

## **BAB IV**

### **PEMBAHASAN**

#### **4.1 Rekomendasi Terapi Farmakologi Nyeri Neuropati Diabetik**

Rekomendasi terapi farmakologi dari berbagai pedoman seperti *American Diabetes Association (ADA)*, *Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain (NeuPSIG IASP)*, *the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, dan *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, merekomendasikan duloxetine, gabapentin, pregabalin, antidepresan trisiklik seperti amitriptyline untuk penanganan nyeri neuropati diabetik (Khdour, 2020). Di Indonesia, berdasarkan keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tahun 2020, penggunaan amitriptyline, duloxetine gabapentin, dan pregabalin direkomendasikan untuk terapi farmakologi nyeri neuropati diabetik.

#### **4.2 Efektivitas Antikonvulsan Dibandingkan Dengan Antidepresan**

Tatalaksana farmakologi pada penderita diabetes dengan komplikasi neuropati untuk menurunkan nyeri, dari dua belas studi literatur yang ditelaah menggunakan golongan antidepresan dan antikonvulsan, berikut adalah hasil telaah literatur.

##### **Amitriptyline**

Amitriptyline merupakan obat dengan efikasi yang tinggi pada golongan antidepresan, amitriptyline merupakan obat antidepresan trisiklik (TCA), cara kerja TCA adalah dengan menghambat serotonin dan noradrenalin. Selain itu, TCA

menghalangi reseptor NMDA di sumsum tulang belakang menyebabkan sensitisasi sentral (Fornasari, 2017).

Secara efikasi, ketika dibandingkan dengan pregabalin, berdasarkan penelitian Sankar *et al.*, kedua obat memberikan efek penurunan nyeri yang baik, namun secara statistik amitriptyline lebih signifikan (Sankar *et al.*, 2017). Pada penelitian yang membandingkan efektivitas amitriptyline, duloxetine, dan pregabalin semua jenis obat tersebut efektif namun tidak ada perbedaan yang signifikan (Boyle *et al.*, 2012).

Ditinjau berdasarkan jumlah kejadian *adverse event*, berdasarkan beberapa hasil penelitian menunjukkan hasil bahwa amitriptyline lebih sedikit ditemukan AE dibanding pregabalin (Boyle *et al.*, 2012; Putra, Anwar dan Surbakti, 2018). Namun, terdapat penelitian yang menunjukkan hasil kejadian AE lebih banyak ditemukan pada kelompok amitriptyline (Alvarado dan Navarro, 2016; Daniel *et al.*, 2018).

### **Carbamazepine**

Carbamazepine termasuk obat golongan antikonvulsan, salah satu cara kerjanya adalah mempengaruhi serabut saraf yang berperan dalam rasa nyeri, yaitu dengan menekan serabut A $\delta$  dan C. Penurunan konduksi sodium dan potassium, serta supresi dari aktivitas ektopik perifer spontan diduga berperan dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik (Tremont-Lukats, Megeff dan Backonja, 2000).

Penelitian yang dilakukan di Bangladesh oleh Rahman *et al.*, membandingkan efek penurunan nyeri neuropati diabetik antara kelompok yang diberikan carbamazepin dan amitriptyline. Terdapat sejumlah 110 orang, 54 orang termasuk ke dalam kelompok amitriptyline, dan 56 orang termasuk ke dalam kelompok carbamazepine. Selama penelitian berlangsung, 2 orang dari kelompok carbamazepine dan 4 orang dari kelompok amitriptyline dikeluarkan dari penelitian karena tidak mengikuti *follow-up*. Kemudian, terdapat 2 orang dari kelompok carbamazepine yang timbul ruam kulit sehingga tidak dapat melanjutkan penelitian. Walaupun demikian, carbamazepine menunjukkan hasil penurunan nyeri yang signifikan dibandingkan dengan amitriptyline. (Mm, Rahman *et al.*, 2017)

Studi lain yang dilakukan oleh Saeed *et al.*, menunjukkan bahwa carbamazepine berhasil dalam menurunkan tingkat keparahan nyeri sebanyak 30% di setiap *follow-up*, perbedaan nilai *mean* standar deviasi dari  $5.8 \pm 2.0$  menjadi  $3.6 \pm 2.2$  pada akhir penelitian. Namun, carbamazepine tidak memberikan efek penurunan nyeri yang signifikan apabila dibandingkan dengan pregabalin berdasarkan studi yang dilakukan oleh Razazian *et al.* (Razazian *et al.*, 2014; Saeed *et al.*, 2014)

### **Duloxetine**

Duloxetine merupakan obat SNRI, bekerja dengan menghambat *reuptake* serotonin-norepinefrin, penghambatan neurotransmitter tersebut mengakibatkan sinyal transmisi nyeri dari perifer ke sistem saraf pusat berkurang, hal ini dikarenakan serotonin dan norepinefrin merupakan neurotransmitter yang bertanggungjawab pemberian sinyal nyeri (Qureshi, Ali dan Khalid, 2022).

