

STUDI KOMPARATIF OBAT GOLONGAN ANALOG ASAM GAMA-AMINO BUTIRAT PADA PASIEN NEUROPATI DIABETIK DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS TANJUNGPURA PONTIANAK

Comparative Study of Gamma-Aminobutyric Acid Analogs Drugs in Diabetic Neuropathy Patients at Tanjungpura University Hospital Pontianak

Mia Alfina Khairia¹, Nera Umilia Purwanti¹, Indri Kusharyanti¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

*Email: 11021201084@student.untan.ac.id

ABSTRAK

Obat Golongan analog asam gama-aminobutirat (pregabalin dan gabapentin) sering dianggap sebagai pilihan pengobatan lini pertama untuk neuropati diabetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pengobatan dan perbandingan efektivitas obat gabapentinoid terhadap pasien neuropati diabetik di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak. Desain penelitian ini adalah *cross-sectional* yang bersifat deskriptif. Data diambil secara retrospektif melalui 100 rekam medis pasien neuropati diabetik periode Januari sampai Desember tahun 2023 dengan teknik *purposive sampling*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat gabapentinoid yang paling banyak digunakan pasien neuropati diabetik adalah pregabalin sebanyak (84%) dan obat kombinasi antinyeri lain yaitu pregabalin dengan paracetamol sebanyak (36%). Hasil perbandingan obat pregabalin dan gabapentin mendapatkan nilai *p-value / sig* sebesar $0,53 > 0,05$ dan perbandingan terapi tunggal dengan kombinasi sebesar $0,169 > 0,05$. Kesimpulan penelitian ini bahwa tidak terdapat perbandingan yang bermakna antara obat gabapentin atau pregabalin baik terapi tunggal maupun kombinasi yang artinya obat tersebut efektif meredakan nyeri neuropati.

Kata kunci: neuropati diabetik, pregabalin, gabapentin, penurunan nyeri

ABSTRACT

*Gamma aminobutyric acid analogue drugs (pregabalin and gabapentin) are often considered as first line treatment options for diabetic neuropathy. This study aims to determine the treatment profile, and to compare effectiveness of gabapentinoid drugs in diabetic neuropathy patients at Tanjungpura University Hospital Pontianak. The design of this study was descriptive cross-sectional. Data were collected retrospectively through 100 medical records of diabetic neuropathy patients for the period January to December 2023 with a purposive sampling technique. The results of the study showed that the gabapentinoid drug most commonly used by diabetic neuropathy patients was pregabalin (84%) and another combination pain medication was pregabalin with paracetamol (36%). The results of the comparison of the drugs pregabalin and gabapentin obtained a *p-value / sig* of $0.53 > 0.05$ and the comparison of single therapy with the combination was $0.169 > 0.05$. This study concluded that there was no significant comparison between gabapentin or pregabalin and single or combination therapy which means the drug is effective in reducing neuropathy pain.*

Keywords: diabetic neuropathy, pregabalin, gabapentin, pain reduction

Korespondensi: Mia Alfina Khairia (11021201084@student.untan.ac.id); Received: 25

September 2024 ; in revised form: 30 September 2024; Accepted: 06 October 2024 ;

Available online: 29 October 2024

Pendahuluan

Neuropati merupakan salah satu komplikasi diabetes. Data epidemiologi menunjukkan lebih dari 40 % pasien diabetes mengalami neuropati yaitu komplikasi yang terjadi karena kerusakan pada neuron (sel saraf).⁽¹⁾ Di Indonesia, komplikasi neuropati diabetik tertinggi pada tahun 2011 di RSUP Dr. Cipto Mangokusumo Jakarta (RSCM) yang dialami oleh 54% pasien diabetes melitus disusul oleh retinopati sebesar 33,40% dan proteinuria sebesar 26,50%.⁽²⁾ Data yang diperoleh pada pasien BPJS di RSUD Dr. M. Soewandhi pada tahun 2016, penderita diabetes menempati urutan komplikasi tertinggi yaitu neuropati sebanyak 691 orang (71,90%) yang 497 orang diantaranya disebabkan karena diabetes melitus tipe 2.⁽³⁾

Studi klinis menunjukkan, penanganan neuropati diabetik selain mengontrol kadar glukosa darah terapi farmakologi untuk meredakan nyeri sangat diperlukan. Obat Antikonsulvan seperti golongan analog asam gama-aminobutirat yaitu Pregabalin (PGB) dan Gabapentin (GBP) merupakan salah satu tatalaksana pengobatan farmakologi neuropati diabetik. Hal ini disetujui oleh *Food and Drugs Administration*, bahwa pengobatan Gabapentin atau Pregabalin sebagai lini pertama terapi nyeri neuropati diabetik selain antidepresan trisiklik (TCA) dan *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin* (SNRI) serta telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri neuropatik akibat neuropati perifer diabetik.⁽⁴⁾

Pregabalin dan gabapentin adalah obat serupa yang mengobati kondisi serupa. PGB merupakan generasi baru gabapentinoid. Meskipun mekanisme kerja kedua obat mirip, tetapi berbeda dalam karakteristik farmakodinamik dan farmakokinetiknya. Pregabalin disetujui untuk mengobati lebih banyak kondisi dibandingkan gabapentin.⁽⁵⁾ Pregabalin diserap lebih cepat dan lebih sempurna oleh tubuh. Kedua obat tersebut memiliki efek samping yang umum, seperti mengantuk, pusing, dan edema. Namun, pregabalin memiliki efek samping yang lebih sering terjadi salah satu efek samping tambahannya yaitu penambahan berat badan.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Dosis pregabalin 2-4 kali lebih kecil dibandingkan gabapentin.⁽⁸⁾ Studi komparatif atau perbandingan diperlukan untuk melihat kedua obat (PGB dan GBP) mana yang lebih baik untuk pengobatan neuropati diabetik yang diidentifikasi berdasarkan profil penggunaan dan efektivitasnya dalam meredakan nyeri pasien neuropati diabetik.

