

January 2022, Volume.2 No.1
Pages 1 - 45

e-ISSN 2807-7970

AKSONA



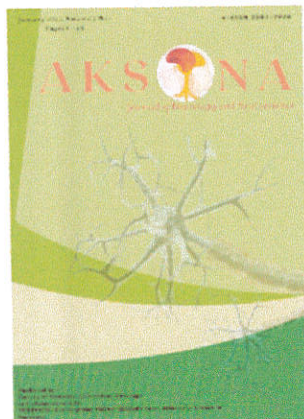
Journal of Neurology and Neuroscience



Published by :
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
in Collaboration with
PERDOSSI (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia) branch of
Surabaya

Vol. 1 No. 1 (2021): January 2021

Current Issue



Vol. 1 No. 1 (2021): January 2021

Published: 2021-07-30

Articles

Efikasi dan Tolerabilitas Karbamazepin untuk Nyeri Neuropati Diabetik


 Hanik Badriyah Hidayati

 Abstract : 204

 PDF


 1-6

 PDF : 242

 DOI : 10.20473/aksona.v1i1.91


Intractable Headache Akibat Fistula Karotis-Kavernosus Indirek Bilateral: Suatu Laporan Kasus

 Rizky Hartono, Achmad Firdaus Sani

 Abstract : 161







 pdf

 7-13

 pdf : 103

 DOI : 10.20473/aksona.v1i1.92

Komorbiditas Pasien Demensia di RSUD Dr. Soetomo Periode Januari–Desember 2017

 Nabilah Hasna Imami, Yudha Haryono, Anggraini Dwi Sensusiaty, Muhammad Hamdan, Hanik Badriyah Hidayati  14-17
 Abstract : 102  PDF : 102
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.95

Perbaikan Klinis dan Radiologis Tuberkuloma Serebral dengan Terapi Non Operatif: Dua Laporan Kasus

 Muhammad Ikbāl, Paulus Sugianto  18-23
 Abstract : 141  PDF : 183
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.96







Hubungan Intensitas Nyeri Kepala, Stres Psikologis, dan Kadar Kortisol Serum pada Penderita Tension Type Headache

 Dion Andriawan Wisnujono, Moh. Hasan Machfoed  24-28
 Abstract : 179  PDF : 231
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.97

Hubungan antara Kadar HBA1C dengan Hasil Sural Radial Amplitude Ratio (SRAR) pada Pasien DM Tipe 1 dengan Neuropati Diabetik Perifer

 Anny Hanifah, Mudjiani Basuki, Muhammad Faizi  29-33
 Abstract : 132  PDF : 123
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.98







Korelasi Usia dan Jenis Kelamin dengan Angka Kejadian Meningioma

 Arlia Ayu Damayanti, Viskasari Pintoko Kalanjati, Joni Wahyuhadi  34-38
 Abstract : 198  PDF : 72
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.99

Mioklonus pada Kehamilan dan Pasca Persalinan : Laporan Kasus

 Sarrah Kusuma Dewi, Fadil  39-43
 Abstract : 282  PDF : 219
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.101

Multiple Sistem Atrophy: Sebuah Laporan Kasus

 Edfina Rahmarini, Muhammad Hamdan, Priya Nugraha, Paulus Sugianto, Yudha Haryono  44-48
 Abstract : 250  PDF : 105
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.102

Korelasi Kadar HMGB1 dalam Serum dengan Derajat Fungsional Neurologik yang Diukur dengan NIHSS pada Pasien Stroke Trombotik Akut

 Aris Widayati, Mohammad Saiful Islam  49-52
 Abstract : 180  PDF : 140
 PDF  DOI : 10.20473/aksona.v1i1.103

Editorial Team



Dr. Paulus, dr., Sp.N(K), FAAN

Editor in Chief

Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

[0000-0002-6450-7586](tel:0000-0002-6450-7586)

[scholar.google](#)

Scopus' [57215854756](#)

[6058363](#)



Joseph Ekowahono Rahardjo, dr., Sp.N, M.Kes

Editorial Board

Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

:

[scholar.google](#)

Scopus' [57216705582](#)

:



Dr. Mohammed Ateequr Rahman, MBBS., MD., DNB(Neuro), FINS., FINR

Editorial Board

Virinchi Hospital, India

:

[scholar.google](#)

Scopus' :

:



Dr. Sharif Uddin Khan, MD

Editorial Board

National Institute of Neurosciences & Hospital, Dhaka, Bangladesh

:

:

Scopus' [36113907500](#)

:



Dr. Wan Asyraf Wan Zaidi

Editorial Board

Universiti Kebangsaan Malaysia, Malaysia

[0000-0002-0880-3591](tel:0000-0002-0880-3591)

[scholar.google](#)

Scopus' [56472785600](#)

:



Dr. Surasak Komonchan

Editorial Board

Bumrungrad International Hospital, Thailand

:

[scholar.google](#)

Scopus' [56902651800](#)

:



Priya Nugraha, dr., Sp.N(K)

Associate Editor

Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

: [scholar.google](#)

Scopus' :



A Firdaus Sani, dr., Sp.N(K), FINS

Associate Editor

Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

: [scholar.google](#)

Scopus' [36017479800](#) [6058212](#)



Wardah Rahmatul Islamiyah, dr., Sp.N(K)

Associate Editor

Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

: [scholar.google](#)