Duloxetine bekerja efektif dalam menurunkan nyeri, ketika dibandingkan dengan pregabalin dan amitriptyline maka tidak ada perbedaan signifikan dalam penurunan nyeri (Boyle *et al.*, 2012). Namun, ketika dibandingkan dengan pregabalin atau gabapentin, duloxetine menunjukkan efikasi yang lebih signifikan dibandingkan kedua obat dari golongan antikonvulsan tersebut (Roy *et al.*, 2017), dan duloxetine dapat ditoleransi lebih baik (Boyle *et al.*, 2012; Majdinasab, Kaveyani and Azizi, 2019). Penelitian oleh Tesfaye *et al.*, mencoba untuk mengkombinasikan duloxetine dan pregabalin kemudian membandingkannya dengan monoterapi duloxetine dan pregabalin, hasilnya kombinasi kedua obat tersebut efektif namun tidak lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian obat monoterapi (Tefaye *et al.*, 2013).

### **Gabapentin**

Gabapentinoid adalah kelas obat dari turunan penghambat neurotransmitter gamma-Aminobutyric acid (GABA), terdapat beberapa obat dari kelas gabapentinoid, salah satunya adalah gabapentin.. Gabapentinoid yang mempengaruhi jumlah dari kalsium *channel* yang berada di membran plasma. Pada *voltage-gated calcium channel* di area sistem saraf pusat terjadi pengikatan dengan subunit alfa-2/delta-1 sehingga menghasilkan destabilisasi makromolekular kompleks di permukaan presinaptik, hal tersebut merupakan cara kerja dari gabapentinoid (Fornasari, 2017).

Dalam perbandingannya dengan golongan antidepresan, berdasarkan penelitian oleh Majdinasab *et al.*, ketika dibandingkan dengan duloxetine, gabapentin menunjukkan efek penurunan nyeri lebih cepat dibanding duloxetine.



Namun, efek samping lebih banyak ditemukan dan tolerabilitas lebih rendah pada kelompok pregabalin. Meskipun demikian, kedua obat efektif dalam menurunkan nyeri, dan tidak ada perbedaan signifikan. Penelitian yang dilakukan di Indonesia, ketika membandingkan amitriptyline, gabapentin, dan pregabalin tidak ditemukan perbedaan efek analgesik yang signifikan (Putra, Anwar dan Surbakti, 2018)

Selain antidepresan, beberapa penelitian membandingkan efikasi antara gabapentin dengan obat lain pada golongan yang sama yaitu pregabalin. Salah satu penelitian oleh Alvarado dan Navarro, menggunakan gabapentin yang dikombinasikan dengan vitamin B kompleks (B1/B2) untuk dibandingkan dengan pregabalin. Kedua obat efektif dalam menurunkan nyeri sebanyak 78% pada kelompok kombinasi pregabalin dan vitamin B dan 85% pada kelompok pregabalin, namun tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua obat. ( $p = 0.1333$ ). Penelitian menggunakan plasebo juga telah dilakukan oleh Pandey *et al.*, secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan. (Pandey *et al.*, 2015; Alvarado dan Navarro, 2016)

Gabapentin efektif dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik, hal ini dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Zhulhajsyirah *et al.*, nilai statistik penurunan nyerinya adalah  $p\text{-value} < 0,05$ , terdapat penurunan rata-rata skala nyeri yang diukur menggunakan *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) dari 3.28 menjadi 1.14. (Zhulhajsyirah, Wahyudin dan Tammas, 2018).

### **Pregabalin**

Gabapentinoid adalah kelas obat dari turunan penghambat neurotransmitter gamma-Aminobutyric acid (GABA), terdapat beberapa obat dari kelas

gabapentinoid, salah satunya adalah pregabalin. Gabapentinoid yang mempengaruhi jumlah dari kalsium *channel* yang berada di membran plasma. Pada *voltage-gated calcium channel* di area sistem saraf pusat terjadi pengikatan dengan subunit alfa-2/delta-1 sehingga menghasilkan destabilisasi makromolekular kompleks di permukaan presinaptik, hal tersebut merupakan cara kerja dari gabapentinoid (Fornasari, 2017). Hal yang membedakan pregabalin dengan gabapentin adalah potensi rasio yang lebih tinggi dalam berikatan dengan alfa-2/delta-1 yang berafinitas lebih tinggi (Qureshi, Ali dan Khalid, 2022).

