

# PERBEDAAN ANTARA GABAPENTIN, AMITRIPTILIN, DAN KOMBINASI GABAPENTIN DENGAN AMITRIPTILIN DALAM MENGURANGI INTENSITAS NYERI PADA NYERI NEUROPATI DIABETIKA

## DIFFERENCES BETWEEN GABAPENTIN, AMITRIPTYLINE, AND COMBINATION OF GABAPENTIN WITH AMITRIPTYLINE IN REDUCING PAIN INTENSITY IN PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY

Franz Julius Hutapea\*, Aida Fithrie\*\*, Kiki Muhammad Iqbal\*\*, Yuneldi Anwar\*\*

### ABSTRACT

**Introduction:** Pain is the most disturbing symptom of diabetic neuropathy. Painful diabetic neuropathy occurs in 16-26% of patients with diabetes mellitus. Varieties of medications are still being studied to get the best treatment for painful diabetic neuropathy.

**Aims:** To assess the difference gabapentin, amitriptyline, and combination amitriptyline with gabapentin in reducing pain intensity in patients with painful diabetic neuropathy.

**Methods:** Randomized, pretest-posttest design was used in this experimental study. The subjects was divided into 3 groups which are gabapentin group, amitriptyline group, and combination treatment (gabapentin + amitriptylin); 12 patients for each group. Pain intensity was measured three times by using the numerical rating scale (NRS), the first was before treatment, followed in day 7th after treatment and in day 14th (after the dose titrated). To determine the mean change in pain intensity before and after treatment in all three groups, Anova test ( $p < 0,05$ ) was used.

**Results:** Among 12 samples for each group, either gabapentin, amitriptyline, and in combination, produced pain intensity reduction significantly ( $p = 0.0001$ ) in day 14th after treatment. Gabapentin alone is not more inferior compared with combination treatment ( $p = 0.666$ ) for reducing pain intensity, but there was significantly difference ( $p = 0.013$ ) in reduction pain intensity when compared with amitriptyline alone. Gabapentine alone cause fewer adverse effects (2.8%) compared to the two other groups.

**Discussions:** This study suggested that the use of gabapentin alone is better than amitriptyline alone and their combination for the treatment of pain in patients with painful diabetic neuropathy.

**Keywords:** amitriptyline, gabapentin, painful diabetic neuropathy, pain intensity.

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Nyeri adalah gejala yang paling mengganggu pada neuropati diabetik. Nyeri neuropati diabetika terjadi pada 16-26% pasien diabetes mellitus. Banyak penelitian yang dilakukan untuk mendapatkan pengobatan terbaik pada nyeri neuropati diabetika.

**Tujuan:** Untuk mengetahui adakah perbedaan gabapentin, amitriptilin, dan kombinasi gabapentin dengan amitriptilin dalam mengurangi intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan pretest-posttest design. Penelitian dilakukan terhadap 3 kelompok, yaitu pemberian gabapentin, amitriptilin, dan kombinasinya, dengan jumlah 12 pasien per kelompoknya yang ditentukan secara randomisasi. Intensitas nyeri diukur tiga kali dengan menggunakan *numerical rating scale* (NRS), yaitu sebelum pengobatan dan diulang pada hari ke-7 setelah pengobatan serta hari ke-14 setelah dosis dititrasi. Untuk mengetahui perubahan rerata intensitas nyeri sebelum dan sesudah pengobatan pada ketiga kelompok digunakan uji Anova ( $p < 0,05$ ).

**Hasil:** Terhadap 12 sampel tiap kelompoknya, baik gabapentin, amitriptilin, maupun kombinasi gabapentin dengan amitriptilin, ketiganya menurunkan intensitas nyeri yang bermakna ( $p = 0,0001$ ) setelah hari ke-14. Pemberian gabapentin tunggal tidak lebih inferior dibandingkan dengan kombinasi gabapentin dengan Amitriptilin ( $p = 0,666$ ) dalam menurunkan intensitas nyeri, tetapi terdapat perbedaan penurunan yang bermakna ( $p = 0,013$ ) jika dibandingkan dengan pemberian amitriptilin tunggal. Pemberian gabapentin tunggal lebih sedikit menimbulkan kejadian yang tidak diinginkan (2,8%) dibanding kedua kelompok lain.