Scopus' [57202687749](#) [6057996](#)



Fadil, dr., Sp.N(K)

Associate Editor

Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

: [scholar.google](#)

Scopus' :



Ersifa Fatimah, dr., Sp.N

Assistant Editor

Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

:

Scopus' :



Gading Diah Zahara Putri, S.KM

Assistant Editor

Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

:

Scopus' :

Efikasi dan Tolerabilitas Karbamazepin untuk Nyeri Neuropati Diabetik

Hanik Badriyah Hidayati *

* Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Penulis Korespondensi: Hanik Badriyah Hidayati (hanikhidayati@fk.unair.ac.id)

ABSTRAK

Neuropati perifer merupakan salah satu alasan paling sering pasien dirujuk ke klinik neurologi. Neuropati diabetik, salah satu neuropati perifer, merupakan penyebab neuropati tersering di dunia sehingga masih merupakan masalah besar dunia. Nyeri neuropati diabetik (NND) merupakan komplikasi umum dari diabetes baik diabetes tipe 1 maupun tipe 2. NND mempengaruhi kualitas hidup pasien secara substansial akibat dari kurang tidur, kelelahan konstan, kesulitan mempertahankan konsentrasi secara penuh, gangguan melakukan aktivitas harian, gangguan mood, depresi dan ansietas. Karbamazepin merupakan salah satu terapi nyeri neuropati. Artikel ini menjelaskan efikasi dan tolerabilitas karbamazepin untuk nyeri neuropati diabetik.

Kata kunci: diabetes, efikasi, nyeri neuropati diabetik, tolerabilitas, karbamazepin.

ABSTRACT

Peripheral neuropathy is one of the most common reasons for patient referral to neurologic clinics. Diabetic neuropathy, one of peripheral neuropathy, is the most common cause of neuropathy in the world so it is still a major problem in the world. Painful diabetic neuropathy (PDN) is a common complication of diabetes, both of type 1 and type 2 diabetes. PDN substantially affects quality of life of the patients as a result from sleep deprivation, constant fatigue, difficulty to maintain full concentration, disruption of daily activities, mood disorders, depression and anxiety. Carbamazepine is one of therapy for neuropathic pain. This article explains the efficacy and tolerability of Carbamazepine for PDN.

Keywords: diabetes, efficacy, painful diabetic neuropathy, tolerability, carbamazepine

PENDAHULUAN

Nyeri adalah alasan paling banyak pasien mengunjungi dokter.¹ Salah satu jenis nyeri adalah Nyeri Neuropati (NN). NN menurut *International Association Study of Pain (IASP)* didefinisikan sebagai "Nyeri yang timbul sebagai konsekuensi langsung dari lesi atau penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensori".^{2,3} Penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensorik antara lain: Trigeminal Neuralgia, *Guillain Barre Syndrome* (GBS), Lupus Eritematosus Sistemik (LES), Nyeri Punggung Bawah (NPB), pasca herpes, *Piriformis syndrome* (PS), *Carpal Tunnel Syndrome* (CTS) dan Diabetes mellitus (DM).⁴⁻¹¹

NN merupakan keadaan kronik akibat perubahan atau kerusakan patologis pada sistem saraf perifer atau

pusat.^{12,13} NN terjadi pada 20% pasien dengan nyeri kronik.¹⁴ NN masih merupakan beban global. Prevalensi NN kronik yang berlangsung lebih dari 3 bulan dilaporkan dalam survei Perancis sebesar 6,9% dan usia menengah (50-64 tahun) adalah yang tersering menderita penyakit ini. Intensitas dan durasi NN kronik lebih besar secara signifikan dibandingkan dengan jenis nyeri lainnya.¹⁵ Nyeri Neuropati Diabetik (NND) merupakan komplikasi mikrovaskular tersering dari diabetes melitus (DM) dengan disfungsi saraf perifer.^{13,16}

NND terjadi pada 16-26% dari semua penderita diabetes di mana penderita DM di dunia diketahui sebanyak 382 juta orang (*International Diabetes Federation*).¹⁷⁻¹⁹ NND berdampak luas dan masih menjadi beban global, menyebabkan pasien kurang tidur, kelelahan konstan, kesulitan mempertahankan konsentrasi secara penuh,

gangguan melakukan aktivitas harian, gangguan *mood*, depresi dan ansietas.^{17,19,20} NND mengganggu kegiatan dasar kehidupan sehari-hari dan menurunkan kualitas hidup. Kualitas hidup secara substansial terganggu pada pasien DM dengan NND dibandingkan pasien DM tanpa NND.¹³ NND juga dapat menjadi alasan terhentinya rekreasi dan aktivitas sosial.¹⁷

Antikonvulsan sering digunakan sebagai terapi simtomatik pada beberapa gangguan nyeri neuropati dan merupakan terapi pilihan yang paling sering digunakan untuk neuropati diabetik.^{13,21} Salah satu antikonvulsan yang digunakan untuk meredakan nyeri dan memperbaiki gejala pasien dengan NND adalah *Karbamazepin (KBZ)*, berguna untuk meredakan nyeri dan memperbaiki simptom pasien dengan NND.^{13,18} Artikel ini akan membahas tentang efektivitas dan tolerabilitas KBZ sebagai terapi NND.