Lokasi Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak karena tingginya kejadian neuropati akibat diabetes di Rumah Sakit ini pada tahun 2023 yaitu sebanyak 337 pasien. Selain itu, belum ada penelitian yang menjelaskan tentang profil pengobatan dan efektivitas obat gabapentoid terhadap pasien neuropati diabetik di Rumah

Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak membuat peneliti ingin melakukan pemeriksaan lebih lanjut melalui suatu penelitian. Penelitian ini diharapkan mendapatkan pertimbangan terbaik pada pemilihan terapi untuk pasien neuropati diabetik dengan mengetahui obat yang paling efektif dalam mengatasi nyeri neuropati.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan rancangan *cross-sectional* yang bersifat deskriptif. Sampel penelitian yaitu semua pasien neuropati diabetik rawat jalan di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak periode Januari – Desember 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dipilih dengan teknik *purposive sampling*, dan didapatkan sampel berjumlah 100 pasien. Analisa data menggunakan aplikasi *Statistical Program for Social Science* (SPSS) dengan metode *Mann Withney*. Analisa pada penelitian ini menggunakan analisis univariat (Analisa variat tunggal) dan bivariat (uji statistik).

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ialah alat tulis, lembar pengumpulan data, jurnal dan buku literatur, serta laptop yang dilengkapi dengan *aplikasi Software Microsoft Word* , *Microsoft Excel*, dan *Statistical Program for Social Science* (SPSS). Sedangkan bahan yang digunakan ialah data rekam medis pasien neuropati diabetik di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak. Data rekam medis yang digunakan berupa nomor rekam medis, nama pasien, usia, jenis kelamin, diagnosa pasien, gejala/keluhan pasien, waktu pengobatan, dosis dan frekuensi penggunaan obat. Data yang diambil adalah data rekam medis periode Januari sampai dengan Desember 2023.

Jalannya Penelitian

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah mengidentifikasi masalah melalui studi pustaka dan studi pendahuluan terlebih dahulu. Selanjutnya dilanjutkan dengan membuat proposal penelitian. Setelah membuat proposal, dilanjutkan dengan mengajukan kaji etik ke Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dan mengajukan surat izin penelitian ke Rumah Sakit Universitas Tanjungpura. Kemudian mengumpulkan dan mengambil data di ruang rekam medis Rumah Sakit Universitas Tanjungpura, mengolah data pasien, serta membuat pembahasan dan kesimpulan.

Analisis Data

Analisis data penelitian ini adalah Analisa univariat untuk mengidentifikasi obat yang diberikan pada pasien neuropati diabetik yaitu obat antikonvulsan golongan analog asam gama-aminobutirat (pregabalin dan gabapentin) menggunakan metode deskriptif dengan menentukan efektivitas obat dalam meredakan nyeri neuropati. Analisa yang kedua menggunakan Analisa bivariat yaitu Teknik statistik menggunakan aplikasi Statistical Program for Social Science (SPSS) dengan metode Mann Withney. Analisa data yang terakhir yaitu dilakukan secara induktif dengan membuat kesimpulan umum dari hasil penelitian yang dilakukan dan menyesuaikan dengan kajian literatur dari peneliian penelitian sebelumnya.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien neuropati diabetik rawat jalan diklasifikasikan berdasarkan jenis kelamin, usia, gejala/keluhan dan penyakit penyerta. Karakteristik pasien neuropati diabetik pada penelitian dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel I. Karakteristik Pasien Neuropati Diabetik Rawat Jalan di Rumah Sakit Universitas

No	Karakteristik	Frekuensi (N=100)	%
1	Jenis kelamin		
	Laki-laki	42	42
	Perempuan	58	58
2	Usia		
	12-25 tahun	0	0
	26-45 tahun	36	36
	46-65tahun	64	64
3	Penyakit penyerta		
	Kardiovaskular	90	78
	Saraf dan psikiatri	10	8
	Gastrointestinal	9	8
	Metabolik	7	6
4	Gejala/keluhan		
	Nyeri	60	31
	Kram/kaku	37	19
	Kebas	37	19
	Kesemutan	36	19
	Kesetrum	11	6
	Panas/rasa terbakar	10	5

Keterangan : penyakit penyerta kardiovaskular meliputi (hipertensi 46 %,dislipidemia (22%), saraf dan psikiatri meliputi insomnia (6%), gastrointestinal meliputi dispepsia (3%), dan metabolik meliputi ulkus diabetik (5%).

Distribusi pasien neuropati diabetik menurut jenis kelamin didapatkan presentase tertinggi oleh kelompok perempuan sebanyak (58%). Hasil yang serupa ditunjukkan pada

penelitian Mawwadah di kota padang pada tahun 2022 yang memperoleh hasil prevalensi neuropati diabetik lebih banyak pada perempuan dengan presentase (88,5%) dibandingkan laki laki (11,5%).⁽⁹⁾ Suatu penelitian neuropati diabetik di Pakistan juga mengatakan untuk proporsi neuropati pada perempuan (64%) lebih besar dibandingkan laki laki (36%).⁽¹⁰⁾ Penyebab utama perempuan mudah terkena neuropati diabetik dibandingkan laki laki karena dipengaruhi oleh perbedaan gaya hidup dan variasi hormon antara laki laki dan perempuan. Kadar estrogen yang tinggi pada wanita bisa mengganggu absorpsi iodium, yang bekerja dalam proses produksi lapisan selubung pembungkus saraf (mielin) sehingga dapat mengakibatkan rangsangan neuropati diabetik sensorik. Sebaliknya kadar *testosterone* yang tinggi bersifat neuroprotektif artinya kadar *hormone testosterone* yang tinggi akan melindungi Kesehatan saraf dan mencegah terjadinya neuropati.⁽¹¹⁾

Distribusi pasien neuropati diabetik berdasarkan usia menunjukkan bahwa distribusi pasien terbanyak berusia 46-65 tahun yaitu sebanyak 64 pasien (64%). Penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan faisal di kota manado yaitu usia paling banyak terdiagnosa neuropati yaitu pada usia 45-65 tahun sebanyak 60 pasien (72,3%).⁽¹²⁾ Penelitian Purwata, dkk menjelaskan bahwa pada orang yang lebih tua terjadi perubahan pada fungsi deteksi nyeri dan ambang nyeri serta perubahan pada serabut saraf A delta yang bekerja untuk mendistribusikan transmisi nyeri yang tajam atau nyeri yang terlokalisir dan berlangsung cepat, sedangkan serabut saraf C yang bekerja untuk transmisi sensorik nyeri suhu dan raba, nyeri yang sulit dilokalisir dan berlangsung lambat relatif tidak begitu terganggu.⁽¹³⁾ Selain itu, penambahan usia berkaitan dengan penimbunan kerusakan saraf akibat *free radical* seperti kenaikan kadar lemak peroksida dan perubahan kinerja enzim yang mengakibatkan nekrosis pada usia tua.⁽¹¹⁾ Dinding pembuluh darah juga mengalami perubahan seiring bertambahnya usia yang menyebabkan iskemia, hal ini mempengaruhi penghantaran oksigen dan nutrisi ke jaringan tubuh yang letaknya jauh dari titik perlekatan sehingga oksigen dan nutrisi tidak tercukupi sehingga terjadi hipoksia tubuh. keadaan hipoksia akan mengganggu kerja regulasi saraf sehingga sel schwann dan akson mengalami penurunan fungsi aksonal yang berakhir pada rusaknya saraf (neuropati diabetik).⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