**Diskusi:** Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan gabapentin tunggal lebih baik dibanding dengan amitriptilin tunggal dan kombinasinya untuk pengobatan nyeri pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

**Kata kunci:** amitriptilin, gabapentin, intensitas nyeri, nyeri neuropati diabetika.

---

\*Peserta Program Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Sumatera Utara/RS. H. Adam Malik, Medan, \*\*Staf Pengajar Departemen Neurologi FK Universitas Sumatera Utara/RS. H. Adam Malik, Medan.

**Korespondensi:** aida.fithrie@gmail.com

## PENDAHULUAN

Nyeri merupakan gejala yang paling sering dilaporkan dan merupakan alasan utama pasien untuk mencari pengobatan. Keluhan nyeri dijumpai pada lebih dari 40% pasien rawat inap di Amerika Serikat setiap tahunnya. Pengobatan nyeri merupakan jenis pengobatan kedua tersering yaitu sekitar 12% dari seluruh pengobatan yang diberikan kepada pasien rawat inap di Amerika Serikat. Nyeri kronis dengan intensitas sedang sampai dengan berat dijumpai pada sekitar 19% orang dewasa di Eropa dan sangat mempengaruhi kehidupan sehari-hari.<sup>1-3</sup>

Nyeri neuropatik merupakan masalah yang paling umum dijumpai pada penyakit neurologi. Nyeri neuropatik mempengaruhi sekitar 1% populasi di Inggris dan merupakan jenis nyeri yang paling sulit untuk diatasi. Contoh umum nyeri neuropati antara lain nyeri neuropati diabetika, neuralgia pascaherpes, nyeri radikular yang diakibatkan penyakit spinal degeneratif, *phantom limb pain* yang dijumpai pada pasien-pasien yang dilakukan amputasi, dan nyeri neuropatik yang berhubungan dengan trauma berat dan tindakan operatif. Nyeri neuropatik umumnya berintensitas berat, membutuhkan waktu lama untuk penyembuhannya dan sering menyebabkan depresi.<sup>1,4,5</sup>

Nyeri kronis harus dianggap sebagai penyakit dibandingkan hanya sebagai sebuah gejala, karena nyeri merupakan salah satu penyebab tersering pasien datang ke rumah sakit. Nyeri kronis, khususnya nyeri neuropatik, berbeda dari jenis nyeri yang lain seperti nyeri nosiseptif atau nyeri inflamatori. Nyeri neuropatik sulit disembuhkan bahkan apabila penyebabnya sudah diketahui dan ditangani, sehingga diagnosis yang tepat dan penanganan dini biasanya sulit dilakukan. Lebih jauh lagi, nyeri neuropatik umumnya muncul sebagai gejala sekunder akibat penyakit seperti diabetes, kanker dan infeksi herpes zoster, atau sebagai efek samping regimen kemoterapi.<sup>6</sup>

Efektifitas beberapa obat untuk nyeri neuropatik telah diuji dalam beberapa penelitian uji acak tersamar ganda. Antidepresan trisiklik (AT), gabapentin, *serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor* (SNRI), dan lidokain lokal merupakan pengobatan pilihan utama, dan bila dibutuhkan, dapat diberi kombinasinya.<sup>7,8</sup>

Penelitian yang dilakukan Lynch terhadap 41 subjek menunjukkan bahwa AT merupakan analgesik yang efektif, terutama amitriptilin. AT terbukti secara konsisten dan bermakna berfungsi sebagai analgesik pada nyeri neuropati diabetik, neuralgia pascaherpetika, nyeri sentral, dan nyeri pasca stroke. Ternyata efek analgesik sudah muncul pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis yang dibutuhkan untuk antidepresan. Onset kerja AT sebagai analgesik lebih cepat yaitu dalam 1 minggu, dibanding waktu yang dibutuhkan untuk fungsinya sebagai antidepresan.<sup>9</sup>