PEMBAHASAN

Nyeri Neuropati Diabetik (NND)

Neuropati diabetik (ND) merupakan penyebab neuropati tersering di dunia. Sekitar 50-90% pasien diabetes mengalami ND.^{17,18} Salah satu simptom utama ND adalah nyeri.¹⁷ NND merupakan komplikasi umum diabetes, baik tipe 1 maupun tipe 2 diabetes.^{17,18} NND ditandai dengan rasa kesemutan, terbakar, tajam, tertusuk, dan tersayat atau bahkan seperti sensasi tersengat listrik.¹⁷ Nyeri umumnya sedang hingga berat dan sering lebih berat pada malam hari, menyebabkan gangguan tidur.^{17,19} Davies et al mengungkapkan bahwa manifestasi klinis neuropati diabetik (ND) berdampak negatif secara signifikan terhadap kualitas hidup.¹³

Patofisiologi Nyeri Neuropati Diabetik (NND)

Hipotesis yang menjelaskan mengapa beberapa pasien mengalami bentuk neuropati dengan rasa nyeri sementara lainnya tidak masih belum didapatkan. Secara umum, nyeri dan manifestasi sensorik lain adalah akibat langsung dari neuropati. Menariknya, intensitas nyeri tidak berhubungan dengan tingkat keparahan neuropati, bahkan dapat terjadi saat tidak didapatkan cedera saraf.¹⁷

Mekanisme NND tidak sepenuhnya dipahami, namun konsensus menyebutkan bahwa efek toksik hiperglikemia sebagai faktor penting pada terjadinya NND. Faktor-faktor selain hiperglikemia yang tidak dapat diabaikan dianggap yang terlibat dalam patofisiologi NND antara lain: hiperaktivitas jalur *polyol*, stres oksidatif dan nitrosatif, perubahan mikrovaskuler, *channels sprouting* dan plastisitas otak. Kami akan membatasi pembahasan patofisiologi NND ini pada pembahasan *channels sprouting* karena terkait dengan cara kerja KBZ.¹⁷

Channels Sprouting

Kerusakan akhiran saraf (*nerveendings*) diyakini menimbulkan nyeri pada NND. Hipotesis yang diterima

secara luas menyatakan bahwa gangguan potensial aksi dapat disebabkan oleh kerusakan *nerveendings*, diinterpretasikan oleh sistem saraf pusat (SSP) sebagai nyeri atau disestesia. Perubahan ekspresi kanal ion pada serabut saraf perifer merupakan konsekuensi langsung jejas saraf, menyebabkan hipereksitabilitas yang terkait dengan nyeri neuropati. Karena hal tersebut, up-regulasi dari *voltage-gated Na⁺ channels (Nav)* telah tampak pada model nyeri neuropati secara luas. Kanal-kanal tersebut terlibat pada munculnya dan transmisi aksi potensi, dan dapat diklasifikasikan menjadi sensitif (TTX-S) atau resisten (TTX-R) terhadap tetrodotoksin. Terdapat beberapa laporan tentang kanal TTX-S Nav1.3, yang fungsi utamanya bisa dilihat selama perkembangan embrio, dan Nav1.7 yang diekspresikan pada neuron sensori perifer, di mana keduanya di up-regulasi di *dorsal root ganglion (DRG)* pada binatang dengan diabetes. Ekspresi Nav1.3 juga ditemukan meningkat pada neuron DRG dengan diameter kecil dan besar pada tikus dengan diabetes yang mengalami allodynia. Mengenai kanal Na⁺TTX-R, Nav1.8 dan Nav1.9 secara normal diekspresikan di neuron nosiseptif perifer, dan berperan penting pada munculnya aktifitas listrik di DRG. Selain itu, DRG pada tikus diabetik dengan allodynia menunjukkan reduksi ekspresi Nav1.8 beberapa hari setelah induksi diabetes, dan penurunan ini berlangsung hingga 6 bulan pasca induksi diabetes, yang mengindikasikan bahwa kanal Na⁺ lainnya mungkin berperan penting pada NND. Reduksi yang sama juga terdeteksi pada Nav1.6, kanal TTX-S lainnya, yang secara normal ditemukan padanodus Ranvier.¹⁷

Peningkatan fosforilasi Nav1.6, Nav1.7 dan Nav1.8 merupakan proses lainnya yang ditemukan pada kondisi diabetes, memicu terjadinya augmentasi aktivitas mereka. Sehingga, ekspresi abnormal dan fungsi kanal Na⁺ TTX-R dan TTX-S juga berhubungan dengan aktivitas abnormal serabut nosiseptif. Sun et al menunjukkan bahwa kanal Na⁺ TTX-S dan TTX-R meningkat pada neuron kecil di DRG binatang dengan diabetes, dimana tidak hanya terkait dengan gangguan sensori, tapi juga dengan peningkatan efisiensi konduktansi pada serabut polimodal C, yang pada gilirannya memfasilitasi transmisi nosisepsi. Dalam sebuah studi *in vitro* terbaru, dijelaskan bahwa hiperglikemia memicu aliran TTX-R Na⁺ lebih tinggipada suatu waktu dan *concentration-dependent manner*, sehingga secara langsung menunjukkan adanya hubungan antara kadar glukosa dengan perubahan biofisika. Pada pasien NND, telah dilaporkan adanya peningkatan aliran Na⁺ jika dibandingkan pada pasien diabetes yang tanpa nyeri, yang juga berkontribusi pada terjadinya hipereksitabilitas pada saraf perifer. Sebuah konsep baru yang diajukan oleh Hoeijmakers et al, yang mengaitkan awal mula proses kegagalan sel beta pankreas dan NND dengan gangguan genetik pada kanal Nav1.7. Karena sel beta pankreas dan neuron perifer sama-sama mengekspresikan kanal Nav1.7, maka diduga adanya latar belakang genetik yang dapat memfasilitasi terjadinya mutasi Nav1.7, sehingga terjadi lesi sel beta yang mengganggu fungsi normalnya dan