Penyakit penyerta dengan presentase terbanyak pada neuropati diabetik adalah penyakit kardiovaskular dengan nilai tertinggi oleh hipertensi sebanyak 53 pasien (46%) dan disusul oleh dislipidemia sebanyak 26 pasien (22%). Penelitian di Jordania mengatakan bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyebab resiko terjadinya neuropati diabetik.⁽¹⁵⁾ Neuropati diabetik melibatkan kerusakan berbagai saraf, termasuk saraf otonom yang mengendalikan fungsi organ internal seperti jantung pembuluh darah, saluran pencernaan dan

sistem pernafasan.⁽¹⁶⁾ Hiperglikemia yang berkepanjangan merusak dinding kapiler yang memberikan oksigen dan nutrisi pada saraf serta menarik sel saraf membentuk radikal bebas oksidatif (*reactive oxygen species*). Radikal bebas ini merusak endotel vascular dan menormalkan *Nitric Oxide* (NO), Hal ini menghambat vasodilatasi mikrovasular dan memicu gangguan pada sistem kardiovaskular gastrointestinal (GI), genitourinari, sudomotor, atau mata.⁽¹⁷⁾

Neuropati diabetik menimbulkan gejala sensorik diantaranya nyeri hebat yang menyebabkan mood dan kualitas hidup pasien terganggu. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kalsey, *et al* yang menyatakan bahwa rasa sakit akibat neuropati diabetik mempengaruhi hingga 20 hingga 30% pasien. Neuropati diabetik menimbulkan Gejala sensorik yang dimulai pada jari kaki dan seiring berjalannya waktu mempengaruhi ekstremitas atas dalam distribusi yang secara klasik digambarkan sebagai pola “*stocking and glove*”. Pasien merasakan gejala sensorik, yang mungkin termasuk ketidakpekaan terhadap rasa nyeri, kesemutan, rasa terbakar, dan sensasi kesetrum “*Electric shocks*”, allodynia, atau hyperalgesia.⁽¹⁸⁾ Kondisi ini biasanya disebabkan oleh kerusakan serabut sensorimotor campuran. Awalnya, bagian paling jauh dari ekstremitas yang terkena, mengakibatkan sensorik memudar dengan ciri khas seperti *glove and stocking*, yang berhubungan dengan serabut saraf terpanjang. Sensorik yang melemah berikatan dengan ekstremitas atas bagian distal, aspek anterior batang tubuh, dan daerah parietal. Gangguan yang terjadi berupa sensitivitas sentuhan, tekanan dan getaran, serta proprioseptif sendi.⁽¹⁹⁾

Profil Penggunaan Obat Neuropati Diabetik

Sebanyak 11 obat antinyeri yang diresepkan oleh dokter spesialis saraf Rumah Sakit Universitas Tanjungpura. Obat dapat digolongkan menjadi dua yaitu obat tunggal, pasien yang menerima antinyeri golongan analog asam gama aminobutirat dan obat kombinasi, pasien yang menerima antinyeri lain. Obat diberikan sebagai manajemen terapi pada dasar yaitu terdiri dari eksklusi penyebab lain dari neuropati diabetik yang sakit, meningkatkan kontrol gula darah sebagai terapi penunjang dan menggunakan obat-obatan lain untuk mengurangi nyeri.⁽¹⁹⁾

Tabel II. Profil Penggunaan Obat Neuropati diabetik

No	Jenis Obat			Jumlah (N=100)	Presentase
1.	Tunggal				
	Analog Asam Gama Aminobutirat (antikonsulvan)			58	87%
	a. Pregabalin			9	13%

b. Gabapentin		
2.	Kombinasi	
	Antidepresan Trisiklik	
	a. amitriptilin	2 6%
	Analgesik non opioid	
	a. Paracetamol	12 36%
	Antiinflamasi nonsteroid (OAINS)	
	a. Asam mefenamat	1 3%
	b. Kalium diklofenak	6 18%
	c. Meloksikam	2 6%
	Opioid	
	a. Tramadol	7 21%

Obat tunggal golongan analog asam gama aminobutirat yang diresepkan terbanyak untuk pasien neuropati diabetik di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak yaitu pregabalin sebanyak 58 pasien (87%). Penelitian ini sejalan oleh penelitian *Routray, et al* yang membandingkan 75 pasien menggunakan terapi pregabalin, gabapentin dan plasebo didapatkan bahwa pregabalin merupakan analgesik paling kuat dengan tingkat kesembuhan dominan sebanyak 25 pasien (33%), gabapentin 18 pasien (24%) dan plasebo 12 pasien (16%). Pregabalin adalah analog asam gamma aminobutirat tetapi memiliki profil farmakodinamik dan farmakokinetik yang unggul. Pregabalin adalah analog gabapentinoid yang lebih kuat dan lebih efektif. Hal ini berguna dalam pengobatan nyeri neuropatik perifer, neuralgia postherpetik, kejang parsial, dan gangguan kecemasan umum.⁽²⁰⁾ Menurut buku Panduan Praktik Klinis oleh PERDOSSI tahun 2016 dosis pregabalin dan gabapentin yang disarankan dan memberikan efek yang baik untuk pasien neuropati diabetik adalah pregabalin dengan dosis 300-600 mg/hari dan gabapentin dengan dosis 900-3.600 mg/hari.⁽²¹⁾ Pada penelitian ini, dosis yang digunakan untuk pregabalin yaitu 75 mg dan 150 mg dengan frekuensi penggunaan obat pregabalin yakni (12 atau 24 jam sekali) dengan dosis yang sesuai yaitu 150 mg (12 jam sekali) .