Sementara itu studi klinis tersamar ganda oleh Backonja menyimpulkan bahwa pemberian gabapentin monoterapi memiliki efikasi dalam penanganan nyeri dan gangguan tidur pada pasien dengan nyeri neuropati diabetik serta memiliki efek positif dalam meningkatkan *mood* dan kualitas hidup penderita.<sup>10</sup> Studi prospektif yang dilakukan Bitanga menyatakan bahwa pemberian gabapentin dengan rentang dosis 300 mg/hari sampai 1200 mg/hari ternyata sangat sedikit menimbulkan efek yang tidak diinginkan dan memiliki efikasi yang baik terhadap nyeri pada berbagai sindrom nyeri neuropatik. Terjadi penurunan rerata intensitas nyeri (diukur dengan pengukuran *Visual Analogue Scale*) yang bermakna setelah 2 minggu jika dibandingkan dengan sebelum diberikan gabapentin.<sup>11</sup> Pemberian gabapentin dibandingkan dengan plasebo pada penelitian acak tersamar ganda yang dilakukan Serpell menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap penurunan intensitas nyeri pada

penderita nyeri neuropatik dalam minggu pertama terhadap delapan minggu pemberian serta turut meningkatkan kualitas hidup.<sup>4</sup>

Gilron mencoba membandingkan gabapentin, nortriptilin, dan kombinasi gabapentin dengan nortriptilin. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian kombinasi gabapentin dengan nortriptilin ternyata lebih baik dibandingkan dengan pemberian secara tunggal untuk nyeri neuropatik. Penelitian ini menyarankan untuk menggunakan pemberian terapi kombinasi kepada pasien yang kurang menunjukkan penurunan intensitas nyeri terhadap pemberian terapi tunggal.<sup>12</sup>

Terdapat penelitian prospektif terhadap pemberian jangka panjang kombinasi gabapentin dan amitriptilin dibandingkan dengan pemberian tunggal terhadap nyeri pelvis kronik. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi gabapentin dan amitriptilin maupun gabapentin tunggal lebih baik dalam menurunkan nyeri meskipun terdapat penurunan intensitas nyeri yang bermakna pada seluruh pasien. Efek samping yang muncul lebih sedikit dan bermakna secara statistik pada pemberian gabapentin tunggal dibanding dengan amitriptilin dan kombinasi gabapentin dengan amitriptilin.<sup>13</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan gabapentin, amitriptilin, dan kombinasi gabapentin dengan amitriptilin dalam mengurangi intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *pretest-posttest* dan sudah mendapatkan persetujuan dari komisi etik penelitian bidang kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Subjek dikelompokkan menjadi 3 secara randomisasi. Kelompok pertama mendapatkan gabapentin, kelompok kedua amitriptilin, dan kelompok ketiga kombinasi gabapentin dengan amitriptilin, dan pemberian dilakukan secara tersamar tunggal.

Sampel penelitian adalah penderita nyeri neuropati diabetika yang berobat ke RSUP H. Adam Malik Medan dan jejarungnya yang telah ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan laboratorium dan *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign (LANSS) pain scale* serta dinilai intensitas nyerinya dengan *Pain Numeric Ratic Scale (NRS)*. Kriteria inklusi adalah nilai *LANSS pain scale*  $\geq 12$  (menandakan nyeri neuropatik), nilai *NRS*  $\geq 4$  dan usia  $< 60$  tahun, serta bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Subjek diambil secara konsekutif yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan randomisasi menjadi tiga kelompok (A, B, dan C). Pada minggu pertama, kelompok A akan diberikan kapsul berisi gabapentin 100mg yang akan dikonsumsi sebanyak tiga kali per harinya, untuk kelompok B diberikan 2 kapsul sebagai plasebo dan 1 kapsul berisi amitriptilin 12,5mg untuk dikonsumsi malam hari, sementara untuk kelompok C diberi kapsul berisi gabapentin 100mg untuk dikonsumsi pada pagi dan siang serta 1 kapsul berisi amitriptilin 12,5mg dan gabapentin 100mg untuk malam harinya, kemudian dinilai kembali intensitas nyerinya pada hari ke-7. Pada minggu kedua, untuk kelompok A akan diberikan kapsul berisi gabapentin 200mg yang akan dikonsumsi sebanyak tiga kali per hari, kelompok B diberikan 2 kapsul sebagai plasebo dan 1 kapsul berisi amitriptilin 25mg malam hari, sementara kelompok C diberi kapsul berisi gabapentin 200mg untuk dikonsumsi pada pagi dan siang serta 1 kapsul berisi amitriptilin 25mg dan gabapentin 200mg malam hari. Intensitas nyeri dinilai kembali pada hari ke-14 makan obat. Pada setiap evaluasi ditanyakan apakah terdapat efek yang tidak diinginkan seperti mengantuk, mulut kering, konstipasi, dan nyeri kepala.

