Analisis informasi	7
Tabel 3.1 Perbandingan efektivitas dan tolerabilitas antikonvulsan dibandingkan dengan antidepresan dari beberapa literatur.....	19
Tabel 3.2 Efek samping amitriptyline.....	23
Tabel 3.3 Efek samping carbamazepine.....	24
Tabel 3.4 Efek samping duloxetine.....	25
Tabel 3.5 Efek samping pregabalin.....	27

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Alur pencarian referensi	6
Gambar 3.1 Efek samping amitriptyline	24
Gambar 3.2 Efek samping carbamazepine.....	25
Gambar 3.3 Efek samping duloxetine.....	26
Gambar 3.4 Efek samping pregabalin.....	28
Gambar 4.1 Efek samping amitriptyline	37
Gambar 4.2 Efek samping carbamazepine.....	38
Gambar 4.3 Efek samping duloxetine.....	38
Gambar 4.4 Efek samping pregabalin.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Naskah publikasi yang <i>disubmit</i>	50
Lampiran 2. Bukti <i>submit</i> jurnal	62
Lampiran 3. <i>Letter of Acceptance</i> (LoA)	63
Lampiran 4. Bukti bimbingan <i>cybercampus</i>	64
Lampiran 5. Pernyataan Persetujuan Publikasi Tugas Akhir untuk Kepentingan Publikasi.....	65

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

ADR: *Adverse Drug Reaction*

AE: *Adverse Event*

BAK: Buang Air Kecil

DPN: *Painful Diabetic Peripheral Neuropathy*

GABA: gamma-Aminobutyric acid

MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*

NMDA: N-methyl D-aspartate

NPRS: *Numeric Pain Rating Scale*

NPS: *Neuropathic Pain Scale*

SNRI: *Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*

TCA: Trisiklik Antidepresan

VAS: *Visual Analogue Scale*

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarado, A. M. dan Navarro, S. A. (2016) 'Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1 / B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy', 2016.
- Amir, S. H. *et al.* (2018) 'Pregabalin versus oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy in elderly population: Efficacy and safety in terms of pain relief, cognitive function, and overall quality of life', pp. 131–133. doi: 10.4103/ijpn.ijpn_76_17.
- Ang, L. *et al.* (2018) 'Update on the management of diabetic neuropathy', *Diabetes Spectrum*, 31(3), pp. 224–233. doi: 10.2337/ds18-0036.
- Arshad, I., Zulfiqar, H. dan Shafi, B. (2018) 'To Compare the Efficacy of Pregabalin and Amitriptyline for Pain Relief in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy', 8(2), pp. 21–25.
- Boyle, J. *et al.* (2012) 'Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life', *Diabetes Care*, 35(12), pp. 2451–2458. doi: 10.2337/dc12-0656.
- Daniel, S. R. *et al.* (2018) 'Efficacy and safety of pregabalin versus amitriptyline in patients with painful diabetic neuropathy', *International Journal of Advances in Medicine*, 5(3), p. 716. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20182129.
- Fornasari, D. (2017) 'Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review', *Pain and Therapy*, 6(s1), pp. 25–33. doi: 10.1007/s40122-017-0091-4.
- International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas, the Seventh Edition*. 7th edn. Edited by D. Cavan *et al.* Available at: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
- Joharchi, K. *et al.* (2019) 'Efficacy and safety of duloxetine and Pregabalin in Iranian patients with diabetic peripheral neuropathic pain : a double-blind , randomized clinical trial', pp. 575–582. doi: 10.1007/s40200-019-00427-w.