Jenis obat kombinasi yang paling banyak digunakan daripada antinyeri lain pada penelitian ini yaitu pregabalin dengan paracetamol sebanyak 12 pasien (36%). Selain digunakan sebagai antipiretik, paracetamol juga diberikan untuk mengatasi rasa sakit akibat neuropati diabetik. Menurut penelitian tambirang, *et al* paracetamol merupakan obat penghilang rasa sakit yang bekerja memblokir produksi prostaglandin, yakni bahan kimia yang ikut dalam transmisi pesan nyeri ke otak sehingga otak tidak peka terhadap rasa sakit.⁽²²⁾ Dosis paracetamol untuk neuropati diabetik berdasarkan litelatur adalah 500 mg (8 jam sekali). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan yaitu pasien neuropati diabetik pada data ini mendapatkan dosis yang sesuai untuk mengurangi nyeri pada pasien neuropati diabetik .

Uji Komparatif Penggunaan Obat Analog Asam Gama Aminobutirat Pregabalin Dan Gabapentin Terhadap Penurunan Nyeri Pasien Neuropati Diabetik

Hasil komparatif pada penelitian ini menunjukkan bahwa jenis obat pregabalin dan gabapentin memiliki efektifitas atau kemanjuran dalam mengurangi nyeri dengan melihat presentase penurunan tingkat nyeri kategori menurun sebesar (77%) lebih besar daripada tidak menurun sebesar (23%) (tabel 4). Namun, jenis obat pregabalin maupun gabapentin tidak menunjukkan hasil yang berbeda dalam menurunkan nyeri atau bisa dikatakan tidak ada perbedaan yang menunjukkan salah satu obat bekerja lebih baik daripada obat lainnya, hal ini ditunjukkan dari nilai $p\text{-value/sig}$ $0,53 > 0,05$. Nilai tersebut (> 0.05) menyatakan H_0 diterima dan H_1 ditolak yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara obat pregabalin maupun gabapentin dalam penurunan skala nyeri.

Tabel III. Hasil Uji Komparatif Penggunaan Obat Analog Asam Gama Aminobutirat Pregabalin Dan Gabapentin Terhadap Penurunan Nyeri Pasien Neuropati Diabetik

Outcome		Gabapentin (N=16)	Pregabalin (N=84)	Total (N=100)	$p\text{-value}^*$
Skala nyeri	Menurun	12 (75%)	77 (77%)	65 (77%)	0,53
	Tidak menurun	4 (25%)	23 (23%)	19 (23%)	

Keterangan: * Uji Mann Whitney significant ($p < 0,05$)

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Davari, *et al* dalam studi perbandingan meta-analisis PGB dan GBP yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua obat untuk mengurangi rasa sakit dengan nilai $p > 0,05$ (0,93). Penelitian Dayer dkk, juga menyebutkan bahwa Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok PGB dan GBP pengurangan nyeri ($p = 0,43$). Namun, studi ini menunjukkan bahwa pregabalin memberikan hasil yang lebih baik yang dilihat dari tolerabilitas dosis dan biaya yang lebih rendah dibandingkan gabapentin. Penelitian ini diperkuat oleh penelitian lain yang mengatakan bahwa pregabalin (75-300 mg/hari), duloxetine (20-120 mg/hari) dan gabapentin (300-1800 mg/hari) dalam pengobatan neuropati diabetik selama 12 minggu menunjukkan bahwa monoterapi dengan pregabalin lebih unggul dalam pengobatan neuropati diabetik. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Gabapentin dan pregabalin termasuk dalam golongan obat yang mirip secara struktural dan sering digunakan untuk mengobati kondisi yang serupa. Pregabalin dan gabapentin sama-sama antikonsulvan yang memiliki afinitas terhadap subunit $\alpha_2\delta$ dari saluran kalsium di sistem saraf pusat bertindak sebagai *ligand $\alpha_2\text{-}\delta$ subunit*. Mekanisme utama kerjanya adalah mengirimkan sinyal informasi influks kalsium dan memperlambat pelepasan neurotransmitter

excitatory presinap seperti glutamat, substansi P, dan *calcitonin gene-related peptide* sehingga dapat mengurangi nyeri. Namun, pregabalin memiliki afinitas pengikatan dan potensi 6 kali lebih kuat daripada gabapentin.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ Penelitian *simpson et al* membuktikan terkait Efikasi PGB dalam mengurangi nyeri pada pasien neuropati diabetik rata rata penurunan skala nyeri sebesar 9,2 menjadi 7,16. Penurunan skala nyeri ini sudah dapat terlihat setelah 1 minggu terapi, hal ini menunjukkan bahwa durasi efikasi obat pregabalin lebih cepat dari pada gabapentin.⁽²⁷⁾

Penelitian diatas diperkuat oleh penelitian *Raymond et al*, yang mengatakan bahwa pregabalin diserap dengan cepat dan sempurna dibandingkan dengan gabapentin. Konsentrasi plasma puncak terlihat dalam waktu satu jam dibandingkan dengan 3 jam dengan gabapentin. Bioavailabilitas oral untuk pregabalin lebih dari 90% dibandingkan dengan 30-60% untuk gabapentin. Penyerapan gabapentin hanya bergantung pada LAT yang mudah jenuh, sehingga farmakokinetiknya bergantung pada dosis. Ketika dosis gabapentin meningkat, area di bawah kurva konsentrasi waktu plasma (AUC) tidak meningkat secara proporsional. Sebaliknya, pregabalin memiliki penyerapan tidak jenuh dengan profil farmakokinetik linier dan bioavailabilitas yang kurang bervariasi karena dapat diangkut oleh pembawa selain LAT. Makanan hanya mempunyai pengaruh yang kecil terhadap kecepatan dan tingkat penyerapan gabapentin, namun secara substansial dapat menunda penyerapan pregabalin tanpa mempengaruhi bioavailabilitasnya.⁽²⁸⁾