*LANSS Pain scale* adalah skala penilaian yang terdiri dari lima pertanyaan kuesioner nyeri dan dua tes sensoris, dengan total skor maksimal 24; skor  $< 12$  menunjukkan rasa nyeri bukan karena mekanisme neuropatik, skor  $\geq 12$  menunjukkan bahwa mekanisme neuropatik mungkin merupakan sebagian dari penyebab nyeri penderita (Kelompok Studi Nyeri PERDOSSI, 2011).

Kemudian intensitas nyeri dinilai dengan NRS. Pasien diminta untuk mendeskripsikan intensitas nyeri yang dirasakan selama ini dalam skala nominal dengan memilih angka yang berkisar dari angka 0 (menyatakan tidak ada nyeri) hingga 10 (menyatakan nyeri paling berat).<sup>16</sup>

Data hasil penelitian akan dianalisis dengan bantuan program komputer SPSS versi 15.0. Uji Anova digunakan untuk mengetahui perubahan rerata intensitas nyeri sebelum dan sesudah diberikan gabapentin, amitriptilin, dan kombinasi gabapentin dengan amitriptilin. Dilakukan *post hoc test* untuk membandingkan setiap kelompok perlakuan dan pemeriksaan intensitas nyeri setiap hari. Uji statistik menggunakan interval kepercayaan 95% dan dianggap bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL

Terdapat 40 orang subjek yang ikut dalam penelitian ini, namun yang mengikuti penelitian ini sampai selesai adalah 36 pasien. Sehingga yang dimasukkan pada analisis adalah 36 subjek tersebut dan terbagi pada 3 kelompok (tiap kelompok terdiri dari 12 subjek). Pada 36 subjek tersebut, 16 orang adalah pria (44,4%) dan 20 orang (55,6%) wanita. Usia peserta memiliki rentang usia 45 tahun hingga 59 tahun, dengan kelompok usia yang terbanyak adalah di rentang usia 55-59 tahun sebanyak 14 orang (38,9%) dan paling sedikit pada kelompok rentang usia 45-49 tahun sebanyak 9 orang (25%).

**Tabel 1. Gambaran karakteristik demografik subjek penelitian**

Variabel	Total	Amitriptilin	Gabapentin	Gabapentin + Amitriptilin
n (%)	36 (100)	12 (33,3)	12 (33,3)	12 (33,3)
Jenis kelamin (%)				
Pria	16 (44,4)	5 (13,9)	6 (16,7)	5 (13,9)
Wanita	20 (55,6)	7 (19,4)	6 (16,7)	7 (19,4)
Umur (%)				
45-49 thn	9 (25,0)	3 (8,3)	3 (8,3)	3 (8,3)
50-54 thn	13 (36,1)	3 (8,3)	5 (13,9)	5 (13,9)
55-59 thn	14 (38,9)	6 (16,7)	4 (11,1)	4 (11,1)
Suku (%)				
Jawa	6 (16,7)	1 (2,8)	2 (5,6)	3 (8,3)
Karo	9 (25,0)	5 (13,9)	1 (2,8)	3 (8,3)
Toba	10 (27,8)	3 (8,3)	5 (13,9)	2 (5,6)
Mandailing	4 (11,1)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)
Melayu	4 (11,1)	1 (2,8)	2 (5,6)	1 (2,8)
Aceh	3 (8,3)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
Pendidikan (%)				
SD	5 (13,9)	2 (5,6)	1 (2,8)	2 (5,6)
SLTP	10 (27,8)	3 (8,3)	4 (11,1)	3 (8,3)
SLTA	12 (33,3)	5 (13,9)	5 (13,9)	2 (5,6)
Akademi	4 (11,1)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)
Sarjana	5 (13,9)	1 (2,8)	1 (2,8)	3 (8,3)
Pekerjaan (%)				
PNS	11 (30,6)	4 (11,1)	3 (8,3)	4 (11,1)
Peg. Swasta	5 (13,9)	1 (2,8)	2 (5,6)	2 (5,6)
IRT	14 (38,9)	5 (13,9)	5 (13,9)	4 (11,1)
Petani	6 (16,7)	2 (5,6)	2 (5,6)	2 (5,6)