Pregabalin merupakan antikonvulsan yang menjadi obat lini pertama dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik, obat ini sering digunakan untuk penelitian obat nyeri neuropati diabetik. Secara penelitian, sudah banyak *evidence based medicine* yang menunjukkan hasil bahwa pregabalin efektif. Namun, tidak jarang ditemukan bahwa pregabalin memiliki nilai efikasi yang sama dengan gabapentin, amitriptyline, dan duloxetine.

Pregabalin efektif dalam menurunkan nyeri neuropati secara signifikan pada diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 (Parsons *et al.*, 2018). Dalam perbandingannya dengan amitriptyline, salah satu studi menunjukkan hasil bahwa pregabalin lebih superior dalam memberikan efek penurunan nyeri, yaitu sebanyak 65% dari kelompok pregabalin dibandingkan amitriptyline yaitu 47.5% dari kelompok yang diberikan amitriptyline (Arshad, Zulfiqar dan Shafi, 2018). Di golongan yang sama, ketika dibandingkan dengan carbamazepine lebih signifikan dalam menurunkan nyeri (Razazian *et al.*, 2014).

Dinilai berdasarkan jumlah kejadian *adverse event*, terdapat dua penelitian yang menunjukkan bahwa kejadian *adverse event* pada pregabalin lebih sedikit ditemukan dibandingkan duloxetine dan amitriptyline (Daniel *et al.*, 2018; Joharchi *et al.*, 2019).

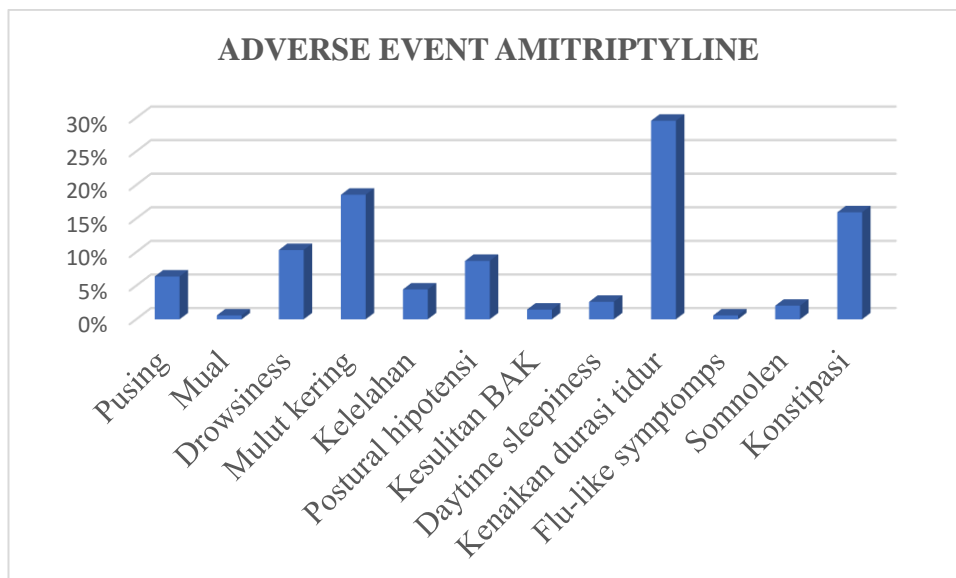
Tesfaye *et al.*, melakukan penelitian menggunakan kombinasi duloxetine dan pregabalin, hasilnya efektif namun tidak lebih signifikan dibandingkan monoterapi dari masing-masing obat. Penelitian menggunakan plasebo di Cina, tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan secara statistik, namun efektif pada subpopulasi, dan pregabalin ditoleransi dengan baik. (Tesfaye, Boulton dan Dickenson, 2013; MU *et al.*, 2014)

#### **4.3 Efek Samping**

Efek samping merupakan salah satu determinan dalam mempertimbangkan pemilihan medikasi yang diberikan, berikut adalah efek samping yang ditemukan berdasarkan hasil telaah literatur.

