

## BAB II METODE

### 2.1 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data

#### Pertanyaan Klinis

Bagaimana efektivitas pemberian antikonvulsan dibandingkan dengan antidepresan pada pasien neuropati diabetikum?

**Tabel 2. 1** Analisis PICO

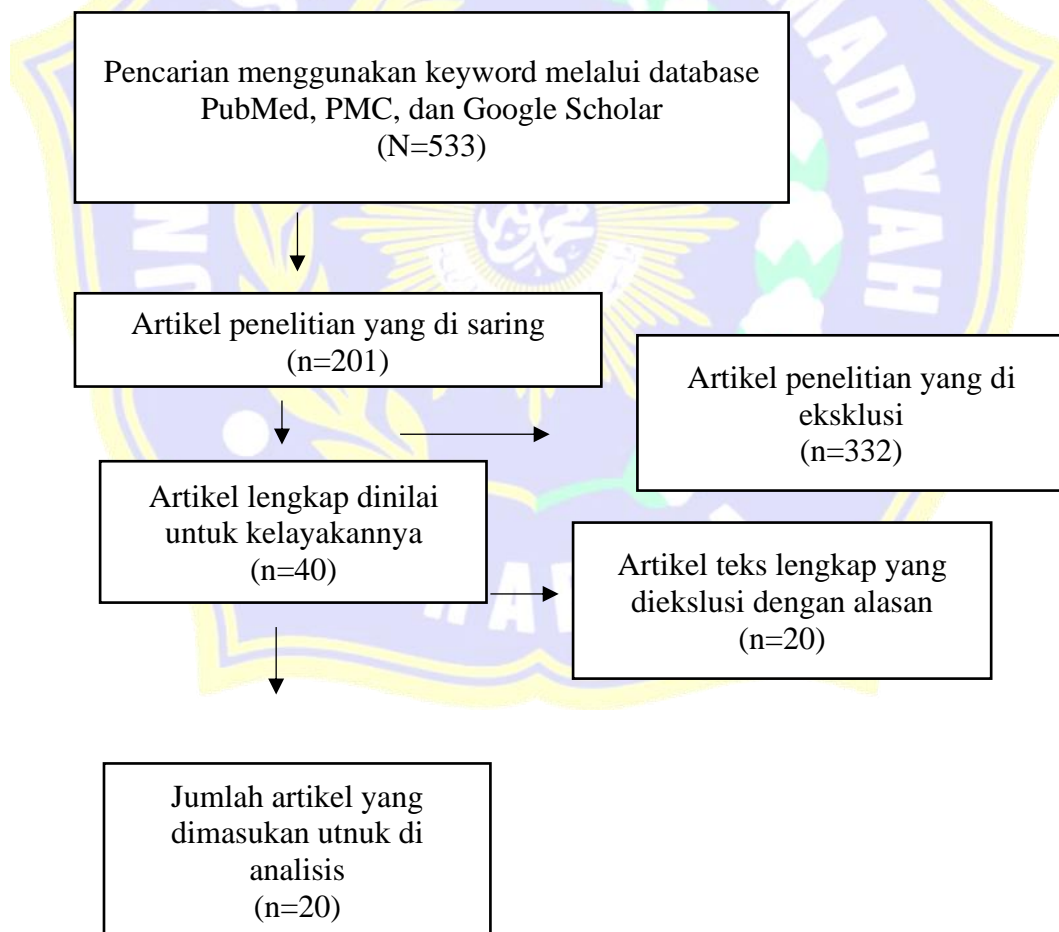
<b>Population:</b>	Pasien Diabetes Mellitus dengan Nyeri Neuropati ( <i>Painful Diabetic Neuropathy</i> )
<b>Intervention:</b>	Antikonvulsan ( <i>Anticonvulsant</i> ): Carbamazepine / Gabapentin / Pregabalin
<b>Comparators:</b>	Antidepresan ( <i>Antidepressant</i> ): Amitriptyline / Duloxetine
<b>Outcome:</b>	Efektivitas terapi ( <i>Efficacy</i> )

#### 2.2 Algoritme Pencarian

Penyusunan *literature review* ini dilakukan dengan cara mengumpulkan dan menelaah literatur dari berbagai sumber yang valid, database yang digunakan untuk mencari sumber literatur yaitu, PubMed, PMC, dan Google Scholar. Tujuan dilakukan telaah literatur ini adalah untuk membandingkan efikasi dari golongan antikonvulsan dan antidepresan dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik.