Durasi DM (%)				
12-24 bulan	19 (52,7)	7 (19,4)	5 (13,9)	7 (19,4)
25-36 bulan	10 (27,8)	3 (8,3)	3 (8,3)	4 (11,1)
37-48 bulan	5 (13,9)	1 (2,8)	3 (8,3)	1 (2,8)
49-60 bulan	2 (5,6)	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0)
Keluhan (%)				
Rasa menusuk	5 (13,9)	2 (5,6)	2 (5,6)	1 (2,8)
Rasa panas	6 (16,7)	3 (8,3)	1 (2,8)	2 (5,6)
Rasa dingin	5 (13,9)	1 (2,8)	2 (5,6)	2 (5,6)
Rasa Kesetrum	6 (16,7)	2 (5,6)	3 (8,3)	1 (2,8)
Rasa menyayat	5 (13,9)	2 (5,6)	1 (2,8)	2 (5,6)
Rasa menikam	5 (13,9)	1 (2,8)	1 (2,8)	3 (8,3)
Nyeri sentuh	4 (11,1)	1 (2,8)	2 (5,6)	1 (2,8)
Durasi Keluhan (%)				
1-3 bulan	23 (63,9)	7 (19,4)	8 (22,2)	8 (22,2)
4-6 bulan	13 (36,1)	5 (13,9)	4 (11,1)	4 (11,1)
Efek tdk diinginkan (%)				
Mulut kering	3 (8,3)	1 (2,8)	0 (0)	2 (5,6)
Nyeri Kepala	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)
Konstipasi	2 (5,6)	2 (5,6)	0 (0)	0 (0)
Mengantuk	2 (5,6)	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,8)

Suku yang terbanyak adalah suku Toba yaitu 10 orang (27,8%) dimana 5 orang (13,9%) diantaranya terdapat pada kelompok perlakuan yang diberikan Gabapentin, sedangkan yang paling sedikit adalah suku Aceh yang terdiri dari 3 orang (8,3%). Tingkat pendidikan yang paling banyak adalah tingkat Sekolah Lanjutan Tingkat Atas (SLTA) sebanyak 12 orang (33,3%) dan paling sedikit pada tingkat akademi berjumlah 4 orang (11,1%). Sebagian besar subjek merupakan ibu rumah tangga yaitu sebanyak 14 orang (38,9%).

Seluruh subjek mengalami DM dengan rentang durasi selama 12 bulan hingga 60 bulan, dengan kelompok yang terbanyak adalah di rentang durasi 12-24 bulan yaitu sebanyak 19 orang (52,7%), paling sedikit pada kelompok dengan rentang durasi selama 49-60 bulan yaitu sebanyak 2 orang (5,6%). Sementara gejala yang paling sering dikeluhkan yang dijumpai pada subjek adalah rasa panas dan rasa kesetrum yang masing-masing terdiri dari 6 orang (16,7%).

Lamanya gejala yang dikeluhkan pasien pada penelitian ini berada direntang antara 1 bulan hingga 6 bulan, dengan sampel terbanyak berada di kelompok dengan durasi keluhan 1-3 bulan yaitu sebanyak 23 orang (63,9%), sisanya telah mengeluhkan selama 4-6 bulan sebanyak 13 orang (36,1%).

Efek yang tidak diinginkan muncul paling banyak pada kelompok yang diberikan amitriptilin 4 orang (11,1%), dan yang paling sedikit pada kelompok yang diberikan gabapentin tunggal sebanyak 1 orang (2,8%). Keseluruhan gambaran karakteristik dari subjek penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 2. Perubahan rerata intensitas nyeri pada ketiga kelompok perlakuan**