##### **Amitriptyline**

Amitriptyline termasuk salah satu golongan antidepresan yang sering digunakan dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik, efek samping yang dapat terjadi sangat beragam. Beberapa efek samping yang dapat terjadi seperti pusing, somnolen, mulut kering, kelelahan, konstipasi, postural hipotensi, *drowsiness* atau mengantuk, mual, kesulitan BAK, *daytime sleepiness*, kenaikan durasi tidur, dan *flu-like symptoms* (Mm, Rahman *et al.*, 2017; Sankar *et al.*, 2017; Arshad, Zulfiqar dan Shafi, 2018; Daniel *et al.*, 2018; Putra, Anwar dan Surbakti, 2018).

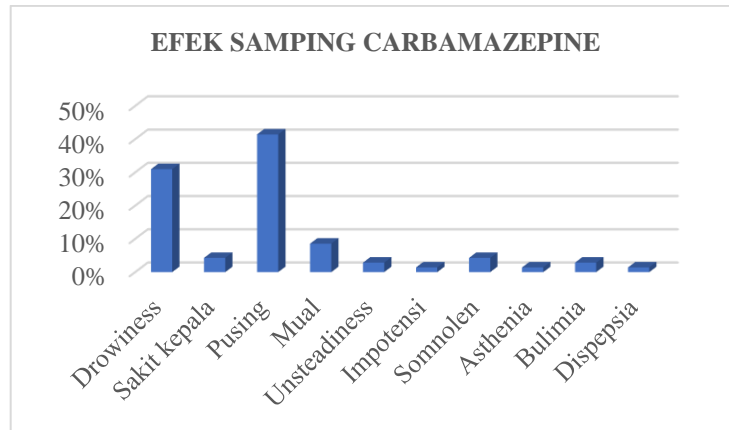


**Gambar 4.1** Efek samping amitriptyline

### Carbamazepine

Pada golongannya, carbamazepine merupakan obat yang efikasinya lebih rendah dibandingkan dengan pregabaln dan gabapentin dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik. Namun, *adverse event* (AE) yang sering terjadi bersifat ringan. Beberapa efek samping yang sering terjadi adalah *drowsiness*, pusing, mual, dan sakit kepala. Selain itu, beberapa efek samping yang ditemukan adalah somnolen, impotensi, bulimia, dispepsia, asthenia, dan *unsteadiness*. (Razazian *et al.*, 2014; Saeed *et al.*, 2014; Mm, Rahman *et al.*, 2017)

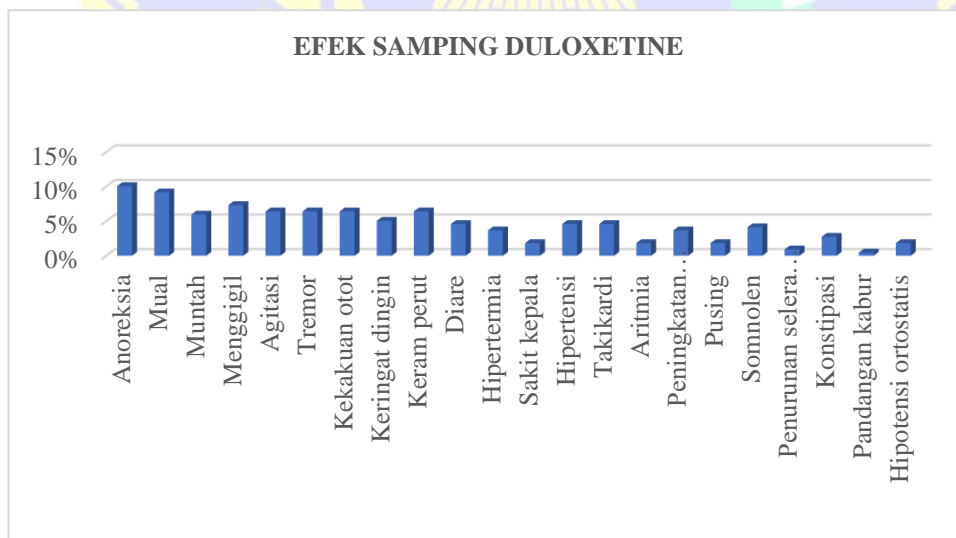




**Gambar 4.2** Efek samping carbamazepine

### Duloxetine

Obat golongan antidepresan ini sering digunakan dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik. Efek samping yang sering terjadi adalah somnolen, mual, muntah, sakit kepala, dan pusing. Selain itu, efek samping yang dapat terjadi adalah anoreksia, diare, menggigil, agitasi, tremor, kekakuan otot, hipertermia, keram perut, keringat dingin, konstipasi, pandangan kabur, hipotensi ortostatik, dan pandangan kabur. (Joharchi *et al.*, 2019; Shahid *et al.*, 2019).