Tabel 2. 2 Kriteria inklusi dan eksklusi artikel

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<b>Populasi</b>	Pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati	Bukan pasien diabetes mellitus dengan nyeri neuropati
<b>Jangka Waktu</b>	Artikel terbitan tahun 2012-2022	Artikel terbitan di bawah tahun 2012
<b>Bahasa</b>	Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris	Di luar Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
<b>Jenis Literatur</b>	Original Artikel, dan <i>Research</i> artikel	<i>Literature review</i> , <i>systematic literature review</i> , dan <i>meta-analysis</i>
<b>Jenis Nyeri</b>	Nyeri neuropati diabetik	Ulkus diabetik, nyeri visceral, dan nyeri somatis



Gambar 2. 1 Alur pencarian referensi

### 2.3 Analisis Informasi

Telaah literatur ini menggunakan 20 artikel yang ditelaah yang dapat dilihat pada Tabel 2.3.

**Tabel 2. 3** Analisis informasi

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
<i>Efficacy and safety of duloxetine and pregabalin in Iranian patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a double-blind, randomized clinical trial</i>	Joharchi, K., Memari, M., Azargashb, E., & Saadat, N. (2019)	Research Article	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian ini dilakukan secara <i>double-blind, randomized clinical trial</i></li> <li>2. Menggunakan placebo</li> <li>3. <i>Adverse Drug Reaction:</i>            Pregabalin:            Anoreksia (2)            Mual (2)            Keram perut (2)            Diare (3)            Sakit kepala (6)            Hipertensi (2)            Takikardi (2)            Peningkatan berkemih (1)            Peningkatan berat badan (16)            Pusing (14 )            Penurunan kesadaran (18)            Edema (11)            Duloxetine            Anoreksia (22)            Mual (20)            Muntah (10)            Menggigil (16)            Agitasi (14)            Tremor (14)            Kekakuan otot (14)            Keringat dingin (11)            Keram perut (14)            Diare (10)            Hipertermia (8)            Sakit kepala (4)</li> </ol>

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
			Hipertensi (10) Takikardi (10) Aritmia (4) Peningkatan berkemih (8) Pusing (4) Penurunan kesadaran (8)
<i>Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain</i>	Boyle, J., Eriksson, M., Gribble, L., Gouni, R., Johnsen, S., Coppini, D., & Kerr, D. (2012)	Original Article	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian ini dilakukan secara <i>double-blind, randomized, parallel group investigation</i></li> <li>2. Menggunakan placebo</li> <li>3. Pada penelitian ini menilai efikasi pemberian obat tidak hanya pada neurological pain, <i>polysomnographic sleep, daytime functioning</i>, dan kualitas hidup turut dinilai juga.</li> </ol>
<i>Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, open-label, multicenter study</i>	Saeed, T., Nasrullah, M., Ghafoor, A., Shahid, R., Islam, N., Usman, M., Khattak, Maheshwary, N., Siddiqi, A., & Khan, M. (2014)	Original Research	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian ini dibuat secara <i>multi-center, open-label, uncontrolled trial</i></li> <li>2. Pada penelitian ini menilai juga terkait <i>quality of life</i> pemberian carbamazepine selama 12 minggu</li> <li>3. <i>Adverse Event (AE)</i> Drowsiness atau mengantuk (4) Sakit kepala (3) Pusing ringan (1) Mual (2)</li> </ol>
<i>Efficacy, Safety and Cost Effectiveness of Amitriptyline and Pregabalin</i>	Sankar, V., Oommen, A., Thomas, A., Nair, J., & James, J. (2017)	Original Article	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian ini dilakukan secara <i>comparative prospective observational study</i></li> </ol>



Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
<i>in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy</i>			<ol style="list-style-type: none"> <li>Skala nyeri diukur menggunakan <i>visual analogue scale</i></li> <li>Harga amitriptyline lebih murah dibandingkan dengan pregabalin</li> <li><i>Adverse Event (AE)</i> Amitriptyline Pusing (7) Penurunan kesadaran (2) <i>Daytime sleepiness</i> (9) Mulut kering (3) Pregabalin Pusing (5) <i>Daytime sleepiness</i> (9) Edema perifer (2)</li> </ol>
Efektivitas dan efek samping penggunaan gabapentin pada pasien neuropati diabetik di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar	Zhulhajsyirah, Wahyudin, E., & Tammas, J. (2018)	<i>Original Article</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Penelitian ini dilakukan secara observasional non-eksperimentaln cross sectional</li> <li>Instrumen pengukur nyeri menggunakan <i>Numeric Pain Rating Scale</i></li> <li>Efek samping Mengantuk dan pusing (3) Mengantuk (6) Pusing (1)</li> </ol>
<i>A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy</i>	Majdinasab, N., Kaveyani, H., & Azizi, Mojgan (2019)	<i>Original Article</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Penelitian ini dilakukan secara <i>prospective comparative double-blind randomized</i></li> <li>Pengukuran menggunakan VAS (<i>visual analog scale</i>)</li> </ol>
<i>Duloxetine and Pregabalin:</i>	Tesfaye, S., Wilhelm, S.,	<i>Research Article</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Penelitian ini dilakukan secara</li> </ol>

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
<i>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</i>	Lledo, A., Schacht, A., Tölle, T., Bouhassira, D., Cruccu, G., Skljarevski, V., & Freynhagen, R. (2013)		<p><i>multicenter, double-blind, parallel-group</i></p> <p>2. Hasil penilaian efikasi lebih baik pada kombinasi duloxetine dan pregabalin</p> <p>3. <i>Adverse Event (AE)</i>  60 mg Duloxetine + 300 mg Pregabalin  Pusing (2)  Mual (1)  Nyeri pada ekstremitas (3)  Kenaikan berat badan (1)  300 mg Pregabalin + 60 mg Duloxetine  Pusing (2)  Mual (4)  Nyeri pada ekstremitas (2)  Somnolen (2)  Muntah (4)  Diare (1)  Sakit kepala (1)  Hipoglikemia (1)  60 mg Duloxetine + 60 mg Duloxetine  Pusing (4)  Mual (2)  Nyeri pada ekstremitas (3)  Somnolen (1)  Sakit kepala (3)  300 mg Pregabalin + 300 mg Pregabalin  Pusing (2)  Mual (1)  Somnolen (5)  Muntah (1)  Diare (3)  Hipoglikemia (3)  Kenaikan berat badan (3)</p>

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
<p><i>To Compare the Efficacy of Pregabalin and Amitriptyline for Pain Relief in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy</i></p>	<p>Arshad, I., Zulfiqar, H., &amp; Shafi, B. (2018)</p>	<p><i>Original Article</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian ini dilakukan secara non-blinded, randomized control trial</li> <li>2. Severitas diukur dengan <i>Likert Numeric Rating Scale (NRS)</i></li> <li>3. <i>Adverse Event (AE)</i> Amitriptyline            Kenaikan durasi tidur (102) 39.8%            Kelelahan (15) 6%            Pusing (15) 6%            Somnolen (5) 2%            Kesulitan BAK (5) 2%            Mulut kering (31) 12%            Konstipasi (51) 19.9%            Postural hipotensi (30) 11.7%  <i>Flu-like symptoms</i> (2) 0.8%            Pregabalin            Kenaikan durasi tidur (40) 31.3%            Kelelahan (8) 6.3%            Pusing (16) 12.5%            Somnolen (16) 12.5%            Konstipasi (16) 12.5%  <i>Flu-like symptoms</i> (14) 10.9%            Sakit kepala (14) 10.9%            Kebingungan (14) 10.9%</li> </ol>
<p><i>Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex</i></p>	<p>(Alvarado and Navarro, 2016)</p>	<p><i>Research Article</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian ini dilakukan secara <i>multicenter, randomized, blind study</i></li> </ol>