berakibat pada terjadinya diabetes dan hipereksitabilitas neuron. Teori ini bisa menjelaskan kenapa beberapa pasien mengalami neuropati sebelum onset diabetes.¹⁷

Sebuah temuan yang menarik lainnya terkait dengan modulasi kanal Na⁺ adalah peningkatan kadar *methylglyoxal* pada pasien diabetes tipe 2 dengan NND, dibandingkan dengan pasien tanpa nyeri dan pada pasien diabetes tipe 1 tanpa komplikasi. Hasil metabolisme glikolitik ini bisa mengaktivasi akhira saraf (*nerve endings*) melalui potensi aksi aktivasi *transient receptor potential cation channel subfamily A member 1* di DRG, dan juga perubahan fungsi Nav1.7 dan Nav1.8 melalui perubahan post-translasi. Melalui observasi klinis ini, diketahui bahwa pada model metilglioksal preklinik dapat menurunkan kecepatan konduksi saraf untuk meningkatkan pelepasan *calcitonin gene-related peptide* dari saraf sensoris dan untuk menginduksi sensibilitas termal dan mekanik. Sebagai tambahan, saat status diabetik, *methylglyoxal* juga terlibat dalam pembentukan AGE.¹⁷

Pada kondisi diabetik, fungsi kanal kalsium juga bisa terganggu, menyebabkan peningkatan influks kalsium pada neuron sensoris, yang dapat menurunkan pelepasan substansi P dan glutamat. Telah dipastikan melalui dua model binatang yang berbeda bahwa pada diabetes yang bergantung pada insulin, amplitudo aliran *high voltage activated Ca²⁺* meningkat pada neuron dengan diameter kecil, dan aktivitas kanal tipe-T (*Cav3.2*) membesar di serabut yang berdiameter kecil, dan dapat dinormalkan melalui *knockdown* molekular kanal kalsium ini, namun belum ada penjelasan mengenai hasil ini pada pasien di percobaan klinis. Sebuah target intervensi farmakologi di masa yang akan datang pada kanal kalsium telah diajukan oleh Orestes dkk (2013), yang mengobservasi glikosilasi dari *Cav3.2* meningkatkan densitas aliran, mengakselerasi kinetik, dan juga meningkatkan jumlah kanal membran neuron, yang terkait langsung dengan NND. Menariknya, terapi deglikosilasi dengan neuraminidase dapat menghambat aliran kalsium *native* pada nosiseptor. NND secara selektif membalik hiperalgesia pada model preklinik diabetes tipe 2. *Resting membrane potential* juga bisa diubah oleh *K⁺ voltage dependent channels (Kv)*, yang juga berperan pada aktivitas elektrik neuron. Terkait dengan aliran yang diaktivasi oleh kanal Kv tersebut pada aferen primer, dapat dibagi menjadi dua tipe: secara cepat menginaktivasi aliran tipe A (IA) dan secara lambat menginaktivasi aliran (IK). Telah diverifikasi bahwa densitas total dari aliran Kv dan juga mRNA dari subunit IA pada KV 1,4; 3,4; 4,2 dan 4,3 mengalami penurunan pada neuron DRG yang berdiameter sedang dan besar pada tikus dengan diabetes sehingga *down-regulasi* tersebut bisa meningkatkan eksitabilitas neuron dan melepaskan peptida, yang mungkin juga berperan pada hipereksitabilitas saraf perifer pada subyek diabetes.¹⁷

Sel glial berperan penting pada patogenesis banyak penyakit sistem saraf, termasuk kondisi nyeri kronik. Glia terdiri dari baik makroglia (termasuk, astrosit, sel radial, dan oligodendrosit) dan sel mikroglia, yang utamanya berperan

untuk mempertahankan homeostasis, pembentukan myelin, dan memberi dukungan dan proteksi baik dari sistem saraf sentral maupun perifer. Normalnya, sel mikroglia mengandung kurang dari 20% sel glial spinal, namun sebagai respon terhadap *dorsal root ganglia* dan myelum pasca jejas saraf didapatkan adanya proliferasi yang kuat pada level spinal. Aktivasi mikroglia terjadi setelah jejas saraf perifer, berlangsung selama kurang dari 3 bulan dan bertanggung jawab terjadinya produksi beberapa mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin dan substansi sitotoksik seperti nitrit oksida dan radikal bebas, yang mendorong pada terjadinya suasana inflamasi.¹⁷