**Gambar 4.3** Efek samping duloxetine

## **Gabapentin**

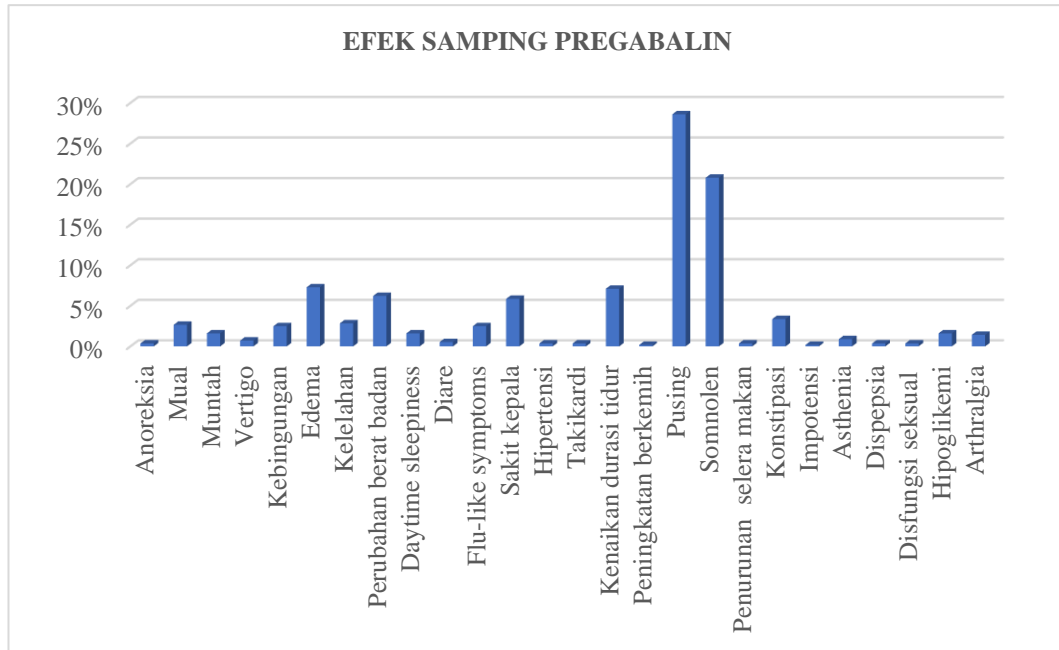
Gabapentin merupakan obat lini pertama dalam penanganan nyeri neuropati diabetik, tingkat efikasinya tidak jauh berbeda dengan pregabalin sebagai golongan antikonvulsan lini pertama. Efek samping yang sering ditemukan adalah pusing, mengantuk, dan sakit kepala. Beberapa efek samping lainnya yang dapat terjadi adalah ataksia, somnolen, edema, kebingungan, vertigo, dan mengantuk. (Alvarado dan Navarro, 2016; Putra, Anwar dan Surbakti, 2018; Zhulhajsyirah, Wahyudin dan Tammas, 2018).

## **Pregabalin**

Dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik, pregabalin adalah obat yang sering digunakan terutama dalam penelitian sebagai pembanding, selain itu pregabalin termasuk ke lini pertama dalam penanganan nyeri neuropati diabetik.

Penelitian menggunakan pregabalin terhitung cukup banyak dan gejala efek samping yang ditemukan mempengaruhi berbagai sistem organ seperti kardiovaskular, sistem saraf, sistem endokrin dan metabolisme. Efek samping yang ditemukan berdasarkan penelitian-penelitian menggunakan pregabalin adalah pusing, mual, sakit kepala, mengantuk, vertigo, somnolen, muntah, anoreksia, kebingungan, edema, kelelahan, perubahan berat badan, hipertensi, konstipasi, takikardi, diare, *daytime sleepiness*, *flu-like symptoms*, kenaikan durasi tidur, peningkatan berkemih, impotensi, asthenia, dispepsia, penurunan selera makan, disfungsi seksual, hipoglikemi, dan arthralgia. (Razazian *et al.*, 2014; Sankar *et al.*, 2017; Amir *et al.*, 2018; Arshad, Zulfiqar dan Shafi, 2018; Daniel *et al.*, 2018;

Parsons *et al.*, 2018; Putra, Anwar dan Surbakti, 2018; Joharchi *et al.*, 2019; Shahid *et al.*, 2019).



**Gambar 4.4** Efek samping pregabalin