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
<i>(B1/B2) Versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy</i>			<ol style="list-style-type: none"> <li>Pengukuran dilakukan menggunakan VAS (<i>Visual Analog Scale</i>)</li> <li>Efikasi pregabalin lebih baik, namun pada kombinasi B1/B2 lebih sedikit ditemukan vertigo</li> <li><i>Adverse Event</i> (AE) terjadi di 44% pada pasien pregabalin dan 43% pasien dengan gabapentin/B1-B12. AE yang paling sering ditemukan, yaitu: Pregabalin Pusing (24%) Somnolen (23%) Sakit kepala (3%) Vertigo (4%) Gabapentin/B1/B2 Pusing (17%) Somnolen (27%), <i>Light-headedness</i> (24.1%) Sakit kepala (7.5%) Vertigo (3.2%)</li> </ol>
<i>Comparison of Carbamazepine and Amitriptyline for the Reduction of Diabetic Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial</i>	M, Rahman Rk, Khan Rizvi, A N Arifuzzaman, M Sharif, A Khanam, S. (2017)	<i>Original Article</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Penelitian ini dilakukan secara <i>randomized control trial</i></li> <li><i>Adverse event</i> (AE) Carbamazepine Pusing (18) 33.3% <i>Drowsiness</i> atau mengantuk (18) 35.5% Mual (3) 7.4% <i>Unsteadiness</i> (2) 3.0% Amitriptyline</li> </ol>



Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
			<i>Drowsiness</i> atau mengantuk (13) 27.8% Mulut kering (23) 46.3% Mual (2) 5.6% Konstipasi (2) 7.4%
<i>Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy</i>  <i>A randomized, double-blind trial</i>	<u>Razazian, N., Baziyar, M., Moradian, N., Afshari, D., Bostani, A., &amp; Mahmoodi, M.</u> (2014)	<i>Original Article</i>	1. Penelitian ini dilakukan secara <i>randomized, double-blind, parallel-group clinical trial</i> 2. Pengukuran menggunakan VAS 3. <i>Adverse event</i> (AE) Carbamazepine Pusing (10) 11.8% Impotensi (1) 1.2% Somnolen (3) 3.5% Asthenia (1) 1.2% Mual (1) 1.2% Bulimia (2) 2.4% Dispepsia (1) 1.2% Perubahan berat badan (1) 1.2% Pregabalin Pusing (63) 73.2% Impotensi (1) 1.2% Somnolen (46) 53.3% Asthenia (5) 5.8% Dispepsia (2) 2.3% Edema (2) 2.3% Perubahan berat badan (4) 4.6% Venlafaxine Agitasi (4) 4.7% Pusing (36) 4.7% Muntah (3) 3.5% Impotensi (4) 4.7% Somnolen (20) 23.3% Asthenia (11) 12.7% Sakit kepala (18) 20.9% Mual (30) 34.9%