Penelitian *chincolcar* pada tahun 2020 juga mengatakan pregabalin dan gabapentin terlihat ada perbedaan farmakodinamik yang berkaitan dengan potensinya. Penelitian ini mengembangkan model farmakokinetik populasi dan menghitung nilai EC50 untuk pregabalin dan gabapentin. Nilai EC50 pregabalin dan gabapentin masing-masing diperkirakan sekitar 4,21 dan 11,7 mg/mL, pada neuralgia pascaherpetik, menunjukkan bahwa pregabalin 2,8 kali lebih kuat. Meskipun potensi dapat menjadi indikator yang baik mengenai potensi terapeutik, hal ini tidak selalu berkorelasi dengan kemanjuran klinis. Penelitian yang sama menemukan perbedaan kurva dosis-respons untuk analgesik. Respon analgesik untuk gabapentin stabil pada 3600 mg/hari tetapi untuk pregabalin terus meningkat hingga 450 mg/hari.⁽⁶⁾

Faktor perbedaan yang tidak bermakna antara pregabalin dan gabapentin bisa disebabkan dari segi farmakogenomik yaitu studi mengenai pengaruh gen terhadap respon obat. Penelitian oleh Sampurno, mengatakan bahwa mekanisme pengaruh perbedaan genetik terhadap respon obat dapat digolongkan kedalam 3 rute, yaitu farmakokinetik, farmakodinamik dan *pathway* penyebab penyakit. Faktor genetik berpengaruh terhadap respon obat dengan

adanya variasi antar individu berkisar 20--95% pada pemecahan obat dalam tubuh dan efeknya. Beberapa pasien memerlukan pemberian obat dengan dosis yang lebih tinggi dari pada pasien lain untuk mencapai kesuksesan terapi. Disamping itu, beberapa pasien dapat timbul efek yang tidak dikehendaki meskipun diberikan obat dengan dosis yang lebih rendah daripada individu pasien yang lain. Secara genetik diketahui bahwa perbedaan antar individu tersebut karena adanya perbedaan urutan gen yang mengkode enzim metabolisme obat, transporter obat, atau target obat. Misalnya, variasi dalam gen yang mengkode enzim cytochrome P450 dapat menyebabkan perbedaan dalam kecepatan metabolisme obat, sehingga beberapa individu mungkin memetabolisme obat lebih cepat atau lebih lambat dibandingkan individu lain.⁽²⁹⁾

Uji Komparatif Pada Penurunan Nyeri Neuropati Diabetik Dengan Penggunaan Obat Nyeri Tunggal Golongan Asam Gama Aminobutirat Dan Kombinasi Antinyeri Lain

Terdapat 6 jenis obat antinyeri dengan dosis dan frekuensi yang bervariasi sesuai dengan kondisi dan kebutuhan pasien untuk mengatasi gejala/keluhan neuropati diabetik meliputi : Paracetamol yang merupakan golongan Analgesik non opioid, Asam Mefenamat, kalium diklofenak dan Meloksikam adalah golongan *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) sedangkan tramadol adalah golongan analgesik opioid. Obat non-opioid paracetamol, NSAID dan opioid sesuai untuk nyeri pada kondisi muskuloskeletal, sedangkan analgesik opioid lebih menyembuhkan nyeri sedang sampai berat, terutama yang berasal dari viseral.⁽²¹⁾

Tabel IV. Hasil Uji Komparatif Pada Penurunan Nyeri Neuropati Diabetik Dengan Penggunaan Obat Nyeri Tunggal Golongan Asam Gama Aminobutirat Dan Kombinasi Antinyeri Lain

Outcome		Tunggal (N=67)	kombinasi (N=33)	Total	<i>p-value</i> *
Skala nyeri	Menurun	52 (77%)	29 (87%)	81 (81%)	0,169
	Tidak menurun	15 (23%)	4 (12%)	19 (19%)	

Keterangan: * Uji *Mann Whitney significant* ($p < 0,05$)

Tabel diatas (tabel IV) menunjukkan hasil bahwa rata-rata skor nyeri pada penggunaan obat tunggal dan kombinasi menunjukkan hasil penurunan nyeri kategori menurun sebesar (81%) lebih besar daripada tidak menurun sebesar (19%) yang artinya baik obat tunggal dan kombinasi efektif dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik dilihat dari perbaikan kondisi pada pasien neuropati diabetik. Selain itu, didapatkan nilai *p-value*/ Sig sebanyak 0,169, nilai tersebut > 0.05 maka H_0 diterima dan H_1 ditolak yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua obat dalam menurunkan nyeri neuropati diabetik .

Penelitian ini sejalan dengan penelitian *Bashford, et al* yang melakukan Studi perbandingan pregabalin dan gabapentin dengan peserta yang mempertahankan obat nyeri neuropatik lainnya dengan dosis stabil selama uji coba, termasuk resep parasetamol, obat antiinflamasi nonsteroid, formulasi anestesi topikal, dan analgesia opioid menunjukkan nilai sig $>0,05$ yang artinya tidak ada perbandingan signifikan antara kedua terapi terhadap nyeri kronis neuropati diabetik. Penelitian tembrang dkk, menjelaskan tidak terdapat perbedaan dalam pencapaian efek terapi antara jenis obat tunggal dan kombinasi yang disebabkan oleh mekanisme kerjanya yaitu *multiple mechanism*. Pemberian terapi obat antinyeri kombinasi dibutuhkan pada pasien nyeri neuropati diabetik yang tidak mengalami perbaikan terapi setelah 1 bulan pemakaian jenis obat tunggal asam gama aminobutirat. Jika pemberian terapi obat antinyeri tunggal pada pasien neuropati diabetik mengalami perbaikan kondisi maka tidak dibutuhkan terapi obat antinyeri kombinasi.⁽²²⁾

Multiple mechanism merupakan mekanisme kompleks atau mekanisme aksi yang berbeda antar obat yang menyebabkan adanya individualitas sifat nyeri pada setiap pasien dan menyebabkan terapi nyeri menjadi kompleks. obat gabapentinoid seperti pregabalin dan gabapentin bekerja dengan mengikat subunit $\alpha 2\delta$ dari kanal kalsium voltase-gated, yang mengurangi pelepasan neurotransmitter eksitatorik dan modulasi nyeri neuropati.⁽³⁰⁾ Analgesik konvensional, seperti OAINS, bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase untuk mengurangi produksi prostaglandin yang berperan dalam proses inflamasi dan nyeri. Nyeri neuropati seringkali tidak memiliki komponen inflamasi yang signifikan, sehingga OAINS sering dianggap tidak efektif dalam mengatasi jenis nyeri ini.⁽³¹⁾