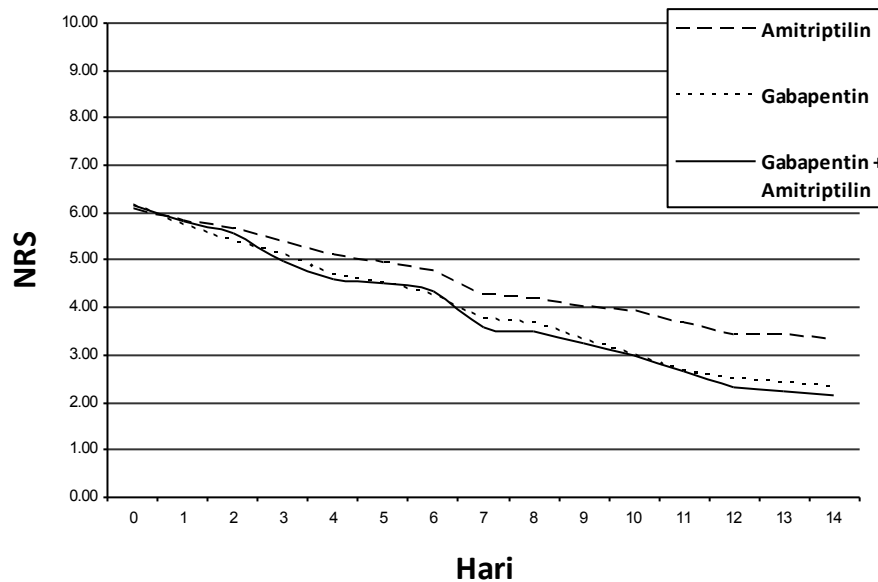
Kelompok	Rerata NRS (SD)			%	P*
	Baseline	Hari ke-7	Hari ke-14		
Amitriptilin	6,08 (1,31)	4,25 (1,36)	3,33 (1,23)	46	<b>0,0001</b>
Gabapentin	6,17 (1,03)	3,75 (1,06)	2,33 (0,78)	63	<b>0,0001</b>
Gabapentin + Amitriptilin	6,17 (1,11)	3,58 (0,99)	2,17 (0,71)	65	<b>0,0001</b>
p	0,980	0,345	<b>0,009</b>		

\*Uji Anova

Pada Tabel 2, terlihat hasil pengukuran intensitas nyeri sampel yang dinilai dengan NRS. Berdasarkan uji statistik, tidak terdapat perbedaan rerata intensitas nyeri ( $p=0,980$ ) pada data dasar di antara ketiga kelompok perlakuan. Ini menunjukkan terdapat keseragaman atau homogenitas pada sampel penelitian ini.

Jika dibandingkan perbedaan rerata intensitas nyeri setelah diberikan perlakuan antar kelompok, ternyata tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar ketiga kelompok perlakuan pada hari ke-7 ( $p=0,345$ ). Setelah hari ke-14, terdapat perbedaan rerata intensitas nyeri yang bermakna ( $p=0,009$ ) antar kelompok perlakuan. Perbedaan bermakna ini terlihat jika amitriptilin tunggal dibandingkan dengan gabapentin tunggal ( $p=0,013$ ) maupun dengan kombinasinya ( $p=0,005$ ).

**Gambar 1. Grafik Penurunan Rerata Nilai NRS Tiap Kelompok**



Pada penelitian ini terdapat penurunan intensitas nyeri bermakna ( $p=0,0001$ ) pada ketiga kelompok perlakuan setelah hari ke-14. Pada sampel yang diberikan amitriptilin 12,5mg, terdapat penurunan rerata intensitas nyeri yang bermakna ( $p=0,002$ ) yaitu sebanyak 30% setelah hari ke-7, namun setelah diberikan dosis 25mg tidak terdapat penurunan yang bermakna ( $p=0,094$ ). Sementara pada kelompok yang diberikan gabapentin tunggal 300mg per hari, terdapat penurunan bermakna ( $p=0,0001$ ) dari rerata intensitas nyeri yaitu sebanyak 40% setelah hari ke-7, setelah diberikan dosis 600mg per hari, terdapat penurunan intensitas nyeri yang bermakna setelah hari ke-14 dengan penurunan sebanyak 23%. Pada kelompok yang mendapatkan kombinasi gabapentin dengan amitriptilin, terdapat penurunan intensitas nyeri yang bermakna ( $p=0,0001$ ) sebanyak 42% setelah hari ke-7, demikian juga setelah hari ke-14 terdapat penurunan yang bermakna ( $p=0,001$ ) sebanyak 23%. Perbedaan penurunan intensitas nyeri pada ketiga kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambaran grafik penurunan di Gambar 1.

## DISKUSI

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan tujuan untuk melihat perbedaan gabapentin, amitriptilin dan kombinasi gabapentin dengan amitriptilin dalam mengurangi intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri neuropati diabetika.