- Khdoor, M. R. (2020) 'Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(7), pp. 863–872. doi: 10.1111/jphp.13241.
- Majdinasab, N., Kaveyani, H. and Azizi, M. (2019) 'A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy', pp. 1985–1992. doi: 10.2147/DDDT.S185995.
- Mm, R. *et al.* (2017) 'Comparison of Carbamazepine and Amitriptyline for the Reduction of Diabetic Neuropathic Pain : A Randomized Clinical Trial', 33(1), pp. 6–12.
- MU, Y. *et al.* (2014) 'Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: a randomized, placebo-controlled trial', *Paper Knowledge : Toward a Media History of Documents*.
- Pandey, A. *et al.* (2015) 'Double-blind randomized placebo-controlled trial to compare the effects of gabapentin, pregabalin and tramadol + acetaminophen combination in improvement of pain in patients with painful diabetic neuropathy', *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 35, pp. 389–392. doi: 10.1007/s13410-015-0357-5.
- Parsons, B. *et al.* (2018) 'The efficacy of pregabalin for treating pain associated with diabetic peripheral neuropathy in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus', *Current Medical Research and Opinion*, 34(11), pp. 2015–2022. doi: 10.1080/03007995.2018.1509304.
- Pop-Busui, R. *et al.* (2017) 'Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association', *Diabetes Care*, 40(1), pp. 136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Putra, I., Anwar, Y. dan Surbakti, K. P. (2018) 'Perbedaan Efek Analgesik Amitriptilin, Gabapentin, Dan Pregabalin Pada Neuropati Diabetik Dan Neuralgia Trigeminal', *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 35(2), pp. 109–115. doi: 10.52386/neurona.v35i2.19.

- Qureshi, Z., Ali, M. N. dan Khalid, M. (2022) ‘An Insight into Potential Pharmacotherapeutic Agents for Painful Diabetic Neuropathy’, *Journal of Diabetes Research*, 2022(Dm). doi: 10.1155/2022/9989272.
- Razazian, N. *et al.* (2014) *Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy A randomized, double-blind trial, Neurosciences*. Available at: www.neurosciencesjournal.org.
- Roy, M. K. *et al.* (2017) ‘A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain’, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11(1), pp. 31–35. doi: 10.1016/j.dsx.2016.07.003.
- Saeed, T. *et al.* (2014) ‘Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults : a 12-week , open-label , multicenter study’, pp. 339–343. doi: 10.2147/IJGM.S64419.
- Sankar, V. *et al.* (2017) ‘Efficacy , Safety and Cost Effectiveness of Amitriptyline and Pregabalin in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy’, (January 2017). doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000274.
- Shahid, W. *et al.* (2019) ‘Comparison of the Efficacy of Duloxetine and Pregabalin in Pain Relief Associated with Diabetic Neuropathy’. doi: 10.7759/cureus.5293.
- Snyder, M. J., Gibbs, L. M. and Lindsay, T. J. (2016) ‘Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update’, *American Family Physician*, 94(3), pp. 227–234.
- Soomro, I. A., Ahmad, F. dan Ahmed, N. (2018) ‘Comparison Between the Efficacy of Pregabalin and Amitriptyline in Alleviating Pain Associated With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy’, 68(2), pp. 198–201.
- Tesfaye, S. *et al.* (2013) ‘Duloxetine and pregabalin : High-dose monotherapy or their combination ? The “ COMBO-DN study ” – a multinational , randomized , double-blind , parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain’, *Pain*, 154(12), pp. 2616–2625. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M. dan Dickenson, A. H. (2013) ‘Mechanisms and

management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy’, *Diabetes Care*, 36(9), pp. 2456–2465. doi: 10.2337/dc12-1964.

Tremont-Lukats, I. W., Megeff, C. and Backonja, M.-M. (2000) ‘Anticonvulsants for Neuropathic Pain Syndromes’, *Drugs*, 60(5), pp. 1029–1052. doi: 10.2165/00003495-200060050-00005.

Zhulhajsyrah, Wahyudin, E. dan Tmmas, J. (2018) ‘Efektivitas Dan Efek Samping Penggunaan Gabapentin Pada Pasien Neuropati Diabetik Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar’, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 22(2), pp. 44–47. doi: 10.20956/mff.v22i2.5699.

World Health Organization (WHO). 2020. Diakses pada 13 Desember 2022 melalui <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>