Terapi tunggal dengan agonis GABA seperti pregabalin dan gabapentin sering dianggap unggul dibandingkan dengan kombinasi antinyeri konvensional karena spesifisitas mekanisme aksi gabapentin yang bekerja secara spesifik pada sistem neurotransmitter GABA, yang berperan penting dalam modulasi nyeri neuropati dan menargetkan jalur nyeri yang spesifik tanpa mempengaruhi jalur lain yang tidak terkait dengan kondisi nyeri.⁽³²⁾ Selain itu, gabapentinoid memiliki profil efek samping yang relatif lebih baik dibandingkan dengan analgesik opioid, yang sering digunakan dalam kombinasi analgesik. Gabapentin tidak menyebabkan ketergantungan atau toleransi yang signifikan, yang merupakan keuntungan besar dalam manajemen nyeri jangka panjang. Penjelasan ini dijelaskan oleh penelitian Subakti dkk, tentang efek antinociceptif dari gabapentin diamati dalam penelitian pada hewan coba mencit dengan metode rangsang panas. Hasil menunjukkan penurunan nyeri sebesar 26%-30% pada pemberian gabapentin saja. Gabapentin bekerja dengan menekan aktivitas sistem saraf

pusat yang berlebihan, yang dapat menyebabkan efek samping seperti kantuk berlebih dan gangguan sistem pernapasan, terutama jika digunakan bersamaan dengan opioid.⁽³³⁾

Berbeda dengan kombinasi antinyeri GABAergik yang melibatkan penggunaan antidepresan trisiklik, *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin*, atau obat antikonvulsan yang juga memiliki properti analgesik untuk nyeri neuropati.⁽³⁴⁾ Kombinasi ini dianggap sesuai untuk nyeri neuropati karena obat tersebut memiliki mekanisme kerja yang sinergis dalam mengurangi nyeri. Gabapentinoid dapat mengurangi nyeri neuropati dengan menghambat saluran kalsium, sedangkan amitriptilin dapat meningkatkan efek analgesik melalui penghambatan reuptake neurotransmitter.⁽³⁵⁾ Kombinasi ini dapat memberikan manfaat analgesik yang lebih baik daripada monoterapi, terutama pada pasien yang tidak merespons terhadap pengobatan tunggal. Penelitian telah menunjukkan bahwa gabapentin dan amitriptilin, baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi, efektif dalam mengurangi nyeri neuropati pada pasien stroke. Studi tersebut mengevaluasi efek terapi kedua obat tersebut dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) untuk skor nyeri dan menemukan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam pengurangan nyeri antara penggunaan gabapentin dan amitriptilin selama 4 minggu. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun ada penurunan skor nyeri, perbedaan tersebut tidak cukup besar untuk dianggap signifikan secara statistik.⁽³⁶⁾

Perbedaan efektifitas obat menjadi tidak signifikan bisa juga disebabkan karena interaksi obat. Penggunaan terapi tunggal dipercaya lebih efisien karena dapat mengurangi risiko interaksi obat yang dapat terjadi ketika menggunakan beberapa agen analgesik.⁽³²⁾ Gabapentin atau pregabalin dapat berinteraksi dengan obat antinyeri lain terutama pada pasien neuropati yang disertai komorbiditas yang memerlukan pengobatan lain.⁽³⁷⁾ Interaksi obat dapat mengubah kinerja obat atau meningkatkan risiko efek samping yang serius. Misalnya, Gabapentin dapat menyebabkan penekanan pada aktivitas sistem saraf pusat, yang dapat memperkuat efek kantuk dan gangguan sistem pernapasan jika digunakan bersama obat pereda nyeri jenis opioid seperti morfin. Penggunaan bersama antasida dapat mengalami penurunan bioavailabilitas gabapentinoid. Gabapentinoid juga dapat berinteraksi dengan obat-obatan yang memiliki efek penekanan pada sistem saraf pusat, seperti benzodiazepin, antidepresan, dan antihistamin.⁽³⁸⁾

Faktor lain yang membuat perbedaan kedua terapi tidak bermakna yaitu karena respon individual terhadap obat bervariasi. Variabilitas respon obat antar pasien merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien. Faktor-faktor seperti genetika, faktor fisiologis, kondisi kesehatan, dan pola hidup memengaruhi variabilitas respon obat. Misalnya, variabilitas dalam faktor fisiologis mempengaruhi respon obat pada setiap individu karena

tubuh manusia memiliki karakteristik unik yang mempengaruhi bagaimana obat berinteraksi dengan sistem biologis. Aliran darah mempengaruhi distribusi obat ke berbagai organ dan jaringan. Beberapa obat mungkin lebih mudah menembus sawar darah-otak (*blood-brain barrier*) atau masuk ke dalam jaringan tertentu. Selain itu, kondisi organ seperti ginjal, hati, dan jantung memengaruhi bagaimana obat dieliminasi dari tubuh. Jika fungsi organ terganggu, obat dapat menumpuk dan menyebabkan efek samping atau toksisitas.⁽³⁹⁾

Selain itu, Variabilitas glikemik juga dapat mempengaruhi efektifitas obat didalam tubuh pasien. Kontrol glikemik yang buruk dapat meningkatkan Stress oksidatif dalam tubuh dan menyebabkan kerusakan jaringan dan sel. Stress oksidatif yang panjang terhadap variasi glikemik menyebabkan komplikasi diabetes. Kerusakan berhubungan pada neuron dan jaringan pendukung, termasuk sel-sel saraf dan kapiler, yang mengakibatkan gangguan fungsi saraf dan neuropati. Faktor yang terjadi ketika sel pankreas kehilangan keahliannya untuk membuat insulin dalam tubuh, juga dapat menyebabkan neuropati pada penderita diabetes.⁽⁴⁰⁾ Penelitian yang dilakukan di RSUD Al-Ihsan menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar HbA1c dengan neuropati diabetik pada penderita diabetes mellitus tipe II ($p < 0,05$).⁽⁴¹⁾ Penelitian lain juga mengatakan bahwa pasien diabetes tipe 2 dengan perbedaan HbA1c yang tinggi memiliki risiko 3,6–6,4 kali lebih tinggi untuk mengalami neuropati diabetik. Batas HbA1c yang berisiko adalah lebih dari 7,5%. Artinya, semakin tinggi kadar HbA1c, semakin tinggi risiko neuropati diabetik.⁽⁴²⁾