Pada penelitian ini pasien nyeri neuropati diabetika didiagnosis dengan anamnesis, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan laboratorium dan LANSS *Pain scale* serta dinilai intensitas nyerinya dengan NRS. Bagi pasien yang memenuhi kriteria inklusi, akan dimasukkan ke dalam tiga

kelompok secara acak dan tersamar tunggal, untuk kemudian diberikan intervensi berupa pemberian amitriptilin, gabapentin, dan kombinasi amitriptilin dengan gabapentin berdasarkan kelompoknya masing-masing. Pemilihan obat-obatan ini dikarenakan jenis obat ini merupakan lini pertama dalam mengatasi nyeri neuropati dan dalam penggunaannya dapat dikombinasikan.<sup>14</sup> Pada hari ke-7 akan dilakukan pemeriksaan dan penilaian ulang terhadap intensitas nyerinya dengan NRS serta diulangi kembali penilainnya pada hari ke-14.

Rerata usia subjek pada penelitian ini adalah  $53 \pm 4,43$  tahun; kelompok usia terbanyak adalah 55-59 tahun yaitu 14 orang (38,9%). Penelitian Gilron (2009) menemukan bahwa rerata usia penderita polineuropati diabetika adalah  $61 \pm 8$  tahun, sedangkan penelitian Dallochio (2000) pada pasien nyeri neuropati diabetika menemukan rerata usia  $71 \pm 7$  tahun.<sup>12,15</sup> Pada penelitian ini rerata usia sampel lebih muda dibandingkan penelitian sebelumnya, karena kriteria inklusi penelitian ini adalah usia <60 tahun. Usia tua merupakan salah satu kontraindikasi untuk pemberian amitriptilin sehingga tidak dimasukkan ke dalam subjek penelitian.

Pada penelitian ini, baik pemberian obat gabapentin, amitriptilin maupun kombinasi amitriptilin dan gabapentin, seluruhnya menggunakan dosis yang lebih rendah jika dibandingkan beberapa penelitian di Eropa dan Amerika Serikat yang telah dipublikasikan. Pada penelitian ini dosis gabapentin yang digunakan adalah 300-600mg per harinya yang terbagi dalam tiga dosis hampir sama dengan dosis yang digunakan pada penelitian sebelumnya di Asia seperti di Filipina oleh Bitanga (2002) yaitu dengan dosis 300-1200mg per harinya.<sup>11</sup> Sementara pada penelitian Dallochio (2000) penggunaan dosis gabapentin jauh lebih besar dengan rentang 400-2400mg per harinya, begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Gilron (2009) yang memberikan dosis gabapentin sebesar 400-3600mg per harinya.<sup>12,15</sup> Demikian juga halnya dengan dosis amitriptilin, pada penelitian ini menggunakan dosis yang rendah yaitu 12,5-25mg per harinya sementara pada penelitian lain menggunakan dosis amitriptilin sebesar 30-90mg per hari (Dallochio, 2000) dan menggunakan amitriptilin dengan dosis mulai dari 25-75mg per harinya (Morello, 1999) untuk penelitian pada subjek dengan nyeri neuropati diabetik.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini, setelah hari ke-14 terjadi penurunan nilai NRS yang bermakna pada ketiga kelompok perlakuan, baik yang diberikan gabapentin, amitriptilin, maupun yang diberikan kombinasi gabapentin dan amitriptilin. Penelitian ini mendukung hasil dari yang didapatkan oleh Dallochio (2000) yang menyatakan bahwa baik amitriptilin maupun gabapentin keduanya sama efektifnya secara statistik dalam menurunkan skala nyeri.<sup>15</sup>

Meskipun ketiga obat tersebut sama efektifnya menurunkan intensitas nyeri yang bermakna secara statistik, namun terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata NRS setelah hari ke-14 antar ketiga kelompok perlakuan. Artinya bahwa baik pemberian tunggal gabapentin maupun kombinasi gabapentin dengan amitriptilin masih lebih cepat menurunkan intensitas nyeri berdasarkan nilai NRS dibandingkan dengan pemberian tunggal amitriptilin. Gilron (2009) menunjukkan bahwa pemberian kombinasi gabapentin dengan amitriptilin lebih baik dibanding dengan pemberian tunggalnya.<sup>12</sup>

Dengan demikian, pada penelitian ini terlihat bahwa penggunaan dosis yang lebih dapat menurunkan skala nyeri pada ketiga kelompok. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar ketiga kelompok pada nilai NRS-nya setelah hari ke-7. Pada hari ke-14 terdapat perbedaan yang bermakna jika dibandingkan pemberian amitriptilin tunggal dengan gabapentin tunggal serta pada pemberian amitriptilin tunggal dengan kombinasinya. Akan tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok yang diberikan gabapentin tunggal dengan kombinasinya.