Diabetes berdampak pada semua sel glia pada myelum karena adanya aktivasi persisten mikroglia yang terlihat pada tikus diabetes yang diinduksi oleh streptozotocin, yang berlangsung selama 4 minggu, sampai 6 atau 8 bulan. Aktivasi mikroglial ini berhubungan dengan adanya perubahan sensoris dan *up-regulasi* kanal Na⁺ Nav 1.3 di DRG, yang kemungkinan besar melalui mekanisme *p38 mitogen activated protein kinase dependent*. Sebaliknya, diabetes erat kaitannya dengan reduksi *glial fibrillary acidic protein* (misalnya: *glial fibrillary acidic protein*) astrosit immuno reaktif pada myelum, yang bisa mempengaruhi dukungan fungsional dan peran sel astrosit di jaringan sel saraf, seperti klirens neurotransmitter pada celah sinaps. Terkait dengan potensi aktivasi mikroglial pada proses sensitisasi spinal, di masa yang akan datang, obat yang menargetkan sel tersebut bisa menjadi alternatif terapeutik untuk mengontrol nyeri kronik. Sensitisasi sentral, seperti yang telah didemonstrasikan pada beberapa status nyeri neuropatik, NND bisa jadi merupakan konsekuensi baik perubahan sistem saraf pusat maupun perifer. Telah dijelaskan bahwa selama NND, aferen primer tersensitisasi, menginduksi hiperaktivitas kornu dorsalis dan perubahan neuroplastik pada neuron sensoris pusat. Seringnya timbul allodynia pada pasien NND mendukung fakta bahwa proses nyeri pada sistem saraf pusat (SSP) telah dirubah. Diantara beberapa faktor yang bisa menyebabkan hiperaktivitas neuron spinal pada neuropati diabetik, adalah peningkatan pelepasan glutamat dari aferen primer pada myelum. Terlebih lagi, ekspresi reseptor *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) spinal memperbesar kondisi tersebut, sehingga terjadi peningkatan dan lebih seringnya aliran eksitasi post sinaptik pada lamina. Selain itu, juga telah dijelaskan bahwa *cAMP response element-binding protein signaling*, yang langsung meregulasi aktivitas reseptor NMDA meningkat pada NND. Sehingga, wajar saja jika peningkatan ekspresi NMDA dan pelepasan glutamat bisa berperan pada hiperaktivitas myelum. Di sisi lain, fungsi reseptor GABA_B mengalami *down-regulasi* pada myelum pada neuropati diabetik.¹⁷

Aktivasi reseptor GABA_B menyebabkan inhibisi aktivitas reseptor NMDA melalui inhibisi langsung *voltage-sensitive Ca²⁺ channels* dan membuka jalan masuknya kanal K⁺. Aktivasi reseptor GABA_B lebih lanjut menyebabkan *down-regulasi* reseptor NMDA pada tingkat spinal pada tikus dengan diabetes. Karena pentingnya

sensitisasi sentral pada hipersensitivitas yang terkait dengan NND, strategi yang bertujuan untuk mengontrol hipereksitabilitas neuron spinal sangat bermanfaat untuk mengontrol nyeri pada kondisi ini.¹⁷

TERAPI NND

Terapi Umum

NND seringkali sulit ditangani.¹⁹ Konesus menyebutkan bahwa mengontrol glukosa darah secara intensif adalah langkah pertama terapi untuk semua bentuk polineuropati diabetik, merupakan salah satu pengobatan untuk mencegah terjadinya neuropati khususnya pada DM tipe 1 dan bisa menurunkan insidensi neuropati pada DM tipe 1. Pengendalian penyakit pembuluh darah besar, seperti hipertensi, obesitas, hiperlipidemia, dan merokok, membantu menurunkan resiko terjadinya atau berkembangnya polineuropati.^{19,22}

Terapi Farmakologis

Terapi NND masih merupakan tantangan karena patofisiologinya yang masih tidak dipahami sepenuhnya dan karena penurunan nyeri yang masih belum memuaskan.¹⁷ Terapi farmakologis dapat menjadi pilihan untuk menurunkan nyeri dan meningkatkan kualitas hidup.¹⁶ Terapi farmakologis, dengan pengecualian terhadap obat yang ditargetkan pada kontrol glikemik, bersifat simtomatik, tidak terfokus pada mekanisme patofisiologis, terbatas oleh efek samping dan oleh adanya toleransi.¹⁷

Berbagai variasi obat, digunakan secara tunggal atau dalam kombinasi, telah terbukti mengurangi nyeri neuropati secara signifikan dibandingkan dengan plasebo dalam uji acak terkontrol, tetapi penurunan nyeri masih tidak adekuat bagi sebagian besar pasien. Terapi dianggap berhasil jika pasien mencapai penurunan tingkat nyeri 50% yang berkaitan dengan beberapa efek menguntungkan tambahan seperti tidur, kelelahan, depresi, dan kualitas hidup. Tatalaksana kondisi ini pada dasarnya terdiri dari menyingkirkan penyebab lain nyeri neuropati perifer, meningkatkan kontrol glikemik sebagai terapi profilaksis dan menggunakan obat-obatan untuk mengurangi nyeri.¹⁷

Pendekatan tatalaksana untuk NND adalah multimodal dan multidisiplin, namun utamanya adalah berbasis farmakologis. Peredaan nyeri yang didapatkan dari pengobatan farmakologis masih bersifat suboptimal dan masih merupakan tantangan bagi dokter, sehingga digunakan obat-obatan dari berbagai kelas farmakologis.¹⁷