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
			Bulimia (2) 2.4% Dispepsia (2) 2.4% Edema (2) 2.3% Perubahan berat badan (2) 2.4%
<i>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</i>	Amir, S., Nasreen, F., Usmani, H., Siddiqi, S., Hasan, M., & Tauheed, N. (2018)	Original Article	1. Penelitian ini dilakukan secara <i>prospective, randomized, single-blind, parallel-group</i> 2. Diukur menggunakan NRS 3. Oxcarbamazepine dapat digunakan sebagai alternatif 4. <i>Adverse event</i> (AE) Pregabalin Pusing (15) 22% Somnolen (12) 17.6% Edema perifer (8) 11.7% Mual (2) 2.9% Oxcarbazepine Pusing (5) 7.1% Somnolen (4) 5.7% Mual (11) 15% Muntah (3) 4.2%
<i>Comparison of the efficacy of duloxetine and pregabalin in pain relief associated with diabetic neuropathy</i>	(Shahid <i>et al.</i> , 2019)	Original Article	1. Penelitian ini dilakukan secara <i>single-centre open-label</i> 2. Pengukuran menggunakan VAS 3. <i>Adverse event</i> (AE) Duloxetine Somnolen (1) 1.1% Penurunan selera makan (2) 2.2% Muntah (3) 3.4% Konstipasi (6) 6.9% Pandangan kabur (1) 1.1% Hipotensi ortostatik (4) 4.6% Pregabalin

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
			Somnolen (7) 8.1% Penurunan selera makan (2) 2.3% Edema perifer (3) 3.4% Konstipasi (3) 3.4% Disfungsi seksual (2) 2.3%
<i>Efficacy and safety of pregabalin versus amitriptyline in patients with painful diabetic neuropathy</i>	(Daniel <i>et al.</i> , 2018)	<i>Original Research Article</i>	1. Penelitian ini dilakukan secara <i>prospective, open labelled, randomized controlled</i> 2. Pengukuran menggunakan VAS ( <i>Visual Analogue Scale</i> ) 3. <i>Adverse event (AE)</i> Amitriptyline <i>Drowsiness</i> atau mengantuk (11) 27.5% Mulut kering (7) 17.5% Konstipasi (2) 5% Pregabalin <i>Drowsiness</i> atau mengantuk (6) 15% Pusing (2) 5% Sakit kepala (1) 2.5%
<i>A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain</i>	(Roy <i>et al.</i> , 2017)	<i>Original Article</i>	1. Pengukuran menggunakan <i>Neuropathic Pain Scale (NPS)</i>
<i>Comparison between the efficacy of Pregabalin and</i>	(Soomro, Ahmad and Ahmed, 2018)	<i>Original Article</i>	1. Pengukuran menggunakan <i>Visual Analogue Scale (VAS)</i>

Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
<i>Ampitriptyline in alleviating pain associated with painful diabetic neuropathy</i>			
<i>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</i>	(Pandey et al., 2015)	Original Article	1. Pengukuran menggunakan <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) dan <i>Likert Scale</i>
<i>Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: a randomized, placebo-controlled trial</i>	(MU et al., 2014)	Original Article	1. Tidak ada perubahan signifikan
Perbedaan efek analgesik amitriptyline, gabapentin, dan pregabalin pada neuropati diabetik dan	(Putra, Anwar and Surbakti, 2018)	Research Article	1. Pengukuran menggunakan <i>Numeric Rating Scale</i> (NRS) 2. <i>Adverse events</i> (AE) Amitriptyline Mengantuk (6) 24% Gabapentin



Judul	Penulis (Tahun)	Jenis Artikel	Kesimpulan Penting
trigeminal neuralgia			Mengantuk (3) 12% Pusing (5) 20% Pregabalin Mengantuk (2) 8% Pusing (4) 16%
<i>The efficacy of pregabalin for treating pain associated with diabetic peripheral neuropathy in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus</i>	(Parsons et al., 2018)	Original Article	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pengukuran menggunakan <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM)</li> <li><i>Adverse Events</i> (AE) Pregabalin Pusing (39) 25% Somnolen (18) 11.5% Edema perifer (15) 9.6% Peningkatan berat badan (15) 9.6% Sakit kepala (10) 6.4% Mual (11) 7.1% Hipoglikemi (9) 5.8% Muntah (9) 5.8% Kelelahan (8) 5.1% Arthralgia (8) 5.1%</li> </ol>