Meskipun penggunaan ketiga obat ini dapat menurunkan nilai NRS yang bermakna secara statistik, tetapi pemberian gabapentin tunggal paling sedikit menimbulkan kejadian yang tidak diinginkan jika dibandingkan dengan kedua kelompok perlakuan lainnya. Munculnya kejadian yang tidak diinginkan ini pada umumnya terjadi setelah dilakukan titrasi dosis yaitu setelah hari ke-7. Hal ini mungkin dapat menimbulkan rasa tidak nyaman pada pasien yang mengalaminya, sehingga mungkin dapat mempengaruhi subjek dalam menentukan skala intensitas nyerinya pada hari ke-14.

Penentuan skala nyeri menjadi kurang obyektif dan dapat menimbulkan atau menjadi bias. Hal ini terjadi terutama pada kelompok dengan pemberian amitriptilin tunggal yaitu pada kelompok ini muncul paling sering kejadian yang tidak diinginkan.

Namun sedikitnya muncul kejadian yang tidak diinginkan pada kelompok gabapentin tersebut mungkin disebabkan karena pada penelitian ini menggunakan dosis yang paling minimal sebagai dosis terapi dan dilakukan titrasi yang lambat. Sehingga kejadian yang tidak diinginkan tersebut jarang timbul dan meskipun terjadi masih dapat ditolerir. Hal ini dapat dilihat dengan tidak sampai terhambatnya pasien untuk terus ikut penelitian ini hingga selesai.

Setiap individu yang mengalami nyeri neuropatik pada umumnya akan mengalami gangguan kualitas hidup, gangguan *mood*, dan gangguan tidur. Pada penelitian ini pengaruh obat terhadap ketiga gangguan ini atau muncul tidaknya gangguan ini pada sampel tidak ikut diteliti. Sangat mungkin ketiga gangguan ini juga akan sangat mempengaruhi individu dalam menentukan skala intensitas nyeri yang dialaminya. Oleh karena itu masih sangat dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut, tidak hanya mengenai pengaruh obat-obatan ini terhadap penurunan intensitas nyeri tetapi juga terhadap kualitas hidup, *mood* serta kualitas tidur pada penderita nyeri neuropati diabetika.

## KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan gabapentin tunggal lebih baik untuk pengobatan nyeri pada pasien dengan nyeri neuropati diabetik setelah hari ke-14 jika dibandingkan dengan amitriptilin tunggal maupun kombinasinya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Eisenberg E. Management of Neuropathic Pain. *European Neurol Rev.* 2006;(2):20-23.
2. Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc.* 2007;107(suppl 6):ES39-ES48.
3. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:206–219.
4. Serpell MG, Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002;99(3):557–566.
5. Vranken, JH. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent Ner Syst Agents Med Chem.* 2009;9(1):71-8.
6. Ueda H. Peripheral mechanisms of neuropathic pain—involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Mol Pain.* 2008;4:11-23.
7. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, dkk. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2007;12(1):13-21.
8. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3)(suppl):S15-S25.
9. Lynch ME. 2001. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(i):30-36.
10. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, dkk. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(21):1831-1836.
11. Bitanga ES, Baroque AC, Santosocampo AS, Guevarra AY, Querijero MB, Chua CL. Safety, tolerability, and efficacy of gabapentin in neuropathic pain: results of a post-marketing surveillance study in 1214 Filipino patients. *Neurol J Southeast Asia.* 2002;7:25–34.
12. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptylin and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 2009;374:1252–61.
13. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickey N, Ellend A, Gleiss A, dkk. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: A randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(21–22):1-8.



14. Argoff CE, Backonja M, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, dkk. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(suppl 4):p.S12-S25.
15. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 20(4):280-5.
16. Powell RA, Downing J, Dungu H, Powell FNM. 2010. Pain history and pain assessment. Dalam: Kopf A, Patel NB, editors. *Guide to pain management in low-resource setting.* Seattle: International Association for the Study of Pain; 2010:p.67-78.