Karbamazepin (KBZ) sebagai Terapi NND

Karbamazepin (KBZ) merupakan salah satu pengobatan ND, NND, dan termasuk dalam salah satu antikonvulsan yang paling banyak digunakan untuk pengobatan neuropati.²²⁻²⁵ Farmakodinamik dari KBZ tidak sepenuhnya dipahami, tetapi diyakini melibatkan kanal Na⁺ (Gambar 1) yaitu

antagonisme *voltage-gated Na⁺ channels (Nav)* seperti di Nav 1,7 di neuron.^{4,26-29} Beberapa uji klinis menunjukkan bahwa antagonis Nav1.7 memiliki relevansi klinis yang potensial untuk nyeri neuropatik.³⁰ Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa KBZ dapat mempotensiasi reseptor *gammaaminobutyric acid (GABA)* yang memiliki banyak subunit seperti: subunit alfa 1, beta 2, dan gamma 2 serta terbukti mempotensiasi reseptor dari GABA sub unit alfa 2. Hal ini mungkin relevan dengan kemanjuran KBZ dalam menurunkan nyeri neuropatik.⁴

Baru-baru ini sebuah *systematic review* menganjurkan penggunaan antikonvulsan klasik, seperti KBZ, dibandingkan dengan antikonvulsan generasi baru. Cepeda dan Farrar mengungkapkan bahwa antikonvulsan klasik lebih murah untuk terapi NND dibandingkan dengan antikonvulsan terbaru seperti gabapentin.¹³

Pada NND, KBZ diberikan dengan dosis 600 mg/hari (200 mg 3 kali sehari) sampai 800 mg sehari (200 mg 4x sehari).¹⁶ KBZ bisa meringankan minimal 50% penurunan nyeri pada lebih dari 70% pasien setelah 12 minggu terapi. Penurunan signifikan terhadap rerata tingkat nyeri dan skor gangguan rerata tampak pada minggu ke 12. Penurunan tingkat nyeri dan skor gangguan nyeri adalah 30% di antara kunjungan. Pada sebuah uji *double-blind* dan terkontrol dengan plasebo terhadap 40 pasien selama 4 minggu, KBZ secara signifikan meningkatkan perbaikan nyeri dibandingkan *baseline* ($p=0,01$) dibandingkan dengan plasebo (penilaian baik pada pasien maupun peneliti). Uji terkontrol aktif lainnya menunjukkan bahwa KBZ memperbaiki parestesia dan nyeri pada pasien dengan neuropati diabetik, dibandingkan dengan pasien yang diberikan kombinasi nortriptiline dan flufenzine, meskipun perbedaan antar kelompok terapi tidak begitu signifikan.

Temuan tersebut sama dengan hasil dari beberapa studi sebelumnya di mana KBZ memperbaiki keluhan gejala.¹³ Pruritus yang tidak diketahui asalnya terjadi lebih sering terjadi pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes (11,3% vs 2,9%). Bentuk pruritus ini dikaitkan dengan karakteristik lain dari poli-neuropati diabetik, termasuk gangguan tekanan darah respon dalam tes *tilt head-up*, mati rasa di jari kaki dan telapak kaki, dan tendon Achilles areflexia. Salah satu pilihan pengobatan pruritus adalah obat KBZ. KBZ merupakan pilihan pengobatan pruritus neuropati yang jenis gatal berat.²⁶

KBZ memperbaiki nyeri dan menghasilkan peningkatan substansial dalam kualitas tidur dan peningkatan mobilitas, aktivitas umum, dan suasana hati. KBZ secara signifikan meningkatkan skor kualitas hidup padapatient NND. Pasien dapat bekerja/ sukarela selama setidaknya 6 jam setiap hari, memiliki energi untuk membuat rencana untuk satu malam kegiatan sosial selama seminggu dan tetap aktif selama akhir pekan.

Profil keamanan KBZ dalam penelitian ini konsisten dengan penelitian sebelumnya. Hanya sepuluh pasien (2,2%) yang mengalami satu atau lebih *adverse effect (AE)* selama masa studi.¹³ AE yang paling sering dilaporkan selama

periode penelitian adalah mengantuk (sedasi), eritema, mulut kering, ataksia, nyeri kepala, *atypical drug-induced hypersensitivity*, disfungsi AV node, pusing ringan, agitasi, mual, muntah, penglihatan kabur, kebingungan, kelelahan, nistagmus, dan anemia aplastik (jarang).^{13,31,16} Populasi Asia beresiko mengalami reaksi kulit akibat penggunaan KBZ.³² Monitor darah lengkap, dengan jumlah trombosit, retikulosit, besis serum, panel lipid, tes fungsi hati, urinalisis, BUN, kadar KBZ serum, tes fungsi tiroid, natrium serum, pemeriksaan mata (refleks papiler); mengobservasi pasien yang mengalami sedasi berlebihan diperlukan.¹⁶

Sebuah studi pengalaman *real-life* durasi 12 minggu telah mengevaluasi efektivitas, tolerabilitas, dan QoL KBZ pada populasi besar dengan NND di Pakistan. Studi ini menggambarkan bahwa KBZ efektif untuk menurunkan nyeri dan meningkatkan QoL pada pasien NND. Kekurangan studi ini adalah desain studinya yang *open-label* dan non-intervensional. Adanya efek plasebo terhadap efektivitas KBZ tidak dapat dibantahkan dalam studi ini. Kondisi studi yang *real-life* dan jumlah pasien yang tinggi dalam studi ini memberikan bukti baik untuk penggunaan KBZ pada pasien NND. Untuk menilai lebih lanjut efektivitas KBZ pada NND, penelitian denganskala besar, *double-blind*, *randomized*, dan *placebo-controlled* masih perlu diperlukan.¹³