Beberapa penderita neuropati juga sering mengalami stres dan susah tidur. Dalam keadaan stres terjadi perangsangan syaraf simpatoadrenal atau bagian dari sistem saraf otonom yang mengatur respons tubuh terhadap stres dan situasi berbahaya. Ketika tubuh mengalami stres atau ancaman, syaraf simpatoadrenal akan merespons dengan melepaskan hormon epinefrin (juga dikenal sebagai adrenalin) sehingga dapat mengakibatkan kadar glukosa darah meningkat dan menyebabkan gejala memburuk. Syaraf simpatoadrenal memainkan peran penting dalam mengatur berbagai fungsi tubuh, termasuk respons terhadap nyeri.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

Hasil komparasi kedua terapi tidak mendapatkan data nilai signifikan pada penelitian ini disebabkan oleh *multiple mechanism* antar obat, Interaksi obat dan variabilitas respon pasien terhadap obat. Selain itu, Kegagalan hasil bisa disebabkan oleh ukuran sampel, dimana sampel yang terlalu kecil tidak dapat mendeteksi perbedaan yang sebenarnya ada. Desain penelitian juga mempengaruhi kemampuan penelitian untuk mendeteksi perbedaan yang signifikan.

Beberapa desain penelitian memiliki keterbatasan bawaan. Seperti penelitian observasional, memiliki kelemahan yaitu tidak dapat mengontrol variabel bebas secara eksperimental dan dapat mempengaruhi hasil penelitian.⁽⁴⁵⁾

Kesimpulan

Obat antikonsulvan golongan analog asam gama aminobutirat yang paling banyak digunakan ialah obat pregabalin sebanyak (84%) dan obat kombinasi antinyeri tambahan yang paling banyak digunakan ialah obat pregabalin dengan paracetamol sebanyak (36%). Perbandingan penggunaan obat antikonsulvan golongan analog asam gama amonibutirat (pregabalin atau gabapentin) pada pasien neuropati diabetik di Rumah Sakit Universitas Tanjungpura Pontianak tidak menunjukkan perbedaaan yang signifikan dengan nilai *p-value* / *sig* sebesar $0,53 > 0,05$ yang artinya kedua obat efektif menurunkan nyeri neuropati diabetik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, pihak Rumah Sakit Universitas Tanjungpura yang telah memberikan izin pengambilan data penelitian, dan seluruh pihak yang telah terlibat dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Gogia S, Rao C. Prevalence And Risk Factors For Peripheral Neuropathy Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients At A Tertiary Care Hospital In Coastal Karnataka. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(5):665–9.
2. Tambirang R, Wiyono W, Mamarimbing M. Evaluasi Penggunaan Dan Outcome Terapi Obat Antinyeri Pada Pasien Diabetik Neuropati Di Instalasi Rawat Inap Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Pharmacon.* 2018;7(3):76–88.
3. Rahmawati A, Hargono A. Dominant Factor Of Diabetic Neuropathy On Diabetes Mellitus Type 2 Patients. *J Berk Epidemiol.* 2018;6(1):60.
4. Moore Ra, Wiffen Pj, Derry S, Rice Asc. Gabapentin For Chronic Neuropathic Pain And Fibromyalgia In Adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2017(3).
5. Roy Mk, Kuriakose As, Varma Sk, Jacob La, Beegum Nj. A Study On Comparative Efficacy And Cost Effectiveness Of Pregabalin And Duloxetine Used In Diabetic Neuropathic Pain. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet].* 2017;11(1):31–5. Available From: [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Dsx.2016.07.003](http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Dsx.2016.07.003)
6. Chincholkar M. Gabapentinoids : Pharmacokinetics , Pharmacodynamics And Considerations For Clinical Practice. 2020;
7. Chincholkar M. Analgesic Mechanisms Of Gabapentinoids And Effects In Experimental Pain Models : A Narrative Review. *Br J Anaesth [Internet].* 2018;120(6):1315–34. Available From: [Https://Doi.Org/10.1016/J.Bja.2018.02.066](https://Doi.Org/10.1016/J.Bja.2018.02.066)

8. Qiyaam N, Nopitasari BI, Muhajiji H. Comparing The Quality Of Life Of Neuropathic Patients Treated With Gabapentin And Pregabalin At The Neuropathic Poly Of The Ntb Provincial Hospital In 2019. 2021;21:225–9.
9. Mawaddah M, Susmiati S, Lenggogeni Dp. Gambaran Karakteristik Pasien Dengan Neuropati Diabetik Pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Real Nurs J.* 2022;5(3):207.
10. Abosrea M, Elmasry H, Oraby M. Gender Differences In Diabetic Peripheral Neuropathy. *Egypt J Med Res.* 2020;1(1):55–64.
11. Amelia R, Wahyuni As, Yunanda Y. Diabetic Neuropathy Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients At Amplas Primary Health Care In Medan City. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(20):3400–3.
12. Abdissa D, Hamba N, Kene K, Bedane Da, Etana G, Muleta D, Et Al. Prevalence And Determinants Of Peripheral Neuropathy Among Type 2 Adult Diabetes Patients Attending Jimma University Medical Center , Southwest Ethiopia , 2019 , An Institutional-Based Cross-Sectional Study. 2020;2020.
13. Purwata Te, Putu I, Widyadharma E, Wijayanti S. Management Of Neuropathic Pain In Elderly Focus On Pregabalin Earthworm And Infection View Project Neurological Complication Of Hiv Infection View Project.2017. Available From: <https://www.researchgate.net/publication/320141607>
14. Polyclinic N, Abidin Z, Aceh B. Hubungan Derajat Stroke Terhadap Status Kognitif Pada Pasien Stroke Iskemik Di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Daerah Dr . Zainoel Abidin Banda Aceh Relationship Degree Stroke On The Cognitive Status Patients Ischemic Stroke. 2017;2:61–7.
15. Khawaja N, Abu-Shennar J, Saleh M, Dahbour Ss, Khader Ys, Ajlouni Km. The Prevalence And Risk Factors Of Peripheral Neuropathy Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; The Case Of Jordan. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10(1):1–10. Available From: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0309-6>
16. Symptom-Indonesian Dn, Examination-Indonesian Dn. Diabetic Neuropathy Symptom-Versi Indonesia Dan Diabetic Neuropathy Examination-Versi Indonesia Sebagai Skor Diagnostik. :55–65.
17. Saragih Ec. Neuropati Otonom Kardiovaskuler Pada Diabetes. 2019;46(9):581–4.
18. Juster-Switlyk K, Smith Ag. Updates In Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;5(0):1–7.
19. Rachmantoko R, Afif Z, Rahmawati D, Rakhmatiar R, Nandar Kurniawan S. Diabetic Neuropathic Pain. *Jphv (Journal Pain, Vertigo Headache).* 2021;2(1):8–12.
20. Upadhya R K, Shenoy L, Venkateswaran R. Effect Of Intravenous Dexmedetomidine Administered As Bolus Or As Bolus-Plus-Infusion On Subarachnoid Anesthesia With Hyperbaric Bupivacaine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(3):46–50.
21. Perdossi I. Panduan Praktik Klinis Neurologi. Perhimpunan Dr Spes Saraf Indones. 2016;1–305.
22. Tambirang R, Wiyono W, Mamarimbing M. Evaluasi Penggunaan Dan Outcome Terapi Obat Antinyeri Pada Pasien Diabetik Neuropati Di Instalasi Rawat Inap Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Pharmacon.* 2019;7(3):76–88.

23. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Send Orders For Reprints To Reprints@Benthamscience.Net Pregabalin In Neuropathic Pain: Evidences And Possible Mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12:44–56.
24. Any Da, Daniel Da. Comparative Evaluation Of Pregabalin, Gabapentine, Sertraline And Duloxetine In Painful Diabetic Non Insulin-Dependent Neuropathy. *Procedia - Soc Behav Sci* . 2015;191:469–72.
25. Widyadharma Ipe. Continuing Development Professional Continuing Development Efektivitas Pregabalin Untuk Terapi Nyeri Kronis: Evidence-Based Review. 2015;42(3):204–7.
26. Davari M, Amani B, Amani B, Khanijahani A, Akbarzadeh A, Shabestan R. Pregabalin And Gabapentin In Neuropathic Pain Management After Spinal Cord Injury: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Korean J Pain*. 2020;33(1):3–12.
27. Simpson Dm, Rice Asc, Emir B, Landen J, Semel D, Chew Ml, Et Al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial And Open-Label Extension Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Pregabalin In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With Human Immunodeficiency Virus Neuropathy. *Pain* . 2014;155(10):1943–54. Available From: [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Pain.2014.05.027](http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.027)
28. Tjandrawinata Rr, Setiawati E, Putri Rsi, Gunawan Va, Ong F, Susanto Lws, Et Al. Pharmacokinetic Equivalence Study Of Two Formulations Of The Anticonvulsant Pregabalin. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2015;7:69–75. Available From: [Https://Doi.Org/10.2147/Cpaa.S82143](https://doi.org/10.2147/cpaa.s82143)
29. Sampurno Od. Tinjauan Farmakogenomik Rifampisin. *J Biotek Medisiana Indones*. 2015;4(2):59–70.
30. Putra I, Anwar Y, Subakti K. Perbedaan Efek Analgesik Amitriptilin, Gabapentin, Dan Pregabalin Pada Neuropati Diabetik Dan Neuralgia Trigeminal. 2018;35(2):109–15.
31. Bhuanaputra Mf, Tursina A, Kharisma Y. Combination Of Gabapentin And Vitamin B12 Compared With Gabapentin Monotherapy On Pain Improvement Of Diabetic Neuropathy Patients. *Glob Med Heal Commun*. 2020;8(1):1–6.
32. Khairani Af, Sejahtera Dp, Fauzal Ia. Strategi Pengobatan Epilepsi: Monoterapi Dan Politerapi Treatment Strategies For Epilepsy: Monotherapy And Polytherapy. *Berk Neurosains*. 2020;18(3):115–9. [Https://Jurnal.Ugm.Ac.Id/Bns/Article/View/55017](https://jurnal.ugm.ac.id/bns/article/view/55017)
33. Subakti B, Zulkarnain M, Junaidi Khotib S, Samirah S. Strategi Pendekatan Mechanism-Based Therapy Pada Nyeri Neuropati Dengan Senyawa Agonis Reseptor Gaba-B Baclofen. 2006;
34. Tama Wn, Edyanto As, Yudiyanta. Nyeri Pada Individu Lanjut Usia : Perubahan Fisiologis Serta Pilihan Analgesik Yang Rasional. *Berk Neurosains*. 2020;19(2):53–9.
35. Wirastuti K, Sari An, Dewi Da, Setyaningrum Wa, Husaana A. Perbandingan Efikasi Karbamazepin, Gabapentin Dan Amitriptilin Terhadap Nyeri Pada Penderita Polineuropati Diabetik. *J Sains Farm Klin*. 2023;10(2):205.
36. Utami P, Ikawati Z, Setyaningsih. Perbandingan Efek Terapi Gabapentin Dan Amitriptilin Pada Pasien Stroke Dengan Nyeri Neuropati. *Mutiara Med*. 2013;13(2):89–97.

37. Agustin Oa. Identifikasi Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Di Apotek X Jambi. : Jurnal Sains Farmasi Klinik.2019:1(!):1–10.
38. Dengan T, Obat O, Komorbid P, Rumah Di. Identifikasi Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Data Dari International Diabetes Prevalensi Diabetes Melitus Pada. 2023;07(01).
39. Farmakologi Yp. E-Proceeding Book. 2020;
40. Utari Td. Hubungan Kadar Hba1c Dan Usia Dengan Kejadian Neuropati Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Elfin. J Ilm Permas J Ilm Stikes Kendal. 2024;14(3):1027–34.
41. Utari Td. Hubungan Antara Kadar Hba1c Dengan Neuropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe Ii Di Rs Al-Ihsan. :407–11.
42. Beata V, Matasak M, Siwu Jf. Hubungan Kadar Hba1c Dengan Neuropati Pada Di Poliklinik Kimia Farma Husada Sario Manado. Jurnal Ilmu Kesehatan. 2018;6.
43. Nyoman U. Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien Dm Tipe 2 Di Upt. Puskesmas Dawan Ii Kabupaten Klungkung Periode November 2015-Pebruari 2016. Jurnal Kesehatan Indonesia. 2016;2(2):47–52.
44. Ryantama. Respon Tubuh Terhadap Nyeri. 2017;
45. Alwi I. Kriteria Empirik Dalam Menentukan Ukuran Sampel. Berk Neurosains. 2020; 2(2):140–8.