KESIMPULAN

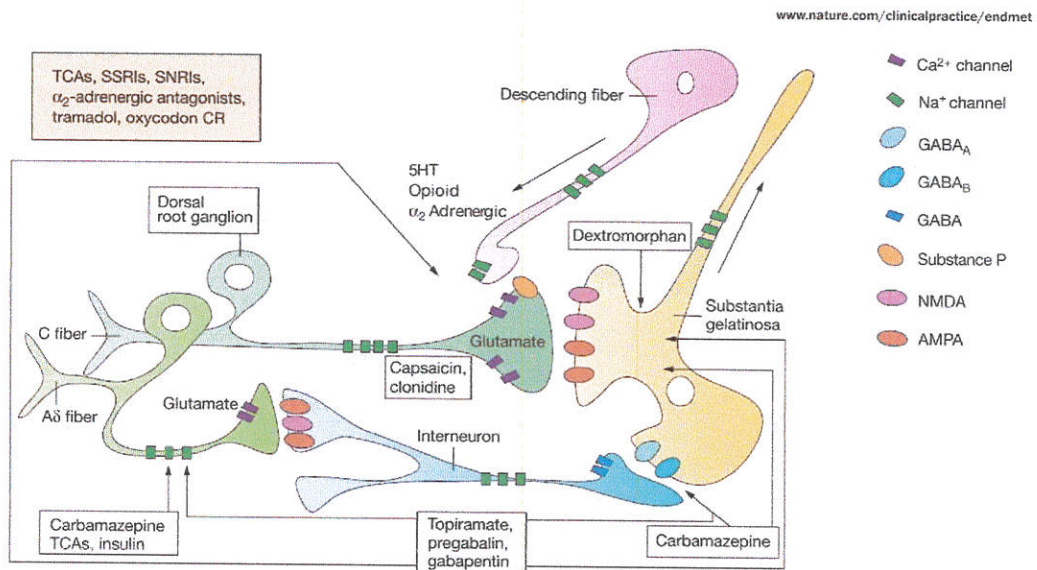
Neuropati adalah penyebab utama morbiditas pada pasien dengan diabetes. Banyak pengobatan farmakologis telah digunakan untuk mengurangi rasa nyeri pada NND dan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Pengobatan ini meliputi antidepresan, antikonvulsan, analgesik, dan obat topikal. KBZ, salah satu obat antikonvulsan, mempunyai efikasi untuk pengobatan polineuropati diabetik dan memiliki profil tolerabilitas yang baik. Pada kasus NND KBZ bisa mengurangi nyeri serta meningkatkan QoL secara signifikan. Pendekatan empati dengan dukungan multidisiplin diperlukan karena disfungsi psikologis pada pasien diabetes merupakan faktor penting dalam meningkatkan penderitaan terkait semua aspek penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Hidayati H, Kustriyani A. Paracetamol, migraine, and medication over use headache (MOH). *JPHV (J Pain, Vertigo Headache)*. 2020;1(2):42-7. doi:10.21776/ub.jphv.2020.001.02.5
- Haroutounian S, Finnerup B, Pharmacotherapy P. Recommendations for pharmacologic therapy of neuropathic pain. 4th Ed. *Elsevier*, 2018. doi:10.1016/B978-0-323-40196-8.00050-4
- Hidayati HB, Machfoed MH, Kuntoro, Subadi I, Khaerunnisa S, Widjiati. Increase in the glutamate transporter 1 and time withdrawal latency following wet cupping therapy in chronic constriction injury in rats. *Anaesthesia, Pain Intensive Care*. 2021;25(1):48-54. doi:10.35975/apic.v25i1.1441
- Hidayati H. Carbamazepine as pain treatment of trigeminal neuralgia. *JPHV (J Pain, Vertigo Headache)*. 2020;1(2):37-41. doi:10.21776/ub.jphv.2020.001.02.4
- Chandra Imelda N, Baktir F, Hidayati HB, Basuki M. Updates in the management of guillain barre syndrome. *Anesth, Pain Intensive Care*. 2018;22(1):S54-S57. doi:10.35975/apic.v22i1.1102
- Rana NRE, Awalia, Hernaningsih Y, Hidayati HB. Manifestasi neuropsikiatrik pada lupus eritematosus sistemik di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Neurona*. 2019;36(4):293-98.
- Ilmanita D, Hidayati HB. Tricyclic antidepressants in chronic low back pain: A review. *J Islamic Pharm*. 2019;4(2):21-6. doi:10.18860/jip.v4i2.8217
- Hidayati HB, Machfoed HM, Kutoro, Soetoyo, Santoso B, Utomo B. Bekam sebagai terapi alternatif untuk nyeri (cupping as a pain alternative). *Neurona*. 2019;36(2):148-56.
- Setianti AR, Hidayati HB. Effectiveness of triamcinolone and lidocaine in patient with piriformis syndrome: a case series. *Pharmaceutical Journal Indonesia*. 2019;5(1):31-5.
- Kadariusman TA, Badriyah Hidayati H, Sugianto P. Profil of analgesic drugs administration for carpal tunnel syndrome in Dr. Soetomo general hospital Surabaya. *JUKTA*. 2019;10(1):1-4. doi:10.20473/jukta.V10I12019.1-4
- Kurniawati N, Suharjanti I, Hamdan M, Rahardjo JE, Ardiansyah D, Hidayati HB. Efficacy of acetaminophen plus amitriptyline compared to acetaminophen to reduce pain intensity in nonspecific chronic lower back pain. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2020;14(2):1819-25. doi:10.37506/ijfimt.v14i2.3202
- Dureja GP, Iyer RN, Das G, Ahdal J, Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *J Pain Res*. 2017;10:709-36. doi:10.2147/JPR.S128655
- Saeed T, Nasrullah M, Ghafoor A, Shahid R, Islam N, Khattak MU, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults : a 12-week, open-label, multicenter study. *Int J Gen Med*. 2014;4(7):339-43.
- Hidayati HB, Sugianto P, Khotib J, Ardianto C, Kuntoro, Machfoed MH. Pengukuran tingkah laku pada model nyeri neuropatik perifer. Tikus dengan CCI (chronic constriction injury). *Neurona*. 2018;35(3):209-14.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(2):81-91. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.05.005
- Cohen K, Shinkazh N, Frank J, Israel I, Fellner C. Pharmacological Treatment Of Diabetic Peripheral Neuropathy. *P T*. 2015;40(6):372-88.
- Schreiber AK, Nones CFM, Ceis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(3):432-44. doi:10.4239/wjcd.v6.i3.432
- Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy : Epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40(6):828-49. doi:10.1016/j.clinthera.2018.04.001
- Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. *Medicine*. 2015;43(1):26-32. doi:10.1016/j.mpmed.2014.10.013
- Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):151-8.
- Marcum ZA, Duncan NA, Makris UE. Pharmacotherapies in geriatric chronic pain management. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(4):705-24. doi:10.1016/j.cger.2016.06.007
- Hanewinkel R, Ikram MA, Doorn PA Van. Peripheral neuropathies. Vol 138. 1st ed. *Elsevier BV*. 2016. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X
- Dimachkie MM, Barohn RJ. Peripheral neuropathies. Vol 2. *Elsevier Ltd*. 2015. 857-88p. doi:10.1016/B978-0-12-802653-3.00104-4
- Chill V, McCorry D, Soryal I, Rajabally YA. Newer anti-epileptic drugs, vitamin status and neuropathy : A cross-sectional analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(1-2):62-6. doi:10.1016/j.neuro.2016.09.008
- Petropoulos IN, Javed S, Azmi S, Khan A, Ponirakis G, Malik RA. Diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy in the Middle East and North Africa (MENA) region : Much work needs to be done. *J Taibah Univ Med Sci*. 2016;11(4):284-94. doi:10.1016/j.jtumed.2016.06.002

26. Rosen JD, Fostini AC, Yosipovitch G. Diagnosis and management of neuropathic itch. *Dermatol Clin*. 2018. doi:10.1016/j.det.2018;36(3):213-24.02.005
27. Lee JTC, Shanina I, Chu YN, Horwitz MS, Johnson JD. Carbamazepine, a beta-cell protecting drug, reduces type 1 diabetes incidence in NOD mice. *Sci Rep*. 2018;15(1):1-9. doi:10.1038/s41598-018-23026-w
28. Montero AA, Camerero CIS, García CG. Revista Española de Anestesiología y Reanimación Emerging therapies in clinical development and new contributions for neuropathic pain &. *Rev Española Anestesiología Y Reanimación (English ed)*. 2019;66(6):324-34. doi:10.1016/j.redare.2019.02.004
29. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies : clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(5):269-81. doi:10.1038/ncpendmet0142
30. Montero AA, Camerero CIS, García CG. Revista Española de Anestesiología y Reanimación Emerging therapies in clinical development and new contributions for neuropathic pain &. *Rev Española Anestesiología Y Reanimación (English ed)*. 2019;66(6):324-34. doi:10.1016/j.redare.2019.02.004
31. Beckett RD, Klemke N, Bessesen M, Ray SD. Antiepileptics. *Side Eff Drugs Annu*. 2017;39:91-106. doi:10.1016/bs.seda.2017.07.009
32. Spoelhof B, Freundak L, Kiehle N, Martinelli A, Lara LR. Antiepileptics: Side effects of drugs annual. *Elsevier B V*. 2016;38(16):55-70. doi:10.1016/bs.seda.2016.07.013

LAMPIRAN



Gambar 1. Mekanisme nyeri dan obat anti nyeri. Obat antiepileptik seperti KBZ dapat menurunkan nyeri melalui kanal Na⁺ dan menghambat pertukaran Na⁺ melalui serabut Aδ. Antikonvulsan KBZ mempotensiasi GABA, menghambat saluran Na⁺ dan Ca²⁺ dan menghambat reseptor NMDA dan reseptor α-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid. SHT: 5-hydroxytryptamine; AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid; CR: controlled release; GABA: γ-aminobutyric acid; NMDA: N-methyl-D-aspartate; SNRIs: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; TCA: tricyclic antidepressants.²⁹